



Петрова Е.Б.^{1,2} ✉, Огурцова С.Э.³, Бельская М.И.², Колядко М.Г.², Русских И.И.²,
Статкевич Т.В.¹, Кожемяко М.В.⁴, Митьковская Н.П.^{1,2}

¹ Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь

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

³ Институт биоорганической химии Национальной академии наук Беларуси,
Минск, Беларусь

⁴ Минский городской клинический эндокринологический центр, Минск, Беларусь

Индексы системного воспаления, взаимосвязь с биологическими маркерами раннего сосудистого старения и масштабами атеросклеротического поражения коронарного и прецеребрального бассейнов у бессимптомных пациентов трудоспособного возраста с субклиническим гипотиреозом

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: Петрова Е.Б. – концепция и дизайн исследования, сбор материала, обработка, написание текста; Бельская М.И., Кожемяко М.В., Статкевич Т.В., Колядко М.Г., Русских И.И. – сбор и обработка материала; Огурцова С.Э. – сбор материала и подготовка текста к печати; Митьковская Н.П. – концепция исследования, анализ полученных данных, редактирование.

Финансирование. 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. Финансовой поддержки со стороны компаний – производителей лекарственных препаратов и медицинского оборудования авторы не получали.

Благодарность: авторы выражают 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 г. Минска, Минского городского клинического эндокринологического центра, Солигорской центральной районной больницы, поликлиники ОАО «Беларуськалий» за помощь в наборе пациентов.

Подана: 03.09.2024

Принята: 09.12.2024

Контакты: katrin.sk-81@tut.by

Резюме

Введение. Изучению предикторов раннего развития, особенностей течения и клинических исходов атеросклероза у пациентов различных возрастных и этнических групп посвящено большое количество отечественных и зарубежных исследований. Все возрастающий научный и практический интерес вызывает вклад хронического стресса и воспаления в механизмы раннего сосудистого старения, оценка кардиоваскулярных рисков и прогнозирование течения атеросклероз-ассоциированных осложнений у коморбидных пациентов с помощью легко интерпретируемых, экономически и технически доступных маркеров.



Цель. Оценить индексы системного воспаления (SIRI, AISI, SII, NLR, PLR, MLR), взаимосвязь с биологическими маркерами раннего сосудистого старения и масштабами атеросклеротического поражения коронарного и прецеребрального бассейнов у бессимптомных пациентов трудоспособного возраста с субклиническим гипотиреозом (СГ).

Материалы и методы. Поперечное когортное исследование с анализом данных считающих себя здоровыми 170 лиц трудоспособного возраста (55 мужчин и 115 женщин) с различным гормональным статусом щитовидной железы (ЩЖ): 120 пациентов с СГ (уровень ТТГ $>4,0$ мМЕ/л при нормальных характеристиках свободных фракций тиреоидных гормонов) и 50 пациентов без дисфункции ЩЖ. Всем пациентам, включенным в исследование, выполнены подробный анализ липидограммы, сравнительная оценка рассчитанных на основании лейкоцитарной формулы новых биомаркеров системного воспаления; с целью визуализации атеросклероза – ультразвуковое исследование прецеребральных артерий (УЗИ БЦА) и компьютерная томографическая ангиография сердца (КТ-КАГ). Анализ биологических маркеров раннего сосудистого старения включал определение концентрации теломеразы. Полученные данные интерпретировали как достоверные, а различия между показателями считали значимыми при $p < 0,05$.

Результаты. Комбинированное атеросклеротическое поражение коронарного и прецеребрального бассейнов выявлено у 27,5% ($n=33$) ощущающих себя здоровыми пациентов с СГ против 6,0% ($n=3$) лиц с нормальной функцией ЩЖ ($F=0,057$; $p < 0,001$). Установлена обратная, средней силы взаимосвязь между СГ и количественными значениями теломеразной концентрации ($r=-0,34$; $p < 0,05$). Установлена прямая, средней силы взаимосвязь между индексом системного воспалительного ответа (SIRI) и признаками атеросклеротического ($r=0,48$; $p < 0,05$) многососудистого ($r=0,53$; $p < 0,05$) поражения коронарных артерий, атеросклеротического ($r=0,43$; $p < 0,05$) многососудистого ($r=0,32$; $p < 0,05$) с УЗИ-признаками нестабильности АСБ ($r=0,34$; $p < 0,05$) поражения прецеребральных артерий, мультифокальным атеросклерозом ($r=0,51$; $p < 0,05$). Индекс системного воспаления (SII) слабо коррелировал с выше обозначенными показателями; AISI – совокупный системный индекс воспаления – продемонстрировал прямую, средней силы взаимосвязь с многососудистым поражением двух и более артерий ($r=0,48$; $p < 0,05$) и сочетанным поражением двух изученных коронарного и прецеребрального бассейнов ($r=0,52$; $p < 0,05$).

Заключение. У клинически здоровых пациентов трудоспособного возраста с впервые выявленным субклиническим гипотиреозом выше удельный вес лиц с мультифокальным атеросклерозом коронарного и прецеребрального бассейнов, атерогенез протекает на фоне IIa и IIb типов вторичной гиперлипидемии в сочетании с недостаточностью антиатерогенных ХС-ЛПВП, более низкими значениями концентрации теломеразы (7,9 (6,4–9,6) против 9,6 (7,7–10,2) нг/мл, $U=882,5$; $p < 0,01$) и более высокими среднегрупповыми значениями SIRI и AISI. Новые маркеры системного воспаления (SIRI и AISI) у коморбидных пациентов коррелируют с подтвержденным атеросклерозом и нестабильными характеристиками АСБ, что еще раз свидетельствует о существенном вкладе тиреоидной патологии в воспаление и атерогенез. Полученные данные свидетельствуют о необходимости дальнейшего изучения причинно-следственных связей и разработки унифицированных профилактических алгоритмов вторичных дислипидемий и атеросклероз-ассоциированных кардио- и цереброваскулярных катастроф

у коморбидных пациентов с дисфункцией щитовидной железы. Интерес представляет прогностическая значимость новых биомаркеров системного воспаления как экономически, технически и общедоступного инструмента оценки сосудистого старения и прогноза осложнений у данной категории лиц.

Ключевые слова: щитовидная железа, гипотиреоз, гиперлипидемия, атеросклероз, коронарные артерии, брахиоцефальные артерии, компьютерная томография сердца, активность теломеразы, новые биомаркеры воспаления, индекс системного воспаления (SII), индекс системного воспалительного ответа (SIRI), совокупный индекс системного воспаления (AISI)

Petrova E.^{1,2} ✉, Ogurtsova S.³, Belskaya M.², Kaliadka M.², Russkikh I.², Statkevich T.¹, Kozhemyako M.⁴, Mitkovskaya N.^{1,2}

¹ Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus

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

³ Institute of Bioorganic Chemistry of the National Academy of Sciences of Belarus, Minsk, Belarus

⁴ Minsk City Clinical Endocrinology Center, Minsk, Belarus

Indices of Systemic Inflammation, Interrelation with Biological Markers of Early Vascular Aging and the Severity of Atherosclerosis of the Coronary and Precerebral Arteries in Asymptomatic Patients of Working Age with Subclinical Hypothyroidism

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: Petrova E. – study concept and design, material collection, processing, writing; Belskaya M., Kozhemyako M., Statkevich T., Kaliadka M., Russkikh I. – material collection and processing; Ogurtsova S. – material collection and text editing; Mitkovskaya N. – study concept, data analysis, editing.

Funding. The study was conducted within the Research and Development framework under task 02.32 "Elaborating and implementing a method for predicting atherosclerosis in patients with hypo- and hyperthyroidism" of the subprogram "Cardiology and Cardiac Surgery" under the guidelines of the state scientific and technical program "Scientific and technical support of quality and availability of healthcare services", 2021–2025. The authors did not receive financial support from pharmaceuticals and medical device manufacturers.

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

Submitted: 03.09.2024

Accepted: 09.12.2024

Contacts: katrin.sk-81@tut.by

Abstract

Introduction. A large number of domestic and foreign studies have been devoted to the study of predictors of early onset, course features and clinical outcomes of atherosclerosis in patients of various age and ethnic groups. The contribution of chronic stress and inflammations to the mechanisms of early vascular aging, assessment of cardiovascular



risks and prediction of the course of atherosclerosis-associated complications in comorbid patients using easily interpretable, economically and technically accessible markers are of growing scientific and practical interest.

Purpose. To evaluate indices of systemic inflammation (SIRI, AISI, SII, NLR, PLR, and MLR), their correlation with biological markers of early vascular aging and the severity of atherosclerotic lesions of the coronary and precerebral arteries in asymptomatic patients of working age with subclinical hypothyroidism (SH).

Materials and methods. A cross-sectional cohort study was carried out analyzing data from 170 subjects of working age considering themselves healthy (55 men and 115 women) with different thyroid hormone status: 120 patients with SH (TSH level >4.0 mMU/l with normal characteristics of free fractions of thyroid hormones) and 50 patients without thyroid dysfunction. All patients included in the study underwent a detailed analysis of lipidograms, and a comparative assessment of new biomarkers of systemic inflammation calculated on the basis of the leukocyte formula. In order to visualize atherosclerosis, ultrasound examination of the precerebral arteries (BCA ultrasound) and computed tomographic angiography of the heart (CT-CAG) were performed. The analysis of biological markers of early vascular aging included the determination of telomerase levels. The data obtained were interpreted as reliable, and the differences between the indicators were considered significant at $p<0.05$.

Results. Combined atherosclerotic lesions of the coronary and precerebral arteries were detected in 27.5% ($n=33$) of healthy patients with SH versus 6.0% ($n=3$) of individuals with normal thyroid function ($F=0.057$; $p<0.001$). An inverse, medium-strength correlation between SH and quantitative values of telomerase concentration was established ($r=-0.34$; $p<0.05$). A direct, medium-strength correlation was established between the index of systemic inflammatory response (SIRI) and signs of atherosclerotic ($r=0.48$; $p<0.05$) multivessel ($r=0.53$; $p<0.05$) lesions of the coronary arteries, atherosclerotic ($r=0.43$; $p<0.05$) multivessel ($r=0.32$; $p<0.05$) lesions of the precerebral arteries with ultrasound signs of instability of ACB ($r=0.34$; $p<0.05$), multifocal atherosclerosis ($r=0.51$; $p<0.05$). The index of systemic inflammation (SII) was weakly correlated with the above indicators; AISI – the aggregate index of systemic inflammation – demonstrated a direct, medium-strength relationship with a multivessel lesion of two or more arteries ($r=0.48$; $p<0.05$) and a combined lesion of both studied coronary and precerebral arterial basins ($r=0.52$; $p<0.05$).

Conclusion. In clinically healthy patients of working age with newly diagnosed subclinical hypothyroidism, the proportion of subjects with multifocal atherosclerosis of the coronary and precerebral arterial basins is higher; the atherogenesis occurs in association with types IIa and IIb of secondary hyperlipidemia in combination with antiatherogenic HDL-C insufficiency, lower telomerase levels (7.9 (6.4–9.6) vs. 9.6 (7.7–10.2) ng/ml, $U=882.5$; $p<0.01$) and higher group averages of SIRI and AISI. New markers of systemic inflammation (SIRI and AISI) in comorbid patients correlate with confirmed atherosclerosis and unstable AP characteristics, further suggesting a significant contribution of thyroid pathology to inflammation and atherogenesis. The data obtained indicate the need for further investigation of cause-and-effect relationships and elaboration of unified preventive algorithms for secondary dyslipidemia and atherosclerosis-associated cardio- and cerebrovascular catastrophes in comorbid patients with thyroid dysfunction. Of interest is the prognostic significance of new biomarkers of systemic inflammation as

an economically, technically and publicly available tool for assessing vascular aging and predicting complications in this category of individuals.

Keywords: thyroid gland, hypothyroidism, hyperlipidemia, atherosclerosis, coronary arteries, brachiocephalic arteries, computed tomography of the heart, telomerase activity, new biomarkers of inflammation, systemic inflammation index (SII), systemic inflammatory response index (SIRI), aggregate index of systemic inflammation (AISI)

■ ВВЕДЕНИЕ

Несмотря на достижения отечественного и зарубежного здравоохранения, атеросклероз-ассоциированные болезни системы кровообращения (БСК) занимают лидирующие позиции в структуре инвалидизации и общей смертности во всем мире. На ишемическую болезнь сердца (ИБС) и инсульт приходится 16% и 11% от общего числа смертей соответственно. За последние 20 лет наибольший рост смертности пришелся именно на эти заболевания. К 2019 г. смертность от БСК достигла 8,9 млн случаев в год [1]. Согласно данным Национального статистического комитета Республики Беларусь (раздел «Национальная платформа представления отчетности по показателям Целей устойчивого развития Республики Беларусь») стартовая позиция по показателю «Смертность от сердечно-сосудистых заболеваний» по республике в целом составила 753,9 на 100 000 населения. В общей структуре смертности на долю этих заболеваний в стране приходится 53,8% [2].

Изучению предикторов раннего развития, особенностей течения и клинических исходов атеросклероза у пациентов различных возрастных и этнических групп посвящено большое количество отечественных и зарубежных изысканий. Благодаря междисциплинарному подходу установлено, что атеросклероз развивается вследствие множества генетически детерминированных разнообразных молекулярно-клеточных дефектов, а также приобретенных нарушений метаболизма липидов. Выдвигаются различные варианты инициации атеротромбоза и их сочетания: теория липопротеидной инфильтрации; нервно-метаболическая; дисфункции эндотелия, аутоиммунная; моноклональная, вирусно-бактериальная, генетическая и др. [3–6]. Но единой теории возникновения дислипидемии и механизмов, потенцирующих атеросклероз, по сей день не существует. Все чаще в медицинском сообществе обсуждается проблема первичного вклада коморбидных состояний в атерогенез.

Продуктом атерогенеза и субстратом развития БСК является атеросклеротическая бляшка (АСБ), состоящая из липидов, кальцинированных участков, некротического ядра, гладкомышечных, эндотелиальных, иммунных и пенистых клеток. По мере увеличения объема она вызывает сужение просвета артерии и способствует хроническому нарушению полноценного кровотока, а в случае прогрессирования процесса и/или активации триггерных механизмов – фиброзная покрывка бляшки истончается и может разорваться, активируя коагуляционный каскад крови, агрегацию тромбоцитов с образованием тромба, блокирующего просвет сосуда с появлением характерных клинических проявлений острой ишемии [4].

Не менее значимым для клиницистов, помимо локализации и масштабов атеросклеротического поражения, являются характеристики стабильности и нестабильности АСБ. Стабильные бляшки характеризуются толстой, плотной фиброзной



покрышкой, богатой коллагеном, медленным ростом в течение многих лет, зачастую без значимого влияния на кровоснабжение. Нестабильные бляшки отличаются тонкой фиброзной капсулой, признаками активного воспаления с инфильтрацией фиброзной покрышки макрофагами, активированными Т-клетками и тучными клетками, крупным липидным ядром, участками микрокальциноза, кровоизлияниями в ядро и потенциальной угрозой повреждения [4].

Преждевременное биологическое старение вносит свой неутешительный вклад в атерогенез. Ряд клинических исследований продемонстрировали присутствие в стабильных АСБ лишь небольшого количества старых клеток, в то время как в осложненных атеросклеротических бляшках наблюдалось депонирование сенесцентного материала, способного к синтезу ассоциированного со старением секреторного фенотипа (senescence associated secretory phenotype, SASP) и активации механизмов хронического воспаления [4, 7]. Согласно данным ряда наблюдений, снижение теломеразной активности может быть одной из причин развития прогностически неблагоприятных сосудистых изменений [8]. Высокая теломеразная активность, независимо от длины теломер, играет протективную роль в отношении профилактики сердечно-сосудистых событий, сохраняя структурно-функциональный баланс эндотелия, ингибируя патологическую гиперэкспрессию белков, связанных со старением гладкомышечных клеток [9]. Открытым остается вопрос о вкладе в формирование синдрома раннего сосудистого старения ряда коморбидных состояний, в том числе широко распространенной во всем мире патологии щитовидной железы [10].

Результаты многих исследований подтвердили прямое и опосредованное влияние манифестного гипотиреоза на течение атеросклероза и развитие кардиоваскулярных осложнений [11]. Но роль субклинического гипотиреоза в формировании гиперлипидемии и атерогенеза до конца не изучена. Нет единого представления и четкого диагностического регламента в отношении стратификации кардиоваскулярных рисков у бессимптомных пациентов с коморбидной патологией.

Все возрастающий научный и практический интерес вызывает вклад хронического стресса и воспаления в механизмы раннего сосудистого старения, стратификация кардиоваскулярных рисков и прогнозирование течения атеросклероз-ассоциированных осложнений у коморбидных пациентов с помощью легко интерпретируемых, экономически и технически доступных маркеров острого и хронического воспалительного процесса, повышающих риск сердечно-сосудистых катастроф.

Впервые наличие клеток воспаления – лейкоцитов – в зоне атеросклеротического поражения было описано в 1980 году [12]. Многочисленные экспериментальные работы на мышах и исследование секционного материала умерших от ССЗ дополнили первоначальное представление об изолированном содержании в АСБ макрофагов наличием Т- и В-лимфоцитов, нейтрофилов и дендритных клеток. В ряде работ продемонстрирована роль хронического воспаления в патогенезе атеротромбоза, связь ряда провоспалительных маркеров с рисками ИБС и нарушением мозгового кровообращения: фибриногена, С-реактивного протеина, представителей семейства интерлейкинов, фактора некроза опухоли и др. [13, 14].

В течение последних 5 лет появились публикации, описывающие «новые» биомаркеры системного воспаления: индекс системного воспаления (Systemic Inflammation Index – SII), индекс системного воспалительного ответа (Systemic Inflammation Response Index – SIRI) и совокупный индекс системного воспаления

(Aggregate Inflammation Systemic Index – AISI) [15–17]. Установлена взаимосвязь между SII и рисками сердечно-сосудистых заболеваний, а также смертностью от сердечно-сосудистых причин [18]. Команда ученых под руководством D. Jin (2021 г.) продемонстрировала взаимосвязь SII и SIRI с риском атеросклероза и выраженностью поражения коронарных артерий, преимущества данных индексов по сравнению с такими соотношениями, как NLR, MLR и PLR, SII [19]. Команда D. Hou et al. (2020) показала преимущества SII как независимого фактора риска, связанного с тяжестью или прогнозом инсульта. Y. Zhang et al. (2021) пришли к выводу, что по прогностической способности SIRI превосходит NLR, PLR, LMR и RDW и является многообещающим индикатором воспаления низкой степени для прогнозирования инсульта. Шварц В.А. и соавторы (2024 г.) продемонстрировали прогностическую значимость в отношении развития атеросклероза четырех индексов (SII, SIRI, NLR, MLR и PLR) [3]. Но ни одно из вышеперечисленных исследований не изучало активность «новых» биомаркеров воспаления и их прогностическую значимость в отношении развития атеросклероз-ассоциированных БСК у коморбидных пациентов с дисфункцией щитовидной железы.

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценить индексы системного воспаления (SIRI, AISI, SII, NLR, PLR, MLR), взаимосвязь с биологическими маркерами раннего сосудистого старения и масштабами атеросклеротического поражения коронарного и прецеребрального бассейнов у бессимптомных пациентов трудоспособного возраста с субклиническим гипотиреозом (СГ).

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведено поперечное когортное исследование с анализом данных 170 лиц трудоспособного возраста (55 мужчин и 115 женщин) с различным гормональным статусом щитовидной железы без клинических признаков и анамнеза ИБС и хронической недостаточности мозгового кровообращения (ХНМК).

Скрининг пациентов осуществлялся на этапе первичного выявления тиреоидной патологии врачами-эндокринологами или врачами общей практики. Исключение ишемической болезни сердца и ХНМК проводилось на основании жалоб пациентов, заполнения опросников (модифицированного опросника Роуза, Монреальской шкалы скрининговой оценки когнитивных функций), данных анамнеза и изучения имеющейся медицинской документации.

Критерии не включения/исключения из исследования: клинические признаки хронической ИБС, перенесенный инфаркт миокарда или инсульт в анамнезе, тяжелая стадия артериальной гипертензии и/или невозможность медикаментозно скорректировать цифры артериального давления до целевых значений, ожирение 2–3-й степени, сахарный диабет, иммунодефицитные состояния, онкопатология, заболевания соединительной ткани, терминальная стадия хронических заболеваний печени и почек, употребление психоактивных веществ, недееспособность гражданина вследствие психического расстройства, отказ от участия в исследовании.

Согласно действующему клиническому протоколу «Диагностика и лечение пациентов с заболеваниями щитовидной железы (взрослое население)» (утвержден постановлением Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 21.06.2021

№ 85), действующим клиническим рекомендациям Европейской тиреологической ассоциации по лечению субклинического гипотиреоза (2013) и Американской тиреодологической ассоциации по лечению гипотиреоза (2014), проходило подтверждение и уточнение характера эндокринной патологии. 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 (уровень ТТГ >4,0 мМЕ/л при нормальных характеристиках свободных фракций тиреоидных гормонов) 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). На момент включения в исследование заместительной терапии левотироксином, лечения йодсодержащими или антитиреоидными препаратами, гиполипидемической терапии вышеозначенные лица не получали.

Для исследования атеросклеротического поражения брахиоцефальных артерий применялся линейный датчик 11L-D с частотой 4,5–12 МГц и размером контактной поверхности 12×47 мм, который позволяет визуализировать исследуемые объекты в режиме 2D (В), цветовом доплеровском режиме, режимах импульсно-волнового доплера. Оценивались проходимость, анатомические особенности, скоростные и спектральные доплеровские параметры прецеребрального бассейна, толщина комплекса интима – медиа (КИМ) ОСА, наличие атеросклеротического поражения с характеристикой протяженности атеросклеротического поражения, процента стеноза, состояние поверхности, эхогенность, гетерогенность и признаки кальциноза атеросклеротической бляшки (АСБ).

Таблица 1
Характеристики пациентов с субклиническим гипотиреозом, повышающие сердечно-сосудистые риски*
Table 1
Characteristics of patients with subclinical hypothyroidism that increase cardiovascular risk*

Признак	Субклинический гипотиреоз (n=120)	Эутиреоз (n=50)
Мужчины, % (n)	33,3 (40)	30,0 (15)
Женщины, % (n)	66,7 (80)	70,0 (35)
Возраст, лет	53,27±9,3	49,21±9,07
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)
3-й степени, % (n)	–	–
Ожирение I степени (ИМТ=30–34,9 кг/м²)	30,8 (37)	22,0 (11)
Ожирение II степени (ИМТ=35–39,9 кг/м²)	–	–
Ожирение III степени (ИМТ >40,0 кг/м²)	–	–
Курение, % (n)	10,8 (13)	10,0 (5)
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.

Note: * no statistically significant differences were found in the main characteristics compared to the group without thyroid dysfunction.

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 и прилегающих участков стенки сосуда, или структуру, 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 определяют согласно критериям ECST как отношение исходного интерадвентициального диаметра артерии в месте стеноза к диаметру просвета анализируемой артерии в месте стеноза, представленное в процентах. За ультразвуковые критерии нестабильной АСБ принимают характеристики, полученные при визуальной оценке бляшки в серой шкале: гипо- и анэхогенная структура бляшки, гетерогенная структура бляшки и признаки неровной поверхности АСБ [9, 20].

Компьютерная томография сердца по программе скрининга коронарного кальция проводилась на двухэнергетическом аппарате Siemens SOMATOM Force на протяжении от синусов Вальсальвы до нижней границы сердца, с количеством получаемых срезов 384 (2×192), толщина среза 3,0 мм, напряжение трубки 120 кВ, FoV 25 см, инкремент 1,5 мм, питч 3,2, время ротации 0,25 с. За очаги кальциноза принимали участки плотностью более 130 единиц Хаунсфилда, пороговое значение площади кальцинированного поражения – величину трех смежных пикселей (1,03 мм²). Степень кальциноза коронарных артерий характеризовалась величиной кальциевого индекса (КИ), который рассчитывали по стандартному методу Agatston (Total calcium score AJ-130). С целью контрастного усиления использован неионный низкоосмолярный йодсодержащий рентгеноконтрастный препарат йогексол. Гемодинамически значимым считали уменьшение просвета коронарных сосудов более чем на 50%. Более подробно описание методики и подготовка пациентов к исследованию изложены нами в предшествовавших публикациях [21].

У всех обследуемых оценивали общий клинический анализ крови с подсчетом лейкоцитарной формулы (Micros-60, ABX, Франция). Референтные величины показателей приведены в табл. 2.

Индексы системного воспаления были рассчитаны по следующим формулам [3, 15]:

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

Таблица 2
Общий клинический анализ крови с развернутой лейкоцитарной формулой
Table 2
Complete Blood Count with differential Test (CBC+DIFF)

Параметр	Референтный интервал
Общее число лейкоцитов, 10 ⁹ /л	4,0–9,0
Общее число эритроцитов, 10 ¹² /л	3,8–5,0
Концентрация гемоглобина, г/л	120,0–150,0
Общее число тромбоцитов, 10 ⁹ /л	150,0–450,0
Общее число нейтрофилов сегментоядерных, 10 ⁹ /л	2,0–5,5
Общее число лимфоцитов, 10 ⁹ /л	1,2–3,5
Общее число моноцитов, 10 ⁹ /л	0,08–0,6



- SII (Systemic Inflammation Index) – индекс системного воспаления = количество нейтрофилов × количество тромбоцитов / количество лимфоцитов;
- AISI (Aggregate Inflammation Systemic Index) – совокупный системный индекс воспаления = количество нейтрофилов × количество моноцитов × количество тромбоцитов / количество лимфоцитов;
- отношение нейтрофилов к лимфоцитам (NLR), отношение тромбоцитов к лимфоцитам (PLR) и отношение моноцитов к лимфоцитам (MLR) были рассчитаны, соответственно, как отношения количества нейтрофилов, тромбоцитов и моноцитов к количеству лимфоцитов.

Биохимические показатели липидного спектра определяли на автоматическом биохимическом анализаторе Architect c4000 (Abbott, США). Тип гиперлипидемии согласно классификации ВОЗ (Фредриксон, 1972) определялся на основании данных липидограммы (ОХ, ХС-ЛПВП, ХС-ЛПОНП, ХС-ЛПНП, ЛП(а), хиломикрон):

- гиперлипопротеинемия I типа – повышенное содержание в крови ОХ, триглицеридов и хиломикронов (атерогенность не доказана);
- гиперлипопротеинемия II типа (очень атерогенные типы): IIa тип – избыток ОХ и ХС-ЛПНП; IIb тип – повышены ОХ, ЛПНП, ХС-ЛПОНП и ТГ;
- III тип – повышены ОХ, ТГ, холестерин промежуточной плотности (очень атерогенный тип);
- IV и V тип – повышены ТГ, ХС-ЛПОНП и хиломикроны.

Анализ биологических маркеров раннего сосудистого старения проводился сотрудниками лаборатории фармакологических исследований ГНУ «Институт биоорганической химии Национальной академии наук Беларуси». Концентрацию теломеразы определяли с помощью набора Human TE (Telomerase) ELISA Kit (Elabscience) в соответствии с инструкцией производителя. В работе задействована микроплата ELISA, изначально покрытая антителом, специфичным к теломеразе человека. Принцип работы набора – использование «сэндвич»-варианта иммуноферментного анализа. Концентрацию ТЕ рассчитывали по многоточечной калибровке, построенной от 10 до 0,16 нг/мл путем последовательных разведений стандартного раствора. Значения оптической плотности были пропорциональны концентрациям ТЕ человека [8].

Обработка полученных данных проводилась с использованием статистических пакетов Excel, Statistica (версия 10.0, StatSoft, Inc., USA). Статистическое описание количественных характеристик производилось в зависимости от вида их распределения. Для выборок с нормальным распределением применялся расчет среднего значения (M) и ошибки репрезентативности (m). В случае статистической обработки количественных признаков, имеющих распределение, отличное от нормального, а также качественных порядковых признаков указывали медиану (Me) и межквартильный размах (25-й – 75-й процентиля). Сопоставление межгрупповых данных по количественному признаку проводилось при помощи критерия Стьюдента (t) с соблюдением условия нормального распределения признака в обеих группах или U -критерия Манна – Уитни при распределении признака в группах, отличном от нормального. С целью сравнения групп по качественным признакам использовали анализ частоты встречаемости признака согласно критерию соответствия (χ^2) либо точному критерию Фишера (F). Для определения обоюдного влияния двух признаков был выполнен 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 больше 95% ($p < 0,05$).

■ РЕЗУЛЬТАТЫ

Анализ показателей липидограммы (табл. 3) продемонстрировал статистически значимо выше среднегрупповые значения: ОХ ($5,7 \pm 0,12$ ммоль/л против $5,09 \pm 0,10$ ммоль/л; при $p < 0,05$), ХС-ЛПНП ($3,98 \pm 0,02$ ммоль/л против $3,05 \pm 0,13$ ммоль/л; при $p < 0,01$), ТГ ($1,39 \pm 0,07$ ммоль/л против $1,03 \pm 0,10$ ммоль/л; при $p < 0,01$), индекса атерогенности ($3,33 \pm 0,11$ против $2,68 \pm 0,16$; при $p < 0,05$), уровня АпоВ ($1,18 \pm 0,04$ против $0,99 \pm 0,02$; при $p < 0,05$) и значений отношения АпоВ/АпоА1 ($0,77 \pm 0,03$ против $0,61 \pm 0,02$; при $p < 0,05$). Вместе с тем среднегрупповые значения проатерогенных ХС-ЛПВП в группе пациентов с субклиническим гипотиреозом составили $1,33 \pm 0,11$ ммоль/л против $1,48 \pm 0,06$ ммоль/л в группе пациентов без дисфункции ЩЖ; $p < 0,05$.

Согласно рекомендованному ВОЗ классификационному подходу к гиперлипидемиям (D. Fredrickson, 1967) [4], у считающих себя клинически здоровыми пациентов с субклиническим гипотиреозом удельный вес лиц с прогностически неблагоприятным атерогенным типом гиперлипидемии был статистически значимо выше в сравнении с группой без дисфункции щитовидной железы: $91,7\%$ ($n=110$) против $68,0\%$ ($n=34$) ($\chi^2=15,26$; $p < 0,001$). Из них IIa тип гиперлипидемии диагностирован у $66,7\%$ ($n=80$) против $56,0\%$ ($n=28$) ($\chi^2=4,15$; $p < 0,05$), IIb тип гиперлипидемии – у $25,0\%$ ($n=30$) пациентов с гипофункцией ЩЖ против $12,0\%$ ($n=6$) ($\chi^2=4,60$ $p < 0,05$) пациентов без патологии ЩЖ соответственно (рис. 1).

Сравнительная оценка уровней биомаркеров системного воспаления, рассчитанных на основании лейкоцитарной формулы, у бессимптомных пациентов с субклиническим гипотиреозом и без патологии щитовидной железы представлена в табл. 4. В группе пациентов с субклиническим гипотиреозом выше были расчетные

Таблица 3
Характеристики липидограммы включенных в исследование пациентов с субклиническим гипотиреозом
Table 3
Characteristics of the lipid spectrum of the patients with subclinical hypothyroidism included in the study

	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	$1,33 \pm 0,11$	$1,48 \pm 0,06$	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 – аполипротеины низкой и высокой плотности.

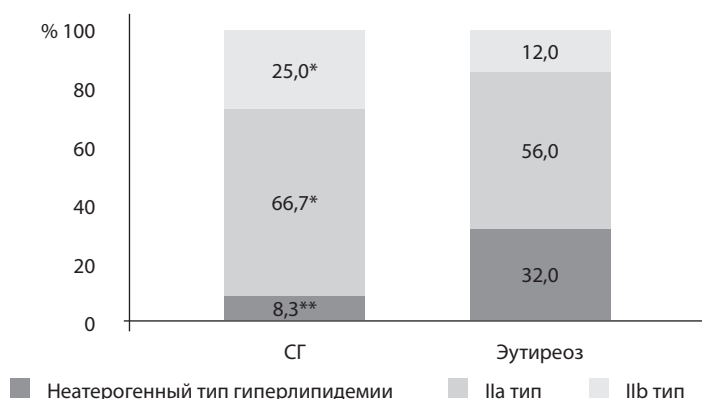


Рис. 1. Структура гиперлипидемии у пациентов с субклиническим гипотиреозом (СГ)

Примечания: * достоверность различия показателей при сравнении с группой без нарушения функции ЩЖ, при $p < 0,05$; ** при $p < 0,001$.

Fig. 1. Structure of hyperlipidemia in patients with subclinical hypothyroidism

Notes: * statistical significance in indicators when compared with the group without thyroid dysfunction at $p < 0,05$; ** at $p < 0,001$.

показатели: отношения моноцитов к лимфоцитам – 0,3 (0,19–0,35) против 0,2 (0,15–0,25) ($U=1256,5$; $p < 0,01$), индекс системного воспалительного ответа – 0,9 (0,6–1,2) против 0,7 (0,4–0,9) ($U=1282,0$; $p < 0,01$) и совокупный системный индекс воспаления – 212,3 (142,3–289,8) против 139,5 (105,5–203,9) ($U=1307,5$; $p < 0,01$).

Установлено, что пороговые уровни, ассоциированные с атеросклерозом, составляют: для SIRI $> 1,05$, для SII > 368 , для AISI > 248 [3]. В группе пациентов с субклиническим гипотиреозом удельный вес лиц с SIRI $> 1,05$ составил 46,7% ($n=56$) против 8,0% ($n=4$) ($\chi^2=23,11$; $p < 0,001$); SII > 368 – 50,0% ($n=60$) против 30,0% ($n=15$) ($\chi^2=10,29$; $p < 0,01$) и AISI > 248 составил 36,7% ($n=44$) против 8,0% ($n=4$) лиц без дисфункции щитовидной железы ($\chi^2=14,31$; $p < 0,01$).

По данным КТ-коронарографии в группе пациентов с субклиническим гипотиреозом значение общего КИ, рассчитанного по методу Agatston, было статистически значимо выше результата лиц в группе с нормальным гормональным статусом щитовидной железы: 128,0 (0–141,0) против 0 (0–5,0) ($p < 0,05$). Наличие признаков атеросклеротического поражения коронарного бассейна при контрастном усилении зафиксировано у 49,4% ($n=41$) обследованных лиц с субклиническим гипотиреозом 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 субклиническим гипотиреозом 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 дисфункцией щитовидной железы. Многососудистое атеросклеротическое поражение (2 и более) коронарных артерий выявлено у 36,1% ($n=30$) лиц с субклиническим гипотиреозом против 3,2% ($n=1$) у лиц с нормальным гормональным статусом ($F=0,108$; $p < 0,001$).

Таблица 4
Сравнительная оценка уровней биомаркеров системного воспаления у бессимптомных пациентов с субклиническим гипотиреозом
Table 4
Comparative assessment of systemic inflammatory biomarker levels in asymptomatic patients with subclinical hypothyroidism

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
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
Лимфоциты, 10 ⁹ /л	1,2–3,5	1,8 (1,5–2,2)	2,0 (1,6–2,4)	1897,5	0,492
Нейтрофилы/лимфоциты	0,8–3,8	1,8 (1,4–2,3)	1,6 (1,4–2,1)	1685,5	0,109
Тромбоциты/лимфоциты	65,0–246,0	117,1 (98,3–151,5)	122,8 (108,7–141,8)	1962,5	0,684
Моноциты/лимфоциты	0,16–0,24	0,3 (0,19–0,35)	0,2 (0,15–0,25)	1256,5	0,001
SIRI	<1,05	0,9 (0,6–1,2)	0,7 (0,4–0,9)	1282,0	0,001
SII	<368,0	400,0 (294,8–541,6)	354,6 (263,8–451,8)	1672,0	0,096
AI SI	<248,0	212,3 (142,3–289,8)	139,5 (105,5–203,9)	1307,5	0,001

Примечания: SIRI – индекс системного воспалительного ответа; SII – индекс системного воспаления; AI SI – совокупный системный индекс воспаления.

По данным ультразвукового исследования прецеребральных артерий наличие признаков атеросклеротического поражения 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 субклиническим гипотиреозом 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 признаком 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 субклиническим

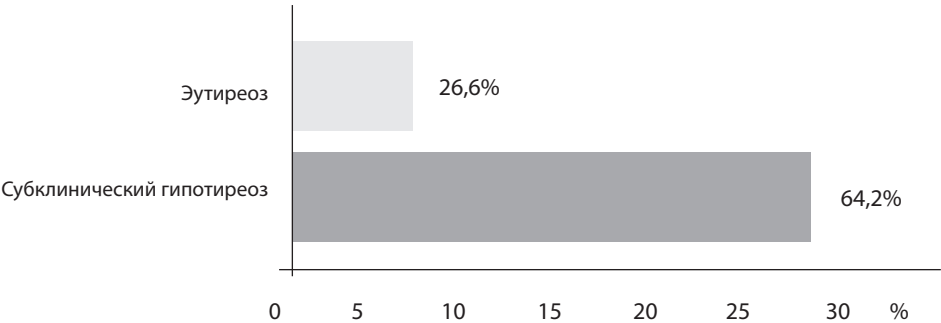


Рис. 2. Доля лиц с комбинированным поражением коронарного и прецеребрального бассейнов, при $p<0,001$
Fig. 2. Proportion of subjects with combined lesions of the coronary and precerebral areas, at $p<0,001$

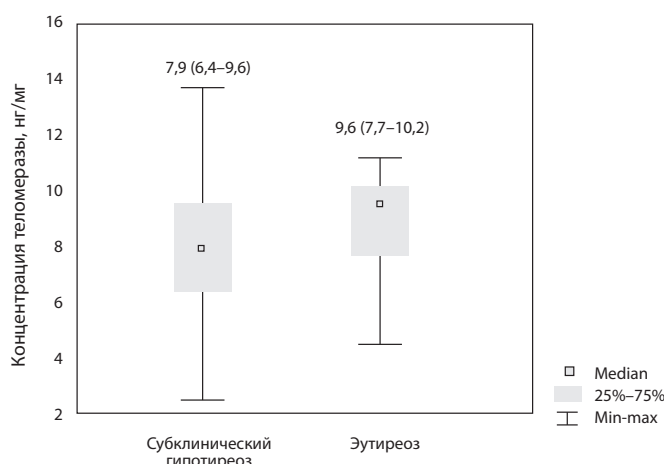


Рис. 3. Среднегрупповая концентрация теломеразы у пациентов с субклиническим гипотиреозом, $p < 0,01$

Fig. 3. Group mean telomerase level telomerase level in patients with subclinical hypothyroidism, $p < 0.01$

гипотиреозом против 6,0% ($n=3$) лиц с нормальной функцией щитовидной железы ($F=0,057$; $p < 0,001$) (рис. 2).

Уровень концентрации теломеразы определяли всем включенным в исследование пациентам: среднегрупповой показатель у лиц с эутиреозом превышал аналогичное значение у пациентов с гипофункцией щитовидной железы (9,6 (7,7–10,2) нг/мл против 7,9 (6,4–9,6) ($U=882,5$; $p < 0,01$)) (рис. 3).

Установлена прямая, средней силы корреляционная взаимосвязь между лабораторно подтвержденным субклиническим гипотиреозом 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 ($r=0,49$; $p < 0,05$), многососудистого поражения прецеребрального бассейна ($r=0,43$; $p < 0,05$) по данным УЗИ БЦА. Установлена обратная, средней силы корреляционная взаимосвязь между лабораторно подтвержденным СГ и количественными значениями теломеразной концентрации ($r=-0,34$; $p < 0,05$).

Анализ взаимосвязи между уровнями биомаркеров системного воспаления, величиной ТТГ, наличием и масштабами атеросклеротического поражения коронарных и прецеребральных артерий у пациентов обследованных групп представлен в табл. 5.

Установлена прямая, средней силы корреляционная взаимосвязь между уровнем ТТГ и MLR ($r=0,32$; $p < 0,05$), SIRI ($r=0,38$; $p < 0,05$), признаками атеросклеротического поражения коронарного и/или прецеребрального бассейнов ($r=0,45$; $p < 0,05$). Установлена прямая, средней силы корреляционная взаимосвязь между рассчитанным на основании лейкоцитарной формулы индексом системного воспалительного ответа (SIRI) и признаками атеросклеротического ($r=0,48$; $p < 0,05$) многососудистого ($r=0,53$; $p < 0,05$) поражения коронарных артерий, атеросклеротического ($r=0,43$; $p < 0,05$)

Таблица 5
Взаимосвязь между уровнями биомаркеров системного воспаления, величиной ТТГ, наличием и масштабами атеросклеротического поражения коронарных и прецеребральных артерий у пациентов обследованных групп, при $p < 0,05$
Table 5
Correlation between levels of biomarkers of systemic inflammation, TSH values, and presence and extent of atherosclerotic lesions of the coronary and precerebral arteries in patients of the examined groups ($p < 0.05$)

Признак	ТТГ, ммоль/л	КТ-КАГ наличие АСБ	КТ-КАГ многососудистое поражение	КТ-КАГ АСБ >50%	БЦА АСБ	БЦА многососудистое поражение	БЦА нестабильные АСБ	Сочетанное атеросклеротическое поражение БЦА + КТ-КАГ
NLR	0,25	0,28	0,35	0,22	0,25	0,15	0,20	0,24
MLR	0,32	0,38	0,42	0,23	0,36	0,23	0,31	0,38
SIRI	0,38	0,48	0,53	0,33	0,43	0,32	0,34	0,51
SII	0,16	0,33	0,30	0,20	0,18	0,08	0,11	0,27
АISI	0,27	0,53	0,48	0,28	0,37	0,24	0,28	0,52
ТТГ, ммоль/л	–	0,34	0,38	0,10	0,49	0,43	0,23	0,45

Примечания: SIRI – индекс системного воспалительного ответа; SII – индекс системного воспаления; AISI – совокупный системный индекс воспаления; NLR – отношение нейтрофилов к лимфоцитам; MLR – отношение моноцитов к лимфоцитам; ТТГ – тиреотропный гормон, АСБ – атеросклеротическая бляшка, КТ-КАГ – компьютерная ангиография коронарных артерий, БЦА – брахиоцефальные артерии.

многососудистого ($r=0,32$; $p<0,05$) с УЗИ-признаками нестабильности АСБ ($r=0,34$; $p<0,05$) поражения прецеребральных артерий, мультифокальным атеросклерозом ($r=0,51$; $p<0,05$). Индекс системного воспаления (SII) слабо коррелировал с вышеоцененными показателями; AISI – совокупный системный индекс воспаления – продемонстрировал прямую, средней силы взаимосвязь с визуализированным АСБ, многососудистым поражением двух и более коронарных артерий ($r=0,48$; $p<0,05$) и сочетанным поражением двух изученных артериальных бассейнов ($r=0,52$; $p<0,05$).

■ ОБСУЖДЕНИЕ

Изучению триггерных моментов каскада «раннего сосудистого старения», вклада коморбидной патологии в механизмы атерогенеза, особенности течения и развитие клинических исходов у представителей обоего пола, различных возрастных и этнических групп посвящено большое количество публикаций. В фокусе приоритетных направлений отечественного и зарубежного здравоохранения были и остаются вопросы вторичной дислипидемии, развитие атеросклероз-ассоциированных осложнений при эндокринных заболеваниях, в том числе широко распространенной во всем мире патологии щитовидной железы.

Полученные в настоящем исследовании данные свидетельствуют о тенденции к более агрессивному течению атерогенеза у лиц с тиреоидной патологией: комбинированное атеросклеротическое поражение коронарного и прецеребрального бассейнов выявлено у 27,5% ($n=33$) ощущающих себя здоровыми пациентов с СГ против 6,0% ($n=3$) лиц с нормальной функцией ЩЖ ($F=0,057$; $p<0,001$). Установленная взаимосвязь между лабораторно подтвержденным СГ и масштабами атеросклеротического поражения, обратная, средней силы корреляционная взаимосвязь между



лабораторно подтвержденным СГ и количественными значениями теломеразной концентрации ($r=-0,34$; $p<0,05$) подтверждают более быстрое течение процессов «раннего сосудистого старения» у пациентов с коморбидной патологией в сравнении с результатом лиц без дисфункции щитовидной железы.

Научный и практический интерес представляет изучение вклада хронического стресса и воспаления в механизмы раннего сосудистого старения, оценка кардиоваскулярных рисков и прогнозирование течения атеросклероз-ассоциированных осложнений у коморбидных пациентов с помощью легко интерпретируемых, экономически и технически доступных маркеров. Проведенные ранее когортные исследования продемонстрировали, что лейкоциты крови и их виды – лимфоциты, нейтрофилы, моноциты – прямо и опосредованно связаны с повышенным риском развития фатальных и нефатальных сердечно-сосудистых событий (инфаркта, инсульта) [22, 23]. Расчетные показатели, основанные на недорогом и общедоступном методе исследования – общеклиническом анализе крови с определением лейкоцитарной формулы (NLR, PLR и MLR), широко изучались ранее и продолжают изучаться в качестве индексов хронического воспаления по сей день. Их прогностическая ценность в отношении смертности от всех причин и смертности от кардиоваскулярной патологии оказалась выше, чем изолированная оценка активности воспаления по показателю абсолютного уровня лейкоцитов [3, 13, 15, 16].

Изучаемые нами в настоящей работе «новые» биомаркеры воспаления (SII, SIRI и AISI) являются по сути модифицированными индексами на основе тех же лейкоцитарных подтипов клеток. Оценкой их роли в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний и других нозологий заинтересовались относительно недавно, но уже выполнен ряд масштабных исследований по использованию их в качестве инструмента стратификации риска смерти от различных причин. Например, у пациентов с колоректальным раком и раком пищевода по сравнению с NLR, PLR и MLR [3, 15–19].

Li J. с соавторами (2022 год) изучали пациентов с острым коронарным синдромом и ЧКВ, оценили прогностическое значение пяти интегральных гематологических коэффициентов, коррелирующих с иммунным ответом (PLR, NLR, MLR, SII и SIRI), в развитии больших кардиальных событий. Многофакторный анализ Кокса показал, что все проанализированные биомаркеры воспаления выступали независимыми предикторами развития больших кардиальных событий, а SIRI показал лучшие результаты (отношение шансов (ОШ): 3,847 при 95% ДИ: 2,623–5,641, $p<0,001$) [15]. С другой стороны, крупное ретроспективное исследование, выполненное Xia Y. с соавторами (2023) с анализом данных 42 875 человек и сроком динамического наблюдения за ними в течение 20 лет, показало, что пациенты с уровнем SII $>655,56$ имели более высокую смертность от всех причин (ОШ: 1,29 при 95% ДИ: 1,18–1,41) и смертность от БСК (ОШ: 1,33 при 95% ДИ: 1,11–1,59), чем пациенты с уровнем SII $<335,36$. Пациенты с уровнем SIRI $>1,43$ имели более высокий риск смерти от всех причин (ОШ: 1,39 при 95% ДИ: 1,26–1,52) и смерти от ССЗ (ОШ: 1,39; 95% ДИ: 1,14–1,68), чем пациенты с уровнем SIRI $<0,68$. В общей популяции лиц старше 60 лет повышение SII или SIRI было связано с риском смерти от всех причин [3].

Нами установлена прямая, средней силы взаимосвязь между индексом системного воспалительного ответа (SIRI) и признаками атеросклеротического ($r=0,48$; $p<0,05$) многососудистого ($r=0,53$; $p<0,05$) поражения коронарных артерий, атеросклеротического ($r=0,43$; $p<0,05$) многососудистого ($r=0,32$; $p<0,05$) с УЗИ-признаками

нестабильности АСБ ($r=0,34$; $p<0,05$) поражения прецеребральных артерий, мультифокальным атеросклерозом ($r=0,51$; $p<0,05$). Вместе с тем индекс системного воспаления (SII) слабо коррелировал с вышеобозначенными показателями. AISI – совокупный системный индекс воспаления – продемонстрировал прямую, средней силы взаимосвязь с многососудистым поражением двух и более артерий ($r=0,48$; $p<0,05$) и сочетанным поражением двух изученных коронарного и прецеребрального бассейнов ($r=0,52$; $p<0,05$). Полученный в настоящей работе результат был сопоставим с мнением зарубежных коллег: «новые» маркеры системного воспаления взаимосвязаны с подтвержденным атеросклерозом и масштабами поражения [3]. Научный и практический интерес может представлять дополнение имеющихся оценочных шкал кардиоваскулярных рисков (SCORE2/SCORE2-OP, Фрамингемской шкалы, GRACE) вышеупомянутыми расчетными индексами воспаления.

Вместе с тем нами установлена прямая, средней силы корреляционная взаимосвязь между уровнем ТТГ и MLR ($r=0,32$; $p<0,05$), SIRI ($r=0,38$; $p<0,05$), признаками атеросклеротического поражения коронарного и/или прецеребрального бассейнов ($r=0,45$; $p<0,05$), что не может не свидетельствовать в пользу вклада гормонального статуса щитовидной железы в воспалительное звено атерогенеза и формирование осложнений.

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 ремоделирования. В нашей работе 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 ($U=882,5$; $p<0,01$)).

Полученные результаты еще раз убедительно свидетельствуют о необходимости более углубленного изучения причинно-следственных связей и разработки унифицированных профилактических алгоритмов кардио- и цереброваскулярных катастроф у коморбидных пациентов. На примере анализа данных пациентов с субклиническим гипотиреозом подчеркивают нежелательные перспективы выжидательной стратегии в отношении коррекции модифицируемых кардиоваскулярных рисков (артериальной гипертензии, гиперлипидемии и др.) у бессимптомных пациентов с коморбидной патологией, особенно с низким и умеренным, согласно традиционным оценочным шкалам, риском раннего сосудистого старения и развития сердечно-сосудистых катастроф.

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

У клинически здоровых пациентов трудоспособного возраста с впервые выявленным субклиническим гипотиреозом выше удельный вес лиц с мультифокальным атеросклерозом коронарного и прецеребрального бассейнов, атерогенез протекает на фоне IIa и IIb типов вторичной гиперлипидемии в сочетании с недостаточностью антиатерогенных ХС-ЛПВП, более низкими значениями концентрации теломеразы (7,9 (6,4–9,6) против 9,6 (7,7–10,2) нг/мл, $U=882,5$; $p<0,01$) и более высокими среднegrupповыми значениями SIRI и AISI. Новые маркеры системного воспаления (SIRI и

AISI) у коморбидных пациентов коррелируют с подтвержденным атеросклерозом и нестабильными характеристиками АСБ, что еще раз свидетельствует о существенном вкладе тиреоидной патологии в воспаление и атерогенез. Полученные данные свидетельствуют о необходимости дальнейшего изучения причинно-следственных связей и разработки унифицированных профилактических алгоритмов вторичных дислипидемий и атеросклероз-ассоциированных кардио- и цереброваскулярных катастроф у коморбидных пациентов с дисфункцией щитовидной железы. Интерес представляет прогностическая значимость новых биомаркеров системного воспаления как экономически, технически и общедоступного инструмента оценки сосудистого старения и прогноза осложнений у данной категории лиц.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. European Health Information Gateway. World Health Organization. Available at: <https://gateway.euro.who.int/en/>
2. National Statistical Committee of the Republic of Belarus Available at: <https://www.belstat.gov.by/>
3. Shvarts V., Talibova S., Sokolskaya M., et al. Association of novel biomarkers of systemic inflammation with atherosclerosis and its severity. *Russian Journal of Cardiology*. 2024;29(8):6025. doi: 10.15829/1560-4071-2024-6025 (in Russian)
4. Sergienko I., Ansheles A., Kukharchuk V. *Dyslipidemia, atherosclerosis and ischemic heart disease: genetics, pathogenesis, phenotypes, diagnostics, therapy, comorbidity*. Moscow, 2020:295. (in Russian)
5. Barbarash N., Semjonov V., Samorodskaya I. et al. Comorbidity in coronary heart disease patients undergoing bypass grafting: an experience of two surgery centers. *Russian Journal of Cardiology*. 2017; 22(3):6–13. (in Russian)
6. Mamedov M., Karimov A. Secondary hyperlipidemia: features of manifestation in various somatic diseases. *Russian Journal of Preventive Medicine and Public Health*. 2021;24(3):105–110. (in Russian)
7. Borodkina A., Deryabin P., Giukova A., Nikolsky N. «Social life» of senescent cells: what is sasp and why study it? *Acta Naturae*. 2018;10;1(36):4–15. doi: 10.32607/20758251-2018-10-1-4-14
8. Petrova E., Shishko O., Ogurtsova S. Telomerase activity, hyperlipidemia and features of atherosclerotic lesions of the brachiocephal arteries in asymptomatic patients of working age with subclinical hypothyroidism. *Doctor.ru*. 2024;23(4):45–53. doi: 10.31550/1727-2378-2024-23-4-45-53. (in Russian)
9. Touboul P.J., Hennerici M.G., Meairs So 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
10. 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/Pl.2022.14.6.010 (in Russian)
11. Visseren F.L.J., Mach F., Smulders Y.M. et al. 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). *Eur Heart J*. 2021;42(Issue 34):3227–3337. doi: 10.1093/eurheartj/ehab484
12. Gerrity R.G., Naito H.K., Richardson M., Schwartz C.J. Dietary induced atherogenesis in swine. Morphology of the intima in prelesion stages. *Am J Pathol*. 1979;95:775–792.
13. Mallat Z., Taleb S., Ait-Oufella H., Tedgui A. The role of adaptive T- cell immunity in atherosclerosis. *J Lipid Res*. 2009;50(Suppl):364–369. doi: 10.1194/jlr.R800092-JLR200
14. Ezhov M., Kukharchuk V., Sergienko I. et al. Disorders of lipid metabolism. Clinical Guidelines 2023. *Russian Journal of Cardiology*. 2023;28(5):5471. doi: 10.15829/1560-4071-2023-5471 (in Russian)
15. Li J., He D., Yu J., et al. Dynamic Status of SII and SIRI Alters the Risk of Cardiovascular Diseases: Evidence from Kailuan Cohort Study. *J Inflamm Res*. 2022;15:5945–5957. doi: 10.2147/JIR.S378309
16. Erdogan M., Erdöl M.A., Öztürk S., Durmaz T. Systemic immune-inflammation index is a novel marker to predict functionally significant coronary artery stenosis. *Biomark Med*. 2020;14(16):1553–61. doi: 10.2217/bmm-2020-0274
17. Liu Y., Ye T., Chen L. et al. Systemic immune-inflammation index predicts the severity of coronary stenosis in patients with coronary heart disease. *Coron Artery Dis*. 2021;32:715–720. doi: 10.1097/MCA.0000000000001037
18. Yang Y.L., Wu C.H., Hsu P.F. et al. Systemic immune- inflammation index (SII) predicted clinical outcome in patients with coronary artery disease. *Eur J Clin Invest*. 2020;50(5):e13230. doi: 10.1111/eci.13230
19. Jin Z., Wu Q., Chen S. et al. The Associations of Two Novel Inflammation Indexes, SII and SIRI with the Risks for Cardiovascular Diseases and All-Cause Mortality: A Ten-Year Follow-Up Study in 85,154 Individuals. *J Inflamm Res*. 2021;18(14):131–140. doi: 10.2147/JIR.S283835. eCollection 2021.
20. Bukhovets I., Maksimova A., Plotnikov M. et al. Quantification of arterial and venous blood flow parameters in patients with carotid atherosclerosis before and after carotid endarterectomy. *The Siberian Medical Journal (Tomsk)*. 2016;31(3):44–49. (in Russian)
21. Petrova E., Shishko O., Rusak T. et al. Dyslipidemia and coronary atherosclerosis in asymptomatic patients with subclinical hypothyroidism. *Cardiology in Belarus*. 2023;15(4):472–484. doi: 10.34883/Pl.2023.15.4.004 (in Russian)
22. Nozadze D., Rvacheva A., Kaznacheeva E., Sergienko I. Monocytes in the development and destabilization of atherosclerotic plaques. *Journal of Atherosclerosis and Dyslipidemias*. 2012;3(8):25–36. (in Russian)
23. Kazakova M., Vysotskaya K., Mitkovskaya N. The role of inflammation in the pathogenesis of atherosclerosis. *Emergency Cardiology and Cardiovascular Risks*. 2022;6(2):1707–1713. doi: 10.51922/2616-633X.2022.6.2.1707 (in Russian)