

ОСОБЕННОСТИ РАЗВИТИЯ ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ У ПАЦИЕНТОВ С ТИРЕОТОКСИКОЗОМ

Гринь Н.О.¹, Серкин Д.М.¹, Серебрякова О.В.¹

¹ ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия», Чита, e-mail: i.natascha89@mail.ru

Тиреотоксикоз – это патологическое состояние, характеризующееся воздействием избыточного количества циркулирующих гормонов щитовидной железы на организм. Сердечно-сосудистые проявления (мерцательная аритмия, сердечная недостаточность и ишемическая болезнь сердца), нарушение белкового, липидного обмена представляют собой основные эффекты гипертиреоза. Целью исследования явилось изучение особенностей развития эндотелиальной дисфункции у пациентов с тиреотоксикозом. Обследованы 106 человек: 58 пациентов с гипертиреозом, 48 здоровых лиц. Для оценки функции эндотелия определяли растворимые E-селектин, P-селектин, ICAM-1 и ICAM-2 в сыворотке крови, проводили оценку функции эндотелия посредством определения эндотелий-зависимой вазодилатации в пробе с реактивной гиперемией. Также были изучены основные показатели липидного обмена. Не у всех пациентов с тиреотоксикозом обязательно развивается эндотелиальная дисфункция (ЭД). Развитие ЭД у пациентов с тиреотоксикозом характеризовалось большей выраженностью данного синдрома, а также повышением уровня молекул межклеточной адгезии sE-селектина в 1,91 раза, sP-селектина в 2,9 раза, sICAM-2 в 1,21 раза. У больных с синдромом тиреотоксикоза обнаружены более высокие показатели: sICAM-1 – на 44,3%, ТГ – на 40,9% и ХС ЛПНП – на 40% – по сравнению с контролем.

Ключевые слова: тиреотоксикоз, эндотелиальная дисфункция, sE-селектин, sP-селектин, sICAM-1, sICAM-2.

FEATURES OF THE DEVELOPMENT OF ENDOTHELIAL DYSFUNCTION IN PATIENTS WITH HYPERTHYROIDISM

Grin N.O.¹, Serkin D.M.¹, Serebryakova O.V.¹

¹Chita State Medical Academy, Chita, e-mail: i.natascha89@mail.ru

Hyperthyroidism is a pathological condition characterized by the effect of an excessive amount of circulating thyroid hormones on the body. Cardiovascular manifestations (atrial fibrillation, heart failure and coronary heart disease), violation of protein, lipid metabolism are the main effects of hyperthyroidism. The aim of the study was to study the features of the development of endothelial dysfunction in patients with hyperthyroidism. 106 people were examined: 58 patients with hyperthyroidism, 48 healthy individuals. To assess endothelial function, soluble E-selectin, P-selectin, ICAM-1 and ICAM-2 in blood serum were determined, endothelial function was evaluated by determining endothelium-dependent vasodilation in a sample with reactive hyperemia. The main indicators of lipid metabolism were also studied. Not all patients with thyrotoxicosis necessarily develop endothelial dysfunction. The development of ED in patients with hyperthyroidism was characterized by a greater severity of this syndrome, as well as an increase in the level of intercellular adhesion molecules sE-selectin by 1.91 times, sP-selectin by 2.9 times, sICAM-2 by 1.21 times. Patients with hyperthyroidism syndrome showed higher indicators of sICAM-1 by 44.3%, TG by 40.9% and LDL cholesterol by 40% compared to the control.

Keywords: hyperthyroidism, endothelial dysfunction, sE-selectin, sP-selectin, sICAM-1, sICAM-2.

Тиреотоксикоз является распространенным состоянием с потенциально разрушительными последствиями для здоровья, которое затрагивает население всего мира. Гормоны щитовидной железы регулируют множество функций, напрямую влияя на липидный, углеводный, белковый и минеральный обмены, параметры гемодинамики и функцию миокарда [1, 2]. При этом, по данным популяционного когортного Роттердамского исследования, высокие уровни свободного тироксина (св.Т4) у лиц среднего и пожилого возраста были связаны с повышенным риском заболеваемости и смертности от атеросклероза

независимо от сердечно-сосудистых факторов риска [3]. Эти выводы предполагают, что изменение св.Т4 может быть прогностическим маркером атеросклеротической смертности.

С момента изучения дисфункции эндотелия (ДЭ) накопилось большое количество исследований и опубликовано множество статей, авторы которых рассматривают вопросы изменения эндотелия. Негеномные эффекты гормонов щитовидной железы на кардиомиоциты и системную сосудистую сеть включают активацию натриевых, калиевых и кальциевых мембранных ионных каналов [4], воздействие на митохондриальную мембрану и митохондриогенез, а также участие в сигнальных путях кардиомиоцитов и гладкомышечных клеток сосудов [5]. Гормоны щитовидной железы активируют сигнальные пути фосфатидилинозитол-3-киназы, серин/треониновой-протеинкиназы, вызывая выработку эндотелиального оксида азота и последующее снижение системного сосудистого сопротивления [4]. Гормоны щитовидной железы снижают системное сосудистое сопротивление за счет увеличения продукции оксида азота и увеличения обратного захвата кальция в артериолах, что приводит к расслаблению гладкой мускулатуры [6]. Это снижение системного сосудистого сопротивления также является результатом увеличения тканевого метаболизма и термогенеза, индуцированных гормонами щитовидной железы [7]. Вместе с их прямым инотропным действием оно приводит к увеличению сердечного выброса, что было показано у пациентов с гипертиреозом [8].

При гипертиреозе отмечается повышенный уровень в плазме крови биологически активных медиаторов, принимающих непосредственное участие в гемостазе, фибринолизе, синтезе факторов роста и регуляции тонуса и проницаемости сосудов [3]. Гормоны щитовидной железы могут активировать сосудистый эндотелий и замедлять метаболизм молекул адгезии, тем самым вызывая повышение количества циркулирующих молекул адгезии. Повышающая регуляция молекул адгезии на сосудистых клетках, по-видимому, играет важную роль в нацеливании воспалительного ответа на определенные ткани. Растворимые формы этих молекул адгезии были выявлены при различных заболеваниях, но их клиническое значение до сих пор не определено [9].

Цель исследования. Определить особенности эндотелиальной дисфункции на основании комплексной лабораторно-инструментальной оценки функции сосудистого эндотелия у пациентов с тиреотоксикозом.

Материалы и методы исследования. Были обследованы 58 пациентов с синдромом тиреотоксикоза, вызванным диффузным токсическим зобом, узловым или многоузловым токсическим зобом. Набор исследуемой группы проводился на базах эндокринологического отделения ГУЗ Краевой клинической больницы г. Читы, нефро-эндокринологического отделения ЧУЗ Клинической больницы «РЖД-медицина» г. Читы, в подразделениях ГУЗ

«КМЦ г. Читы». Возраст обследуемых лиц составил 42 [34;50] года, доля мужчин 11%. Группа контроля включила 48 практически здоровых добровольцев, сопоставимых по возрасту и полу.

Критерии включения в исследование: пациенты с лабораторно подтвержденным синдромом тиреотоксикоза при диффузном токсическом зобе, узловым/многоузловым токсическим зобом или получающие супрессивную терапию левотироксином не менее 3 месяцев по поводу заболеваний щитовидной железы любой степени выраженности, в возрасте от 18 до 65 лет, подписавшие добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

Критериями исключения из исследования явились: отказ пациента от исследования; наличие сахарного диабета 1-го или 2-го типа; заболевания надпочечников или гипофиза; беременность и лактация; обострения хронических заболеваний, острые заболевания; хроническая сердечная недостаточность 3–4 ф.к.; артериальная гипертензия 1–3-й степени; дыхательная недостаточность 2–3-й степени; ХОБЛ; анемии средней и тяжелой степени; геморрагические диатезы; почечная и печеночная недостаточность; онкологические заболевания в настоящее время или в анамнезе; психические и наркологические заболевания, хронический алкоголизм.

Оценку функции эндотелия осуществляли посредством определения эндотелий-зависимой вазодилатации (ЭЗВД) с помощью пробы с реактивной гиперемией по методике, описанной D. Celermajer et al. (1992), и определением концентраций sE-селектина, sP-селектина, sICAM-1 и sICAM-2 в сыворотке крови с помощью мультиплексной панели «Biollegend».

У всех обследуемых лиц определяли содержание тиреотропного гормона (ТТГ), св.Т4, антител к тиреопероксидазе (АТ к ТПО), глюкозы в сыворотке крови. Были изучены следующие показатели липидного обмена: общий холестерин (ХС), холестерин липопротеинов высокой плотности (ХС ЛПВП), низкой плотности (ХС ЛПНП), очень низкой плотности (ХС ЛПОНП) и триглицериды (ТГ). Рассчитывали показатель индекса атерогенности по стандартной формуле.

Статистическая обработка материала проводилась в программе SPSS Statistics 21.0. Использовали непараметрические методы статистики. Для количественных признаков проводили сравнение групп с помощью критерия Манна–Уитни. Результаты представлены в виде медианы (Me), нижнего и верхнего квартилей [25;75]. При анализе качественных признаков проводили определение различий между всеми группами критерием хи-квадрат (χ^2), при установлении разницы проводили парное сравнение групп или объединение сходных

групп и их сравнение. Поправку Йейтса (для таблиц 2x2) применяли при ожидаемых частотах <10. Значимыми считали различия при $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение. В группе пациентов с тиреотоксикозом причиной гипертиреоза были диффузный токсический зоб (56%), узловой или многоузловой токсический зоб (44%). Уровень гормонов в исследуемой группе подтверждал наличие синдрома тиреотоксикоза, в контрольной группе соответствовал эутиреоидным показателям (табл. 1).

Значение глюкозы сыворотки крови натощак не отличалось в исследуемой и контрольной группах и укладывалось в референсный диапазон (табл. 1).

При оценке липидного спектра в исследуемой группе отмечается повышение уровня ТГ на 41% ($p=0,002$) и ХС ЛПОНП на 40% ($p=0,002$) по сравнению с контролем. Показатели общего ХС, ХС ЛПВП, ХС ЛПНП и индекса атерогенности не различались между группами ($p > 0,05$) (табл. 1).

Сывороточные концентрации растворимых форм молекул межклеточной адгезии отличались следующим образом: уровень sICAM-1 в исследуемой группе был на 44% выше, чем в контрольной группе ($p=0,0001$); концентрации sE-селектина, sP-селектина и sICAM-2 значимо не различались ($p > 0,05$) (табл. 1).

Таблица 1

Лабораторная характеристика пациентов в группах, Ме [25;75]

Показатель	Лица с тиреотоксикозом n = 58	Контроль n = 48	p
ТТГ, мкМЕ/мл	0,03 [0,01;0,1]	2,01[0,7;3,1]	p=0,01
св.Т4, пмоль/л	26,8 [20,6;35,6]	14,1[12,3;16,1]	p=0,01
АТ к ТПО, Ед/мл	46 [15,8;157]	10,1[7,2;14,0]	p=0,01
Глюкоза, ммоль/л	5,1 [4,6;5,4]	4,9[4,3;5,4]	p=0,88
Общий ХС, ммоль/л	4,63 [3,89;5,89]	4,53 [3,86;5,37]	p=0,47
ТГ, ммоль/л	1,24 [0,98;1,84]	0,88 [0,68;1,18]	p=0,002
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,16 [0,83;1,34]	1,21 [1,01;1,55]	p=0,201
ХС ЛПНП, ммоль/л	2,92 [2,08;4,07]	2,79 [2,27;3,45]	p=0,571
ХС ЛПОНП, ммоль/л	0,56 [0,45;0,84]	0,4 [0,31;0,54]	p=0,002
Индекс атерогенности	3,1 [2,35;4,95]	2,84 [1,93;3,34]	p=0,077

sICAM-1, мг/мл	23,65 [18,08;29,2]	16,39 [13,89;19,18]	p=0,0001
sICAM-2, мг/мл	7,35 [5,25;9,03]	6,41 [5,44;7,5]	p=0,128
sE-селектин, мг/мл	6,32[4,74;9,19]	5,64 [4,05;8,44]	p=0,49
sP-селектин, мг/мл	17,79 [9,49;33,49]	18,03 [11,61;25,09]	p=0,885

Примечание: p – значимость различий между группами.

У пациентов с тиреотоксикозом наблюдался больший исходный диаметр плечевой артерии – 4,2 [3,8;4,6] мм, в контрольной группе – 3,4 [3,2;3,6] мм ($p<0,05$). При этом исходный диаметр плечевой артерии в исследуемой группе увеличивается больше, следовательно, гипертиреоз, возможно, напрямую влияет на эндотелий сосудов. Исходная скорость кровотока (V) повышалась пропорционально увеличению диаметра плечевой артерии. Наибольшее значение скорости отмечено в исследуемой группе – 121,65 [112,03;131,27] см/с – и превышало контрольные значения на 53,9% ($p<0,05$).

В дальнейшем были выделены 2 подгруппы согласно дилатации артерии после реактивной гиперемии (ΔD): прирост на 9% и более от исходного диаметра являлся нормальным, прирост менее 9% расценивался как наличие эндотелиальной дисфункции (ЭД) (табл. 2).

Таблица 2

Типы ЭЗВД в исследуемых группах

Тип ЭЗВД	Лица с тиреотоксикозом (n=58)	Контроль (n=48)	p
ЭЗВД ($\Delta D \geq 9\%$)	18 (31,1%)	48 (100%)	p<0,001
ЭЗВД ($\Delta D < 9\%$)	40 (68,9%)	0	

Примечание: p – значимость различий между группами.

При оценке ЭЗВД средняя степень вазодилатации, опосредованной кровотоком, в исследуемой группе была меньше, чем у лиц контрольной группы (ΔD 9,28% [11,38;7,18] $p<0,05$).

В подгруппе пациентов с тиреотоксикозом и ЭД значение ТТГ было ниже на 88% ($p=0,006$), а св.Т4 – выше на 65,1% ($p=0,002$), чем в подгруппе больных без ЭД, что может свидетельствовать о прямом влиянии тиреоидных гормонов на эндотелий сосудов. В группе пациентов с ЭД уровень sICAM-2 был выше на 21% ($p=0,04$), sE-селектина – на 90% ($p<0,0001$) и sP-селектина – на 89% ($p<0,0001$) по сравнению с группой пациентов без ЭД. Это

подтверждает, что синдром тиреотоксикоза способствует непосредственному повреждению эндотелия и прогрессированию ЭД (табл. 3).

В группе пациентов с тиреотоксикозом без ЭД отмечено повышение ОХ на 31%, ($p=0,045$), другие показатели липидного спектра в исследуемых группах значимо не различались (табл. 3).

Таблица 3

Анализ лабораторных показателей в группе тиреотоксикоза в зависимости от наличия эндотелиальной дисфункции, Ме [25;75]

	ЭД есть (n=40)	ЭД отсутствует (n=18)	p
ТТГ, мкМЕ/мл	0,03 [0,01;0,04]	0,25 [0,015;0,3]	0,006
Св.Т4, пмоль/л	32,2 [21,7;40,7]	19,5 [13,8;25,9]	0,002
АТ к ТПО, Ед/мл	51 [21;179,7]	30,0 [6,0;98,5]	0,23
Глюкоза, ммоль/л	5,1 [4,6;5,4]	5,1 [4,6;5,6]	0,56
Общий ХС, ммоль/л	4,36 [3,73;5,41]	5,72 [4,19;7,41]	0,045
ТГ, ммоль/л	1,16 [0,98;1,76]	1,33[0,91;2,28]	0,56
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,12 [0,81;1,29]	1,34 [1,03;1,46]	0,16
ХС ЛПНП, ммоль/л	2,8 [1,97;3,46]	3,49 [2,63;4,82]	0,14
ХС ЛПОНП, ммоль/л	0,53 [0,45;0,81]	0,61 [0,42;1,04]	0,562
Индекс атерогенности	2,6 [2,19;4,69]	3,38 [2,35;5,9]	0,69
sE-селектин, мг/мл	8,41 [5,89;10,23]	4,41 [2,86;5,68]	p<0,0001
sP-селектин, мг/мл	23,93 [17,4;37,8]	8,26 [6,39;9,48]	p<0,0001
sICAM-1, мг/мл	26,2 [19,12;31,9]	22,4 [13,9;23,78]	0,16
sICAM-2, мг/мл	7,78 [5,62;10,1]	6,41 [3,56;8,01]	0,04

Примечание: p – значимость различий между группами.

Избыток тиреоидных гормонов может быть одной из причин повреждения эндотелиальных клеток. В последние годы существовало мнение, что сосудистые эндотелиальные клетки также являются клетками-мишенями для гормонов щитовидной железы [10], поскольку высокие уровни гормонов щитовидной железы приводят к большой

продукции NO эндотелиальными клетками, что играет важную роль в вазодилатации. R.S. Koote и иные обнаружили, что уровень заболеваемости венозной тромбоэмболией у пациентов с гипертиреозом оказывается высоким в ретроспективном когортном исследовании пациентов с гипертиреозом [11]. Результаты этого исследования согласуются с нашими данными о том, что у пациентов с гипертиреозом присутствует повреждение эндотелия сосудов.

Молекулы адгезии играют центральную роль в межклеточных коммуникациях для окончательной индукции эффективного иммунного ответа. sICAM-1 и sVCAM-1 коэкспрессируются на активированный эндотелий медиаторами воспаления [12]. Ранее сообщалось, что у пациентов с тиреотоксикозом наблюдается снижение физиологических защитных механизмов от повреждения эндотелия, вероятно, вызванное усилением воспаления и окислительного стресса [13]. Таким образом, гормоны щитовидной железы могут активировать сосудистый эндотелий в несвязанных участках и снижать метаболизм молекул адгезии, тем самым вызывая повышение циркулирующих молекул адгезии.

Чтобы оценить потенциальную роль молекул адгезии в патогенезе заболевания щитовидной железы, мы исследовали уровень некоторых из этих молекул адгезии, включая молекулы межклеточной адгезии-1 и 2, P-селектин и E-селектин. В нашем исследовании уровень sICAM-1 был выше в группе пациентов с тиреотоксикозом, чем в контрольной группе. Концентрация sICAM-1 в сыворотке тесно коррелировала с уровнями свТ4 в сыворотке. С. Джубланк и соавт. [14] обнаружили, что тиреотоксикоз был связан с повышением концентрации sICAM-1 в периферической крови. В нашем исследовании аналогичные значения для sICAM-2, sP-селектина и sE-селектина были продемонстрированы в группе пациентов с гипертиреозом и ЭД. Miyazaki et al. [15] в своем исследовании пациентов с болезнью Грейвса обнаружили, что уровни sELAM-1 в сыворотке были повышены, в то время как экспрессия sELAM-1 и sVCAM-1 на эндотелиальных клетках перифолликула щитовидной железы не имела статистической значимости. На основании полученных результатов можно предположить, что повышенные концентрации sICAM-2, sP-селектина и sE-селектина, вызванные тиреотоксикозом, активирует сосудистый эндотелий.

Выводы. У больных с синдромом тиреотоксикоза обнаружены более высокие показатели: sICAM-1 – на 44,3%, ТГ – на 40,9% и ХС ЛПНП – на 40% – по сравнению с контролем. У пациентов с тиреотоксикозом в 68,9% случаев развивается ЭД. Развитие ЭД у пациентов с тиреотоксикозом характеризовалось большей выраженностью данного синдрома (ТТГ ниже в 8,3 раза, свТ4 больше в 1,65 раза), с одновременным повышением уровня молекул межклеточной адгезии sE-селектина в 1,91 раза, sP-селектина в 2,9 раза, sICAM- 2 в 1,21 раза при более низком показателе ОХ в 1,31 раза.

Список литературы

1. Серкин Д.М., Серкина М.В., Серебрякова О.В., Гринь Н.О. Роль инсулинорезистентности в формировании дислипидемий у пациентов с дисфункциями щитовидной железы // Забайкальский медицинский вестник. 2017. № 1. С. 1-10. DOI: 10.52485/19986173_2017_1_1.
2. Серкин Д.М., Серкина М.В., Серебрякова О.В., Гринь Н.О., Курбатова Н.С., Серкин М.А., Просяник В.И. Нарушение углеводного обмена у пациентов с тиреотоксикозом // V съезд терапевтов Забайкальского края: сборник научных трудов, Чита, 14–15 марта 2017 года. – Чита: Читинская государственная медицинская академия. 2017. С. 131-132.
3. Bano A., Chaker L., Mattace-Raso F.U.S., van der Lugt A., Ikram M.A., Franco O.H., Peeters R.P., Kavousi M. Thyroid Function and the Risk of Atherosclerotic Cardiovascular Morbidity and Mortality: The Rotterdam Study. *Circ Res.* 2017. vol. 121. no. 12. P. 1392-1400. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.117.311603.
4. Davis P.J., Goglia F., Leonard J.L. Nongenomic actions of thyroid hormone. *Nat Rev Endocrinol.* 2016. vol. 12. no. 2. P. 111-121. DOI: 10.1038/nrendo.2015.205.
5. Cheng S.Y., Leonard J.L., Davis P.J. Molecular aspects of thyroid hormone actions. *Endocr Rev.* 2010. vol. 31. no. 2. P. 139-170. DOI: 10.1210/er.2009-0007.
6. Зайцев Д.Н., Говорин А.В. Сердечно-сосудистые нарушения при хроническом простатите (сообщение 2: роль иммунных нарушений, дефицита макроэргов и эндотелиальной дисфункции) // Забайкальский медицинский вестник. 2015. № 3. С. 138-144.
7. Biondi B. Mechanisms in endocrinology: Heart failure and thyroid dysfunction. *Eur. J. Endocrinol.* 2012. vol 167. no. 5. P. 609-618. DOI: 10.1530/EJE-12-0627.
8. Jabbar A., Razvi S. Thyroid disease and vascular risk. *Clin. Med. (Lond).* 2014. no 6. P. 29-32. DOI: 10.7861/clinmedicine.14-6-s29.
9. Hosseini S.M., Bakhtyari E.K., Heshmat-Ghahdarjani K., Khalili N. Evaluation of endothelial function in exogenous subclinical hyperthyroidism and the effect of treatment. *Adv Biomed Res.* 2016. no. 5. P.173. DOI: 10.4103/2277-9175.194800.
10. Yu T., Jing M., Gao Y., Liu C., Liu L., Jia H., Liu P., Chang M. Study on the relationship between hyperthyroidism and vascular endothelial cell damage. *Sci Rep* 10. 2020. 24. 6992. DOI: 10.1038/s41598-020-62796-0.
11. Kootte R.S., Stuijver D.J., Dekkers O.M., van Zaane B., Fliers E., Cannegieter S.C., Gerdes V.E. The incidence of venous thromboembolism in patients with overt hyperthyroidism: a retrospective multicentre cohort study. *Thromb Haemost.* 2012. vol. 107. no. 3. P. 417-422. DOI: 10.1160/TH11-10-0691.

12. Pigott R., Dillon L.P, Hemingway I.H., Gearing A.J. Soluble forms of E-selectin, ICAM-1 and VCAM-1 are present in the supernatants of cytokine activated cultured endothelial cells. *Biochem Biophys Res Commun.* 1992. vol. 187. no. 2. P. 584-590. DOI: 10.1016/0006-291x(92)91234-h.
13. Jabbar A., Razvi S. Thyroid disease and vascular risk. *Clin Med (Lond).* 2014. vol. 14 no. 6. P. 29-32. DOI: 10.7861/clinmedicine.14-6-s29.
14. Jublanc C., Beaudoux J.L, Aubart F., Raphael M., Chadarevian R., Chapman M.J, Bonnefont-Rousselot D., Bruckert E. Serum levels of adhesion molecules ICAM-1 and VCAM-1 and tissue inhibitor of metalloproteinases, TIMP-1, are elevated in patients with autoimmune thyroid disorders: relevance to vascular inflammation. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2011. vol. 21. no. 10 P. 817-822. DOI: 10.1016/j.numecd.2010.02.023.
15. Miyazaki A., Mirakian R., Bottazzo G.F. Adhesion molecule expression in Graves' thyroid glands; potential relevance of granule membrane protein (GMP-140) and intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1) in the homing and antigen presentation processes. *Clin Exp Immunol.* 1992. vol. 89. no. 1. P. 52-57. DOI: 10.1111/j.1365-2249.1992.tb06876.x.