

Кудрик Е. В., Серебрякова О. В.

ПОКАЗАТЕЛИ ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ У БОЛЬНЫХ ДИФфуЗНЫМ ТОКСИЧЕСКИМ ЗОБОМ ПОСЛЕ РАДИОЙОДТЕРАПИИ

ГБОУ ВПО Читинская государственная медицинская академия, г. Чита

Резюме. Маркеры эндотелиальной дисфункции (ADMA, sE-селектин, sP-селектин) позволяют выявить значимые нарушения в сосудистом русле и гомеостазе при различных патологических состояниях. В настоящей работе проведено исследование изменения показателей эндотелиальной дисфункции под воздействием радиоактивного йода при лечении пациентов с диффузным токсическим зобом. В результате исследования выявлено значительное воздействие на состояние эндотелия тиреотоксикоза (манифестного и осложненного), а также усиление эндотелиальной дисфункции через сутки после радиоiodтерапии.

Ключевые слова: диффузный токсический зоб, радиоактивный йод, маркеры эндотелиальной дисфункции.

Kudrik E.V., Serebryakova O.V.

THE MARKERS OF ENDOTHELIAL DYSFUNCTION IN CASE OF THE DIFFUSE TOXIC GOITER AFTER TREATING BY RADIOACTIVE IODINE

Summary. Markers of endothelial dysfunction (ADMA, sE-selectin, sP-selectin) can detect significant abnormalities in the bloodstream and homeostasis in various pathological conditions. In this paper we investigated changes in indicators of endothelial dysfunction under the influence of radioactive iodine in the treatment of patients with diffuse toxic goiter. The study revealed significant effects on the endothelium of thyrotoxicosis (symptomatic and complicated), as well as increased endothelial dysfunction day after radioiodine therapy.

Keywords: Graves' disease, radioactive iodine, markers of endothelial dysfunction.

Введение. В последние два десятилетия большое внимание уделяется изучению эндотелия и его роли в общем гомеостазе и других важных процессах (гемодинамике, иммунных реакциях, регенерации и др.) в организме в норме и патологии. За это время представления о функциях эндотелия значительно расширились [5, 8]. Было обнаружено, что эндотелиальные клетки вырабатывают множество биологически активных веществ, которые обладают различными, зачастую противоположными эффектами, что позволило D. Antomucci, L.A. Fitzpatrick (1996) назвать эндотелий эндокринным деревом. При эндотелиальной дисфункции в работе эндотелия происходят изменения в сторону уменьшения вазодилатации, активация провоспалительного состояния и протромботических свойств [12]. В настоящее время доказана связь дисфункции эндотелия с большинством сердечно-сосудистых заболеваний, таких как артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца, хроническая сердечная недостаточность [1, 3, 4], а также с другими заболеваниями эндокринной природы, среди которых сахарный диабет и патология щитовидной железы [9, 10].

Диффузный токсический зоб (ДТЗ) — аутоиммунное заболевание, характеризующееся стойкой патологической гиперсекрецией гормонов щитовидной железы и, как правило, диффузным увеличением щитовидной железы [7]. Во многих странах мира наиболее распространенным методом лечения диффузного токсического зоба на современном этапе является терапия радиоактивным йодом (I^{131}) [7, 11]. Для лечения тиреотоксикоза радиоактивный йод используется более 60 лет и показал себя как высокоэффективный и относительно безопасный метод, так как радиоiodтерапия основана на избирательном поглощении I^{131} щитовидной железой, что позволяет минимизировать риск повреждения нормальных тканей и уменьшить лучевую нагрузку на организм. Представляет интерес изучение взаимосвязи эндотелиальной функции и заболеваний щитовидной железы, таких как диффузный токсический зоб.

Цель работы: выявить особенности изменений показателей эндотелиальной функции у больных ДТЗ под влиянием терапии радиоактивным йодом.

Задачи:

- Определить особенности изменений маркеров эндотелиальной дисфункции у больных ДТЗ, до и после терапии радиоактивным йодом.
- Выявить динамику изменений показателей: асимметричного диметиларгинина (ADMA), sE-селектина, sP-селектина в зависимости от степени тяжести тиреотоксикоза.

Материалы и методы. Исследование проведено согласно этическим принципам проведения медицинских исследований с участием человека в качестве субъекта (Хельсинская декларация Всемирной медицинской организации). Исследуемую группу составили 34 больных ДТЗ с рецидивирующим течением заболевания в возрасте от 27 до 50 лет, из них 18 с манифестным тиреотоксикозом, 16 – с осложненным. Диагноз ДТЗ установлен на основании анамнеза, клинических данных, показателей тиреоидных гормонов (Т4 св., ТТГ, антитела к рТТГ), данных УЗИ щитовидной железы. Критерии манифестного тиреотоксикоза: сниженный или полностью подавленный уровень ТТГ в крови и повышенный уровень свободного Т4, выраженная клиническая симптоматика. Критерии осложненного тиреотоксикоза: тиреотоксическая кардиомиопатия (мерцательная аритмия, сердечная недостаточность). Проведено исследование показателей эндотелиальной функции: асимметричный диметиларгинин, sE-селектин, sP-селектин методом иммуноферментного анализа. Забор крови для исследования проводился в день поступления в стационар и через день после терапии радиоактивным йодом. Группу контроля составили 12 здоровых лиц, сопоставимых с группой исследованных по полу и возрасту. Статистическая обработка данных проводилась с помощью программы “Statistica 6.0”. Для сравнения данных использовались критерии Уилкоксона и Манна-Уитни, достоверными данные считались при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение. При исследовании состояния эндотелиальной функции было выявлено, что уровни sE-селектина у больных ДТЗ до лечения значительно превышали таковые в группе контроля на 83% ($p < 0,001$), через сутки после терапии I^{131} показатели данного маркера эндотелиальной дисфункции возросли по сравнению с показателями до лечения более, чем в 2 раза ($p < 0,001$). Уровни sP-селектина также возросли после радиойодтерапии по сравнению с таковыми до лечения в 2 раза ($p < 0,001$), при этом показатели sP-селектина как до лечения, так и после были статистически значимо выше, чем в контрольной группе на 83,4% и 340% соответственно ($p < 0,001$). При исследовании асимметричного диметиларгинина (ADMA) были получены аналогичные результаты: у пациентов до лечения уровни ADMA превышали таковые у здоровых лиц в 2 раза ($p < 0,05$), после введения радиоактивного йода уровни ADMA стали выше, чем до лечения на 141,1% ($p < 0,05$), что отражено в таблице 1.

Таблица 1

Показатели эндотелиальной дисфункции у больных ДТЗ (Ме [25; 75])

Показатель	Группа контроля n-12	До лечения I^{131} n-34	После лечения I^{131} n-34
sE-селектин нг/мл	2,362 [1,946;3,071]	4,322 [3,362;6,726]*	8,7805 [4,89;11,7]*#
sP-селектин нг/мл	6,573 [5,371;8,523]	12,055 [9,397;18,69]*	24,56 [13,53;32,52]*#
ADMA мкмоль/л	0,0705 [0,018;0,105]	0,1485 [0,109;0,285]*	0,358 [0,194;0,456]*#

* - статистически значимые различия между группой контроля и пациентами до лечения I^{131} ($p < 0,05$) и после терапии I^{131} ($p < 0,05$).

- статистически значимые различия между показателями до и после лечения I^{131} ($p < 0,05$).

Среди пациентов с ДТЗ были выделены две группы: с манифестным тиреотоксикозом и с тиреотоксикозом, осложненным тиреотоксической кардиомиопатией. При сравнении данных групп было выявлено, что показатели эндотелиальной дисфункции выше в группе осложненного тиреотоксикоза, чем в группе манифестного: sE-селектин на 95,4%, sP-селектин на 96%, ADMA на 147% ($p < 0,05$), при этом после лечения показатели увеличивают-

ся в обеих группах. При манифестном тиреотоксикозе: sE-селектин на 44,1%, sP-селектин на 45,4%, ADMA на 45% ($p<0,05$), при осложненном тиреотоксикозе: sE-селектин и sP-селектин на 74%, ADMA на 59,9% ($p<0,05$). При сравнении с контрольной группой, показатели всех сравниваемых групп достоверно выше: при манифестном тиреотоксикозе до радиоiodтерапии sE-селектин на 45,8%, sP-селектин на 45,1%, ADMA на 63,8% ($p<0,05$), после лечения – sE-селектин на 98,6%, sP-селектин более, чем в 2 раза, ADMA в 2,5 раза ($p<0,05$); при осложненном тиреотоксикозе до терапии I^{131} sE-селектин – более, чем в 2,5 раза, sP-селектин в 2,5 раза, ADMA в 3 раза ($p<0,05$), после радиоiodтерапии sE-селектин и sP-селектин больше почти в 5 раз, ADMA в 6,5 раз ($p<0,05$). Данные приведены в таблице 2.

Таблица 2

Показатели у больных с различным течением тиреотоксикоза (Me [25; 75])

Показатель	Группа контроля n-12	Манифестный тиреотоксикоз		Осложненный тиреотоксикоз	
		До лечения I^{131} n-18	После лечения I^{131} n-18	До лечения I^{131} n-16	После лечения I^{131} n-16
sE-селектин нг/мл	2,362 [1,946; 3,07]	3,443 [2,771; 3,839]*	4,96 [3,55; 7,054]*,#	6,7265 [6,043; ,813]*,&	11,705 [9,935; 13,04]*,#,\$
sP-селектин нг/мл	6,573 [5,371; 8,523]	9,538 [7,824; 10,71]*	13,87 [9,889; 19,475]*,#	18,69 [16,74; 4,43]*,&	32,52 [27,63; 36,55]*,#,\$
ADMA мкмоль/л	0,0705 [0,018; 0,105]	0,1155 [0,091; 0,129]*	0,199 [0,141; 0,301]*,#	0,2855 [0,249; ,398]*,&	0,4565 [0,409; 0,557]*,#,\$

* - статистически значимые различия между группой контроля и пациентами до лечения I^{131} ($p<0,05$).

- статистически значимые различия между показателями до и после лечения I^{131} ($p<0,05$).

& - статистически значимые различия между пациентами с манифестным и осложненным тиреотоксикозом до лечения ($p<0,05$).

\$ - статистически значимые различия между пациентами с манифестным и осложненным тиреотоксикозом после лечения ($p<0,05$).

Нами было выявлено увеличение маркеров эндотелиальной дисфункции при гиперфункции щитовидной железы как при манифестном тиреотоксикозе, так и более выраженную при осложненном течении заболевания. Из данных литературы известно, что уровень свободного тироксина имеет прямую корреляционную связь с содержанием асимметричного диметиларгинина и обратную корреляцию с оксидом азота. Повышенное образование ADMA у больных тиреотоксикозом носит компенсаторный характер в ответ на снижение синтеза NO, как контрмера избыточной периферической вазодилатации [2]. Более выраженная эндотелиальная дисфункция при осложненном тиреотоксикозе может быть объяснена наличием кардиомиопатии, которая характеризуется постепенным развитием сердечно-сосудистой недостаточности и усугубляет эндотелиальную дисфункцию. Нами установлено, что лечение радиоактивным йодом может приводить к усилению уже существующей эндотелиальной дисфункции, что, вероятно, связано с возможной ионизацией молекул, продукцией большого количества свободных радикалов или короткоживущих токсических ядов [13].

Заключение. В результате проведенного исследования было выявлено значительное повреждающее действие тиреотоксикоза на эндотелий, с повышением содержания в крови маркеров эндотелиальной дисфункции. При осложненном тиреотоксикозе выявлено более выраженное воздействие на состояние эндотелия, чем при манифестном. Через сутки после радиоiodтерапии обнаружено, что показатели маркеров эндотелиальной дисфункции увеличились по сравнению с таковыми до лечения, на основании этого можно предполагать целесообразность назначения препаратов эндотелиопротекторов пациентам, получающим терапию радиоактивным йодом.

Работа выполнена в рамках гранта Президента РФ МД-4448.2013.7

Литература

1. Бабак О.Я., Шапошникова Ю.Н., Немцова В.Д. Артериальная гипертензия и ишемическая болезнь сердца — эндотелиальная дисфункция: современное состояние вопроса // Украинский терапевтический журнал. 2004. № 1. С. 14-21.
2. Балаболкин М.И., Клебанова Е.М., Креминская В.М. Фундаментальная и клиническая тиреология // М.: ОАО «Издательство «Медицина», 2007. – 816 с.
3. Барбараш О.Л., Кашталап В.В., Каретникова В.Н. и др. Клиническая значимость показателей эндотелиальной дисфункции, оксидативного стресса и гемостаза у больных инфарктом миокарда // Патология кровообращения и кардиохирургия. 2007. № 2. С. 28-33.
4. Билецкий С.В., Билецкий С.С. Эндотелиальная дисфункция и патология сердечно-сосудистой системы // Внутренняя медицина. 2008. №2(8) . С. 53-59.
5. Бочарова К.А. Эндотелиальная дисфункция и показатели цитокинового статуса у больных гипертонической болезнью // Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия: Медицина. Фармация. 2010. №4 (9)36-40. С. 36-40.
6. Гома Т.В., Хамнуева Л.Ю., Орлова Г.М. Клинико-иммунологические аспекты поражения сердечно-сосудистой системы у больных с болезнью Грейвса и хронической сердечной недостаточностью // Клиническая и экспериментальная тиреология. 2011. №7 (3). С. 52-47.
7. Захарова Н. А., Серебрякова О. В., Просяник В. И., Балаян М. К. Изменение некоторых цитокинов в крови больных диффузным токсическим зобом при лечении радиоактивным йодом // Забайкальский медицинский вестник. 2013. №1. С. 26-30.
8. Курумова К.О. Факторы фиброза, эндотелиальной дисфункции и гемостаза у больных сахарным диабетом и хронической болезнью почек. // Международный эндокринологический журнал . 2010. №8 (32). С. 41-48.
9. Самитин В. В. Комплексная оценка функции эндотелия при субклиническом гипотиреозе : автореф. дис. на соиск.... к. м. н.: 14.01.02 . Самара, 2010. С. 25.
10. Цатурян В. В. Дисфункция эндотелия и ее взаимосвязь с другими факторами риска сосудистых осложнений у больных сахарным диабетом типа 2: автореф. дис. на соиск.... к. м. н.: 14.01.02 . СПб, 2004. С. 24.
11. Шестакова Г.В., Ефимов А.С., Стронгин Л.Г., Карпенко С.Н. Предикторы исходов радиойодтерапии болезни Грейвса // Клиническая и экспериментальная тиреология. 2010. №6 (3). С. 48-53.
12. Шишкин А. Н., Лындина М. Л. Эндотелиальная дисфункция и артериальная гипертензия // Артериальная гипертензия. 2008. №4. С. 315-319.
13. Цыб А.Ф. Радиойодтерапия тиреотоксикоза // А.Ф. Цыб и др.М.: ГЭОТАР – Медиа, 2009. – 160с.