

## Особливості імуноферментних показників ендотеліальної дисфункції у хворих на субклінічний гіпотиреоз з ревматоїдним артритом

А.К.Князєва, О.Б.Комарова

ДЗ «Луганський державний медичний університет», кафедра внутрішньої медицини факультету післядипломної освіти  
Луганськ, Україна

В статті наведені особливості імуноферментних показників ендотеліальної дисфункції хворих на субклінічний гіпотиреоз із ревматоїдним артритом. Показані дані про взаємозв'язок між активністю запалення та розвитком ендотеліальної дисфункції.

**Ключові слова:** субклінічний гіпотиреоз, ревматоїдний артрит, ендотеліальна дисфункція, імуноферментні показники.

### ВСТУП

Високий рівень серцево-судинної захворюваності і смертності, що спостерігається в результаті атеросклеротичного ураження судин, продовжує викликати пильний інтерес вчених. На сьогодні ні в кого не викликає сумнівів важлива роль ендотеліальної дисфункції (ЕД) в ініціації і прогресуванні атеросклеротичної хвороби судин [14]. Проте менш відомо, що ЕД відіграє важливу роль у розвитку та прогресуванні як суглобових, так і позасуглобових проявів ревматоїдного артриту (РА) [3].

Тиреоїдна дисфункція асоціюється з підвищенням серцево-судинної (СС) захворюваності та смертності. У даний час активно обговорюється роль гіпотиреозу, аутоімунного тиреоїдиту в розвитку та підтримці процесів атерогенезу [2]. Більш того, СС зміни встановлені вже на стадії субклінічного гіпотиреозу (СГТ). Виражений вплив СГТ на СС систему може бути пов'язаний у більшій мірі з ураженням судин та розвитком ДЕ. Також, при СГТ розвивається клініко-лабораторний синдром так званого «хронічного запалення». Розвиток

синдрому «хронічного запалення» може бути пов'язаний з безпосереднім впливом тиреоїдного гормону на індукцію ICAM-1 та VEGF [10, 11].

Слід зазначити, що СГТ досить часто сполучається з іншими захворюваннями, особливо якщо вони мають спільну аутоімунну основу. Серед них важливе місце займають захворювання сполучної тканини, зокрема РА [3, 13]. Відомо, що запальний процес при РА характеризується активацією та проліферацією ендотеліальних і гладком'язових клітин, утворенням цитокінів та інших прозапальних медіаторів, зокрема окислених ліпопротеїдів низької щільності. Саме запальний компонент сприяє процесу дестабілізації атеросклеротичної бляшки, тобто її розриву та утворенню тромба. Результати експериментальних і клінічних досліджень останніх років підтвердили теорію про важливий причинно-наслідковий зв'язок між виникненням і прогресуванням атеросклерозу та функціональним станом ендотелію [1, 4, 5]. У функціонуванні ендотелію важливу роль відіграють експоновані на поверхні ендотеліальних клітин імуноглобуліно-подібні молекули міжклітинної адгезії. Власне вони забезпечують щільну адгезію активованих лейкоцитів до локусів ушкодженого ендотелію, зв'язуючись з високоспорідненими молекулами лейкоцитів – інтегринами. Численні дослідження свідчать про доцільність та ефективність визначення рівня ICAM-1 у сироватці крові як маркерів активності системного запального процесу, для прогнозування перебігу серцево-судинних захворювань і адекватності терапії [6-9]. Ангіогенез займає важливе місце в патогенезі РА та сприяє хронізації захворювання. За рахунок ангіогенезу надалі збільшуються синовіальна інфільтрація та гіперплазія сіновії, синтез цитокінів і факторів росту. Су-

динний ендотеліальний фактор росту (VEGF) є найбільш специфічним фактором росту, який характеризує даний процес. VEGF у свою чергу є потужним фактором зростання ендотеліальних клітин та регулюється прозапальними цитокінами та гіпоксією.

Таким чином, поєднання СГТ та РА може становити загрозу для життя хворого не тільки завдяки спільним механізмам розвитку запалення, а й через вплив на судинний ендотелій. Тому вивчення стану судинного ендотелію у хворих на СГТ з РА має значний клінічний та науковий інтерес.

Метою дослідження було виявлення особливостей імунферментних показників ендотеліальної дисфункції у хворих на субклінічний гіпотиреоз із ревматоїдним артритом.

## МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Було обстежено 37 хворих на РА (1 група) та 54 хворих на СГТ з РА (2 група). Хворі, що увійшли до обох груп, були зіставлені за віком, тривалістю перебігу та активністю РА. Їм було проведено комплексну клініко-функціональну діагностику СГТ і РА та лабораторну — загальноклінічне і біохімічне обстеження. Визначення рівня внутрішньоклітинного фактора адгезії молекул 1 (ICAM-1) проводили методом ІФА ELISA за допомогою стандартних комерційних дослідницьких наборів реактивів «ВЕКТОР-БЕСТ» (Росія). Визначення рівня судинного фактора росту (VEGF) у сироватці крові проводилося методом ІФА ELISA (дослідницькі набори BSM Diagnostic). Досліджували вміст тиреотропного гормону гіпофізу (ТТГ), вільного тироксину ( $vT_4$ ) та трийодтироніну ( $T_3$ ), титру антигін до тиреоїдної пероксидази (аТПО) та ін. Стан СГТ визначався згідно з міжнарод-

ними стандартами із діагностики СГТ [12]. Сонографію судин для виявлення ЕД проводили згідно з міжнародним керівництвом за допомогою апарата «ESAOTE MyLAB40» (Нідерланди, 2008), який має спеціальну програму для визначення лінійних та швидкісних показників стану судин.

## РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Нами було проаналізовано показники ЕД у хворих на СГТ з РА — ICAM-1 та VEGF. У 1 та 2 групах хворих показники ICAM-1 у сироватці крові становили 847 (814; 887) нг/мл і 865 (840; 904) нг/мл відповідно, між якими визначено статистично значущі відмінності ( $Z=2,19$ ,  $p=0,029$ ) з більш вираженим негативним відхиленням у групі хворих на СГТ з РА. Показники концентрації VEGF у сироватці крові в 1 групі склали 644 (334; 758) пг/мл, тоді як у 2 групі — 798 (622; 884) пг/мл, що набувало вірогідної різниці ( $Z=3,27$ ;  $p=0,001$ ), з перебільшенням показника в 2 групі.

У 2 групі встановлено прямі кореляції між концентрацією ICAM-1 та віком ( $R=0,42$ ,  $p<0,001$ ), активністю запального процесу (АЗП) ( $R=0,4$ ,  $p<0,001$ ), рентгенстадією РА ( $R=0,32$ ,  $p=0,009$ ) та функціональною недостатністю суглобів (ФНС) ( $R=0,26$ ,  $p=0,04$ ) і зворотні кореляції між концентрацією ICAM-1 та тривалістю РА ( $R=-0,29$ ,  $p=0,02$ ). У 1 групі зберігалася така ж тенденція, а саме: спостерігалися прямі кореляційні зв'язки концентрації ICAM-1 з АЗП ( $R=0,62$ ,  $p<0,001$ ), рентгенстадією РА ( $R=0,42$ ,  $p=0,008$ ) та ФНС ( $R=0,4$ ,  $p=0,01$ ) і зворотні кореляції між концентрацією ICAM-1 та тривалістю РА ( $R=-0,32$ ,  $p=0,05$ ), кореляції з віком не набували значущості ( $R=0,12$ ,  $p=0,49$ ). Прямі кореляційні зв'яз-

ТАБЛИЦЯ 1

Імунферментні показники ендотеліальної дисфункції у сироватці крові хворих залежно від активності запального процесу (Me (LQ; UQ))

Показники		1 група (n=37)	2 група (n=54)	Статистичні відмінності	
				Z	p
Активна фаза I	ICAM-1 VEGF	n=7 803 (745; 856) 191 (152; 758)	n=10 841 (827; 864) 645 (408; 936)	1,56	0,12
				1,85	0,06
Активна фаза II	ICAM-1 VEGF	n=23 837 (816; 865) 643 (346; 692)	n=40 862 (841; 894) 731 (566; 855)	2,62	0,009
				2,64	0,008
Активна фаза III	ICAM-1 VEGF	n=8 914 (881; 928) 747 (596; 1187)	n=14 925 (889; 932) 787 (566; 978)	0,69	0,52
				0,07	0,94

ки спостерігалися між концентрацією VEGF та АЗП ( $R=0,42$ ,  $p=0,009$ ), рентгенстадією РА ( $R=0,42$ ,  $p=0,009$ ) і ФНС ( $R=0,32$ ,  $p=0,05$ ) у 1 групі хворих. У 2 групі прямі кореляційні зв'язки спостерігалися між концентрацією VEGF та віком ( $R=0,48$ ,  $p<0,001$ ), АЗП ( $R=0,26$ ,  $p=0,04$ ), рентгенстадією РА ( $R=0,34$ ,  $p=0,006$ ) та ФНС ( $R=0,28$ ,  $p=0,03$ ). Кореляцій з тривалістю РА та концентрацією VEGF в обох групах не спостерігалося ( $R=0,14$ ,  $p=0,39$ ;  $R=0,07$ ,  $p=0,59$  відповідно).

Встановлені кореляційні зв'язки привернули особливу увагу, і в подальшому нами було досліджено рівні ICAM-1 та VEGF у сироватці хворих залежно від активності ревматоїдного запалення та тривалості основного захворювання (табл. 1).

Як видно з табл. 1, в обох групах спостерігалося підвищення рівнів ICAM-1 та VEGF при зростанні активності ревматоїдного запалення. За даними показниками слід відзначити наявність високодостовірних відмінностей між досліджуваними групами у хворих, які мали II фазу АЗП ( $Z=2,62$ ,  $p=0,009$ ;  $Z=2,64$ ,  $p=0,008$ ).

Досліджено кореляційні зв'язки рівня ICAM-1 та маркерів АЗП. У 2 групі встановлено наявність вірогідних зв'язків між концентрацією ICAM-1 та ШОЕ ( $R=0,4$ ,  $p=0,001$ ) і серомукоїдом ( $R=0,4$ ,  $p=0,001$ ) та відсутність кореляційних зв'язків між концентрацією ICAM-1 та індексом DAS28, СРБ, РФ, сіаловими кислотами, тимоловою пробою, ФНП- $\alpha$  ( $R=0,12$ ,  $p=0,35$ ;  $R=0,2$ ,  $p=0,1$ ;  $R=-0,07$ ,  $p=0,56$ ;  $R=0,17$ ,  $p=0,18$ ,  $R=0,06$ ,  $p=0,62$ ,  $R=-0,13$ ,  $p=0,32$  відповідно). У 1 групі кореляції рівня ICAM-1 та маркерів АЗП не набували значущості ( $R=-0,1$ ,  $p=0,56$ ;  $R=0,09$ ,  $p=0,58$ ;  $R=0,16$ ,  $p=0,34$ ;  $R=0,12$ ,  $p=0,48$ ;  $R=-0,16$ ,  $p=0,33$ ;  $R=-0,1$ ,  $p=0,56$ ;  $R=0,1$ ,  $p=0,57$ ;  $R=0,02$ ,  $p=0,92$ ).

Також встановлено наявність вірогідних зворотних зв'язків у 2 групі рівня VEGF з ШОЕ ( $R=0,30$ ,  $p=0,01$ ) і серомукоїдом ( $R=0,37$ ,  $p=0,002$ ) та відсутність вірогідних кореляцій між VEGF та індексом DAS28, СРБ, РФ, сіаловими кислотами та тимоловою пробою ( $R=0,18$ ,  $p=0,16$ ;  $R=0,22$ ,  $p=0,08$ ;  $R=-0,03$ ,  $p=0,8$ ;  $R=0,03$ ,  $p=0,84$ ;  $R=0,02$ ,  $p=0,85$ , відповідно). У 1 групі встановлено кореляційний зв'язок рівня VEGF з індексом DAS28 ( $R=0,34$ ,  $p=0,03$ ), проте з ШОЕ, СРБ, РФ, сіаловими кислотами, тимоловою пробою та серомукоїдом кореляцій не спостерігалося ( $R=0,12$ ,  $p=0,45$ ;  $R=0,16$ ,  $p=0,33$ ;  $R=0,14$ ,  $p=0,4$ ;  $R=0,27$ ,  $p=0,1$ ;  $R=0,09$ ,  $p=0,58$ ;  $R=0,14$ ,  $p=0,39$ ). Проведений

аналіз вказав на наявність впливу СГТ на імуноферментні показники ЕД у пацієнток з РА. Встановлено, що наявність СГТ у хворих 2 групи достовірно впливала на підвищення рівнів ICAM-1 та VEGF ( $H=5,17$ ,  $p=0,02$ ;  $H=6,58$ ,  $p=0,01$ ).

У хворих на СГТ розвивається ураження судин з розвитком ЕД [2]. СГТ досить часто сполучається із системними захворюваннями сполучної тканини, зокрема з РА [13]. При РА також розвивається ЕД [3]. Поєднання СГТ та РА призводить до раннього розвитку ЕД та атеросклерозу [13]. Таким чином, встановлення рівнів ICAM-1 та VEGF є ефективним методом діагностики ЕД організму, що є дуже важливим і необхідним для запобігання прогресуванню захворювання.

## ВИСНОВКИ

У хворих на субклінічний гіпотиреоз розвивається ендотеліальна дисфункція. Поєднання субклінічного гіпотиреозу та ревматоїдного артриту призводить до більших змін у функціонуванні ендотелію судин, що проявляється в зростанні рівнів імуноферментних показників ендотеліальної дисфункції, таких як ICAM-1 та VEGF. В обох групах спостерігалися прямі вірогідні зв'язки між рівнем ICAM-1 і VEGF та активністю запального процесу, рентгенстадією ревматоїдного артриту, функціональної недостатності суглобів та зворотні вірогідні зв'язки рівня ICAM-1 з тривалістю ревматоїдного артриту, більш значущі у хворих 2 групи. В обох групах спостерігалося підвищення рівнів ICAM-1 та VEGF при зростанні активності ревматоїдного запалення. За даними показниками слід відзначити наявність високодостовірних відмінностей між досліджуваними групами у хворих, які мали II фазу активності запального процесу. Встановлено прямі вірогідні зв'язки ШОЕ та серомукоїду з ICAM-1 та VEGF в обох групах хворих, більш значущі у хворих на субклінічний гіпотиреоз із ревматоїдним артритом.

Таким чином, вищенаведені факти яскраво демонструють більш значні зміни функції ендотелію у хворих на субклінічний гіпотиреоз із ревматоїдним артритом, що ставить за потребу лікарям приділяти більше уваги ретельному обстеженню хворих на субклінічний гіпотиреоз з ревматоїдним артритом для своєчасної діагностики та корекції супутніх станів, які підвищують серцево-судинний ризик.

## ЛІТЕРАТУРА

1. Бабак О.Я. Артериальная гипертензия и ишемическая болезнь сердца — эндотелиальная дисфункция: современное состояние вопроса / О.Я.Бабак, Ю.Н.Шапошникова, В.Д.Немцова // Укр. терапевт. журнал. — 2004. — №1. — С. 14-21.
2. Выраженность коронарного атеросклероза у больных ишемической болезнью сердца с различным функциональным состоянием щитовидной железы / А.Р.Волкова, С.В.Дора, М.И.Бадмаева и др. // Вестник Санкт-Петербургского университета. — 2008. — №3. — С. 7-13.
3. Коваленко В.М. Ревматоидный артрит: этиопатогенез, клиника, диагностика, лечение / В.М.Коваленко // Ліки України. — 2005. — №1. — С. 24-26.
4. Мишушкина Л.О. Генетические аспекты регуляции эндотелиальной функции при гипертензии / Л.О.Мишушкина, Д.А.Затейщиков, Б.А.Сидоренко // Кардиология. — 2000. — №3. — С. 68-76.
5. С-реактивный белок и интерлейкин-6 у больных с желудочковыми нарушениями ритма сердца: возможная роль воспаления в развитии желудочковых аритмий / Д.С.Новикова, М.С.Бекбосынова, Н.В.Лоладзе и др. // Кардиология. — 2004. — №5. — С. 63-66.
6. Charakida M. The role of nitric oxide in early atherosclerosis / M.Charakida, J.E.Deanfield, J.P.Halcox // Eur. J. Clin. Pharmacol. — 2006. — Vol. 26. — P. 69-78.
7. Hollenberg N.K. The role of beta-blockers as a cornerstone of cardiovascular therapy / N.K.Hollenberg // Amer. J. Hypertension. — 2005. — Vol. 28. — P. 165-168.
8. Insulin treatment and sVSAM-1, sISAM-1 and vWF in patients with diabetes mellitus type 2 XIIIth / International Symposium on Atherosclerosis, September 28 — October 2, 2003, Kyoto, Japan. Poster session «Adhesion Molecules», 2P-0475.
9. Circulating vascular cell adhesion molecule-1 correlates with the extent of human atherosclerosis in contrast to circulating intercellular adhesion molecule-1, E-selectin, P-selectin, and thrombomodulin / K.Peter, P.Nawroth, C.Conradt et al. // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. — 1997. — Vol. 17. — P. 505-512.
10. Subclinical hypothyroidism may be associated with elevated high-sensitive c-reactive protein (low grade inflammation) and fasting hyperinsulinemia. / A.Tuzcu, M.Bahceci, D.Gokalp et al. // Endocr. J. — 2005. — Vol. 52. — P. 89-94.
11. Subclinical hypothyroidism is associated with a low-grade inflammation, increased triglyceride levels and predicts cardiovascular disease in males below 50 years. / J.Kvetny, P.E.Heldgaard, E.M.Bladbjerg, J.Gram // Clin. Endocrinol. — 2004. — Vol. 61. — P. 232-238.
12. Subclinical thyroid disease: scientific review and guidelines for diagnosis and management / M.I.Surks, E.Ortiz, G.H.Daniels et al. // JAMA. — 2004. — Vol. 291. — P. 228-238.
13. Thyroid dysfunction in systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis / R.Porkodi, S.Ramesh, A.Mahesh et al. // J. Indian. Rheumatol. Assoc. — 2004. — Vol. 12. — P. 88-90.
14. Willerson J.T. Endothelial dysfunction / J.T.Willerson, D.J.Kereiakes // Circulation. — 2003. — Vol. 108. — P. 2060-2061.

**А.К.Князева, Е.Б.Комарова. Особенности иммуноферментных показателей эндотелиальной дисфункции у больных с субклиническим гипотиреозом и ревматоидным артритом. Луганск, Украина.**

**Ключевые слова:** субклинический гипотиреоз, ревматоидный артрит, эндотелиальная дисфункция, иммуноферментные показатели.

В статье приведены особенности иммуноферментных показателей эндотелиальной дисфункции больных с субклиническим гипотиреозом и ревматоидным артритом. Показаны данные о взаимосвязи между активностью воспаления и развитием эндотелиальной дисфункции.

**А.К.Князева, Е.Б.Комарова. Characteristics of immunoassay indices of endothelial dysfunction in patients with subclinical hypothyroidism and rheumatoid arthritis. Lugansk, Ukraine.**

**Key words:** subclinical hypothyroidism, rheumatoid arthritis, endothelial dysfunction, immunoassay indices.

The article presents the ELISA indices of endothelial dysfunction in patients with subclinical hypothyroidism and rheumatoid arthritis. Relationship between the activity of inflammation and the development of endothelial dysfunction was shown.

Надійшла до редакції 11.12.2011 р.