



Петрова Е.Б.^{1,2} ✉, Митьковская Н.П.^{1,2}

¹ Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь

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

Активность матриксной металлопротеиназы-9 и тканевого ингибитора металлопротеиназ 1-го типа у бессимптомных пациентов с субклиническим гипотиреозом и коронарным атеросклерозом

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: Петрова Е.Б. – концепция и дизайн исследования, сбор материала, обработка, написание текста, подготовка текста; 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.

Благодарности: авторы выражают благодарность администрации и сотрудникам Республиканского научно-практического центра «Кардиология»; кафедры кардиологии и внутренних болезней Белорусского государственного медицинского университета; 4-й городской клинической больницы имени Н.Е. Савченко, Городской клинической больницы скорой медицинской помощи г. Минска, Минского городского клинического эндокринологического центра за помощь в наборе пациентов.

Подана: 11.01.2025

Принята: 14.02.2025

Контакты: katrin.sk-81@tut.by

Резюме

Введение. Все возрастающий научный и практический интерес вызывает вклад дисфункции щитовидной железы (ЩЖ) в процессы ремоделирования сосудистой стенки, инициации/поддержания хронического воспаления в патогенезе атеросклеротического повреждения сосудистого русла, оценка кардиоваскулярных рисков и прогнозирование атеросклероз-ассоциированных осложнений у коморбидных пациентов с эндокринной патологией.

Цель. Оценить показатели матриксной металлопротеиназы-9 (ММР-9) и тканевого ингибитора металлопротеиназ 1-го типа (TIMP-1), установить взаимосвязь между дисфункцией щитовидной железы и маркерами деградации межклеточного матрикса, характеристиками липидного спектра у бессимптомных пациентов с субклиническим гипотиреозом (СГ) и коронарным атеросклерозом.

Материалы и методы. Открытое рандомизированное контролируемое исследование с анализом данных 170 лиц трудоспособного возраста (55 мужчин и 115 женщин) с различным гормональным статусом ЩЖ без клинических признаков и анамнеза ИБС: 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 выполнена лабораторная оценка липидного спектра и маркеров деградации межклеточного матрикса: ММР-9 и TIMP-1. Оценка атеросклеротического поражения коронарного русла проведена методом компьютерной томографической



ангиографии сердца (КТ-КАГ). Полученные данные интерпретировали как достоверные, а различия между показателями считали значимыми при $p < 0,05$.

Результаты. У клинически здоровых пациентов трудоспособного возраста с впервые выявленным субклиническим гипотиреозом выше удельный вес лиц с мультифокальным атеросклеротическим поражением коронарного бассейна, атерогенез протекает на фоне IIa и IIb типов вторичной гиперлипидемии в сочетании с недостаточностью антиатерогенных ХС-ЛПВП ($1,03 \pm 0,11$ ммоль/л против $1,48 \pm 0,06$ ммоль/л, $p < 0,05$) и более высокими среднegrupповыми значениями матриксных металлопротеиназ (244,43 (164,51–328,83) нг/мл против 190,6 (148,76–254,83) нг/мл ($U = 548,5$; $p < 0,01$)), смещением баланса MMP-9/TIMP-1 (3,52 (1,8–5,75) нг/мл против 3,05 (1,87–4,65) нг/мл ($U = 587,5$; $p < 0,05$)).

Заключение. Выявлены взаимосвязи между нарушением функционального статуса щитовидной железы и атерогенным характером дислипидемии, маркерами деградации межклеточного матрикса в патогенезе атеросклеротического повреждения коронарного русла у коморбидных пациентов с субклиническим гипотиреозом.

Ключевые слова: матриксная металлопротеиназа-9, MMP-9, тканевой ингибитор металлопротеиназы-1, TIMP-1, гиперлипидемия, атеросклероз, коронарные артерии, компьютерная томография сердца, КТ-КАГ, щитовидная железа, гипотиреоз

Petrova E.^{1,2} ✉, Mitkovskaya N.^{1,2}

¹ Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus

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

Matrix Metalloproteinase-9 and Tissue Metalloproteinase Inhibitor Type 1 Activities in Asymptomatic Patients with Subclinical Hypothyroidism and Coronary Atherosclerosis

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: Petrova E. – research concept and design, material collection, processing, text writing; Mitkovskaya N. – research concept, data analysis, editing.

Funding. The study was conducted within the Research and Development framework under task 02.32 "To elaborate and implement 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 equipment 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, the 4th City Clinical Hospital named after N.E. Savchenko, the City Clinical Hospital of Emergency Care, and the Minsk City Endocrinology Dispensary for assisting in material collection.

Submitted: 11.01.2025

Accepted: 14.02.2025

Contacts: katrin.sk-81@tut.by

Abstract

Introduction. The contribution of thyroid dysfunction to the processes of vascular wall remodeling, initiation/maintenance of chronic inflammation in the pathogenesis

of vascular atherosclerosis, assessment of cardiovascular risks and prediction of atherosclerosis-associated complications in comorbid patients with endocrine pathology are the focus of priority areas of health care.

Purpose. To evaluate the indicators of matrix metalloproteinase-9 (MMP-9) and tissue inhibitor of metalloproteinases-1 (TIMP-1); to establish correlations between thyroid dysfunction and markers of the intercellular matrix degradation, between characteristics of the lipid spectrum in asymptomatic patients with subclinical hypothyroidism (SH) and coronary atherosclerosis.

Materials and methods. An open randomized controlled study was carried out analyzing data from 170 subjects of working age without clinical manifestation and history of coronary heart disease (55 men and 115 women) with different thyroid hormone status: 120 patients with SH (TSH level >4.0 mIU/L with normal characteristics of free fractions of thyroid hormones) and 50 patients without thyroid dysfunction. All patients underwent laboratory assessment of the lipid spectrum and markers of degradation of the intercellular matrix: MMP-9 and TIMP-1. In order to visualize atherosclerosis, computed tomographic angiography of the heart (CCTA) was performed. The data obtained were interpreted as reliable, and the differences between findings were considered significant at $p < 0.05$.

Results. In clinically healthy patients of working age with newly diagnosed subclinical hypothyroidism, the proportion of persons with multifocal atherosclerosis of the coronary basin is higher; atherogenesis occurs against the background of types IIa and IIb secondary hyperlipidemia in combination with insufficiency of antiatherogenic HDL-C (1.03 ± 0.11 mmol/l vs 1.48 ± 0.06 mmol/l, $p < 0.05$) and higher average group values of matrix metalloproteinases-9 (244.43 (164.51 – 328.83) ng/ml vs 190.6 (148.76 – 254.83) ng/ml ($U=548.5$; $p < 0.01$)), a shift in the MMP-9/TIMP-1 balance (3.52 (1.8 – 5.75) ng/ml vs 3.05 (1.87 – 4.65) ng/ml ($U=587.5$; $p < 0.05$)).

Conclusion. Correlations between the dysfunction of the thyroid gland and the atherogenic character of dyslipidemia, and markers of intercellular matrix degradation in the pathogenesis of coronary atherosclerosis in comorbid patients with subclinical hypothyroidism were revealed.

Keywords: matrix metalloproteinase-9, MMP-9, tissue inhibitor of metalloproteinases-1, TIMP-1, hyperlipidemia, atherosclerosis, coronary arteries, computed tomography of the heart, CCTA, thyroid gland, hypothyroidism

■ ВВЕДЕНИЕ

Болезни системы кровообращения (БСК) – основная причина ненасильственных и неинфекционных смертей в мире. Среди них «почетное» первенство принадлежит ишемической болезни сердца (ИБС). По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) за 2020 год, ИБС указана причиной смерти у 126 миллионов человек по всему миру, что составило около 16% от всех смертей [1]. Среднегодовое число умерших от ишемической болезни сердца выше в России (529 825 смертей в год), США (366 801 смерть в год) и Украине (278 714 смертей в год) [2, 3]. По данным Росстата, более 25% всех смертей в России приходится на ИБС. В Республике Беларусь смертность от сердечно-сосудистых заболеваний в целом составила 753,9 на 100 000 населения, в общей структуре смертности удельный вес составил 53,8% [4].



Большое количество отечественных и зарубежных публикаций посвящено вкладу эндокринной патологии в атерогенез, масштабы атеросклеротического процесса при различных функциональных состояниях щитовидной железы (ЩЖ). По данным Всемирной организации здравоохранения, в перечне эндокринных заболеваний патология ЩЖ занимает второе место после сахарного диабета. Более 650 млн человек в мире имеют эндемический зоб или страдают другими тироидными патологиями; полтора миллиарда человек сталкиваются с риском развития йододефицитных состояний [1].

Гипотиреоз – 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). Некомпенсированный гипотиреоз характеризуется ухудшением качества жизни и серьезными кардиометаболическими нарушениями. Вместе с тем риск развития ССЗ может повышаться и при его субклинической форме [5–10].

Распространенность гипотиреоза среди населения планеты колеблется от 0% до 4%. Метаанализ, охвативший девять стран Европы, продемонстрировал распространенность не диагностированного ранее гипотиреоза, включая как легкие, так и явные случаи, примерно у 5–6% популяции [11]. Среди населения США данный показатель колеблется от 4% до 8%. У женщин патология диагностируется в 3 раза чаще, преимущественно в возрасте 40–60 лет. Показатель распространенности среди женщин старшей возрастной группы достигает 12% [12]. Исторически территория Республики Беларусь являлась эндемичной зоной по недостатку йода. Лишь после активизации в 2000 году программы по ликвидации йодного дефицита, проводимой в соответствии с постановлением главного санитарного врача № 11 от 21.03.2000 «О предупреждении заболеваний, связанных с дефицитом йода» и одноименным Постановлением Совета Министров № 484 от 06.04.2001, а также Законом Республики Беларусь «О качестве и безопасности продовольственного сырья и пищевых продуктов для жизни и здоровья человека» от 29.06.2003, удалось достигнуть показателя стран с адекватной йодной обеспеченностью [13]. С одной стороны, ликвидация йодного дефицита позволила снизить заболеваемость в Республике Беларусь нетоксическим зобом и врожденным гипотиреозом, с другой – растет заболеваемость аутоиммунной патологией ЩЖ, с третьей – значительную роль в портрете эндокринной патологии играют и другие экзогенные (обеспеченность микронутриентами, последствия воздействия ионизирующей радиации и т. д.) и генетические факторы. Кроме этого, ряд структурно-функциональных изменений ЩЖ сохраняется, несмотря на увеличение потребления йода, что отражает не только текущий, но и предшествующий статус йодной обеспеченности, так называемый эффект йодной памяти [14].

Таким образом, изучение эпидемиологии, патогенетических аспектов взаимодействия и вклада дисфункции щитовидной железы в становление кардиоваскулярной патологии, поиск новых возможностей снижения ассоциированных кардиоваскулярных рисков имеет особую актуальность для Республики Беларусь и всего мира.

Продуктом атерогенеза и субстратом развития атеросклероз-ассоциированных осложнений выступает 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, в случае прогрессирования процесса и/или активации триггерных механизмов фиброзная покрышка бляшки истончается, повреждаясь, активирует коагуляционный каскад крови, агрегацию тромбоцитов с образованием тромба, обтурирующего просвет сосуда с возникновением характерных клинических проявлений острой ишемии [15].

Значимым для клиницистов, помимо локализации и масштабов атеросклеротического поражения, являются характеристики стабильности и нестабильности атеросклеротической бляшки. Стабильность АСБ зависит от состояния ее фиброзной покрышки, состоящей из коллагена и эластина. К истончению покрышки ведет расщепление коллагена и других компонентов матрикса ферментами, такими как матриксные металлопротеиназы (Matrix MetalloProteinase, MMP) [16].

Ремоделирование экстрацеллюлярного матрикса – физиологический универсальный компенсаторный механизм, в норме поддерживающий гомеостаз в различных органах и тканях посредством адаптации внеклеточного микроокружения к биологическим воздействиям и механическим повреждениям.

Матриксные металлопротеиназы – группа внеклеточных цинкзависимых эндопептидаз (включают подсемейства коллагеназ, желатиназ, стромелизины, матрилизины и др.), регулирующих обмен белков соединительной ткани и оказывающих влияние на развитие и ремоделирование внеклеточного матрикса [17]. Впервые MMP были описаны у позвоночных в 1962 году, позднее – у беспозвоночных и растений. Отличительные черты от других эндопептидаз – зависимость от ионов металлов и способность разрушать структуры внеклеточного матрикса [18]. В изучении атерогенеза наибольший интерес представляют MMP-2 и MMP-9. Являясь представителями семейства матриксных металлопротеиназ подсемейства желатиназ, они секретируются гладкими миоцитами меди сосудов или сосудистыми гладкомышечными клетками (СГМК) и макрофагами. Их специфичными субстратами выступают компоненты базальной мембраны сосудов (коллаген IV типа и ламинин) и основной белок меди артерий – эластин [19]. Повышенная концентрация MMP определяется на всех этапах сердечно-сосудистого континуума.

Известно, что металлопротеиназы освобождаются из клеток под действием разных факторов, в том числе и цитокинов. В нормальной сосудистой стенке обнаруживается только матриксная металлопротеиназа 2-го типа, тогда как большинство других матриксных металлопротеиназ определяются только в атероме. При иммуногистохимическом исследовании 16 атеросклеротических бляшек (8 клинически нестабильных с развитием острого и 8 стабильных с развитием клиники хронического нарушения мозгового кровообращения), полученных при каротидной эндалтерэктомии, около трети характеризовались высокой экспрессией MMP-9 [20]. При гистологическом исследовании атеросклеротических бляшек у лиц с ОКС Giovanni Cimmino с соисследователями обнаружено, что повышение уровня MMP-9 тесно связано с концентрацией С-реактивного белка при разрыве АСБ в коронарных артериях [21]. Опираясь на полученные собственные данные, ряд авторов позиционируют MMP-9 независимым маркером воспаления и фиброза эндотелия, отражающим состояние эндотелиальной дисфункции «здесь и сейчас» [17, 22]. При различных патологических состояниях MMP являются составляющей неспецифического воспалительного



ответа [23]. Уровень MMP-9 тем выше, чем больше объем атеросклеротического поражения артериального русла. Повышение MMP-9 в сыворотке крови является чувствительным маркером неблагоприятных исходов сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) [24].

Естественными ингибиторами MMP *in vivo* служат тканевые ингибиторы металлопротеиназ (TIMP) и α 2-макроглобулин [19]. В ряде исследований продемонстрировано, что уровни MMP-9 и TIMP-1 и -2 достоверно выше при атеросклерозе у пациентов со стенокардией напряжения по сравнению со здоровыми людьми и являются независимыми предикторами кардиоваскулярных катастроф [17]. По сей день продолжается изучение роли MMP-9 и ее ингибитора – тканевого ингибитора металлопротеиназ, на ранних, доклинических стадиях атеросклероза, молярного соотношения MMP-9 и TIMP-1 в дестабилизации атеросклеротической бляшки и развитии тяжелых сердечно-сосудистых осложнений.

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценить показатели матриксной металлопротеиназы-9 и тканевого ингибитора металлопротеиназ 1-го типа, установить взаимосвязь дисфункции щитовидной железы с маркерами деградации межклеточного матрикса, характеристиками липидного спектра у бессимптомных пациентов с субклиническим гипотиреозом и коронарным атеросклерозом.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Открытое рандомизированное контролируемое 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. Скрининг пациентов осуществлялся на этапе первичного выявления тиреоидной патологии врачами-эндокринологами или врачами общей практики. Исключение ишемической болезни сердца проводилось на основании жалоб пациентов, заполнения модифицированного опросник Роуза, данных анамнеза и изучения имеющейся медицинской документации.

Дополнительно критериями невключения/исключения из исследования были: тяжелая стадия артериальной гипертензии (АГ) 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.

На основании анализа лабораторных показателей уровня ТТГ и свободных фракций тироксина и трийодтиронина было сформировано 2 группы, куда вошло 120 пациентов с СГ (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 АГ, 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.

Таблица 1
Характеристики групп пациентов с субклиническим гипотиреозом и эутиреозом, повышающие сердечно-сосудистые риски*
Table 1
Characteristics increasing cardiovascular risks in groups of patients with subclinical hypothyroidism and euthyroidism*

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/м²)	30,8 (37)	22,0 (11)
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)
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; ИМТ – индекс массы тела; ИБС – ишемическая болезнь сердца.
Note: * no differences were found in the main characteristics of the established patient groups.

Компьютерная томография сердца (КТ-КАГ) 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% [25].

Биохимические показатели липидного спектра определяли на автоматическом биохимическом анализаторе Architect c4000 (Abbott, США). Тип гиперлипидемии [26] устанавливали согласно классификации ВОЗ (Фредриксон, 1972) на основании полученных данных липидограммы.

Количественный анализ MMP-9 проводили с использованием наборов ИФА Thermo Fisher (№ BMS2016-2) согласно инструкции производителя. Определение количества MMP-9 в сыворотке регистрировалось в планшет-ридере для ИФА Sunrise (Tecan, Австрия).

Для нормального состояния межклеточного матрикса необходимо равновесие между активностью матриксной металлопротеиназы-9 и ее ингибиторами (комплекс MMP-9/TIMP-1). В работе использован набор Human TIMP-1 Quantikine ELISA Kit, предназначенный для количественного определения человеческого тканевого ингибитора металлопротеиназы-1 (TIMP-1) в образцах супернатантов клеточных культур, сыворотки, плазмы крови и слюны методом иммуноферментного анализа.

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

В группе пациентов с субклиническим гипотиреозом 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 ($U=548,5$; $p < 0,01$) и 3,52 (1,8–5,75) нг/мл против 3,05 (1,87–4,65) нг/мл ($U=587,5$; $p < 0,05$) в группе пациентов с нормальной функцией ЩЖ.

Баланс MMP-9 и тканевых ингибиторов матриксных металлопротеиназ (TIMP1) у пациентов с СГ и нормальной функцией ЩЖ отражен на рис. 1.

Анализ показателей липидограммы в группе пациентов с СГ продемонстрировал статистически значимо выше среднегрупповые значения: общего холестерина ($5,7 \pm 0,12$ 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 $p < 0,01$), триглицеридов ($1,39 \pm 0,07$ 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 ($1,18 \pm 0,04$ г/л против $0,99 \pm 0,02$ г/л; 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 $1,03 \pm 0,11$ ммоль/л против $1,48 \pm 0,06$ ммоль/л в группе пациентов без дисфункции ЩЖ; $p < 0,05$.

Согласно рекомендованному ВОЗ подходу к классификации гиперлипидемий (D. Fredrickson, 1967) [26], у считающих себя клинически здоровыми пациентов с СГ удельный вес лиц с прогностически неблагоприятным атерогенным типом гиперлипидемии был статистически значимо выше в сравнении с группой без дисфункции ЩЖ: 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. 2).

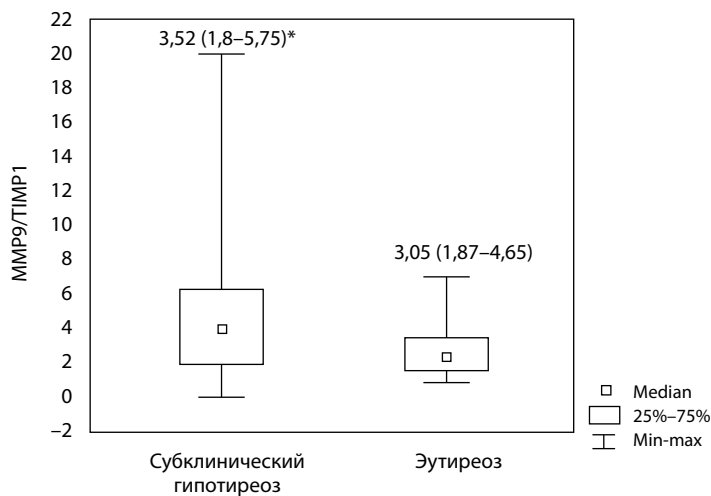


Рис. 1. Соотношение концентрации матричной металлопротеиназы (MMP-9) и тканевого ингибитора матричных металлопротеиназ (TIMP-1) у пациентов с субклиническим гипотиреозом и нормальной функцией щитовидной железы (p<0,05)
Fig. 1. Ratio of matrix metalloproteinase (MMP-9) and tissue inhibitor of matrix metalloproteinases (TIMP-1) levels in patients with subclinical hypothyroidism and normal thyroid function (p<0.05)

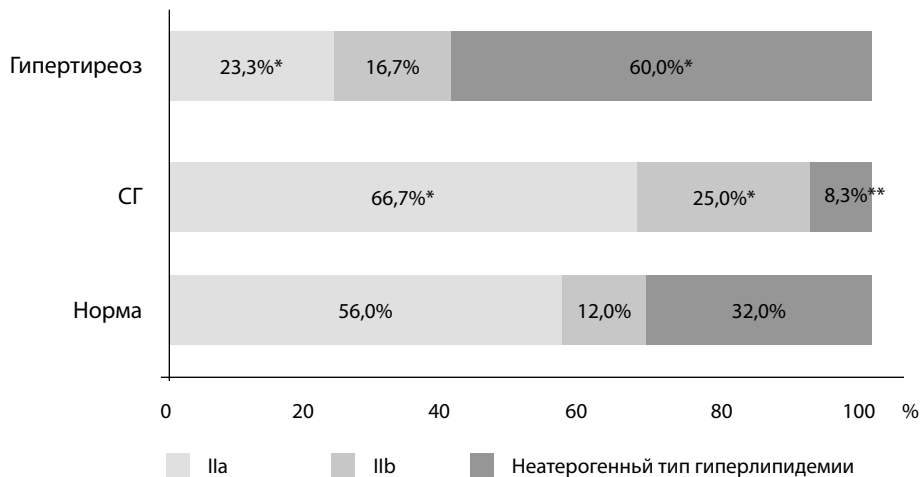


Рис. 2. Структура гиперлипидемии у пациентов с субклиническим гипотиреозом (СГ) и нормальным гормональным статусом щитовидной железы
 Примечания: * достоверность различия показателей при сравнении с группой без нарушения функции щитовидной железы, при p<0,05; ** p<0,01.

Fig. 2. Structure of hyperlipidemia in patients with subclinical hypothyroidism and normal thyroid hormone status
 Notes: * reliability of the difference in characteristics when comparing with the group of patients with normal thyroid hormone status at p<0.05; ** at p<0.01.

Таблица 2

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

Table 2

Characteristics of atherosclerotic lesions of the coronary arteries using computed tomography coronary angiography in patients with different thyroid hormonal status, % (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 $p < 0,05$; ** при $p < 0,01$; *** при $p < 0,001$.

Notes: * statistical significance in indicators when compared with the group without thyroid dysfunction at $p < 0,05$; ** at $p < 0,01$; *** at $p < 0,001$.

КТ-КАГ выполнена 83 включенным в исследование пациентам с субклиническим гипотиреозом и 31 – без дисфункции ЩЖ. В группе пациентов с СГ 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) ($p < 0,05$) (табл. 2).

С помощью анализа процентильного распределения КИ определяли границы нормальных показателей (за повышенный уровень принимали значения выше 75-го процентиля). Клиническую значимость полученных результатов, наличие и тяжесть атеросклеротического поражения коронарных артерий, риск развития сердечно-сосудистых осложнений оценивали с учетом 4 диапазонов значений КИ [25]. Удельный вес лиц с признаками кальциноза коронарных артерий и умеренным значением КИ (11–100 единиц) в группе пациентов с СГ был статистически значимо выше, чем в группе лиц с нормальным гормональным статусом ЩЖ: 37,3% (n=31) против 16,1% (n=5) при $\chi^2=4,7$ и $p < 0,05$; и 18,1% (n=15) против 3,2% (n=1) при $F=0,036$ и $p < 0,05$ соответственно.

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) с СГ против 16,1% (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 гипотиреозом 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 гормональным статусом ($F=0,108$; $p < 0,001$). Статистически значимого различия по локализации АСБ у пациентов обеих групп получено не было.

Таблица 3
Взаимосвязь между уровнем тиреотропного гормона (ТТГ), лабораторно подтвержденным субклиническим гипотиреозом и характеристиками липидограммы, наличием атеросклеротического поражения коронарного бассейна, маркерами деградации межклеточного матрикса (значение коэффициента корреляции Спирмена, r; при p<0,05)

Table 3
Correlation between thyroid-stimulating hormone (TSH) level, subclinical hypothyroidism and lipid profile characteristics, presence of atherosclerotic lesions of the coronary system and markers of intercellular matrix degradation (Spearman correlation coefficient value, r; at p<0.05)

Показатель	Субклинический гипотиреоз	ТТГ, мМЕ/л	ХС-ЛПВП, ммоль/л	IIa и IIb тип гиперлипидемии	ММР-9/TIMP-1
КТ-признаки атеросклероза коронарных артерий	0,42	0,34	-0,33	0,42	0,38
АСБ 2 и более коронарных артерий	0,34	0,38	-0,22	0,33	0,30
Субклинический гипотиреоз	-	-	-0,38	0,52	0,30
ТТГ, мМЕ/л	-	-	-0,35	0,36	0,11
ММР-9	0,30	0,30	-0,07	0,38	-

Примечание: ХС-ЛПВП – холестерин липопротеинов высокой плотности.

Установлена прямая, средней силы корреляционная взаимосвязь между лабораторно подтвержденным СГ и атерогенным типом гиперлипидемии (r=0,52; p<0,05), активностью ММР-9 (r=0,30; p<0,05), балансом ММР-9/TIMP-1 (r=0,30; p<0,05), наличием признаков атеросклеротического (r=0,42; p<0,05) и многососудистого поражения коронарного бассейна (r=0,34; p<0,05) по данным КТ-КАГ, обратная, средней силы взаимосвязь между антиатерогенным ХС-ЛПВП и уровнем ТТГ (r=-0,35; p<0,05), лабораторно подтвержденным субклиническим гипотиреозом (r=-0,38; p<0,05), масштабами атеросклеротического поражения коронарного бассейна (табл. 3).

Установлена прямая, средней силы взаимосвязь между индексом концентрации матриксной металлопротеиназы-9 к уровню тканевого ингибитора матриксных металлопротеиназ 1-го типа и наличием КТ-признаков атеросклероза (r=0,38; p<0,05), многососудистого атеросклеротического поражения коронарных артерий (r=0,30; p<0,05) (табл. 3).

■ ОБСУЖДЕНИЕ

В фокусе приоритетных направлений отечественного и зарубежного здравоохранения были и остаются вопросы вторичной дислипидемии, профилактики развития атеросклероз-ассоциированных осложнений при эндокринных заболеваниях, в том числе широко распространенной во всем мире патологии щитовидной железы.

Полученные в настоящем исследовании данные свидетельствуют о более агрессивном течении коронарного атеросклероза у лиц с тиреоидной патологией: многососудистое атеросклеротическое поражение коронарного бассейна диагностировано у 49,4% ощущающих себя здоровыми пациентов с СГ против 19,3% бессимптомных лиц с нормальной функцией ЩЖ. Что еще раз требует самого пристального внимания со стороны всей терапевтической службы к вопросам диспансеризации трудоспособного населения: введение обязательного лабораторного скрининга на предмет дисфункции ЩЖ при проведении профилактических осмотров, у лиц



с впервые верифицированной патологией ЩЖ – соблюдение алгоритма неинвазивной диагностики доклинических стадий атеросклероза [27].

Установленные взаимосвязи между лабораторно подтвержденным СГ и атерогенным типом гиперлипидемии ($r=0,52$; $p<0,05$), наличием признаков атеросклеротического ($r=0,42$; $p<0,05$) и многосудистого поражения коронарного бассейна ($r=0,34$; $p<0,05$) по данным КТ-КАГ, обратная взаимосвязь между антиатерогенным ХС-ЛПВП и уровнем ТТГ ($r=-0,35$; $p<0,05$), лабораторно подтвержденным субклиническим гипотиреозом ($r=-0,38$; $p<0,05$), масштабами атеросклеротического поражения коронарного бассейна демонстрируют вклад дисфункции ЩЖ в формирование вторичной дислипидемии (гиперлипидемии IIa и IIb типа на фоне ХС-ЛПВП $<1,2$ ммоль/л), как следствие – активации процессов атеросклеротического ремоделирования сосудистой стенки. Полученные данные еще раз напоминают о целесообразности детальной оценки анти- и атерогенных компонентов липидного спектра, а не изолированного учета уровня общего холестерина, своевременного применения у коморбидных пациентов с эндокринной патологией немедикаментозной стратегии, при необходимости – агрессивного назначения медикаментозной гиполипидемической терапии с целью профилактики сердечно-сосудистых катастроф.

С учетом существенного вклада матриксных металлопротеиназ в процессы неангиогенеза, определение концентрации ряда из них в плазме может служить независимыми маркерами микро- и макроангиопатий у пациентов на любом этапе сердечно-сосудистого континуума вне зависимости от наличия клинической симптоматики [20, 24]. В нормальной сосудистой стенке обнаруживается только матриксная металлопротеиназа-2, тогда как большинство других матриксных металлопротеиназ определяются только в атероме. По данным ряда исследований, матриксные металлопротеиназы 9-го типа прямо и опосредованно влияют на прогрессирование атеросклероза, дестабилизацию атеросклеротических бляшек, ремоделирование сосудистого русла за счет деградации ряда белковых компонентов [28]. А уровень MMP-9 тем выше, чем больше объем атеросклеротического поражения артериального русла [24]. Повышение концентрации MMP-9 приводит к разрушению коллагена интимы и внутренней базальной мембраны, как следствие – к дестабилизации и разрушению атеросклеротических бляшек, развитию клинически значимых атеротромбоз-ассоциированных осложнений (инфаркту миокарда, инсульту и др.).

Полученная взаимосвязь между нарушением функционального статуса щитовидной железы и маркерами деградации межклеточного матрикса ($r=0,30$; $p<0,05$), активностью матриксной металлопротеиназы 9-го типа и атерогенным IIa и IIb типом гиперлипидемии ($r=0,38$; $p<0,05$) указывает на участие дисфункции ЩЖ в патогенезе атеросклеротического повреждения, возможно, за счет стимуляции процессов деградации межклеточного матрикса под влиянием вторичной гиперлипидемии, что согласуется с данными литературы. Научный и практический интерес представляет дальнейшее изучение вклада субклинического гипотиреоза в инициирование/поддержание процессов хронического воспаления и ремоделирование сосудистой стенки при атерогенезе.

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Среди клинически здоровых пациентов с впервые выявленным субклиническим гипотиреозом выше удельный вес лиц с мультифокальным атеросклеротическим

поражением коронарного бассейна. Атерогенез протекает на фоне IIa и IIb типов вторичной гиперлипидемии в сочетании с недостаточностью антиатерогенных ХС-ЛПВП ($1,03 \pm 0,11$ ммоль/л против $1,48 \pm 0,06$ ммоль/л, $p < 0,05$) и более высокими среднегрупповыми значениями матриксных металлопротеиназ ($244,43$ ($164,51$ – $328,83$) нг/мл против $190,6$ ($148,76$ – $254,83$) нг/мл ($U=548,5$; $p < 0,01$)), смещением баланса MMP-9/TIMP-1 ($3,52$ ($1,8$ – $5,75$) нг/мл против $3,05$ ($1,87$ – $4,65$) нг/мл ($U=587,5$; $p < 0,05$)).

Выявлены взаиморегулирующие связи между нарушением функционального статуса щитовидной железы и атерогенным характером дислипидемии, маркерами деградации межклеточного матрикса в патогенезе атеросклеротического повреждения у коморбидных пациентов с субклиническим гипотиреозом.

Полученные данные свидетельствуют о необходимости более глубокого изучения причинно-следственных связей и разработки унифицированных профилактических алгоритмов вторичных дислипидемий и атеросклероз-ассоциированных кардиоваскулярных осложнений у коморбидных пациентов с дисфункцией щитовидной железы. Научный и практический интерес представляет дальнейшее изучение вклада СГ в инициирование/поддержание процессов хронического воспаления и ремоделирование сосудистой стенки при атерогенезе.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. European Health Information Gateway. World Health Organization. Available at: <https://gateway.euro.who.int/en/>
2. Nowbar A.N., Gitto M., Howard James P. et al. Mortality From Ischemic Heart Disease. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2019;12(6):e005375. doi: 10.1161/CIRCOUTCOMES.118.005375
3. Khan M.A., Hashim M.J., Mustafa H. et al. Global Epidemiology of Ischemic Heart Disease: Results from the Global Burden of Disease Study. *Cureus*. 2020;12(7):e9349. doi: 10.7759/cureus.9349
4. National Statistical Committee of the Republic of Belarus. Available at: <https://www.belstat.gov.by/>
5. 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)
6. Papadopoulou A.M., Bakogiannis N., Skrapari I. et al. Thyroid Dysfunction and Atherosclerosis: A Systematic Review. *In Vivo*. 2020;34(6):3127–3136. doi: 10.21873/in vivo.12147
7. 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
8. 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
9. Wang J.J., Zhuang Z.H., Shao C.L. et al. Assessment of causal association between thyroid function and lipid metabolism: a Mendelian randomization study. *Chin Med J (Engl)*. 2021;134(9):1064–1069. doi: 10.1097/CM9.0000000000001505
10. Petrova E., Shishko O., Antyukh K., Mitkovskaya N. Cardiovascular risks and unresolved issues of hypolipidemic strategy in asymptomatic patients with subclinical hypothyroidism. *Recipe*. 2023;26(5):541–550. doi: 10.34883/Pl.2023.26.5.003 (in Russian)
11. 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
12. Troshina E., Platonova N., Panfilova E. Dynamics of epidemiological indicators of thyroid pathology in the population of the Russian Federation: analytical report for the period 2009–2018. *Problems of endocrinology*. 2021;67(2):10–19. doi: 10.14341/probl12433 (in Russian)
13. 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
14. Yakubouski S., Kandratsenka H., Salko O., Kuzmenkova E. Epidemiology of benign thyroid disorders in the adult population of the Republic of Belarus: analysis of nationwide statistics 2009 to 2019. *Problems of endocrinology*. 2022;68(3):30–43. doi: 10.14341/probl12844. (in Russian)
15. Sergienko I., Ansheles A., Kukharchuk V. *Dyslipidemia, atherosclerosis and ischemic heart disease: genetics, pathogenesis, phenotypes, diagnostics, therapy, comorbidity*. Moscow, 2020:295. (in Russian)
16. Lahdentausta L., Leskelä J., Winkelmann A. et al. Serum MMP-9 Diagnostics, Prognostics, and Activation in Acute Coronary Syndrome and Its Recurrence. *J Cardiovasc Transl Res*. 2018;11(3):210–220. doi: 10.1007/s12265-018-9789-x
17. Belenkov Y., Privalova E., Iusupova A., Zhito A. Markers of vascular wall fibrosis metalloproteinase-9 and tissue inhibitor of metalloproteinases-1 in patients with ischemic heart disease with and without concomitant type-2 diabetes mellitus. *Kardiologia*. 2019;59(5):61–66. doi: 10.18087/cardio.2019.5.10258. (in Russian)
18. Solovieva N. Matrix metalloproteinases and their biological functions. *J Bioorganic Chemistry*. 1998;24:217–226. (in Russian)
19. Shadrina A., Plieva Ya., Kushlinskiy D. et al. Classification, regulation of activity, and genetic polymorphism of matrix metalloproteinases in health and disease. *Almanac of clinical medicine*. 2017;45(4):266–279. doi: 10.18786/2072-0505-2017-45-4-266-279. (in Russian)

20. Bogdanov L., Velikanova E., Shishkova D. et al. Neointimal remodeling in carotid atherosclerosis: roles of matrix metalloproteinases-2 and -9 and different phenotypes of vascular smooth muscle cells. *Pathological physiology and experimental therapy*. 2020;64(4):20–30. doi: 10.25557/0031-2991.2020.04.20-30. (in Russian)
21. Cimmino G., Ragni M., Cirillo P. et al. C-reactive protein induces expression of matrix metalloproteinase-9: a possible link between inflammation and plaque rupture. *Int J Cardiol*. 2013;168(2):981–986. doi: 10.1016/j.ijcard.2012.10.040
22. Mirhafez S.R., Avan A., Tajfard M. A et al. Relationship between serum cytokines receptors and matrix metalloproteinase 9 levels and coronary artery disease. *J Clin Lab Anal*. 2017;31(5):e22100. doi: 10.1002/jcla.22100
23. Persic V., Bastiancic A.L., Rosovic I., Raljevic D., Samsa D.T., Bastiancic L. et al. Correlation between immunological-inflammatory markers and endothelial dysfunction in the early stage of coronary heart disease. *Medical Hypotheses*. 2018;115:72–6. doi: 10.1016/j.mehy.2018.04.001
24. Syroedov V., Pirozhenko A., Barkova K. et al. Dynamics of matrix metalloproteinase 9 in comorbid patients who had myocardial infarction with ST elevation. *South Russian Journal of Therapeutic Practice*. 2023;4(1):53–60. doi: 10.21886/2712-8156-2023-4-1-53-60 (in Russian)
25. Ternovoy S., Sinitsin V., Gagarina N. *Noninvasive diagnostics of atherosclerosis and calcification of coronary arteries*. Moscow: Atmosphere, 2003. 144 p. (in Russian)
26. 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(34):3227–3337. doi: 10.1093/eurheartj/ehab484
27. Petrova E., Shishko O., Grigorenko E. et al. Non-invasive 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. (in Russian)
28. Sherstennikova A., Kashutin S., Nikolaev V., Khlopina I. The level of expression of molecules of adhesion on lymphocytes depending on amount of their cytoplasm. *Clinical laboratory diagnostics*. 2017;62(3):170–172. doi: 10.18821/0869-2084-2017-62-3-170-172 (in Russian)