

В.С. Вернигородський, Н.М. Фетісова

## РОЛЬ РОЗЧИННОЇ ФОРМИ АДГЕЗІЙНОЇ МОЛЕКУЛИ СУДИННИХ КЛІТИН І ДИСЛІПІДЕМІЇ В РОЗВИТКУ АТЕРОСКЛЕРОЗУ У ХВОРИХ НА ГІПОТИРЕОЗ

Науково-дослідний інститут реабілітації інвалідів  
Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова, Вінниця

### ВСТУП

У структурі ендокринних захворювань гіпотиреоз посідає одне з провідних місць. Найчастішим його проявом є ураження серцево-судинної системи та порушення церебральної гемодинаміки [1-4]. Ці зміни насамперед пов'язано зі зниженням рівня тиреоїдних гормонів і підвищеною концентрацією атерогенних ліпопротеїнів. Важливим патогенетичним чинником виникнення атеросклерозу на тлі гіпотиреозу є рівень молекул адгезії судинних клітин (VCAM-1) [5].

VCAM-1 – трансмембранний глікопротеїн 1-го типу з молекулярною масою 110-110 кД, що експресується на поверхні ендотеліальних клітин і макрофагів. sVCAM-1 є позаклітинним доменом цієї молекули, який після активації ендотеліальних клітин відщеплюється ферментативним шляхом або синтезується клітинами шляхом альтернативного сплайсингу іРНК і циркулює у крові.

Доведено, що sVCAM-1 є циркулюючим маркером раннього атеросклерозу, і його рівень може відображати тяжкість процесу, оскільки тісно корелює з таким УЗ-параметром, як товщина комплексу інтима-медіа каротидних артерій і вмістом загального холестерину [6, 7].

Мета дослідження – визначити вміст і роль розчинної форми адгезійної молекули судинних клітин 1 та стану ліпідного обміну в розвитку атеросклерозу у хворих на гіпотиреоз.

### МАТЕРІАЛ І МЕТОДИ

Обстежено 101 хворого на гіпотиреоз: 50 осіб із поопераційним і 51 – з ідіопатичним гіпотиреозом, серед них 23 чоловіки та 88 жінок віком від 20 до 60 років. Контрольну групу склали 57 осіб з еутиреозом.

Вміст sVCAM-1 визначали імуноферментним методом із використання набору "sVCAM-1 ELISA KIT" (Diaclone, Франція) у відповідності до інструкції фірми-виробника. Визначення показників ліпідного спектру сироватки крові проводили уніфікованими методами з наборами "Філісіг Діагностика" (Україна).

### РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ

Дослідження вмісту sVCAM-1 у плазмі крові показало, що за цим показником еутиреоїдні особи контрольної групи та хворі з гіпотиреозом істотно різняться. За результатами перцентильного аналізу (табл. 1) встановлено, що у 80% випадків у контрольній групі рівень sVCAM-1 був у діапазоні 300-525 нг/мл (10-90-а перцентиль) і у 5% осіб був вищим за 591 нг/мл (95-а перцентиль). Виявилось, що у 80% випадків у хворих із гіпотиреозом вміст sVCAM-1 коливався в межах 322-934 нг/мл (10-90-а перцентиль) і у 5% спостережень перевищував 957 нг/мл (95-а перцентиль).

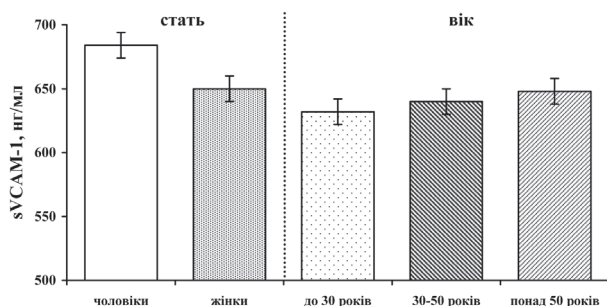
Аналіз вмісту sVCAM-1 у плазмі крові хворих із гіпотиреозом залежно від статі та віку пацієнтів не виявив вірогідних відмінностей. Проте слід відзначити, що у чоловіків середній показник був

Таблиця 1

**Результати перцентильного аналізу рівня sVCAM-1 у плазмі крові осіб контрольної групи та хворих із гіпотиреозом (M±m)**

Група	Медіана	Перцентиль					
		P <sub>5</sub>	P <sub>10</sub>	P <sub>25</sub>	P <sub>75</sub>	P <sub>90</sub>	P <sub>95</sub>
Контроль, n=57	454	296	299	332	488	525	591
Хворі з гіпотиреозом, n=101	584	290	322	435	824	934	957

дещо більшим (у межах 5-6%), ніж у жінок, і спостерігалось незначне підвищення вмісту sVCAM-1 зі збільшенням віку хворих на гіпотиреоз (рис. 1).



**Рис. 1.** Віковий та статевий розподіл рівнів sVCAM-1 у плазмі крові хворих на гіпотиреоз ( $M \pm m$ ).

З урахуванням результатів перцентильного аналізу для проведення ранжування рівнів sVCAM ми обрали значення 500 нг/мл, що знаходиться у діапазоні між 75-ю та 90-ю перцентиліями метрولوجічних показників контрольної групи еутиреодних осіб.

Встановлено, що середній рівень sVCAM-1 у плазмі крові хворих із гіпотиреозом перевищував такий у здорових еутиреодних осіб на 44% (табл. 2). "Оптимальні" рівні sVCAM-1 (менше від 500 нг/мл) виявляли у 84% випадків у контрольній групі та лише у 38% – серед пацієнтів із гіпотиреозом, у той час як частка гіпотиреодних осіб із високими рівнями sVCAM-1 (понад 500 нг/мл) сягала 62%.

За середніми величинами рівень sVCAM-1 у плазмі крові хворих із поопераційним гіпотиреозом був на 23% меншим, ніж у хворих з ідіопатичним гіпотиреозом. Це зумовлено тим, що

серед пацієнтів з ідіопатичним гіпотиреозом переважали особи з високими рівнями sVCAM-1. Так, відсоток осіб із рівнями sVCAM-1 понад 500 нг/мл у групі хворих із поопераційним гіпотиреозом виявився вірогідно нижчим в 1,4 разу, ніж серед хворих з ідіопатичним гіпотиреозом.

Встановлено, що підвищення вмісту sVCAM-1 у плазмі крові хворих із гіпотиреозом тісно пов'язано з прогресуванням розладів ліпідного обміну, що продемонстрував аналіз рівнів ліпідів (табл. 3). Так, у хворих із гіпотиреозом із рівнем sVCAM-1 понад 500 нг/мл вміст загального холестерину виявився на 13% вищим, ніж у групі з рівнем sVCAM до 500 нг/мл. Серед хворих з "оптимальними" рівнями sVCAM у 31% випадків виявлено оптимальні рівні загального холестерину, а серед хворих із високими рівнями sVCAM – лише у 6%. Частка осіб із рівнем загального холестерину понад 6,2 ммоль/л серед хворих із гіпотиреозом і рівнем sVCAM понад 500 нг/мл була втричі більшою, ніж серед пацієнтів із рівнем sVCAM до 500 нг/мл.

У пацієнтів із рівнем sVCAM до 500 нг/мл середній вміст холестерину ЛПНЩ виявився на 18,3% нижчим, ніж у пацієнтів із рівнем sVCAM понад 500 нг/мл. Частка осіб із високим рівнем холестерину ЛПНЩ (понад 4,1 ммоль/л) серед пацієнтів із рівнем sVCAM до 500 нг/мл становила 92% проти 67% у групі хворих з "оптимальними" рівнями молекул адгезії.

Водночас вірогідних відмінностей у вмісті холестерину ЛПВЩ між групами пацієнтів з "оптимальними" та високими рівнями sVCAM-1 не виявлено. Вміст тригліцеридів у пацієнтів із високим рівнем sVCAM-1 був більшим, ніж у хворих із рівнем sVCAM-1 до 500 нг/мл, хоча виявлені відмінності не досягали межі вірогідності.

Таблиця 2

**Ранжирування рівнів sVCAM-1 у хворих з ідіопатичним і поопераційним гіпотиреозом**

Групи	Рівень sVCAM, нг/мл		Частота виявлення рівня sVCAM, n (%)	
	$M \pm m$	до 500 нг/мл	понад 500 нг/мл	
Контроль, n=57	430±13,7	48 (84)	9 (16)	
Хворі з гіпотиреозом, n=101	619±21,9	39 (38)	62 (62)	
p	<0,001	<0,001	<0,001	
В тому числі залежно від виду гіпотиреозу				
Хворі з поопераційним гіпотиреозом, n= 50	555±29,2	24 (48)	16 (52)	
Хворі з ідіопатичним гіпотиреозом, n= 51	682±30,5	15 (29)	36 (71)	
p	<0,01	<0,05	<0,05	

**Зв'язок рівнів sVCAM-1 із порушеннями ліпідного обміну у хворих із гіпотиреозом**

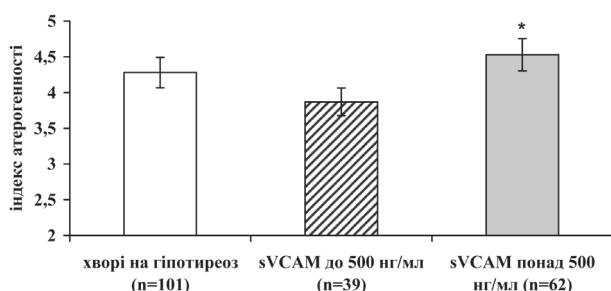
Показник	Хворі на гіпотиреоз із рівнем sVCAM-1, n (%)		Коефіцієнт кореляції
	до 500 нг/мл (n=39)	понад 500 нг/мл (n=62)	
Загальний ХС, ммоль/л	M±m	5,39±0,15	6,09±0,09*
	<5,0	12 (31)	4 (6)*
	>6,2	4 (10)	26 (42)*
ХС ЛПНЩ, ммоль/л	M±m	3,44±0,16	4,07±0,10*
	<3,0	12 (31)	5 (8)*
	>4,1	26 (67)	57 (92)*
ХС ЛПВЩ, ммоль/л	M±m	1,14±0,03	1,13±0,03
	>1,2	11 (28)	17 (27)
	<1,0	7 (18)	19 (31)
Тригліцериди, ммоль/л	M±m	1,62±0,06	1,73±0,10
	<1,7	20 (51)	38 (61)
	>2,5	0 (0)	7 (11)

**Примітка:** \* –  $p < 0,05$  відносно групи хворих із вмістом sVCAM-1 до 500 нг/мл; \*\* – вірогідні коефіцієнти кореляції ( $p < 0,05$ ).

Також у цій групі переважали особи з гіпертригліцидемією.

Кореляційний аналіз підтвердив наявність вірогідного зв'язку між вмістом sVCAM-1 і рівнями загального холестерину та холестерину ЛПНЩ у плазмі крові пацієнтів із гіпотиреозом, на відміну від інших показників ліпідного обміну.

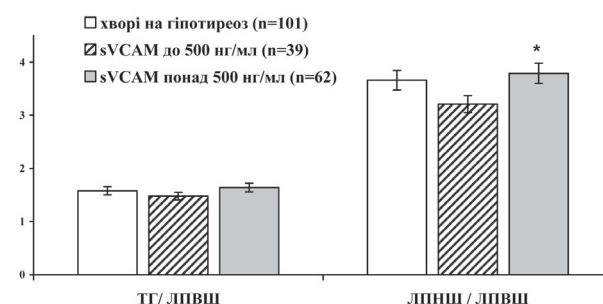
Оцінка індексу атерогенності підтвердила, що високий рівень sVCAM-1 у хворих із гіпотиреозом асоціюється з більшим ризиком атеросклерозу (рис. 2): у хворих із рівнем sVCAM-1 до 500 нг/мл індекс атерогенності був вірогідно меншим на 17%, ніж у хворих із високим рівнем sVCAM-1.



**Рис. 2.** Індекс атерогенності у хворих із гіпотиреозом залежно від рівня sVCAM-1 у плазмі крові: \* –  $p < 0,05$  відносно групи хворих з вмістом sVCAM-1 до 500 нг/мл.

Аналіз додаткових інтегральних показників співвідношення проатерогенних та антиатерогенних фракцій ліпідів – ТГ / ХС ЛПВЩ і ХС ЛПНЩ / ХС ЛПВЩ – показав, що накопичення

молекул адгезії судинних клітин у плазмі крові у хворих із гіпотиреозом асоціюється з посиленням ознак дисліпідемії (рис. 3).



**Рис. 3.** Інтегральні показники ліпідного обміну у хворих із гіпотиреозом залежно від рівня sVCAM-1 у плазмі крові: \* –  $p < 0,05$  відносно групи хворих із вмістом sVCAM-1 до 500 нг/мл.

Слід відзначити, що за показником ТГ / ХС ЛПВЩ різниця між групами хворих із високими та "оптимальними" рівнями sVCAM-1 не досягала межі вірогідності, у той час як за показником ХС ЛПНЩ / ХС ЛПВЩ виявлено суттєві відмінності. Так, співвідношення ХС ЛПНЩ / ХС ЛПВЩ у хворих із рівнем sVCAM-1 понад 500 нг/мл було більшим на 18%, ніж у хворих із рівнем sVCAM-1 до 500 нг/мл.

### ВИСНОВКИ

1. Підвищення рівня sVCAM-1 у плазмі крові є одним із чинників формування ендотеліальної

дисфункції та атеросклеротичного ураження судин у хворих із гіпотиреозом, надто для ідіопатичної його форми.

2. Дисліпідемія та підвищення рівня sVCAM-1 у плазмі крові є чинниками формування ендотеліальної дисфункції та ураження судин у хворих із гіпотиреозом.

3. Кількість осіб з аберантними рівнями загального холестерину, ЛПНЩ, sVCAM-1 є більшою серед хворих з ідіопатичним гіпотиреозом.

#### ЛІТЕРАТУРА

1. Зелінська Н.Б. Стан регіонарної гемодинаміки у хворих на гіпотиреоз / Н.Б.Зелінська // Клінічна ендокринологія та ендокринна хірургія. – 2009. – №1(26). – С. 3-8.
2. Паньків В.І. Практична тиреоїдологія / В.І. Паньків. – Донецьк: Видавець Заславський О.Ю., 2011. – 224 с.
3. Катеринчук В.І. Серцево-судинна патологія, обумовлена гіпотиреозом / В.І. Катеринчук, І.П. Катеринчук // Ендокринологія. – 2012, т. 17, №1. – С. 106-112.
4. Михайленко О.Ю. Структура і гемодинаміка екстракраніальних відділів сонних артерій у хворих на гіпотиреоз / О.Ю. Михайленко, С.Г. Зубкова // Ендокринологія. – 2012, т. 17, №1. – С. 32-36.
5. Jha H.C., Divya A., Prasad J., Mittal A. Plasma circulatory markers in male and female patients with coronary artery disease // Heart Lung. – 2010. – Vol. 39(4). – P. 296-303.
6. Karasek D., Vaverkova H., Fryszak Z., Halenka M., Jackuliakova D., Novotny D., Lukes J. Soluble intercellular cell adhesion molecule 1 and vascular cell adhesion molecule 1 in asymptomatic dyslipidemic subjects // Int. Angiol. – 2011. – Vol. 30(5). – P. 441-450.

7. Glowinska B., Urban M., Peczynska J., Florys B. Soluble adhesion molecules (sICAM-1, sVCAM-1) and selectins (sE selectin, sP selectin, sL selectin) levels in children and adolescents with obesity, hypertension, and diabetes // Metabolism. – 2005. – Vol. 54(8). – P. 1020.

#### РЕЗЮМЕ

**Роль растворимой формы адгезивной молекулы сосудистых клеток и дислипидемии в развитии атеросклероза у больных гипертиреозом**

**В.С. Вернигородский, Н.М. Фетисова**

Исследование содержания растворимой формы адгезивной молекулы сосудистых клеток и показателей липидного обмена у 101 больного с гипотиреозом показало достоверное повышение их уровня, особенно у больных с идиопатическим гипотиреозом. Приведенные данные свидетельствуют о том, что дислипидемия и повышение уровня молекул адгезии сосудистых клеток в плазме крови является причиной формирования эндотелиальной дисфункции и атеросклероза у больных с гипотиреозом.

**Ключевые слова:** гипотиреоз, липиды, адгезивная молекула сосудистых клеток.

#### SUMMARY

**The role of the soluble form of vascular cell adhesion molecule and dyslipidemia in the development of atherosclerosis in patients with hyperthyroidism**

**V.S Vernigorodsky, N.M Fetisov**

Study of the content of the soluble form of vascular cell adhesion molecule and lipid metabolism in 101 patients with hypothyroidism showed a significant increase in their level, especially in patients with idiopathic hypothyroidism. These data indicate that dyslipidemia and increased vascular cell adhesion molecule in the blood plasma is responsible for the formation of endothelial dysfunction and atherosclerosis in patients with hypothyroidism.

**Key words:** hypothyroidism, lipids, vascular cell adhesion molecule.

Дата надходження до редакції 15.08.2012 р.