

УДК 616.441-008.64+611.018.74

ДІДУШКО О.М.

ДВНЗ «Івано-Франківський національний медичний університет»

Роботу виконано в рамках науково-дослідної роботи кафедри ендокринології ДВНЗ «Івано-Франківський національний медичний університет»: «Розробка нових підходів до комплексного лікування гіпотиреозу» (№ держреєстрації 0113U005376; 2013–2018 рр.). Автор гарантує відповідальність за все, що опубліковано в статті. Автор гарантує відсутність конфлікту інтересів та власної фінансової зацікавленості при виконанні роботи та написанні статті.

РІВНІ ВАСКУЛОЕНДОТЕЛІАЛЬНОГО ФАКТОРА РОСТУ У ХВОРИХ НА ГІПОТИРЕОЗ

Резюме. Метою дослідження було визначення рівня васкулоендоцеліального фактора росту у хворих на первинний гіпотиреоз. При обстеженні 133 пацієнтів з маніфестним гіпотиреозом виявлено, що суттєво зростає рівень васкулоендоцеліального фактора росту в плазмі крові хворих як з ожирінням, так і без нього, проте найвищі показники зафіксовані у хворих із гіпотиреозом на тлі аутоімунного тиреоїдиту та з ожирінням. Отримані кореляційні зв'язки вказують на взаємообтяжуючий вплив гіпофункції щитоподібної залози, ожиріння та гіперхолестеринемії на розвиток ендотеліальної дисфункції у хворих на первинний гіпотиреоз, зокрема зростання рівня васкулоендоцеліального фактора росту.

Ключові слова: гіпотиреоз, васкулоендоцеліальний фактор росту, тиреотропний гормон.

Вступ

Васкулоендоцеліальний фактор росту (ВЕФР, vascular endothelial growth factor) був виділений в 1989 р. французьким медиком N. Ferrara. ВЕФР наперед має здатність індукувати ангиогенез і васкулогенез. У даний час показано, що ВЕФР, відіграючи важливу роль у підтримці стабільності ендотелію й фізіологічному неоангиогенезі, водночас бере активну участь у процесах неоваскуляризації в патологічних ситуаціях, зокрема в зростанні атеросклеротичної бляшки й неопластичних процесах при онкогенезі [1–3]. ВЕФР здатний впливати на стан ліпідного обміну — знижувати токсичність ліпопротеїнів низької щільності щодо ендотелію [1].

У багатьох працях наводяться дані, що можуть вказувати на зв'язок рівнів ВЕФР з показниками ліпідного обміну та факторами запалення. Так, J. Tgare і співавт. у своїй роботі виявили вірогідно більш високі рівні ВЕФР у хворих, у яких рівень холестерину спочатку перевищував 6,1 ммоль/л, порівняно з хворими із вмістом холестерину менше від 5,1 ммоль/л. Ними також була виявлена позитивна кореляція між рівнями ВЕФР і С-реактивного білка в крові [12].

Також у літературі трапляються поодинокі дані про зміну рівня ВЕФР у крові хворих на артеріальну гіпертензію (АГ). Так, при гіпертонічній хворобі (ГХ)

виявлено вірогідне підвищення рівня ВЕФР в сироватці крові порівняно з практично здоровими особами контрольної групи [7, 9, 14]. Виявлено підвищення рівня ВЕФР і в крові хворих з абдомінальним ожирінням [10, 13]. З урахуванням добре доведеного взаємозв'язку абдомінального ожиріння з АГ ці дані підтверджують наведені вище відомості про збільшення рівня ВЕФР у крові при ГХ.

В іншому дослідженні описано вірогідне підвищення рівнів ВЕФР у хворих АГ при розвитку нефропатії [6, 8]. Виявлена пряма кореляція між величиною мікроальбумінурії (МАУ) і рівнем екскреції із сечею молекулярних медіаторів PAI-1, TGF- β 1, а також рівнем ВЕФР і колагену IV типу [2]. М.М. Орлова та співавт. в своїх дослідженнях описують підвищення рівня ВЕФР у сироватці крові хворих на аутоімунний тиреоїдит (АІТ), а також доводять наявність сильного кореляційного зв'язку між рівнем ВЕФР і титром антитіл до тиреоїдної пероксидази (ТПО) ($r = 0,71$, $p < 0,05$) [4].

Адреса для листування з автором:

Дідушко О.М.

E-mail: did-oksana@ukr.net

© Дідушко О.М., 2015

© «Міжнародний ендокринологічний журнал», 2015

© Заславський О.Ю., 2015

Оскільки гіпотиреоз належить до захворювань, що сприяють розвитку дисліпідемії, атеросклерозу, АГ, абдомінального ожиріння, ендотеліальної дисфункції та серцево-судинних ускладнень, цікавим є питання про вплив гіпотиреозу на рівні ВЕФР в крові у хворих на первинний гіпотиреоз.

Мета дослідження — визначення вмісту васкуло-ендотеліального фактора росту у хворих на первинний гіпотиреоз.

Матеріали та методи дослідження

Клінічні та функціонально-біохімічні обстеження хворих виконані на базі ендокринологічного відділення, диспансерного ендокринологічного відділення Івано-Франківської обласної клінічної лікарні (ОКЛ).

У дослідження були включені 133 пацієнти з маніфестним гіпотиреозом, які перебували на диспансерному обліку в ендокринологів поліклінік м. Івано-Франківська, а також в ендокринологічному відділенні Івано-Франківської ОКЛ, серед них 76 жінок та 57 чоловіків. Середній вік хворих становив 56 ± 8 років, тривалість документально підтвердженого анамнезу гіпотиреозу — $7,88 \pm 2,30$ року. У контрольну групу були включені 22 особи без тиреоїдної патології, з них 10 чоловіків та 12 жінок, середній вік $39,80 \pm 1,91$ року.

Відповідно до поставлених завдань оцінювали рівень ВЕФР у пацієнтів з гіпотиреозом порівняно з контрольною групою осіб, які не мають тиреоїдної патології. Критерії включення в дослідження — попередньо підтверджений діагноз гіпотиреозу (вперше виявленого або декомпенсованого первинного гіпотиреозу) за наявності рівня ТТГ, що перевищує верхню межу референтного діапазону ($4,0$ мМО/л), у поєднанні зі зниженими рівнями вільного тироксину (vT_4) ($< 10,3$ пмоль/л) і вільного трийодтироніну (vT_3) ($< 2,3$ пмоль/л), а також добровільна згода пацієнта на участь у дослідженні.

Критеріями виключення з дослідження були: наявність в анамнезі порушень мозкового кровообігу та будь-якої форми ішемічної хвороби серця (за даними анамнезу та проведеного обстеження, що включає електрокардіографію, ехокардіографію, виявлення симптомів недостатності кровообігу); АГ вище від I ступеня; хронічні захворювання серцево-судинної системи з розвитком недостатності кровообігу вище від II функціонального класу за класифікацією NYHA; наявність в анамнезі будь-якого хронічного захворювання нирок; хронічні захворювання печінки; онкологічні захворювання; системні захворювання сполучної тканини; хронічні захворювання з алергічним компонентом в генезі (бронхіальна астма та ін.); автоімунні захворювання (за винятком АІТ); гостре запальне захворювання та/або загострення хронічного запального захворювання; вагітність; прийом гіполіпідемічних препаратів; психічні захворювання; інші ендокринні захворювання.

Усім хворим проводили комплексне загальноклінічне обстеження, визначення індексу маси тіла

(ІМТ). Рівень гормонів щитоподібної залози (ЩЗ) vT_4 і vT_3 , а також ТТГ визначали в імунологічній лабораторії обласної клінічної лікарні з використанням аналізатора StatFax 303 та набору реактивів DRG (США). Концентрацію ВЕФР визначали методом імуноферментного аналізу з використанням тест-системи виробництва фірми ЗАО «Вектор-Бест» (РФ) на початку дослідження. Критеріями норми слугували значення ВЕФР у 20 здорових людей віком $43,80 \pm 1,91$ року. Нормальними показниками антитіл до ТПО вважали значення від 0 до 50 Од/мл.

Для оцінки впливу автоімунного процесу в ЩЗ, а також ІМТ на рівні й продукції ВЕФР пацієнти були розділені на групи. Першу групу становили 32 пацієнти із гіпотиреозом на тлі АІТ без ожиріння; до другої групи увійшли 34 хворі на гіпотиреоз та ожиріння; третя група — 34 хворі на гіпотиреоз неавтоімунного генезу без ожиріння; четверта група — хворі на гіпотиреоз неавтоімунного генезу та ожиріння ($n = 33$).

Між хворими основної та контрольної груп не було суттєвих відмінностей за віковими, гендерними критеріями та базовою терапією.

Статистичний аналіз проводився варіаційно-статистичним методом. При аналізі матеріалу розраховували середні величини (M), їх стандартні похибки (m) і довірчий інтервал. Вірогідність відмінностей оцінювали за t -критерієм Стьюдента для залежних і незалежних вибірок. Відмінності вважали вірогідними при $p < 0,05$. Залежність показників оцінювалася методом Спірмена з обчисленням коефіцієнта кореляції. Статистичне опрацювання матеріалу проведено за допомогою варіаційної й описової статистики за допомогою стандартного пакета статистичних розрахунків Excel 6.0 на персональному комп'ютері Pentium III.

Результати дослідження

Як показали результати дослідження, при маніфестному гіпотиреозі суттєво зростав рівень ВЕФР у плазмі крові хворих порівняно з контролем. Так, виявлено вірогідне значуще підвищення рівня даного медіатора порівняно із групою контролю у хворих з гіпотиреозом на тлі АІТ без ожиріння, що становив $46,46 \pm 1,39$ пг/мл ($p < 0,05$), тоді як у пацієнтів із гіпотиреозом на тлі АІТ та з ожирінням — $48,09 \pm 1,82$ пг/мл ($p < 0,05$) (табл. 1). У групі пацієнтів із післяопераційним гіпотиреозом також спостерігалось статистично значиме підвищення даного хемокіну: $43,00 \pm 1,45$ пг/мл ($p < 0,05$) — у пацієнтів без надлишкової маси тіла та $45,76 \pm 2,51$ пг/мл ($p < 0,05$) — у пацієнтів із післяопераційним гіпотиреозом та ожирінням. Отже, найбільш виражені зміни продукції ВЕФР спостерігали у хворих із гіпотиреозом на тлі АІТ та ожирінням, що підтверджується іншими дослідниками [4, 12].

При проведенні кореляційного аналізу встановлено прямий середньої сили кореляційний зв'язок між рівнем ТТГ та рівнем ВЕФР у плазмі крові пацієнтів I групи — $r = 0,448$ ($p < 0,05$), у пацієнтів

Таблиця 1. Рівні ІМТ, ОТ та гормонів гіпофізарно-щитоподібної осі та ВЕФР у хворих на первинний гіпотиреоз

Показник	Здорові (n = 22)	I група (n = 32)	II група (n = 34)	III група (n = 34)	IV група (n = 33)
ІМТ, кг/м ²	23,73 ± 0,15	23,84 ± 0,28	32,01 ± 0,29*	23,70 ± 0,22	33,17 ± 0,38*
ОТ, см (ж.)	75,75 ± 1,58	78,00 ± 1,24	107,83 ± 1,36*	86,73 ± 0,89*	102,8 ± 1,49*
ОТ, см (ч.)	88,4 ± 1,00	85,56 ± 0,87	121,92 ± 0,90*	97,43 ± 0,48*	118,43 ± 2,20*
ТТГ, мкМО/мл	3,37 ± 0,21	13,48 ± 2,84*	19,47 ± 4,71*	11,89 ± 2,71*	16,26 ± 2,45*
вТ ₃ , пг/мл	3,84 ± 0,07	0,85 ± 0,04*	0,88 ± 0,03*	0,96 ± 0,04*	0,82 ± 0,04*
вТ ₄ , пмоль/л	16,09 ± 0,21	7,60 ± 0,18*	7,01 ± 0,12*	6,77 ± 0,07*	6,62 ± 0,09*
АТ до ТПО, Од/мл	18,43 ± 1,98	557,45 ± 43,20*	516,87 ± 40,40*	15,42 ± 1,26	17,39 ± 1,55
ХС, ммоль/л	4,12 ± 0,16	6,35 ± 0,24*	7,28 ± 0,28*	6,23 ± 0,17*	7,43 ± 0,24*
ВЕФР, пг/мл	30,27 ± 1,02	46,46 ± 1,39*	48,09 ± 1,82*	43,00 ± 1,45*	45,76 ± 2,51*

Примітка: * – різниця вірогідна щодо показників практично здорових осіб ($p < 0,05$).

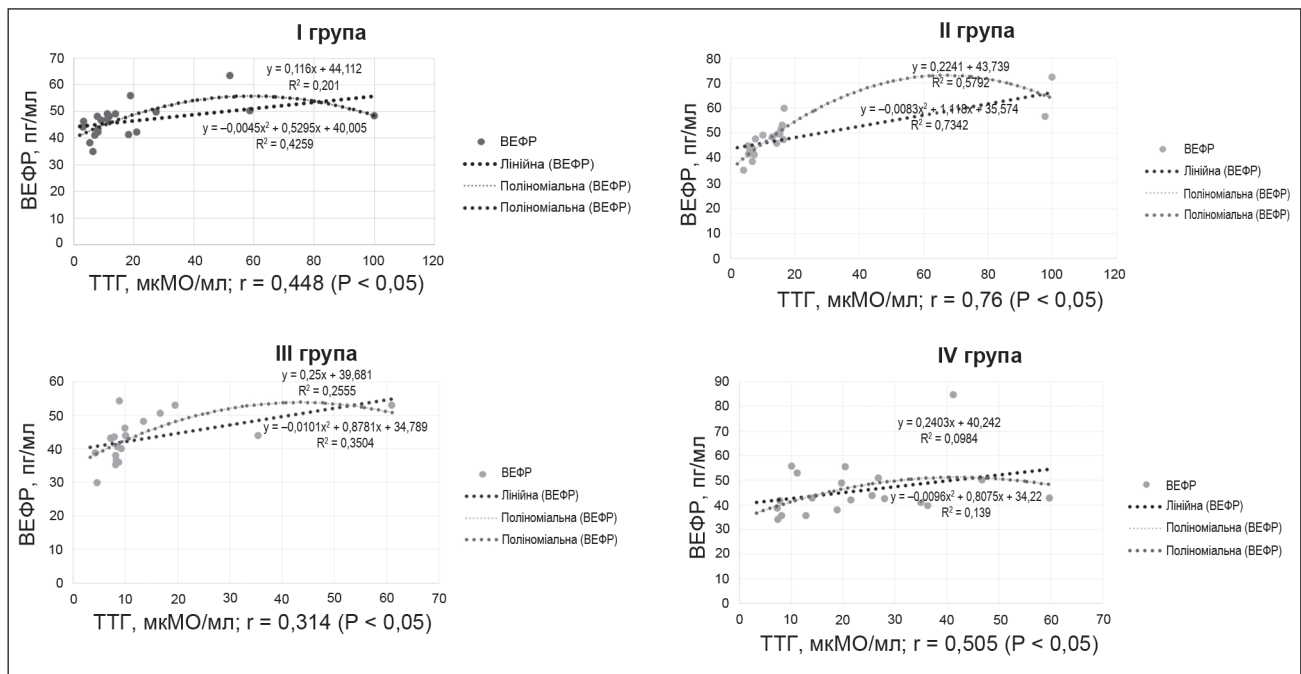


Рисунок 1. Залежність рівнів ВЕФР від ТТГ у пацієнтів із первинним гіпотиреозом

II групи цей зв'язок був прямий сильний, $r = 0,76$ ($p < 0,05$), у хворих III групи — прямий значної сили, $r = 0,314$ ($p < 0,05$) і IV групи — прямий помірний, $r = 0,505$ ($p < 0,05$) (рис. 1).

У пацієнтів I та II груп виявлено прямий середньої сили кореляційний зв'язок між рівнем ВЕФР та рівнем антитіл до ТПО: $r = 0,51$ та $r = 0,581$ ($p < 0,05$) відповідно, у хворих III та IV груп даний зв'язок відсутній, що узгоджується з даними інших дослідників [4].

Виявлено також прямий кореляційний зв'язок між рівнями ВЕФР та загальним холестерином: помірний — $r = 0,31$ ($p < 0,05$) у хворих I групи, значний — $r = 0,63$ ($p < 0,05$) — у II групі, помірний — $r = 0,486$ ($p < 0,05$) та значний — $r = 0,619$ ($p < 0,05$) у хворих III та IV груп відповідно.

Обговорення

Фактори росту судин відіграють значну роль в ембріогенезі, зокрема в процесах диференціації ембріональних тканин. Встановлено, що в ранньому ембріогенезі перебудова та міграція клітин судин зародка проходить за обов'язковою участю ВЕФР, ендотеліну-1 тощо [9]. У дослідженнях, що були проведені на культурі ембріональної тканини пацюків, встановлено, що ВЕФР збільшує площу трофобласту та кровоносних судин більше ніж удвічі, що, у свою чергу, призводить до збільшення площі обмінної поверхні плодової частини плаценти. Активність факторів росту судин, передусім ВЕФР, може змінюватися за інших умов, наприклад при гіпоксії [6, 11].

Відомо, що фактори росту судин реалізують свої ефекти не тільки у процесі онтогенезу, але й у пост-

натальному періоді. Було доведено, що ВЕФР підвищує мітотичну активність у клітинах ендотелію та стимулює ангиогенез, у тому числі і в ішемізованих частинах тканин [8].

Система факторів росту судин складається з поліпептидних факторів росту судин, специфічних клітинних рецепторів та зв'язуючих білків, що регулюють активність факторів росту судин. Серед великої кількості біологічно активних сполук, що можуть впливати на процеси росту та диференціації клітин кровеносних судин, важлива роль належить саме ВЕФР, що стимулює ангиогенез та проникність артеріальної стінки, та ендотеліну-1, який є найпотужнішим з відомих на сьогодні ендогенних вазоконстрикторів [10].

У результаті проведених досліджень авторами виявлено підвищення вмісту ВЕФР та послаблення ендотеліозалежної дилатації у хворих із синдромом полікістозних яєчників як з ожирінням, так і з нормальною масою тіла порівняно з контрольною групою [4]. У групі хворих із синдромом полікістозних яєчників як з ожирінням, так і з нормальною масою тіла виявлено вірогідний прямий кореляційний зв'язок між вмістом ВЕФР та ІМТ, індексом НОМА, показниками ліпідного обміну, андрогенами та обернений — з ендотеліозалежною дилатацією. Виявлені зміни можуть свідчити про розвиток ендотеліальної дисфункції у хворих із синдромом полікістозних яєчників, а також можливий зв'язок ВЕФР з виявленими порушеннями.

Нами також спостерігалось статистично значуще підвищення рівня даного хемокіну в групі пацієнтів із післяопераційним гіпотиреозом: $43,00 \pm 1,45$ пг/мл ($p < 0,05$) у пацієнтів без надлишкової маси тіла, $45,76 \pm 2,51$ пг/мл ($p < 0,05$) — пацієнтів із післяопераційним гіпотиреозом та ожирінням. Отже, найбільш виражені зміни продукції ВЕФР спостерігали у хворих із гіпотиреозом на тлі АІТ та з ожирінням, що підтверджується іншими дослідниками [4, 12].

Отримані результати ще раз вказують на взаємобтяжуючий вплив гіпотиреозу, ожиріння та гіперхолестеринемії на розвиток ендотеліальної дисфункції у хворих на первинний гіпотиреоз, зокрема зростання рівня ВЕФР.

Висновки

1. При первинному гіпотиреозі суттєво зростає рівень васкулоендотеліального фактора росту в плазмі крові хворих як з ожирінням, так і без нього, проте найвищі показники зафіксовані у хворих з гіпотиреозом на тлі аутоімунного тиреоїдиту та ожирінням.

2. Отримані кореляційні зв'язки вказують на взаємобтяжуючий вплив гіпофункції щитоподібної залози, ожиріння та гіперхолестеринемії на розвиток ендотеліальної дисфункції у хворих на первинний гіпотиреоз, зокрема зростання рівня васкулоендотеліального фактора росту.

Список літератури

1. Гавриленко Т.И., Рыжкова Н.А., Пархоменко А.Н. Сосудистый эндотелиальный фактор роста в клинике внутренних заболеваний и его патогенетическое значение // Украинский кардиологический журнал. — 2011. — № 4. — С. 87-95.
2. Коваль С.Н., Милославский Д.К., Снегурская И.А. и др. Терапевтический ангиогенез при заболеваниях внутренних органов — возможности и перспективы // Вісник проблем біології і медицини. — 2013. — Т. 1(104). — С. 20-27.
3. Лупинская З.А., Зарифьян А.Г., Гурович Т.Ц., Шлейфер С.Г. Эндотелий. Функция и дисфункция. — Бишкек: КРСУ, 2008. — 373 с.
4. Орлова М.М., Родионова Т.И. Диагностическая значимость исследования сывороточной концентрации и мочевой экскреции некоторых цитокинов при манифестном гипотиреозе // Цитокины и воспаление. — 2012. — № 2(11). — С. 24-28.
5. Середюк В.Н. Эффективность ингибиторов ангиотензин-перетворювального ферменту і блокаторів рецепторів ангиотензину-II у хворих із хронічним легеневим серцем за динамікою васкулоендотеліального фактора росту // Український терапевтичний журнал. — 2010. — № 4. — С. 67-71.
6. Asselbergs F.W., de Boer R.A., Diercks G.F. et al. Vascular endothelial growth factor: the link between cardiovascular risk factors and microalbuminuria? // Int. J. Cardiol. — 2004. — Vol. 93(2-3). — P. 211-215.
7. Ayerden Ebinz F., Haksun E., Ulver D.B. et al. The relationship between vascular endothelial growth factor (VEGF) and microalbuminuria in patients with essential hypertension // Intern. Med. — 2008. — Vol. 47, № 17. — P. 1511-1516.
8. Biselli P.M., Guerzoni A.R., de Godoy M.F. et al. Vascular endothelial growth factor genetic variability and coronary artery disease in Brazilian population // Heart Vessels. — 2008. — Vol. 23(6). — P. 371-375.
9. Hansen A.H., Nielsen J.J., Saltin B., Hellsten Y. Exercise training normalizes skeletal muscle vascular endothelial growth factor levels in patients with essential hypertension // J. Hypertens. — 2010. — Vol. 28(6). — P. 1176-1185.
10. Ferrara N. Vascular endothelial growth factor // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. — 2009. — Vol. 29. — P. 789-791.
11. Siervo M., Ruggiero D., Sorice R. et al. Angiogenesis and biomarkers of cardiovascular risk in adults with metabolic syndrome // J. Intern. Med. — 2010. — Vol. 268(4). — P. 338-347.
12. Trape J.C., Morales R., Molina X. et al. Vascular endothelial growth factor serum concentrations in hypercholesterolemic patients // Scand. J. Clin. Lab. Invest. — 2006. — Vol. 663. — P. 261-267.
13. Wada H., Satoh N., Kitaoka S. et al. Soluble VEGF receptor-2 is increased in sera of subjects with metabolic syndrome in association with insulin resistance // Atherosclerosis. — 2010. — Vol. 208(2). — P. 512-517.
14. Zorenal K., Mys'liwska J., Mys'liwiec M. et al. Association between vascular endothelial growth factor and hypertension in children and adolescents type I diabetes mellitus // J. Hum. Hypert. — 2010. — Vol. 24. — P. 755-762.

Отримано 10.11.15 ■

Дидушко О.Н.

ГВУЗ «Ивано-Франковский национальный медицинский университет»

УРОВНИ ВАСКУЛОЭНДОТЕЛИАЛЬНОГО ФАКТОРА РОСТА У БОЛЬНЫХ ГИПОТИРЕОЗОМ

Резюме. Целью исследования было определение уровня васкулоэндотелиального фактора роста у больных первичным гипотиреозом. При обследовании 133 пациентов с манифестным гипотиреозом выявлено, что существенно повышен уровень васкулоэндотелиального фактора роста в плазме крови больных как с ожирением, так и без него, однако более высокие показатели были зафиксированы у больных с гипотиреозом на фоне аутоиммунного тиреоидита и с ожирением. Полученные корреляционные связи указывают на взаимоотягощающее влияние гипофункции щитовидной железы, ожирения и гиперхолестеринемии на развитие эндотелиальной дисфункции у больных первичным гипотиреозом, в частности рост уровня васкулоэндотелиального фактора роста.

Ключевые слова: гипотиреоз, васкулоэндотелиальный фактор роста, тиреотропный гормон.

Didushko O.M.

State Higher Educational Institution «Ivano-Frankivsk National Medical University», Ivano-Frankivsk, Ukraine

VASCULAR ENDOTHELIAL GROWTH FACTOR LEVELS IN PATIENTS WITH HYPOTHYROIDISM

Summary. The objective of the investigation was to determine the levels of vascular endothelial growth factor in patients with primary hypothyroidism. Having examined 133 patients with manifested hypothyroidism, we discovered that levels of vascular endothelial growth factor significantly increased in blood plasma of both obese and non-obese patients, but the highest indices have been found in patients with hypothyroidism resulting from autoimmune thyroiditis and with obesity. The obtained correlations indicate mutually aggravating effect of thyroid hypofunction, obesity and hypercholesterolemia on the development of endothelial dysfunction in patients with primary hypothyroidism, in particular on the increase of vascular endothelial growth factor levels.

Key words: hypothyroidism, vascular endothelial growth factor, thyroid stimulating hormone.