

# Функциональное состояние эндотелия при тиреотоксикозе и его взаимосвязь с ремоделированием сердца и сосудов

А.Ю. Бабенко<sup>1</sup>, Е.Н. Гринёва<sup>1</sup>, М.И. Кадинская<sup>2</sup>, А.В. Лискер<sup>2</sup>, Е.В. Шляхто<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>ФГУ «Федеральный Центр сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова»

Минздравсоцразвития РФ, Санкт-Петербург, Россия

<sup>2</sup>ГОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова»  
Росздрава, Санкт-Петербург, Россия

Бабенко А.Ю. — кандидат медицинских наук, заведующая научно-исследовательской лабораторией сосудистых осложнений сахарного диабета ФГУ «Федеральный Центр сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова» Минздравсоцразвития России (ФГУ «ФЦСКЭ им. В.А. Алмазова»); Гринёва Е.Н. — доктор медицинских наук, директор института эндокринологии ФГУ «ФЦСКЭ им. В.А. Алмазова»; Лискер А.В. — аспирант кафедры факультетской терапии ГОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Росздрава (СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова); Кадинская М.И. — кандидат медицинских наук, заведующая лабораторией клинической гемостазиологии ЦЛД СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова; Шляхто Е.В. — директор ФГУ «ФЦСКЭ им. В.А. Алмазова», заведующий кафедрой факультетской терапии СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова, доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАМН, заслуженный деятель науки РФ.

**Контактная информация:** ФГУ «Федеральный Центр сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова» Минздравсоцразвития РФ, пр. Пархоменко, д. 15, Санкт-Петербург, Россия, 194156. Тел./факс: 8 (812) 702–37–38. E-mail: alina\_babenko@mail.ru (Бабенко Алина Юрьевна).

## Резюме

Функциональное состояние эндотелия при тиреотоксикозе изучено недостаточно. Между тем имеются сообщения об ассоциации тромбозов и тромбоэмболий сосудов головного мозга с высоким уровнем фактора Виллебранда при тиреотоксикозе. Также требует уточнения его взаимосвязь с ремоделированием сердца и сосудов при данной патологии. В настоящей работе оценены вазомоторная и тромбогенная (фактор Виллебранда) функции эндотелия у 143 больных тиреотоксикозом без сопутствующей сердечно-сосудистой патологии. Уровень тиреоидных гормонов был повышен до начала терапии, нормализовался через 3 недели лечения и оставался нормальным через год лечения. Полученные результаты показали, что уровень фактора Виллебранда был повышен до лечения и нормализовался в процессе терапии. Для тиреотоксикоза характерно нарушение функциональной активности эндотелия, и эти изменения связаны с уровнем тиреоидных гормонов и титром антител к рецептору тиреотропного гормона и ремоделированием сердца и сосудов, в частности с развитием легочной гипертензии в данной когорте больных.

**Ключевые слова:** тиреотоксикоз, эхокардиография, ремоделирование сердца, эндотелиальная дисфункция, фактор Виллебранда.

## Endothelial function in thyrotoxicosis and its relationship with cardiovascular remodeling

Babenko A.Yu.<sup>1</sup>, Grineva E.N.<sup>1</sup>, Kadinskaya M.I.<sup>2</sup>, Lisker A.V.<sup>2</sup>, Shlyakhto E.V.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Almazov Federal Heart, Blood and Endocrinology Centre, St Petersburg, Russia

<sup>2</sup>Pavlov St Petersburg State Medical University, St Petersburg, Russia

**Corresponding author:** Almazov Federal Heart, Blood and Endocrinology Centre, 15 Parkhomenko av., St Petersburg, Russia, 194156. Phone/fax: 8 (812) 702–37–38. E-mail: alina\_babenko@mail.ru (Alina Yu. Babenko).

## Abstract

The data on the endothelial function in thyrotoxicosis is insufficient. There are many case reports of thrombosis in patients with high level of von Willebrand factor (VWF). Present study addresses the influence of thyrotoxicosis on the VWF level, endothelium-dependent vasodilatation and remodeling of the heart and vessels. 143 normotensive patients with thyrotoxicosis without known cardiovascular diseases were included. Mean level of thyroid hormones had been increased before the therapy and it decreased till the normal values after 3 weeks and was stable one year after the treatment. Our results

demonstrated, that increase of VWF is associated with thyrotoxicosis, and normalization of thyroid hormones is associated with the decrease of VWF level. The endothelial dysfunction developed in thyrotoxicosis is related to the level of thyroid hormones and thyrotrophic hormone receptor remodeling of the heart and vessels, and, particularly, to the development of pulmonary hypertension.

**Key words:** thyrotoxicosis, echocardiography, remodeling of the heart, endothelial dysfunction, von Willebrand factor.

*Статья поступила в редакцию: 25.12.11. и принята к печати: 28.01.11.*

### Введение

Заболевания щитовидной железы являются наиболее частой эндокринной патологией после сахарного диабета. Самое распространенное заболевание щитовидной железы — диффузный токсический зоб (болезнь Грейвса), его встречаемость составляет 23 на 100 000 человек населения [1]. Наиболее частым и серьезным осложнением тиреотоксикоза (ТТ) является поражение сердечно-сосудистой системы. Патология сердца зачастую является ведущей в клинике данного заболевания и приводит к повышению смертности от сердечно-сосудистых и цереброваскулярных причин даже в случаях радикально пролеченного ТТ [2–5]. Механизмы, лежащие в основе высокой сердечно-сосудистой смертности при ТТ, не вполне ясны [6]. Многочисленные данные указывают на то, что одним из важных механизмов может быть нарушение функциональной активности эндотелия, прежде всего его тромбогенной активности. Еще в 1913 г. Kaliebe описал случай церебрального венозного тромбоза у пациента с ТТ, впервые связав эти заболевания [7]. Описаны случаи тромбоза церебральных вен и синусов при манифестном ТТ [8]. Ассоциация этих двух заболеваний действительно значима, так как тромбоз синусов и вен головного мозга — очень редкое состояние с частотой встречаемости 4 случая на 1 млн в год [9]. Среди умерших по причине ТТ в 18 % случаев причиной смерти явилась тромбоэмболия [10]. Острый ишемический инфаркт мозга — хорошо известное осложнение тиреотоксической фибрилляции предсердий (ФП), которая является наиболее частым кардиальным осложнением ТТ и наблюдается у 10–15 % пациентов с ТТ в сравнении с 4 % в общей популяции [11]. Распространенность тромбоэмболий у пациентов с ФП, развившейся вследствие ТТ, может достигать 15 % в спонтанной выборке [12], а среди мужчин с ТТ старше 50 лет — 50 % [13]. Это примерно в 2 раза выше, чем у лиц, не страдающих ТТ, в аналогичной возрастной группе. Это указывает на наличие при ТТ дополнительных факторов, повышающих риск тромбоэмболий и тромбозов. Весьма вероятным кандидатом на эту роль является фактор Виллебранда (фВ), повышение которого ассоциировано с высоким риском тромбоэмболий [14]. В последние годы появилось большое количество публикаций, демонстрирующих повышение плазменного уровня фВ у пациентов с ТТ [15–16]. Имеются литературные описания случаев развития тромбоза церебральных вен и синусов у больных ТТ, при которых отмечался резко повышенный уровень фВ [8, 17].

Следует отметить, что несмотря на единодушие различных авторов в отношении уровня фВ при ТТ,

остаются неизученными факторы, определяющие как степень его повышения, так и его прогностическое значение. В работе M. Homoncik et al. (2007) выявлено повышение базального уровня фВ и ассоциированное с ним ускорение формирования тромботического тромба у больных ТТ. Через 8 недель тиреостатической терапии тиамазолом уровень фВ и скорость формирования тромба снизились до нормальных значений [16], что свидетельствует о взаимосвязи данного показателя с уровнем тиреоидных гормонов (ТГ). Согласно литературным данным, фВ можно расценивать как плазменный маркер эндотелиальной дисфункции, который ассоциирован с риском развития инфаркта мозга и сосудистых событий у больных ФП [18].

В последние годы функциональное состояние эндотелия (как тромбогенная активность, так и вазомоторная функция) у больных ТТ активно изучается. И в экспериментах по индукции ТТ у животных, и у пациентов с дебютом ТТ отмечено повышение эндотелий-зависимой вазодилатации (ЭЗВД), индуцируемой ацетилхолином, а при хроническом ТТ такие изменения отсутствовали [19–22]. Кроме того, при оценке продукции оксида азота и ингибитора его синтеза NG-диметил-L-аргинина (NG-dimethyl-L-arginine, ADMA) у людей с ТТ концентрация оксида азота была значительно снижена, а уровень ADMA повышен [23]. Эти результаты предполагают возможность формирования дефицита оксида азота при длительном ТТ вследствие торможения его продукции и/или ускорения деградации. Исследование реактивности плечевой артерии в пробе с реактивной гиперемией проводилось в единичных работах на небольших группах и не выявили увеличения ЭЗВД [24] в отличие от исследований с введением ацетилхолина. Мы, изучая ЭЗВД при ТТ при помощи пробы с реактивной гиперемией, получили чрезвычайно гетерогенные результаты [25]. Складывается впечатление, что гетерогенность полученных результатов определяется длительностью экспозиции с избыточным уровнем ТГ (острый дебют или длительно существующий ТТ) и методом оценки.

Кроме того, на характер изменения ЭЗВД могут влиять обусловленные ТТ изменения со стороны сердца и сосудов. Исследований, изучающих эти взаимосвязи, в доступной литературе мы не обнаружили.

### Цель исследования

Целью настоящей работы явилось изучение состояния вазомоторной и тромбогенной активности эндотелия при ТТ и оценка взаимосвязи изменений ЭЗВД с ремоделированием миокарда и сосудов.

**Методы обследования**

Определение уровня ТГ и титра антител к тиреоглобулину в сыворотке крови проводилось радиоизотопным методом с помощью наборов RIA фирмы «Immunotech». Этим методом исследовался общий трийодтиронин (Т3, норма — 1,2–2,6 нмоль/л), общий тироксин (Т4, норма — 60–160 нмоль/л). Иммуноферментным методом определялись уровни свободного трийодтиронина (Т3с, норма — 2,23–5,35 пмоль/л), свободного тироксина (Т4с, норма — 9,14–23,81 пмоль/л), тиреотропина (ТТГ, норма — 0,47–4,64 мМЕ/л), антител к микросомальной фракции (Ат.мф, норма — 0–30 МЕ/мл), антител к тиреоглобулину (атТг, норма — 0,6–6,3 МЕ/мл) и антител к рецептору ТТГ (ат к рцТТГ, норма < 1,0 МЕ/л).

Кровь для определения фВ забиралась утром, натощак в пробирку с цитратом, центрифугировалась при 10000 об/мин в течение 10 минут. Исследование выполнялось иммунотурбидиметрическим методом (норма — 50–160 %).

Эхокардиографическое исследование (ЭхоКГ) выполнялось на аппарате Sonoline GGOS (Siemens), датчик 3,15 МГц, сканирование структур сердца проводилось в стандартных эхокардиографических позициях. Толщина стенок и размеры полости левого желудочка (ЛЖ) определялись в парастернальном продольном сечении ЛЖ в М-режиме. Масса миокарда ЛЖ (ММЛЖ) вычислялась по формуле R. Devereux и N. Reichek [26]. Все измерения осуществлялись на протяжении не менее трех сердечных циклов, а затем усреднялись. В исследование не включались больные, имеющие сегментарные нарушения сократимости. ММЛЖ рассчитывалась по формуле:  $ММЛЖ = 1,04 \times (\{ТМЖП + ТЗСЛЖ + КДРЛЖ\}^3 - \{КДРЛЖ\}^3) - 13,6$  г, где ММЛЖ — масса миокарда левого желудочка, 1,04 — коэффициент плотности сердечной мышцы, ТМЖП — толщина межжелудочковой перегородки, ТЗСЛЖ — толщина задней стенки ЛЖ, КДРЛЖ — конечный диастолический размер ЛЖ. Индекс массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ) рассчитывался как отношение ММЛЖ/ППТ, где ППТ — площадь поверхности тела, определяемая по формуле D. Dubois [26] (за гипертрофию ЛЖ [ГЛЖ] принимались значения ИММЛЖ более 96 г/м<sup>2</sup> у женщин и более 115 г/м<sup>2</sup> у мужчин, согласно рекомендациям ASE 2005 г.). Относительная толщина стенок (ОТС) ЛЖ определялась следующим способом:  $ОТС = (ТМЖП + ТЗСЛЖ) / КДРЛЖ$ . За повышение ОТС принимались значения  $\geq 0,45$ . Для выделения типов геометрии ЛЖ использовалась классификация G. Ganau 1992 г. (коррекция ОАЭ, 2005), согласно которой выделяют 4 варианта ремоделирования ЛЖ [26]: нормальная геометрия (НГ) — нет ГЛЖ,  $ОТС < 0,45$ ; эксцентрическая ГЛЖ (ЭГЛЖ) — есть признаки ГЛЖ,  $ОТС < 0,45$ , концентрическое ремоделирование (КР) — нет ГЛЖ,  $ОТС \geq 0,45$ ; концентрическая гипертрофия ЛЖ (КГЛЖ) — есть ГЛЖ,  $ОТС \geq 0,45$ .

Оценка сонных артерий ультразвуковым методом осуществлялась по стандартному протоколу на трех уровнях сосудистого русла и билатерально: в проксимальной, медиальной и дистальной точках на протяжении 1 см от бифуркации по задней стенке общей сонной артерии

(как наиболее отдаленной от датчика). Измерения производились в конце диастолы. Толщина комплекса интимамедиа (КИМ) определялась как расстояние между первой и второй эхогенной линией лоцируемого сосуда согласно методике Salonen (1993) и Pignoli (1998). Первая линия представляет собой границу между стенкой сосуда и его просветом (tunica intima), а вторая — прослойку коллагена по краю адвентиции (tunica adventicia). В дальнейшем рассчитывалась средняя толщина КИМ как среднее из всех 12 измерений. За повышение толщины КИМ принимались значения более 0,8 см и менее 1,3 см [27–28]. Локальные утолщения более 1,3 см считались свидетельством присутствия атеросклеротической бляшки. Диаметр общей сонной артерии оценивался в конце систолы и диастолы как расстояние интима-интима.

С целью оценки ЭЗВД выполнялась проба с созданием реактивной гиперемии плечевой артерии. Для оценки изменения диаметра плечевой артерии использовали линейный датчик 7,5 МГц ультразвукового аппарата «Vingmed CMP 800» (GE, США). Плечевую артерию лоцировали в продольном сечении на 2–5 см выше локтевого сгиба, изображение синхронизировали с зубцом R на электрокардиограмме. Осуществляли измерение диаметра плечевой артерии в состоянии покоя. Затем на плечо накладывали манжету сфигмоманометра (выше места визуализации плечевой артерии) и нагнетали давление до уровня, на 50 мм рт. ст. превышавшего систолическое артериальное давление, на 5 минут. Диаметр плечевой артерии определяли на 30-й, 60-й и 90-й секундах после удаления воздуха из манжеты. Изменения диаметра сосуда на 60-й секунде оценивали в процентном отношении к исходной величине (в норме прирост диаметра составляет более 9 %). Исследование выполнялось натощак в утренние часы. Перед исследованием исключались курение, употребление чая, кофе и алкоголя за 24 часа до исследования. Исследование проводилось в покое в условиях температуры комфорта (22–24°C) после 5-минутного отдыха. При оценке реактивности плечевой артерии условно можно было выделить 3 типа реакций:

- 1) нормальная — расширение плечевой артерии более чем на 9 % к исходному диаметру на 60-й секунде;
- 2) сниженная — расширение менее чем на 9 % по сравнению с исходным диаметром или отсутствие расширения на 60-й секунде;
- 3) вазоспастическая — сужение плечевой артерии на 60-й секунде по сравнению с исходным диаметром.

**Пациенты**

Было обследовано 143 пациента с клиническим ТТ болезни Грейвса (20 мужчин, 123 женщины), отвечающих следующим критериям:

- 1) возраст 20–45 лет;
- 2) доказанный ТТ болезни Грейвса на момент первого обследования;
- 3) отсутствие сопутствующих заболеваний сердечно-сосудистой системы, способных вызвать стойкие изменения ЭхоКГ параметров;
- 4) согласие на участие в исследовании.

Дизайн исследования

**1-е обследование.** На момент первого обследования пациенты не получали никакой терапии. Обследование включало оценку клинических параметров (частоты сердечных сокращений [ЧСС], артериального давления [АД]), ТГ и ТТГ, фВ, ЭЗВД (проба с реактивной гиперемией), проведение ЭхоКГ. Затем всем больным была назначена терапия мерказолилом в стартовой дозе 30 мг/сут с ее уменьшением после достижения эутиреоза (в среднем через 3 недели после начала лечения) до поддерживающей 10–15 мг/сут. Первые три недели пациенты получали β-блокаторы (метопролол) в средней дозе 100 мг/сут.

**2-е обследование** проводилось через 3–5 недель при достижении нормализации уровня ТГ и включало оценку клинических параметров (ЧСС, АД), уровня ТГ и ТТГ, фВ, оценку ЭЗВД (проба с реактивной гиперемией).

**3-е обследование** проводилось через год от начала лечения на фоне стойкого эутиреоза и продолжающейся терапии и включало оценку клинических параметров (ЧСС, АД), уровня ТГ и ТТГ, фВ, оценку ЭЗВД (проба с реактивной гиперемией), повторное проведение ЭхоКГ.

Клинические параметры выборки приведены в таблице 1.

Таблица 1

КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ОБСЛЕДОВАННЫХ БОЛЬНЫХ

Параметр	М ± σ	Пределы колебаний
Возраст, лет	42,5 ± 0,74	19–50
Длительность заболевания, мес.	50,5 ± 6,3	2–400
Длительность тиреотоксикоза, мес.	18,3 ± 1,76	2–120
Пол (М/Ж)	20/123	
ЧСС, уд/мин	98,8 ± 1,86	53–150
АДс/АДд, мм рт. ст.	131 ± 1,54/77,2 ± 0,88	90/60–165/80
Т3 св., пмоль/л	15,5 ± 1,05	7–46,1
Т4 св., пмоль/л	43,3 ± 2,17	15,4–154,3
ТТГ, мМЕ/л	0,04 ± 0,004	0–0,3

**Примечание:** ЧСС — частота сердечных сокращений; АДс/АДд — систолическое/диастолическое артериальное давление; Т3 — трийодтиронин; Т4 — тироксин; ТТГ — тиреотропный гормон.

Таблица 2

КЛИНИЧЕСКИЕ, ЭХОКАРДИОГРАФИЧЕСКИЕ И ГОРМОНАЛЬНЫЕ ПАРАМЕТРЫ ЛИЦ С НОРМАЛЬНЫМ И ВЫСОКИМ УРОВНЕМ ФАКТОРА ВИЛЛЕБРАНДА

Параметр	фВ > 160 %, n = 41	фВ < 160 %, n = 43
Возраст, лет	43,1 ± 1,38	45,4 ± 1,29
Длительность тиреотоксикоза, мес.	25,6 ± 4,41	15,3 ± 2,51*
ЧСС, уд/мин	103,1 ± 4,53	94,8 ± 3,22*
АДс/АДд, мм рт. ст.	132,4 ± 2,15/79,6 ± 1,29	131,7 ± 2,47/76,3 ± 1,4
ТМЖП, мм	8,6 ± 0,26	8,8 ± 0,29
ТЗСЛЖ, мм	8,5 ± 0,23	8,7 ± 0,24
КДРЛЖ, мм	50,6 ± 0,84	49,4 ± 0,68
ОТС	0,34 ± 0,008	0,38 ± 0,01*
ИММЛЖ, г/м <sup>2</sup>	100,0 ± 4,77	100,2 ± 3,89
РЛА, мм рт. ст.	35,1 ± 1,89	31,7 ± 1,09*
ДЛП, мм	40,6 ± 1,07	39,4 ± 0,7
Диаметр СА, мм	6,87 ± 0,11	6,63 ± 0,18
Толщина КИМ, мм	0,55 ± 0,02	0,5 ± 0,02*
Т3св, пмоль/л	15,7 ± 1,93	10,6 ± 1,26*
Т4св, пмоль/л	46,9 ± 4,51	36,6 ± 4,2*
ТТГ, мМЕ/л	0,03 ± 0,009	0,05 ± 0,01
Ат к тиреоглобулину, МЕ/мл	139,2 ± 56,0	42,2 ± 27,1*
Ат к рцТТГ, МЕ/л	18,1 ± 3,37	10,2 ± 3,16*
Ат к ТПО, МЕ/мл	283,5 ± 110,22	234,8 ± 85,85

**Примечание:** ЧСС — частота сердечных сокращений; АДс/АДд — систолическое/диастолическое артериальное давление; ТМЖП — толщина межжелудочковой перегородки; ТЗСЛЖ — толщина задней стенки левого желудочка; КДРЛЖ — конечный диастолический размер левого желудочка; ОТС — относительная толщина стенки; ИММЛЖ — индекс массы миокарда левого желудочка; РЛА — давление в легочной артерии; ДЛП — диаметр левого предсердия; СА — сонная артерия; КИМ — комплекс интима-медиа; Т3 — трийодтиронин; Т4 — тироксин; ТТГ — тиреотропный гормон; Ат — антитела; рцТТГ — рецептор ТТГ; ТПО — тиреопероксидаза; \* — p < 0,05 в сравнении с группой с фактором Виллебранда > 160 %.

Статистическая обработка данных выполнялась на компьютере Toshiba, Portege 7200. Первичная статистическая обработка, корреляционный, нелинейный регрессионный и дисперсионный анализ данных выполнялись с использованием программы Statistica, v6.0. Были выполнены первичный и разведочный анализы, корреляционный и однофакторный дисперсионный анализы данных. Большинство показателей характеризуются их средними значениями и стандартными отклонениями (в виде:  $\text{ср.} \pm \text{СО}$ ), длительность заболевания описывалась через медиану и квартили. Критический уровень значимости в данном исследовании принимался равным 0,05.

### Результаты

Уровень фВ был оценен у 74 больных с клиническим ТТ болезни Грейвса и у 10 пациентов с неиммунным генезом ТТ (токсическая аденома, многоузловой токсический зоб). Средний уровень фВ до начала терапии составил  $181,6 \pm 13,57\%$ , при 2-м обследовании —  $102,2 \pm 13,29\%$ , при 3-м обследовании —  $95,8 \pm 6,96\%$ . При проведении корреляционного анализа установлено, что такие факторы, как возраст, пол пациента, курение и наличие менопаузы у женщин, не были взаимосвязаны с уровнем фВ. Также не отмечено корреляции с длительностью ТТ. Наиболее сильные взаимосвязи этого показателя отмечены с уровнем ТТ: ТЗсв ( $r = 0,4$ ,  $p = 0,03$ ) и титром антител к рцТТГ ( $r = 0,5$ ,  $p = 0,002$ ). Из клинических параметров отмечена корреляция с ЧСС ( $r = 0,32$ ,  $p = 0,01$ ), а из ЭхоКГ параметров — с давлением в легочной артерии (ЛА) ( $r = 0,32$ ,  $p = 0,03$ ). Следует отметить, что еще более сильная взаимосвязь выявлена между уровнем фВ и давлением в ЛА при динамическом контроле через год ( $r = 0,43$ ,  $p = 0,008$ ).

Для более достоверной оценки факторов, влияющих на изменение уровня фВ, все больные были разделены на 2 группы: в 1-ю группу вошли пациенты с нормальным уровнем фВ (ниже 160 %) и во 2-ю — пациенты с повышенным уровнем фВ (выше 160 %) (табл. 2). Из таблицы 2 следует, что, кроме ранее отмеченных взаимосвязей, выявляется достоверное различие по толщине КИМ, которая оказалась больше в группе больных с высоким уровнем фВ ( $p < 0,01$ ). Длительность ТТ, хотя и не коррелировала с уровнем фВ, но была достоверно больше у больных с высоким уровнем фВ. Из ЭхоКГ параметров ОТС достоверно отличалась между этими группами — более высокая толщина ОТС была у больных с нормальным уровнем фВ. Эта взаимосвязь скорее всего носит вторичный характер, так как у больных с более тяжелым ТТ отмечается как повышение фВ, так и развитие дилатации полостей с уменьшением ОТС. Параметры ЭЗВД в обследованной группе характеризовались большой индивидуальной вариабельностью. Только у 30 больных (21 %) отмечалась достаточная вазодилататорная реакция плечевой артерии на реактивную гиперемию (увеличение диаметра более 9 %), у 67 — снижение ЭЗВД (47 %) и у 46 (32 %) — патологическая вазоконстрикция.

В связи с обилием факторов, так или иначе ассоциированных с дисфункцией эндотелия, анализировалась возможная связь ЭЗВД с уровнем ТТ и длительностью ТТ,

ЧСС, уровнем АД, возрастом пациентов, курением, наличием менопаузы, а также структурно-функциональным состоянием миокарда. Среди изученных параметров отмечены следующие связи между ЭЗВД и другими показателями: отрицательная связь между степенью расширения плечевой артерии (выраженной в процентах) в пробе с реактивной гиперемией и Т4 ( $r = -0,34$ ,  $p = 0,05$ ) и с титрами антител к рцТТГ ( $r = -0,24$ ,  $p = 0,09$ ) и микросомальной фракции ( $r = -0,34$ ,  $p = 0,05$ ).

В дальнейшем был проведен анализ различий между группами с нормальной, нарушенной ЭЗВД и вазоконстрикторной реакцией, результаты приведены в таблицах 3 и 4.

В группе больных с патологической реакцией при пробе с реактивной гиперемией были достоверно выше уровни Т3 и Т4, титр антител к тиреоглобулину и рцТТГ. ЧСС была достоверно ниже у больных с вазоконстрикторным типом реакции. Также в этой группе отмечался достоверно более высокий уровень давления в ЛА и был больше диаметр полостей левого предсердия и ЛЖ, а фракция выброса была, напротив, значительно ниже в группах с патологическим типом реактивности. При этом в группе с нормальной ЭЗВД показатель ОТС был достоверно больше по сравнению с другими группами. Можно полагать, что эти изменения отражают общую тенденцию к дилатации полостей при более тяжелой кардиопатии. Из ЭхоКГ показателей со степенью расширения плечевой артерии отрицательно коррелировало давление в ЛА ( $r = -0,37$ ,  $p = 0,002$ ). При этом нарушение вазодилатации можно рассматривать как предиктор сохранения легочной гипертензии, так как степень расширения плечевой артерии, выраженная в процентах, также отрицательно коррелировала с давлением в ЛА при контрольном обследовании через год ( $r = -0,3$ ,  $p = 0,02$ ).

Был проведен анализ вазодилататорной функции эндотелия в группах больных с различными вариантами ремоделирования ЛЖ. Достоверных различий по частоте встречаемости различных типов реакции в зависимости от типа ремоделирования выявлено не было.

### Обсуждение

Существенным преимуществом данного исследования в сравнении с проводимыми ранее являлась параллельная оценка ремоделирования сосудов, сердца и функциональной активности эндотелия (тромбогенной и вазомоторной). Это дало возможность изучить взаимосвязь ремоделирования сердца, сосудов и дисфункции эндотелия.

Известно, что для сердечно-сосудистых заболеваний, в частности для артериальной гипертензии, характерно генерализованное ремоделирование сосудов с вовлечением всех слоев сосудистой стенки — от адвентиции до эндотелия [29]. Этот процесс, по-видимому, происходит параллельно с ремоделированием сердца. Такой параллелизм объясняет тесную связь, выявляемую многими исследователями между структурным состоянием сердца, состоянием стенки сосудов и сосудодвигательной

Таблица 3

КЛИНИЧЕСКИЕ И ГОРМОНАЛЬНЫЕ ПАРАМЕТРЫ ЛИЦ С РАЗЛИЧНОЙ РЕАКЦИЕЙ ПЛЕЧЕВОЙ АРТЕРИИ  
В ПРОБЕ С РЕАКТИВНОЙ ГИПЕРЕМИЕЙ

Параметр	ЭЗВД > 9 % n = 30	ЭЗВД < 9 % n = 67	Вазоконстрикция n = 46
Возраст, лет	44,4 ± 1,83	43,4 ± 1,29	42,4 ± 1,44
Длительность тиреотоксикоза, мес.	19,5 ± 5,83	19,9 ± 3,48	22,2 ± 4,25
ЧСС, уд/мин	102,9 ± 4,49	98,4 ± 3,53	95,5 ± 3,17*
АДс/АДд, мм рт. ст.	133,9 ± 3,52/81,1 ± 2,35	132,3 ± 2,57/77,6 ± 1,50	130 ± 2,35/76,6 ± 1,54
Т3св, пмоль/л	13,8 ± 2,51	13,1 ± 1,31	16,1 ± 3,36
Т4св, пмоль/л	48,2 ± 7,65	41,0 ± 3,00	41,0 ± 5,93
Т3об, нмоль/л	4,7 ± 1,02	6,4 ± 0,84*	6,73 ± 1,27*
Т4об, нмоль/л	177,2 ± 49,59	193,7 ± 17,58	245,6 ± 19,67*
Ат к Тг, МЕ/мл	226,3 ± 102,24	156,3 ± 76,5	473,8 ± 29,5*
Ат к рцТТГ, МЕ/л	2,8 ± 1,23	13,2 ± 2,77*	8,9 ± 2,6*

**Примечание:** ЧСС — частота сердечных сокращений; АДс/АДд — систолическое/диастолическое артериальное давление; Т3св — трийодтиронин свободный; Т4св — тироксин свободный; Т3об — трийодтиронин общий; Т4об — тироксин общий; Ат — антитела; рцТТГ — рецептор к тиреотропному гормону; ТПО — тиреопероксидаза; \* —  $p < 0,01$  в сравнении с группой ЭЗВД > 9%; \*\* —  $p < 0,01$  в сравнении со всеми группами.

Таблица 4

ЭХОКАРДИОГРАФИЧЕСКИЕ И СОСУДИСТЫЕ ПАРАМЕТРЫ ЛИЦ  
С РАЗЛИЧНОЙ РЕАКЦИЕЙ ПЛЕЧЕВОЙ АРТЕРИИ В ПРОБЕ С РЕАКТИВНОЙ ГИПЕРЕМИЕЙ

Параметр	ЭЗВД > 9 % n = 30	ЭЗВД < 9 % n = 67	Вазоконстрикция n = 46
КДРЛЖ, мм	48,8 ± 1,41	50,0 ± 0,63*	50,2 ± 0,7*
ОТС	0,38 ± 0,016	0,35 ± 0,008*	0,36 ± 0,01*
ИММЛЖ, г/м <sup>2</sup>	96,4 ± 6,62	104,1 ± 3,53	98,6 ± 3,72
РЛА, мм рт. ст.	27,4 ± 1,91	32,9 ± 1,25*	34,7 ± 1,73*
ДЛП, мм	37,6 ± 0,91	40,2 ± 0,74*	39,6 ± 0,96*
ФрВ/ФрУ, %	72,8 ± 2,14/36,8 ± 1,64	66,1 ± 1,30*/38,1 ± 1,11	69,4 ± 1,31*/40,0 ± 1,11
Толщина КИМ, мм	0,56 ± 0,035	0,52 ± 0,02	0,49 ± 0,02*

**Примечание:** КДРЛЖ — конечный диастолический размер левого желудочка; ОТС — относительная толщина стенки; ИММЛЖ — индекс массы миокарда левого желудочка; РЛА — давление в легочной артерии; ДЛП — диаметр левого предсердия; ФрВ — фракция выброса; ФрУ — фракция укорочения; КИМ — комплекс интима-медиа; \* —  $p < 0,01$  в сравнении с группой ЭЗВД > 9%; \*\* —  $p < 0,01$  в сравнении со всеми группами.

функцией эндотелия. В настоящем исследовании был выявлен параллелизм между изменением геометрии ЛЖ и дисфункцией эндотелия при ТТ.

Также было отмечено, что нарушения ЭЗВД ассоциированы с выраженностью ТТ. Отмечалась четкая взаимосвязь между уровнем ТГ и ЭЗВД, причем более высокий уровень ТГ был ассоциирован со снижением вазодилаторного ответа в пробе с реактивной гиперемией. Эти результаты вступают в определенное противоречие с данными других исследователей, демонстрировавших усиление ЭЗВД при ТТ. Однако это противоречие можно объяснить двумя аспектами. Во-первых, в указанных исследованиях для оценки ЭЗВД использовалась проба с ацетилхолином, который является гораздо более мощным стимулом, чем компрессия плечевой артерии. Учитывая, что ТГ оказывают мощное вазодилатирующее воздействие, сосуды у больных ТТ находятся в состоянии максимальной дилатации и дальнейшее расширение оказывается возможным только при применении очень мощного стимула (ацетилхолин).

Во-вторых, описанные исследования включали больных либо с экспериментальным ТТ (здоровые добровольцы, «остро» получившие тиреотоксические дозы ТГ) [30], либо пациентов с дебютом ТТ. Данные, полученные в многочисленных экспериментальных исследованиях, указывают на то, что сосудистый ответ зависит от длительности экспозиции с избытком ТГ, в частности, продукция оксида азота эндотелием истощается при большой длительности ТТ [21, 23]. Таким образом, в изучаемой выборке, включавшей высокий процент больных с большой длительностью заболевания, снижение вазодилатации может дополнительно объясняться истощением продукции вазодилаторных факторов. Кстати, этот механизм рассматривается как одна из наиболее вероятных причин развития легочной гипертензии при ТТ [31–32]. С другой стороны, в тех работах, в которых изучалась ЭЗВД в пробе с реактивной гиперемией, также было отмечено снижение вазодилатации. Таким образом, данные настоящего исследования указывают на то, что более тяжелое течение ТТ (более

высокие уровни Т4 в сыворотке крови) способствует нарушению эндотелиальной функции.

Также сложилось впечатление о наличии определенного вклада аутоиммунного компонента в механизм нарушения ЭЗВД, так как имелись достоверные корреляции между титром антител к рцТТГ и микросомальной фракции и нарушением ЭЗВД. Наличие корреляции с титром антител к рцТТГ можно трактовать двояко. С одной стороны, этот показатель отражает активность заболевания и связь может носить косвенный характер — более высокая активность заболевания предопределяет более высокие уровни гормонов, а те в свою очередь вызывают нарушение ЭЗВД. С другой стороны, нельзя исключить наличие самостоятельного влияния антител на состояние ЭЗВД. В пользу второго предположения говорит и тот факт, что все больные с немимным генезом ТТ (токсическая аденома щитовидной железы, многоузловой токсический зоб) имели нормальную ЭЗВД.

В настоящем исследовании выявлена четкая взаимосвязь между наличием нарушения ЭЗВД и характером ремоделирования сердца. Отмечалась четкая тенденция к дилатационным изменениям (увеличение диаметра полостей желудочков и левого предсердия, уменьшение ОТС ЛЖ и толщины КИМ) и снижению фракции выброса по мере ухудшения ЭЗВД. Нарушение ЭЗВД также было связано с наличием и выраженностью легочной гипертензии. Складывается впечатление, что эндотелиальная дисфункция является одним из факторов, определяющих развитие и сохранение легочной гипертензии.

Из показателей, отражающих тромбогенную функцию эндотелия, был изучен уровень фВ. Изменения этого показателя при ТТ имеют наибольшую доказательную базу, и целью настоящего исследования являлось не только и не столько выявление повышения его уровня, сколько изучение факторов, влияющих на степень его повышения и взаимосвязь с другими изменениями сердца и сосудов. В настоящем исследовании степень повышения уровня фВ напрямую зависела от уровня ТТ и титра антител к рцТТГ. Длительность ТТ была достоверно больше у больных с высоким уровнем фВ.

Также отмечена выраженная взаимосвязь между уровнем фВ и давлением в ЛА. При этом еще более сильная связь определялась между уровнем фВ до лечения и давлением в ЛА при динамическом контроле через год, что позволяет рассматривать повышение уровня фВ в качестве предиктора сохранения и/или развития легочной гипертензии. Как отмечено выше, патологическая реактивность плечевой артерии также являлась существенным предиктором развития и сохранения легочной гипертензии. Вероятно, это свидетельствует о наличии различных механизмов, определяющих влияние нарушений как вазомоторной, так и тромбогенной функции эндотелия на развитие легочной гипертензии. ОТС была большей у больных с нормальным уровнем фВ. Эта взаимосвязь скорее носит вторичный характер, так как у больных с более тяжелым ТТ отмечается как повышение фВ, так и развитие дилатации полостей сердца с уменьшением ОТС, что еще раз подтверждает

параллелизм развития дисфункции эндотелия и ремоделирования сердца.

### Выводы

Полученные данные свидетельствуют, что длительный и тяжелый тиреотоксикоз приводит к развитию дисфункции эндотелия как за счет нарушения вазодилататорного ответа, так и за счет нарушения тромбогенной активности. Наличие дисфункции эндотелия ассоциировано с наиболее выраженными изменениями со стороны сердца.

### Литература

1. Аметов А.С., Кониева М.Ю., Лукьянова И.В. Сердечно-сосудистая система при тиреотоксикозе // *Consilium medicum*. — 2003. — Т. 5, № 11. — С. 3–11.
2. Flynn R.W.V., McDonald T.M., Jung R.T. et al. Mortality and vascular outcomes in patients treated for thyroid dysfunction // *J. Clin. Endocrin. Metab.* — 2006. — Vol. 91, № 6. — P. 2159–2164.
3. Franklyn J.A., Maisonneuve P., Sheppard M.C. Thyroid function and mortality in patients treated for hyperthyroidism // *J. Am. Med. Assoc.* — 2005. — Vol. 294, № 1. — P. 71–80.
4. Vanderpump M. Cardiovascular and cancer mortality after radioiodine treatment of hyperthyroidism // *J. Clin. Endocrin. Metab.* — 2007. — Vol. 92, № 6. — P. 2033–2035.
5. Sheu J.-J., Kang J.-H., Lin H.-C., Lin H.-C. Hyperthyroidism and risk of ischemic stroke in young adults // *Stroke*. — 2010. — Vol. 41, № 5. — P. 961–966.
6. Nyirenda M.J., Clark D.N., Finlayson A.R. et al. Thyroid disease and increased cardiovascular risk // *Thyroid*. — 2005. — Vol. 15, № 7. — P. 718–725.
7. Squizzato A., Gerdes V.E.A., Brandjes D.P.M., Büller H.R., Stam J. Thyroid diseases and cerebrovascular disease // *Stroke*. — 2005. — Vol. 36, № 10. — P. 2302–2310.
8. Verbene H.J., Fliers E., Prummel M.F. et al. Thyrotoxicosis as a predisposing factor for cerebral venous thrombosis // *Thyroid*. — 2000. — Vol. 10, № 7. — P. 607–610.
9. Stam J. Cerebral venous and sinus thrombosis: incidence and causes // *Adv. Neurol.* — 2003. — Vol. 92. — P. 225–232.
10. Erem C. Blood coagulation and fibrinolysis in patients with hyperthyroidism // *Clin. Endocrinol.* — 2006. — Vol. 64, № 3. — P. 323–329.
11. Klein I., Ojamaa K. Thyroid hormone and the cardiovascular system // *N. Engl. J. Med.* — 2001. — Vol. 344, № 7. — P. 501–509.
12. Ladenson P.W. Thyrotoxicosis and the heart: something old and something new // *J. Clin. Endocrin. Metab.* — 1993. — Vol. 77, № 2. — P. 332–333.
13. Toft A.D., Boon N.A. Thyroid disease and the heart // *Heart*. — 2000. — Vol. 84, № 4. — P. 455–460.
14. Kraaijenhagen R.A., Anker P.S., Koopman M.M.W. et al. High plasma concentration of factor VIIIc is a major risk factor for venous thromboembolism // *Thromb. Haemost.* — 2000. — Vol. 83, № 1. — P. 5–9.
15. Baumgartner-Parzer S.M., Wagner L., Reining C. et al. Increase by triiodothyronine of endothelin-1, fibronectin and von Willebrand factor in cultured endothelial cells // *J. Endocrinol.* — 1997. — Vol. 154, № 2. — P. 231–239.
16. Homoncik M., Gessl A., Ferlitsch A. et al. Altered platelet plug formation in hyperthyroidism and hypothyroidism // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2007. — Vol. 92, № 8. — P. 3006–3012.
17. Mouton S., Nighoghossian N., Berruyer M. et al. Hyperthyroidism and cerebral venous thrombosis // *Eur. Neurol.* — 2005. — Vol. 54, № 2. — P. 78–80.
18. Lip G.Y.H., Lane D., Walraven C.V. et al. The additive role of plasma von Willebrand factor levels to clinical factors for risk stratification // *Stroke*. — 2006. — Vol. 37, № 9. — P. 2294–2300.
19. Scivoletto R., Fortes Z.B., García-Leme J. Thyroid hormones and vascular reactivity: role of the endothelial cell // *Eur. J. Pharmacol.* — 1986. — Vol. 129, № 3. — P. 271–278.
20. Büsselmaker E., Popp R., Fisslthaler B. et al. Hyperthyroidism enhances endothelium-dependent relaxation in the rat renal artery // *Cardiovasc. Res.* — 2003. — Vol. 59, № 1. — P. 181–188.

21. Colantuoni A., Marchiava P.L., Lapi D., Forini F.S., Iervasi G. Effects of tetraiodothyronine and triiodothyronine on hamster cheek pouch microcirculation // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* — 2005. — Vol. 288, № 3. — P. 1931–1936.
22. Honda H., Iwata T., Mochizuki T., Kogo H. Changes in vascular reactivity by acute hyperthyroidism in isolated rat aortae // *Gen. Pharmacol.* — 2000. — Vol. 34, № 6. — P. 429–434.
23. Hermenegildo C., Medina P., Peiró M. et al. Plasma concentration of asymmetric dimethylarginine, an endogenous inhibitor of nitric oxide synthase, is elevated in hyperthyroid patients // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2002. — Vol. 87, № 12. — P. 5636–5640.
24. Pazos-Moura C.C., Moura E.G., Breitenbach M.M., Bouskela E. Nailfold capillaroscopy in hypothyroidism and hyperthyroidism: blood flow velocity during rest and postocclusive reactive hyperemia // *Angiology.* — 1998. — Vol. 49, № 6. — P. 471–476.
25. Бабенко А.Ю., Попкова Д.А. Влияние полиморфизма гена эндотелиальной NO-синтазы 4a4b на состояние сердечно-сосудистой системы при тиреотоксикозе болезни Грейвса // *Артериальная гипертензия.* — 2010. — Т. 16, № 2. — С. 176–181.
26. Lang R.M., Biering M., Devereux R.B., Flachskampf F.A., Foster E., Pellikka P.A., et al. Recommendations for chamber quantification: a report from the American Society of Echocardiography's guidelines and standards committee and the chamber quantification writing group, developed in conjunction with the European Association of Echocardiography, a branch of the European Society of Cardiology // *J. Am. Soc. Echocardiogr.* — 2005. — Vol. 18. — P. 1440–1463.
27. Salonen J.T., Salonen R. Ultrasound B-mode imaging in observational studies of atherosclerotic progression // *Circulation.* — 1993. — Vol. 87, № 3. — P. 1156–1165.
28. Pignoli P., Longo T. Evaluation of atherosclerosis with B-mode ultrasound imaging // *J. Nucl. Med. Allied Sci.* — 1988. — Vol. 32, № 3. — P. 166–173.
29. Laurent S., Beaussier H., Collin C., Boutouyie P. Large artery damage in hypertension (Повреждение крупных артерий при гипертензии) // *Артериальная гипертензия.* — 2010. — Т. 16, № 2. — С. 115–125.
30. Napoli R., Guardasole V., Angelini V. et al. Acute effects of triiodothyronine on endothelial function in human subjects // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2006. — Vol. 92, № 1. — P. 250–254.
31. Okura H., Takatsu Y. High-output heart failure as a cause of pulmonary hypertension // *Intern. Med.* — 1994. — Vol. 33, № 6. — P. 363–365.
32. Nakchbandi I.A., Wirth J.A., Inzucchi S.E. Pulmonary hypertension caused by Graves' thyrotoxicosis. Normal pulmonary hemodynamics restored by 131I treatment // *Chest.* — 1999. — Vol. 116, № 5. — P. 1483–1485.