

Міністерство охорони здоров'я України
Запорізький державний медичний університет
Міністерство охорони здоров'я України
Запорізький державний медичний університет

Кваліфікаційна наукова
праця на правах рукопису

НОВІКОВ ЄВГЕН ВЯЧЕСЛАВОВИЧ

УДК 616.12-008.331.1-06:616.441-008.64]-008.31-036.1-08

ДИСЕРТАЦІЯ

**Особливості клінічного перебігу, зміни електричних властивостей
міокарда у хворих на гіпертонічну хворобу високого додаткового
ризиком з субклінічним гіпотиреозом та їх корекція**

222 «Медицина»

22 Охорона здоров'я

Подається на здобуття ступеня доктора філософії

Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей,
результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне
джерело

_____Є.В. Новіков

Науковий керівник – **Сиволап Віталій Вікторович**, доктор медичних
наук, професор.

Запоріжжя – 2021

АНОТАЦІЯ

Новіков Є.В. Особливості клінічного перебігу, зміни електричних властивостей міокарда у хворих на гіпертонічну хворобу високого додаткового ризику з субклінічним гіпотиреозом та їхня корекція. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття ступеня доктора філософії за спеціальністю 222 «Медицина» (22 – Охорона здоров'я). – Запорізький державний медичний університет, Запоріжжя, 2021.

Запорізький державний медичний університет МОЗ України, Запоріжжя, 2021.

З метою вивчення особливостей перебігу гіпертонічної хвороби (ГХ) на тлі субклінічного гіпотиреозу (СГ), а також впливу статинотерапії на результати лікування, до дослідження залучено 124 хворих на ГХ 1-3 ступеня, II стадії, високого та дуже високого додаткового кардіо-васкулярного ризику, з яких 92 хворих без та 32 хворих із супутнім СГ та 16 практично здорових осіб. Діагноз гіпертонічної хвороби встановлювали відповідно до рекомендацій Асоціації кардіологів України [1], а діагноз СГ відповідно до рекомендацій Європейської тиреоїдної Асоціації [2]. В залежності від терапії хворих поділили на три групи. До першої групи залучено 22 хворих (54 ± 9 років, жінок 91 %) на ГХ без супутнього СГ, яким призначено тільки антигіпертензивні препарати без додавання статинів. До другої групи включено 21 хворого (56 ± 6 років, жінок 86 %) на ГХ без супутнього СГ, яким призначено антигіпертензивні препарати із додаванням аторвастатину в дозі 20-30 мг на добу. Третю групу сформовано з 32 хворих (середній вік 58 ± 10 років, жінок 90 %) на ГХ із супутнім СГ, яким призначено антигіпертензивні препарати із додаванням аторвастатину в дозі 20-30 мг на добу. Групи хворих були співставні за віком ($p=0,093$), статтю ($p=0,4319$), зростом ($p=0,993$), вагою ($p=0,719$),

площею поверхні тіла ($p=0,901$), індексом маси тіла ($p=0,669$). Всі хворі отримували комбінацію двох-трьох антигіпертензивних препаратів першої лінії в середніх терапевтичних добових дозах. Хворим проведено визначення вмісту тиреотропного гормона (ТТГ) та параметрів сльозопродукції за даними тесту Ширмера. До початку лікування та через рік спостереження хворим виконано ехокардіографічне дослідження, сканування сонних артерій, добове моніторування артеріального тиску (АТ) з одночасною реєстрацією ЕКГ. Статистична обробка здійснена за допомогою пакета програм «STATISTICA 13.0» («Statsoft», США), номер ліцензії JPZ8041382130ARCN10-J.

Середній вміст ТТГ в групах хворих на ГХ з еутиреозом та СГ склав $1,98 \pm 0,82$ мкОД\мл та $7,12 \pm 2,96$ мкОД\мл, ($p=0,0001$), середні значення тесту Ширмера $20,02 \pm 8,8$ мм та $8,45 \pm 7,66$ мм, ($p=0,0001$), відповідно. Критичним значенням показника тесту Ширмера - 13 мм (чутливість 93,7 %, специфічність 69,6 %, AUC 0,853; 95 % ДІ 0,703-0,945; $p=0,0001$). У хворих на ГХ результати тесту Ширмера ≤ 13 мм асоціювалися із збільшенням імовірності СГ у 21,44 рази (95 % ДІ 6,57 - 69,99; $p=0,0001$).

У хворих на ГХ із супутнім СГ на відміну від хворих на ГХ без СГ спостерігалось вірогідне збільшення показників товщини комплексу інтима-медіа (КІМ) правої загальної сонної артерії на 8,2 % ($p<0,05$) та лівої загальної сонної артерії на 7,9 % ($p<0,05$), розміру лівого передсердя на 3,5 % ($p<0,05$), кінцево-діастолічного розміру лівого шлуночка (КДР) на 3,0 % ($p<0,05$) та кінцево-систолічного розміру лівого шлуночка (КСР) на 2,3 % ($p<0,05$), індексу маси міокарда на 11,1 % ($p<0,05$), показника E/E' на 13,0 % ($p<0,05$), градієнту тиску в легеневій артерії на 6,6 % ($p<0,05$) у порівнянні із хворими на ГХ без СГ.

Хворі на ГХ із та без супутнього СГ були співставні за денними та нічними середніми показниками систолічного артеріального тиску (САТ) і

діастолічного артеріального тиску (ДАТ) , показниками варіабельності САТ, ДАТ та пульсовим артеріальним тиском (ПАТ) , індексами гіпертензії та гіпотензії, циркадними індексами, показниками відсотку перевищення САТ і ДАТ, та індексами часу САТ та ДАТ (за винятком індексу часу САТ за день). У хворих на ГХ із супутнім СГ на відміну від хворих на ГХ без СГ реєструвався більший нічний підйом САТ (в 2,45 рази; $p < 0,05$) та ДАТ (в 4 рази; $p < 0,05$), індекс часу САТ за день (на 8,5 %; $p < 0,05$), та нижчий індекс гіпотензії ДАТ за день (на 19,3 %; $p < 0,05$).

Хворі на ГХ із та без супутнього СГ не розрізнялись між собою за показниками, що характеризують пізні потенціали передсердь (ППП), кількістю надшлуночкових екстрасистол ($p = 0,527$), парних надшлуночкових екстрасистол ($p = 0,449$), групових надшлуночкових екстрасистол ($p = 0,314$). У хворих на ГХ із супутнім СГ спостерігалось вірогідне зростання ектопічної активності шлуночків – пізні потенціали шлуночків (ППШ) виявлено у 77 % проти 33 % у осіб без СГ ($p = 0,0001$). Зміни електричних властивостей шлуночків у хворих на ГХ із супутнім СГ асоціювалися із зростанням кількості шлуночкових екстрасистол в 6,69 разів (з $42,56 \pm 36,96$ до $441,53 \pm 1414,97$, $p = 0,026$).

Вплив антигіпертензивної терапії з додаванням статинів у хворих на ГХ із супутнім СГ характеризувався невірогідною зміною розмірів порожнин лівого передсердя ($p = 0,617$) та лівого шлуночка ($p = 0,751$), фракції викиду ($p = 0,262$), індексу маси міокарда ($p = 0,849$), кінцевого діастолічного тиску ($p = 0,871$), товщини міжшлуночкової перетинки та задньої стінки лівого шлуночка, відношення Е/А трансмітрального потоку ($p = 0,545$), середнього тиску в легеневій артерії ($p = 0,686$), та тенденцією до зменшення товщини КІМ правої ($0,769 \pm 0,276$ проти $0,701 \pm 0,222$, $p = 0,512$) та лівої ($0,759 \pm 0,185$ проти $0,745 \pm 0,179$, $p = 0,978$) загальних сонних артерій.

У хворих на ГХ із супутнім СГ на тлі довготривалої впродовж року антигіпертензивної терапії із включенням статинів спостерігалось вірогідне зниження середнього САТ за день на 4,4 % ($p=0,044$), середнього ДАТ за день на 9,8 % ($p=0,034$), «% перевищення САТ за день» на 31 % ($p=0,029$), «% перевищення ДАТ за день» на 27 % ($p=0,031$), індексу часу САТ за день на 33 % ($p=0,031$), за умов відсутності змін циркадних ритмів тиску, показників варіабельності САТ та ДАТ в денні і нічні години. Під впливом терапії цільового рівня САТ за день досягло 74 % (23/31), за ніч – 65 % (20/31) хворих на ГХ із супутнім СГ; цільового рівня ДАТ за день – 87 % (27/31), за ніч – 71 % (22/31) хворих.

Додавання статинів до антигіпертензивної терапії впродовж року хворим на ГХ із супутнім СГ не чинило корегуючої дії на ППП та ППШ, проте асоціювалося із вірогідним зниженням кількості надшлуночкових екстрасистол, зменшенням вдвічі ($p=0,001$) відсотка хворих із подовженою тривалістю фільтрованого комплексу QRS (TotQRSF), та мінімальною середньоквадратичною амплітудою комплексу QRS за останні 40 мс (RMS 40) на 17,6 % ($p=0,040$).

Наукова новизна одержаних результатів. Вперше доведено високу ефективність скринінгової діагностики СГ у хворих на ГХ шляхом дослідження параметрів слъозопродукції. Встановлено, що результати тесту Ширмера ≤ 13 мм збільшують відношення шансів наявності СГ у хворого на ГХ у 21,44 рази (95 % ДІ 6,57 - 69,99; $p=0,0001$).

Вперше вивчено вплив СГ на показники пізніх потенціалів передсердь і шлуночків у хворих на ГХ II стадії. Доведено, що хворі на ГХ II стадії із СГ, не відрізнялись від хворих на ГХ без СГ за показниками ППП ($p=0,837$), та надшлуночкових аритмій, в той же час у них

спостерігалось збільшення значень показників ППШ та зростання в 6,69 разів ($p=0,026$) кількості шлуночкових екстрасистол.

Вперше вивчено вплив аторвастатину на ППП та ППШ у хворих на артеріальну гіпертензію, поєднану із СГ. Вірогідної різниці в частоті реєстрації ППП та ППШ до та через рік лікування у хворих на ГХ із супутнім СГ із додаванням статинів не встановлено.

Доповнено наукові дані щодо впливу СГ на структурно-функціональну перебудову серця та судин. У хворих на ГХ із супутнім СГ встановлено збільшення показників товщини КІМ загальних сонних артерій, збільшення розміру лівого передсердя КДР та КСР, індексу маси міокарда, зростання показника E/E' на 13,0 % ($p<0,05$) у порівнянні з хворими на ГХ без СГ.

Поглиблено уявлення про вплив статинотерапії на структурно-функціональну перебудову серця та судин у хворих на АГ з СГ, показано, що застосування статинів впродовж року не супроводжувалося вірогідними змінами структури та функції серця, а також спостерігалася лише тенденція до зменшення товщини комплексу інтима-медія (КІМ) загальних сонних артерій.

Доповнено наукові дані щодо впливу СГ на параметри артеріального тиску. У хворих на ГХ із супутнім СГ на відміну від хворих на ГХ без СГ в 2,45 рази більший нічний підйом САТ та в 4 рази ДАТ, індекс часу САТ за день та нижчий на 19,3 % індекс гіпотензії ДАТ за день.

Уточнено наукові дані щодо впливу статинотерапії на показники ДМАТ у хворих на АГ з та без СГ. У хворих на ГХ із супутнім СГ на тлі довготривалої впродовж року антигіпертензивної терапії із включенням статинів спостерігалось вірогідне зниження середнього САТ та середнього ДАТ за день, «% перевищення САТ за день», «% перевищення ДАТ за день», індексу часу САТ за день, за умов відсутності змін циркадних

ритмів тиску, показників варіабельності САТ та ДАТ в денні та нічні години.

Практичне значення одержаних результатів. Запропоновано та впроваджено в практику новий спосіб діагностики ексцентричної гіпертрофії у хворих на ГХ за показниками тканинної доплерографії. З метою впливу на процеси патологічного ремоделювання серця та судин, потенціювання гіпотензивного ефекту антигіпертензивних препаратів, корекції порушень ліпідного обміну, хворим на ГХ поєднану з СГ доцільне додаткове призначення аторвастатину в добовій дозі 20-30 мг. Розроблено та впроваджено в практику метод скринінгового обстеження хворих на ГХ з підозрою на зниження функції щитоподібної залози за допомогою вивчення параметрів сльозопродукції за даними тесту Ширмера.

Практичні рекомендації, що базуються на основних положеннях дисертації, впроваджені в практику роботи «Дніпровської клінічної лікарні на залізничному транспорті Філії «ЦОЗ» АТ «Укрзалізниця» м. Дніпро, ОКНП «Чернівецький обласний клінічний кардіологічний центр» м. Чернівці, Комунального неприбуткового підприємства «Міська лікарня № 7» ЗМР м. Запоріжжя, Комунального неприбуткового підприємства «КЛШМД» м. Львова» м. Львів. Комунального неприбуткового підприємства «Міська клінічна лікарня № 1 Івано-Франківської міської ради» м. Івано-Франківськ. Результати роботи впроваджені у педагогічний процес та наукову роботу кафедри терапії і сімейної медицини ПО, ДВНЗ «Івано-Франківський національний медичний університет», кафедри внутрішньої медицини 3, державний заклад «Дніпропетровська медична академія Міністерства охорони здоров'я України» м. Дніпро, Буковинського державного медичного університету, м. Чернівці, кафедри внутрішніх хвороб 2 Запорізького державного медичного університету, м. Запоріжжя.

Ключові слова: субклінічний гіпотиреоз, гіпертонічна хвороба, добове моніторування ЕКГ, добове моніторування АТ, пізні потенціали передсердь, пізні потенціали шлуночків.

ANNOTATION

Novikov E.V. Features of the clinical course, changes in the electrical properties of the myocardium in patients with arterial hypertension of high additional risk with subclinical hypothyroidism and their correction. - Qualifying scientific work on the rights of the manuscript.

Dissertation for obtaining a scientific degree of a doctor of philosophy in specialty 222 "Medicine" (22 - Health care). - Zaporizhzhia State Medical University, Zaporizhzhia, 2021.

Zaporizhzhia State Medical University Ministry of Health of Ukraine, Zaporizhzhia, 2021.

With the aim of study of the features of arterial hypertension (AH) on the background of subclinical hypothyroidism (SH), as well as the impact of statin therapy on treatment outcomes, the study involved 124 patients with AH grade 1-3, stage II, high and very high additional cardiovascular risk, of which 92 patients without and 32 patients with a concomitant SH and 16 practically healthy individuals. The diagnosis of hypertension was established in accordance with the recommendations of the Ukrainian Association of Cardiology [1], while the diagnosis of subclinical hypothyroidism in accordance with the recommendations of the European Thyroid Association [2]. Depending on therapy, patients were divided into three groups. The first group included 22 patients (54 ± 9 years, women 91 %) with AH without concomitant SH, who were prescribed only antihypertensive drugs without the addition of statins. The second group included 21 patients (56 ± 6 years, 86 % women) with AH without a concomitant SH, who were prescribed antihypertensive drugs with the addition of atorvastatin at a dose of 20-30 mg per day. The third group was formed of 32 patients (mean age 58 ± 10 years, women 90 %) with AH with a concomitant SH, who were prescribed antihypertensive drugs with the addition of atorvastatin at a dose of 20-30 mg per day. Groups of patients were comparable

in age ($p = 0.093$), sex ($p = 0.4319$), height ($p = 0.993$), weight ($p = 0.719$), body surface area ($p = 0.901$), body mass index ($p = 0.669$). All patients received a combination of two or three first-line antihypertensive drugs in average therapeutic daily doses. Determination of TSH content and tear production parameters according to the Schirmer test were conducted in patients. Before the beginning of treatment and after a year of observation, the patients underwent echocardiographic examination, scanning of the carotid arteries, 24-h monitoring of blood pressure with simultaneous ECG recording. Statistical processing was performed using the software package "STATISTICA 13.0" ("Statsoft", USA), license number JPZ8041382130ARCN10-J.

The average content of TSH in the groups of patients with AH with euthyroidism and SH was $1.98 \pm 0.82 \mu\text{OD} / \text{ml}$ and $7.12 \pm 2.96 \mu\text{OD} / \text{ml}$, ($p = 0.0001$), the average values of the Schirmer test $20.02 \pm 8.8 \text{ mm}$ and $8.45 \pm 7.66 \text{ mm}$, ($p = 0.0001$), respectively. The critical value of the Schirmer test index is 13 mm (sensitivity 93.7 %, specificity 69.6 %, AUC 0.853; 95 % CI 0.703-0.945; $p = 0.0001$). In patients with AH, Schirmer test results $\leq 13 \text{ mm}$ were associated with a 21.44-fold increase in the likelihood of SH (95 % CI 6.57 - 69.99; $p = 0.0001$).

In patients with AH with a concomitant SH, unlike in patients with AH without SH, there was a probable increase in the indices of thickness of the intima-media complex (IMC) of the right common carotid artery by 8.2 % ($p < 0.05$) and the left common carotid artery by 7.9 % ($p < 0.05$), the size of the left atrium by 3.5 % ($p < 0.05$), LVIDd by 3.0 % ($p < 0.05$) and LVIDs by 2.3 % ($p < 0.05$), myocardial mass index by 11.1 % ($p < 0.05$), E/E' by 13.0 % ($p < 0.05$), pulmonary artery pressure gradient by 6.6 % ($p < 0.05$) compared with patients with AH without SH.

Patients with SH with and without a concomitant SH were comparable by the daytime and nighttime average indices of systolic blood pressure (SBP) and

diastolic blood pressure (DBP), indices of variability of SBP, DBP and pulse arterial pressure (PAP), indices of hypertension and hypotension, circadian indices, indices of SBP and DPB exceeding the normal range, and time indices of SBP and DBP (except for the SBP time index per day). In patients with AH with a concomitant SH in contrast to patients with AH without SH, a greater nocturnal rise in SBP (2.45 times; $p < 0.05$) and DBP (4 times; $p < 0.05$), the time index of SBP per day (by 8.5 %; $p < 0.05$), and a lower DBP index of hypotension per day (by 19.3 %; $p < 0.05$).

Patients with AH with and without a concomitant SH did not differ in indices that characterize late atrial potentials (LAP), number of premature atrial contractions ($p = 0.527$), paired premature atrial contractions ($p = 0.449$), grouped premature atrial contractions ($p = 0.314$). In patients with AH with a concomitant SH, a significant increase in ectopic ventricular activity was observed – late ventricular potentials were detected in 77 % versus 33 % in individuals without SH ($p = 0.0001$). Changes in the electrical properties of the ventricles in patients with AH with a concomitant SH were associated with an increase in the number of premature ventricular contractions by 6.69 times (from 42.56 ± 36.96 to 441.53 ± 1414.97 , $p = 0.026$).

The effect of antihypertensive therapy with the addition of statins in patients with AH with a concomitant SH was characterized by an unprobable change in the sizes of the left atrial cavities ($p = 0.617$) and ventricles ($p = 0.751$), ejection fraction ($p = 0.262$), myocardial mass index ($p = 0.849$) end-diastolic pressure ($p = 0.871$), the thickness of the interventricular septum and posterior wall of the left ventricle, the ratio of E/A transmitral flow ($p = 0.545$), the average pressure in the pulmonary artery ($p = 0.686$), and tendency to a decrease in the thickness of intima media of the right ($0,769 \pm 0,276$ versus $0,701 \pm 0,222$, $p = 0,512$) and the left (0.759 ± 0.185 vs. 0.745 ± 0.179 , $p = 0.978$) common carotid arteries.

In patients with AH with a concomitant SH on the background of the long-term antihypertensive therapy with the inclusion of statins, there was a probable decrease in the average SPB over the day by 4.4 % ($p = 0.044$), the average DBP over the day by 9.8 % ($p = 0.034$), "Exceeding normal SBP over the day" by 31 % ($p = 0.029$), "% exceeding normal DPB over the day" by 27 % ($p = 0.031$), SBP time index over the day by 33 % ($p = 0.031$), in the absence of changes of the circadian rhythms of pressure, indices of variability of SBP and DBP during the day and night hours. Under the influence of therapy, the target level of SBP during the day reached 74 % (23/31), at night – 65 % (20/31) of patients with AH with a concomitant SH; target level of DBP over the day – 87 % (27/31), over the night – 71 % (22/31) of patients.

The addition of statins to the antihypertensive therapy during the year in patients with AH and a concomitant SH did not have a corrective effect on LAP, however was associated with a probable decrease in the number of premature atrial contractions, a twofold decrease ($p = 0.001$) in the percentage of patients with a prolonged filtered QRS complex duration and minimal root mean square amplitude of the QRS complex over the last 40 ms by 17.6 % ($p = 0.040$).

Scientific novelty of the obtained results. For the first time, high efficiency of SH screening diagnostics in patients with AH has been proven by studying the parameters of tear production. It was found that the results of the Schirmer test ≤ 13 mm increase the ratio of chances of having SH in a patients with AH by 21.44 times (95 % CI 6.57 - 69.99; $p = 0.0001$).

The influence of SH on indices of late potentials of atria and ventricles in patients with stage II AH was studied for the first time. It was proved that patients with stage II AH with SH did not differ from patients with AH without SH in terms of LAP ($p = 0.837$) and supraventricular arrhythmias, at the same time they had an increase in LVP and an increase by 6.69 times ($p = 0.026$) of the number of premature ventricular contractions.

The effect of atorvastatin on LAP and LVP in patients with arterial hypertension combined with SH was studied for the first time. There is no significant difference in the frequency of registration of LAP and LVP before and after a year of treatment in patients with AH with a concomitant SH with addition of statins.

Scientific data on the influence of SH on the structural and functional reconstruction of the heart and blood vessels have been supplemented. In patients with AH with concomitant SH there was found an increase in the indices of thickness of the carotid intima media of the common carotid arteries, an increase in the size of the left atrium, LVIDd and LVIDs of the left ventricle, myocardial mass index, an increase in E/E' by 13.0 % ($p < 0.05$) in comparison to patients with AH without SH.

An in-depth understanding of the effect of the statin therapy on the structural and functional reconstruction of the heart and blood vessels in patients with hypertension with SH was made, it was shown that the use of statins during the year was not accompanied by the probable changes in heart structure and function, as well as there was seen a reduction in thickness of the intima media of common carotid arteries.

Scientific data on the influence of SH on blood pressure parameters have been supplemented. In patients with AH with concomitant SH in contrast to patients with AH without SH a 2.45 times greater nocturnal rise in SBP and a 4-times rise in DBP was observed, SBP time index over the day and a DBP hypotension index lower by 19.3 % over the day.

Scientific data regarding the effect of the statin therapy on 24h blood pressure monitoring in patients with arterial hypertension with and without SH have been clarified. In patients with AH with a concomitant SH on the background of a long-term 1 year antihypertensive therapy with statins, there was a significant decrease in mean SBP and mean DBP over the day, "% of SBP

exceeding over the day "% of DBP exceeding over the day ", SBP time index over the day, in the absence of changes in circadian rhythms of pressure, indices of SBP and DBP variability during the day and during the night.

Practical significance of the obtained results. A new method of diagnostics of the eccentric hypertrophy in patients with AH by tissue Doppler indices has been proposed and put into practice. In order to influence the processes of pathological remodeling of the heart and blood vessels, potentiation of the hypotensive effect of antihypertensive drugs, correction of lipid metabolism disorders in patients with AH combined with SH - an appropriate additional appointment of atorvastatin in a daily dose of 20-30 mg is advisable. A method of screening examination of patients with AH with a suspected hypothyroidism by studying the parameters of tear production according to the data of Schirmer test has been developed and put into practice.

Practical recommendations based on the main provisions of the dissertation were introduced into the practice of the Dnieper Clinical Hospital on Railway Transport Branch "COZ" AT "Ukrzaliznytsia" Dnipro, OKNP "Chernivtsi Regional Clinical Cardiological Center" Chernivtsi, Municipal Non-Profit establishment "City hospital № 7» ZMR of Zaporizhia city, Municipal non-profit establishment "Lviv KLSHMD" Lviv. Municipal non-profit establishment "City Clinical Hospital № 1 of Ivano-Frankivsk City Council" Ivano-Frankivsk. The results are implemented in the pedagogical process and scientific work of the Department of Therapy and Family Medicine, Ivano-Frankivsk National Medical University, Department of Internal Medicine 3, State Institution "Dnipropetrovsk Medical Academy of the Ministry of Health of Ukraine" Dnipro, Bukovynian State Medical University, Chernivtsi, Department of Internal Medicine 2 Zaporizhzhia State Medical University, Zaporizhzhia.

Key words: subclinical hypothyroidism, arterial hypertension, 24-h Holter ECG monitoring, 24-h blood pressure monitoring, late atrial potentials, late ventricular potentials.

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ АВТОРОМ ПРАЦЬ НА ТЕМУ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Сиволап В. В., Новіков Є. В., Лисенко В. А., Богун А. О. Особливості оцінювання геометрії лівого шлуночка у хворих на артеріальну гіпертензію *Патологія*. 2017. Т. 14, № 3(41). С. 257-262. <https://doi.org/10.14739/2310-1237.2017.3.118306>. *(Дисертантом проведено аналіз літератури, відбір, клінічне обстеження хворих, аналіз лабораторних показників, статистичний аналіз отриманих даних, підготовка статті до друку)*.
2. Новіков Є. В. Вплив субклінічного гіпотиреозу на параметри сльозопродукції у хворих на гіпертонічну хворобу. *Запорожский медицинский журнал*. 2018. Т. 20, № 5(110). С. 628-633. <https://doi.org/10.14739/2310-1210.2018.5.141728>. *(Дисертантом проведено аналіз літератури, відбір, клінічне обстеження хворих, аналіз лабораторних показників, статистичний аналіз отриманих даних, підготовка статті до друку)*.
3. Сиволап В. В., Новіков Є. В. Особливості кардіо-васкулярного ремоделювання у хворих на гіпертонічну хворобу високого додаткового ризику з супутнім субклінічним гіпотиреозом. *Запорожский медицинский журнал*. 2019. Т. 21, № 1(112). С. 13-20. <https://doi.org/10.14739/2310-1210.2019.1.155792>. *(Дисертантом проведено аналіз літератури, відбір, клінічне обстеження хворих, аналіз лабораторних показників, статистичний аналіз отриманих даних, підготовка статті до друку)*.
4. Сиволап В. В., Новіков Є. В., Потапенко М. С. Вплив субклінічного гіпотиреозу на показники добового моніторингу артеріального тиску у хворих на гіпертонічну хворобу високого додаткового ризику

Запорожский медицинский журнал. 2019. Т. 21, № 2 (113). С. 170-176.
<https://doi.org/10.14739/2310-1210.2019.2.161329>. (Дисертантом

проведено аналіз літератури, відбір, клінічне обстеження хворих, аналіз лабораторних показників, статистичний аналіз отриманих даних, підготовка статті до друку).

5. Сиволап В. В., Новіков Є. В. Електричні властивості міокарда у хворих на артеріальну гіпертензію, що поєднана з субклінічним гіпотиреозом. *Запорожский медицинский журнал*. 2019. Т. 21, № 5(116). С. 582-589. <https://doi.org/10.14739/2310-1210.2019.5.179405>.

6. Сиволап В. В., Новіков Є. В., Потапенко М. С. Вплив статинотерапії на показники добового моніторингу артеріального тиску у хворих на гіпертонічну хворобу, що поєднана з субклінічним гіпотиреозом. *Запорожский медицинский журнал*. 2020. Т. 22, № 1(118). С. 11-18. <https://doi.org/10.14739/2310-1210.2020.1.194470>. (Дисертантом

проведено аналіз літератури, відбір, клінічне обстеження хворих, аналіз лабораторних показників, статистичний аналіз отриманих даних, підготовка статті до друку).

7. Novikov E. V., AlKaddah D. Electrical properties of myocardium in patients with arterial hypertension combined with subclinical hypothyroidism. *East European Scientific Journal*. 2019. Vol. 4, N 8(48). P. 23-29.

(Дисертантом проведено аналіз літератури, відбір, клінічне обстеження хворих, аналіз лабораторних показників, статистичний аналіз отриманих даних, підготовка статті до друку).

8. Syvolap V. V., Novikov E. V., Potapenko M. S., Al Kaddah D. Influence of a statin therapy on the electrical properties of atrial and ventricular myocardium in patients with arterial hypertension combined with a subclinical hypothyroidism. *East European Scientific Journal*. 2020. Vol. 4, N 2(54). P. 19-25. *(Дисертантом проведено аналіз літератури, відбір,*

клінічне обстеження хворих, аналіз лабораторних показників, статистичний аналіз отриманих даних, підготовка статті до друку).

9. Novikov E. V., Potapenko M. S. Influence of the statin therapy on cardiovascular remodeling in arterial hypertension, combined with subclinical hypothyroidism. *Патологія*. 2020. Т. 17, № 3. С. 319-324 <https://doi.org/10.14739/2310-1237.2020.3.221774>. *(Дисертантом*

проведено аналіз літератури, відбір, клінічне обстеження хворих, аналіз лабораторних показників, статистичний аналіз отриманих даних, підготовка статті до друку).

10. Новіков Є. В., Сиволап В. В., Потапенко М. С. Зміни пізніх потенціалів шлуночків у хворих на гіпертонічну хворобу із супутнім субклінічним гіпотиреозом під впливом антигіпертензивної терапії з додаванням аторвастатину. *Актуальні питання сучасної медицини і фармації»* : тези доп. всеукр. наук.-практ. конф. (м. Запоріжжя, 2020.). Запоріжжя, 2020. С. 35-36. *(Дисертантом проведено аналіз літератури, відбір та клінічне обстеження хворих, аналіз лабораторних показників, статистичний аналіз отриманих даних, підготовка тез до друку).*

11. Сиволап В. В., Новіков Є. В., Потапенко М. С. Вплив антигіпертензивної терапії з додаванням статинів на пізні потенціали передсердь у хворих на гіпертонічну хворобу. *Сучасні аспекти діагностики та лікування захворювань внутрішніх органів* : тези доп. міжнар. наук.-практ. конф. (м. Івано-Франківськ, 24 черв. 2020). Івано-Франківськ, 2020. С. 48-49. *(Дисертантом проведено аналіз літератури, відбір та клінічне обстеження хворих, аналіз лабораторних показників, статистичний аналіз отриманих даних, підготовка тез до друку).*

12. Богун А. О., Новіков Є. В., Лисенко В. А. Додаткові ехокардіографічні критерії для визначення типів геометрії лівого шлуночка у хворих на артеріальну гіпертензію. *Актуальні питання*

сучасної медицини і фармації (до 50-річчя заснування ЗДМУ) : тези доп. всеукр. наук.-практ. конф. (м. Запоріжжя, 18-25 квіт. 2018 р.). Запоріжжя, 2018. С. 37. (Дисертантом проведено аналіз літератури, відбір та клінічне обстеження хворих, аналіз лабораторних показників, статистичний аналіз отриманих даних, підготовка тез до друку, стендова доповідь на конференції).

13. Сиволап В. В., Новіков Є. В., Лисенко В. А. Зв'язок систолічної та діастолічної швидкості руху фіброзного кільця мітрального клапана із структурними та функціональними показниками серця за даними ТТЕ. *XVIII Національний конгрес кардіологів України : тези доп. нац. конгр. (м. Київ, 20-22 вер. 2017). Український кардіологічний журнал. 2017. Дод. 1. С. 126-127. (Дисертантом проведено аналіз літератури, відбір та клінічне обстеження хворих, аналіз лабораторних показників, статистичний аналіз отриманих даних, підготовка тез до друку).*

14. Новіков Є. В. Комбінована антигіпертензивна та гіполіпідемічна терапія - вплив на показники добового моніторингу АТ у хворих на гіпертонічну хворобу, поєднану із субклінічним гіпотиреозом. *Досягнення сучасної медичної та фармацевтичної науки – 2020 : тези доп. наук. конф. студентів ЗДМУ (м. Запоріжжя 16 груд. 2020 р.). Запоріжжя, 2020. С. 19. (Дисертантом проведено аналіз літератури, відбір та клінічне обстеження хворих, аналіз лабораторних показників, статистичний аналіз отриманих даних, підготовка тез до друку, стендова доповідь на конференції).*

15. Сиволап В. В., Новіков Є. В. Спосіб діагностики ексцентричної гіпертрофії лівого шлуночка : пат. 119719 Україна: МПК (2006) А61В8/00. № а201802220; заявл.05.03.18; опубл. 25.07.19, Бюл. № 14. 8 с. *(Дисертантом проведено аналіз літератури, відбір та клінічне обстеження хворих, аналіз лабораторних та спеціальних показників,*

статистичний аналіз отриманих даних, формування висновків та підготовка винаходу до патентування).

16. Сиволап В. В., Новіков Є. В. Спосіб діагностики субклінічного гіпотиреозу у хворих на артеріальну гіпертензію : пат. 146187 Україна: МПК (2006) А61В10/00, G01N 33/487. № а201810750; заявл. 31.10.18; опубл. 27.01.21, Бюл. № 4. 8 с. *(Дисертантом проведено аналіз літератури, відбір та клінічне обстеження хворих, аналіз лабораторних та спеціальних показників, статистичний аналіз отриманих даних, формування висновків та підготовка корисної моделі до патентування).*

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ, СКОРОЧЕНЬ	24
ВСТУП.....	26
РОЗДІЛ 1 СУЧАСНІ УЯВЛЕННЯ ПРО АРТЕРІАЛЬНУ ГІПЕРТЕНЗІЮ ТА ВПЛИВ ДОДАТКОВИХ ФАКТОРІВ РИЗИКУ НА ЇЇ ПЕРЕБІГ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ).....	34
1.1 Синдром гіпотиреозу: вплив на серцево-судинну систему. Зміни ліпідного обміну та обміну речовин при субклінічному гіпотиреозі.....	34
1.2 Особливості структурних та функціональних зміни серця та судин при субклінічному гіпотиреозі.	40
1.3 Вплив субклінічного гіпотиреозу на артеріальний тиск.	42
1.4 Вплив субклінічного гіпотиреозу на електричні властивості міокарда.	45
1.5 Параметри сльозопродукції при субклінічному гіпотиреозі.....	46
1.6 Терапія статинами: додаткові властивості групи (вплив на структурно-функціональний стан серця, артеріальний тиск, електричні властивості міокарда).	48
РОЗДІЛ 2 МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ	51
2.1 Клінічна характеристика хворих на артеріальну гіпертензію з та без субклінічного гіпотиреозу, групи здорових осіб.....	51
2.2 Спеціальні методи дослідження.....	55
2.3 Методи статистичної обробки даних досліджень	56

РОЗДІЛ 3 ОТРИМАНІ РЕЗУЛЬТАТИ	57
3.1 Особливості кардіо-васкулярного ремоделювання у хворих на гіпертонічну хворобу високого додаткового ризику з супутнім субклінічним гіпотиреозом.	57
3.2 Електричні властивості міокарда у хворих на артеріальну гіпертензію, поєднану із субклінічним гіпотиреозом	74
3.3 Вплив субклінічного гіпотиреозу на показники добового моніторингу артеріального тиску у хворих на гіпертонічну хворобу високого додаткового ризику.	80
3.4 Вплив субклінічного гіпотиреозу на параметри сльозопродукції у хворих на гіпертонічну хворобу.....	102
РОЗДІЛ 4 РЕЗУЛЬТАТИ ЛІКУВАННЯ	107
4.1 Вплив статинотерапії на серцево-судинне ремоделювання при артеріальній гіпертензії, поєднаній з субклінічним гіпотиреозом	107
4.2 Вплив статинотерапії на електричні властивості міокарда передсердь та шлуночків у хворих на гіпертонічну хворобу поєднану із субклінічним гіпотиреозом.	113
4.3 Вплив статинотерапії на показники добового моніторингу артеріального тиску у хворих на гіпертонічну хворобу, поєднану із субклінічним гіпотиреозом.	119
РОЗДІЛ 5 АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ	126
ВИСНОВКИ	138
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ	141
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ	142

ДОДАТОК А (АКТИ ВПРОВАДЖЕННЯ).....	167
ДОДАТОК Б (СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ АВТОРОМ ПРАЦЬ НА ТЕМУ ДИСЕРТАЦІЇ).....	177
ДОДАТОК В (ВІДОМОСТІ ПО АПРОБАЦІЮ РЕЗУЛЬТАТІВ ДИСЕРТАЦІЇ).....	182

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ, СКОРОЧЕНЬ

АГ – артеріальна гіпертензія

АТ – артеріальний тиск

ГЛШ – гіпертрофія лівого шлуночка

ГХ – гіпертонічна хвороба

ДАТ – діастолічний артеріальний тиск

ДМАТ – добове моніторування артеріального тиску

Ехо КС – ехокардіоскопія

КДР – кінцево-діастолічний розмір лівого шлуночка

ЛПДНЩ – ліпопротеїни дуже низької щільності

ЛПНЩ – ліпопротеїни низької щільності

ППП – пізні потенціали передсердь

ППШ – пізні потенціали шлуночків

САТ – систолічний артеріальний тиск

СГ – субклінічний гіпотиреоз

ССЗ – серцево судинні захворювання

ТТГ – тиреотропний гормон

ХМ – холтеровське моніторування

ХС – холестерин

ЧСС – частота серцевих скорочень

ЩЗ – щитоподібна залоза

P Total – тривалість фільтрованого зубця P, мс

RMS 20 мкВ – середньоквадратична амплітуда за останні 20 мс зубця P, мкВ

TotQRSF – тривалість фільтрованого QRS комплексу, мс

RMS 40, мкВ – середньоквадратична амплітуда останніх 40 мс фільтрованого комплексу QRS, мкВ

LAS 40 – тривалість фільтрованого QRS комплексу на рівні 40 мкВ, мс

ВСТУП

Обґрунтування вибору теми дослідження. Найчастіше причиною смерті у світі є захворювання серцево-судинної системи [3]. Більш того, 12,8 % світової смертності пов'язують з підвищеним артеріальним тиском. ВООЗ прогнозує, що до 2030 року від ССЗ помруть майже 23,3 млн. людей, і основними та єдиними причинами смертей стануть серцево-судинні катастрофи [4].

В Україні захворювання системи кровообігу теж на одному з перших місць та найвищі в світі, а їх частка складає 66,5 % від загальної смертності [5]. Артеріальна гіпертензія (АГ) не тільки нозологія, ще й важливий чинник підвищеного ризику розвитку різних форм ІХС, інсульту, судинного ремоделювання, гіпертрофії міокарда, ниркової недостатності, раптової смерті [6].

Епідеміологічні дослідження показують, що майже 30-45 % загальної популяції страждає на підвищений артеріальний тиск (АТ), з стрімким зростанням в період старіння, а число осіб з неконтрольованою АГ в цей час продовжує збільшуватись: з 600 млн. у 1980 р. до 1 млрд. у 2013 р. [7]. Розвиток АГ пов'язаний з цілою низкою факторів ризику [8].

Найбільша кількість випадків смертності від ССЗ пов'язана з АГ (35,5 %), гіперхолестеринемією (23 %), курінням (17,1 %), недостатнім споживанням овочів і фруктів (12,9 %), надмірною масою тіла (12,5 %), надмірним споживанням алкоголю (11,9 %) і гіподинамією (9 %) [9]. Однак, на даний час відомо більше двох сотень факторів, з якими асоціюється зростання серцево-судинного ризику, а їхня кількість постійно поповнюється. Дисфункція щитоподібної залози є одним з таких чинників, зокрема, її гіпофункція, адже вона значно впливає на обмін речовин та функціонування практично всіх органів і систем – більшою мірою серцево-судинної та нервової [10,11].

Особливу увагу звертають на латентні порушення функції ЩЗ, такі, як субклінічний гіпотиреоз (СГ). Це зумовлено їхньою значною розповсюдженістю та драматичними темпами зростання [12-15]. За даними офіційної статистики на 01.01.2014 року в Україні зареєстровано більше 103 тис. хворих на гіпофункцію ЩЗ, що складає 3,7 % загальної популяції, залежно від віку та рівня споживання йоду [16].

Маніфестний гіпотиреоз в популяції становить 0,2-2,0 %. Субклінічний гіпотиреоз значною мірою залежить від статі: у жінок - 10 %, у чоловіків - 3 %. Найчастіше гіпотиреоз діагностують у жінок старшої вікової групи - 12 % [18]. Широке впровадження в лікувальну практику нових високоінформативних методів дослідження, а саме радіоімунологічного та імуноферментного аналізів [20], дозволило значно покращити діагностику СГ. Клінічна значущість субклінічного гіпотиреозу також обумовлена значним відсотком хворих (5-15 %), які впродовж одного року трансформуються в хворих на маніфестний гіпотиреоз, а у 70 % пацієнтів провідною стає симптоматика з боку серцево-судинної системи [21].

Дослідженнями науковців ННЦ «Інститут кардіології ім. акад. М.Д. Стражеско» НАМН України переконливо доведено наявність різних проявів тиропатій у кожного другого кардіологічного хворого, що обумовлює доцільність визначення у даної когорти пацієнтів рівня ТТГ з метою виявлення дисфункції ЩЗ як імовірної причини низької ефективності гіполіпідемічної, антигіпертензивної терапії і оптимізації лікувальних підходів.

Зв'язок роботи із науковими програмами, планами, темами. Дисертаційна робота є фрагментом наукової праці кафедри : «Діагностика, лікування та прогнозування перебігу гіпертонічної хвороби на тлі факторів додаткового кардіо-васкулярного ризику (надмірна вага,

дисліпопротеїнемія, субклінічний гіпотиреоз, порушення мозкового кровообігу)». (Термін виконання: 2017-2021 р.р., № державної реєстрації 0117U006956). У межах зазначеної теми дисертантом особисто проведено підбір, комплексне клініко-лабораторне обстеження, динамічне спостереження та лікування за пацієнтами, хворими на гіпертонічну хворобу високого додаткового ризику, поєднану із субклінічним гіпотиреозом.

Мета дослідження: оптимізація діагностики та лікування хворих на гіпертонічну хворобу II стадії, поєднану з СГ, шляхом вивчення впливу статинів на перебіг захворювання, добовий профіль АТ, ремоделювання серця та судин, електричні властивості міокарда передсердь та шлуночків.

Задачі дослідження:

1. Дослідити особливості перебігу гіпертонічної хвороби у хворих з супутнім субклінічним гіпотиреозом.
2. Виявити особливості ремоделювання серця та сонних артерій у хворих на гіпертонічну хворобу з супутнім субклінічним гіпотиреозом.
3. Проаналізувати показники добового моніторингу артеріального тиску та електрокардіограми у хворих на гіпертонічну хворобу з супутнім субклінічним гіпотиреозом.
4. З'ясувати особливості електричних властивостей міокарда передсердь та шлуночків у хворих на гіпертонічну хворобу з супутнім субклінічним гіпотиреозом.
5. Оцінити ефективність впливу статинів на клінічний перебіг, ремоделювання серця та судин, електричні властивості передсердь та шлуночків у хворих на гіпертонічну хворобу з супутнім субклінічним гіпотиреозом.

Об'єкт дослідження: гіпертонічна хвороба, субклінічний гіпотиреоз.

Предмет дослідження: пізні потенціали передсердь та шлуночків, рівні тиреотропного гормону, загального холестерину, холестерину ліпопротеїдів низької та високої щільності, тригліцеридів, добовий профіль артеріального тиску та добове моніторування електрокардіограми, структурно-геометричні та функціональні особливості серця, товщина інтима-медіа загальних сонних артерій.

Методи дослідження: загально-клінічне обстеження, біохімічні аналізи, добове моніторування артеріального тиску, Холтерівське моніторування ЕКГ з оцінкою електричних властивостей міокарда та варіабельності серцевого ритму, ехокардіографія, імпульсно-хвильова доплерографія екстракраніальних судин.

Наукова новизна одержаних результатів. Вперше доведено високу ефективність скринінгової діагностики СГ у хворих на ГХ шляхом дослідження параметрів сльозопродукції. Встановлено, що результати тесту Ширмера ≤ 13 мм збільшують відношення шансів наявності СГ у хворого на ГХ у 21,44 рази (95 %ДІ 6,57 - 69,99; $p=0,0001$).

Вперше вивчено вплив СГ на показники пізніх потенціалів передсердь і шлуночків у хворих на ГХ II стадії. Доведено, що хворі на ГХ II стадії із СГ, не відрізнялись від хворих на ГХ без СГ за показниками ППП ($p=0,837$) та надшлуночкових аритмій, в той же час у них спостерігалось збільшення значень показників ППШ та зростання в 6,69 разів ($p=0,026$) кількості шлуночкових екстрасистол.

Вперше вивчено вплив аторвастатину на ППП та ППШ у хворих на ГХ із СГ. Вірогідної різниці в частоті реєстрації ППП та ППШ до та через рік лікування у хворих на ГХ із супутнім СГ із додаванням статинів не встановлено.

Доповнено наукові дані щодо впливу СГ на структурно-функціональну перебудову серця та судин. У хворих на ГХ із супутнім СГ встановлено збільшення показників товщини КІМ загальних сонних артерій, збільшення розміру лівого передсердя, КДР та КСР лівого шлуночка, індексу маси міокарда, зростання показника E/e' на 13,0 % ($p < 0,05$) у порівнянні з хворими на ГХ без СГ.

Поглиблено уявлення про вплив статинотерапії на структурно-функціональну перебудову серця та судин у хворих на АГ з СГ, показано, що застосування статинів впродовж року не супроводжувалося вірогідними змінами структури та функції серця, а також спостерігалася лише тенденція до зменшення товщини КІМ загальних сонних артерій.

Доповнено наукові дані щодо впливу СГ на параметри артеріального тиску. У хворих на ГХ із супутнім СГ на відміну від хворих на ГХ без СГ в 2,45 рази більший нічний підйом САТ та в 4 рази ДАТ, індекс часу САТ за день та нижчий на 19,3 % індекс гіпотензії ДАТ за день.

Уточнено наукові дані щодо впливу статинотерапії на показники ДМАТ у хворих на АГ з та без СГ. У хворих на ГХ із супутнім СГ на тлі довготривалої впродовж року антигіпертензивної терапії із включенням статинів спостерігалася вірогідне зниження середнього САТ та середнього ДАТ за день, «% перевищення САТ за день», «% перевищення ДАТ за день», індексу часу САТ за день, за умов відсутності змін циркадних ритмів тиску, показників варіабельності САТ та ДАТ в денні та нічні години.

Практичне значення одержаних результатів.

Запропоновано та впроваджено в практику новий спосіб діагностики ексцентричної гіпертрофії у хворих на ГХ за показниками тканинної доплерографії. З метою впливу на процеси патологічного ремоделювання серця та судин, потенціювання гіпотензивного ефекту антигіпертензивних

препаратів, корекції порушень ліпідного обміну, хворим на ГХ поєднану з СГ доцільно додаткове призначення аторвастатину в добовій дозі 20-30 мг.

Розроблено та впроваджено в практику метод скринінгового обстеження хворих на ГХ з підозрою на зниження функції щитоподібної залози за допомогою вивчення параметрів сльозопродукції за даними тесту Ширмера.

Практичні рекомендації, що базуються на основних положеннях дисертації, впроваджені в практику роботи «Дніпровської клінічної лікарні на залізничному транспорті Філії «ЦОЗ» АТ «Укрзалізниця» м. Дніпро, ОКНП «Чернівецький обласний клінічний кардіологічний центр» м. Чернівці, Комунального неприбуткового підприємства «Міська лікарня № 7» ЗМР м. Запоріжжя, Комунального неприбуткового підприємства «КЛШМД» м. Львова» м. Львів. Комунального неприбуткового підприємства «Міська клінічна лікарня № 1 Івано-Франківської міської ради» м. Івано-Франківськ.

Результати роботи впроваджені у педагогічний процес та наукову роботу кафедри терапії і сімейної медицини ПО, ДВНЗ «Івано-Франківський національний медичний університет», кафедри внутрішньої медицини 3, державний заклад «Дніпропетровська медична академія Міністерства охорони здоров'я України» м. Дніпро, Буковинського державного медичного університету, м. Чернівці, кафедри внутрішніх хвороб 2 Запорізького державного медичного університету, м. Запоріжжя.

Особистий внесок автора. Дисертаційна робота є самостійним завершеним науковим дослідженням. Напрямок наукового дослідження, тему та дизайн визначено спільно з науковим керівником.

Особисто автором проведено патентно-інформаційний пошук, здійснено аналіз вітчизняної та зарубіжної літератури за темою дисертації, проведено підбір тематичних хворих, повне клінічне обстеження пацієнтів

основної та контрольної груп, додаткові лабораторні та інструментальні обстеження.

Здобувачем сформовано комп'ютерну базу даних, виконано статистичну обробку, аналіз і теоретичне узагальнення отриманих результатів. Автором написано всі розділи дисертації, основні положення якої впроваджено в практику охорони здоров'я та освітній процес, підготовлені та направлені до друку наукові праці, здобутки висвітлено на науково-практичних конференціях.

Висновки і практичні рекомендації сформульовано разом із науковим керівником. Запозичень ідей та розробок співавторів у публікаціях не було. Визначення загальноклінічних та біохімічних показників а також інструментальні дослідження проводились в лабораторіях КУ « 6-А Міська клінічна лікарня» м. Запоріжжя (Головний лікар – Познанська Н.К.); на базі Товариства з обмеженою відповідальністю «Діасервіс» (Головний лікар Савченко І. С.) а також МЦ « Оксфорд медикал Запоріжжя (генеральний директор Мироненко Г.Л.).

Апробація результатів дисертації. Основні положення дисертаційної роботи і результати дослідження висвітлені на Всеукраїнській науково-практичній конференції молодих вчених та студентів з міжнародною участю, присвяченій Дню науки (12-13 травня 2016 р., м. Запоріжжя); Всеукраїнській науково-практичній конференції «Актуальні питання сучасної медицини і фармації» (до 50-річчя заснування ЗДМУ); Матеріалах XVIII Національного конгресу кардіологів України (Київ, 20–22 вересня 2017 р.); Науковій конференції студентів ЗДМУ « досягнення сучасної медичної та фармацевтичної науки- 2020» (16 грудня 2020 р., м. Запоріжжя).

Публікації. За матеріалами дисертації опубліковано 16 наукових праць, з них 8 статей, серед яких 6 - у фахових наукових виданнях України

(6 статей відноситься до міжнародної наукометричної бази «Web of Science»), 2 статті у – у закордонних виданнях (Польща), 4 - у матеріалах конгресів та наукових конференцій, 1 патент на винахід, 1 патент на корисну модель.

Структура та обсяг дисертації. Дисертаційна робота викладена державною мовою на 182 сторінках і складається зі вступу, огляду літератури, матеріалів та методів дослідження, 2 розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення отриманих результатів, висновків та практичних рекомендацій, списку використаних джерел (усього 169, із них кирилицею – 50, латиницею – 119) та додатків. Роботу ілюстровано 14 таблицями, 15 рисунками.

РОЗДІЛ 1

СУЧАСНІ УЯВЛЕННЯ ПРО АРТЕРІАЛЬНУ ГІПЕРТЕНЗІЮ ТА ВПЛИВ ДОДАТКОВИХ ФАКТОРІВ РИЗИКУ НА ЇЇ ПЕРЕБІГ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

1.1 Синдром гіпотиреозу: вплив на серцево-судинну систему. Зміни ліпідного обміну та обміну речовин при субклінічному гіпотиреозі

АГ асоціюється із значною кількістю факторів ризику [8]. Найбільший внесок у формування структури смертності від ССЗ на ряду з АГ (35,5 %) вносять гіперхолестеринемія (23 %), паління (17,1 %), недостатнє споживання овочів і фруктів (12,9 %), надмірна маса тіла (12,5 %), надмірне споживання алкоголю (11,9 %) і гіподинамія (9 %) [9].

На сьогоднішній день відомо більше 200 факторів серцево-судинного ризику, і їх кількість щорічно збільшується. Одними з таких чинників є зниження функції ЩЗ, адже воно значно впливає на обмін речовин та функціонування практично усіх органів і систем – у більшій мірі серцево-судинної та нервової [10,11]. Значну роль відіграють латентні порушення функції ЩЗ, а саме субклінічний гіпотиреоз. Це зумовлено їх високою поширеністю та невинними темпами зростання [15,16].

За даними офіційної статистики на 01.01.2014 року в Україні зареєстровано більше 103 тис. хворих на гіпофункцію ЩЗ, що складає 3,7 % загальної популяції, залежно від віку та рівня споживання йоду [16]. Маніфестний гіпотиреоз в популяції становить 0,2-2,0 %.

Субклінічний гіпотиреоз значною мірою залежить від статі: у жінок - 10 %, у чоловіків - 3 %. Найчастіше гіпотиреоз діагностують у жінок старшої вікової групи - 12 % [18]. Широке впровадження в лікувальну практику нових високоінформативних методів дослідження, а саме

радіоімунологічного та імуноферментного аналізів [20], дозволило значно покращити діагностику СГ.

Клінічна значущість субклінічного гіпотиреозу також обумовлена значним відсотком хворих (5-15 %), які впродовж одного року трансформуються в хворих на маніфестний гіпотиреоз, а у 70 % пацієнтів провідною стає симптоматика з боку серцево-судинної системи [21]. Дослідженнями науковців ННЦ «Інститут кардіології ім. акад. М.Д. Стражеско» НАМН України переконливо доведено наявність різних проявів тиропатій у кожного другого кардіологічного хворого, що обумовлює доцільність визначення у даної когорти пацієнтів рівня ТТГ з метою виявлення дисфункції ЩЗ як імовірної причини низької ефективності гіполіпідемічної, антигіпертензивної терапії і оптимізації лікувальних підходів.

Уже в 60-х роках минулого століття патологоанатоми знаходили велику поширеність тяжкого коронарного атеросклерозу серед хворих з гіпотиреозом порівняно з пацієнтами без тиреоїдної дисфункції. Первинний гіпотиреоз (стан, обумовлений недостатністю функції ЩЗ) поділяють на маніфестний, субклінічний і ускладнений. При маніфестному гіпотиреозі в сироватці крові підвищений вміст ТТГ і знижений вміст вільного тироксину. Для СГ характерне підвищення в сироватці крові концентрації ТТГ і нормальний вміст в.Т4.

Ускладнений гіпотиреоз супроводжується кретинізмом, вторинною аденомою гіпофіза, тяжкою серцевою недостатністю, випотом в серозні порожнини. Попередні дослідження, щодо механізмів впливу гіпофункції ЩЗ на серцево-судинну систему довели її негативний вплив на ранніх (субклінічних) стадіях.

Результати великих досліджень демонструють, що СГ асоціюється з підвищенням ризику розвитку всіх форм ІХС, серцевої недостатності та

смертності від кардіальної патології незалежно від статі, віку і попередніх хвороб серця та судин [12-14, 23]. Логічно припустити, що усунення гіпотиреозу на субклінічній стадії захворювання, особливо у хворих, що страждають серцево-судинними захворюваннями, необхідно і цілком виправдано.

Більшість робіт останніх років присвячена вивченню впливу СГ на параметри ліпідного обміну. При дослідженні ліпідного профілю у жінок з маніфестним і СГ та еутиреоїдним статусом підвищений рівень ліпопротеїдів низької щільності (ЛПНЩ) і апопротеїна А у групі СГ виявлявся значно частіше, ніж у контрольній групі (42,9 % проти 11,4 %), але в групі маніфестного гіпотиреозу спостерігалось більш виражене збільшення загального холестерину (ХС), тригліцеридів, апопротеїна А [24].

Схожі дані були отримані в Австралії. З 2108 обстежених, у 119 був виявлений СГ. Рівень ХС у осіб з СГ склав $6,3 \pm 1,3$ ммоль / л, в осіб з еутиреозом - $4,1 \pm 1,2$ ммоль / л, Різниця показників ліпідного профілю у осіб з СГ і еутиреозом в цьому дослідженні була статистично значимою [25]. Аналогічні дані були отримані в 2010 році в Японії при дослідженні ліпідного обміну у 830 осіб (97 чоловіків і 733 жінок), які страждають тиреоїдитом Хашимото. Пацієнти у віці 18-89 років на підставі результатів дослідження рівня гормонів ЩЗ були розділені на групи: особи з тиреотоксикозом (100 осіб), еутиреозом (426 осіб), СГ (79 осіб) і маніфестним гіпотиреозом (225 осіб). За підсумками дослідження була виявлена негативна кореляція рівня ТТГ і концентрації ЛПНЩ. У групі осіб з маніфестним гіпотиреозом рівень ЛПНЩ був значно вище в порівнянні з іншими групами. У групі з СГ значення ЛПНЩ в порівнянні з групою осіб з еутиреоїдним статусом були дещо вищими [26].

З 2000 по 2013 рік у ряді досліджень, присвячених вивченню особливостей факторів серцево-судинного ризику серед різних популяцій, було виявлено збільшення рівня ХС і ЛПНЩ і зменшення рівня ЛПВЩ у осіб, хворих на СГ [27,28]. Великомасштабне дослідження, проведене С. Н. Jung et al. в Кореї, продемонструвало підвищений рівень ХС і ЛПНЩ ($201,9 \pm 39,9$ мг / дл і $123,7 \pm 31,5$ мг / дл) у осіб з СГ [29]. Pyati Anand et al. при обстеженні 30 жінок з СГТ виявив статистично значуще підвищення рівня ЗХС, ТГ і ЛПНЩ в порівнянні з групою еутиреозу.

Дослідження EPIC-Norfolk (2007-2010pp.) продемонструвало значне підвищення рівня ХС, ЛПНЩ і ТГ у жінок з СГ в порівнянні з жінками з еутиреозом. Серед чоловіків з СГ відхилення показників ліпідного профілю було незначним [30]. S. Tognini et al. досліджували вікові відмінності в рівнях ТТГ і їх вплив на обмін ліпідів у чоловіків і жінок. Результати дослідження показали, що при СГ дисліпідемія більш виражена у жінок, ніж у чоловіків [31].

В роботі Запорізьких дослідників встановлено пряму кореляційну залежність рівня ТТГ і рівнів ліпідів крові. При підвищенні рівня ТТГ збільшувалися значення більшості атерогенних компонентів ліпідограми [11]. Слід зазначити, що для корекції дисліпідемії при СГ призначення гіпохолестеринової дієти і гіполіпідемічних засобів може виявитися недостатнім, а замісна терапія L-тироксином призводить до істотного збільшення ефективності гіполіпідемічної терапії. Наочно це продемонстровано в дослідженнях впливу терапії L-тироксином на серцево-судинний ризик і перебіг серцево-судинної патології [32].

С. Meier et al. повідомив про зниження рівня ЗХС на $0,24$ ммоль / л і ЛПНЩ на $0,33$ ммоль / л у осіб з СГ після 12-місячної ЗГТ L-тироксином. При цьому динаміка ліпідного профілю була більш вираженою у пацієнтів з вихідним рівнем ТТГ понад 12 мЕд / л [33]. R. Serter et al. спостерігали

зниження рівня ХС і ЛПНЩ у 30 жінок зі збереженою менструальною функцією з СГ після 6-місячної ЗГТ L-тироксинам на 10,5 % і 14,7 % відповідно [34].

У 2007 році були опубліковані результати рандомізованого подвійного плацебо-контрольованого дослідження впливу ЗГТ L-тироксинам на фактори серцево-судинного ризику у 100 пацієнтів з СГ. Після 12-тижневого прийому 100 мкг / доб. L-тироксину концентрація ХС знизилася з 231,6 до 220,0 мг / дл, а ЛПНЩ з 142,9 до 131,3 мг / дл в порівнянні з плацебо [35]. М. Adrees et al. оцінили ефект 18-місячної терапії L-тироксинам. У групі, що складається з 56 жінок з СГ, зареєстровано зниження рівнів ЗХС, ЛПНЩ і ТГ до значень, близьких до референтних [36].

В проведеному проспективному дослідженні «випадок-контроль» проаналізовано залежність рівня лептину, резистину, адипонектину, показників ліпідного профілю та інсулінорезистентності у пацієнтів з СГ в залежності від наявності або відсутності ЗГТ. Автори зробили висновок, що в міру компенсації СГ показники ліпідного обміну і інсулінорезистентності наближалися до нормальних значень [37].

В одному з досліджень були оцінені особливості клінічного перебігу і ефект лікування L-тироксинам СГ у 107 пацієнтів з ІХС. У них були зареєстровані часті напади як больової, так і безбольової ішемії міокарда за результатами добового моніторингу ЕКГ, показники ліпідного профілю були змінені в бік збільшення концентрації атерогенних ліпопротеїдів. Пацієнти були розділені на 2 групи в залежності від проведення ЗГТ L-тироксинам. Першу групу склали 57 пацієнтів (47 жінок і 10 чоловіків), які протягом 12 місяців отримували L-тироксин в дозі 12,25-25 мкг / добу; другу - 50 пацієнтів (36 жінок і 14 чоловіків), які не отримували L-тироксин. В результаті корекції СГ у пацієнтів першої групи рівні ХС,

ЛПНЩ і ТГ знизилися з $5,84 \pm 0,09$ до $5,09 \pm 0,08$ ммоль / л, з $2,67 \pm 0,11$ до $2,42 \pm 0,09$ ммоль / л і з $1,43 \pm 0,09$ до $1,13 \pm 0,07$ ммоль / л відповідно. У них покращився також клінічний перебіг ІХС: напади больової і безбольової ішемії міокарда за даними добового моніторингу ЕКГ зменшилися по частоті і тривалості. Пацієнти другої групи продемонстрували показники ліпідного профілю в динаміці, близькі до вихідних [38].

Варто відзначити, що при початковому рівні ТТГ понад 10 мЕд / л ефективність зниження рівня атерогенних ліпопротеїдів на тлі замісної терапії L-тироксинам вище, але зниження ХС, ТГ і ЛПНЩ до нормальних значень відбувається досить рідко [39].

У кількох дослідженнях були отримані дані, що не підтверджують будь-якого впливу субклінічної гіпофункції ЩЗ на метаболізм ліпідів. Н. Vierhapper et al. під час обстеження 1 055 пацієнтів з СГ не зареєстрували підвищення рівня ЗХС в порівнянні з контрольною групою, що складається з 4856 чоловік.

Результати дослідження індійського населення (обстежено 5343 людини) у віці від 12 років, проведеного в 2009 році свідчать про достовірне підвищення рівня ХС і ЛПНЩ в групі старше 18 років зі значенням ТТГ понад 10 мЕд / л [40].

Популяційне дослідження 1 350 чоловіків і жінок з СГ і еутиреозом, проведене в Кореї, також не виявило зміни в рівні ХС, ТГ і ЛПНЩ. Однак у жінок з СГ рівень ЛПВЩ був значно нижче, ніж у жінок з еутиреоїдним статусом. Серед чоловіків відмінностей в рівнях ЛПВЩ в групі СГ і еутиреозу не спостерігалось. В цьому дослідженні також відзначено, що середній рівень ТТГ був вищим у пацієнтів з дисліпідемією [41].

Суперечливість даних досліджень, можливо, обумовлена відмінностями в початкових рівнях ТТГ, вихідних показниках ліпідного

профілю, чутливістю лабораторних методів діагностики, часу забору крові та інших деталей, що здаються незначними. Важливу роль відіграє і доза L-тироксину, що застосовується для корекції СГ. Покращення показників ліпідного спектра асоціюється зі збільшенням дози L-тироксину. Часто, в силу різних причин, дотримуватися рекомендованого режиму дозування не вдається, а очікувана динаміка показників ліпідного профілю не спостерігається [39].

Незважаючи на те, що не всі автори отримали переконливі дані на користь негативного впливу СГ на ліпідний обмін, тим не менш, багато досліджень показують негативний вплив субклінічної гіпофункції ЩЗ на метаболізм ліпідів [42-45].

Усе вищевказане дозволяє розглядати СГ як один зі значних факторів впливу на ліпідний обмін, що може потенціювати дисліпідемію при АГ, враховуючи їх часте поєднання.

1.2 Особливості структурних та функціональних зміни серця та судин при субклінічному гіпотиреозі

Сучасні дані підтверджують вплив СГ на структуру та функцію серця. Так, професор О.Б. Кравець та співдослідники [46] обстежили хворих на аутоімунний тиреоїдит з нормальним артеріальним тиском. Відповідно до функціонального стану ЩЗ, пацієнтів розділили на 3 групи: з еутиреозом, з субклінічним та з маніфестним гіпотиреозом. Автори показали, що у хворих на СГ систолічний розмір лівого передсердя був більший, ніж у здорових осіб ($p < 0,001$), а пацієнти ж з еутиреозом не відрізнялись від групи контролю.

При еутиреозі виявлено систолічну дисфункцію ЛШ (зниження на 16,1 % ударного об'єму). При СГ фракція викиду ЛШ була на 15,4 %, а ударний об'єм на 20,3 %, ($p < 0,05$) нижчими ніж в групі контролю ($p <$

0,0001), проте не виходили за референтні межі. Зміни систолічної функції лівого шлуночка дослідники пов'язують з дефіцитом тиреоїдних гормонів. Аргументом на користь цієї гіпотези є позитивний ефект замісної терапії [47] за рахунок хронотропної та інотропної дії тиреоїдних гормонів [48].

Слід зазначити, що у згаданій роботі [46] досліджувався вплив гіпофункції ЩЗ у пацієнтів з нормальним артеріальним тиском. Автори пояснюють зміни структури та функції лівого шлуночка, з дисфункцією ЩЗ за умов відсутності у обстежуваних осіб синдрому гіпертензії. Десять відсотків пацієнтів з АІТ в стані еутиреозу мали ексцентричну гіпертрофію, 25,9 % - пацієнти з СГ, та 60 % пацієнтів з вираженими клінічними проявами гіпотиреозу. Дослідники виявили також зв'язок між відносною товщиною стінки лівого шлуночка та рівнем ТТГ при СГ ($R = 0,41$; $p = 0,043$). Зауважемо, що у пацієнтів були відсутні хвороби серця та судин, а зміни порожнин серця та питомої ваги ексцентричної гіпертрофії вимагає подальшого з'ясування причин.

Професор Некрасова зі співавторами [49] вивчали діастолічну функцію ЛШ у пацієнтів при легкій та помірній тиреоїдній недостатності. Поділ на підгрупи здійснено за рівнем ТТГ у референтних межах (0,4-2,5 мОд\л; 2,5-4 мОд\л; 4-6 мОд\л; 6 та більше мОд\л). Встановлено існування прогресивної діастолічної дисфункції ЛШ, лінійно пов'язаної із ростом вмісту ТТГ. Порушення релаксації обох шлуночків виявилися особливо суттєвими при рівні ТТГ > 6 мОд / л, переважно правого шлуночка. Імовірно, мінімальна тиреоїдна недостатність впливає на релаксацію шлуночків внаслідок концентричного ремоделінгу, дисліпідемії, окислювального стресу та сідеропенії.

Cabral M.D., Teixeira P F., Silva N.A. et al. [50] дослідили ендолеліальну функцію при СГ інструментальним методом аналізу ендотелій-залежної реакції плечової артерії. Також проводилася оцінка

товщини інтима-медіального сегменту каротидних судин. Підґрунтям роботи стали результати застосування замісної терапії [51-59] у хворих на СГ. Проте, не було отримано достовірної різниці показників між групами хворих з нормальним та помірно підвищеним вмістом ТТГ. Отже, механізми впливу гормональних зсувів на серцево-судинну систему у хворих на СГ залишаються неуточненими [59].

Про зростання уваги до даної проблеми свідчить збільшення кількості надрукованих робіт щодо перегляду референтних меж ТТГ та тиреоїдних гормонів, та обговорення «високого нормального» та «низького нормального» рівнів ТТГ [60-62].

Є дані щодо впливу СГ на функцію релаксації лівого шлуночка у вигляді змін часових інтервалів при проведенні стандартної доплерографії [63] та з використанням методу імпульснохвильового тканинного доплера [64]. Аналізуючи модифікуючий вплив гіпотиреозу на серцево-судинну патологію, автори останньої публікації з даної тематики, вказують на важливі зміни структури та функції серця, зокрема діастолічної функції, у пацієнтів з гіпотиреозом, ступінь вираженості яких залежить від тяжкості та тривалості дефіциту гормонів щитовидної залози. Описано результати отримані також з допомогою сучасних методів діагностики - магнітно-резонансної томографії та радіонуклідні вентрикулографії [65].

1.3 Вплив субклінічного гіпотиреозу на артеріальний тиск

Доведено, що патологія щитоподібної залози чинить вплив на АТ [66], обґрунтовано також необхідність вивчення функції ЩЗ у хворих на АГ [67].

Слід навести останні роботи, котрі довели зв'язок між роботою ЩЗ та АТ [59,62,68,69]. В ряді метааналізів досліджень проаналізовано вплив

порушення функції ЩЗ на серцево-судинну систему, зокрема, на зміни артеріального тиску.

Аналіз фінського реєстру, до якого включено 5655 дорослих пацієнтів, показав позитивний кореляційний зв'язок ТТГ з діастолічним ($0,36 \pm 0,12$, $P = 0,003$), але не систолічним АТ ($0,16 \pm 0,21$, $P = 0,45$). У чоловіків ТТГ мав зворотну кореляцію з АТ та у них була відсутня кореляція з частотою АГ onsets. Дослідники зробили висновки щодо незалежної ролі СГ в патогенезі артеріальної гіпертензії [70]. Збільшення добових значень САТ, ДАТ та середнього АТ як в загальній популяції так і серед чоловіків з еутиреїдним статусом асоціювалося із сироватковим вмістом вільного тироксину, але в референтних межах. Ризик розвитку прегіпертензії зростав на 40 % при збільшенні рівня Т4. Вміст вТ4 в сироватці в референтних межах був більш суттєво пов'язаний з параметрами АТ у порівнянні з ТТГ [71].

Наближені результати наводять китайські дослідники. В популяції понад 20000 осіб, вони виявили зв'язок поширеності підвищеного АТ у дорослих з еутиреозом з вТ3 та вТ4, але не з ТТГ. Імовірно, що ЩЗ сприяє регуляції тиску у осіб з еутиреозом. Автори припускають, що вТ3 знижує опір судин шляхом дилатації артеріол периферійного кровообігу. Отже, зменшення вТ3 у осіб з явним гіпотиреозом може підвищувати судинний опір, що й призводить до зростання ДАТ. Проте, це не може повністю пояснити зв'язок СГ та АТ, оскільки у пацієнтів з СГ трийодтиронін перебуває в межах норми [72].

Метааналіз низки досліджень (2011) встановив збільшення САТ та ДАТ у хворих на СГ. Еутиреоз не асоціювався з такими змінами АТ [73]. Аналогічні дані отримано в результаті п'ятирічного спостереження за п'ятдесяти особами без гормональних порушень ЩЗ. Приріст

систоличного тиску був вищим лише у осіб зі зростанням ТТГ, проте тільки у жінок [74].

В той же час існують дані впливу рівнів ТТГ у референтних межах на показник центрального аортального тиску, САТ та ПАТ у чоловіків з нелікованою АГ та «високим нормальним» (2,00–4,50 $\mu\text{IU}/\text{m}$) у порівнянні з групою з «низьким нормальним» (0,40–1,99 $\mu\text{IU}/\text{m}$) рівнем ТТГ [75].

Метааналіз 20 трайлів до яких було залучено 50000 пацієнтів довів збільшення САТ у пацієнтів з СГ у порівнянні з особами з нормальною функцією ЩЗ ($P = 0,002$) [71].

П'ять популяційних трайлів довели існування асоціації вихідного ТТГ з АТ або АГ. За аналогією, гіпотиреоз був пов'язаний з систолічним ($BP = 1,1$ [ДІ 0,1-2,1], $p = 0,040$) і діастолічним АТ ($BP = 1,4$ [ДІ 0,7–2,0], $p < 0,001$). ТТГ, однак, не був послідовно пов'язаний з п'ятирічною зміною АТ або інцидентною гіпертензією. Підвищення сироваткового ТТГ було пов'язано з перебігом АГ та АТ [76].

Аналіз впливу СГ на параметри ДМАТ у нормотензивних осіб та у хворих на АГ встановив наступне. Так, Є.Б. Кравець зі співавторами [77] вивчали особливості добового профілю АТ у хворих на АГ з СГ. Показано, що рівень САТ за добу і день, ДАТ за добу, вдень і вночі був достовірно вищим у групі хворих на АГ, проте в референтних межах ($p = 0,05$). Були достовірно вищі значення індексу часу гіпертензії САТ вдень і ДАТ за добу, нижчі індекси гіпотензії САТ і ДАТ вдень і вночі в основній групі. Добовий індекс САТ у практично здорових осіб був достовірно вищим, ніж аналогічний показник у групі хворих на АГ в фазу СГ ($P < 0,01$), що свідчить про порушення циркадного профілю САТ при наявності СГ. Значення мінімального САТ за добу, день і ніч, мінімального ДАТ за добу, день і ніч були достовірно вищими в групі хворих на СГ. Міжгрупових відмінностей показників варіабельності САТ і ДАТ,

швидкостей ранкового підйому, добового індексу ДАТ, ЧСС та ПАТ автори не отримали. У групі хворих на СГ були достовірно вищими значення мінімального САТ та ДАТ (за добу, день і ніч).

Т.А. Некрасова та співавтори [78] вивчали вплив СГ на клінічну картину у хворих на ГХ I-II стадії, віком до 60 років (56 хворих на ГХ та СГ та 45 хворих на ГХ без тиреоїдної патології). Хворі обох груп не розрізнялись за середніми значеннями САТ та ДАТ, але в групі СГ виявлено значуще підвищення ПАТ вночі ($p = 0,047$) і тенденція до його зростання вдень ($p = 0,07$). Варіабельність АТ була збільшена в основній групі для САТ ($p = 0,025$) і ДАТ ($p = 0,044$) в денний період доби. У гіпертензивних хворих з СГ була збільшена кількість відмінних від «dipper» показників добового індексу [77].

Було встановлено негативний зв'язок отриманих змін на частоту серцево-судинних подій та смерті [12-1314,79,80]. Різниця в результатах імовірно обумовлена тим, що хворі на ГХ із супутнім СГ отримували більші добові дози антигіпертензивних препаратів. Дані щодо змін АТ у осіб з нормальними рівнем функції ЩЗ дость суперечливі [81,83].

Аналізуючи дані літературних джерел робимо висновок, що більшість робіт доводять зв'язок між субклінічною дисфункцією щитоподібної залози і артеріальним тиском, однак дана проблема потребує подальшого вивчення.

1.4 Вплив субклінічного гіпотиреозу на електричні властивості міокарда

Літературні джерела [84-88] вказують на підвищення проаритмогенних властивостей як передсердь, так і шлуночків на тлі артеріальної гіпертензії та гіпертрофії міокарда. Дослідниками під

керівництвом Palatini et al. виявлено пізні потенціали шлуночків (ППШ) у 25 % пацієнтів з гіпертрофією міокарду.

У роботах Bushra R. et al. та Palmiero et al. у хворих з гіпертрофією ППШ виявлялися у 31,3 % [89] та 20 % [90] випадків, відповідно, а кореляційний зв'язок ППШ та ГЛШ був вірогідний. За даними Riaz та співав. ППШ реєструвались у 17 % хворих на артеріальну гіпертензію [91].

Порушення гормонального фону призведе до збільшення ППШ при акромегалії [92-94], гіпер- та гіпотиреозі із зворотними їх змінами при корекції гіпотиреозу медикаментозними засобами [95,96]. В роботі [97] наведено дані впливу СГ на показники ППШ. Автори отримали позитивні антиаритмічні ефекти не замісної терапії, а низьких доз пропранололу [97]. Можливість діагностики доклінічного пошкодження міокарда при СГ вивчалась методом МРТ в режимі T1 картування [98].

Надзвичайно важливу роль відіграє аналіз пізніх потенціалів передсердь (ППП) у первинному скринінгу пацієнтів з підвищеним ризиком надшлуночкових аритмій, в тому числі і фібриляції передсердь в різних когортах хворих, зокрема, з гіпотиреозом [99,100].

На сьогоднішній день відсутні єдині підходи до методики часового, просторового або спектрального аналізу для визначення ППШ. Також залишається незгодженим питання які з показників є більш точними, а які параметри порогових значень tot QRS, RMS40, LAS40 мають більшу діагностичну точність. [101,102]. Удосконалюються ампліудно-часові параметри метода Сімпсона [103]. Схожі особливості характерні для проведення аналізу ППП [99,104].

1.5 Параметри сльозопродукції при субклінічному гіпотиреозі

У медичній літературі нам не вдалося відшукати даних щодо діагностики гіпотиреозу за параметрами тесту Ширмера, хоча зв'язок

гіпотиреозу з синдромом «сухого ока» досліджували ряд авторів. Вони вивчали, зокрема, вплив гіпофункції щитовидної залози на виділення слюзової рідини та розвиток синдрому «сухого ока» [105-115]. У деяких джерелах описано випадки синдрому «сухого ока», зроблено спроби пояснити механізми функціональних порушень у рогівці, кон'юнктиві і слюзових залозах при гіпотиреозі.

Велике значення надається вивченню впливу тиреоїдних гормонів на морфологію тканин поверхні ока і експресію рецепторів до цих гормонів у тканинах слюзової залози. Дослідники вказують на необхідність контролю рівнів гормонів ЩЗ у хворих з порушенням слюзопродукції та важливість офтальмологічного обстеження при тиропатіях.

Наукові дослідження та реальна клінічна практика доведе, що гіпотиреоз, в тому числі субклінічний, виступає переважно не як клінічний синдром, а як лабораторний феномен, не зважаючи на наявність мінімальних [119] симптомів маніфестного гіпотиреозу при СГ [116-118].

Ми також не отримали суттєвої різниці клінічних проявів при обстеженні пацієнтів із СГ у порівнянні з особами з еутиреоїдним станом. Суб'єктивні відчуття, що є проявами «сухого ока» були лише у 13,6 % хворих, які скаржилися на сухість, відчуття «піску» в очах та ін. Можна припустити, що при тяжкому гіпотиреозі слід очікувати більш виражені зміни слюзопродукції з появою маніфестної очної симптоматики. Це припущення підтверджується результатами досліджень Г. Я. Павловської зі співавторами (2014), котрі обстежили 26 хворих з рівнем ТТГ понад 10 мкОД\мл та сухим кератокон'юнктивітом I та II ступенів важкості. Усі хворі мали скарги різної інтенсивності, а середнє значення тесту Ширмера склало $16,0 \pm 0,1$ мм/5 хв. при I стадії та $8,0 \pm 0,5$ мм/5 хв. у хворих з II стадією. Важливо, що прояви захворювання були майже однаковими на обох очах [120].

Варто зазначити, що одним з критеріїв діагностики синдрому «сухого ока» при офтальмологічному обстеженні є значення тесту Ширмера менше 10 мм. [105]. У нашому дослідженні отримано граничне значення тесту Ширмера менше 13 мм, проте воно стосується хворих (переважно жінок) на ГХ із супутнім СГ.

1.6 Терапія статинами: додаткові властивості групи (вплив на структурно-функціональний стан серця, артеріальний тиск, електричні властивості міокарда)

Слід зауважити, що існують нечисленні дані, що вказують на вплив статинотерапії на зміни АТ [121-123]. Так, було проведено аналіз 20 рандомізованих, контрольованих випробувань (828 пацієнтів), при проведенні яких не змінювалася схема антигіпертензивної терапії, або така терапія взагалі не використовувалася.

У паралельних групових випробуваннях 291 пацієнт отримував статини, а 272 пацієнти – плацебо. У перехресних випробуваннях 265 пацієнтів приймали статини або плацебо (в одному дослідженні, пробукол). САТ тиск був значно нижчим у пацієнтів, що приймали статини (в середньому на $-1,9$ мм рт. ст., 95 % довірчий інтервал - 3,8 до $-0,1$). Ефект був більш сильний, якщо спочатку АТ становив > 130 мм рт. ст. (в середньому $-4,0$; 95 % довірчий інтервал від $-5,8$ до $-2,2$). Також мала місце тенденція до зниження ДАТ в порівнянні з контрольною групою: $-0,9$ мм рт. ст. (95 % довірчий інтервал $-2,0$ до $0,2$) в загальному, і $-1,2$ мм рт. ст. (95 % довірчий інтервал: $-2,6$ до $0,1$) в дослідженнях з початковим ДАТ > 80 мм рт. ст. Вцілому, більш виражений ефект при призначенні статинів спостерігався при більш високому вихідному АТ, але ефект не залежав від віку, змін рівня холестерину сироватки, тривалості дослідження.

Отже, статини мають відносно невеликий, проте статистично значимий і клінічно виражений ефект на рівень АТ [121].

Цікавими виявилися також результати субаналізів досліджень статинотерапії, котрі не мали на меті вивчення змін АТ в якості первинної кінцевої точки [124,125]. У цих дослідженнях мала місце тенденція до більш значного зниження АТ у хворих, які вживали статини. На жаль, зміни АТ при додаванні статинів у хворих на АГ, поєднану з СГ, раніше не вивчалися.

В останні роки було отримано дані щодо протиаритмічної активності препаратів, що не відносяться до групи антиаритміків. Це так звана «upstream» або «додаткова» терапія [126]. До цих препаратів відносяться інгібітори ангіотензинперетворюючого ферменту (ІАПФ), блокатори рецепторів ангіотензину II (БРА), антагоністи альдостерону і статини [127-134]. Всі ці лікарські субстанції можуть впливати на патогенетичні механізми аритмій, тому, на відміну від антиаритмічної терапії, яка носить в більшості симптоматичний характер, «upstream» терапія може розглядатися, як патогенетична.

Антиаритмічний ефект статинів може бути пов'язаний з низкою факторів: поліпшенням обміну ліпідів; ендотеліальної функції; протизапальною, антиоксидантною дією; зміною проникності мембран і провідності іонних каналів, впливом на вегетативну нервову систему. [135,136].

Найбільше даних щодо антиаритмічних властивостей статинів накопичено у групі пацієнтів з персистою чи пароксизмальною формою фібриляції передсердь. Так мета-аналіз 2014 року не довів такого впливу окрім випадків профілактики ФП після операції аорто-коронарного шунтування [137]. Також у вторинній профілактиці ФП статинами не

отримали достовірного зниження частоти і тривалості аритмії проф. В.І. Подзолков зі співавторами [138].

Однак дослідники з Волгограду (Росія) дійшли висновку, що додавання аторвастатину до стандартної антиаритмічної терапії протягом 6 місяців у хворих на ІХС, які страждають пароксизмальною формою ФП, статистично значимо сприяє зниженню частоти рецидивування та тривалості пароксизмів ФП, поліпшенню їх суб'єктивної переносимості, а також зменшенню надшлуночкової і шлуночкової ектопічної активності. Позитивні зміни часових і спектральних показників варіабельності серцевого ритму (збільшення SDNN, RMSSD, TP, HF і зменшення LF / HF), автори розглядають як один з механізмів антиаритмічного ефекту статинів [139].

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1 Клінічна характеристика хворих на артеріальну гіпертензію з та без субклінічного гіпотиреозу, групи здорових осіб

Після підписання інформованої згоди до дослідження залучено 124 хворих на гіпертонічну хворобу (ГХ) II стадії та 16 практично здорових осіб.

Критерієм включення в дослідження була наявність гіпертонічна хвороба II стадії без порушень функції ЩЗ та коморбідної з СГ (хворі основної групи).

Критеріями виключення стали:

1. маніфестний гіпотиреоз,
2. гіпертиреоз,
3. наявність будь-яких захворювань серця і судин (крім АГ II стадії)
4. хронічна серцева недостатність II та вище функціонального класу (NYHA),
5. інша важка соматична патологія.

Залежно від рівня ТТГ пацієнтів з ГХ поділено на 2 групи - з нормальним (0,4-4 мкОД\мл) та помірно підвищеним рівнем ТТГ (4-15,6 мкОД\мл, за умов нормального рівня тиреоїдних гормонів).

До групи хворих на ГХ без СГ увійшло 92 пацієнти (жінок 81,52 % (75), чоловіків 18,48 % (17)), до групи хворих на ГХ із супутнім СГ залучено 32 пацієнти (жінок 87,5 % (28), чоловіків 12,5% (4)). Групи хворих були співставні за віком ($54,16 \pm 10,16$ років проти $57,69 \pm 9,76$ років; $p=0,093$), статтю ($p=0,4319$), зростом ($p=0,993$), вагою ($p=0,719$), площею поверхні тіла ($p=0,901$), індексом маси тіла ($p=0,669$).

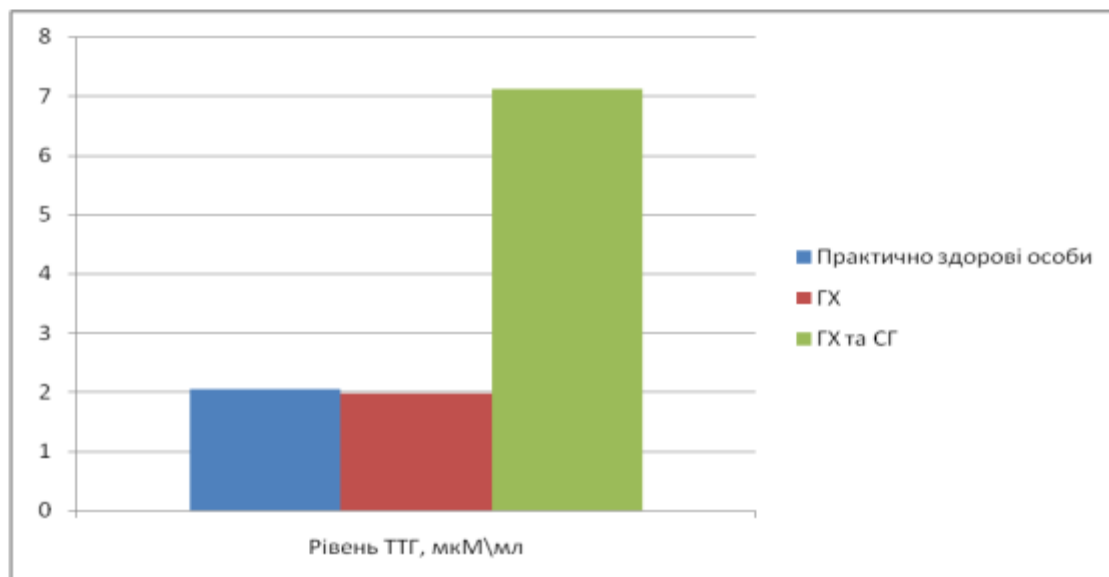


Рисунок 2.1 - Розпіл груп хворих за рівнем ТТГ.

Таблиця 2.1 - Вміст тригліцеридів, загального холестерину, холестерину ліпопротеїдів високої щільності, холестерину ліпопротеїдів низької щільності у хворих на ГХ, ГХ поєднану із СГ, та у практично здорових осіб

Показник, одиниця вимірювання	Практично здорові особи (n=15)	Хворі на ГХ без супутнього СГ (n=73)	Хворі на ГХ із супутнім СГ (n=32)	p1-2	p1-3	p2-3
1	2	3	4	5	6	7
ТГ, ммоль/л (M±SD)	1,16±0,52	1,71±1,08	2,13±1,60	0,212	0,083	0,186

Продовження таблиці 2.1

1	2	3	4	5	6	7
ТГ, ммоль/л Me(Q25;Q75)	1,08(0,93; 1,44)	1,46(1,12; 1,86)	1,73(1,14; 2,68)			
ХС, ммоль/л (M±SD)	5,55±1,69	6,00±1,26	6,47±1,63			
ХС, ммоль/л Me(Q25;Q75)	5,81(4,20; 6,91)	5,93(5,20; 6,81)	6,25(5,45; 7,54)	0,690	0,339	0,165
ЛПВЦ, ммоль/л (M±SD)	1,47±0,24	1,48±0,40	1,60±0,66			
ЛПВЦ, ммоль/л Me(Q25;Q75)	1,46(1,40; 1,58)	1,45(1,23; 1,66)	1,45(1,22; 1,77)	0,904	0,947	0,804
ЛПНЦ, ммоль/л (M±SD)	2,95±1,17	3,83±1,07	4,03±1,31			
ЛПНЦ, ммоль/л Me(Q25;Q75)	3,07(2,00; 3,51)	3,72(3,01; 4,45)	3,98 (3,16; 4,80)	0,123	0,083	0,391

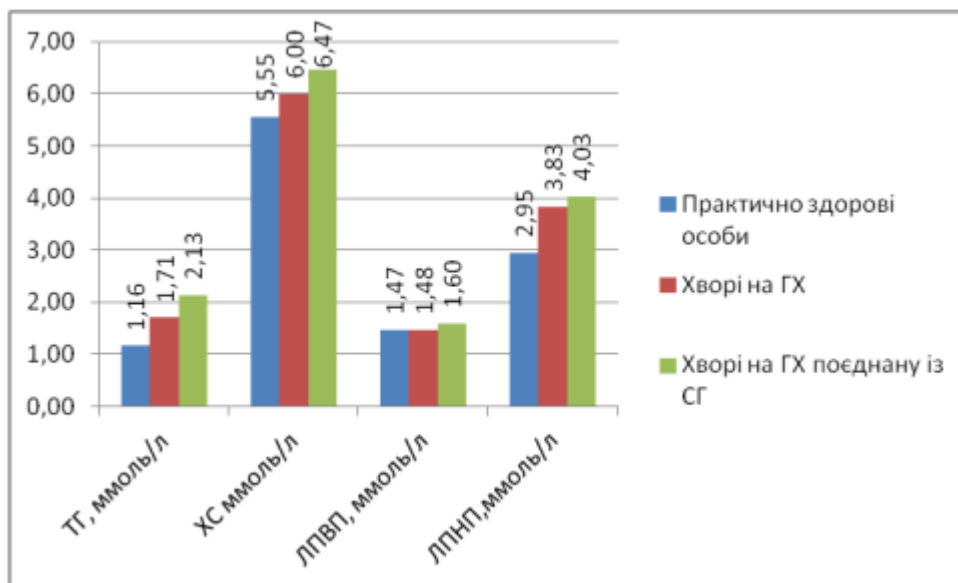


Рисунок 2.2 – Вміст тригліцеридів, загального холестерину, холестерину ліпопротеїдів високої щільності, холестерину ліпопротеїдів низької щільності у хворих на ГХ, ГХ поєднану із СГ, та у практично здорових осіб.

Хворі на ГХ поєднану із СГ не відрізнялись від хворих на ГХ та від пацієнтів контрольної групи за вмістом ліпопротеїдів високої щільності (табл. 2.1., рис.2.2).

Простежувалась чітка тенденція до збільшення вмісту тригліцеридів, загального холестерину, холестерину ліпопротеїдів низької щільності у хворих на ГХ у порівнянні із практично здоровими особами, та у хворих на ГХ поєднану із СГ у порівнянні із хворими на ГХ без СГ (табл. 2.1, рис.2.2). Критерії включення: гіпертонічна хвороба II стадії, субклінічний гіпотиреоз.

Критерії виключення: вторинні АГ, серцева недостатність II А стадії та вище, синдром стенокардії, блокади ніжок пучка Гіса, хронічні захворювання легенів, печінкова та ниркова недостатність, онкологічні

хвороби, гіпертиреоз, цукровий діабет, стенозуючий каротидний атеросклероз, ревматичні та неревматичні вади клапанів серця.

2.2 Спеціальні методи дослідження

Спеціальні інструментальні дослідження проводили на клінічній базі кафедри пропедевтики внутрішньої медицини, променевої діагностики та променевої терапії ЗДМУ в кардіологічному відділенні КНП «Міська лікарня №6» ЗМР м. Запоріжжя.

Спеціальні лабораторні дослідження проводили на базі лабораторії товариства з обмеженою відповідальністю « Діасервіс» , м.Запоріжжя. Добовий моніторинг тиску та ЕКГ виконано за допомогою комбінованого пристрою реєстрації ЕКГ та АТ “Кардіотехніка-04-АД-3” (Санкт-Петербург, Росія). Запис ЕКГ проводився у ортогональних відведеннях Х, Y, Z за Сімпсоном, з використанням фільтру 40 Гц.

Аналіз ППП виконувався за показниками тривалості фільтрованого зубця Р (P Total, мс) та середньоквадратичної амплітуди за останні 20 мс зубця Р (RMS 20, мкВ). ППШ оцінювались за параметрами тривалістю фільтрованого QRS комплексу (TotQRSF, мс), середньоквадратичною амплітудою останніх 40 мс фільтрованого комплексу QRS (RMS 40, мкВ) та тривалістю фільтрованого QRS комплексу на рівні 40 мкВ (LAS 40, мс). Критеріями ППП вважали: PTotal >120 мс та RMS 20 <3,5 мкВ (за Simpson).

ППШ діагностували при наявності двох з трьох значень: Tot QRSF >120 мс, RMS40 <16 мкВ та LAS 40 > 38мс (NYHA,1991).

Ехокардіоскопію виконували за загальноприйнятою методикою [150] та ультразвукове дослідження сонних артерій з використанням оригінального програмного забезпечення QIMT на приладі My Lab Seven (Esaote, Італія,кабінет ультразвукової діагностики КУ « 6-А Міська

клінічна лікарня». Свідоцтво № 12-0675-17 від 07.04.2017), датчиками 2,5 МГц та 12 МГц, відповідно.

Визначення концентрацій компонентів ліпідного обміну проводилося біохімічним методом на автоматичному аналізаторі «Olympus AU640» за допомогою реактивів Beckman Coulter.

Визначення концентрації тиреотропного гормону проводили імунохемолюмінісцентним методом на люмінесцентному фотометрі «Immulite 1000» та «Immulite 2000» за допомогою реактивів Siemens. Визначення швидкості намокання тест-смужки проводили шляхом проведення тесту Ширмера (тест- смужки «Dry eye», Vidisik).

2.3 Методи статистичної обробки даних досліджень

Статистичне опрацювання матеріалу здійснювалося за допомогою пакета програм Statistica 13.0, номер ліцензії JPZ8041382130ARCN10-J. Після перевірки гіпотези про нормальність розподілу змінних (Shapiro–Wilk W test) використовували методи параметричної (t-test для залежних і незалежних змінних, однофакторний дисперсійний аналіз ANOVA, парна кореляція Пірсона) та непараметричної (Wald–Wolfowitz runs test, Kolmogorov– Smirnov two-sample test, Mann–Whitney U test, кореляція Spearman, χ^2) статистики. Проведено ROC-аналіз, уніваріантний логістичний регресійний аналіз, аналіз Blend-Altman. Відмінності розглядали як статистично вірогідні при значенні $p < 0,05$.

РОЗДІЛ 3

ОТРИМАНІ РЕЗУЛЬТАТИ

3.1 Особливості кардіо-васкулярного ремоделювання у хворих на гіпертонічну хворобу високого додаткового ризику з супутнім субклінічним гіпотиреозом

У хворих на *ГХ із СГ на відміну від практично здорових осіб* (табл.3.1.) виявлялись вірогідно вищі показники середньодобового САТ на 14,9 % ($p < 0,05$), середньодобового ДАТ на 14,4 % ($p < 0,05$). При цьому була відсутня статистична різниця ($p > 0,05$) між показниками середньодобової ЧСС в досліджуваних групах ($73,97 \pm 10,88$ уд./хв. проти $79,69 \pm 8,81$ уд./хв., відповідно).

У хворих на ГХ із СГ був більший діаметр правої загальної сонної артерії ($6,64 \pm 1,27$ мм проти $5,43 \pm 1,57$ мм, ($p < 0,05$)) та лише тенденцію до збільшення діаметру лівої загальної сонної артерії ($6,29 \pm 1,51$ мм проти $5,48 \pm 1,47$ мм, ($p > 0,05$)) на відміну від практично здорових осіб.

На відміну від практично здорових людей у хворих на ГХ із СГ спостерігалось вірогідне збільшення показників товщини комплексу інтима-медіа правої загальної сонної артерії на 37,6 % ($p < 0,05$) та лівої загальної сонної артерії на 33,5 % ($p < 0,05$).

Тобто, судинне ремоделювання полягало в статистично достовірному збільшенні як діаметрів, так і товщини інтима-медіальних комплексів загальних сонних артерій (більше ніж на третину) у порівнянні з практично здоровими особами.

Зміни структурно-геометричних та функціональних показників серця у хворих на ГХ із СГ характеризувались вірогідним збільшенням розміру лівого передсердя на 12,2 % ($p < 0,05$), та тенденцією до збільшення кінцевого систолічного та діастолічного розміру лівого шлуночка, у

порівнянні із практично здоровими особами. Оскільки були відсутні статистичні розбіжності показників КДР та КСР, то хворі на ГХ із супутнім СГ не розрізнялись із практично здоровими особами за показником фракції викиду лівого шлуночка ($68,88 \pm 5,34$ % проти $69,00 \pm 5,10$ %, ($p > 0,05$)). Товщина діастолічного розміру задньої стінки лівого шлуночка у хворих на ГХ із супутнім гіпотиреозом була на 22,1 % ($p < 0,05$), а також міжшлуночкової перетинки на 35,1 % ($p < 0,05$) більша, ніж у практично здорових осіб. Збільшення товщин стінок лівого шлуночка у хворих на ГХ із супутнім СГ супроводжувалось очікуваним вірогідним збільшенням індексу маси міокарду на 55,7 % ($p < 0,05$) на відміну від здорових осіб.

Розміри порожнини правого шлуночка у хворих на ГХ із супутнім СГ виявились вірогідно меншими на 21,3 % ($p < 0,05$), ніж у практично здорових осіб, в той же час товщини вільної стінки правого шлуночка у осіб обох досліджуваних груп не мали вірогідної різниці ($0,23 \pm 0,07$ мм проти $0,23 \pm 0,05$, ($p > 0,05$)). Збільшення товщин стінок лівого шлуночка супроводжувалось вірогідним зростанням індексу маси міокарду на 55,7 % ($p < 0,05$).

Таблиця 3.1 - Структурно-геометричні та функціональні показники серця, діаметри та товщини комплексу інтіма-медіа загальних сонних артерій у хворих на ГХ із СГ (порівняння з хворими на ГХ без СГ та практично здоровими особами), ($M \pm SD$)

Показник, одиниці вимірювань	Практично здорові особи, n=16	ГХ, n=88	ГХ+СГТ, n=32	Р між ГХ+СГТ та ГХ	Р між ГХ+СГТ та практично здоровими особами
1	2	3	4	5	6

Продовження таблиці 3.1

1	2	3	4	5	6
Середній САТ за добу, мм рт.ст.	116,19±7,45	136,10±15,02	133,50±27,88	0,509	0,0191
Вік, років	43,81±10,99	54,16±10,16	57,69±9,76	0,090	0,0001
Зріст, см	173,00±9,77	166,33±7,30	166,34±7,29	0,993	0,011
Вага, кг	76,19±15,97	80,68±17,04	79,47±13,94	0,719	0,468
ППТ, м ²	1,90±0,23	1,88±0,21	1,88±0,19	0,901	0,757
ІМТ, кг/м ²	25,29±4,11	29,11±5,48	28,65±4,16	0,669	0,011
Середній ДАТ за добу, мм рт. ст.	70,56±5,12	81,65±11,29	80,75±10,73	0,694	0,0008
ЧСС, уд./хв.	79,69±8,81	75,15±9,14	73,97±10,88	0,5508	0,0750
Діаметр ЗСА зправа, мм	5,43±1,57	6,29±1,52	6,64±1,27	0,2452	0,006
ТІМ ЗСА зправа, μк	0,564±0,131	0,717±0,141	0,776±0,144	0,0448	0,005
Д ЗСА зліва, мм	5,48±1,47	6,14±1,55	6,29±1,51	0,6329	0,0844
ТІМ ЗСА зліва, μк	0,573±0,149	0,709±0,135	0,765±0,137	0,0463	0,001
Ао, см	2,94±0,39	3,12±0,36	3,10±0,36	0,8470	0,1647

Продовження таблиці 3.1

1	2	3	4	5	6
КДР, см	4,92±0,56	4,95±0,36	5,10±0,39	0,0492	0,3210
КСР, см	2,99±0,39	3,04±0,17	3,11±0,17	0,0470	0,3171
ФВ ЛШ, %	69,00±5,10	67,29±10,11	68,88±5,34	0,400	0,9385
ТМШПд, см	0,74±0,14	0,96±0,21	1,00±0,19	0,373	0,00001
ТЗСЛШд, см	0,86±0,17	1,03±0,21	1,05±0,19	0,652	0,0016
ІММЛШ, г/м ²	78,44±16,98	109,92±29,59	122,13±30,76	0,0488	0,00005
ПШ, см	2,35±0,59	2,18±1,43	1,85±0,59	0,206	0,0072
Стінка ПШ, см	0,23±0,05	0,23±0,05	0,23±0,07	0,892	0,8575
НПВ, мм	14,16±3,54	17,74±3,73	17,22±2,94	0,473	0,0026
VE МК, м/с	0,64±0,15	0,58±0,18	0,61±0,18	0,448	0,5497
GE МК, мм рт.ст.	1,70±0,77	1,37±0,89	1,59±1,01	0,241	0,7011
Е/Е, ум. од.¹	4,64±1,21	7,14±2,31	8,07±2,23	0,0477	0,00002
Е/А, ум.од.	1,26±0,40	0,86±0,34	0,86±0,32	0,919	0,0004
V Ao, м/с	1,20±0,44	1,11±0,26	1,19±0,29	0,175	0,9559
G Ao, мм рт. ст..	5,15±2,47	5,66±4,34	5,78±2,91	0,882	0,4635
VE ТК, м/с	0,47±0,10	0,43±0,11	0,42±0,09	0,698	0,0750

Продовження таблиці 3.1

1	2	3	4	5	6
GE ТК,мм рт.ст.	0,86±0,33	0,76±0,41	0,74±0,36	0,851	0,2734
V AP, м/с	0,88±0,19	0,82±0,19	0,87±0,14	0,271	0,7533
G AP, мм рт. ст..	3,24±1,44	2,90±1,33	3,09±0,96	0,0360	0,6556
Середній ТЛА, мм рт. ст..	9,99±2,38	15,82±6,05	16,18±5,03	0,773	0,0001

Діаметр нижньої порожнистої вени у хворих на ГХ із супутнім СГ був вірогідно більшим на 21,6 % ($p>0,05$), ніж у пацієнтів групи контролю, проте не виходив за межі референтних значень.

Хворі на ГХ із супутнім СГ не відрізнялись за показниками швидкостей ($0,61\pm 0,18$ м/с проти $0,64\pm 0,15$ м/с, ($p>0,05$)) та градієнтів ($1,59\pm 1,01$ мм рт. ст. проти $1,70\pm 0,77$, ($p>0,05$)) трансмітрального кровотоку від практично здорових осіб, але показник відношення Е/А у хворих був на 31,7 % вірогідно меншим.

Відношення швидкості раннього наповнення лівого шлуночка до швидкості руху медіального фіброзного кільця в той же період достовірно перевищував аналогічний показник у практично здорових осіб на 73,9 % ($p<0,05$). Отримані дані переконливо свідчать про наявність значних порушень діастолічного наповнення ЛШ у хворих на ГХ із супутнім СГ, попри відсутність вірогідних розбіжностей швидкісних показників трансмітрального кровотоку з практично здоровими особами.

Хворі на ГХ із супутнім СГ також не відрізнялись від практично здорових людей за показниками швидкості ($1,19 \pm 0,29$ м/с проти $1,20 \pm 0,44$ м/с, ($p > 0,05$)) та градієнту ($5,78 \pm 2,91$ мм рт.ст. проти $5,15 \pm 2,47$ мм рт.ст., ($p > 0,05$)) трансаортального кровотоку, швидкості ($0,42 \pm 0,09$ м/с проти $0,47 \pm 0,10$ м/с, ($p > 0,05$)) та градієнту ($0,74 \pm 0,36$ мм рт.ст. проти $0,86 \pm 0,33$ мм рт.ст., ($p > 0,05$)) транстрикуспідального кровотоку, швидкості ($0,87 \pm 0,14$ м/с проти $0,88 \pm 0,19$ м/с, ($p > 0,05$)) та градієнту ($3,09 \pm 0,96$ мм рт.ст. проти $3,24 \pm 1,44$ мм рт.ст., ($p > 0,05$)) транспульмонального кровотоку

Водночас, у хворих на ГХ із супутнім СГ виявився вірогідно вищий на 62,0 % ($p < 0,05$) середній тиск в легеневій артерії, ніж у практично здорових пацієнтів.

Отже, у хворих на ГХ із СГ на відміну від практично здорових осіб присутні ультразвукові ознаки ремоделювання загальних сонних артерій (збільшення їх діаметрів і товщин КІМ) та гіпертрофії лівого шлуночка з його діастолічною дисфункцією, помірна дилатація лівого передсердя, збільшення середнього тиску в легеневій артерії. За середніми значеннями показника E/E' хворі на ГХ із супутнім СГ потрапили до «сірої» зони (від 8 до 15 ум.од.).

Хворі на *ГХ із СГ та хворі на ГХ без СГ* (табл.3.1) не відрізнялись за показниками середнього САТ за добу ($133,50 \pm 27,88$ мм рт.ст. проти $136,10 \pm 15,02$ мм рт.ст., ($p > 0,05$)), середнього ДАТ за добу ($80,75 \pm 10,73$ мм рт.ст. проти $81,65 \pm 11,29$ мм рт.ст., ($p > 0,05$)), частоти серцевих скорочень ($73,97 \pm 10,88$ уд./хв. проти $75,15 \pm 9,14$ уд./хв., ($p > 0,05$)).

Хворі на ГХ із супутнім СГ на відміну від хворих на ГХ без СГ мали тенденцію до збільшення діаметрів правої загальної сонної артерії ($6,64 \pm 1,27$ мм проти $6,29 \pm 1,52$ мм, ($p > 0,05$)) та лівої загальної сонної артерії ($6,29 \pm 1,51$ мм проти $6,14 \pm 1,55$ мм, ($p > 0,05$)). Разом з тим, у хворих на ГХ із супутнім СГ на відміну від хворих на ГХ без СГ спостерігалось

вірогідне збільшення показників товщини комплексу інтима-медіа правої загальної сонної артерії на 8,2 % ($p < 0,05$) та лівої загальної сонної артерії на 7,9 % ($p < 0,05$).

Отже, попри відсутність вірогідної різниці показників середньодобового САТ та ДАТ, у хворих на ГХ без та з супутнім СГ, у останніх спостерігалось достовірне збільшення товщин інтима-медіальних комплексів загальних сонних артерій. Тобто, приєднання до ГХ такого фактора ризику як СГ асоціюється із подальшим збільшенням товщини інтима-медіального сегменту каротидних артерій, при цьому діаметри судин у хворих на ГХ із супутнім гіпотиреозом не відрізняються від діаметрів у хворих на ГХ.

Зміни структурно-геометричних та функціональних показників серця у хворих на ГХ із СГ полягали у вірогідному збільшенні розміру лівого передсердя на 3,5 % ($p < 0,05$), кінцевого діастолічного розміру на 3,0 % ($p < 0,05$) та кінцевого систолічного розміру лівого шлуночка на 2,3 % ($p < 0,05$), у порівнянні із хворими на ГХ без СГ. Оскільки відбулися односпрямовані зміни КДР та КСР, то хворі на ГХ із та без супутнього СГ не розрізнялись за показниками фракції викиду лівого шлуночка $68,88 \pm 5,34$ % проти $67,29 \pm 10,11$ %, ($p > 0,05$). Діастолічні товщини задньої стінки, а також міжшлуночкової перетинки лівого шлуночка у хворих на ГХ із та без супутнього гіпотиреозу не мали вірогідної різниці. Водночас, у хворих на ГХ із супутнім СГ виявлено вірогідне збільшення індексу маси міокарда на 11,1 % ($p < 0,05$) у порівнянні із хворими на ГХ без СГ. Збільшення індексу маси міокарда лівого шлуночка відбулося переважно за рахунок збільшення порожнини лівого шлуночка.

Розміри порожнини, як і товщина вільної стінки правого шлуночка у хворих на ГХ із супутнім СГ не відрізнялись від таких же показників у хворих на ГХ без СГ.

Діаметри нижньої порожнистої вени у хворих на ГХ із супутнім СГ та без нього не мали вірогідної різниці.

Хворі на ГХ із супутнім СГ не відрізнялись за показниками швидкостей ($0,61 \pm 0,18$ м/с проти $0,58 \pm 0,18$ м/с, ($p > 0,05$)) та градієнтів ($1,59 \pm 1,01$ мм рт. ст. проти $1,37 \pm 0,89$ мм рт. ст., ($p > 0,05$)) трансмітрального кровотоку, відношення Е/А, від хворих на ГХ без СГ.

Все ж, показник відношення швидкості трансмітрального кровотоку до швидкості руху медіального фіброзного кільця в період раннього наповнення достовірно перевищував аналогічний показник у хворих на ГХ без СГ на 13,0 % ($p < 0,05$). Отримані дані свідчать про те, що мають місце більш виражені порушення діастолічного наповнення ЛШ у хворих на ГХ із супутнім СГ, попри відсутність вірогідних розбіжностей швидкісних показників трансмітрального кровотоку з хворими на ГХ без СГ.

Хворі на ГХ із супутнім СГ теж не відрізнялись від хворих на ГХ без СГ за показниками швидкості ($1,19 \pm 0,29$ м/с проти $1,11 \pm 0,26$ м/с, ($p > 0,05$)) та градієнту ($5,78 \pm 2,91$ мм рт.ст. проти $5,66 \pm 4,34$ мм рт.ст., ($p > 0,05$)) трансортального кровотоку, швидкості ($0,42 \pm 0,09$ м/с проти $0,43 \pm 0,11$ м/с, ($p > 0,05$)) та градієнту ($0,74 \pm 0,36$ мм рт.ст. проти $0,76 \pm 0,41$ мм рт. ст., ($p > 0,05$)) транстрикуспідального кровотоку, швидкості ($0,87 \pm 0,14$ м/с проти $0,82 \pm 0,19$ м/с, ($p > 0,05$)) транспульмонального кровотоку, середнього тиску в легеневій артерії ($16,18 \pm 5,03$ мм рт.ст. проти $15,82 \pm 6,05$ мм рт. ст., ($p < 0,05$)).

Разом з тим, у хворих на ГХ із супутнім СГ виявився вірогідно вищий градієнт ($3,09 \pm 0,96$ мм рт.ст. проти $2,90 \pm 1,33$ мм рт.ст., ($p < 0,05$)) транспульмонального кровотоку, ніж у хворих на ГХ без СГ.

Зміни геометрії ЛШ та профілю діастолічного наповнення у хворих на ГХ без супутнього субклінічного гіпотиреозу

Типи геометрії ЛШ у хворих на ГХ без СГ. З обстежених 88 хворих на ГХ без СГ нормальна геометрія ЛШ реєструвалась у 28 % 25/88 (чол.-3; жін. -22) осіб; концентричне ремоделювання у 10 % 9/88 (чол. -3; жін. -6) осіб; концентрична гіпертрофія у 32 % 28/88 (чол. -9; жін. – 19) осіб; ексцентрична гіпертрофія у 30 % 26/88 (чол. 2; жін. -24) осіб.

Типи діастолічного наповнення ЛШ у хворих на ГХ. Переважна більшість хворих на ГХ без СГ мала наповнення лівого шлуночка за типом порушення релаксації 77 % (68/88). Питома вага нормального наповнення у хворих на ГХ без СГ складала 13 % (11/88), а псевдонормальний профіль наповнення лівого шлуночка мали лише 10 % (9/88) осіб.

Залежність діастолічного наповнення від типу геометрії ЛШ у хворих на ГХ без СГ представлено в (табл.3.2.). У хворих на ГХ без СГ з нормальною геометрією ЛШ (n=25) в 20 % (n=5; чол.-2; жін. -3) випадків реєструвався нормальний профіль наповнення ЛШ, в 76 % (n=19; чол. -1; жін. -18) – порушення релаксації; в 4 % (n=1; чол. -0; жін. -1) випадків - псевдонормальне наповнення .

У хворих на ГХ без СГ з концентричним ремоделюванням ЛШ (n=9) реєструвався нормальний профіль наповнення ЛШ в 11 % (n=1; чол. – 0; жін. -1) випадків; порушення релаксації в 89 % (n=8; чол. – 5; жін. – 3) випадків. В жодному випадку не спостерігалось псевдонормального наповнення ЛШ.

У хворих на ГХ без СГ з концентричною гіпертрофією ЛШ (n=28) спостерігалось в 89 % (n=25; чол. – 9; жін. – 16) наповнення ЛШ за типом порушення релаксації, в 11 % (n=3; чол. – 0; жін. - 3) – псевдонормальне наповнення. В жодному випадку не зареєстровано нормального наповнення ЛШ.

Таблиця 3.2 - Розподіл типів діастолічного наповнення у хворих на ГХ без супутнього СГ в залежності від типу геометрії ЛШ

Показник	Нормальне наповнення ЛШ	Порушення релаксації	Псевдонормальне наповнення ЛШ	Рестриктивне наповнення ЛШ
Нормальна геометрія ЛШ	20 %	76 %	4 %	0 %
Концентричне ремоделювання ЛШ	11 %	89 %	0 %	0 %
Концентрична гіпертрофія ЛШ	0 %	89 %	11 %	0 %
Ексцентрична гіпертрофія ЛШ	15,4 %	69,2 %	15,4 %	0 %

У хворих на ГХ без СГ з ексцентричною гіпертрофією ЛШ (n=26) спостерігалось в 15,4 % (n=4; чол. -1; жін. - 3) нормальне наповнення ЛШ; в 69,2 % (n=18; чол. – 1; жін. – 17) наповнення ЛШ за типом порушення релаксації, в 15,4 % (n=4; чол. – 1; жін. - 3) – псевдонормальне наповнення.

Зміни геометрії ЛШ та профілю діастолічного наповнення у хворих на ГХ із супутнім субклінічним гіпотиреозом

Типи геометрії ЛШ у хворих на ГХ із супутнім СГ. З обстежених 32 хворих на ГХ із супутнім СГ нормальна геометрія ЛШ реєструвалась у 19 % 6/32 (чол.-0; жін. -6) осіб; концентричне ремоделювання у 6 % 2/32 (чол. -0; жін. -2) осіб; концентрична гіпертрофія у 41 % 13/32 (чол. -2; жін. -11) осіб; ексцентрична гіпертрофія у 34 % 11/32 (чол. -2; жін. -9) осіб.

Типи діастолічного наповнення ЛШ у хворих на ГХ із супутнім СГ.

Також, як і у хворих на ГХ без СГ у хворих на ГХ з супутнім СГ переважав тип порушення релаксації 72 % (23/32) над іншими типами діастолічного наповнення. Вдвічі частіше реєструвався псевдонормальний профіль (19 % (6/32)) наповнення ЛШ, ніж нормальний (9 % (3/32)).

Типи діастолічного наповнення ЛШ у хворих на ГХ із супутнім гіпотиреозом в залежності від типу геометрії шлуночка.

У хворих на ГХ із СГ з нормальною геометрією ЛШ (n=6) в 17 % (n=1; чол.-0; жін. -1) випадків реєструвався нормальний профіль наповнення ЛШ, в 33 % (n=2; чол. -0; жін. -2) – порушення релаксації; в 50 % (n=3; чол. -0; жін. -3) випадків псевдонормальне наповнення .

У хворих на ГХ із СГ з концентричним ремоделюванням ЛШ (n=2) в 100 % (n=2; чол. – 0; жін. – 2) випадків реєструвався профіль за типом порушення релаксації. В жодному випадку не спостерігалось нормального профілю та псевдонормального наповнення ЛШ.

Таблиця 3.3 - Розподіл типів діастолічного наповнення у хворих на ГХ із супутнім СГ в залежності від типів геометрії ЛШ

Показник	Нормальне наповнення ЛШ	Порушення релаксації	Псевдонормальне наповнення ЛШ	Рестриктивне наповнення ЛШ
Нормальна геометрія ЛШ	17 %	33 %	50 %	0 %
Концентричне ремоделювання ЛШ	0 %	100 %	0 %	0 %
Концентрична гіпертрофія ЛШ	0 %	92 %	8 %	0 %
Ексцентрична гіпертрофія ЛШ	18 %	64 %	18 %	0 %

У хворих на ГХ із СГ з концентричною гіпертрофією ЛШ (n=13) спостерігалось в 92 % (n=12; чол. – 2; жін. – 10) випадків наповнення ЛШ за типом порушення релаксації, в 8 % (n=1; чол. – 0; жін. - 1) – псевдонормальне наповнення. В жодному випадку не зареєстровано нормального наповнення ЛШ.

У хворих на ГХ із СГ з ексцентричною гіпертрофією ЛШ (n=11) спостерігалось в 18 % (n=2; чол. -1; жін. - 1) випадків нормальне наповнення ЛШ; в 64 % (n=7; чол. – 0; жін. – 7) - наповнення ЛШ за типом

порушення релаксації, в 18 % (n=2; чол. – 1; жін. - 1) – псевдонормальне наповнення.

З метою з'ясування наявності статистично вірогідної різниці питомої ваги кожного з типів геометрії ЛШ у хворих на ГХ з та без СГ проведено аналіз Пірсона (табл.3.4.). За результатами аналізу не встановлено достовірної різниці питомої ваги для будь-якого з типів геометрії ЛШ у хворих на ГХ з та без СГ. Проте, у хворих на ГХ із СГ спостерігалась тенденція до зменшення питомої ваги осіб без змін геометрії ЛШ та його концентричного ремоделювання, та збільшення концентричної і ексцентричної гіпертрофії лівого шлуночка на відміну від хворих на ГХ без СГ (рис.3.1.). Останній факт свідчить, що поєднання АГ та СГ супроводжується збільшенням частоти виникнення гіпертрофії ЛШ (концентричної та ексцентричної).

Таблиця 3.4 - Питома вага типів геометрії ЛШ у хворих на ГХ з та без супутнього СГ

Тип геометрії ЛШ	ГХ без СГ, n=88	ГХ із СГ, n=32	p
1	2	3	4
Нормальна	28 % (n=25)	19 % (n=6)	0,3198
Концентричне ремоделювання	10 % (n=9)	6 % (n=2)	0,4982

Продовження таблиці 3.4

1	2	3	4
Концентрична гіпертрофія	32 % (n=28)	41 % (n=13)	0,6920
Ексцентрична гіпертрофія	30 % (n=26)	34 % (n=11)	0,6762

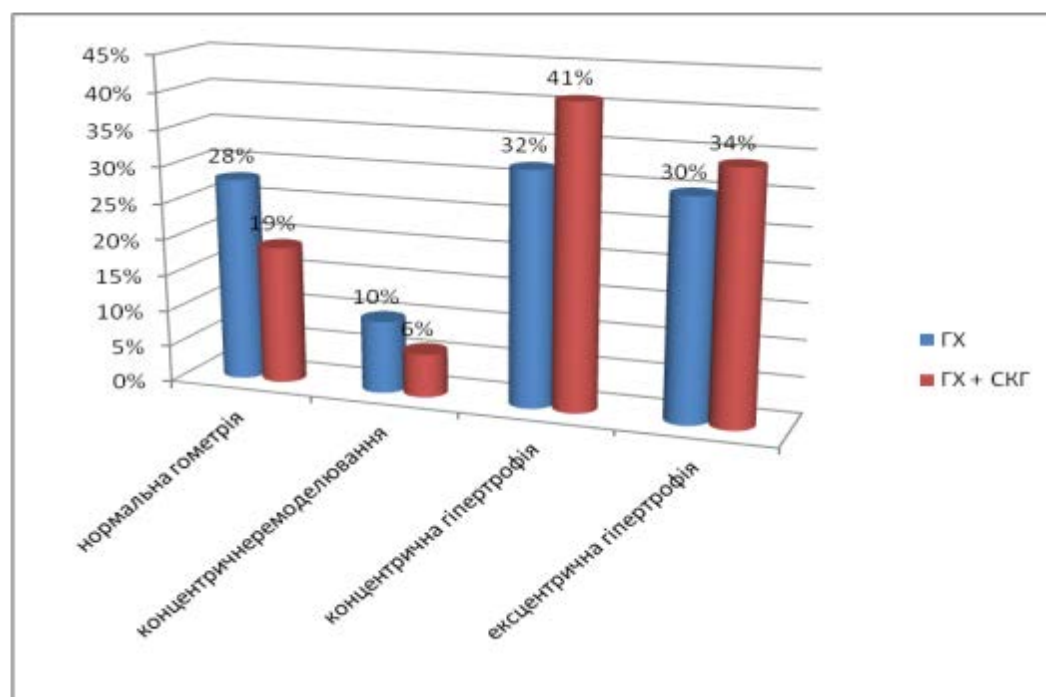


Рисунок 3.1 - Питома вага типів геометрії ЛШ у хворих на ГХ з та без СКГ.

Аналіз порушень діастолічного наповнення ЛШ у хворих на ГХ з та без СКГ (табл. 3.5.) також не виявив статистично вірогідної різниці питомої ваги кожного з типів діастолічного наповнення. Проте, спостерігається чітка тенденція до зменшення питомої ваги осіб з відсутністю порушень

наповнення ЛШ та з легким порушенням лузітропної функції, а також збільшення частки осіб з псевдонормальним наповненням у хворих на ГХ з супутнім СГ.

Таблиця 3.5 - Питома вага порушень діастолічного наповнення ЛШ у хворих на ГХ з та без СГ

Типи діастолічного наповнення лівого шлуночка	ГХ без СКГ n=88	ГХ із СКГ n=32	p
Нормальне наповнення	13 % (n=11)	9 % (n=3)	0,5512
Порушення релаксації	77 % (n=68)	72 % (n=23)	0,5735
Псевдонормалізація	10 % (n=9)	19 % (n=6)	0,1884

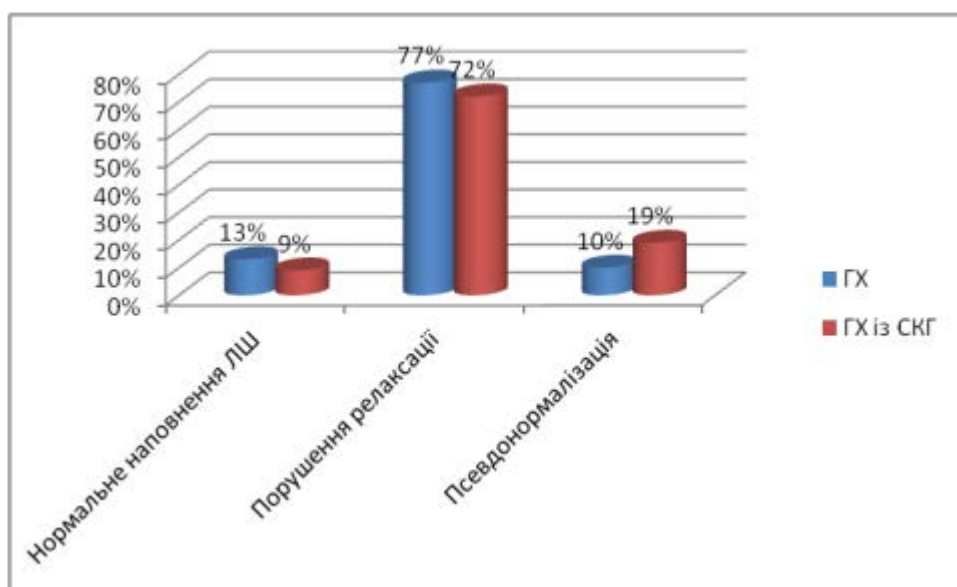


Рисунок 3.2 - Питома вага порушень діастолічного наповнення ЛШ у хворих на ГХ з та без СГ.

Тобто, у хворих на ГХ із СГ простежується певний зв'язок збільшення питомої ваги концентричної/ексцентричної гіпертрофії та псевдонормального типу наповнення ЛШ. Ця тенденція наштовхнула нас на пошук особливостей розподілу порушень діастолічного наповнення в залежності від типу геометрії ЛШ у хворих на ГХ з та без СГ.

При порівнянні типів порушення діастолічного наповнення ЛШ з урахуванням типів геометрії (табл. 3.6.) встановлено, що у хворих на ГХ без СГ з нормальною геометрією ЛШ достовірно частіше зустрічається порушення релаксації 76 % проти 33 % ($p < 0,05$), та рідше псевдонормальне наповнення 4 % проти 50 % ($p < 0,05$), ніж у хворих на ГХ із СГ.

У хворих на ГХ без СГ з концентричним ремоделюванням ЛШ частіше зустрічається нормальне наповнення ЛШ 11 % проти 0 % ($p < 0,05$), та рідше псевдонормальне наповнення 89 % проти 100 % ($p < 0,05$), ніж у гіпертензивних хворих із СГ.

Гіпертензивні хворі із та без СГ з концентричним та ексцентричним типом гіпертрофії ЛШ вірогідно не розрізнялись за частотою виникнення нормального і псевдонормального наповнення ЛШ та за типом порушення релаксації.

Таблиця 3.6 - Питома вага порушень діастолічного наповнення ЛШ у хворих на ГХ з та без СГ в залежності від типів геометрії ЛШ

Типи геометрії ЛШ	Нормальне наповнення ЛШ	Порушення релаксації	Псевдонормальне наповнення ЛШ	Рестриктивне наповнення ЛШ
1	2	3	4	5

Продовження таблиці 3.6

1	2	3	4	5
Нормальна геометрія	20 % проти 17 % (p>0,05)	76 % проти 33 % (p<0,05)	4 % проти 50 % (p<0,05)	0 % проти 0 % (p>0,05)
Концентричне ремоделювання	11 % проти 0 % (p=0,0527)	89 % проти 100 % (p=0,0527)	0 % проти 0 % (p>0,05)	0 % проти 0 % (p>0,05)
Концентрична гіпертрофія	0 % проти 0 % (p>0,05)	89 % проти 92 % (p>0,05)	11 % проти 8 % (p>0,05)	0 % проти 0 % (p>0,05)
Ексцентрична гіпертрофія	15,4 % проти 18 % (p>0,05)	69,2 % проти 64 % (p>0,05)	15,4 % проти 18 % (p>0,05)	0 % проти 0 % (p>0,05)

Отже, у гіпертензивних хворих на ранніх стадіях змін геометрії ЛШ (нормальна геометрія та концентричне ремоделювання) приєднання СГ супроводжується більш вираженими порушеннями діастолічного

наповнення ЛШ, а на стадіях вже сформованої концентричної та ексцентричної гіпертрофії ця різниця зникає.

Отже, хворі на ГХ із супутнім СГ на відміну від хворих на ГХ без СГ мають наступні особливості кардіо-васкулярного ремоделювання: більші товщини комплексу інтима-медіа правої загальної сонної артерії на 8,2 % ($p<0,05$) та лівої загальної сонної артерії на 7,9 % ($p<0,05$); більші розміри лівого передсердя на 3,5 % ($p<0,05$), кінцевого діастолічного розміру на 3,0 % ($p<0,05$) та кінцевого систолічного розміру лівого шлуночка на 2,3 % ($p<0,05$), індексу маси міокарду на 11,1 % ($p<0,05$), більший показник E/E' на 13,0 % ($p<0,05$), вищий на 6,6 % ($p<0,05$) градієнт транспульмонального кровотоку.

У хворих на ГХ з СГ та з нормальною геометрією ЛШ вірогідно рідше зустрічається порушення релаксації (33 % проти 76 % ($p<0,05$)), та частіше псевдонормальне наповнення (50 % проти 4 % ($p<0,05$)), а з концентричним ремоделюванням ЛШ рідше зустрічається нормальне наповнення ЛШ (0 % проти 11 % ($p<0,05$)), та частіше псевдонормальне наповнення (100 % проти 89 % ($p<0,05$)), ніж у хворих на ГХ без СГ.

Хворі на ГХ з концентричною/ексцентричною гіпертрофією ЛШ незалежно від наявності або відсутності СГ вірогідно не розрізнялись між собою за частотою виникнення порушення релаксації, нормального і псевдонормального наповнення ЛШ.

3.2 Вивчення пізніх потенціалів передсердь та шлуночків у хворих на артеріальну гіпертензію, що поєднана з субклінічним гіпотиреозом

У гіпертензивних хворих без супутнього СГ на відміну від здорових осіб максимальне значення тривалості фільтрованого зубця Р був достовірно вищим на 14,3 % ($p=0,008$) та зростав із $129,88\pm 23,80$ до

148,47±4,40 мкВ, а його середні значення відповідно на 6,8 % ($p=0,009$) із 106,81±9,50 до 114,08±10,30.

Також у гіпертензивних хворих в 3,52 рази переважали особи з виявленими ППП за одним показником P total % ($p=0,01$, $8,31\pm 13,46$ проти $29,26\pm 28,12$), та відсоток виявлених ППП за двома критеріями (ППП %) в 3,5 рази ($p=0,002$, $4,31\pm 6,57$ проти $14,98\pm 16,74$), що доводить суттєве збільшення ППП у цієї категорії хворих, попри відсутність статистичної різниці між групами пацієнтів за показниками середньоквадратичної амплітуди зубця P за останні 20 мс (RMS 20).

У здорових осіб ППП реєструвались у 63 % (10/16) випадках. Водночас у хворих на ГХ частота реєстрації ППП досягла 84 % (77/92). Різниця між групами була вірогідна (63 % проти 84 %; $p=0,0419$, McNemarChi-square).

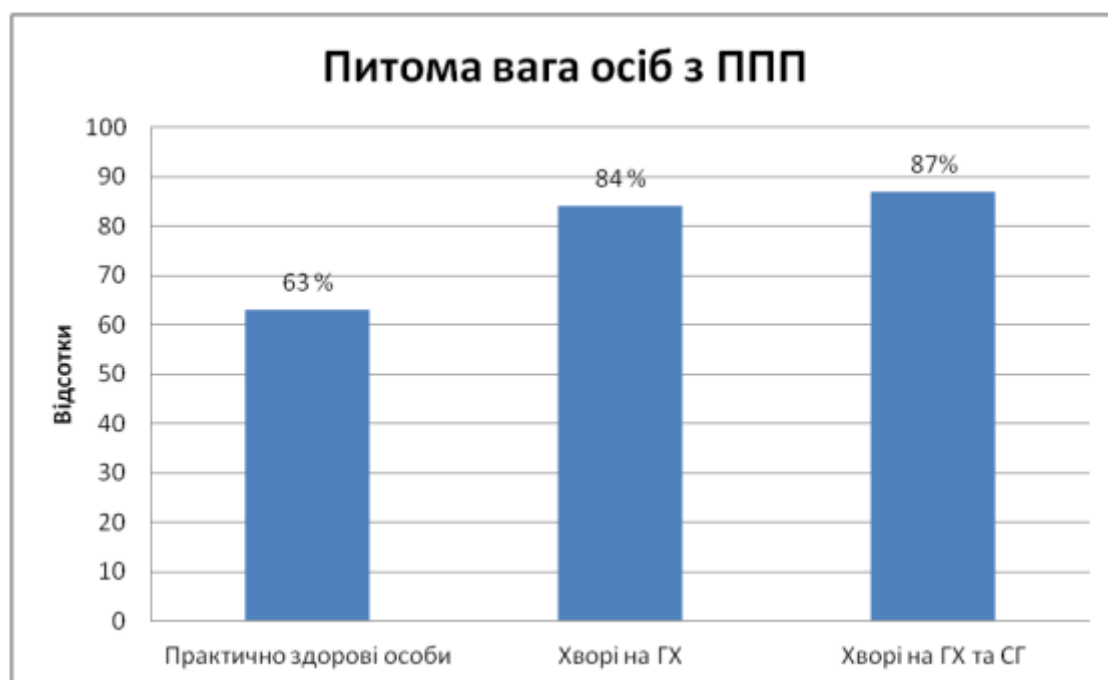


Рисунок 3.3 - Питома вага осіб з виявленими ППП серед хворих обстежуваних груп.

Зазначимо, що у гіпертензивних хворих без супутнього СГ збільшення частоти виявлення ППП супроводжувалось зростанням в 16,4

рази ($16,00 \pm 18,86$ проти $262,63 \pm 1169,36$, $p=0,018$) кількості виявлених надшлуночкових аритмій (екстрасистол).

Переважає більшість показників, які характеризують ППШ у гіпертензивних хворих без супутнього СГ не показала суттєвої відмінності із такими ж даними у здорових пацієнтів. Але у гіпертензивних хворих без супутнього СГ був більшим відсоток ППШ за значенням RMS 40% в 3,1 рази ($5,69 \pm 12,45$ проти $17,43 \pm 30,33$) та у 3,3 рази процент ППШ за значенням LAS 40 % з $3,88 \pm 8,02$ до $12,68 \pm 25,23$, однак ця різниця не була вірогідною ($p=0,07$ та $0,296$).

Процент ППШ серед кардіоциклів, що підлягали аналізу та визначався за значеннями двох показників у гіпертензивних хворих переважав у 11 разів ($1,13 \pm 4,24$ проти $12,22 \pm 24,88$), проте різниця також не була вірогідною ($p=0,074$). У гіпертензивних хворих ППШ виявлено в 34 % (30/92) випадків, а у здорових осіб лише у 6 % (1/16), що статистично вірогідно ($p=0,0302$). Одночасно у хворих цієї групи реєструвалась більша кількість шлуночкових екстрасистол за добу ($66,03 \pm 410,24$ проти $0,00 \pm 0,00$, $p=0,004$, рис. 2).

На відміну від практично здорових пацієнтів, хворі на АГ із супутнім СГ мали збільшення показників, що характеризують ППП - максимальних значень P total на 8,2 % ($129,88 \pm 23,80$ проти $140,59 \pm 20,73$, $p=0,059$), середніх його значень на 5,8 % ($106,81 \pm 9,50$ проти $113,00 \pm 9,99$, $p=0,045$), був більшим також відсоток виявлених ППП за показником P total (в 3,19 рази – $8,31 \pm 13,46$ проти $26,55 \pm 26,87$, $p=0,004$). Закономірно переважала питома вага хворих з наявністю ППП серед групи з ГХ та СГ на відміну від практично здорових людей (63 % проти 87 %; $p=0,0498$ McNemarChi-square). Була вищою також частота їхнього виявлення в 3,56 рази ($4,31 \pm 6,57$ проти $15,35 \pm 13,63$, $p=0,004$), що теж переконливо вказує на

переважання ППП у цієї категорії хворих. Гіпертензивні хворі із супутнім СГ та здорові особи не розрізнялись за показниками RMS 20, мкВ.

Кількість надшлуночкових екстрасистол закономірно зросла в 27,2 рази ($16,00 \pm 18,86$ проти $435,41 \pm 1666,37$, $p=0,038$) серед категорії пацієнтів з ГХ та СГ.

Група гіпертензивних хворих з СГ характеризувалася зростанням більшості показників, що характеризують ППШ. В той же час, показники TotQRSF не відрізнялись від аналогічних показників у здорових осіб. Гіпертензивні хворі із супутнім СГ мали більший процент ППШ за RMS 40 в 8,9 разів ($5,69 \pm 12,45$ проти $50,69 \pm 40,57$, $p=0,0002$), показник LAS 40 - в 11,3 рази ($3,88 \pm 8,02$ проти $43,94 \pm 36,95$ $p=0,00004$). У хворих цієї групи закономірно зросли максимальні (на 45,1 % з $36,13 \pm 7,05$ до $52,41 \pm 14,65$, $p=0,00001$), середні (на 26,8 % з $30,44 \pm 7,94$ до $38,59 \pm 14,67$, $p=0,029$) та мінімальні (в 11,3 рази $33,88 \pm 8,02$ до $43,94 \pm 36,95$, $p=0,00004$) значення показника Las40 на відміну від здорових осіб.

Серед групи осіб з АГ та СГ зареєстровано зменшення на 36,9 % (з $26,44 \pm 13,75$ до $16,69 \pm 14,77$, $p=0,002$) мінімального, на 31,7 % (з $39,75 \pm 24,27$ до $27,16 \pm 20,98$, $p=0,009$) середнього показника RMS 40. Відсоток ППШ в кардіоциклах, що підлягав аналізу, зріс в 37,7 разів ($1,13 \pm 4,24$ проти $42,56 \pm 36,96$ $p=0,0001$), що в свою чергу викликало достовірне збільшення кількості шлуночкових екстрасистол за добу у групи осіб з АГ та СГ: $441,53 \pm 1414,97$ проти $0,00 \pm 0,00$ у здорових осіб ($p=0,001$).

Відсоток осіб з АГ та СГ, у котрих зареєстровано ППШ сягає 77 % (23/30, рис. 2) та значно переважає над таким показником у здорових обстежуваних (6 % проти 77 %; $p=0,0001$).

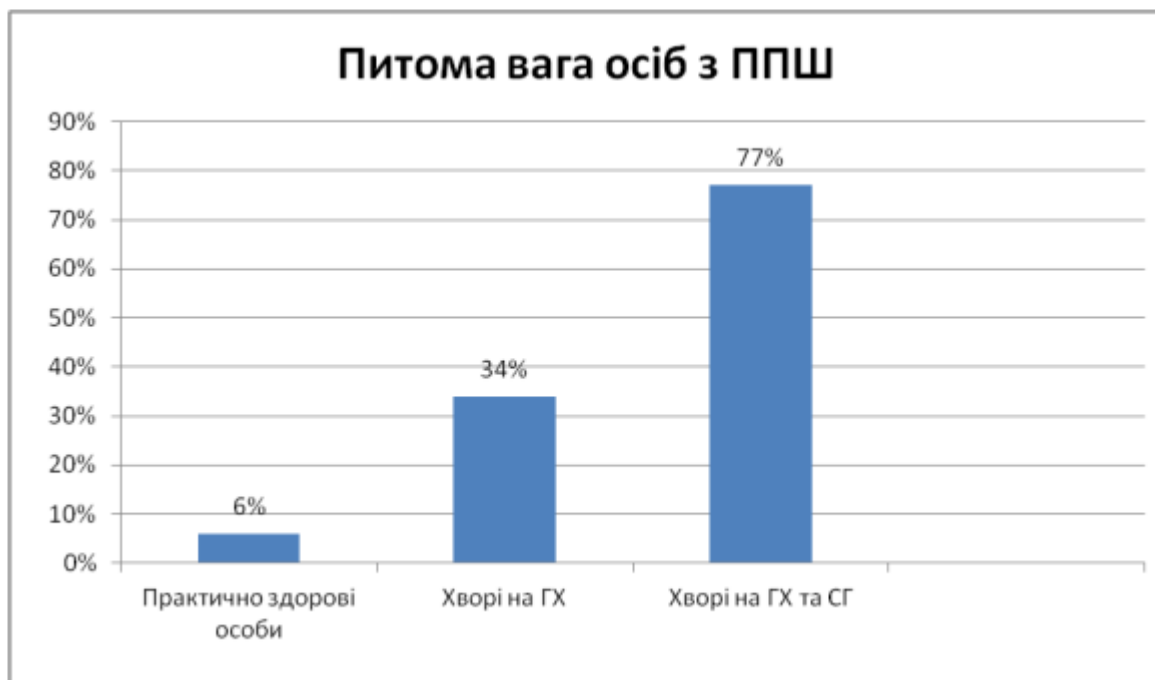


Рисунок 3.4 - Питома вага осіб з виявленими ППШ серед хворих обстежуваних груп.

Гіпертензивні хворі з та без супутнім СГ не мали різниці в параметрах, що відображають ППП.

Наводимо значення досліджуваних параметрів, що визначають ППП та їх порівняння: $P_{total\ макс}$ ($148,47 \pm 37,40$ та $140,59 \pm 20,73$, $p=0,262$), $P_{total\ мін}$ ($88,64 \pm 16,07$ та $86,00 \pm 17,91$, $p=0,443$), $P_{total\ сер}$ ($114,08 \pm 10,30$ та $113,00 \pm 9,99$, $p=0,610$), а також відсоток виявлених ППП значенням $P_{total\ макс}$ ($29,26 \pm 28,12$ та $26,55 \pm 26,87$, $p=0,641$). Значення $RMS20_{макс.}$ ($6,04 \pm 1,33$ та $5,87 \pm 1,08$, $p=0,506$), $RMS\ 20_{мін.}$ ($39,49 \pm 25,19$ та $2,11 \pm 0,97$, $p=0,641$), $RMS20_{сер.}$ ($2,03 \pm 0,80$ та $13,09 \pm 51,63$, $p=0,094$), та відсоток виявлених ППП за показником $RMS20$ ($39,49 \pm 25,19$ та $44,90 \pm 25,73$, $p=0,309$), частота виявлення ППП у проаналізованих кардіоциклах ($14,98 \pm 16,74$ та $15,35 \pm 13,63$, $p=0,901$).

Нами не виявлено також різниці у частоті реєстрації надшлуночкових аритмій серед осіб груп порівняння ($262,63 \pm 1169,36$ та $435,41 \pm 1666,37$, $p=0,527$), в тому числі парних ($31,96 \pm 151,61$ та $4,56 \pm 8,09$,

$p=0,449$), та групових надшлуночкових екстрасистол $1,46\pm 2,79$ та $0,71\pm 1,53$, $p=0,314$).

Динаміка параметрів ППШ заслуговують на особливу увагу. У хворих на ГХ із супутнім СГ спостерігалось вірогідне зниження максимальних на 21,3 % ($62,22\pm 28,50$ проти $48,97\pm 38,70$, $p=0,043$), мінімальних на 27,1 % ($22,91\pm 14,11$ проти $16,69\pm 14,77$, $p=0,037$), та середніх на 27,2 % ($37,33\pm 19,54$ проти $27,16\pm 20,98$, $p=0,015$) значень RMS40; підвищення максимальних на 7,1 % ($93,40\pm 9,43$ проти $100,00\pm 16,47$, $p=0,007$) мінімальних на 7 % ($80,3\pm 7,2$ проти $85,1\pm 14,57$, $p=0,017$), та середніх на 7 % ($86,33\pm 7,36$ проти $92,34\pm 14,50$, $p=0,003$) значень Tot QRSF; також зростання максимальних в 1,34 рази ($39,20\pm 8,38$ проти $52,41\pm 14,65$, $p=0,0001$), мінімальних на 20,1 % (з $24,38\pm 6,59$ до $29,28\pm 14,67$, $p=0,013$) та середніх на 22 % (з $31,63\pm 6,8$ до $38,6\pm 14,67$, $p=0,001$) значень критерію Las40.

Нами зафіксовано закономірне зростання відсотку виявлених ППШ за вказаними критеріями : RMS 40 в 2,9 рази (з $17,43\pm 30,33$ до $50,7\pm 40,57$, $p=0,0001$); Las 40 в 3,47 разів (з $12,7\pm 25,23$ до $43,93\pm 36,95$, $p=0,0001$); Tot QRSF з $0,00\pm 0,00$ до $5,75\pm 22,25$ ($p=0,016$). Доля осіб з виявленими ППШ була значно вищою у групі осіб з АГ, поєднаною з СГ на відміну від осіб з АГ без СГ (32,61 % проти 76,67 %; $p=0,0001$, рис 3.4), також у групі пацієнтів з гіпотиреозом характеризувалася більшим за відсотком виявлених ППШ кардіоциклах, що аналізувалися в 3,48 рази ($12,22\pm 24,88$ проти $42,56\pm 36,96$, $p=0,005$). Робимо висновок, що поєднання АГ та СГ асоціюється зі зростанням кількості виявлених ППШ.

Гіпертензивні хворі із супутнім СГ у порівнянні з пацієнтами без супутнього СГ мали значно більшу кількість шлуночкових екстрасистол за добу- у 6,69 разів (з $42,56\pm 36,96$ до $441,53\pm 1414,97$, $p=0,026$).

Важливим фактом є те, що кількість серцевих циклів, що були проаналізовані, співставні у груп осіб з та без гіпотиреозу, що створило рівні умови для пацієнтів обох груп .

3.3 Вплив субклінічного гіпотиреозу на показники добового моніторингу артеріального тиску у хворих на гіпертонічну хворобу високого додаткового ризику

Всі хворі на ГХ перед залученням до дослідження і впродовж всього періоду спостереження отримували базисну терапію антигіпертензивними препаратами першої лінії (інгібітори ангіотензин-перетворюючого ферменту, блокатори рецепторів ангіотензину 2, бета- адреноблокатори, антагоністи кальцію, діуретики).

У хворих на ГХ без супутнього СГ (табл.3.7) спостерігається вірогідне підвищення середнього САТ за день на 6,1 % ($p < 0,05$), середнього САТ за ніч на 10,5 % ($p < 0,05$), середнього ДАТ за ніч на 14,5 % ($p < 0,05$) на відміну від практично здорових людей. Нічне зниження САТ вірогідно не розрізнялось з аналогічним показником у практично здорових осіб ($13,79 \pm 4,37$ мм рт. ст. проти $10,44 \pm 6,97$ мм рт. ст. ($p > 0,05$), хоча й була тенденція до його зменшення. Водочас, нічне зниження ДАТ було на 33,8 % ($p < 0,05$) менше, ніж у практично здорових осіб.

У хворих на ГХ без супутнього СГ показники індексу гіпертензії САТ за день в 3,37 рази ($p < 0,05$), індексу гіпертензії САТ за ніч в 3,46 рази ($p < 0,05$), індексу гіпертензії ДАТ за день в 3,92 рази ($p < 0,05$), індексу гіпертензії ДАТ за ніч в 3,9 рази ($p < 0,05$), перевищували аналогічні показники у практично здорових осіб. Не виявлено статистично вірогідної різниці показників індексу гіпотензії САТ за день ($p > 0,05$), індексу гіпотензії САТ за ніч ($p > 0,05$), індексу гіпотензії ДАТ за день ($p > 0,05$).

Проте, індекс гіпотензії ДАТ за ніч у хворих на ГХ без СГ був на 50 % ($p < 0,05$) менший ніж у практично здорових осіб.

Таблиця 3.7 - Показники добового моніторингування АТ у хворих на ГХ без СГ та у практично здорових осіб, ($M \pm SD$); Me (Q25;Q75)

Показник, одиниця вимірювань	Група практично здорових осіб, n=16	Група хворих на ГХ, n=92	p	Δ %
1	2	3	4	5
Середня ЧСС за день, уд./хв.	82,13 \pm 11,01	76,95 \pm 9,63	0,079	
Середня ЧСС за ніч, уд./хв.	64,06 \pm 9,87	62,09 \pm 7,52	0,332	
Максимальна ЧСС за день, уд./хв.	136,38 \pm 18,08	124,27 \pm 18,47	0,027	- 8,9 %
Максимальна ЧСС за ніч, уд./хв.	99,13 \pm 12,61	94,38 \pm 14,09	0,097	
Мінімальна ЧСС за день, уд./хв.	55,19 \pm 6,93	56,33 \pm 8,15	0,705	
Мінімальна ЧСС за ніч, уд./хв.	52,00 \pm 9,85	52,79 \pm 6,92	0,526	
Середній САТ за день, мм рт.ст.	124,79 \pm 5,42	132,38 \pm 13,88	0,031	+ 6,1 %
Середній САТ за ніч, мм рт.ст.	107,64 \pm 6,54	118,97 \pm 14,82	0,003	+10,5 %
Середній ДАТ за день, мм рт.ст.	73,36 \pm 4,53	77,38 \pm 9,02	0,093	

Продовження таблиці 3.7

1	2	3	4	5
Середній ДАТ за ніч, мм рт. ст.	58,86±5,91	67,41±10,13	0,002	+14,5 %
Нічне зниження САТ, %	13,79±4,37	10,44±6,97	0,066	
Нічне зниження ДАТ, %	19,86±5,48	13,15±8,83	0,005	-33,8 %
Нічний підйом САТ,	M=0,00 0 (0;0)	M=0,42 0 (0;0)	0,329	
Нічний підйом ДАТ,	M=0,00 0 (0;0)	M=0,29 0 (0;0)	0,345	
Індекс гіпертензії САТ за день, ум.од.	M=7,92 8 (2;14)	M=31,88 22 (5;48)	0,006	3,37 рази
Індекс гіпотензії САТ за день, ум.од.	M=2,46 1 (0;4)	M=2,64 0 (0;2)	0,927	
Індекс гіпертензії САТ за ніч, ум.од.	M=9,31 7 (5;9)	M=41,52 32 (14;71)	0,001	3,46 рази
Індекс гіпотензії САТ за ніч, ум.од.	M=5,38 0(0;3)	M=0,99 0(0;0)	0,989	
Індекс гіпертензії ДАТ за день, ум.од.	M=2,92 0(0;2)	M=14,38 5(1;26)	0,044	3,92 рази
Індекс гіпотензії ДАТ за день, ум.од.	M=7,08 5(2;12)	M=8,51 3(0;10)	0,728	
Індекс гіпертензії ДАТ за ніч, ум.од.	M=3,15 0(0;0)	M=15,45 5(0;21)	0,012	3,9 разів
Індекс гіпотензії ДАТ за ніч, ум.од.	M=10,69 6(1;18)	M=5,32 0(0;4)	0,014	- 50 %

Продовження таблиці 3.7

1	2	3	4	5
Варіабельність САТ за день, мм рт. ст.	12,82±2,82	13,00±3,80	0,880	
Варіабельність САТ за ніч, мм рт. ст.	11,73±3,77	12,69±3,63	0,423	
Варіабельність ДАТ за день, мм рт. ст.	9,91±2,77	10,34±3,41	0,690	
Варіабельність ДАТ за ніч, мм рт. ст.	9,55±4,39	9,78±4,02	0,860	
ПАТ за день, мм рт. ст.	51,43±4,55	55,08±8,62	0,125	
ПАТ за ніч, мм рт. ст.	48,79±6,00	51,61±7,84	0,202	
Відсоток перевищення САТ за добу, %	M=11,01 13 (4;16)	M=36,65 28 (12;54)	0,019	B 2,33 разів
Відсоток перевищення САТ за день, %	M=9,46 8 (3;16)	M=36,16 22 (8;43)	0,045	B 2,82 рази
Відсоток перевищення САТ за ніч, %	M=16,16 13 (6;12)	M=45,25 38 (19;71)	0,004	B 1,8 рази
Відсоток перевищення ДАТ, за добу %	M=3,12 0 (0;3)	M=15,68 7 (2;24)	0,013	B 4 рази
Відсоток перевищення ДАТ за день, %	M=3,28 0 (0;5)	M=15,08 6 (2;25)	0,024	B 3,6 рази
Відсоток перевищення ДАТ за ніч, %	M=2,55 0 (0;0)	M=20,32 7 (0;29)	0,039	6,97 рази
ГЧ САТ за добу, %	M=17,39 11 (4;14)	M=35,61 28 (11;58)	0,030	B 1,05 рази

Продовження таблиці 3.7

1	2	3	4	5
ГЧ САТ за день, %	M=8,24 9 (2;14)	M=34,32 23 (5;52)	0,008	B 3,16 рази
ГЧ САТ ніч, %	M=11,44 7 (5;14)	M=41,77 31 (12;73)	0,001	B 2,65 рази
ГЧ ДАТ за добу, %	M=2,63 0 (0;1)	M=14,91 6 (2;24)	0,019	B 4,67 разів
ГЧ ДАТ за день, %	M=2,72 0 (0;2)	M=14,70 5 (1;27)	0,030	B 4,4 рази
ГЧ ДАТ за ніч, %	M=2,16 0 (0;0)	M=15,63 4 (0;22)	0,031	B 6,24 рази

За показниками варіабельності САТ, ДАТ, пульсового АТ за день та ніч хворі на ГХ без СГ та практично здорові особи вірогідно не розрізнялись.

Показники відсотку перевищення САТ за добу, за день, за ніч у хворих на ГХ без СГ в 2,33 рази ($p < 0,05$), в 2,82 рази ($p < 0,05$) та 1,8 рази ($p < 0,05$) були вірогідно більші за аналогічні показники у практично здорових осіб.

Показники відсотку перевищення ДАТ за добу, за день, за ніч у хворих на ГХ без СГ також були достовірно більшими, ніж у практично здорових осіб в 4 рази ($p < 0,05$), в 3,6 рази ($p < 0,05$) та 6,97 разів ($p < 0,05$), відповідно.

У хворих на ГХ без СГ індекс часу САТ за добу був в 1,05 рази ($p < 0,05$), за день в 3,16 рази ($p < 0,05$) та за ніч в 2,65 рази ($p < 0,05$) більший, ніж у практично здорових осіб.

Індекс часу ДАТ за добу у хворих на ГХ без СГ перевищував аналогічний показник у здорових осіб у 4,67 рази ($p < 0,05$), за день в 4,4 рази ($p < 0,05$), за ніч в 6,24 рази ($p < 0,05$).

У хворих на ГХ із супутнім субклінічним гіпотиреозом на відміну від практично здорових осіб (табл.3.8) зареєстровано вірогідне підвищення середнього САТ за день на 9,2 % ($p < 0,05$), середнього САТ за ніч на 13,5 % ($p < 0,05$), середнього ДАТ за ніч на 18,0 % ($p < 0,05$). Нічне зниження САТ вірогідно було на 36 % вірогідно менше ніж у здорових осіб ($13,79 \pm 4,37$ мм рт. ст. проти $9,40 \pm 7,31$ мм рт. ст. ($p < 0,05$)). Нічне зниження ДАТ було на 37,0 % ($p < 0,05$) менше, ніж у здорових осіб.

Індекс гіпертензії САТ за день у хворих на ГХ на тлі СГ був у 3,62 рази ($p < 0,05$), за ніч в 4,5 рази ($p < 0,05$) більший, ніж у здорових осіб. Індекс гіпертензії ДАТ за день у хворих на ГХ на тлі СГ був у 6,39 рази ($p < 0,05$), за ніч в 6,14 рази ($p < 0,05$) більший, ніж у здорових осіб.

Хворі на ГХ із СГ відрізнялись від здорових осіб також за показником індексу гіпотензії САТ за ніч, що був вірогідно нижчим на 81 % ($p < 0,05$). Проте, була відсутня різниця за показниками індексів гіпотензії ДАТ за день та ніч.

За показниками варіабельності САТ, ДАТ за день та ніч хворі на ГХ із СГ та практично здорові особи вірогідно не розрізнялись.

Розглядаючи зміни ЧСС у хворих на АГ з СГ зауважимо, що здорові особи мали більшу ЧСС за день – на 9 % (82 проти 74 уд\хв, $p < 0,05$), також більші максимальні значення ЧСС за день на 14 % (136 проти 117 уд\хв, $p < 0,05$), та максимальні значення ЧСС за ніч на 8,8 % (99 проти 90 уд\хв, $p < 0,05$). Слід зауважити, що різниці середніх значень ЧСС за ніч, а також мінімальних значень ЧСС за день та ніч у хворих досліджуваних груп виявлено не було. Виявлені зміни, що полягали у зменшенні ЧСС при АГта СГ на відміну від здорових осіб, можемо пояснити використанням

Бета- адреноблокаторів у частини хворих з гіпотиреозом а також ймовірним брадикардитичним ефектом субклінічного гіпотиреозу. Нагадаємо, що при порівнянні групи хворих на АГ без СГ із практично здоровими особами, останні мали більший показник лише за значеннями максимальної ЧСС за день, в той час як середні значення ЧСС а також максимальні і мінімальні показники ЧСС за інші проміжки доби, достовірної різниці не мали.

Хворі порівнювальних груп також не мали достовірної різниці за показниками ПАТ за денний та нічний періоди моніторингування.

Таблиця 3.8. Показники добового моніторингування АГ у хворих на ГХ на тлі СГ та у практично здорових осіб, (M±SD), Me (Q25;Q75)

Показник, одиниця вимірювань	Група практично здорових осіб, n=16	Група хворих на ГХ з СКГ, n=32	p	Δ %
1	2	3	4	5
Середня ЧСС за день, уд./хв.	82,13±11,01	74,28±11,03	0,025	-9,6 %
Середня ЧСС за ніч, уд./хв.	64,06±9,87	59,68±9,61	0,149	
Максимальна ЧСС за день, уд./хв.	136,38±18,08	117,28±17,38	0,001	-14 %
Максимальна ЧСС за ніч, уд./хв.	99,13±12,61	90,45±12,36	0,028	-8,8
Мінімальна ЧСС за день, уд./хв.	55,19±6,93	54,88±8,23	0,897	
Мінімальна ЧСС за ніч, уд./хв.	52,00±9,85	51,68±7,70	0,902	

Продовження таблиці 3.8

1	2	3	4	5
Середній САТ за день, мм рт.ст.	124,79±5,42	136,29±17,85	0,023	+9,2
Середній САТ за ніч, мм рт.ст.	107,64±6,54	122,13±22,28	0,022	+13,5
Середній ДАТ за день, мм рт.ст.	73,36±4,53	81,94±21,26	0,145	
Середній ДАТ за ніч, мм рт.ст.	58,86±5,91	69,47±13,59	0,008	+18
Нічне зниження САТ, %	13,79±4,37	9,40±7,31	0,045	-36
Нічне зниження ДАТ, %	19,86±5,48	12,50±8,67	0,006	-37
Нічний підйом САТ,	M=0,00 0 (0;0)	M=1,45 0 (0;0)	0,373	
Нічний підйом ДАТ,	M=0,00 0 (0;0)	M=1,45 0 (0;0)	0,322	
Індекс гіпертензії САТ за день, ум.од.	M=7,92 8 (2;14)	M=36,57 22 (9;60)	0,004	3,62 рази
Індекс гіпотензії САТ за день, ум.од.	M=2,46 1 (0;4)	M=2,47 0 (0;3)	0,997	
Індекс гіпертензії САТ за ніч, ум.од.	M=9,31 7 (5;9)	M=51,17 54 (16;85)	0,000	4,5 рази
Індекс гіпотензії САТ за ніч, ум.од.	M=5,38 0 (0;3)	M=1,00 0 (0;0)	0,043	-81
Індекс гіпертензії ДАТ за день, ум.од.	M=2,92 0 (0;2)	M=18,67 10 (1;21)	0,051	В 6,39 разів

Продовження таблиці 3.8

1	2	3	4	5
Індекс гіпотензії ДАТ за день, ум.од.	M=7,08 5 (2;12)	M=6,87 3 (0;11)	0,946	
Індекс гіпертензії ДАТ за ніч, ум.од.	M=3,15 0 (0;0)	M=22,48 8 (0;23)	0,042	6,14 рази
Індекс гіпотензії ДАТ за ніч, ум.од.	M=10,69 6(1;18)	M=4,14 0(0;0)	0,067	
Варіабельність САТ за день, мм рт. ст.	12,82±2,82	13,95±4,26	0,431	
Варіабельність САТ за ніч, мм рт. ст.	11,73±3,77	11,41±4,41	0,839	
Варіабельність ДАТ за день, мм рт. ст.	9,91±2,77	9,91±2,97	1,000	
Варіабельність ДАТ за ніч, мм рт. ст.	9,55±4,39	8,86±3,72	0,643	
ПАТ за день, мм рт. ст.	51,43±4,55	57,33±11,88	0,081	
ПАТ за ніч, мм рт. ст.	48,79±6,00	55,48±13,71	0,089	
Відсоток перевищення САТ за добу, %	M=11,01 13 (4;16)	M=39,73 30 (17;51)	0,001	В 2,6 рази
Відсоток перевищення САТ за день, %	M=9,46 8 (3;16)	M=36,54 22 (12;62)	0,003	В 2,86 рази
Відсоток перевищення САТ за ніч, %	M=16,16 13 (6;12)	M=51,16 58 (18;80)	0,001	В 2,17 рази
Відсоток перевищення ДАТ, за добу %	M=3,12 0 (0;3)	M=20,53 13 (4;25)	0,014	В 5,58 рази

Продовження таблиці 3.8

1	2	3	4	5
Відсоток перевищення ДАТ за день, %	M=3,28 0 (0;5)	M=20,03 15 (3;21)	0,022	В 5,1 рази
Відсоток перевищення ДАТ за ніч, %	M=2,55 0 (0;0)	M=23,11 12 (0;29)	0,018	В 8,1 рази
ГЧ САТ за добу, %	M=17,39 11 (4;14)	M=41,56 35 (16;52)	0,020	В 1,39 рази
ГЧ САТ за день, %	M=8,24 9 (2;14)	M=37,13 21 (11;60)	0,002	В 3,5 рази
ГЧ САТ ніч, %	M=11,44 7 (5;14)	M=51,24 54 (16;82)	0,000	3,48 рази
ГЧ ДАТ за добу, %	M=2,63 0 (0;1)	M=20,21 11 (3;29)	0,019	В 6,68 рази
ГЧ ДАТ за день, %	M=2,72 0 (0;2)	M=19,34 10 (2;21)	0,031	В 6,11 рази
ГЧ ДАТ за ніч, %	M=2,16 0 (0;0)	M=22,45 8 (0;23)	0,027	В 9,39 рази

За показниками ПАТ за день та за ніч хворі на ГХ із СГ та практично здорові особи вірогідно не розрізнялись, але у хворих простежувалась тенденція до збільшення показників пульсового АТ.

Показники відсотку перевищення САТ за добу були в 2,6 рази ($p < 0,05$), за день в 2,86 рази ($p < 0,05$), за ніч в 2,17 рази ($p < 0,05$) більші у хворих на ГХ із супутнім СГ, ніж у практично здорових осіб. Також показники відсоткового перевищення ДАТ за добу були у ів5,58 раз

($p < 0,05$), за день у 5,1 рази ($p < 0,05$), за ніч у 8,1 рази ($p < 0,05$) більші, ніж у практично здорових осіб.

У хворих на ГХ із супутнім СГ індекс часу САТ за добу був в 1,39 рази ($p < 0,05$), за день в 3,5 рази ($p < 0,05$) та за ніч в 3,48 рази ($p < 0,05$) більший, ніж у практично здорових осіб.

Індекс часу ДАТ за добу у хворих на ГХ без СГ перевищував аналогічний показник у практично здорових осіб у 6,68 рази ($p < 0,05$), за день в 6,11 рази ($p < 0,05$), за ніч в 9,39 рази ($p < 0,05$).

Хворі на ГХ із супутнім субклінічним гіпотиреозом не відрізнялись від хворих на ГХ без СГ (табл.3.9) за показниками середнього САТ за день ($136,29 \pm 17,85$ мм рт.ст. проти $132,38 \pm 13,88$ мм рт. ст.; ($p > 0,05$)), середнього САТ за ніч ($122,13 \pm 22,28$ мм рт.ст. проти $118,97 \pm 14,82$ мм рт. ст.; ($p > 0,05$)), середнього ДАТ за день ($81,94 \pm 21,26$ мм рт. ст. проти $77,38 \pm 9,02$ мм рт. ст.; ($p > 0,05$)), середнього ДАТ за ніч ($69,47 \pm 13,59$ мм рт. ст. проти $67,41 \pm 10,13$ мм рт. ст.; ($p > 0,05$)), однак простежувалась тенденція до збільшення всіх середніх показників АТ у хворих із супутнім СГ.

Нічне зниження САТ вірогідно не розрізнялось з аналогічним показником у хворих на ГХ без супутнього СГ ($9,40 \pm 7,31$ % проти $10,44 \pm 6,97$ % ($p > 0,05$), також і нічне зниження ДАТ ($12,50 \pm 8,67$ % проти $13,15 \pm 8,83$ %; ($p > 0,05$)), хоча й була тенденція до їхнього зменшення. Водночас, нічний підйом САТ був в 2,45 рази ($p < 0,05$) та нічний підйом ДАТ в 4 рази ($p < 0,05$) більшим, ніж у хворих на ГХ без СГ.

Хворі на ГХ із та без СГ не розрізнялись за показниками індексів гіпертензії та гіпотензії САТ та ДАТ за денний та нічний проміжки часу, за винятком індексу гіпотензії ДАТ за день, що був на 19,3 % ($p < 0,05$) нижчим у хворих на ГХ із СГ.

Хворі на ГХ із та без СГ мали співставні показники варіабельності САТ та ДАТ, пульсового АТ за денний та за нічний періоди спостереження.

Таким чином, спостерігалася лише тенденція до змін параметрів добового моні торування артеріального тиску при приєднанні СГ.

Таблиця 3.9. Показники добового моніторування АТ у хворих на ГХ на тлі СГ та без нього, ($M \pm SD$), Me ($Q25; Q75$)

Показник, одиниця вимірювань	Група хворих на ГХ, n=92	Група хворих на ГХ з СГ, n=32	p	Δ %.
1	2	3	4	5
Середня ЧСС за день, уд./хв.	76,95 \pm 9,63	74,28 \pm 11,03	0,202	
Середня ЧСС за ніч, уд./хв.	62,09 \pm 7,52	59,68 \pm 9,61	0,850	
Максимальна ЧСС за день, уд./хв.	124,27 \pm 18,47	117,28 \pm 17,38	0,568	
Максимальна ЧСС за ніч, уд./хв.	94,38 \pm 14,09	90,45 \pm 12,36	0,960	
Мінімальна ЧСС за день, уд./хв.	56,33 \pm 8,15	54,88 \pm 8,23	0,298	
Мінімальна ЧСС за ніч, уд./хв.	52,79 \pm 6,92	51,68 \pm 7,70	0,007	-2,1 %
Середній САТ за день, мм рт.ст.	132,38 \pm 13,88	136,29 \pm 17,85	0,525	

Продовження таблиці 3.9

1	2	3	4	5
Середній САТ за ніч, мм рт. ст.	118,97±14,82	122,13±22,28	0,629	
Середній ДАТ за день, мм рт. ст.	77,38±9,02	81,94±21,26	0,574	
Середній ДАТ за ніч, мм рт. ст.	67,41±10,13	69,47±13,59	0,623	
Нічне зниження САТ, %	10,44±6,97	9,40±7,31	0,623	
Нічне зниження ДАТ, %	13,15±8,83	12,50±8,67	0,331	
Нічний підйом САТ,	M=0,42 0 (0;0)	M=1,45 0 (0;0)	0,001	В 2,45 рази
Нічний підйом ДАТ,	M=0,29 0 (0;0)	M=1,45 0 (0;0)	0,001	В 4 рази
Індекс гіпертензії САТ за день, ум.од.	M=31,88 22 (5;48)	M=36,57 22 (9;60)	0,467	
Індекс гіпотензії САТ за день, ум.од.	M=2,64 0 (0;2)	M=2,47 0 (0;3)	0,145	
Індекс гіпертензії САТ за ніч, ум.од.	M=41,52 32 (14;71)	M=51,17 54 (16;85)	0,950	
Індекс гіпертензії ДАТ за день, ум.од.	M=14,38 5 (1;26)	M=18,67 10 (1;21)	0,193	
Індекс гіпотензії ДАТ за день, ум.од.	M=8,51 3 (0;10)	M=6,87 3 (0;11)	0,042	-19,3 %

Продовження таблиці 3.9

1	2	3	4	5
Індекс гіпертензії ДАТ за ніч, ум.од.	M=15,45 5 (0;21)	M=22,48 8 (0;23)	0,120	
Індекс гіпотензії ДАТ за ніч, ум.од.	M=5,32 0 (0;4)	M=4,14 0 (0;0)	0,420	
Варіабельність САТ за день, мм рт. ст.	13,00±3,80	13,95±4,26	0,831	
Варіабельність САТ за ніч, мм рт. ст.	12,69±3,63	11,41±4,41	0,831	
Варіабельність ДАТ за день, мм рт. ст.	10,34±3,41	9,91±2,97	0,942	
Варіабельність ДАТ за ніч, мм рт. ст.	9,78±4,02	8,86±3,72	0,942	
ПАТ за день, мм рт. ст.	55,08±8,62	57,33±11,88	0,396	
ПАТ за ніч, мм рт. ст.	51,61±7,84	55,48±13,71	0,291	
Відсоток перевищення САТ за добу, %	M=36,65 28 (12;54)	M=39,73 30 (17;51)	0,374	
Відсоток перевищення САТ за день, %	M=36,16 22 (8;43)	M=36,54 22 (12;62)	0,932	
Відсоток перевищення САТ за ніч, %	M=45,25 38 (19;71)	M=51,16 58 (18;80)	0,663	
Відсоток перевищення ДАТ, за добу %	M=15,68 7 (2;24)	M=20,53 13 (4;25)	0,205	
Відсоток перевищення ДАТ за день, %	M=15,08 6 (2;25)	M=20,03 15 (3;21)	0,435	

Продовження таблиці 3.9

1	2	3	4	5
Відсоток перевищення ДАТ за ніч, %	M=20,32 7 (0;29)	M=23,11 12 (0;29)	0,808	
ІЧ САТ за добу, %	M=35,61 28 (11;58)	M=41,56 35 (16;52)	0,615	
ІЧ САТ за день, %	M=34,32 23 (5;52)	M=37,13 21 (11;60)	0,046	+8,5 %
ІЧ САТ ніч, %	M=41,77 31 (12;73)	M=51,24 54 (16;82)	0,474	
ІЧ ДАТ за добу, %	M=14,91 6 (2;24)	M=20,21 11 (3;29)	0,959	
ІЧ ДАТ за день, %	M=14,70 5 (1;27)	M=19,34 10 (2;21)	0,435	
ІЧ ДАТ за ніч, %	M=15,63 4 (0;22)	M=22,45 8 (0;23)	0,826	

За показниками відсотків перевищення САТ та ДАТ за добу, за день та за ніч хворі на ГХ із супутнім СГ та без нього вірогідно не розрізнялись. За всіма індексами часу САТ та ДАТ хворі на ГХ із та без СГ були співставні, проте індекс часу САТ за день у хворих на ГХ із супутнім СГ був достовірно більшим на 8,5 % ($p < 0,05$), ніж у хворих на ГХ без СГ.

Хворі на ГХ із супутнім СГ не відрізнялись від хворих на ГХ за питомою вагою профілів систолічного АТ (табл. 3.10): dipper (47 % проти 45 %, $p = 0,8452$), non-dipper (34 % проти 36 %, $p = 0,8389$), over-dipper (6 % проти 13 %, $p = 0,2815$), night-picker (13 % проти 6 %, $p = 0,2060$).

Таблиця 3.10. Розподіл хворих за добовими профілями САТ

Тип добового профілю САТ	Група практично здорових осіб, n=16	Група хворих на ГХ, n=92	Група хворих на ГХ з СГ, n=32	Р Хворі на ГХ проти практично здорових осіб	Р Хворі на ГХ+СГ проти практично здорових осіб	Р Хворі на ГХ проти хворих на ГХ+СГ
dipper	87 % (n=14)	45 % (n=41)	47 % (n=15)	0,0025	0,0104	0,8452
non-dipper	13 % (n=2)	36 % (n=33)	34 % (n=11)	0,0729	0,1292	0,8389
over-dipper	0 % (n=2)	13 % (n=12)	6 % (n=2)	0,1291	0,3225	0,2815
night-picker	0 % (n=2)	6 % (n=6)	13 % (n=4)	0,3168	0,1381	0,2060

В той же час, хворі на ГХ мали практично вдвічі меншу частку осіб з добовим профілем систолічного АТ dipper (45 % проти 87 %, $p=0,0025$), і тенденцію до збільшення частки non-dipper (36 % проти 13 %, $p=0,0729$), ніж практично здорові особи (табл. 3.10, рисунок 3.5, 3.6). На відміну від останніх хворі на ГХ характеризувались появою несприятливих добових профілів систолічного АТ, а саме over-dipper (13 % проти 0 %, $p=0,1291$) та night-picker (6 % проти 0 %, $p=0,3168$).

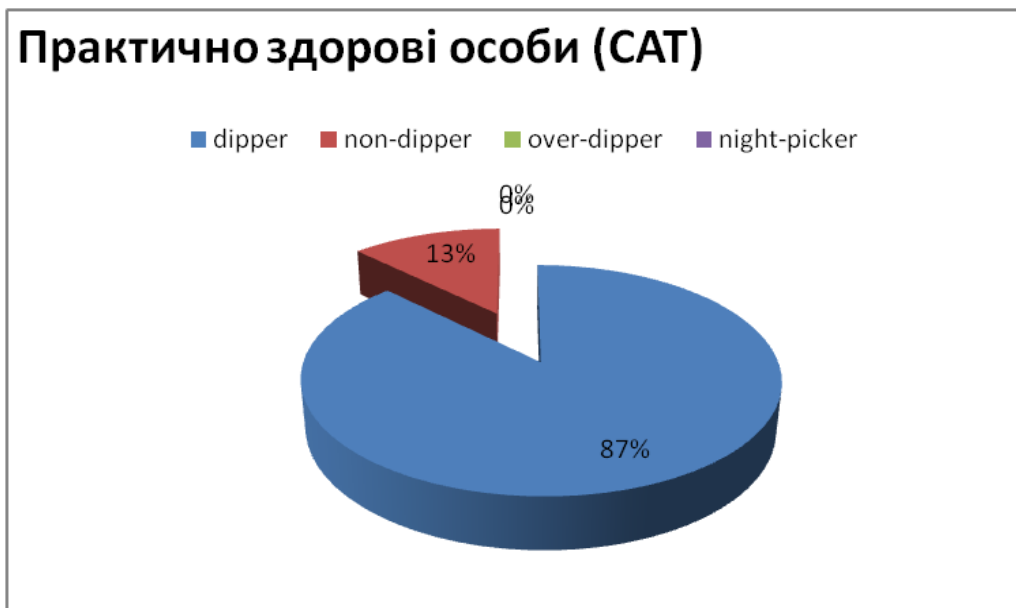


Рисунок 3.5 - Розподіл практично здорових осіб за добовим профілем систолічного АТ.

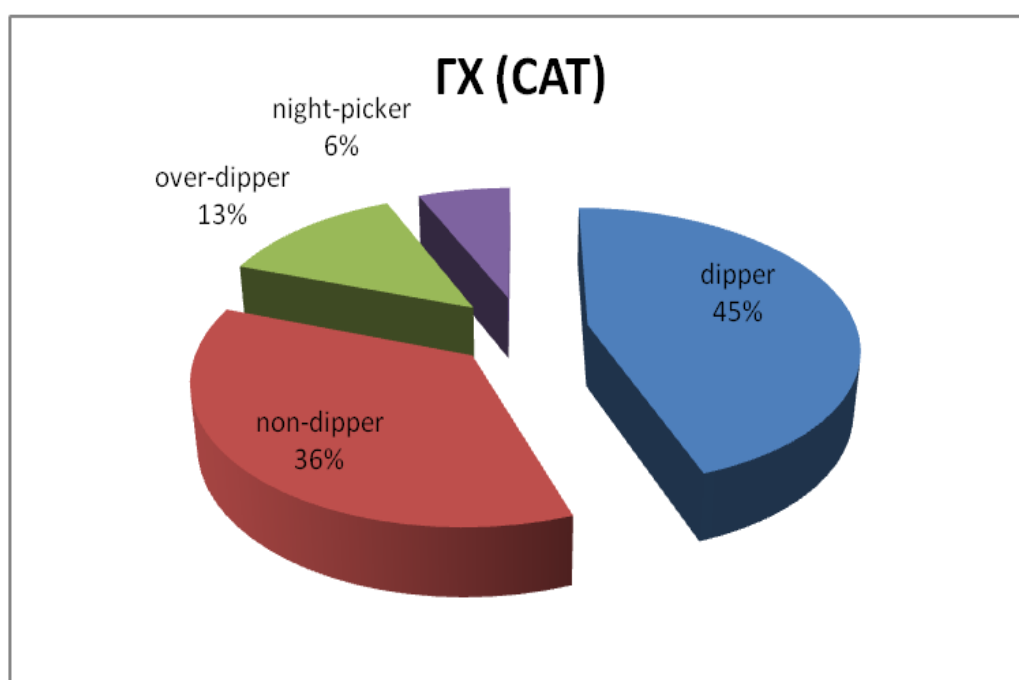


Рисунок 3.6 - Розподіл хворих на ГХ за добовим профілем систолічного АТ.

Хворі на ГХ з СГ також мали практично вдвічі меншу частку осіб з добовим профілем систолічного АТ dipper (47 % проти 87 %, $p=0,0104$), і тенденцію до збільшення частки non-dipper (34 % проти 13 %, $p=0,1292$),

ніж практично здорові особи (табл. 3.10, рисунок 3.7). На відміну від практично здорових осіб хворі на ГХ з СКГ характеризувались появою несприятливих добових профілів систолічного АТ, а саме over-dipper (6 % проти 0 %, $p=0,3225$) та night-picker (13 % проти 0 %, $p=0,1381$).

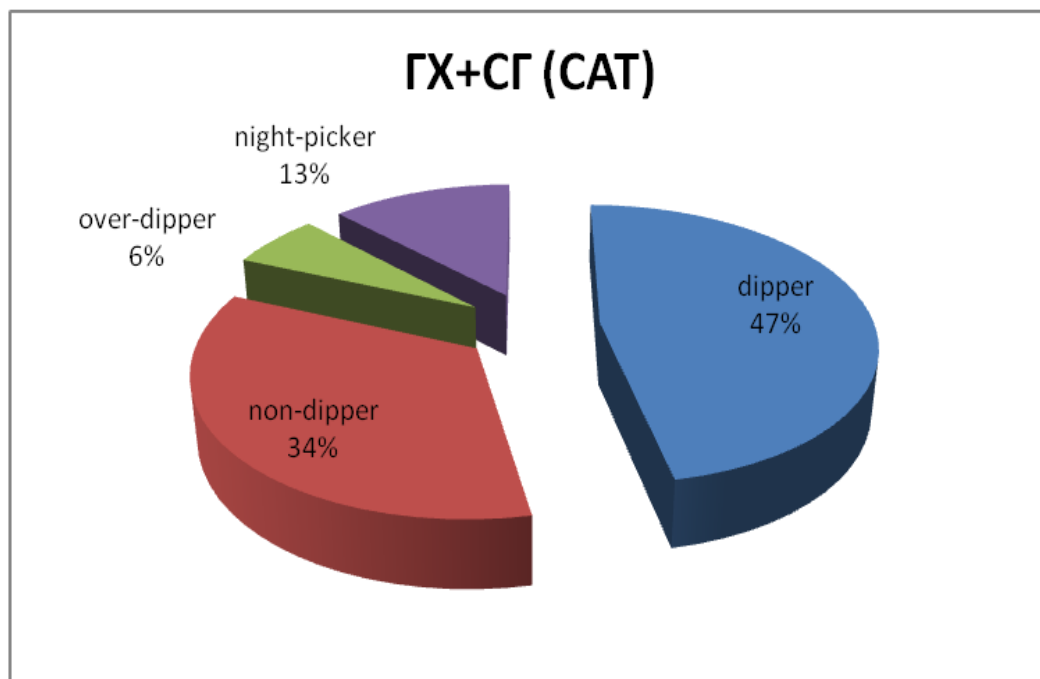


Рисунок 3.7 - Розподіл хворих на ГХ з СКГ за добовим профілем систолічного АТ.

Гіпертензивні хворі із супутнім СГ також не відрізнялись від хворих на ГХ за питомою вагою профілів діастолічного АТ (табл. 3.11): dipper (47 % проти 40 %, $p=0,4906$), non-dipper (25 % проти 33 %, $p=0,4007$), over-dipper (19 % проти 21 %, $p=0,8096$), night-picker (9 % проти 6 %, $p=1,000$).

Таблиця 3.11. Розподіл за добовими профілями ДАТ

Тип добового профілю ДАТ	Група практично здорових осіб, n=16	Група хворих на ГХ, n=92	Група хворих на ГХ з СГ, n=32	Р Хворі на ГХ проти практ. здор. осіб	Р Хворі на ГХ+СГ проти практ.здор. осіб	Р Хворі на ГХ проти хворих на ГХ+СГ
dipper	69 % (n=11)	40 % (n=37)	47 % (n=15)	0,0334	0,1559	0,4906
non-dipper	0 % (n=0)	33 % (n=30)	25 % (n=8)	0,0078	0,0336	0,4007
over-dipper	31 % (n=5)	21 % (n=19)	19 % (n=6)	0,3785	0,3566	0,8096
night-picker	0 % (n=0)	6 % (n=6)	9 % (n=3)	0,2145	0,2221	1,000

Хворі на ГХ мали в 1,7 рази вірогідно меншу частку осіб з добовим профілем діастолічного АТ dipper (40 % проти 69 %, $p=0,0334$), істотне збільшення на третину частки non-dipper (33 % проти 0 %, $p=0,0078$), та тенденцію до зниження відсотка over-dipper (21 % проти 31 %, $p=0,3785$), ніж практично здорові особи (табл. 3.11., рисунок 3.8., 3.9)



Рисунок 3.8 - Розподіл практично здорових осіб за добовим профілем діастолічного АТ.

На відміну від практично здорових осіб хворі на ГХ характеризувались появою несприятливого добового профілю діастолічного АТ - night-picker (6 % проти 0 %, $p=0,2145$).

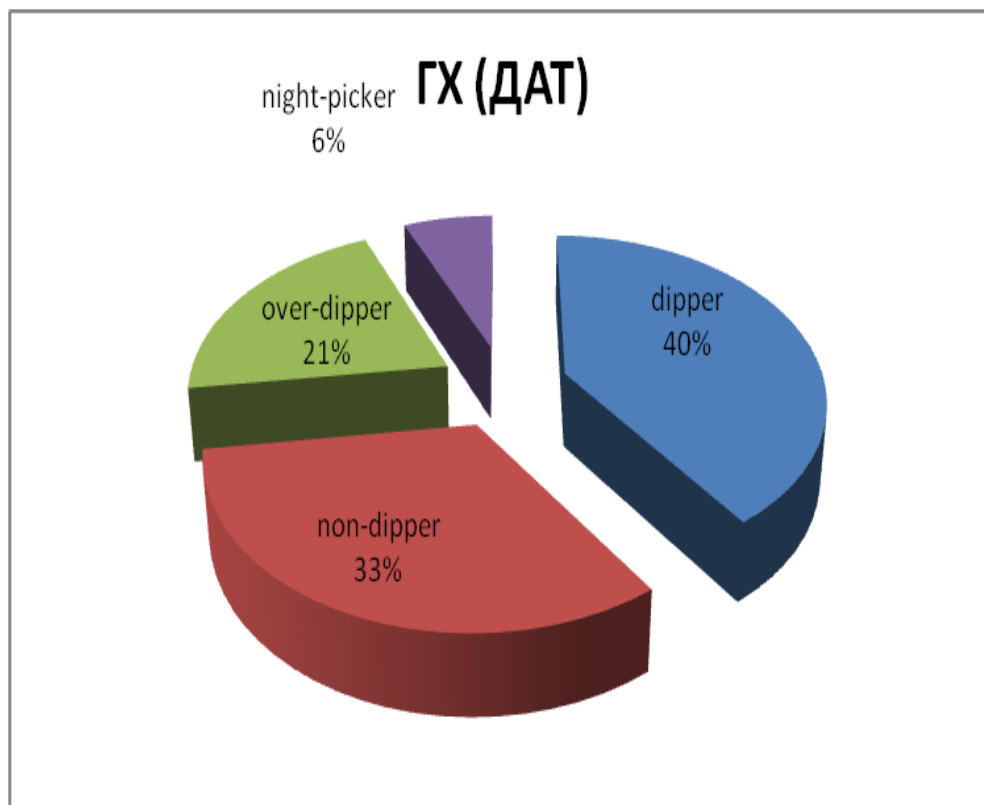


Рисунок 3.9 - Розподіл хворих на ГХ за добовим профілем діастолічного АТ.

Хворі на ГХ з СГ мали істотне збільшення частки осіб з добовим профілем діастолічного АТ non-dipper (25 % проти 0 %, $p=0,0336$) за рахунок тенденції до зменшення частки dipper (47 % проти 69 %, $p=0,1559$), ніж практично здорові особи (табл. 3.11., рисунок 3.8, 3.9). На відміну від практично здорових осіб у хворих на ГХ з СКГ реєструвалась тенденція до зниження питомої ваги осіб з добовим профілем діастолічного АТ over-dipper (19 % проти 21 %, $p=0,3566$) та тенденція до збільшення відсотка night-picker (9 % проти 0 %, $p=0,2221$).

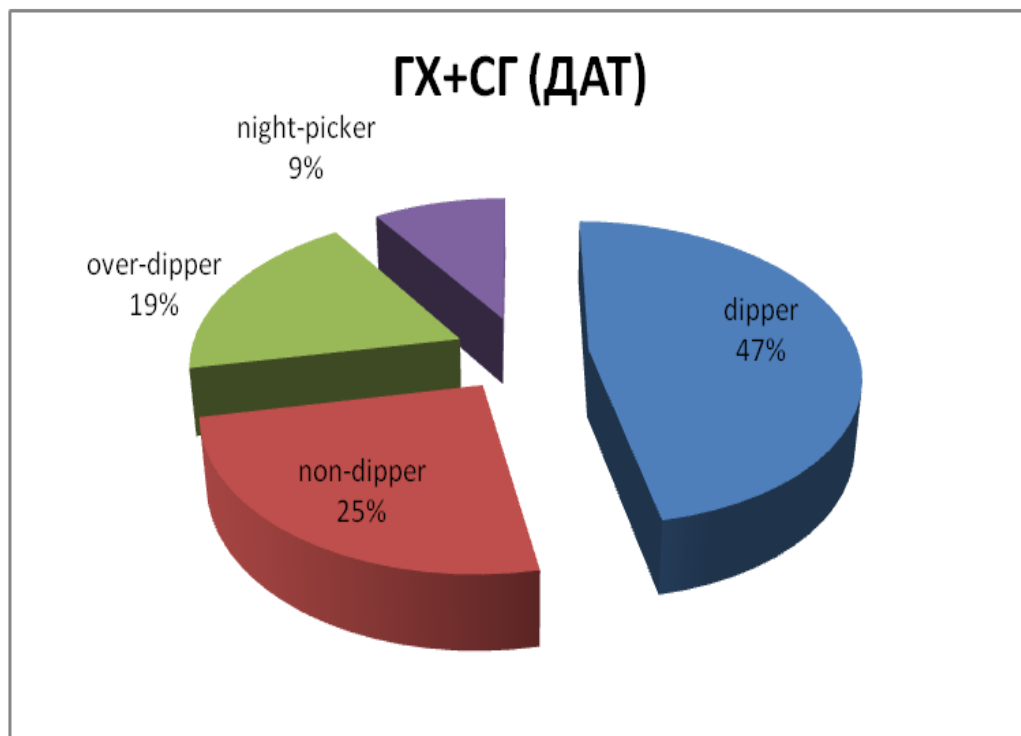


Рисунок 3.10 - Розподіл хворих на ГХ з СГ за добовим профілем діастолічного АТ.

Отже, хворі на ГХ із супутнім СГ не відрізнялись від хворих на ГХ за питомою вагою профілів систолічного та діастолічного АТ.

Хворі на ГХ з СГ мали практично вдвічі меншу частку осіб з добовим профілем *dipper* систолічного АТ (47 % проти 87 %, $p=0,0104$), та істотне збільшення частки осіб з добовим профілем *non-dipper* діастолічного АТ (25 % проти 0 %, $p=0,0336$), ніж практично здорові особи.

Хворі на ГХ також мали практично вдвічі меншу частку осіб з добовим профілем *dipper* систолічного АТ (45 % проти 87 %, $p=0,0025$), в 1,7 рази вірогідно меншу частку осіб з добовим профілем *dipper* діастолічного АТ (40 % проти 69 %, $p=0,0334$), та істотне збільшення на третину частки *non-dipper* діастолічного АТ (33 % проти 0 %, $p=0,0078$), ніж практично здорові особи.

3.4 Вплив субклінічного гіпотиреозу на параметри сльозопродукції у хворих на ГХ

Слід зауважити, що передумовою для використання параметрів сльозопродукції у діагностиці гіпотиреозу стали знайдені нами роботи, у котрих обговорюється вплив гіпофункції щитоподібної залози на виділення сльорної рідини [105-115]. У наведених джерелах розглянуто клініку синдрому «сухого ока», частково пояснено механізми, котрі викликають зниження сльозовиділення та характеристик сльозної рідини при гіпотиреозі. Велике значення надається ролі рецепторів до тиреоїдних гормонів, що знаходяться у тканинах ока. Наша практика вказує на те, що клінічні прояви СГ є мінімальними, останній частіше є лабораторним феноменом, і лише маніфестні форми можуть супроводжуватися симптомами, помітними клініцисту. Нами не виявлено також зростання суб'єктивних проявів, що характерні для синдрому «сухого ока» при СГ.

Варто зазначити, що одним з критеріїв діагностики синдрому «сухого ока» при офтальмологічному обстеженні є значення тесту Ширмера менше 10 мм. [105]. Нами застосовувалися тест-смужки для визначення сльозопродукції (постановка за нижнюю повіку на 5 хвилин). У нашому дослідженні отримано граничне значення тесту Ширмера менше 13 мм, проте воно стосується хворих (переважно жінок) на ГХ із супутнім СГ.

Отже, середні значення рівнів ТТГ в групах хворих на ГХ з еутиреозом та СГ склали $1,98 \pm 0,82$ та $7,12 \pm 2,96$ мкОД\мл ($p=0,0001$), середні значення тесту Ширмера $20,02 \pm 8,8$ мм та $8,45 \pm 7,66$ мм ($p=0,0001$) відповідно, а отримана різниця показників мала високу достовірність (табл.3.12, рис. 3.11).

Таблиця 3.12. Середні значення рівнів ТТГ та показників тесту Ширмера у досліджуваних групах хворих ($M \pm SD$).

Показник, одиниці вимірювань	ГХ+СГ- n=71	ГХ+СГ+ n=31	p Whitney U Test
Ширмер, мм.	20,02 \pm 8,8	8,45 \pm 7,66	0,0001
ТТГ, мкОД\мл	1,98 \pm 0,82	7,12 \pm 2,96	0,0001

Примітка: (ГХ+СГ-) – група хворих на ГХ без СГ; (ГХ+СГ+) – група хворих на ГХ із супутнім СГ.

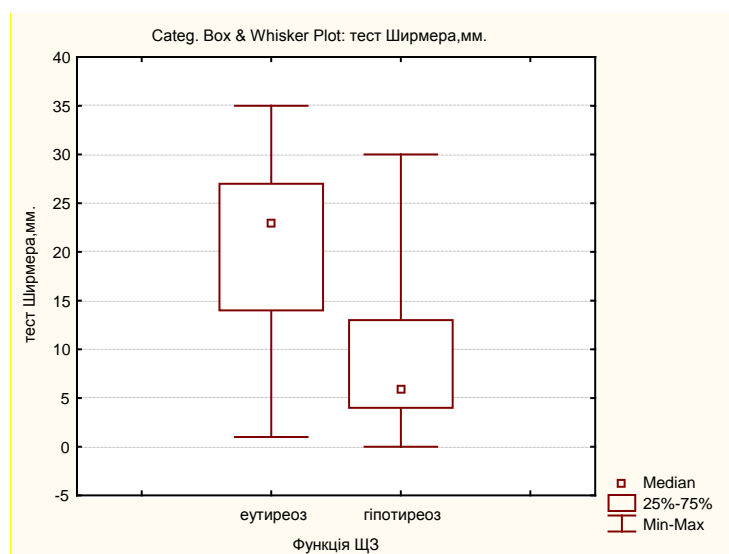


Рисунок 3.11 - Медіана, кватильні (25 % та 75 %), мінімальні та максимальні значення тесту Ширмера у хворих на ГХ без та з СГ. Код еутиреоз - група хворих на ГХ без СГ , код гіпотиреоз – група хворих на ГХ із супутнім СГ.

Подальший ROC-аналіз визначив точку розподілу для показника тесту Ширмера. Критичним значенням виявилось 13 мм (чутливість 93,7 %, специфічність 69,6 %, AUC 0,853; 95 % ДІ 0,703-0,945; $p=0,0001$); (рис.3.12).

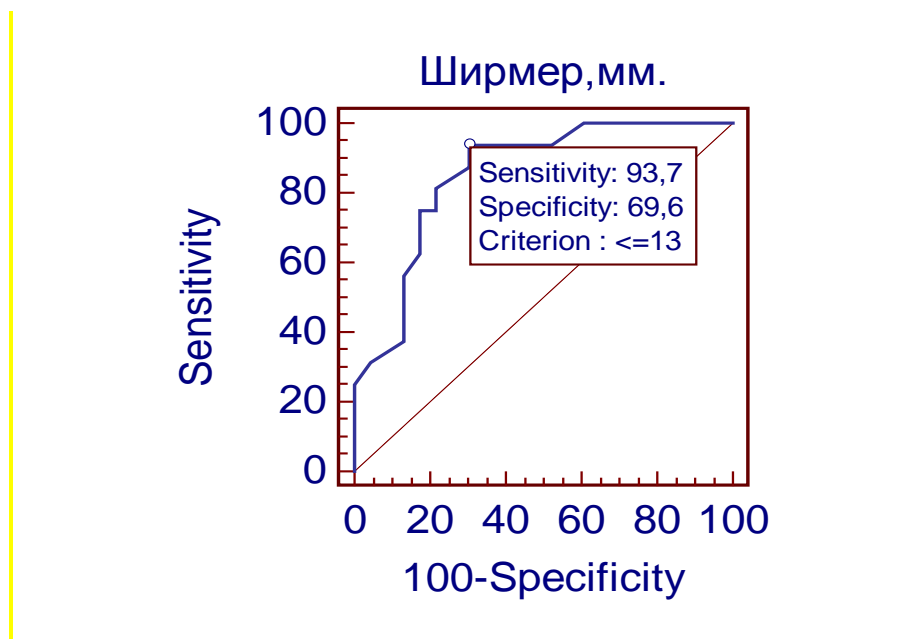


Рисунок 3.12 - Точка розподілу показника тесту Ширмера за даними ROC-аналізу.

Результати уніваріантного логістичного регресійного аналізу довели, що у хворих на ГХ результати тесту Ширмера ≤ 13 мм збільшують шанси СГ у 21,44 рази (95 % ДІ 6,57 - 69,99; $p=0,0001$).

Проте, будь який регресійний аналіз передбачає, що одна із змінних є залежною, а інша незалежною. Складно уникнути помилкових висновків через визначення категорії досліджуваних змінних. Тому, для порівняння двох методів діагностики СГ ми використали статистику Bland-Altman. Результати порівняння двох методів діагностики СГ (за рівнем ТТГ та за результатами тесту Ширмера) наведено на рис.5.

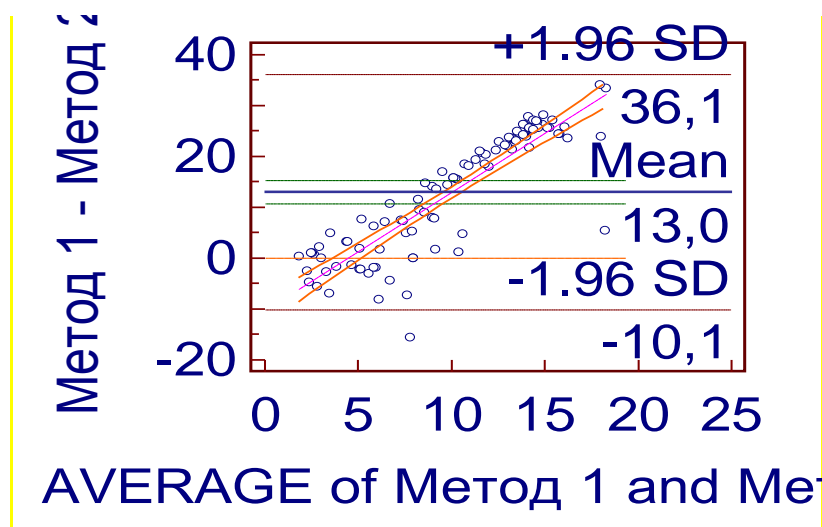


Рисунок 3.13 - Діаграма розсіювання або графік Тюки різниця-середнє (Plot differences), на якому по осі X неведено середнє значення для двох методів в одному дослідженні, а по Y – різниця значень в одному дослідженні. Додаткові дві лінії на графіку відповідають середній різниці плюс/мінус 1,96* стандартного відхилення, що вказує на очікуваний розкид різниці значень двох вимірювань.

Діаграма розсіювання або графік Тюки свідчать про високу узгодженість показників вмісту ТТГ та даних тесту Ширмера. На рис. 5 зображені різниці часток для кожного усередненого значення показників. Середня різниця між вимірами дорівнює -13,0, що свідчить про відсутність систематичної розбіжності, а стандартне відхилення різниць склало від -10,1 до +36,1, що значно менше самих значень. До того ж, відсутня залежність різниці вимірів від величини показників.

Отже, вимірювання, отримані обома способами, добре узгоджуються між собою, а запропонований метод діагностики СГ з використанням експрес-тесту Ширмера можливо та доцільно застосовувати як

скринінговий метод виявлення зниженої функції щитоподібної залози.
Результати розділу висвітлено у опублікованих працях [140-149].

РОЗДІЛ 4

РЕЗУЛЬТАТИ ЛІКУВАННЯ

4.1 Вплив статинотерапії на серцево-судинне ремоделювання при артеріальній гіпертензії, поєднаній з субклінічним гіпотиреозом

У хворих на ГХ без супутнього СГ під впливом лише антигіпертензивної терапії без додавання статинів не відбулося вірогідних змін діастолічного розміру лівого передсердя ($p=0,503$), кінцевого діастолічного ($p=0,181$) та систолічного ($p=0,431$) розмірів лівого шлуночка, залишилася на вихідному рівні фракція викиду лівого шлуночка ($p=0,300$).

В той же час, спостерігалось вірогідне зниження відносної товщини стінки лівого шлуночка на 9,5 % ($p=0,048$) з $0,42\pm 0,07$ до $0,38\pm 0,06$ на тлі тенденції до зниження товщини міжшлуночкової перетинки з $0,94\pm 0,19$ см до $0,87\pm 0,17$ см ($p=0,275$), та товщини задньої стінки лівого шлуночка з $1,03\pm 0,18$ см до $0,95\pm 0,18$ см ($p=0,124$). Індекс маси міокарда лівого шлуночка зменшився з 106 ± 31 г/м² до $97\pm 27,00$ г/м², проте невірогідно ($p=0,395$). Достовірно зменшилась на 12 % ($p=0,022$) товщина вільної стінки правого шлуночка з $0,25\pm 0,08$ см до $0,22\pm 0,04$ см.

Цілком очікуваним результатом у хворих на ГХ без супутнього гіпотиреозу стала відсутність змін діастолічного наповнення лівого шлуночка на тлі антигіпертензивної терапії без додавання статинів через відсутність вірогідних змін індексу маси міокарда, кінцевих діастолічного і систолічного розмірів та фракції викиду лівого шлуночка. Так, показник відношення швидкостей раннього наповнення лівого шлуночка до систоли лівого передсердя (E/A) практично не змінився ($0,83\pm 0,31$ до лікування та $0,85\pm 0,25$ через рік лікування, $p=0,511$).

Дещо меншим став кінцевий діастолічний тиск в порожнині лівого шлуночка наприкінці лікування, про що свідчить тенденція до зниження відношення швидкостей раннього наповнення лівого шлуночка та руху медіального фіброзного кільця (E/e') з $6,58, \pm 2,65$ до $5,71 \pm 1,80$ ($p=0,353$).

Нормальний профіль наповнення лівого шлуночка був у 9 % ($n=2$) хворих на ГХ без СГ до лікування, а через рік лікування у 14 % ($n=3$), різниця статистично недостовірна ($p=0,6059$). Наповнення лівого шлуночка за типом порушення релаксації до лікування спостерігалось у 82 % ($n=18$), через рік лікування у 86 % ($n=19$), різниця також невірогідна. Псевдонормальний профіль діастолічного наповнення лівого шлуночка до лікування реєструвався у 9 % ($n=2$) хворих, а через рік терапії у жодного хворого на ГХ без СГ не було зафіксовано такого типу наповнення, різниця також статистично невірогідна ($p=0,1573$). У жодного хворого не було зареєстровано рестриктивного профілю наповнення лівого шлуночка до та після лікування.

Трансклапанні градієнти тиску суттєво не змінилися. Середній тиск в легеневій артерії мав тенденцію до зниження з $15,98 \pm 6,16$ мм рт. ст. до $13,5 \pm 4,28$ мм рт. ст. ($p=0,248$).

Аналіз типів геометрії лівого шлуночка також не виявив суттєвих змін під впливом терапії розподілу хворих з гіпертрофією та ремоделюванням. До лікування кількість хворих на ГХ з нормальною геометрією лівого шлуночка становила 41 % ($n=9$), а через рік лікування збільшилась до 55 % ($n=12$), проте невірогідно ($p=0,3580$). Кількість хворих з концентричною гіпертрофією зменшилась через рік лікування з 27 % ($n=6$) до 14 % ($n=3$), але також невірогідно ($p=0,2916$). Відсоток хворих з ексцентричною гіпертрофією лівого шлуночка до лікування складав 18 % ($n=4$), а після 27 % ($n=6$), різниця статистично невірогідна ($p=0,4787$). Концентричне ремоделювання лівого шлуночка до лікування

спостерігалось у 14 % (n=3) хворих на ГХ без СГ, а через рік лікування у 5 % (n=1).

Судинне ремоделювання у хворих даної групи характеризувався тенденцією до зменшення товщини інтима-медіального комплексу правої (0,704±0,157 проти 0,684±0,157, p=0,698) та лівої (0,701±0,169 проти 0,688±0,156, p=0,814) загальних сонних артерій.

Зміни структурно-геометричних та функціональних показників серця у хворих на ГХ без супутнього субклінічного гіпотиреозу під впливом антигіпертензивної терапії із додаванням статинів характеризувалися вірогідним зниженням показника індексу маси міокарда лівого шлуночка на 10 % (p=0,013) з 113,00±15,00 г/м² до 101,00±15,00 г/м², переважно за рахунок зменшення товщини міжшлуночкової перетинки на 7 % (p=0,047) з 1,00±0,12 см до 0,93±0,10 см. Відносна товщина стінки лівого шлуночка знизилась на 14,6 % (p=0,045) з 0,41±0,1 до 0,35±0,09.

Попри достовірне зниження ІММЛШ статистично вірогідних змін типів геометрії лівого шлуночка не відбулося і в цій групі хворих. Нормальна геометрія лівого шлуночка до лікування зустрічалася у 24 % (n=5) хворих, через рік спостереження у 29 % (n=6) хворих; (p=0,7115). Концентричне ремоделювання лівого шлуночка до лікування було у 5 % (n=1) хворих, а через рік у 14 % (n=3), різниця статистично невірогідна, (p=0,3259).

Концентрична гіпертрофія лівого шлуночка зустрічалася у 43 % (n=9) хворих до лікування, а через рік спостереження у 24 % (n=5), різниця також статистично невірогідна, (p=0,1995). Ексцентрична гіпертрофія до лікування реєструвалась у 29 % (n=6) хворих, а через рік терапії у 33 % (n=7), різниця статистично недостовірна, (p=0,7807).

Не дивлячись на достовірне зменшення індексу маси міокарда лівого шлуночка також не відбулося вірогідного покращення діастолічного наповнення лівого шлуночка. Залишились на одному рівні відношення E/e' ($7,00 \pm 2,86$ проти $6,60 \pm 2,46$, $p=0,597$) та E/A ($0,80 \pm 0,30$ проти $0,90 \pm 0,29$, $p=0,131$).

Нормальний профіль діастолічного наповнення лівого шлуночка до лікування спостерігався у 10 % ($n=2$) хворих, через рік лікування у 14 % ($n=3$), різниця статистично недостовірна ($p=0,6921$). Наповнення лівого шлуночка за типом «порушення релаксації» до лікування реєструвалось у 81 % ($n=17$) і не змінилося через рік терапії. Хворих з «псевдонормальним» типом наповнення лівого шлуночка до лікування було 10 % ($n=2$), а через рік спостереження 5 % ($n=1$), різниця статистично невірогідна ($p=0,5420$). Хворих з «рестриктивним» наповненням лівого шлуночка не було.

Вірогідних змін діастолічного розміру лівого передсердя ($p=0,421$), кінцевого діастолічного розміру лівого шлуночка ($p=0,589$), кінцевого систолічного лівого шлуночка ($p=0,706$), фракції викиду лівого шлуночка ($p=0,990$) не спостерігалось.

Вплив статинотерапії на судинне ремоделювання у хворих даної групи характеризувався тенденцією до зменшення товщини інтима-медіального комплексу правої ($0,786 \pm 0,296$ проти $0,747 \pm 0,200$, $p=0,571$) та лівої ($0,790 \pm 0,286$ проти $0,677 \pm 0,199$, $p=0,178$) загальних сонних артерій.

Вплив антигіпертензивної терапії з додаванням статинів на структурно-геометричні та функціональні показники серця у хворих на ГХ із супутнім гіпотиреозом. Під впливом довготривалої антигіпертензивної терапії впродовж року з додаванням статинів у хворих на ГХ з супутнім СГ не відбулося вірогідної зміни розмірів порожнин лівого передсердя та обох шлуночків.

Розмір лівого передсердя до лікування становив $4,13 \pm 0,48$ см, після $4,30 \pm 0,78$ см, ($p=0,617$). Кінцевий діастолічний розмір лівого шлуночка до лікування складав $5,10 \pm 0,60$ см, через рік терапії $5,04 \pm 0,57$ см, ($p=0,751$). Кінцевий систолічний розмір лівого шлуночка до початку лікування становив $3,11 \pm 0,38$ см, а після $3,06 \pm 0,45$ см, ($p=0,720$). Діастолічний розмір правого шлуночка до лікування становив $1,85 \pm 0,60$ см, після року спостереження $2,01 \pm 0,47$ см, зміни статистично невірогідні ($p=0,281$).

Відсутність змін кінцевого діастолічного та систолічного розмірів порожнини лівого шлуночка очікувано не привело до статистично вірогідних ($p=0,262$) змін його фракції викиду наприкінці річного періоду спостереження (до лікування $68,84 \pm 5,43$ %, після $67,13 \pm 5,45$ %).

Не спостерігалось достовірних змін товщин міжшлуночкової перетинки та задньої стінки лівого шлуночка. До початку лікування ТМШПд була $1,00 \pm 0,19$ см, після стала $1,04 \pm 0,20$ см, різниця невірогідна ($p=0,460$). ТЗСЛШд до лікування становила $1,04 \pm 0,19$ см, після $1,02 \pm 0,70$ см, різниця також невірогідна ($p=0,632$).

Через відсутність вірогідних змін розмірів порожнини лівого шлуночка та його стінок, не відбулося суттєвих змін відносної товщини стінки (до лікування $0,41 \pm 0,07$, після $0,41 \pm 0,07$, $p=0,871$), а також індексу маси міокарда (до лікування $122,29 \pm 37,36$ г/м², після $118,00 \pm 31,00$ г/м², $p=0,849$).

Питома вага хворих з ексцентричною гіпертрофією лівого шлуночка через рік лікування збільшилась з 32 % ($n=10$) до 39 % ($n=12$); ($p=0,5668$), з концентричною гіпертрофією зменшилась з 42 % ($n=13$) до 39 % ($n=12$); ($p=0,8107$), з нормальною геометрією лівого шлуночка - з 19 % ($n=6$) до 16 % ($n=15$); ($p=0,7570$), проте всі зміни не досягли межі статистичної вірогідності. Кількість хворих на ГХ із супутнім СГ з ознаками

концентричного ремоделювання лівого шлуночка залишилась незмінною – до лікування 6 % (n=2), після 6 % (n=2).

Аналіз показників діастолічної функції лівого шлуночка не виявив достовірного впливу антигіпертензивної терапії з додаванням статинів у хворих на ГХ із супутнім СГ на рівень кінцевого діастолічного тиску (E/E' до лікування $7,98 \pm 2,7$, після лікування $8,04 \pm 2,46$; $p=0,871$), на відношення швидкості раннього наповнення лівого шлуночка до швидкості передсердної систоли (E/A до лікування $0,86 \pm 0,32$, після лікування $0,81 \pm 0,28$; $p=0,545$), на середній тиск в легеневій артерії (до лікування $16,29 \pm 5,08$, після лікування $15,81 \pm 4,98$; $p=0,686$).

Дослідження типів діастолічного наповнення лівого шлуночка в динаміці виявило зменшення питомої ваги хворих з «нормальним» профілем наповнення лівого шлуночка з 10 % (n=3) до 6 % (n=2); ($p=0,5638$), з «псевдонормальним» наповненням з 19 % (n=6) до 16 % (n=5); ($p=0,7570$), та збільшення відсотка хворих з наповненням лівого шлуночка за типом «порушення релаксації» з 71 % (n=22) до 77 % (n=24), ($p=0,5922$). Жодного хворого з рестриктивним наповненням лівого шлуночка не було зареєстровано.

Трансклапанні пікові градієнти тиску також вірогідно не змінилися під впливом лікування: трансмітральний ($p=0,587$), трансортальний ($p=0,563$), транстрикуспідальний ($p=0,509$), транспульмональний ($p=0,256$).

Вплив статинотерапії на судинне ремоделювання у хворих даної групи характеризувався тенденцією до зменшення товщини інтима-медіального комплексу правої ($0,769 \pm 0,276$ проти $0,701 \pm 0,222$, $p=0,512$) та лівої ($0,759 \pm 0,185$ проти $0,745 \pm 0,179$, $p=0,978$) загальних сонних артерій.

4.2 Вплив статинотерапії на електричні властивості міокарда передсердь та шлуночків у хворих на гіпертонічну хворобу поєднану із субклінічним гіпотиреозом

Зміни пізніх потенціалів передсердь та шлуночків у хворих на ГХ без супутнього субклінічного гіпотиреозу під впливом антигіпертензивної терапії без додавання статинів.

У хворих на ГХ без супутнього СГ під впливом лікування впродовж року антигіпертензивними препаратами без додавання статинів спостерігалось зниження максимальної тривалості фільтрованого зубця Р зі $150,36 \pm 41,86$ мс до $136,91 \pm 19,89$ мс, ($p=0,176$), без змін середньої тривалості фільтрованого зубця Р (до лікування $115,91 \pm 9,28$ мс, після лікування $114,05 \pm 11,07$ мс, $p=0,573$). Величина Р total була вище рекомендованих значень до лікування у $35,00 \pm 28,83$ % хворих, та у $26,86 \pm 28,13$ % хворих після року терапії, ($p=0,209$). Тобто зміни фільтрованого зубця Р під впливом лікування характеризувалися тенденцією до зменшення його тривалості та питомої ваги пацієнтів з величиною Р total, що перевищує критичні значення.

Значення максимальної середньоквадратичної амплітуди зубця Р за останні 20 мс у хворих на ГХ без супутнього СГ суттєво не змінилося під впливом лікування ($6,14 \pm 1,17$ мкВ до лікування, $6,2 \pm 1,48$ мкВ після лікування, ($p=0,888$)), а також середньої середньоквадратичної амплітуди зубця Р за останні 20 мс ($3,79 \pm 0,52$ мкВ до лікування, $3,93 \pm 0,74$ мкВ після лікування, ($p=0,432$)). В той же час спостерігалось вірогідне збільшення показника мінімальної середньоквадратичної амплітуди зубця Р за останні 20 мс з $1,85 \pm 0,72$ мкВ до $2,29 \pm 0,73$ мкВ, ($p=0,049$). Значення RMS20 менше 3,5 мкВ до лікування реєструвалися у $43,41 \pm 27,23$ % хворих, а після року терапії у $35,32 \pm 28,82$ % пролікованих пацієнтів, проте ця різниця не вірогідна ($p=0,348$).

Аналіз питомої ваги пацієнтів з наявними пізніми передсердними потенціалами встановив, що до початку терапії 100 % (n=22) хворих на ГХ без супутнього СГ мали пізні потенціали передсердь. Через рік лікування антигіпертензивними препаратами без додавання статинів питома вага хворих з наявними пізніми потенціалами передсердь вірогідно знизилась до 73 % (n=16) (p=0,0106). Критеріями наявності пізніх потенціалів передсердь ми вважали $P_{total} \geq 120$ мс, $RMS_{20} < 3,5$ мкВ.

Зменшення частоти реєстрації пізніх потенціалів передсердь супроводжувалось тенденцією до зниження кількості надшлуночкових екстрасистол з 14(4;22) до 8,5(4;15); p=0,221.

При аналізі показників процесів деполяризації шлуночків до та після лікування антигіпертензивними препаратами без додавання статинів у хворих на ГХ без супутнього СГ встановлено недостовірне скорочення тривалості фільтрованого комплексу QRS (TotalQRS): максимальної тривалості фільтрованого комплексу QRS з $93,65 \pm 8,34$ мс до $91,75 \pm 7,67$ мс, (p=0,491), мінімальної тривалості фільтрованого комплексу QRS з $80,32 \pm 6,29$ мс до $77,5 \pm 8,02$ мс (p=0,249), середньої тривалості фільтрованого комплексу QRS з $87,51 \pm 7,59$ мс до $85,82 \pm 7,78$ мс (p=0,588). Показники RMS40 та LAS40 у хворих на ГХ без супутнього СГ не мали вірогідної різниці до та після лікування: Відсоток хворих у яких значення RMS40 та LAS40 виходили за межі референтних значень до та після лікування також достовірно не змінився.

На відміну від пізніх потенціалів передсердь вірогідної різниці в частоті реєстрації пізніх потенціалів шлуночків до та після року лікування у хворих на ГХ без супутнього СГ нами не виявлено – до лікування пізні потенціали шлуночків мав 41 % (n=9) хворих, а після лікування - 45 % (n=10), різниця статистично недостовірна (p=0,790).

Зміни пізніх потенціалів передсердь та шлуночків у хворих на ГХ без супутнього субклінічного гіпотиреозу під впливом антигіпертензивної терапії з додаванням статинів.

У хворих на ГХ без супутнього СГ під впливом лікування впродовж року антигіпертензивними препаратами з додаванням статинів спостерігалось вірогідне зниження середньої тривалості фільтрованого зубця Р зі $112,71 \pm 11,93$ мс до $104,24 \pm 14,28$ мс, ($p=0,043$). Суттєвих змін максимальної та мінімальної тривалості фільтрованого зубця Р до та після лікування не відбулося. Величина Р total була вище рекомендованих значень до лікування у $30,10 \pm 29,95$ % хворих, а через рік лікування знизилась майже в 2 рази до $15,95 \pm 24,64$ %, ($p=0,032$).

Тобто зміни фільтрованого зубця Р у хворих на ГХ без супутнього СГ під впливом лікування із статинами характеризувалися достовірним зменшенням на 7,5 % його середньої тривалості та майже вдвічі питомої ваги пацієнтів з величиною Р total, що перевищувала критичні значення.

Значення максимальної середньоквадратичної амплітуди зубця Р за останні 20 мс у хворих на ГХ без супутнього СГ під впливом лікування з додаванням статинів суттєво не змінилося ($6,07 \pm 1,46$ мкВ до лікування, $5,74 \pm 1,47$ мкВ після лікування, ($p=0,443$)), а також середньої і мінімальної середньоквадратичної амплітуди зубця Р за останні 20 мс. Значення RMS20 менше 3,5 мкВ до та після також не досягла межі статистичної вірогідності ($p=0,910$).

Аналіз питомої ваги пацієнтів з наявними пізніми передсердними потенціалами (за двома критеріями $P_{total} \geq 120$ мс, $RMS20 < 3,5$ мкВ) встановив, що до початку терапії 90,5 % ($n=19$) хворих на ГХ без супутнього СГ мали пізні потенціали передсердь. Через рік лікування антигіпертензивними препаратами з додаванням статинів питома вага

хворих з наявними пізними потенціалами передсердь вірогідно знизилась до 61,9 % (n=13), абсолютне зниження склало 28,6 % (p=0,0399).

Аналіз показників процесів деполяризації шлуночків у хворих на ГХ без супутнього СГ до та після лікування антигіпертензивними препаратами з додаванням статинів (друга група) не виявив достовірних змін максимальної тривалості фільтрованого комплексу QRS (до лікування $93,57 \pm 10,93$ мс, після лікування $95,33 \pm 10,71$ мс, (p=0,439)); мінімальної тривалості фільтрованого комплексу QRS (до лікування $78,76 \pm 8,50$ мс, після лікування $77,5 \pm 8,02$ мс, (p=0,722)); середньої тривалості фільтрованого комплексу QRS (до лікування $82,24 \pm 7,55$ мс, після лікування до $87,00 \pm 8,98$ мс, (p=0,588)). Показники RMS40 та LAS40 у хворих на ГХ без супутнього СГ також вірогідно не змінилися під впливом антигіпертензивної терапії із додаванням статинів після року лікування, за винятком максимального RMS40 (до лікування $68,67 \pm 9,20$ мкВ, після лікування $63,38 \pm 7,21$ мкВ; p=0,044).

Відсоток хворих, у яких значення RMS40 та LAS40 виходили б за межі референтних значень до та після року лікування також достовірно не змінився. До початку лікування питома вага хворих з RMS40 менше критичних значень становила $9,86 \pm 21,43$ % і $21,43 \pm 35,10$ % після лікування (p=0,344). З дефінітивними значеннями LAS40 до лікування було $5,67 \pm 13,45$ % хворих, а після лікування $15,67 \pm 24,77$ %, різниця майже досягла межі статистичної вірогідності (p=0,072).

Вірогідної різниці в частоті реєстрації пізніх потенціалів шлуночків до та після року лікування антигіпертензивними препаратами з додаванням статинів у хворих на ГХ без супутнього СГ нами не виявлено. До лікування пізні потенціали шлуночків мали 24 % (n=5) хворих, а після лікування - 48 % (n=10), різниця статистично недостовірна (p=0,113).

Зміни пізніх потенціалів передсердь та шлуночків у хворих на ГХ із супутнім субклінічним гіпотиреозом під впливом антигіпертензивної терапії з додаванням статинів.

У хворих на ГХ із супутнім СГ під впливом лікування впродовж року антигіпертензивними препаратами із додаванням статинів не спостерігалось змін максимальної тривалості фільтрованого зубця Р (141 ± 21 мс проти 143 ± 28 мс, ($p=0,898$)), мінімальної тривалості фільтрованого зубця Р (85 ± 18 мс проти 80 ± 19 мс, $p=0,522$), середньої тривалості фільтрованого зубця Р (113 ± 10 мс проти 108 ± 11 мс, $p=0,701$). Величина Р total була вище рекомендованих значень до лікування у 27 ± 27 % хворих, та у 20 ± 20 % хворих після року терапії, ($p=0,159$). Тобто зміни фільтрованого зубця Р під впливом лікування характеризувалися лише тенденцією до зменшення його тривалості та питомої ваги пацієнтів з величиною Р total, що перевищує критичні значення.

Значення максимальної середньоквадратичної амплітуди зубця Р за останні 20 мс у хворих на ГХ із супутнім СГ також суттєво не змінилося під впливом лікування (6 ± 1 мкВ проти 5 ± 1 мкВ, ($p=0,159$)); а також середньої та мінімальної середньоквадратичної амплітуди зубця Р за останні 20 мс. Значення RMS20 менше 3,5 мкВ до лікування реєструвалися у 45 ± 26 % хворих, а після року терапії у 37 ± 29 % пролікованих пацієнтів, проте ця різниця статистично невірогідна ($p=0,898$).

Аналіз питомої ваги пацієнтів з наявними пізніми передсердними потенціалами (за двома критеріями $P_{total} \geq 120$ мс, $RMS20 < 3,5$ мкВ) встановив, що до початку терапії 87 % ($n=27$) хворих на ГХ із супутнім СГ мали пізні потенціали передсердь. Через рік лікування антигіпертензивними препаратами із додаванням статинів питома вага

хворих з наявними пізніми потенціалами передсердь зросла до 94 % (n=29), але невірогідно (p=0,351).

Аналіз показників процесів деполяризації шлуночків до та після лікування у хворих на ГХ із супутнім СГ встановив тенденцію до скорочення максимальної тривалості фільтрованого комплексу QRS (TotalQRS) після року терапії антигіпертензивними препаратами із додаванням статинів з 100 ± 17 мс до 95 ± 20 мс, (p=0,071), при одночасній відсутності змін мінімальної тривалості фільтрованого комплексу QRS (85 ± 15 мс проти 85 ± 15 мс, (p=0,370)), середньої тривалості фільтрованого комплексу QRS (92 ± 15 мс проти 90 ± 15 мс (p=0,701). Проте відсоток хворих на ГХ із супутнім СГ із подовженою тривалістю фільтрованого комплексу QRS після року антигіпертензивної терапії із додаванням статинів скоротився вдвічі з 6 ± 23 % до 3 ± 18 %, (p=0,001).

Показники RMS40 та LAS40 у хворих на ГХ із супутнім СГ не мали вірогідної різниці до та після лікування, за винятком RMS40 мінімальний (до 17 ± 15 мкВ, після 14 ± 8 мкВ; p=0,040). До початку лікування питома вага хворих зі значеннями RMS40 менше критичних становила 49 ± 40 %, а після лікування і 47 ± 40 %, (p=0,701).

Відсоток хворих у яких значення LAS40 виходили за межі референтних значень до та після лікування також достовірно не змінився. З дефінітивними значеннями LAS40 до лікування було 42 ± 36 % хворих, а після лікування 35 ± 36 % (p=0,442).

Вірогідної різниці в частоті реєстрації пізніх потенціалів шлуночків до та після року лікування у хворих на ГХ із супутнім СГ нами не встановлено – до лікування пізні потенціали шлуночків мав 81 % (n=25) хворих, а після лікування - 74 % (n=23), різниця статистично недостовірна (p=0,5118).

Отже, наявність супутнього СГ у хворих на ГХ повністю гальмує позитивну дію плейотропних ефектів статинів на процеси уповільнення та фрагментації процесів деполяризації передсердь. Призначення статинів додатково до антигіпертензивної терапії хворим на ГХ сприяє зменшенню вдвічі ($p=0,001$) відсотка хворих із подовженою тривалістю фільтрованого комплексу QRS та зниженню на 17,6 % ($p=0,040$) мінімального значення середньоквадратичної амплітуди комплексу QRS за останні 40 мс, проте ці зміни активності процесів деполяризації шлуночків не супроводжуються статистично вірогідним зниженням кількості шлуночкових екстрасистол, ($p=0,798$).

4.3 Вплив статинотерапії на показники добового моніторування артеріального тиску у хворих на гіпертонічну хворобу, поєднану із субклінічним гіпотиреозом

Вплив антигіпертензивної терапії без додавання статинів на показники ДМАТ у хворих на ГХ без супутнього СГ.

У хворих досліджуваної групи відбулося вірогідне зниження середнього САТ в денні години спостереження на 5,3 % ($p=0,013$) з $135,10 \pm 10,28$ мм рт. ст. до $128,00 \pm 10,28$ мм рт. ст. та середнього САТ в нічні години на 7 % ($p=0,009$) з $122,00 \pm 9,80$ мм рт. ст. до $113,45 \pm 11,72$ мм рт. ст.

Вірогідних змін середніх значень ДАТ в денні та нічні години моніторингу не спостерігалось.

Цільового рівня САТ за денний період спостереження досягло 82 % пацієнтів (18/22), за нічний період спостереження – 82 % (18/22); цільового рівня ДАТ за денний період спостереження – 82 % (18/22), за ніч – 82 % (18/22).

У хворих на ГХ без супутнього СГ на 25 % знизилися показники нічного підйому як САТ, так і ДАТ, різниця була достовірною ($p=0,000002$). При цьому не відбувалося вірогідного підвищення значень індексів гіпотензії САТ та ДАТ як в день, так і вночі.

У хворих на ГХ без супутнього СГ під впливом лише антигіпертензивної терапії не відбулося достовірного зниження індексів навантаження гіпертензією (% перевищення тиску, індексу часу за добу, за день, за ніч). Вірогідних змін показників варіабельності САТ та ДАТ за день та за ніч також не спостерігалось.

Циркадні зміни САТ та ДАТ не відрізнялися через рік лікування у групи хворих на ГХ без супутнього СГ.

Характер змін розподілу циркадних профілей САТ був наступним: кількість хворих з ознаками *dipper* збільшилась з 50 % ($n=11$) до 59 % ($n=13$), однак невірогідно ($p=0,552$), *over dipper* не змінилося (до лікування 9 % ($n=2$), після - 9 % ($n=2$) ($p=1,0$)), *non dipper* недостовірно ($p=0,524$) зменшилась з 36 % ($n=8$) до 27 % ($n=6$), а *night reaker* теж залишилась ($p=1,0$) без змін (до 5 % ($n=2$), після 5 % ($n=2$)).

Характер змін розподілу циркадних профілей ДАТ був наступним: кількість хворих з ознаками *dipper* збільшилась з 36 % ($n=8$) до 55 % ($n=12$), однак невірогідно ($p=0,213$), кількість хворих з ознаками *night reaker* з 5 % ($n=1$) до 9 % ($n=2$), проте теж недостовірно ($p=0,505$). Зменшилась кількість хворих з ознаками *over dipper* (з 27 % ($n=6$) до 18 % ($n=4$) ($p=0,479$)), та *non dipper* ($p=0,322$) з 32 % ($n=7$) до 18 % ($n=4$), однак також недостовірно.

Отже, цільового рівня АТ досягнуто у 82 % хворих на ГХ без супутнього СГ під впливом довготривалої антигіпертензивної терапії без додавання статинів, вірогідно знизтлися на 5,3 % ($p=0,013$) середні значення САТ в денні години спостереження та на 7 % ($p=0,009$) середні

значення САТ в нічні години, а також на 25 % ($p=0,000002$) показники нічного підйому як САТ, так і ДАТ. Вірогідних змін добових профілей САТ і ДАТ не відбулося, як і індексів гіпертензії та гіпотензії, варіабельності САТ та ДАТ як в день, так і вночі.

Зміни параметрів ДМАТ у хворих на ГХ без супутнього СГ під впливом антигіпертензивної та статинотерапії.

Цільового рівня САТ та ДАТ як в активний, так і у пасивний період моніторингу, досягло 86 % (18/21) пацієнтів групи.

Додавання статинів до гіпотензивних засобів у цьому випадку призвело до зниження середнього САТ за день на 6,6 % ($p=0,025$) з $135,6\pm 12,9$ мм рт. ст. до $126,6\pm 12,3$ мм рт. ст., середнього САТ за ніч на 11,8 % ($p=0,002$) з $126,7\pm 12,26$ мм рт. ст. до $111,70\pm 17,56$ мм рт. ст., середнього ДАТ за ніч на 7,7 % ($p=0,037$) з $66,3\pm 7,4$ мм рт. ст. до $61,20\pm 8,73$ мм рт. ст. Знизився також відсотковий показник підйому САТ в нічні години з $0,11\pm 0,45$ % до $0,00\pm 0,00$ % та ДАТ з $0,16\pm 0,68$ % до $0,00\pm 0,00$ %.

Зафіксовано зниження показника індексу часу гіпертензії САТ за день на 23 % ($p=0,010$). Інші індексовані показники гіпертензії мали лише тенденцію до зниження: індекс гіпертензії САТ за нічний період ($p=0,435$), індекс гіпертензії ДАТ за денний період ($p=0,154$), індекс гіпертензії ДАТ за нічний період ($p=0,524$).

Під впливом лікування зафіксовано суттєве зниження показника «% перевищення ДАТ за день» на 34 % ($p=0,035$) з $13,05\pm 17,44$ до $8,59\pm 15,23$. У нічні години таких змін не виявлено.

У цієї категорії хворих мало місце також зниження часового показника навантаження систолічним тиском, проте тільки в активний період спостереження. Так, індекс часу САТ за день знизився на 21 %

($p=0,035$) з $27,26\pm 24,80$ % до $21,5\pm 21,80$ %. Індокси часу ДАТ за добу та за нічний період знизилися невірогідно, ($p=0,88$) та ($p=0,99$).

Не виявлено суттєвих змін добового профілю САТ у хворих на ГХ без супутнього СГ до та після лікування. Відбулося деяке ($p=0,211$) збільшення кількості хворих з *dipper* профілем тиску з 45 % ($n=9$) до 65 % ($n=13$), та зменшення кількості хворих з *non-dipper* профілем тиску з 45 % ($n=9$) до 30 % ($n=6$), ($p=0,33$) а також з *over-dipper* профілем з 5 % ($n=1$) до 0 % ($n=0$), ($p=0,318$), кількість хворих з *night-ricker* профілем залишилась без змін до та після лікування (по 5 % , $n=1$).

Не виявлено також суттєвих змін добового профілю ДАТ у хворих на ГХ без супутнього СГ до та після лікування.. Спостерігалось лише невірогідне ($p=0,211$) збільшення кількості хворих з *dipper* профілем з 35 % ($n=7$) до 55 % ($n=11$), кількості *night-peaker* з 5 % ($n=1$) до 15 % ($n=3$), та зменшення кількості *non-dipper* ($p=0,111$) з 50 % ($n=10$) до 25 % ($n=5$) та *over-dipper* ($p=0,552$) з 10 % ($n=2$) до 5 % ($n=1$).

У хворих на ГХ без супутнього СГ антигіпертензивна терапія у поєднанні з статинотерапією не викликала надмірного зниження систолічного АТ, на що вказує зниження індексу гіпотензії САТ вдень на 16 % ($p=0,029$) з $4,38\pm 10,36$ до $3,65\pm 6,34$. Вірогідних змін індексів гіпотензії САТ в пасивний період, ДАТ в активний та пасивний періоди не виявлено.

Під впливом лікування варіабельність САТ та ДАТ в денні години та нічний період часу у хворих на ГХ без супутнього СГ суттєво не змінилась.

Резюмуючи вкажемо, що у хворих на ГХ без супутнього СГ на тлі довготривалої, впродовж року, антигіпертензивної терапії із включенням статинів спостерігалось вірогідне зниження середніх значень САТ за день на 6,6 % ($p=0,025$), середніх значень САТ за ніч на 11,8 % ($p=0,002$),

середніх значень ДАТ за нічний період на 7,7 % ($p=0,037$), індексу гіпертензії САТ за денний період на 23 % ($p=0,010$), показника «% перевищення ДАТ за день» на 34 % ($p=0,035$), індексу часу САТ за день на 21 % ($p=0,035$), Змін показників ПАТ, варіабельності САТ та ДАТ в активний та пасивний період, а також змін добових профілів САТ та ДАТ не відбулося. Цільового рівня АТ досягло 86 % (18/21) хворих на ГХ без супутнього СГ, що приймали антигіпертензивні засоби та статини.

Зміни показників ДМАТ у хворих на ГХ із супутнім СГ під впливом антигіпертензивної та статинотерапії після року лікування.

У даній групі хворих цільового САТ за активний період спостереження досягло 74 % (23/31) хворих, за пасивний період – 65 % (20/31) осіб; цільового рівня ДАТ за активний період спостереження – 87 % (27/31) хворих, за пасивний – 71 % (22/31) хворих.

Довготривала антигіпертензивна та статинотерапія у цьому випадку супроводжувалась вірогідним зниженням середніх значень САТ за денний період на 4,4 % ($p=0,044$) з $135,62 \pm 12,90$ мм рт. ст. до $129,35 \pm 15,15$ мм рт. ст., середніх значень ДАТ за денний період на 9,8 % ($p=0,034$) з $82,50 \pm 21,39$ мм рт. ст. до $74,36 \pm 9,92$ мм рт. ст. У цієї категорії хворих в нічні години спостерігалось достовірне відносне зниження відсоткового показника підйому ДАТ на 86,7 % ($p=0,000014$) з $1,45 \pm 5,38$ % до $0,19 \pm 0,79$ %, показник же нічного підйому САТ хоча і знизився з $1,45 \pm 5,98$ % до $0,65 \pm 1,52$ %, проте невірогідно ($p=0,803$). Спостерігалася тенденція до зниження абсолютних значень середніх значень САТ та ДАТ в пасивний період спостереження.

Зафіксована також тенденція до зниження індексів навантаження тиском. Так, індекс гіпертензії САТ за денний період знизився на 28 % ($p=0,090$), індекс гіпертензії ДАТ за денний період на 24 % ($p=0,154$),

індекс гіпертензії САТ за пасивний період на 25 % ($p=0,245$), індекс гіпертензії ДАТ за нічний період на 27 % ($p=0,951$).

Лікування суттєво знизило денні показники «% перевищення САТ» на 31 % ($p=0,029$) з $36,54 \pm 31,9$ до $25,06 \pm 31,33$, та «% перевищення ДАТ» на 27 % ($p=0,031$) з $20,03 \pm 26,05$ до $14,48 \pm 23,32$. В пасивний період спостереження ці показники знизилися невірогідно.

У цієї категорії хворих також достовірно знизився і часовий показник навантаження систолічним тиском, але тільки в активний період спостереження. Так, індекс часу САТ за денні години знизився на 33 % ($p=0,030$) з $37,13 \pm 33,05$ до $24,83 \pm 31,13$. Індекс часу ДАТ у денні години також знизився на 21 %, але невірогідно ($p=0,09$).

У хворих на ГХ із супутнім СГ на тлі статинотерапії вірогідно підвищилися індекси гіпотензії САТ в нічні години ($p=0,002$) та індекси гіпотензії ДАТ у денні ($p=0,005$) та нічні ($p=0,023$) години, що свідчить про ефективність призначеної терапії.

Показники варіабельності САТ та ДАТ у хворих на ГХ із супутнім СГ суттєво не змінилась.

Не відбулося також змін циркадних профілей АТ. Спостерігалась тенденція до збільшення кількості осіб із *dipper* профілем САТ з 41 % ($n=12$) до 55 % ($n=17$) ($p=0,2826$) за рахунок зниження кількості хворих з *over-dipper* профілем САТ з 7 % ($n=2$) до 0 % ($n=0$) ($p=0,1394$), зменшення числа хворих з *non-dipper* профілем САТ з 38 % ($n=11$) до 29 % ($n=9$) ($p=0,4629$), та несуттєве збільшення хворих з *night-reaker* профілем САТ з 14 % ($n=4$) до 16 % ($n=5$) ($p=0,8293$). Спостерігалась тенденція до збільшення кількості хворих із *dipper* профілем ДАТ з 41 % ($n=12$) до 52 % ($n=16$), ($p=0,3969$); кількість хворих з *non-dipper* профілем ДАТ залишилася без змін - 28 % ($n=8$) до лікування та 26 % ($n=8$) через рік лікування, ($p=0,8621$); спостерігалось також несуттєве зменшення кількості

хворих з over-dipper профілем ДАТ з 21 % (n=6) до 16 % (n=5), (p=0,5689) та з night-peaker профілем ДАТ з 10 % (n=3) до 6 % (n=2), (p=0,5689).

Резюмуючи зазначимо, що довготривала, впродовж року, антигіпертензивна терапія із включенням статинів у хворих на ГХ із супутнім СГ призводить до вірогідного зниження середніх значень САТ у денні години на 4,4 % (p=0,044), середніх значень ДАТ у денні години на 9,8 % (p=0,034), зниження відсоткового показника підйому ДАТ в нічні години на 86,7 % (p=0,00001), зниження «% перевищення САТ за день» на 31 % (p=0,029), «% перевищення ДАТ за день» на 27 % (p=0,031), індексу часу САТ за день на 33 % (p=0,031). Однак змін циркадних ритмів тиску, показників варіабельності САТ та ДАТ як в денні години, так і в нічний період спостереження, не відбулося.

Під впливом терапії цільового рівня САТ у активний період спостереження досягло 74 % (23/31) хворих на ГХ із супутнім СГ, у пасивний період спостереження – 65 % (20/31) хворих; цільового рівня ДАТ за активний період спостереження – 87 % (27/31) хворих, за пасивний період спостереження – 71 % (22/31) хворих. Матеріали розділу висвітлені у опублікованих працях [150-155].

РОЗДІЛ 5

АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

Результати нашої роботи показують, що СГ змінює перебіг ГХ шляхом впливу на структурно-геометричні та функціональні показники серця та судин. Так, у хворих на ГХ із супутнім СГ на відміну від хворих на ГХ без СГ спостерігалось вірогідне збільшення товщини інтима-медіального комплексу правої загальної сонної артерії на 8,2 % ($p < 0,05$) та лівої загальної сонної артерії на 7,9 % ($p < 0,05$). Зміни структурно-геометричних та функціональних показників серця у хворих на ГХ із СГ полягали у вірогідному збільшенні поперечного розміру лівого передсердя на 3,5 % ($p < 0,05$), кінцевого діастолічного розміру на 3,0 % ($p < 0,05$), індексу маси міокарда на 11,1 % ($p < 0,05$), показника E/E' на 13,0 % ($p < 0,05$), градієнту транспульмонального кровотоку на 6,6 % ($p < 0,05$) у порівнянні із хворими на ГХ без СГ.

Результати наших досліджень певною мірою співпадають з даними сучасної літератури, які свідчать про вплив СГ на структуру та функцію серця. В дослідженні [46] також виявили зміни структури лівого передсердя при СГ, а також деяке зниження ФВ у хворих з СГ у межах нормативних значень, котре, однак, нами не підтверджено. В даному дослідженні автори виявили зміни структури лівого шлуночка при СГ, які, на їх думку, пов'язані із функцією щитоподібної залози. Спільними рисами з результатами, отриманими у нашій роботі, були збільшення маси міокарда та показника відносної товщини стінок. Науковці [49] виявили зміни діастолічної функцію шлуночків при СГ, що підтверджують також дані нашої роботи.

Дослідники [50] не зафіксували впливу СГ на стан ендотелію шляхом реєстрації параметрів ендотелій-залежної дилатації плечової артерії та оцінки комплексу інтима-медіа сонних артерій. Все ж, ми

отримали інші дані, які свідчать про зміни структури комплексу інтима-медіа сонних артерій. Зауважимо, що у згаданих вище роботах описано ефекти СГ у осіб, які не мали серцево-судинних захворювань.

Попри велику кількість серйозних досліджень, залишаються нез'ясованими механізми впливу СГ на серцево-судинну систему. На нашу думку, виявлені зміни можуть бути пов'язані не лише з прямою дією тиреоїдних гормонів на міокард, симпатичну нервову систему чи периферичні судини [157], а із станом множинних нейрогенних, гормональних, гуморально-метаболических та клітинних механізмів серцево-судинної регуляції [158] та особливостями їхньої функції при тиропатіях [159-164].

Великий інтерес до цієї проблеми підтверджується зростанням кількості опублікованих робіт щодо перегляду референтних значень ТТГ та тиреоїдних гормонів, дискусій щодо «високо-нормального» та «низько-нормального» рівнів ТТГ [60,61].

У хворих на ГХ з супутнім СГ та без нього у порівнянні з практично здоровими людьми спостерігалися достовірні зміни параметрів ДМАТ, що полягали у зростанні середніх значень САТ та ДАТ за активний та пасивний проміжки часу спостереження та в недостатньому зниженні нічного АТ.

Хворі на ГХ із супутнім СГ та без нього зіставні за денними та нічними середніми показниками САТ і ДАТ, показниками варіабельності САТ та ДАТ, пульсового АТ, індексами гіпертензії та гіпотензії, циркадними індексами, показниками відсотка перевищення САТ і ДАТ та індексами часу САТ та ДАТ (за винятком індекса часу САТ за день).

У хворих на ГХ із супутнім СГ на відміну від хворих на ГХ без СГ більший індекс часу САТ за день (на 8,5 %; $p < 0,05$) та нижчий індекс гіпотензії ДАТ за день (на 19,3 %; $p < 0,05$).

Є дані літературних джерел, що майже повністю підтверджують отримані нами дані. У роботі [78] у хворих на СГ виявлено значуще підвищення ПАТ вночі ($p = 0,047$) і тенденція до його зростання вдень ($p = 0,07$), попри відсутність різниці між середніми значеннями САТ та ДАТ у пацієнтів обох груп. До подібних висновків щодо істотного зв'язку між ТТГ і артеріальною гіпертензією дійшли дослідники [72].

Більш виражений вплив СГ на параметри ДМАТ отримано в метааналізах, зокрема Фінському реєстрі, який довів існування позитивної кореляції між ТТГ і ДАТ ($0,36 \pm 0,12, P = 0,003$ [70]. В дослідженні [71] показано збільшення добового САТ та ДАТ та середнього тиску у чоловіків в залежності від рівня ТТГ. Метааналіз семи трайлів (2011) встановив переважання САТ та ДАТ при СГ у порівнянні з еутиреозом [73]. Аналогічні дані отримано в п'ятирічному дослідженні із залученням 500 еутиреодних пацієнтів. Зростання рівня систолічного АТ було достовірно вищим у групі досліджуваних, рівень ТТГ котрих зріс протягом періоду спостереження у порівнянні з групою, де рівень ТТГ не змінився. [74].

Інший метааналіз 20 досліджень з понад 50000 обстежених зафіксував більший систолічний тиск у хворих на СГ на відміну від осіб з еутиреозом (зважені середні відмінності $1,47$ мм рт.ст. (95% довірчий інтервал $0,54$ – $2,39$ мм рт.ст., $P = 0,002$)) [71]. Та інші, [59,62,68,69,76,77,166]. Існують дані щодо впливу рівнів ТТГ у межах нормативних значень на зростання показників центрального аортального тиску, систолічного та пульсового АТ серед чоловіків з нелікованою АГ та «високо нормальним» ($2,00$ – $4,50$ $\mu\text{IU}/\text{m}$) у порівнянні з групою з «низько нормальним» ($0,40$ – $1,99$ $\mu\text{IU}/\text{m}$) рівнем ТТГ [75].

Певну різницю отриманих у наведених джерелах результатів можна пояснити відмінностями груп хворих щодо критеріїв включення та

виключення, різних режимів лікування хворих на ГХ. Хворі на ГХ із супутнім СГ отримували більш високодозову терапію антигіпертензивними препаратами (призначену лікарем відповідно до результатів контролю АТ різними способами). Ймовірно, саме тому переконливіші дані отримано авторами у хворих на СГ з нормальним тиском, за рівних умов дослідження.

Враховуючи все вище вказане слід зауважити, що існування зв'язку між дисфункцією щитоподібної залози без клінічних проявів і артеріальним тиском остаточно не доведено. Проте, наявність СГ викликає односпрямовані зміни параметрів ДМАТ, що полягають у збільшенні середніх значень САТ і ДАТ за день та ніч, підвищенні показників гіпертензивних та зниження гіпотензивних індексів різного ступеня вираженості, за деякими даними негативно впливає на значення ПАТ, добового індексу, швидкостей зростання САТ та ДАТ у пасивний період моніторингу. Вважаємо, що вищевказане є проявом недостатньо ефективного (малі дози та/або кількість препаратів) антигіпертензивного лікування хворих обох груп, а критерієм ефективності надалі повинне стати наближення результатів ДМАТ хворих на ГХ із супутнім СГ до показників практично здорових людей. У хворих на ГХ із супутнім СГ нами виявлено достовірно більший нічний підйом САТ та ДАТ, переважання індексу часу САТ за день, та нижчий індекс гіпотензії ДАТ за день. Описані зміни ми розглядаємо як предиктори більш тяжкої, як систолічної, так і діастолічної та змін інших параметрів ДМАТ, що зустрічаються при маніфестному гіпотиреозі [79,80].

Нами підтверджено той факт, що наявність АГ призводить не лише до структурних змін серця, а й до більш частого виявлення ППП та ППШ. Так, у хворих на ГХ II стадії, на відміну від здорових осіб, ППП та ППШ реєструвалися значно частіше, що вказує на існування певних

патогенетичних механізмів, що пов'язують дизритмії з артеріальною гіпертензією та ГЛШ.

Виявлено також додатковий проаритмогенний вплив СГ на біоелектричні параметри міокарда у хворих на ГХ II стадії. Такі зміни супроводжувалися збільшенням кількості шлуночкових порушень ритму.

Динаміка параметрів ППШ полягала у наступному: зниження максимальних на 21,3 % ($p=0,043$), мінімальних на 27,1 % ($p=0,037$), середніх на 27,2 % ($p=0,015$) значень показника RMS 40, підвищення максимальних значень показника Tot QRSF на 7,1 % ($p=0,007$), мінімальних на 7 % ($p=0,017$), та середніх на 7 % ($p=0,003$), максимальних значень LAS40. в 1,34 рази ($p=0,0001$), мінімальних на 20,1 % ($p=0,013$), середніх на 22 % ($p=0,001$), та питомої ваги ППШ, виявлених за цими параметрами: Tot QRSF ($p=0,016$), RMS 40 в 2,9 рази ($p=0,0001$), Las 40 в 3,47 разів ($p=0,0001$), відсотка виявлених ППШ при аналізі кардіоциклів в 3,48 рази ($p=0,005$), що вказує на додатковий проаритмогенний вплив СГ. Зростання ППШ у гіпертензивних хворих із супутнім СГ супроводжувалися збільшенням кількості шлуночкових екстрасистол в 6,69 разів ($p=0,026$) порівняно з цим показником у хворих без супутнього СГ.

Суттєвої різниці показників ППП ($p=0,837$) та надшлуночкових аритмій (зокрема екстрасистол ($p=0,527$)) у гіпертензивних хворих із СГ та без СГ не встановлено.

Отже, можна зробити висновок, що артеріальна гіпертензія є потужним незалежним чинником підвищеного ризику розвитку екстрасистолічної аритмії, а наявність пізніх потенціалів у гіпертензивних хворих є підтвердженням не тільки анатомічних, а й електрофізіологічних змін, які можуть викликати життєзагрозливі шлуночкові аритмії та фібриляцію передсердь. Отримані нами результати співпадають з даними поодиноких

доступних літературних джерел стосовно біоелектричних властивостей міокарда шлуночків при СГ. Нами вперше отримано дані про зміни ППП та ППШ у гіпертензивних хворих із СГ.

В джерелах [84-90] доведено існування залежності між артеріальною гіпертензією, ГЛШ та підвищенням проаритмічної активності міокарда. В роботі [91] ППШ було зареєстровано у 17 % гіпертензивних хворих, а можливості діагностики доклінічного пошкодження міокарда при СГ підтверджено в роботі [98] за даними МРТ в режимі T1 картування.

Надзвичайно важливу роль відіграє аналіз пізніх потенціалів передсердь (ППП) у первинному скринінгу пацієнтів з підвищеним ризиком надшлуночкових аритмій, в тому числі і фібриляції передсердь в різних когортах хворих, зокрема, з гіпотиреозом [99,100].

На сьогоднішній день відсутні єдині підходи до методики часового, просторового або спектрального аналізу для визначення ППШ. Також залишається незгодженим питання які з показників є більш точними, а які параметри порогових значень tot QRS, RMS40, LAS40 мають більшу діагностичну точність. [101,102].

Певні труднощі для аналізу отриманих нами даних та їхнього порівняння з іншими результатами вносить той факт, що на сьогоднішній день немає єдиного уявлення про те, яка методика часового, просторового або спектрального аналізу для визначення ППШ є більш точною, і які параметри порогових значень totQRS, RMS40, LAS40 мають більшу діагностичну цінність. [101,102]. Удосконалюються ампліудно-часові параметри метода Сімпсона [103]. Схожі особливості характерні для проведення аналізу ППП [99,104].

Виявлені зміни потребують подальшого поглибленого вивчення. Отримані нами дані свідчать про зв'язок СГ із змінами структури лівого передсердя у гіпертензивних хворих. Проте збільшення розміру ЛП на 3,5

% ($p < 0,05$) не супроводжувалося змінами ППП при СГ. Водночас, зафіксовані морфологічні та функціональні зміни міокарда ЛШ при артеріальній гіпертензії на тлі СГ асоціювались із зростанням ППШ та кількості шлуночкових аритмій. Варто підкреслити існування зв'язку СГ та параметрів ДМАТ у гіпертензивних хворих. Імовірно такі закономірності можуть бути обумовлені енергетичними та метаболічними порушеннями, викликаними гормональними зсувами при СГ.

У хворих на ГХ із супутнім СГ ми виявили зниження показників сльозопродукції за даними тесту Ширмера. Критерієм діагностики СГ у хворих на ГХ потрібно вважати значення тесту Ширмера менше 13 мм за 5 хвилин. Порівняння даних двох методів діагностики за методом Бленда-Алтмана дає змогу використовувати тест Ширмера для скринінгу (до визначення рівня ТТГ) хворих на гіпотиреоз, як додаткового фактора серцево-судинного ризику у хворих на АГ.

Даних літератури щодо діагностики гіпотиреозу за параметрами тесту Ширмера нами не знайдено, хоча зв'язок гіпотиреозу з синдромом «сухого ока» досліджували ряд авторів. Вони, зокрема, вивчали вплив гіпофункції щитоподібної залози на виділення сльозної рідини та розвиток синдрому «сухого ока» [105-118]. У згаданих джерелах описані випадки синдрому «сухого ока», зроблено спроби пояснити механізми функціональних порушень у рогівці, кон'юнктиві і сльозових залозах при гіпотиреозі.

Надається велике значення вивченню впливу тиреоїдних гормонів на морфологію тканин поверхні ока і експресію рецепторів до цих гормонів у тканинах сльозової залози. Дослідники вказали на необхідність контролю рівнів гормонів ЩЗ у хворих з порушенням сльозопродукції та важливість офтальмологічного обстеження при тиропатіях.

Наукові дослідження та реальна клінічна практика доведе, що гіпотиреоз, в тому числі субклінічний, виступає переважно не як клінічний синдром, а як лабораторний феномен, не зважаючи на наявність мінімальних [169] симптомів маніфестного гіпотиреозу при СГ [167, 168].

Ми також не отримали суттєвої різниці клінічних проявів при обстеженні пацієнтів із СГ у порівнянні з особами з еутиреоїдним станом. Суб'єктивні відчуття, що є проявами «сухого ока», мали місце лише у 13,6 % хворих, які скаржилися на сухість, відчуття «піску» в очах та ін. Нами виявлено чимало прикладів розвитку синдрому «сухого ока» при СГ. Можна припустити, що при тяжкому гіпотиреозі слід очікувати більш виражених змін сльозопродукції з появою маніфестної очної симптоматики. Це припущення підтверджують результати досліджень Г. Я. Павловської зі співавторами (2014). Вони обстежили 26 хворих з рівнем ТТГ понад 10 мкОД\мл та сухим кератокон'юнктивітом I та II ступеня важкості. Усі ці хворі мали скарги різної інтенсивності, а середнє значення тесту Ширмера склало $16,0 \pm 0,1$ мм/5 хв. при I стадії та $8,0 \pm 0,5$ мм/5 хв. у хворих з II стадією. Важливо й те, що прояви захворювання були приблизно однаковими на обох очах [106]. Варто сказати й про те, що одним з критеріїв діагностики синдрому «сухого ока» при офтальмологічному обстеженні є значення тесту Ширмера менше 10 мм. [105].

У групі хворих на ГХ із супутнім СГ ми отримали найнижчі показники досягнення цільового рівня САТ в нічний період спостереження – 65 %, а найвищі – в групі хворих на ГХ без супутнього СГ, яким додавали статини – 86 %. У хворих на ГХ без супутнього СГ, які не вживали статинів, цей відсоток становив 82 %. Навіть за відсутності статистично вірогідної різниці (імовірно пов'язаної з малою статистичною потужністю нашого дослідження) цих показників в досліджуваних групах,

виявлена нами тенденція переконливо свідчить про негативний вплив навіть субклінічної гіпофункції щитоподібної залози на досягнення цільового рівня тиску у хворих на ГХ, особливо у пасивний період спостереження. Додавання статинів до схем терапії сприяє підвищенню ефективності антигіпертензивного лікування у хворих на ГХ без супутнього СГ.

Групи хворих виявилися зіставними за показниками зниження середніх САТ за активний та пасивний періоди спостереження, з тенденцією до більш значного зниження у хворих на ГХ без супутнього СГ, які вживали статини. Плейотропні ефекти статинів, а саме гальмування ендотеліальної дисфункції, можна розглядати в якості імовірного механізму підсилення дії антигіпертензивних препаратів у цієї групи хворих.

Варто зазначити, що вірогідних змін циркадних профілей САТ та ДАТ у жодній з досліджуваних груп ми не виявили, хоча в кожній з них простежується чітка тенденція до збільшення через рік лікування питомої ваги хворих на ГХ, які мають *dipper* ознаки добового профілю САТ та ДАТ. У групі хворих на ГХ без супутнього СГ, які не застосовували статини до лікування *dipper* ознаки добового профілю САТ мали 50 % пацієнтів, після лікування – 59 %; в другій групі (із статинами) – до лікування – 45 %, через рік лікування – 65 %; в третій групі – до лікування 41 %, після – 55 %. Збільшення відсотка хворих на ГХ з *dipper* ознаками добового профілю САТ відбулося переважно за рахунок зменшення питомої ваги хворих з *non-dipper* профілем циркадного ритму тиску в кожній групі.

Однак, є нечисленні літературні дані, які більш переконливо вказують на позитивний вплив статинотерапії на зміни АТ [121-123]. Систолічний АТ був значно нижчим у пацієнтів, які приймали статини.

Також мала місце тенденція до зниження ДАТ в порівнянні з контрольною групою. Отже, статини мають відносно невеликий, але статистично значимий і клінічно виражений ефект на рівень АТ [121].

Цікавими виявилися також результати субаналізів досліджень статинотерапії, які не мали на меті вивчення змін АТ в якості первинної кінцевої точки [124,125]. У цих дослідженнях спостерігалась тенденція до більш значного зниження АТ у хворих, які вживали статини. Зміни АТ при додаванні статинів у хворих на АГ, поєднану з СГ, раніше не вивчалися.

Нами отримано результати, що стосуються впливу статинотерапії на електричні властивості міокарда камер серця. Так, тривала терапія впродовж року антигіпертензивними препаратами без додавання статинів супроводжується вірогідним зменшенням питомої ваги хворих на ГХ без супутнього СГ з пізніми потенціалами передсердь зі 100 % до 73 %, ($p=0,0106$) та збільшенням мінімального значення середньоквадратичної амплітуди зубця Р за останні 20 мс з $1,85\pm 0,72$ мкВ до $2,29\pm 0,73$ мкВ, ($p=0,049$).

Показники, що віддзеркалюють уповільнену та фрагментовану активність процесів деполяризації шлуночків, не мали статистично вірогідної різниці до та після лікування у даній категорії хворих на ГХ. Тривала терапія впродовж року антигіпертензивними препаратами з додаванням статинів супроводжується зменшенням питомої ваги хворих на ГХ без супутнього СГ (друга група) з пізніми потенціалами передсердь з 90,5 % до 61,9 %, ($p=0,0399$), зменшенням на 7,5 % ($p=0,043$) середньої тривалості фільтрованого зубця Р та майже вдвічі ($p=0,032$) питомої ваги пацієнтів з величиною Р total, що перевищувала критичні значення. В той же час, антигіпертензивна терапія із статинами не чинила впливу на пізні потенціали шлуночків у даній категорії хворих.

Додавання статинів до антигіпертензивної терапії впродовж року хворим на ГХ із супутнім СГ не чинить корегуючої дії на пізні потенціали передсердь, проте асоціюється із вірогідним зниженням кількості надшлуночкових екстрасистол, зменшенням вдвічі ($p=0,001$) відсотка хворих із подовженою тривалістю фільтрованого комплексу QRS та мінімальної середньоквадратичної амплітуди комплексу QRS за останні 40 мс на 17,6 % ($p=0,040$).

В останні роки було отримано дані щодо протиаритмічної активності препаратів, що не відносяться до групи антиаритміків. Це так звана «upstream» або «додаткова» терапія [126]. До цих препаратів відносяться інгібітори ангіотензинперетворюючого ферменту (ІАПФ), блокатори рецепторів ангіотензину II (БРА), антагоністи альдостерону і статини [127-134]. Всі ці лікарські субстанції можуть впливати на патогенетичні механізми аритмій, тому, на відміну від антиаритмічної терапії, яка носить в більшості симптоматичний характер, «upstream» терапія може розглядатися, як патогенетична.

Антиаритмічний ефект статинів може бути пов'язаний з низкою факторів: поліпшенням обміну ліпідів; ендотеліальної функції; протизапальною, антиоксидантною дією; зміною проникності мембран і провідності іонних каналів, впливом на вегетативну нервову систему. [126-128].

Найбільше даних щодо антиаритмічних властивостей статинів накопичено у групі пацієнтів з персистою чи пароксизмальною формою фібриляції передсердь. Так мета-аналіз 2014 року не довів такого впливу окрім випадків профілактики ФП після операції аорто-коронарного шунтування [137]. Також у вторинній профілактиці ФП статинами не отримали достовірного зниження частоти і тривалості аритмії проф. В.І. Подзолоков зі співавторами [137].

Однак дослідники з Волгограду (Росія) дійшли висновку, що додавання аторвастатину до стандартної антиаритмічної терапії протягом 6 місяців у хворих на ІХС, які страждають пароксизмальною формою ФП, статистично значимо сприяє зниженню частоти рецидивування та тривалості пароксизмів ФП, поліпшенню їх суб'єктивної переносимості, а також зменшенню надшлуночкової і шлуночкової ектопічної активності. Позитивні зміни часових і спектральних показників варіабельності серцевого ритму (збільшення SDNN, RMSSD, TP, HF і зменшення LF / HF), автори розглядають як один з механізмів антиаритмічного ефекту статинів [139].

ВИСНОВКИ

Актуальність проблеми коморбідності та впливу додаткових факторів ризику на перебіг найпоширенішої патології в Україні і світі - артеріальної гіпертензії, щороку зростає. Недостатньо вивчено вплив субклінічного гіпотиреозу на плин артеріальної гіпертензії, зокрема зміни електричних властивостей передсердь і шлуночків. Також недостатньо вивчено плейотропні ефекти статинів у даної категорії хворих. Наявність протиріч в нечисленних дослідженнях щодо цього питання обумовило необхідність подальшого пошуку шляхів оптимізації діагностики та лікування хворих на гіпертонічну хворобу, поєднану з субклінічним гіпотиреозом.

За результатами власних досліджень робимо наступні висновки:

1. Судинне ремоделювання у хворих на гіпертонічну хворобу із супутнім субклінічним гіпотиреозом полягає у достовірному збільшенні товщини комплексу інтима-медіа (в межах референтних значень) обох загальних сонних артерій без збільшення діаметрів судин у порівнянні із хворими на гіпертонічну хворобу без субклінічного гіпотиреозу.
2. Кардіальне ремоделювання у хворих на гіпертонічну хворобу із супутнім субклінічним гіпотиреозом характеризується дилатацією лівого передсердя та порожнини лівого шлуночка, збільшенням індексу маси міокарда за рахунок збільшення кінцевого діастолічного розміру лівого шлуночка на відміну від хворих на гіпертонічну хворобу без субклінічного гіпотиреозу. Хворі на гіпертонічну хворобу із та без супутнього субклінічного гіпотиреозу не розрізнялись між собою за питомою вагою типів геометрії лівого шлуночка, фракцією викиду, товщиною стінок лівого шлуночка, швидкостями трансмітрального кровотоку. Але вірогідне переважання показника E/E' та градієнту тиску в легеневій артерії свідчить

про більш значні порушення діастолічної функції лівого шлуночка у хворих на гіпертонічну хворобу із супутнім субклінічним гіпотиреозом.

3. Хворі на гіпертонічну хворобу із супутнім субклінічним гіпотиреозом та без нього співставні за денними та нічними середніми показниками систолічного артеріального тиску і діастолічного артеріального тиску, з тенденцією до їхнього зростання, показниками варіабельності систолічного артеріального тиску і діастолічного артеріального тиску, пульсовим артеріальним тиском, індексами гіпертензії та гіпотензії, циркадними індексами, індексами часу систолічного артеріального тиску і діастолічного артеріального тиску (за винятком індексу часу систолічного артеріального тиску за день).

4. У хворих на гіпертонічну хворобу із субклінічним гіпотиреозом та без субклінічного гіпотиреозу не виявлено достовірної різниці показників пізніх потенціалів передсердь ($p=0,837$), кількості надшлуночкових аритмій. Все ж, спостерігалися зміни показників, що характеризують пізні потенціали шлуночків, а це свідчить про додатковий проаритмогенний вплив супутнього субклінічного гіпотиреозу.

5. У хворих на гіпертонічну хворобу із супутнім субклінічним гіпотиреозом антигіпертензивна терапія продовж року препаратами першої лінії з додаванням статинів супроводжується досягненням цільового рівня систолічного артеріального тиску в активний період доби у 75 %, в пасивний період – у 65 % пацієнтів (за даними добового моніторингу артеріального тиску). Досягнення цільового рівня артеріального тиску у хворих на гіпертонічну хворобу із субклінічним гіпотиреозом на тлі антигіпертензивної терапії із додаванням статинів не супроводжувалось достовірним зменшенням порожнин, товщини стінок, маси міокарда лівого шлуночка, покращенням його діастолічного наповнення, зменшенням товщини інтима-медіального комплексу.

6. Тривала терапія впродовж року антигіпертензивними препаратами з додаванням статинів супроводжується зменшенням питомої ваги хворих на ГХ без супутнього СГ з пізними потенціалами передсердь з 90,5 % до 61,9 %, ($p=0,0399$), зменшенням на 7,5 % ($p=0,043$) середньої тривалості фільтрованого зубця Р та майже вдвічі ($p=0,032$) питомої ваги пацієнтів з величиною Р total, що перевищувала критичні значення. Додавання статинів до антигіпертензивної терапії впродовж року хворим на гіпертонічну хворобу із супутнім субклінічним гіпотиреозом не чинило корегуючої дії на пізні потенціали передсердь, проте асоціювалося із вірогідним зниженням кількості надшлуночкових екстрасистол, зменшенням вдвічі ($p=0,001$) відсотка хворих із подовженою тривалістю фільтрованого комплексу QRS та мінімальної середньоквадратичної амплітуди комплексу QRS за останні 40 мс на 17,6 % ($p=0,040$).

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. У хворих на ГХ із супутнім СГ виявляється зниження показників сльозопродукції за даними тесту Ширмера, який доцільно використовувати в якості скринінгового методу діагностики. Значення тесту Ширмера менше 13 мм за 5 хвилин може вважатися критерієм діагностики СГ у хворих на ГХ.
2. Субклінічний гіпотиреоз слід розглядати як додатковий фактор ризику у хворих на АГ, що чинить негативний вплив на структуру та функцію серцево-судинної системи та погіршує результати лікування. Хворим на ГХ із супутнім СГ слід обов'язково призначати аторвастатин в добовій дозі 20-30 мг додатково до антигіпертензивної терапії препаратами першої лінії.
3. Додаткове призначення аторвастатину до антигіпертензивної терапії хворим на ГХ незалежно від наявності супутнього СГ доцільно за умов реєстрації пізніх потенціалів передсердь та шлуночків та їх ектопічної активності.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Артеріальна гіпертензія. Оновлена та адаптована клінічна настанова, заснована на доказах (2012 рік). *Артериальная гипертензия*. 2012. N 1. С. 96-152.
2. 2013 ETA Guideline: Management of Subclinical Hypothyroidism / S. H. Pearce, G. Brabant, L. H. Duntas et al. *European thyroid journal*. 2013. Vol. 2, Iss. 4. P. 215-228. <https://doi.org/10.1159/000356507>
3. Коваленко В. М., Дорогой А. П. Серцево-судинні хвороби: медично-соціальне значення та стратегія розвитку кардіології в Україні. *Український кардіологічний журнал*. 2016. Дод. 3. С. 5-14.
4. Mathers C. D., Loncar D. Projections of global mortality and burden of disease from 2002 to 2030. *PLoS medicine*. 2006. Vol. 3, Iss. 11. P. e442. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.0030442>
5. Щорічна доповідь про стан здоров'я населення, санітарно-епідемічну ситуацію та результати діяльності системи охорони здоров'я України. 2014 рік / за ред. О. Квіташвілі ; МОЗ України, ДУ «УІСД МОЗ України». Київ, 2015. 460 с.
6. Горбась І. М. Епідеміологія основних факторів ризику серцево-судинних захворювань. *Артериальная гипертензия*. 2008. № 2. С. 15-18.
7. Global status report on noncommunicable diseases. World Health Organization, 2014. P. 67.
8. Ford E. S., Capewell S. Proportion of the decline in cardiovascular mortality disease due to prevention versus treatment: public health versus clinical care. *Annual review of public health*. 2011 Vol. 32. P. 5-22. <https://doi.org/10.1146/annurev-publhealth-031210-101211>
9. Beyond salt: lifestyle modifications and blood pressure / T. M. Frisoli, R. E. Schmieder, T. Grodzicki, F. H. Messerli. *European heart journal*. 2011. Vol. 32, Iss. 24. P. 3081-3087. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehr379>

10. Кононенко А. Г., Кравченко В. Г. Зміни показників обміну речовин при експериментальному гіпотиреозі. *Міжнародний ендокринологічний журнал*. 2016. № 2(74). С. 174.
11. Оценка состояния липидного обмена при дисфункции щитовидной железы / В. Г. Каджарян, А. И. Мельник, П. П. Бидзиля, А. О. Соловьюк. *Запорожский медицинский журнал*. 2014. № 1. С. 20-22.
12. Subclinical hypothyroidism, lipid metabolism and cardiovascular disease / A. P. Delitala, G. Fanciulli, M. Maioli, G. Delitala. *European journal of internal medicine*. 2017. Vol. 38. P. 17-24. <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2016.12.015>
13. Subclinical thyroid dysfunction and cardiovascular diseases: 2016 update / C. Floriani, B. Gencer, T. H. Collet, N. Rodondi. *European heart journal*. 2018. Vol. 39, Iss. 7. P. 503-507. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx050>
14. Subclinical hypothyroidism is associated with increased risk for all-cause and cardiovascular mortality in adults / F. Y. Tseng, W. Y. Lin, C. C. Lin et al. *Journal of the American College of Cardiology*. 2012. Vol. 60, Iss. 8. P. 730-737. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2012.03.047>
15. Городинська О. Ю., Бобирьова Л. Є. Прогностична характеристика поширення гіпотиреозу в Полтавській області та в Україні в цілому за умов йодного дефіциту. *Міжнародний ендокринологічний журнал*. 2016. № 2. С. 44-49.
16. Митченко Е. И. Субклинический гипотиреоз как фактор сердечно-сосудистого риска у женщин с артериальной гипертензией. *Здоров'я України*. 2015. № 3. С. 39.
17. Serum TSH and total T4 in the United States population and their association with participant characteristics: National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES 1999-2002) / Y. Aoki, R. M. Belin, R. Clickner et al. *Thyroid*. 2007. Vol. 17, Iss. 12. P. 1211-1223. <https://doi.org/10.1089/thy.2006.0235>

18. Паньків В. І. Практична тиреоїдологія. Донецьк : Видавець Заславський О. Ю., 2011. С. 6-10.
19. Gender Differences at the Onset of Autoimmune Thyroid Diseases in Children and Adolescents / V. Calcaterra, R. E. Nappi, C. Regalbuto et al. *Frontiers in endocrinology*. 2020. Vol. 11. P. 229. <https://doi.org/10.3389/fendo.2020.00229>
20. Заремба Є. Х Шатинська-Мицик І. С. Субклінічний гіпотиреоз: лабораторний феномен чи окрема нозологія? *Мистецтво лікування*. 2010. № 2. С. 52-55.
21. Serum TSH related to measures of body mass: longitudinal data from the HUNT Study, Norway / S. Anders, N. I. Tern, E. Trine et al. *Clinical endocrinology*. 2011. Vol. 74, Iss. 6. P. 769-775. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.2011.04009.x>
22. Особливості ліпідного та вуглеводного обмінів у хворих з метаболічним синдромом та дисфункцією щитоподібної залози / А. О. Логвиненко, О. І. Мітченко, В. Ю. Романов та ін. *Український кардіологічний журнал*. 2009. № 4. С. 34-39.
23. Subclinical hypothyroidism and the risk of coronary heart disease and mortality / N. Rodondi, W. P. den Elzen, D. C. Bauer et al. *JAMA*. 2010. Vol. 304, Iss. 12. P. 1365-1374. <https://doi.org/10.1001/jama.2010.1361>
24. Prospective study of the spontaneous course of subclinical hypothyroidism: prognostic value of thyrotropin, thyroid reserve, and thyroid antibodies / G. Huber, J. J. Staub, C. Meier et al. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2002. Vol. 87, Iss. 7. P. 3221-3226. <https://doi.org/10.1210/jcem.87.7.8678>
25. Combined thyroxine/liothyronine treatment does not improve well-being, quality of life, or cognitive function compared to thyroxine alone: a randomized controlled trial in patients with primary hypothyroidism / J. P. Walsh, L. Shiels,

- E. M. Lim et al. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2003. Vol. 88, Iss. 10. P. 4543-4550. <https://doi.org/10.1210/jc.2003-030249>
26. Lipid profiles in the untreated patients with Hashimoto thyroiditis and the effects of thyroxine treatment on subclinical hypothyroidism with Hashimoto thyroiditis / T. Tagami, T. Tamanaha, S. Shimazu et al. *Endocrine journal*. 2010. Vol. 57, Iss. 3. P. 253-258. <https://doi.org/10.1507/endocrj.k09e-315>
27. Нарушения функционального состояния сердечно-сосудистой системы при субклиническом гипотиреозе / Ю. П. Сыч, В. Ю. Калашников, А. Л. Сыркин, Г. А. Мельниченко. *Клиническая медицина*. 2003. Т. 81, № 11. С. 1-12.
28. Manifestations et risques cardiovasculaires des dysthyroïdies infracliniques [Cardiovascular symptoms and risks of subclinical dysthyroidism] / J. Arrivie, P. Sbragia, A. Denizot et al. *La Revue de medecine interne*. 2004. Vol. 25, Iss. 3. P. 207-216. [https://doi.org/10.1016/s0248-8663\(03\)00172-3](https://doi.org/10.1016/s0248-8663(03)00172-3)
29. Thyroid dysfunction and their relation to cardiovascular risk factors such as lipid profile, hsCRP, and waist hip ratio in Korea / C. H. Jung, K. C. Sung, H. S. Shin et al. *The Korean journal of internal medicine*. 2003. Vol. 18, Iss. 3. P. 146-153. <https://doi.org/10.3904/kjim.2003.18.3.146>
30. Initial thyroid status and cardiovascular risk factors: the EPIC-Norfolk prospective population study / S. M. Boekholdt, S. M. Titan, W. M. Wiersinga et al. *Clinical endocrinology*. 2010. Vol. 72, Iss. 3. P. 404-410. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.2009.03640.x>
31. Age and gender substantially influence the relationship between thyroid status and the lipoprotein profile: results from a large cross-sectional study / S. Tognini, A. Polini, G. Pasqualetti et al. *Thyroid*. 2012. Vol. 22, Iss. 11. P. 1096-1103. <https://doi.org/10.1089/thy.2012.0013>
32. Дробышева Е. С., Провоторов В. М. Эффективность коррекции дисфункции щитовидной железы, вызванной длительным приёмом

амиодарона у пожилых с персистирующей фибрилляцией предсердий. *Системный анализ и управление в биомедицинских системах*. 2007. Т. 6, № 4. С. 872-875.

33. TSH-controlled L-thyroxine therapy reduces cholesterol levels and clinical symptoms in subclinical hypothyroidism: a double blind, placebo-controlled trial (Basel Thyroid Study) / C. Meier, J. J. Staub, C. B. Roth et al. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2001. Vol. 86, Iss. 10. P. 4860-4866. <https://doi.org/10.1210/jcem.86.10.7973>

34. The effect of L-thyroxine replacement therapy on lipid based cardiovascular risk in subclinical hypothyroidism / R. Serter, B. Demirbas, B. Korukluoglu et al. *Journal of endocrinological investigation*. 2004. Vol. 27, Iss. 10. P. 897-903. <https://doi.org/10.1007/BF03347530>

35. The beneficial effect of L-thyroxine on cardiovascular risk factors, endothelial function, and quality of life in subclinical hypothyroidism: randomized, crossover trial / S. Razvi, L. Ingoe, G. Keeka et al. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2007. Vol. 92, Iss. 5. P. 1715-1723. <https://doi.org/10.1210/jc.2006-1869>

36. Effects of 18 months of L-T4 replacement in women with subclinical hypothyroidism / M. Adrees, J. Gibney, N. El-Saeity, G. Boran. *Clinical endocrinology*. 2009. Vol. 71, Iss. 2. P. 298-303. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.2008.03509.x>

37. Петунина Н. А., Альтшулер Н. Э. Сравнительный анализ уровня адипонектина, лептина, резистина, показателей липидного обмена и инсулинорезистентности при субклиническом гипотиреозе в зависимости от наличия/отсутствия заместительной терапии левотироксином. *Consilium medicum*. 2013. Т. 15, № 4. С. 12-15.

38. Будневский А. В., Грекова Т. И., Бурлачук В. Т. Гипотиреоз и нетиреоидные заболевания. Москва : Интелтек, 2004. 169 с.

39. Фадеев В. В. Современные принципы диагностики и лечения гипотиреоза. *Медицинский совет*. 2013. № 4-2. С. 76-81. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2013-4-2-76-81>.
40. Dyslipidemia in subclinical hypothyroidism in an Indian population / R. K. Marwaha, N. Tandon, M. K. Garg et al. *Clinical biochemistry*. 2011. Vol. 44, Iss. 14-15. P. 1214-1217. <https://doi.org/10.1016/j.clinbiochem.2011.07.003>
41. The Colorado thyroid disease prevalence study / G. J. Canaris, N. R. Manowitz, G. Mayor, E. C. Ridgway. *Archives of internal medicine*. 2000. Vol. 160, Iss. 4. P. 526-534. <https://doi.org/10.1001/archinte.160.4.526>
42. Thyroid Function and Metabolic Syndrome: A Population-Based Thyroid Study / L. Mehran, A. Amouzegar, P. K. Rahimabad et al. *Hormone and metabolic research*. 2017. Vol. 49, Iss. 3. P. 192-200. <https://doi.org/10.1055/s-0042-117279>
43. Thyroid function and prevalent and incident metabolic syndrome in older adults: the Health, Ageing and Body Composition Study / A. C. Waring, N. Rodondi, S. Harrison et al. *Clinical endocrinology*. 2012. Vol. 76, Iss. 6. P. 911-918. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.2011.04328.x>
44. Subclinical hypothyroidism and the risk of metabolic syndrome: A meta-analysis of observational studies / L. Yang, X. Lv, F. Yue et al. *Endocrine research*. 2016. Vol. 41, Iss. 2. P. 158-165. <https://doi.org/10.3109/07435800.2015.1108332>
45. Subclinical hypothyroidism is associated with metabolic syndrome and clomiphene citrate resistance in women with polycystic ovary syndrome / Y. H. Lu, Z. L. Xia, Y. Y. Ma et al. *Gynecological endocrinology*. 2016. Vol. 32, Iss. 10. P. 852-855. <https://doi.org/10.1080/09513590.2016.1183193>
46. Эхокардиографические особенности у пациентов с гипотиреозом различной выраженности в исходе аутоиммунного тиреоидита / Е. Б.

Кравец, Е. М. Идрисова, Д. Дамдиндорж, В. Н. Латыпова. *Клиническая и экспериментальная тиреологическая наука*. 2009. № 2. С. 45-50.

47. Фадеев В. В. По материалам клинических рекомендаций Американской ассоциации клинических эндокринологов и Американской тиреологической ассоциации по диагностике и лечению гипотиреоза у взрослых. *Клиническая и экспериментальная тиреологическая наука*. 2012. № 3. С. 1-8.

48. Фадеев В. В., Мельниченко Г. А. Гипотиреоз. Гипотиреоз: руководство для врачей. Москва : РКИ Соверо-пресс, 2002. С. 3.

49. Особенности диастолической функции сердца при аутоиммунном тиреоидите с разной степенью минимальной тиреологической недостаточности / Т. А. Некрасова, Л. Г. Стронгин, О. В. Леденцова, Л. В. Казакова. *Клиническая и экспериментальная тиреологическая наука*. 2012. Т. 8. № 4. С. 42-46.

50. Normal flow-mediated vasodilatation of the brachial artery and carotid artery intima-media thickness in subclinical hypothyroidism / M. D. Cabral, P. F. Teixeira, N. A. Silva et al. *Brazilian journal of medical and biological research*. 2009. Vol. 42, Iss. 5. P. 426-432. <https://doi.org/10.1590/s0100-879x2009000500005>

51. Decrease in carotid intima-media thickness in hypothyroid patients after normalization of thyroid function / T. Nagasaki, M. Inaba, Y. Henmi et al. *Clinical endocrinology*. 2003. Vol. 59, Iss. 5. P. 607-612. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2265.2003.01893.x>

52. Treating hypothyroidism improves endothelial function / G. I. Papaioannou, M. Lagasse, J. F. Mather, P. D. Thompson. *Metabolism: clinical and experimental*. 2004. Vol. 53, Iss. 3. P. 278-279. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2003.10.003>

53. Evaluation of endothelial function in subclinical hypothyroidism and subclinical hyperthyroidism / A. S. Cikim, H. Oflaz, N. Ozbey et al. *Thyroid*. 2004. Vol. 14, Iss. 8. P. 605-609. <https://doi.org/10.1089/1050725041692891>
54. Thyroid function and carotid wall thickness / H. Völzke, D. M. Robinson, U. Schminke et al. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2004. Vol. 89, Iss. 5. P. 2145-2149. <https://doi.org/10.1210/jc.2003-031028>
55. Effects of thyroxine replacement on lipid profile and endothelial function after thyroidectomy / Y. Erbil, N. Ozbey, M. Giriş et al. *The British journal of surgery*. 2007. Vol. 94, Iss. 12. P. 1485-1490. <https://doi.org/10.1002/bjs.5915>
56. Impaired endothelium-dependent vasodilatation in subclinical hypothyroidism: beneficial effect of levothyroxine therapy / S. Taddei, N. Caraccio, A. Viridis et al. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2003. Vol. 88, Iss. 8. P. 3731-3737. <https://doi.org/10.1210/jc.2003-030039>
57. Evaluation of Selected Atherosclerosis Risk Factors in Women with Subclinical Hypothyroidism Treated with L-Thyroxine / M. Adamarczuk-Janczyszyn, A. Zdrojowy-Wełna, N. Rogala et al. *Advances in clinical and experimental medicine : official organ Wroclaw Medical University*. 2016. Vol. 25, Iss. 3. P. 457-463. <https://doi.org/10.17219/acem/38555>
58. Third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP; adult treatment panel III): final report / National Cholesterol Education Program (USA). Expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults. Bethesda : National Institutes of Health, 2002.
59. Guidelines for the ultrasound assessment of endothelial-dependent flow-mediated vasodilation of the brachial artery: a report of the International Brachial Artery Reactivity Task Force / M. C. Corretti, T. J. Anderson, E. J. Benjamin et al. *Journal of the American College of Cardiology*. 2002. Vol. 39, Iss. 2. P. 257-265. [https://doi.org/10.1016/s0735-1097\(01\)01746-6](https://doi.org/10.1016/s0735-1097(01)01746-6)

60. Thyroid function, body mass index, and metabolic risk markers in euthyroid adults: a cohort study / R. Xu, F. Huang, S. Zhang et al. *BMC endocrine disorders*. 2019. Vol. 19, Iss. 1. P. 58. <https://doi.org/10.1186/s12902-019-0383-2>
61. Возможные последствия снижения референсного интервала для уровня ТТГ / М. А. Свиридонова, А. В. Ильин, Г. С. Колесникова, В. В. Фадеев. *Клиническая и экспериментальная тиреоидология*. 2009. № 2. С. 30-33.
62. Подзолков А. В., Фадеев В. В. Высоко- и низко-нормальный уровень ТТГ: клиническая картина, психоэмоциональная сфера и качество жизни пациентов с гипотиреозом. *Клиническая и экспериментальная тиреоидология*. 2010. № 4. С. 58-68.
63. Thyroid Hormones within the Normal Range and Cardiac Function in the General Population: The EPIPorto Study / J. S. Neves, R. Fontes-Carvalho, M. Borges-Canha et al. *European thyroid journal*. 2021. Vol. 10, Iss. 2. P. 150-160. <https://doi.org/10.1159/000508407>
64. Left ventricular diastolic dysfunction in patients with subclinical hypothyroidism / B. Biondi, S. Fazio, E. A. Palmieri et al. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 1999. Vol. 84, Iss. 6. P. 2064-2067. <https://doi.org/10.1210/jcem.84.6.5733>
65. Left ventricular myocardial impairment in subclinical hypothyroidism assessed by a new ultrasound tool: pulsed tissue Doppler / G. Vitale, M. Galderisi, G. A. Lupoli et al. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2002. Vol. 87, Iss. 9. P. 4350-4355. <https://doi.org/10.1210/jc.2002-011764>
66. Biondi B. Heart in Overt and Subclinical Hypothyroidism. *Thyroid and Heart* / eds. G. Iervasi et al. Cham : Springer, 2020. P. 229-237. https://doi.org/10.1007/978-3-030-36871-5_17.

67. Hypertension in Thyroid Disorders / E. Berta, I. Lengyel, S. Halmi et al. *Frontiers in endocrinology*. 2019. Vol. 10. P. 482. <https://doi.org/10.3389/fendo.2019.00482>
68. 2018 Chinese Guidelines for Prevention and Treatment of Hypertension- A report of the Revision Committee of Chinese Guidelines for Prevention and Treatment of Hypertension / Joint Committee for Guideline Revision. *Journal of geriatric cardiology : JGC*. 2019. Vol. 16, Iss. 3. P. 182-241. <https://doi.org/10.11909/j.issn.1671-5411.2019.03.014>
69. High TSH Level within Normal Range Is Associated with Obesity, Dyslipidemia, Hypertension, Inflammation, Hypercoagulability, and the Metabolic Syndrome: A Novel Cardiometabolic Marker / Y. C. Chang, S. C. Hua, C. H. Chang et al. *Journal of clinical medicine*. 2019. Vol. 8, Iss. 6. P. 817. <https://doi.org/10.3390/jcm8060817>
70. Gender-Specific Differences on the Association of Hypertension with Subclinical Thyroid Dysfunction / J. Zhang, C. Huang, Z. Meng et al. *International journal of endocrinology*. 2019. Vol. 2019. P. 6053068. <https://doi.org/10.1155/2019/6053068>
71. Association between thyroid-stimulating hormone and blood pressure in adults: an 11-year longitudinal study / V. L. Langén, T. J. Niiranen, P. Puukka et al. *Clinical endocrinology*. 2016. Vol. 84, Iss. 5. P. 741-747. <https://doi.org/10.1111/cen.12876>
72. Associations Between Thyroid and Blood Pressure in Euthyroid Adults: A 9-Year Longitudinal Study / H. Abdi, S. Gharibzadeh, E. Tasdighi et al. *Hormone and metabolic research*. 2018. Vol. 50, Iss. 3. P. 236-241. <https://doi.org/10.1055/s-0044-101756>
73. Association between subclinical hypothyroidism and blood pressure--a meta-analysis of observational studies / Y. Ye, H. Xie, Y. Zeng et al. *Endocrine practice*. 2014. Vol. 20, Iss. 2. P. 150-158. <https://doi.org/10.4158/EP13237.OR>

74. Cai Y., Ren Y., Shi J. Blood pressure levels in patients with subclinical thyroid dysfunction: a meta-analysis of cross-sectional data. *Hypertension research*. 2011. Vol. 34, Iss. 10. P. 1098-1105. <https://doi.org/10.1038/hr.2011.91>
75. Change in serum TSH levels within the reference range was associated with variation of future blood pressure: a 5-year follow-up study / F. Jiang, A. Liu, Y. Lai et al. *Journal of human hypertension*. 2017. Vol. 31, Iss. 4. P. 244-247. <https://doi.org/10.1038/jhh.2016.59>
76. A high normal thyroid-stimulating hormone is associated with arterial stiffness, central systolic blood pressure, and 24-hour systolic blood pressure in males with treatment-naïve hypertension and euthyroid / B. J. Kwon, J. W. Roh, S. H. Lee et al. *International journal of cardiology*. 2014. Vol. 177, Iss. 3. P. 949-956. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2014.09.200>
77. Relationship between thyroid function and elevated blood pressure in euthyroid adults / Y. Gu, L. Zheng, Q. Zhang et al. *Journal of clinical hypertension*. 2018. Vol. 20, Iss. 10. P. 1541-1549. <https://doi.org/10.1111/jch.13369>
78. Особенности суточного профиля артериального давления у больных с аутоиммунным тиреоидитом в фазе субклинического гипотиреоза / Е. Б. Кравец, Е. М. Идрисова, Д. Дамдинлорж и др. *Клиническая и экспериментальная тиреоидология*. 2008. Т. 4. № 3. С. 50-54. <https://doi.org/10.1434ket20084350-54>.
79. Модифицирующее влияние субклинического гипотиреоза на течение артериальной гипертензии: взаимосвязи со скрытой неэффективностью лечения, суточным профилем артериального давления и состоянием органов-мишеней / Т. А. Некрасова, Л. Г. Стронгин, Е. П. Морозова и др. *Клиническая и экспериментальная тиреоидология*. 2015. Т. 11, № 2. С. 55-62.

80. High serum thyrotropin levels are associated with current but not with incident hypertension / T. Ittermann, D. Tiller, C. Meisinger et al. *Thyroid*. 2013. Vol. 23, Iss. 8. P. 955-963. <https://doi.org/10.1089/thy.2012.0626>
81. Stergiou G. S., Parati, G. How to best assess blood pressure? The ongoing debate on the clinical value of blood pressure average and variability. *Hypertension*. 2011. Vol. 57, Iss. 6. P. 1041-1042. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.111.172924>
82. Iwen K. A., Schröder E., Brabant G. (). Thyroid hormones and the metabolic syndrome. *European thyroid journal*. 2013. Vol. 2, Iss. 2. P. 83-92. <https://doi.org/10.1159/000351249>
83. Asvold B. O., Bjørø T., Vatten L. J. Associations of TSH levels within the reference range with future blood pressure and lipid concentrations: 11-year follow-up of the HUNT study. *European journal of endocrinology*. 2013. Vol. 169, Iss. 1. P. 73-82. <https://doi.org/10.1530/EJE-13-0087>
84. Mozos I., Şerban C., Mihăescu R. Late ventricular potentials in cardiac and extracardiac diseases. *Cardiac arrhythmias*. 2012. P. 227-256. URL : <https://www.intechopen.com/chapters/30088>
85. Spectral turbulence analysis of the signal-averaged electrocardiogram of the atrial activation as predictor of recurrence of idiopathic and persistent atrial fibrillation / P. R. Benchimol Barbosa, A. de Souza Bomfim, E. C. Barbosa et al. *International journal of cardiology*. 2006. Vol. 107, Iss. 3. P. 307-316. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2005.03.073>
86. Prognostic value of arrhythmogenic markers in systemic hypertension / M. Galinier, S. Balanescu, J. Fourcade et al. *European heart journal*. 1997. Vol. 18, Iss. 9. P. 1484-1491. <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.eurheartj.a015476>

87. Gadaleta M., Giorgio A. A method for ventricular late potentials detection using time-frequency representation and wavelet denoising. *ISRN cardiology*. 2012. Vol. 2012. P. 258769. <https://doi.org/10.5402/2012/258769>
88. Markers of arrhythmogenic risk in hypertensive subjects / A. Barison, G. Vergaro, L. E. Pastormerlo et al. *Current pharmaceutical design*. 2011. Vol. 17, Iss. 28. P. 3062-3073. <https://doi.org/10.2174/138161211798157748>
89. Palmiero P., Maiello M. Il rischio aritmico nell'ipertensione essenziale: i potenziali tardivi [Arrhythmic risk in essential hypertension: late potentials]. *Minerva cardioangiologica*. 2004. Vol. 52, Iss. 1. P. 1-8.
90. Bushra R., Syed M., Khan M. Association of ventricular late potentials with left ventricular hypertrophy in patients with systemic arterial hypertension. *Pakistan Armed Forces Medical Journal*. 2016. Vol. 66, Iss. 6. P. 841-844.
91. Correlation of signal averaged ecg parameters with arterial blood pressure in hypertensive patients / B. Riaz, M. A. M. A. Khan, S. Mubarak, M. M. Sarwar. *Pakistan Journal of Physiology*. 2018. Vol. 11, Iss. 4. P. 6-9. <https://pjp.pps.org.pk/index.php/PJP/article/view/401>
92. ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (Writing Committee to Develop Guidelines for Management of Patients With Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death) / D. P. Zipes, A. J. Camm, M. Borggrefe et al. *Journal of the American College of Cardiology*. 2006. Vol. 48, Iss. 5. P. e247-e346. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2006.07.010>
93. Late potentials and ventricular arrhythmias in acromegaly / P. Maffei, C. Martini, A. Milanese et al. *International journal of cardiology*. 2005. Vol. 104, Iss. 2. P. 197-203. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2004.12.010>

94. Cardiovascular involvement in patients affected by acromegaly: an appraisal / S. Mosca, S. Paolillo, A. Colao et al. *International journal of cardiology*. 2013. Vol. 167, Iss. 5. P. 1712-1718. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2012.11.109>
95. ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (Writing Committee to develop guidelines for management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death) / D. Zipes, J. Camm, M. Borggrefe et al. *Journal of the American College of Cardiology*. 2006. Vol. 48, Iss. 5. e247-e346. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2006.07.010>.
96. Ker J. Thyroxine and cardiac electrophysiology-a forgotten physiological duo?. *Thyroid research*. 2012. Vol. 5, Iss. 1. P. 8. <https://doi.org/10.1186/1756-6614-5-8>
97. Spätpotentiale im High-Resolution-EKG bei Schilddrüsen-Funktionsstörungen [Late potentials in high resolution ECG in thyroid gland dysfunction] / W. Schippinger, W. Buchinger, B. Schubert et al. *Acta medica Austriaca*. 1995. Vol. 22, Iss. 4. P. 73-74.
98. Diffuse Myocardial Injuries are Present in Subclinical Hypothyroidism: A Clinical Study Using Myocardial T1-mapping Quantification / Z. Yao, X. Gao, M. Liu et al. *Scientific reports*. 2018. Vol. 8, Iss. 1. P. 4999. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-22970-x>
99. P Wave Signal-Averaged Electrocardiography in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease / C. A. Buzea, A. R. Dan, C. Delcea et al. *Romanian journal of internal medicine*. 2015. Vol. 53, Iss. 4. P. 315-320. <https://doi.org/10.1515/rjim-2015-0040>

100. Prediction of atrial fibrillation after ischemic stroke using P-wave signal averaged electrocardiography / K. Yodogawa, Y. Seino, T. Ohara et al. *Journal of cardiology*. 2013. Vol. 61, Iss. 1. P. 49-52. <https://doi.org/10.1016/j.jjcc.2012.08.013>
101. Галимзянов Э. Р. Оптимизация метода обработки электрокардиосигналов для выявления низкоамплитудных потенциалов сердца. *Методы и устройства передачи и обработки информации*. 2011. Вып. 13. С. 26-29.
102. Usefulness of Continuous 24-hour Ventricular Late Potential to Predict Prognosis in Patients with Heart Failure / A. Matsuzaki, K. Yoshioka, M. Amino et al. *The Tokai journal of experimental and clinical medicine*. 2014. Vol. 39, Iss. 3. P. 128-136.
103. Седов С. С., Щербакова Т. Ф., Галимзянов Э. Р. Анализ поздних потенциалов желудочков сердца с использованием портативных кардиоанализаторов. *Международный научно-исследовательский журнал*. 2018. № 12, Ч. 5. С. 127-129. <https://doi.org/10.23670/IRJ.2017.66.138>.
104. Chávez-González E., Donoiu I. Utility of P-Wave Dispersion in the Prediction of Atrial Fibrillation. *Current health sciences journal*. 2017. Vol. 43, Iss. 1. P. 5-11. <https://doi.org/10.12865/CHSJ.43.01.01>
105. Коррекция синдрома «сухого глаза» у пациентов с патологией щитовидной железы / Л. В. Дравица, Ф. И. Бирюков, Н. М. Самохвалова и др. *Матеріали XIII з'їзду офтальмологів України (21-23 трав. 2014 р.)*. Одеса, 2014. С. 10.
106. Сухий кератокон'юнктивіт у хворих з гіпотиреозом / Г. Я. Павловська, О. Б. Павлів, М. І. Павловський, С. Я. Патер. *Матеріали XIII з'їзду офтальмологів України (21-23 трав. 2014 р.)*. Одеса, 2014. С. 31.

107. Shashikala P., Sindhu Rupakala. Prevalence of dry eye in hypothyroidism. *International journal of Clinical Cases and Investigations*. 2013. Vol. 5, Iss. 1. P. 46-51.
108. Bensenor I. M., Olmos R. D., Lotufo P. A. Hypothyroidism in the elderly: diagnosis and management. *Clinical interventions in aging*. 2012. Vol. 7. P. 97-111. <https://doi.org/10.2147/CIA.S23966>
109. Influence of Thyroid Hormone on Thyroid Hormone Receptor b-1 Expression and Lacrimal Gland and Ocular Surface Morphology / C. D. Ana, M. M. Carolina, G. J. Ange´lica et al. *Investigative Ophthalmology and Visual Science*. 2007. Vol. 48. P. 3038-4108.
110. Дрожжина Г. І. Кон'юнктивіти. Одеса : Астропринт, 2011. 86 с.
111. Петруня А. М., Кутанні Е. А. Мухам. Вплив тіоловних препаратів (ацетилцистеїна та вітайодурола) на систему глутатіона в рогівці при кератиті в поєднанні з кон'юнктивітом. *Український медичний альманах*. 2012. № 15. С. 133-137.
112. Corneal topographical and biomechanical variations associated with hypothyroidism / Z. Gatzoufas, G. D. Panos, E. Brugnolli, F. Hafezi. *Journal of refractive surgery*. 2014. Vol. 30, Iss. 2. P. 78-79. <https://doi.org/10.3928/1081597X-20140120-01>
113. Effect of hypothyroidism on postnatal conjunctival development in rats / A. Micali, A. Pisani, D. Puzzolo et al. *Ophthalmic research*. 2011. Vol. 45, Iss. 2. P. 102-112. <https://doi.org/10.1159/000317065>
114. Diagnostic strategies for subclinical hypothyroidism / S. Mohanty, W. Amruthlal, G. C. Reddy. *Indian journal of clinical biochemistry : IJCB*. 2008. Vol. 23, Iss. 3. P. 279-282. <https://doi.org/10.1007/s12291-008-0062-y>
115. Ocular changes in primary hyperthyroidism / B. T. Ozturk, H. Kerimoglu, O. Dikbas et al. *BMC Reseach Notes*. 2009. Vol. 3. P. 266-271. <https://doi.org/10.1186/1756-0500-2-266>

116. Petruela M., Muresan A., Dimcea I. Antioxidant Status in Hypo- and Hyperthyroidism. *Antioxidant Enzymes*. 2012. P. 197-236. URL : <https://www.intechopen.com/chapters/39563>
117. Plummer C. E., Specht A., Gelatt K. N. Ocular manifestations of endocrine disease. *Compendium*. 2007. Vol. 29, Iss. 12. P. 733-743.
118. Subclinical hypothyroidism resulting from autoimmune thyroiditis in female patients with endogenous depression / N. Custro, V. Scafidi, R. Lo Baido et al. *Journal of endocrinological investigation*. 1994. Vol. 17, Iss. 8. P. 641-646. <https://doi.org/10.1007/BF03349679>
119. Adlin V. Subclinical hypothyroidism: deciding when to treat. *American family physician*. 1998. Vol. 57, Iss. 4. P. 776-780.
120. Дрожжина Г. И., Павловский М. И. Особенности синдрома "сухого глаза" у больных с субклинической и манифестной формами гипотиреоза. *Офтальмологічний журнал*. 2017. № 3. С. 30-36.
121. Do statins reduce blood pressure?: a meta-analysis of randomized, controlled trials / P. Strazzullo, S. M. Kerry, A. Barbato et al. *Hypertension*. 2007. Vol. 49, Iss. 4. P. 792-798. <https://doi.org/10.1161/01.HYP.0000259737.43916.42>
122. Association between different lipid-lowering treatment strategies and blood pressure control in the Brisighella Heart Study / C. Borghi, A. Dormi, M. Veronesi e al. *American heart journal*. 2004. Vol. 148, Iss. 2. P. 285-292. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2004.02.003>
123. Pravastatin has an additional depressor effect in patients undergoing long-term treatment with antihypertensive drugs / T. Ikeda, J. Sakurai, D. Nakayama et al. *American journal of hypertension*. 2004. Vol. 17, Iss. 6. P. 502-506. <https://doi.org/10.1016/j.amjhyper.2004.02.002>

124. Statins lower blood pressure: results from the UCSD Statin Study (abstract) / B. A. Golomb, J. B. Ritchie, M. H. Criqui, J. E. Dimsdale. *Circulation*. 2004. Vol. 110. P. 402.
125. Dahlof B., Poulter N., Sever P. S. Do statins lower blood pressure? Evidence from the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial – Lipid-Lowering Arm (ASCOT-LLA) (abstract). *Circulation*. 2004. Vol. 110. P. 402.
126. Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). *Europace*. 2010. Vol. 12, Iss. 10. P. 1360-1420.
127. Savelieva I., Camm J. Statins and polyunsaturated fatty acids for treatment of atrial fibrillation. *Nature clinical practice. Cardiovascular medicine*. 2008. Vol. 5, Iss. 1. P. 30-41. <https://doi.org/10.1038/ncpcardio1038>
128. Upstream therapies for management of atrial fibrillation: review of clinical evidence and implications for European Society of Cardiology guidelines. Part I: primary prevention / I. Savelieva, N. Kakouros, A. Kourliouros, A. J. Camm. *Europace : European pacing, arrhythmias, and cardiac electrophysiology*. 2011. Vol. 13, Iss. 3. P. 308-328. <https://doi.org/10.1093/europace/eur002>
129. Usefulness of statins in preventing atrial fibrillation in patients with permanent pacemaker: a systematic review / P. Santangeli, G. Ferrante, G. Pelargonio et al. *Europace : European pacing, arrhythmias, and cardiac electrophysiology*. 2010. Vol. 12, Iss. 5. P. 649-654. <https://doi.org/10.1093/europace/euq044>
130. Randomized trial of atorvastatin for reduction of postoperative atrial fibrillation in patients undergoing cardiac surgery: results of the ARMYDA-3 (Atorvastatin for Reduction of MYocardial Dysrhythmia After cardiac surgery) study / G. Patti, M. Chello, D. Candura et al. *Circulation*. 2006. Vol. 114, Iss. 14. P. 1455-1461. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.106.621763>

131. Statins for prevention of atrial fibrillation after cardiac surgery: a systematic literature review / O. J. Liakopoulos, Y. H. Choi, E. W. Kuhn et al. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*. 2009. Vol. 138, Iss. 3. P. 678-686.e1. <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2009.03.054>
132. Atorvastatin and persistent atrial fibrillation following cardioversion: a randomized placebo-controlled multicentre study / H. Almroth, N. Höglund, K. Boman et al. *European heart journal*. 2009. Vol. 30, Iss. 7. P. 827-833. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehp006>
133. Corrado A., Raviele A. Antiarrhythmic Effect of Statin Therapy and Atrial Fibrillation A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Journal of atrial fibrillation*. 2008. Vol. 1, Iss. 1. P. 50. <https://doi.org/10.4022/jafib.50>
134. Statin use and development of atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials and observational studies / T. Liu, L. Li, P. Korantzopoulos et al. *International journal of cardiology*. 2008. Vol. 126, Iss. 2. P. 160-170. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2007.07.137>
135. Savelieva I., Camm J. Anti-arrhythmic drug therapy for atrial fibrillation: current anti-arrhythmic drugs, investigational agents, and innovative approaches. *Europace : European pacing, arrhythmias, and cardiac electrophysiology*. 2008. Vol. 10, Iss. 6. P. 647-665. <https://doi.org/10.1093/europace/eun130>
136. Savelieva I., Kourliouros A., Camm J. Primary and secondary prevention of atrial fibrillation with statins and polyunsaturated fatty acids: review of evidence and clinical relevance. *Naunyn-Schmiedeberg's archives of pharmacology*. 2010. Vol. 381, Iss. 3. P. 1-13. <https://doi.org/10.1007/s00210-009-0468-y>
137. Yang Q., Qi X., Li Y. The preventive effect of atorvastatin on atrial fibrillation: a meta-analysis of randomized controlled trials. *BMC cardiovascular disorders*. 2014. Vol. 14. P. 99. <https://doi.org/10.1186/1471-2261-14-99>

138. Подзолков В. И., Тарзиманова А. И., Гатаулин Р. Г. Статины во вторичной профилактике фибрилляции предсердий. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2016. Т. 12, № 5. С. 517-521. <https://doi.org/10.20996/1819-6446-2016-12-5-517-521>.
139. Козлова Е. С., Немчук Ф. А., Лопатин Ю. М. Аторвастатин и нарушения ритма сердца. Взгляд на механизм действия. *Вестник Волгоградского государственного медицинского университета*. 2010. № 1. С. 86-90.
140. Сиволап В. В., Новіков Є. В., Лисенко В. А., Богун А. О. Особливості оцінювання геометрії лівого шлуночка у хворих на артеріальну гіпертензію *Патологія*. 2017. Т. 14, № 3(41). С. 257-262. <https://doi.org/10.14739/2310-1237.2017.3.118306> (Дисертантом проведено аналіз літератури, відбір, клінічне обстеження хворих, аналіз лабораторних показників, статистичний аналіз отриманих даних, підготовка статті до друку).
141. Сиволап В. В., Новіков Є. В. Особливості кардіо-васкулярного ремоделювання у хворих на гіпертонічну хворобу високого додаткового ризику з супутнім субклінічним гіпотиреозом. *Запорожский медицинский журнал*. 2019. Т. 21, № 1(112). С. 13-20. <https://doi.org/10.14739/2310-1210.2019.1.155792>. (Дисертантом проведено аналіз літератури, відбір, клінічне обстеження хворих, аналіз лабораторних показників, статистичний аналіз отриманих даних, підготовка статті до друку).
142. Богун А. О., Новіков Є. В., Лисенко В. А. Додаткові ехокардіографічні критерії для визначення типів геометрії лівого шлуночка у хворих на артеріальну гіпертензію. *Актуальні питання сучасної медицини і фармації (до 50-річчя заснування ЗДМУ) : тези доп. всеукр. наук.-практ. конф. (м. Запоріжжя, 18-25 квіт. 2018 р.)*. Запоріжжя, 2018. С. 37. (Дисертантом проведено аналіз літератури, відбір та клінічне обстеження хворих, аналіз лабораторних показників, статистичний

аналіз отриманих даних, підготовка тез до друку, стендова доповідь на конференції).

143. Сиволап В. В., Новіков Є. В., Лисенко В. А. Зв'язок систолічної та діастолічної швидкості руху фіброзного кільця мітрального клапана із структурними та функціональними показниками серця за даними ТТЕ. *XVIII Національний конгрес кардіологів України* : тези доп. нац. конгр. (м. Київ, 20-22 вер. 2017). *Український кардіологічний журнал*. 2017. Дод. 1. С. 126-127.

144. Сиволап В. В., Новіков Є. В. Спосіб діагностики ексцентричної гіпертрофії лівого шлуночка : пат. 119719 Україна: МПК (2006) А61В8/00. № а201802220; заявл.05.03.18; опубл. 25.07.19, Бюл. № 14. 8 с.

145. Novikov E. V., AlKaddah D. Electrical properties of myocardium in patients with arterial hypertension combined with subclinical hypothyroidism. *East European Scientific Journal*. 2019. Vol. 4, N 8(48). P. 23-29.

146. Сиволап В. В., Новіков Є. В. Електричні властивості міокарда у хворих на артеріальну гіпертензію, що поєднана з субклінічним гіпотиреозом. *Запорозький медичинський журнал*. 2019. Т. 21, № 5(116). С. 582-589. <https://doi.org/10.14739/2310-1210.2019.5.179405>.

147. Сиволап В. В., Новіков Є. В., Потапенко М. С. Вплив субклінічного гіпотиреозу на показники добового моніторингу артеріального тиску у хворих на гіпертонічну хворобу високого додаткового ризику *Запорозький медичинський журнал*. 2019. Т. 21, № 2 (113). С. 170-176. <https://doi.org/10.14739/2310-1210.2019.2.161329>.

148. Новіков Є. В. Вплив субклінічного гіпотиреозу на параметри сльозопродукції у хворих на гіпертонічну хворобу. *Запорозький медичинський журнал*. 2018. Т. 20, № 5(110). С. 628-633. <https://doi.org/10.14739/2310-1210.2018.5.141728>.

149. Сиволап В. В., Новіков Є. В. Спосіб діагностики субклінічного гіпотиреозу у хворих на артеріальну гіпертензію : пат. 146187 Україна: МПК (2006) А61В10/00, G01N 33/487. № а201810750; заявл. 31.10.18; опубл. 27.01.21, Бюл. № 4. 8 с.
150. Novikov E. V., Potapenko M. S. Influence of the statin therapy on cardiovascular remodeling in arterial hypertension, combined with subclinical hypothyroidism. *Патологія*. 2020. Т. 17, № 3. С. 319-324 <https://doi.org/10.14739/2310-1237.2020.3.221774>.
151. Syvolap V. V., Novikov E. V., Potapenko M. S., Al Kaddah D. Influence of a statin therapy on the electrical properties of atrial and ventricular myocardium in patients with arterial hypertension combined with a subclinical hypothyroidism. *East European Scientific Journal*. 2020. Vol. 4, N 2(54). P. 19-25.
152. Сиволап В. В., Новіков Є. В., Потапенко М. С. Вплив антигіпертензивної терапії з додаванням статинів на пізні потенціали передсердь у хворих на гіпертонічну хворобу. *Сучасні аспекти діагностики та лікування захворювань внутрішніх органів* : тези доп. міжнар. наук.-практ. конф. (м. Івано-Франківськ, 24 черв. 2020). Івано-Франківськ, 2020. С. 48-49.
153. Новіков Є. В., Сиволап В. В., Потапенко М. С. Зміни пізніх потенціалів шлуночків у хворих на гіпертонічну хворобу із супутнім субклінічним гіпотиреозом під впливом антигіпертензивної терапії з додаванням аторвастатину. *Актуальні питання сучасної медицини і фармації*» : тези доп. всеукр. наук.-практ. конф. (м. Запоріжжя, 2020.). Запоріжжя, 2020. С. 35-36. (Дисертантом проведено аналіз літератури, відбір та клінічне обстеження хворих, аналіз лабораторних показників, статистичний аналіз отриманих даних, підготовка тез до друку).

154. Сиволап В. В., Новіков Є. В., Потапенко М. С. Вплив статинотерапії на показники добового моніторингу артеріального тиску у хворих на гіпертонічну хворобу, що поєднана з субклінічним гіпотиреозом. *Запорозький медичний журнал*. 2020. Т. 22, № 1(118). С. 11-18. <https://doi.org/10.14739/2310-1210.2020.1.194470>. (Дисертантом проведено аналіз літератури, відбір, клінічне обстеження хворих, аналіз лабораторних показників, статистичний аналіз отриманих даних, підготовка статті до друку).
155. Новіков Є. В. Комбінована антигіпертензивна та гіполіпідемічна терапія - вплив на показники добового моніторингу АТ у хворих на гіпертонічну хворобу, поєднану із субклінічним гіпотиреозом. *Досягнення сучасної медичної та фармацевтичної науки – 2020* : тези доп. наук. конф. студентів ЗДМУ (м. Запоріжжя 16 груд. 2020 р.). Запоріжжя, 2020. С. 19. (Дисертантом проведено аналіз літератури, відбір та клінічне обстеження хворих, аналіз лабораторних показників, статистичний аналіз отриманих даних, підготовка тез до друку, стендова доповідь на конференції).
156. Recommendations on the use of echocardiography in adult hypertension: a report from the European Association of Cardiovascular Imaging (EACVI) and the American Society of Echocardiography (ASE) / T. H. Marwick, T. C. Gillebert, G. Aurigemma et al. *European heart journal. Cardiovascular Imaging*. 2015. Vol. 16, Iss. 6. P. 577-605. <https://doi.org/10.1093/ehjci/jev076>
157. Klein I., Ojamaa K. Thyroid hormone and the cardiovascular system. *The New England journal of medicine*. 2001. Vol. 344, Iss. 7. P. 501-509. <https://doi.org/10.1056/NEJM200102153440707>
158. Influence of the arterial blood pressure and nonhemodynamic factors on left ventricular hypertrophy in moderate essential hypertension / F. R. Bauwens,

- D. A. Duprez, De Buyzere et al. *The American journal of cardiology*. 1991. Vol. 68, Iss. 9. P. 925-929. [https://doi.org/10.1016/0002-9149\(91\)90410-m](https://doi.org/10.1016/0002-9149(91)90410-m)
159. Особенности перекисного окисления липидов и белков при аутоиммунном тиреоидите без и с минимальной тиреоидной дисфункцией / Т. А. Некрасова, Т. Г. Щербатюк, Д. В. Давыденко и др. *Клиническая и экспериментальная тиреологическая наука*, 2011, Т. 7, № 4. С. 38-43.
160. Абрамова Н. О., Пашковская Н. В. Особенности обмена тиреоидных гормонов в зависимости от С/Т полиморфизма гена DIO1 и PRO197LEU полиморфизма гена GPX1 у больных с метаболическим синдромом. *Лікарська справа*. 2017. № 3/4. С. 37-42.
161. Мясоедова С. Е. Сердечно-сосудистые нарушения при гипотиреозе и адипокины. *Клиницист*. 2014. № 2. С. 4-6.
162. Здор В. В. Взаимосвязь гормональной и цитокиновой регуляции при аутоиммунном тиреоидите. *Клиническая и экспериментальная тиреологическая наука*. 2017. № 2. С. 45-56.
163. Clinical and genetics aspects of the lipid profile in women with autoimmune thyroiditis / O. D. Rymar, V. N. Maksimov, Yu. A. Malysenko et al. *Клиническая и экспериментальная тиреологическая наука*. 2015. № 4. С. 21-30.
164. Самитин В. В., Родионова Т. И. Факторы сердечно-сосудистого риска, связанные с функцией эндотелия, при субклиническом гипотиреозе. *Клиническая и экспериментальная тиреологическая наука*. 2009. № 1. С. 26-29.
165. Sue L. Y., Leung A. M. Levothyroxine for the Treatment of Subclinical Hypothyroidism and Cardiovascular Disease. *Frontiers in endocrinology*. 2020. Vol. 11. P. 591588. <https://doi.org/10.3389/fendo.2020.591588>
166. Association of thyroid hormones with blood pressure and arterial stiffness in the general population: The Dali study / M. T. Jamal, Q. L. Li, Q. Y. Li et al. *Journal of clinical hypertension*. 2021. Vol. 23, Iss. 2. P. 363-372. <https://doi.org/10.1111/jch.14154>

167. Kahaly G.J. Cardiovascular and atherogenic aspects of subclinical hypothyroidism. *Thyroid*. 2000. Vol. 10, Iss. 8. P. 665-679. <https://doi.org/10.1089/10507250050137743>
168. Risk factors for cardiovascular disease in women with subclinical hypothyroidism / R. Luboshitzky, A. Aviv, P. Herer, L. Lavie. *Thyroid*. 2002. Vol. 12, Iss. 5. P. 421-425. <https://doi.org/10.1089/105072502760043512>
169. Cushing G. W. Subclinical hypothyroidism. Understanding is the key to decision making. *Postgraduate medicine*. 1993. Vol. 94, Iss. 1. P. 95-107.

Додаток А1



«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Проректор з науково-педагогічної роботи
Запорізького державного
медичного університету
д.мед.н., професор
В.А. Візір
2020 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Пропозиція для впровадження:** «Спосіб діагностики субклінічного гіпотиреозу у хворих на гіпертонічну хворобу за допомогою тесту Ширмера (за параметрами сльозопродукції)»

(назва пропозицій для впровадження)

2. **Установа-розробник:** Запорізький державний медичний університет 69035, м. Запоріжжя, просп. Маяковського, 26., Новіков Євген В'ячеславович.

(установа-розробник, її поштовий адрес, ПІБ авторів)

3. **Джерела інформації:** стаття Новіков Є.В. Вплив субклінічного гіпотиреозу на параметри сльозопродукції у хворих на гіпертонічну хворобу / Є.В. Новіков // Запорізький медичний журнал. - 2018. - Т. 20, № 5. - С. 628-633.

(назва, рік видання методичних рекомендацій, інформаційного листа, вихідні дані статті, № патенту тощо)

4. **Базова установа, яка проводить впровадження:** кафедра внутрішніх хвороб 2 Запорізького державного медичного університету.
5. **Термін впровадження:** вересень 2019 року - грудень 2020 року.
6. **Форми впровадження:** введено у навчальний процес – у матеріали лекцій та практичних занять з внутрішньої медицини.
7. **Затверджено:** на засіданні кафедри (протокол № 6 від 07.12.2020 р.).
8. **Зауваження, додатки немає.**

Відповідальний за впровадження:
завідувач кафедри
внутрішніх хвороб 2 ЗДМУ
кандидат медичних наук, доцент

Деміденко О.В.

Додаток А2

«ЗАТВЕРДЖУЮ»
 Директор КНП «Міська клінічна
 лікарня №1 Івано-Франківської міської ради»

Г.П. Василик
 (посада, підпис, ПІБ)
 20/9 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

- Спосіб діагностики субклінічного гіпотиреозу у хворих на гіпертонічну хворобу за допомогою тесту Ширмера (за параметрами сльозопродукції) _____
 (назва пропозиції для впровадження)
- Запорізький державний медичний університет, 69035, м. Запоріжжя, просп. Маяковського, 26., Новіков Євген В'ячеславович

 (установа-розробник, її поштовий адрес, ПІБ авторів)¹
- Джерело інформації: стаття Новіков С.В. Вплив субклінічного гіпотиреозу на параметри сльозопродукції у хворих на гіпертонічну хворобу / С.В. Новіков // Запорізький медичний журнал. - 2018. - Т. 20, № 5. - С. 628-633.

 (назва, рік видання методичних рекомендацій, інформаційного листа, вихідні дані статті, № патенту тощо)
- Впроваджено за 2019 р. в КНП _____
 (назва лікувально-профілактичної установи)
- Строки впровадження: з січня 2019 року по грудень 2019 року _____
- Загальна кількість спостережень: 67 пацієнтів _____
- Ефективність впровадження у відповідності з критеріями, викладеними в джерелі інформації (п.3) _____

Показники ³	За даними	
	Розробників ¹	Установи, яка проводила впровадження ²
Скорочення: - строків лікування - тимчасової непрацездатності Зменшення: - летальності - інвалідності - захворюваності - частоти розходження діагнозів	на 75 %	на 75 %

8. Зауваження, додатки: немає
 «09» 12 2019 р.

Відповідальний за впровадження _____ зав. терапевтичним відділенням Н.С. Чужак
 (посада, підпис, ПІБ)

Додаток А3

«ЗАТВЕРДЖУЮ»
Генеральний директор КНП «КЛШМД м. Львова»
Самчук О.О.
« 14 » 12 2020 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Спосіб лікування хворих на гіпертонічну хворобу, що поєднана з субклінічним гіпотиреозом
(назва проєкції для впровадження)¹
2. Запорізький державний медичний університет, 69035, м. Запоріжжя, просп. Маяковського, 26., Сиволап Віталій Вікторович, Новіков Євген В'ячеславович, Потапенко Марина Станіславівна
(установа-розробник, її поштовий адрес, ПІБ авторів)²
3. Джерело інформації: Сиволап В. В. Вплив статинотерапії на показники добового моніторингу артеріального тиску у хворих на гіпертонічну хворобу, що поєднана з субклінічним гіпотиреозом / В. В. Сиволап, Є. В. Новіков, М. С. Потапенко // Запорізький медичний журнал. 2020. Т. 22, № 1(118). С. 11-18.
(назва, рік видання методичних рекомендацій, інформаційного листа, вихідні дані статті, № патенту тощо)
4. Впроваджено за 2020 р. в КНП «КЛШМД м. Львова»
(назва лікувально-профілактичної установи)
5. Строки впровадження: з березня 2020 року по грудень 2020 року _____
6. Загальна кількість спостережень: 28 пацієнтів
7. Ефективність впровадження у відповідності з критеріями, викладеними в джерелі інформації (п.3) _____

Показники ³	За даними	
	Розробників ¹	Установи, яка провела впровадження ²
Скорочення: - строків лікування - тимчасової непрацездатності Зменшення: - летальності - інвалідності - захворюваності - частоти розходження діагнозів, економічні показники та ін.	на 3 дні	на 3 дні

8. Зауваження, додатки: немає
« 14 » 12 20 р.

Відповідальний за впровадження:
зав. відділення кардіології та реперфузійної терапії Процько Василь



Додаток А4

«ЗАТВЕРДЖУЮ»
 Генеральний директор
 КНП «КЛШМД м. Львова»
 Самчук О.О.
 « 14 » 12 2020 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

- Спосіб діагностики субклінічного гіпотиреозу у хворих на гіпертонічну хворобу за допомогою тесту Ширмера (за параметрами сльозопродукції)
(назва процесів для впровадження)
- Запорізький державний медичний університет, 69035, м. Запоріжжя, просп. Маяковського, 26., Новіков Євген В'ячеславович
(установа-розробник, її поштовий адрес, ПІБ авторів)
- Джерело інформації: стаття Новіков С.В. Вплив субклінічного гіпотиреозу на параметри сльозопродукції у хворих на гіпертонічну хворобу / С.В. Новіков // Запорізький медичний журнал. - 2018. - Т. 20, № 5. - С. 628-633.
(назва рік видання методичних рекомендацій, інформаційного листа, вихідні дані статті, № номеру, томо)
- Впроваджено за 2019 р. в КНП «КЛШМД м. Львова»
(назва лікувально-профілактичної установи)
- Строки впровадження: з січня 2019 року по грудень 2019 року _____
- Загальна кількість спостережень: 35 пацієнтів _____
- Ефективність впровадження у відповідності з критеріями, викладеними в джерелі інформації (п.3) _____

Показники ³	За даними	
	Розробників ¹	Установи, яка проводила впровадження ²
Скорочення: - строків лікування - тимчасової непрацездатності Зменшення: - летальності - інвалідності - захворюваності - частоти розходження діагнозів	на 75 %	на 75 %

8. Зауваження, додатки: немає
 « 14 » 12 20 р.

Відповідальний за впровадження:
 зав. відділення кардіології та реперфузійної терапії Процько Василь Васильович



Додаток А5

ОКНП, «Затверджено»
 Ген. директор *[підпис]*
 (керівник установи, в якій здійснюється впровадження)
 «18» _____ 2020 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Спосіб лікування хворих на гіпертонічну хворобу, що поєднана з субклінічним гіпотиреозом

(назва пропозиції для впровадження)¹

2. Запорізький державний медичний університет, 69035, м. Запоріжжя, просп. Маяковського, 26., Сиволап Віталій Вікторович, Новіков Євген В'ячеславович, Потапенко Марина Станіславівна

(установа-розробник, її поштовий адрес, ПІБ авторів)

3. Джерело інформації: Сиволап В.В. Вплив статинотерапії на показники добового моніторингу артеріального тиску у хворих на гіпертонічну хворобу, що поєднана з субклінічним гіпотиреозом / В.В.Сиволап, Є.В.Новіков, М.С.Потапенко // Запорізький медичний журнал. 2020. Т. 22, № 1(118). С. 11-18.

(назва, рік видання методичних рекомендацій, інформаційного листа, вихідні дані статті, № патенту тощо)

4. Впроваджено за 2020 р. в _КНП_____ (назва лікувально-профілактичної установи)
5. Строки впровадження: з березня 2020 року по грудень 2020 року _____
6. Загальна кількість спостережень: _54_ пацієнта _____
7. Ефективність впровадження у відповідності з критеріями, викладеними в джерелі інформації (п.3) _____

Показники ³	За даними	
	Розробників ¹	Установи, яка проводила впровадження ²
Скорочення: - строків лікування - тимчасової непрацездатності Зменшення: - летальності - інвалідності - захворюваності - частоти розходження діагнозів, економічні показники та ін.	на 3 дні	на 3 дні

8. Зауваження, додатки: немає _____
 «15» 12 2020 р.

Відповідальний за впровадження _____
 (посада, підпис, ПІБ)

Додаток А6

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Директор КНП «Міська лікарня №7» ЗМП

Смирнова І.К.

(керівник установи, в якій проведено впровадження)

«22» 12 2020р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Спосіб лікування хворих на гіпертонічну хворобу, що поєднана з субклінічним гіпотиреозом

(назва пропозиції для впровадження)¹

2. Запорізький державний медичний університет, 69035, м. Запоріжжя, просп. Маяковського, 26., Сиволап Віталій Вікторович, Новіков Євген В'ячеславович, Потапенко Марина Станіславівна

(установа-розробник, її поштовий адрес, ПІБ авторів)¹

3. Джерело інформації: Сиволап В. В. Вплив статинотерапії на показники добового моніторингу артеріального тиску у хворих на гіпертонічну хворобу, що поєднана з субклінічним гіпотиреозом / В. В. Сиволап, Є. В. Новіков, М. С. Потапенко // Запорізький медичний журнал. 2020. Т. 22, № 1(118). С. 11-18.

(назва, рік видання методичних рекомендацій, інформаційного листа, вихідні дані статті, № патенту тощо)

Впроваджено за 2020 р. в КНП «Міська лікарня №7» ЗМП

(назва лікувально-профілактичної установи)

4. Строки впровадження: з березня 2020 року по грудень 2020 року _____
5. Загальна кількість спостережень: 28 пацієнтів _____
6. Ефективність впровадження у відповідності з критеріями, викладеними в джерелі інформації (п.3) _____

Показники ³	За даними	
	Розробників ¹	Установи, яка проводила впровадження ²
Скорочення: - строків лікування - тимчасової непрацездатності Зменшення: - летальності - інвалідності - захворюваності - частоти розходження діагнозів, економічні показники та ін.	на 3 дні	на 3 дні

7. Зауваження, додатки: немає _____
«21» 12 2020р.

Відповідальний за впровадження *Заступник директора з**медичної роботи*
Смирнов І.К.

Додаток А7

ЗАТВЕРДЖУЮ

Ректор

ДВНЗ «Івано-Франківський національний
медичний університет»

проф. М.М. Рожко

«10» 12 2020 р.



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

Пропозиція для впровадження: «Удосконалення діагностики типів геометрії лівого шлуночка у хворих на гіпертонічну хворобу».

Установа-розробник: Запорізький державний медичний університет (69035, м. Запоріжжя, просп. Маяковського, 26., Сиволап Віталій Вікторович, Новіков Євген В'ячеславович.

Джерела інформації: Патент на корисну модель № 119719, МПК А61В 8/00, Спосіб діагностики ексцентричної гіпертрофії лівого шлуночка. Сиволап В.В., Новіков Є.В. № а201802220; заявл. 05.03.2018., опубл. 25.07.2019, бюл. № 14.

Базова установа, яка проводить впровадження: кафедра терапії і сімейної медицини ПО, ДВНЗ «Івано-Франківський національний медичний університет».

Термін впровадження: вересень 2019 - червень 2020 року.

Форми впровадження: введено у навчальний процес – у матеріали лекцій та практичних занять з внутрішньої медицини.

Затверджено на засіданні кафедри (протокол № 6 від 01.12.2020 р.).

Завідувач кафедри терапії
і сімейної медицини ПО,
ДВНЗ «Івано-Франківський
національний медичний університет»,
доктор медичних наук, професор

Л.В. Глушко

Додаток А8

ЗАТВЕРДЖУЮ

Проректор з науково-педагогічної роботи
Буковинського державного
медичного університету

І.В. Геруш

« 14 » _____ 2020 р.



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

Пропозиція для впровадження: «Удосконалення діагностики типів геометрії лівого шлуночка у хворих на гіпертонічну хворобу».

Установа-розробник: Запорізький державний медичний університет (69035, м. Запоріжжя, просп. Маяковського, 26. 2) Сиволап Віталій Вікторович, Новіков Євген Вячеславович.

Джерела інформації: Патент на корисну модель № 119719, МПК А61В 8/00, Спосіб діагностики ексцентричної гіпертрофії лівого шлуночка. Сиволап В.В., Новіков Є.В. № а201802220; заявл. 05.03.2018., опубл. 25.07.2019, бюл. № 14.

Базова установа, яка проводить впровадження: кафедра внутрішньої медицини, фізичної реабілітації та спортивної медицини Буковинського державного медичного університету.

Термін впровадження: вересень-грудень 2020 року.

Форми впровадження: введено у навчальний процес – у матеріали лекцій та практичних занять з внутрішньої медицини.

Затверджено на засіданні кафедри (протокол № 6 від 01.12.2020 р.).

Завідувач кафедри внутрішньої медицини,
фізичної реабілітації та
спортивної медицини
Буковинського державного
медичного університету,
доктор медичних наук, професор

В. К. Ташук

Додаток А9**ЗАТВЕРДЖУЮ**

Проректор з наукової роботи

Державного закладу

«Дніпропетровська медична академія

Міністерства охорони здоров'я України»

доктор медичних наук, професор

О.О. Гудар'ян

2020 р.

**АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ**

Пропозиція для впровадження: «Удосконалення діагностики типів геометрії лівого шлуночка у хворих на гіпертонічну хворобу».

Установа-розробник: Запорізький державний медичний університет (69035, м. Запоріжжя, просп. Маяковського, 26., Сиволап Віталій Вікторович, Новіков Євген В'ячеславович.

Джерела інформації: Патент на корисну модель № 119719, МПК А61В 8/00, Спосіб діагностики ексцентричної гіпертрофії лівого шлуночка. Сиволап В.В., Новіков Є.В. № а201802220; заявл. 05.03.2018., опубл. 25.07.2019, бюл. № 14.

Базова установа, яка проводить впровадження: кафедра внутрішньої медицини 3, Державний заклад «Дніпропетровська медична академія Міністерства охорони здоров'я України».

Термін впровадження: вересень 2019 - червень 2020 року.

Форми впровадження: введено у навчальний процес – у матеріали практичних занять з внутрішньої медицини.

Затверджено на засіданні кафедри (протокол № 6 від 02.12.2020 р.).

Завідувач кафедри

внутрішньої медицини 3,

Державного закладу «Дніпропетровська медична академія

Міністерства охорони здоров'я України»,

доктор медичних наук, професор

О.О. Ханюков

Додаток А10

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Медичний директор

Дніпровської клінічної лікарні

на залізничному транспорті

Філії «ЦОЗ» АТ «Укрзалізниця»

О.А. Кудькіна

20 р.



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Спосіб лікування хворих на гіпертонічну хворобу, що поєднана з субклінічним гіпотиреозом

(назва пропозиції для впровадження)

2. Запорізький державний медичний університет, 69035, м. Запоріжжя, просп. Маяковського, 26., Сиволап Віталій Вікторович, Новіков Євген В'ячеславович, Потапенко Марина Станіславівна

(установа-розробник, її поштовий адрес, ПІБ авторів)

3. Джерело інформації: Сиволап В. В. Вплив статинотерапії на показники добового моніторингу артеріального тиску у хворих на гіпертонічну хворобу, що поєднана з субклінічним гіпотиреозом / В. В. Сиволап, Є. В. Новіков, М. С. Потапенко // Запорізький медичний журнал. 2020. Т. 22, № 1(118). С. 11-18.

(назва, рік видання методичних рекомендацій, інформаційного листа, вихідні дані статті, № патенту тощо)

4. Впроваджено за 2020 р. в Дніпровській клінічній лікарні на залізничному транспорті Філії «ЦОЗ» АТ «Укрзалізниця».

(назва лікувально-профілактичної установи)

5. Строки впровадження: з березня 2020 року по грудень 2020 року _____
 6. Загальна кількість спостережень: 32 пацієнти _____
 7. Ефективність впровадження у відповідності з критеріями, викладеними в джерелі інформації (п.3) _____

Показники	За даними	
	Розробників	Установи, яка проводила впровадження
Скорочення: - строків лікування - тимчасової непрацездатності	на 3 дні	на 3 дні
Зменшення: - летальності - інвалідності - захворюваності - частоти розходження діагнозів, економічні показники та ін.		

8. Зауваження, додатки: немає _____
 «15» 12 2020 р.

Відповідальний за впровадження

к.м.н. Григоренко О.Г. _____
 (посада, підпис, ПІБ)

ДОДАТОК Б
СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ АВТОРОМ ПРАЦЬ НА ТЕМУ
ДИСЕРТАЦІЇ

1. Сиволап В. В., Новіков Є. В., Лисенко В. А., Богун А. О. Особливості оцінювання геометрії лівого шлуночка у хворих на артеріальну гіпертензію *Патологія*. 2017. Т. 14, № 3(41). С. 257-262. <https://doi.org/10.14739/2310-1237.2017.3.118306>. *(Дисертантом проведено аналіз літератури, відбір, клінічне обстеження хворих, аналіз лабораторних показників, статистичний аналіз отриманих даних, підготовка статті до друку)*.
2. Новіков Є. В. Вплив субклінічного гіпотиреозу на параметри сльозопродукції у хворих на гіпертонічну хворобу. *Запорожский медицинский журнал*. 2018. Т. 20, № 5(110). С. 628-633. <https://doi.org/10.14739/2310-1210.2018.5.141728>. *(Дисертантом проведено аналіз літератури, відбір, клінічне обстеження хворих, аналіз лабораторних показників, статистичний аналіз отриманих даних, підготовка статті до друку)*.
3. Сиволап В. В., Новіков Є. В. Особливості кардіо-васкулярного ремоделювання у хворих на гіпертонічну хворобу високого додаткового ризику з супутнім субклінічним гіпотиреозом. *Запорожский медицинский журнал*. 2019. Т. 21, № 1(112). С. 13-20. <https://doi.org/10.14739/2310-1210.2019.1.155792>. *(Дисертантом проведено аналіз літератури, відбір, клінічне обстеження хворих, аналіз лабораторних показників, статистичний аналіз отриманих даних, підготовка статті до друку)*.
4. Сиволап В. В., Новіков Є. В., Потапенко М. С. Вплив субклінічного гіпотиреозу на показники добового моніторингу артеріального тиску у хворих на гіпертонічну хворобу високого додаткового ризику

Запорожский медицинский журнал. 2019. Т. 21, № 2 (113). С. 170-176.
<https://doi.org/10.14739/2310-1210.2019.2.161329>. (Дисертантом

проведено аналіз літератури, відбір, клінічне обстеження хворих, аналіз лабораторних показників, статистичний аналіз отриманих даних, підготовка статті до друку).

5. Сиволап В. В., Новіков Є. В. Електричні властивості міокарда у хворих на артеріальну гіпертензію, що поєднана з субклінічним гіпотиреозом. *Запорожский медицинский журнал*. 2019. Т. 21, № 5(116). С. 582-589. <https://doi.org/10.14739/2310-1210.2019.5.179405>.

6. Сиволап В. В., Новіков Є. В., Потапенко М. С. Вплив статинотерапії на показники добового моніторингу артеріального тиску у хворих на гіпертонічну хворобу, що поєднана з субклінічним гіпотиреозом. *Запорожский медицинский журнал*. 2020. Т. 22, № 1(118). С. 11-18. <https://doi.org/10.14739/2310-1210.2020.1.194470>. (Дисертантом

проведено аналіз літератури, відбір, клінічне обстеження хворих, аналіз лабораторних показників, статистичний аналіз отриманих даних, підготовка статті до друку).

7. Novikov E. V., AlKaddah D. Electrical properties of myocardium in patients with arterial hypertension combined with subclinical hypothyroidism. *East European Scientific Journal*. 2019. Vol. 4, N 8(48). P. 23-29.

(Дисертантом проведено аналіз літератури, відбір, клінічне обстеження хворих, аналіз лабораторних показників, статистичний аналіз отриманих даних, підготовка статті до друку).

8. Syvolap V. V., Novikov E. V., Potapenko M. S., Al Kaddah D. Influence of a statin therapy on the electrical properties of atrial and ventricular myocardium in patients with arterial hypertension combined with a subclinical hypothyroidism. *East European Scientific Journal*. 2020. Vol. 4, N 2(54). P. 19-25. (Дисертантом проведено аналіз літератури, відбір,

клінічне обстеження хворих, аналіз лабораторних показників, статистичний аналіз отриманих даних, підготовка статті до друку).

9. Novikov E. V., Potapenko M. S. Influence of the statin therapy on cardiovascular remodeling in arterial hypertension, combined with subclinical hypothyroidism. *Патологія*. 2020. Т. 17, № 3. С. 319-324 <https://doi.org/10.14739/2310-1237.2020.3.221774>. *(Дисертантом*

проведено аналіз літератури, відбір, клінічне обстеження хворих, аналіз лабораторних показників, статистичний аналіз отриманих даних, підготовка статті до друку).

10. Новіков Є. В., Сиволап В. В., Потапенко М. С. Зміни пізніх потенціалів шлуночків у хворих на гіпертонічну хворобу із супутнім субклінічним гіпотиреозом під впливом антигіпертензивної терапії з додаванням аторвастатину. *Актуальні питання сучасної медицини і фармації»* : тези доп. всеукр. наук.-практ. конф. (м. Запоріжжя, 2020.). Запоріжжя, 2020. С. 35-36. *(Дисертантом проведено аналіз літератури, відбір та клінічне обстеження хворих, аналіз лабораторних показників, статистичний аналіз отриманих даних, підготовка тез до друку).*

11. Сиволап В. В., Новіков Є. В., Потапенко М. С. Вплив антигіпертензивної терапії з додаванням статинів на пізні потенціали передсердь у хворих на гіпертонічну хворобу. *Сучасні аспекти діагностики та лікування захворювань внутрішніх органів* : тези доп. міжнар. наук.-практ. конф. (м. Івано-Франківськ, 24 черв. 2020). Івано-Франківськ, 2020. С. 48-49. *(Дисертантом проведено аналіз літератури, відбір та клінічне обстеження хворих, аналіз лабораторних показників, статистичний аналіз отриманих даних, підготовка тез до друку).*

12. Богун А. О., Новіков Є. В., Лисенко В. А. Додаткові ехокардіографічні критерії для визначення типів геометрії лівого шлуночка у хворих на артеріальну гіпертензію. *Актуальні питання*

сучасної медицини і фармації (до 50-річчя заснування ЗДМУ) : тези доп. всеукр. наук.-практ. конф. (м. Запоріжжя, 18-25 квіт. 2018 р.). Запоріжжя, 2018. С. 37. (Дисертантом проведено аналіз літератури, відбір та клінічне обстеження хворих, аналіз лабораторних показників, статистичний аналіз отриманих даних, підготовка тез до друку, стендова доповідь на конференції).

13. Сиволап В. В., Новіков Є. В., Лисенко В. А. Зв'язок систолічної та діастолічної швидкості руху фіброзного кільця мітрального клапана із структурними та функціональними показниками серця за даними ТТЕ. *XVIII Національний конгрес кардіологів України : тези доп. нац. конгр. (м. Київ, 20-22 вер. 2017). Український кардіологічний журнал. 2017. Дод. 1. С. 126-127. (Дисертантом проведено аналіз літератури, відбір та клінічне обстеження хворих, аналіз лабораторних показників, статистичний аналіз отриманих даних, підготовка тез до друку).*

14. Новіков Є. В. Комбінована антигіпертензивна та гіполіпідемічна терапія - вплив на показники добового моніторингу АТ у хворих на гіпертонічну хворобу, поєднану із субклінічним гіпотиреозом. *Досягнення сучасної медичної та фармацевтичної науки – 2020 : тези доп. наук. конф. студентів ЗДМУ (м. Запоріжжя 16 груд. 2020 р.). Запоріжжя, 2020. С. 19. (Дисертантом проведено аналіз літератури, відбір та клінічне обстеження хворих, аналіз лабораторних показників, статистичний аналіз отриманих даних, підготовка тез до друку, стендова доповідь на конференції).*

15. Сиволап В. В., Новіков Є. В. Спосіб діагностики ексцентричної гіпертрофії лівого шлуночка : пат. 119719 Україна: МПК (2006) А61В8/00. № а201802220; заявл.05.03.18; опубл. 25.07.19, Бюл. № 14. 8 с. *(Дисертантом проведено аналіз літератури, відбір та клінічне обстеження хворих, аналіз лабораторних та спеціальних показників,*

статистичний аналіз отриманих даних, формування висновків та підготовка винаходу до патентування).

16. Сиволап В. В., Новіков Є. В. Спосіб діагностики субклінічного гіпотиреозу у хворих на артеріальну гіпертензію : пат. 146187 Україна: МПК (2006) А61В10/00, G01N 33/487. № а201810750; заявл. 31.10.18; опубл. 27.01.21, Бюл. № 4. 8 с. *(Дисертантом проведено аналіз літератури, відбір та клінічне обстеження хворих, аналіз лабораторних та спеціальних показників, статистичний аналіз отриманих даних, формування висновків та підготовка корисної моделі до патентування).*

ДОДАТОК В
ВІДОМОСТІ ПО АПРОБАЦІЮ РЕЗУЛЬТАТІВ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Всеукраїнська науково-практична конференція молодих вчених та студентів з міжнародною участю, присвячена Дню науки (12-13 травня 2016 р., м. Запоріжжя), (усна доповідь, публікація тез).
2. Всеукраїнська науково-практична конференція «Актуальні питання сучасної медицини і фармації» (до 50-річчя заснування ЗДМУ) , (усна доповідь, публікація тез).
3. Матеріали XVIII Національного конгресу кардіологів України (Київ, 20–22 вересня 2017 р.), (усна доповідь, публікація тез).
4. Наукова конференція студентів ЗДМУ « досягнення сучасної медичної та фармацевтичної науки- 2020» (16 грудня 2020 р., м. Запоріжжя), . (усна доповідь, публікація тез).