

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ЗАПОРІЗЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

ОЛІЙНИК ТЕТЯНА ВІКТОРІВНА

УДК 616.127-005.4-018.74-097-07-08:616.441-008.64-06

**ОПТИМІЗАЦІЯ ДІАГНОСТИКИ ТА ЛІКУВАННЯ ІШЕМІЧНОЇ
ХВОРОБИ СЕРЦЯ, КОМОРИДНОЇ З ГІПОТИРЕОЗОМ, НА ПІДСТАВІ
ВИЗНАЧЕННЯ КЛІНІКО-ПАТОГЕНЕТИЧНОЇ РОЛІ
НЕЙРОГУМОРАЛЬНИХ ТА ІМУНОЗАПАЛЬНИХ ПОРУШЕНЬ**

14.01.02 – внутрішні хвороби

Автореферат дисертації на здобуття наукового ступеня кандидата
медичних наук

Запоріжжя – 2017

Дисертацією є рукопис.

Робота виконана в Запорізькому державному медичному університеті МОЗ України.

Науковий керівник:

доктор медичних наук, професор Михайловська Наталія Сергіївна, Запорізький державний медичний університет МОЗ України, завідувач кафедри загальної практики – сімейної медицини.

Офіційні опоненти:

доктор медичних наук, професор Кузнєцова Любов Пилипівна, ДЗ «Запорізька медична академія післядипломної освіти МОЗ України», професор кафедри загальної практики - сімейної медицини та гастроентерології;

доктор медичних наук, професор Журавльова Лариса Володимирівна, Харківський національний медичний університет МОЗ України, завідувач кафедри внутрішньої медицини №3.

Захист відбудеться “15” травня 2017 р. о 12⁰⁰ годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 17.600.02 при Запорізькому державному медичному університеті МОЗ України (69095, м. Запоріжжя, пр. Маяковського, 26).

З дисертацією можна ознайомитись у бібліотеці Запорізького державного медичного університету МОЗ України (69095, м. Запоріжжя, пр. Маяковського, 26).

Автореферат розісланий “5 ” квітня 2017 року.

В. о. ученого секретаря
спеціалізованої вченої ради,
професор



О.В. Крайдашенко

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Актуальність теми. Ішемічна хвороба серця (ІХС) продовжує займати провідне місце серед причин тимчасової та стійкої втрати працездатності, інвалідизації та смертності населення (Черняк С. І., 2015). В Україні поширеність та захворюваність на ІХС щорічно зростає і складає серед дорослого населення – 34,9% і 26,8%, серед осіб працездатного віку – 26,7 і 23,1% відповідно (Коваленко В. М. та співавт., 2016). Смертність від ІХС складає близько 650 на 100 тис. населення (Коваленко В. М., Дорогой А. П., 2016). У зв'язку з цим оптимізація діагностики та лікування ІХС з метою попередження розвитку ускладнень набуває соціальної та медичної значущості.

На перебіг ІХС, поряд з традиційними факторами ризику, значним чином впливають супутні захворювання (Кузнецова Л. П., 2015), зокрема хвороби ендокринних органів, серед яких одне з провідних місць займає гіпотиреоз (Duntas L. N. et al., 2014). На сьогодні захворювання щитоподібної залози і синдром гіпотиреозу є найбільш поширеною ендокринною патологією після цукрового діабету 2 типу (Городинська О. Ю. та співавт., 2016; Журавлєва Л. В., Моисеєнко Т. А., 2016). Серед населення України в структурі ендокринних захворювань розповсюдженість тиреоїдної патології становить 51%, частота виникнення гіпотиреозу серед дорослих і дітей в Україні за останні 10 років зросла відповідно на 7,5% і 4,3% проти 0,5% і 0,12%, а розповсюдженість субклінічного гіпотиреозу серед жінок репродуктивного віку досягає 13,6-17,4% (Кравченко В. І. та співавт., 2011). Державна установа «Національний науковий центр «Інститут кардіології ім. М. Д. Стражеска» НАМН України» відзначила наявність різноманітних проявів тиреопатій приблизно у 50% пацієнтів із серцево-судинними захворюваннями (Митченко Е. И. и соавт., 2013).

Гіпофункція щитоподібної залози сприяє виникненню і прогресуванню атерогенної дисліпідемії, діастолічної артеріальної гіпертензії, ремоделюванню міокарда, які, у свою чергу, асоціюються з більш важким перебігом ішемічної хвороби серця (Hernando V. U. et al., 2015). Проте чинники прогресування атеросклерозу і дестабілізації перебігу ІХС на тлі гіпофункції щитоподібної залози вивчені недостатньо (Suh S. et al., 2015). Залишаються дискусійними питання щодо зміни концентрації нових серцево-судинних біомаркерів у хворих на ІХС, які відображають стан системного запалення, ендотеліальну дисфункцію, залежно від функціонального стану щитоподібної залози (Ілащук Т.О., 2013).

Однією із ланок патогенезу ураження серцево-судинної системи при гіпотиреозі вважають дисбаланс вегетативної нервової системи (Gordan R. et al., 2015). Відомо, що гіпотиреоз пов'язаний зі зниженням симпато-вагальної

регуляції серцевого ритму і збільшенням негомогенності реполяризації міокарда шлуночків (Mahajan A. S. et al., 2015). Тому патогенез серцево-судинних захворювань при ураженні щитоподібної залози потрібно розглядати в аспекті нейро-ендокринних порушень (Rhee S. S. et al., 2011). Однак наукові роботи, присвячені дослідженню особливостей вегетативного статусу у хворих на ІХС з супутньою гіпофункцією щитоподібної залози, нечисленні (Rhee S. S. et al., 2011; Gordan R. et al., 2015; Mahajan A. S. et al., 2015), тому це питання потребує подальшого вивчення.

Існують переконливі докази негативного впливу субклінічного і маніфестного гіпотиреозу на структурно-функціональний стан серця в осіб без кардіальної патології. Характер структурно-функціональних змін серця при гіпотиреозі визначається рівнем артеріального тиску, станом нейрогенних, гуморальних, гормонально-метаболічних та клітинних механізмів серцево-судинної регуляції (Власенко М. А. та співавт., 2014). У науковій літературі зустрічаються лише поодинокі і суперечливі дані щодо особливостей кардіоваскулярного ремоделювання у хворих на ІХС з супутнім гіпотиреозом (Мітченко О. І. та співавт., 2013; Власенко М.А., Кулинич В.С., 2014).

Враховуючи наявність нейрогуморальних та імунозапальних порушень, а також метаболічних розладів кардіоміоцитів, важливою є розробка нових підходів до лікування ІХС, коморбідної з гіпотиреозом (Мітченко О. І. та співавт., 2010; Gunduz M. et al., 2012). З цією метою доцільне застосування препаратів, що мають антиоксидантну, імуномодулюючу, вазо- і кардіопротекторну дії, до яких належить кверцетин (Кравчун П. Г. и соавт., 2012). Однак на сьогодні немає єдиної обґрунтованої стратегії лікування ІХС у хворих на гіпотиреоз у зв'язку з відсутністю даних багатоцентрових випробувань. Ефективність використання кверцетину на тлі базисної терапії у цієї категорії хворих потребує проведення комплексних наукових досліджень.

Таким чином, вивчення особливостей нейрогуморальних та імунозапальних порушень, клінічного перебігу, вегетативного і структурно-функціонального стану серцево-судинної системи з метою оптимізації медикаментозного лікування хворих на ІХС, коморбідну з гіпотиреозом, залишається актуальним завданням сучасної внутрішньої медицини, що обумовило проведення даного наукового дослідження.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертація виконана відповідно до плану науково-дослідних робіт Запорізького державного медичного університету та є фрагментом науково-дослідної роботи кафедри загальної практики – сімейної медицини за темою: «Ішемічна хвороба серця, асоційована з супутньою патологією

внутрішніх органів: клініко-патогенетичні та прогностичні аспекти, моніторинг факторів ризику, удосконалення діагностики, обґрунтування диференційованих підходів до профілактики, лікування та медичної реабілітації» (№ державної реєстрації 0114U001959). Автор є відповідальним виконавцем роботи.

Мета дослідження: підвищення ефективності діагностики та лікування ішемічної хвороби серця, коморбідної з гіпотиреозом, на підставі дослідження клінічних, вегетативних, структурно-функціональних особливостей ураження серця, маркерів імунзапальної активації, ендотеліальної дисфункції та їх медикаментозної корекції.

Завдання дослідження:

1. Визначити особливості кардіального ремоделювання у хворих на ішемічну хворобу серця із супутнім гіпотиреозом.

2. Виявити порушення варіабельності ритму, електричної активності серця, частоту і тривалість епізодів ішемії міокарда у хворих на ішемічну хворобу серця, коморбідну з гіпотиреозом.

3. Дослідити рівні маркерів імунзапальної активації (С-реактивного білка, фактора некрозу пухлини- α , неоптерину) та ендотеліальної дисфункції (ендотеліну-1, інгібітора тканинного активатора плазміногену-1) у хворих на ішемічну хворобу серця із супутнім гіпотиреозом.

4. Встановити наявність і характер взаємозв'язків маркерів імунзапальної активації, ендотеліальної дисфункції з особливостями клінічного перебігу, структурно-функціональними змінами серця, варіабельності серцевого ритму у хворих на ішемічну хворобу серця, коморбідну з гіпотиреозом.

5. Оцінити вплив комплексного лікування з включенням кверцетину на процеси кардіального ремоделювання, варіабельність серцевого ритму, стан системного запалення та ендотеліальної дисфункції у хворих на ішемічну хворобу серця із супутнім гіпотиреозом.

Об'єкт дослідження: ішемічна хвороба серця, стабільна стенокардія напруження II-III функціональний клас у поєднанні з гіпотиреозом.

Предмет дослідження: особливості клінічного перебігу, варіабельність серцевого ритму, електрична активність серця, вираженість ішемічних змін у міокарді, структурно-функціональний стан серця, маркери імунзапальної активації та ендотеліальної дисфункції, функціональний стан гіпофізарно-тиреоїдної ланки ендокринної системи, лікування кверцетином хворих на ішемічну хворобу серця, коморбідну з гіпотиреозом.

Методи дослідження: загальноклінічні – для оцінки клінічних проявів захворювання; біохімічні – для визначення рівня загального холестерину, тригліцеридів, ліпопротеїдів низької і високої щільності; імуноферментні: визначення рівня С-реактивного білка, фактора некрозу пухлини- α , неоптерину,

ендотеліну-1, інгібітора тканинного активатора плазміногену-1 – для оцінки імунозапальних змін та ендотеліальної дисфункції; визначення рівня тиреотропного гормону (ТТГ), вільного тироксину (T_4 вільн.) – для оцінки функціонального стану щитоподібної залози; інструментальні: двовимірна ехокардіоскопія, імпульсно-хвильова доплерографія, добове моніторування ЕКГ за Холтером – для з'ясування особливостей структурно-функціональних змін серця, показників варіабельності серцевого ритму, ектопічної активності серця, вираженості ішемії міокарда та оцінки ефективності комплексної терапії; ультразвукове дослідження щитоподібної залози – для визначення ехоструктурних змін органу; статистичні: U-критерій Манна-Уїтні – для незалежних вибірок, критерій Вілкоксона – для залежних вибірок, t-критерій Стьюдента – для незалежних і залежних вибірок, критерій χ^2 Пірсона (при малій вибірці – з поправкою Йетса), кореляційний, регресійний аналізи, когнітивне моделювання.

Наукова новизна одержаних результатів. Вперше отримані нові наукові дані про взаємозв'язок між інтенсифікацією імунозапальних процесів та розвитком ендотеліальної дисфункції, визначена патогенетична роль цих змін у прогресуванні кардіального ремоделювання, ішемічних і вегетативних порушень у хворих на ІХС, коморбідну з гіпотиреозом. Доповнено наукові дані про те, що у хворих на ІХС зниження функції щитоподібної залози (ЩЗ) супроводжується структурною перебудовою серця у вигляді підвищення кінцево-діастолічного тиску (на 12,09 %), зростання індексу маси (на 5,88%) та індексу жорсткості міокарда (на 22,22%), достовірного зниження глобальної систолічної функції лівого шлуночка (ЛШ) (фракції викиду на 10,14%), превалювання концентричної гіпертрофії ЛШ (у 84%) та діастолічної дисфункції ЛШ за типом порушення релаксації (у 96%). Підтверджені дані про те, що подібна спрямованість кардіогемодинамічних змін зберігається у хворих на ІХС з гіпотиреозом при порівнянні з хворими на ІХС зі структурними змінами ЩЗ в стані еутиреозу.

Уточнено, що у хворих на ішемічну хворобу серця, поєднану з гіпотиреозом, порівняно з хворими на ІХС без гіпотиреозу, спостерігається збільшення вираженості ішемічних змін міокарда, епізодів безбольової ішемії та аритмій «високих градацій», зниження загальної активності вегетативної нервової системи, переважно за рахунок її парасимпатичної складової (RMSSD на 19,57%, рNN50 на 74%, VLF на 20,29%, LF/HF на 18,03%). Доповнено, що параметри ВСР у хворих на ІХС зі структурними змінами ЩЗ з еутиреозом (домінування потужності LF над HF, більші значення LF/HF) відображають компенсаторну активацію симпатичного відділу вегетативної нервової системи зі збереженням чутливості міокарда до парасимпатичних впливів.

Поглиблені наукові дані про те, що у хворих на ІХС та супутній гіпотиреоз має місце вірогідно більш висока активність системного запалення і вираженість ендотеліальної дисфункції, що відображає підвищений вміст у сироватці крові С-реактивного білка (СРБ) (у 2,55 та у 2,55 раза), фактора некрозу пухлини- α (ФНП- α) (на 26,85% та 18,10%), неоптерину (у 2,14 та у 1,51 раза), ендотеліну-1 (ЕТ-1) (у 1,50 та у 1,57 раза), інгібітора тканинного активатора плазміногену-1 (ІТАП-1) (на 71,81 % та 62,56%) у порівнянні як із хворими на ІХС без патології ЩЗ, так і з хворими із супутніми структурними змінами ЩЗ в стані еутиреозу відповідно ($p < 0,05$). Уточнена наявність взаємозв'язків рівнів неоптерину, інгібітора тканинного активатора плазміногену-1 з тироксином вільним (T_4 вільн.), що свідчить про асоціацію гіпотиреодної дисфункції з індукцією запальної відповіді, розвитком ендотеліальної дисфункції та прокоагулянтними змінами крові при ішемічній хворобі серця.

Вперше на підставі регресійного аналізу розроблена когнітивна модель взаємозв'язків між досліджуваними показниками, яка доводить роль індикаторів імунозапальної активації та ендотеліальної дисфункції в прогресуванні структурно-функціональних порушень, ішемічних і вегетативних змін у хворих на ІХС з гіпотиреозом, де рівень T_4 вільн. виступає зв'язуючою ланкою.

Вперше встановлено, що застосування кверцетину на тлі базисної терапії у хворих на ІХС та гіпотиреоз супроводжується вірогідним зменшенням індексу жорсткості міокарда (на 27,78%) і покращенням показників діастолічної функції ЛШ (збільшенням VE/VA на 27,94%), зменшенням вираженості ішемії міокарда та аритмічних ускладнень, зниженням активності системного запалення (ФНП- α на 4,13 %) та проявів ендотеліальної дисфункції (ЕТ-1 на 51,00 %).

Практичне значення одержаних результатів. Обґрунтовано необхідність дослідження ТТГ та T_4 вільн. у хворих на ішемічну хворобу серця з метою діагностики гіпотиреозу як однієї з причин обтяження її перебігу. Визначено доцільність і запропоновано включення до переліку обов'язкових методів дослідження добового моніторування ЕКГ за Холтером з метою своєчасної діагностики і корекції ішемічних змін, аритмічних, вегетативних порушень та контролю ефективності призначеної терапії у хворих на ІХС із супутнім гіпотиреозом. Запропоновано і впроваджено в клінічну практику визначення рівня ФНП- α та ЕТ-1 у сироватці крові та проведення еходоплеркардіографії з розрахунком індексу жорсткості міокарда для оцінки ефективності лікування хворих на ІХС: стабільну стенокардію напруження із супутнім гіпотиреозом. Розроблено рекомендації щодо включення до базисної терапії ішемічної хвороби серця, коморбідної з гіпотиреозом, кверцетину, що дає змогу покращити клінічний стан хворих і знизити рівень маркерів

імунозапальної активації та ендотеліальної дисфункції у сироватці крові (патент України на корисну модель № 91317 від 25.06.14; галузеве нововведення № 593/2/15 2016 р.).

Одержані результати впроваджено в практичну діяльність кардіологічних і терапевтичних відділень КУ «Обласний медичний центр серцево-судинних захворювань» Запорізької обласної Ради, КУ «Запорізька обласна клінічна лікарня» Запорізької обласної Ради, КУ «Центральна клінічна лікарня №4 Заводського району» м. Запоріжжя, КЗ «Центр первинної медико-санітарної допомоги №6» м. Запоріжжя, ОКУ «Лікарня швидкої медичної допомоги» м. Чернівці, КМУ «Міська клінічна лікарня №3» м. Чернівці, КЗ «Дніпропетровська міська клінічна лікарня №11 Дніпропетровської обласної Ради», ДУ «Український державний науково-дослідний інститут медико-соціальних проблем інвалідності Міністерства охорони здоров'я України» м. Дніпро, Київського міського клінічного ендокринологічного центру, що підтверджується відповідними актами впровадження.

Результати дисертаційної роботи впроваджені у навчальний процес на кафедрі загальної практики – сімейної медицини Запорізького державного медичного університету, кафедрі терапії, клінічної фармакології та ендокринології ДЗ «Запорізька медична академія післядипломної освіти МОЗ України», кафедрі сімейної медицини з курсом пропедевтики Медичного інституту Сумського державного університету.

Особистий внесок здобувача. Автором самостійно проведено патентно-інформаційний пошук та узагальнення літературних даних, розроблено план проведення дослідження. Дисертант особисто проводила підбір пацієнтів, клінічне та інструментальне обстеження, забір крові для лабораторних досліджень. Імуноферментний аналіз виконувався на базі Навчального медико-лабораторного центру (директор – д.мед.н., професор Абрамов А. В.) при безпосередній участі автора. Дисертант самостійно проводила призначення терапії та контролювала її ефективність. Особисто проаналізовано результати дослідження, проведено їх статистичну обробку, написані всі розділи дисертаційної роботи, сформульовано висновки і практичні рекомендації. Автор особисто підготувала наукові матеріали до публікації, забезпечила впровадження наукових розробок у практичну діяльність лікувальних закладів. Матеріали та ідеї співавторів не використовувались.

Апробація результатів дисертації. Основні положення дисертаційної роботи представлені та обговорені на XV, XVI Національних конгресах кардіологів України (м. Київ, 2014, 2015), всеукраїнських науково-практичних конференціях студентів та молодих вчених з міжнародною участю «Сучасні аспекти медицини і фармації» (м. Запоріжжя, 2014, 2015, 2016), «Актуальні питання діагностики, лікування, раціональної фармакотерапії,

диспансеризації та реабілітації в практиці сімейного лікаря – 2014» (м. Тернопіль, 2014), «Актуальні проблеми сучасної патоморфології та патофізіології – 2015» (м. Запоріжжя, 2015), XII науково-практичній конференції з міжнародною участю студентів та молодих вчених «Науковий потенціал молоді – прогрес медицини майбутнього - 2014» (м. Ужгород, 2014), 69-ій науково-практичній конференції студентів та молодих вчених з міжнародною участю «Актуальні проблеми сучасної медицини та фармації – 2015» (м. Мінськ, 2015), науково-практичній конференції молодих вчених та студентів «Здобутки теоретичної медицини – в практику охорони здоров'я – 2016» (м. Запоріжжя, 2016).

Апробація дисертаційної роботи проводилась на спільному засіданні кафедр загальної практики-сімейної медицини, внутрішніх хвороб 1, 2, 3, інфекційних хвороб, дитячих інфекційних хвороб Запорізького державного медичного університету МОЗ України 23 листопада 2016 року.

Публікації. За темою дисертаційного дослідження опубліковано 16 наукових праць, з них 5 статей – у фахових наукових виданнях України, 4 – в журналах, що входять до міжнародних наукометричних баз, 6 робіт – без співавторів, 9 тез в матеріалах конгресів та наукових конференцій. Отримано 1 патент України на корисну модель та 1 галузеве нововведення в системі охорони здоров'я.

Структура та обсяг дисертації. Дисертація викладена на 162 сторінках друкованого тексту, ілюстрована 19 таблицями, 7 рисунками та складається зі вступу, огляду літератури, матеріалів і методів дослідження, трьох розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів дослідження, висновків, практичних рекомендацій, списку використаної літератури, що містить 249 джерел (з них 121 кирилицею, 128 латиною) і займає 31 сторінку.

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

Клінічна характеристика хворих і методи дослідження. Відповідно до поставлених задач у дослідження були залучені 120 хворих на ішемічну хворобу серця: стабільну стенокардію напруження II-III ФК у віці від 42 до 78 років (медіана віку – 60,0 (54,0; 65,0) років), які отримували лікування у кардіологічному, терапевтичному або ендокринологічному відділеннях КУ «Центральна клінічна лікарня №4 Заводського району» (м. Запоріжжя), відділенні ішемічної хвороби серця обласного медичного центру серцево-судинних захворювань Запорізької обласної ради (м. Запоріжжя) з 2013 по 2016 рік. Контрольну групу склали 30 практично здорових осіб, зіставних за віком і статеву приналежністю.

При включенні хворих у дослідження використовувалися такі критерії: верифікована (документована) ішемічна хвороба серця: стабільна стенокардія напруження II-III функціонального класу; структурні порушення ЩЗ, стан еутиреозу або гіпотиреозу; письмова інформована згода на участь у дослідженні. Для забезпечення отримання достовірних результатів були розроблені критерії виключення з дослідження: серцева недостатність III-IV функціонального класу (NYHA); гострий інфаркт міокарда або нестабільна стенокардія; клапанні вади серця; коматозні стани будь-якої етіології; ознаки хронічного легеневого серця; анемія ($Hb < 90$ г/л); гострі інфекційні захворювання; тяжкі соматичні захворювання у період загострення і в стадії декомпенсації (ниркова, печінкова недостатність); наявність онкологічних, психічних захворювань; важка форма гіпотиреозу з ускладненнями; вторинний і третинний гіпотиреоз; тиреотоксикоз.

Всі обстежені особи, які взяли участь у дослідженні, початково були розділені на 3 групи: 1 група (основна) – 60 хворих на ішемічну хворобу серця із супутнім гіпотиреозом (середній рівень ТТГ $13,05 \pm 3,30$ мкМО/мл; середній рівень T_4 вільн. $11,45 \pm 0,72$ пМоль/л; медіана віку хворих – 60,5 (54,0; 64,5) року, серед них 16 (27%) чоловіків і 44 (73%) жінки).

Групи порівняння: 2 група – 30 хворих на ішемічну хворобу серця із супутніми структурними змінами щитоподібної залози без функціональних порушень – у стані еутиреозу (середній рівень ТТГ $1,75 \pm 0,24$ мкМО/мл; середній рівень T_4 вільн. $14,89 \pm 1,14$ пМоль/л; медіана віку хворих – 60,5 (53,0; 64,0) року, серед них 10 (33%) чоловіків і 20 (67%) жінок); 3 група – 30 хворих на ішемічну хворобу серця без структурно-функціональних змін щитоподібної залози (середній рівень ТТГ $2,32 \pm 0,31$ мкМО/л; середній рівень T_4 вільн. $17,95 \pm 0,55$ пМоль/л; медіана віку хворих – 57,9 (54,0; 64,0) року, серед них 14 (47%) чоловіків і 16 (53%) жінок).

Діагноз ІХС і функціональний клас стабільної стенокардії ґрунтувався на комплексному аналізі скарг, даних фізикального обстеження, результатах лабораторних та інструментальних досліджень згідно з Національними стандартами (Наказ МОЗ України № 436 від 03.07.2006). Наявність гіпотиреозу та ступінь його важкості встановлювали відповідно до Протоколу надання медичної допомоги хворим з патологією ендокринної системи (№124 від 05.09.2011 р.) і рекомендацій Європейської тиреоїдологічної асоціації (Jonklaas J. et al., 2014). Усі хворі з наявними структурними чи функціональними змінами щитоподібної залози були проконсультовані ендокринологом.

Методом стратифікаційної рандомізації хворі на ішемічну хворобу серця із супутньою гіпофункцією щитоподібної залози були розподілені на підгрупи спостереження: 1 підгрупа – 30 хворих, які отримували стандартну

базисну терапію ішемічної хвороби серця (наказ МОЗ України №436 від 03.07.2006) і гіпотиреозу (Протокол надання медичної допомоги хворим з патологією ендокринної системи №124 від 05.09.2011 р.); 2 підгрупа – 30 хворих, яким додатково до базисної терапії було призначено препарат кверцетин (водорозчинна форма кверцетину) за схемою (шляхом внутрішньовенної інфузії по 0,5 г на 50 мл ізотонічного розчину натрію хлориду 1 раз на добу протягом 5 діб з наступним переходом на пероральне застосування гранул кверцетину в дозі 1 г три рази на день протягом 3-х місяців).

На 1-3 добу перебування у стаціонарі проводили комплексне клінічне обстеження з урахуванням скарг, даних анамнезу, об'єктивних і додаткових (лабораторних та інструментальних) методів дослідження згідно із загальноприйнятими стандартами (наказ МОЗ України №436 від 03.07.2006). Визначення вмісту біомаркерів у сироватці крові виконувалося на базі Навчального медико-лабораторного центру Запорізького державного медичного університету (директор – д.мед.н., професор А. В. Абрамов) на імуноферментному повноплашковому аналізаторі «SIRIO S» (Італія). Рівень ФНП- α у сироватці крові досліджували за допомогою стандартних наборів реактивів виробництва фірми Bioscience (Австрія), ET-1 – за допомогою набору реактивів виробництва фірми Biomedica (Австрія), ІТАП-1 – за допомогою набору реактивів виробництва фірми Technoclone (Австрія), неоптерину – за допомогою набору реактивів виробництва фірми IBL International (Німеччина), рівень СРБ – за допомогою набору реактивів виробництва фірми Biomerica (США), ТТГ, Т₄ вільн. – за допомогою набору реактивів виробництва фірми Monobind (США), твердофазним імуноферментним методом згідно з інструкціями, що додавались до набору. На базі КУ «Центральна клінічна лікарня №4 Заводського району» м. Запоріжжя проводили клініко-інструментальне обстеження хворих: еходоплеркардіоскопію на ультразвуковому діагностичному сканері "SONOACE" 8000SE фірми «Medison» (Корея) відповідно до рекомендацій Американського і Європейського товариства ехокардіографії, добове моніторування ЕКГ за методом Холтера за допомогою приладу «Кардіосенс К» (ХАИ МЕДИКА, Україна) відповідно до рекомендацій Робочої групи Європейського товариства кардіологів з вивчення варіабельності серцевого ритму. Для оцінки ефективності терапії вивчено динаміку клінічного стану, даних інструментальних, імуноферментних методів дослідження у хворих 1 та 2 підгруп через 3 місяці лікування.

Статистична обробка проводилась із застосуванням пакету ліцензійної програми "Statistica 6.0 for Windows" (StatSoft Inc., № AXXR712D833214FAN5). Гіпотезу про нормальність розподілу досліджуваних показників перевіряли з використанням критерію Шапіро-Уїлка. Кількісні ознаки були представлені у

вигляді $M \pm m$ (середнє арифметичне \pm стандартна похибка середнього арифметичного) або Me (Q_{25} ; Q_{75}) (медіана, 25 і 75 перцентіль) залежно від виду розподілу. При нормальному розподілі достовірність відмінностей оцінювали за допомогою t-критерію Стьюдента для незалежних та залежних вибірок. При розподілі, що відрізняється від нормального, використовували непараметричні критерії: U-критерій Манна-Уїтні – для незалежних вибірок і критерій Вілкоксона – для залежних вибірок. Міжгрупові відмінності якісних ознак оцінювали з використанням критерію χ^2 Пірсона (при малій вибірці – з поправкою Йетса). Для оцінки взаємозв'язків між показниками використовували метод кореляційного аналізу з обчисленням коефіцієнтів кореляції Пірсона (при нормальному розподілі) і Спірмена (при розподілі, що відрізняється від нормального). Для визначення напрямів і сили впливу досліджуваних чинників один на одного використовували метод побудови рівнянь парної лінійної регресії з подальшою побудовою когнітивної моделі у вигляді знакового орієнтованого графу, що відображає функціональні позитивні і негативні взаємозв'язки між чинниками, що вивчаються. Відмінності вважали достовірними при рівні статистичної значущості $p < 0,05$. При порівнянні декількох груп необхідний рівень значущості розраховувався в залежності від кількості порівнянь з метою усунення проблеми багаторазових порівнянь.

Результати дослідження та їх обговорення. Встановлено, що у хворих на ІХС, коморбідну з гіпотиреозом, у порівнянні з хворими на ІХС без структурно-функціональних змін ЩЗ та пацієнтами з ІХС із супутніми структурними змінами ЩЗ у стані еутиреозу спостерігається достовірне збільшення кінцево-діастолічного тиску лівого шлуночка (КДТ ЛШ) (на 12,09% та 27,01% відповідно; $p < 0,05$) та індексу жорсткості міокарда (ІЖМ) (на 22,22% та на 37,50% відповідно; $p < 0,05$). Спостерігалось зниження фракції викиду (ФВ) ЛШ у хворих на ІХС з гіпотиреозом на 10,14% ($p < 0,05$), у порівнянні з хворими на ІХС без патології ЩЗ, і на 9,78% ($p < 0,05$) – у порівнянні з пацієнтами з ІХС та структурними змінами ЩЗ у стані еутиреозу, що свідчить про більш виражені порушення систолічної функції міокарда ЛШ на тлі гіпотиреозу. У хворих основної групи відзначалася тенденція до збільшення маси міокарда лівого шлуночка (ММ ЛШ) і достовірне ($p < 0,05$) збільшення індексу маси міокарда лівого шлуночка (ІММ ЛШ) у порівнянні з пацієнтами 3-ої (на 5,88%) та 2-ої (на 14,54%) груп.

Аналіз показників трансмітрального кровотоку у хворих на ІХС з гіпотиреозом показав достовірне ($p < 0,05$) зниження швидкості раннього діастолічного наповнення ЛШ (V_e) на 34,26% у порівнянні з пацієнтами з ІХС, і на 26,34% – у порівнянні з хворими на ІХС зі структурними змінами ЩЗ у стані еутиреозу, при відсутності такої різниці для швидкості пізнього діастолічного наповнення ЛШ (V_a); спостерігалось достовірне ($p < 0,05$)

зниження співвідношення V_e/V_a у порівнянні як з хворими на ізольовану ІХС (на 12,50%), так і з хворими на ІХС зі структурними змінами ЩЗ у стані еутиреозу (на 29,17%). Виявлено вірогідне ($p < 0,05$) подовження часу ізоволюметричного розслаблення ЛШ (IVRT), який вважають чутливим маркером порушення «люзитропної» функції серця, у пацієнтів з гіпотиреозом у порівнянні з хворими 3-ої (на 8,39%) та 2-ої (на 8,59%) груп. При поєднанні ІХС з гіпотиреозом значно зростає питома вага хворих, які мають діастолічну дисфункцію ЛШ, у порівнянні як з хворими на ізольовану ІХС ($\chi^2=3,27$; $p < 0,05$), так і хворими на ІХС з еутиреозом ($\chi^2=4,96$; $p < 0,05$). В усіх групах переважала концентрична гіпертрофія ЛШ, проте в основній групі спостерігається зростання кількості хворих (10%) з ексцентричною гіпертрофією ЛШ. Виявлено кореляційні зв'язки між концентрацією T_4 вільн. та ІММ ЛШ ($r=-0,44$; $p < 0,05$), V_e ($r=+0,51$; $p < 0,05$), V_a ($r=-0,44$; $p < 0,05$), КДО ЛШ ($r=-0,33$; $p < 0,05$), рівня ТТГ з КДО ЛШ ($r=+0,46$; $p < 0,05$), IVRT ЛШ ($r=+0,50$; $p < 0,05$), що свідчить про вплив функціонального стану ЩЗ на процеси кардіального ремоделювання.

При аналізі часових показників ВСР спостерігалась тенденція до зниження стандартної похибки середнього значення інтервалів RR (SDNNi), що відображає сумарну активність ВСР в активний і пасивний періоди, у хворих основної групи. Показники, що характеризують парасимпатичну складову вегетативної регуляції ритму серця (RMSSD, pNN50) у групах хворих на ІХС з гіпотиреозом та хворими на ІХС зі структурними змінами ЩЗ у стані еутиреозу вірогідно знижені як в активний, так і в пасивний періоди порівняно з хворими на ІХС без патології щитоподібної залози: у хворих на ІХС і гіпотиреоз RMSSD в активний період – на 19,57%, RMSSD в пасивний період – на 24,24%, pNN50 в активний період – на 74,00%, pNN50 в пасивний період – на 55,14%; у хворих на ІХС зі структурними змінами ЩЗ у стані еутиреозу RMSSD в активний період нижче на 19,15%, RMSSD в пасивний період – на 27,27%, pNN50 в активний період – на 60,00%, pNN50 в пасивний період – на 59,81% ($p < 0,05$). При цьому у групі хворих на ІХС з гіпотиреозом, порівняно з хворими на ІХС зі структурними змінами ЩЗ у стані еутиреозу, спостерігалось суттєве зменшення pNN50 (на 35,00%) у денний період ($p < 0,05$). Виявлені зміни щодо зниження вагусної активності та формування клінічно «ригідного» циркадного ритму варіабельності серцевого ритму (ВСР) у хворих на ІХС з патологією ЩЗ, які мають найбільші прояви у хворих з гіпотиреозом.

При аналізі спектральних показників ВСР спостерігалось вірогідне зменшення потужності дуже низьких та низьких частот у пацієнтів з ІХС і гіпотиреозом: зниження VLF за денний період (на 20,29%), LF – за денний (на 19,37%) і нічний (на 46,94 %) періоди ($p < 0,05$) порівняно з хворими на ІХС без патології ЩЗ, а також тенденція до зменшення цих показників порівняно з

хворими на ІХС зі структурними змінами ЩЗ у стані еутиреозу. Абсолютне значення потужності високих частот спектру (HF), що відображає стан парасимпатичного відділу вегетативної нервової системи, у хворих на ІХС з гіпотиреозом менше за денний (на 56,16%) та нічний (на 51,26%) періоди; у хворих на ІХС зі структурними змінами ЩЗ у стані еутиреозу – менше за денний (на 57,41%) та нічний (на 53,91%) періоди порівняно з хворими на ІХС без патології ЩЗ ($p < 0,05$). Значення показника LF/HF, що відображає вегетативний баланс, у хворих основної групи вірогідно нижче, ніж у групі хворих на ІХС (на 18,03%) та у групі хворих на ІХС зі структурними змінами ЩЗ у стані еутиреозу (на 35,90%) в денний період, а також вірогідно нижче, ніж у групі хворих на ІХС без патології ЩЗ (на 24,00%) та у групі хворих на ІХС зі структурними змінами ЩЗ у стані еутиреозу (на 34,48%) в нічний період ($p < 0,05$). При цьому у хворих на ІХС зі структурними змінами ЩЗ у стані еутиреозу цей показник мав тенденцію до збільшення порівняно з хворими без патології ЩЗ. Отримані дані свідчать про дисрегуляцію механізмів вегетативного забезпечення ритму серця у хворих на ІХС з супутнім гіпотиреозом та підтверджуються достовірними кореляційними зв'язками рівня ТТГ і VLF в активний ($r = -0,52$; $p < 0,01$) і пасивний ($r = -0,44$; $p < 0,05$) періоди, LF у пасивний період ($r = -0,49$; $p < 0,05$), сумарною потужністю спектра (TP) ($r = -0,48$; $p < 0,05$) в активний період; рівня T_4 вільн. з SDNNi в активний ($r = +0,45$; $p < 0,05$) і пасивний ($r = +0,36$; $p < 0,05$) періоди, TP ($r = +0,48$; $p < 0,05$) в пасивний період.

При оцінці проявів електричної активності серця у хворих на ІХС з супутнім гіпотиреозом виявлена достовірно більша загальна кількість суправентрикулярних екстрасистол (у 4,41 і 6,82 рази), поодиноких вентрикулярних екстрасистол (у 3,45 і 3,20 рази), групових вентрикулярних екстрасистол (у 2,50 і 2,50 рази), вентрикулярних алоритмій за добу (у 3,48 і 6,96 рази) у порівнянні з пацієнтами з ІХС без супутньої патології ЩЗ і хворими на ІХС зі структурними змінами ЩЗ в стані еутиреозу відповідно ($p < 0,05$).

При порівнянні тривалості корегованого інтервалу QT (QTc) встановлено, що його значення суттєво переважало у хворих на ІХС з гіпотиреозом, на 19,26% – порівняно з пацієнтами з ІХС і на 7,94% – порівняно з хворими на ІХС зі структурними змінами ЩЗ та еутиреозом. Така ж тенденція спостерігалася при аналізі підвищеного понад норму інтервалу QTc за добу: його значення було вищим у хворих на ІХС з гіпотиреозом у 2,22 та 1,22 рази відповідно ($p < 0,05$).

Аналіз ішемічних змін у хворих на ІХС з гіпотиреозом продемонстрував достовірно ($p < 0,05$) більші значення максимальної депресії сегмента ST за добу порівняно з пацієнтами без структурно-функціональних змін ЩЗ (на 22,61%) і хворими на ІХС зі структурними змінами ЩЗ у стані еутиреозу (на 45,83%);

також в основній групі визначено достовірно більший відсоток хворих з епізодами безбольової ішемії міокарда у порівнянні як з групою хворих з ізольованою ІХС ($\chi^2=5,9$; $p<0,05$), так і групою хворих на ІХС зі структурними змінами ЩЗ у стані еутиреозу ($\chi^2=4,08$; $p<0,05$).

При аналізі особливостей змін маркерів імунозапальної активації та дисфункції ендотелію встановлено, що у хворих на ІХС з гіпотиреозом спостерігалось достовірне ($p<0,05$) збільшення рівня ІТАП-1 у порівнянні як зі здоровими особами (на 90,13%), так і з хворими на ІХС без структурно-функціональних змін ЩЗ (на 71,81%) та з хворими на ІХС зі структурними змінами ЩЗ в стані еутиреозу (на 62,56%). Аналогічну спрямованість виявлено для рівня ЕТ-1: спостерігалось його вірогідне ($p<0,05$) збільшення у порівнянні зі здоровими особами (у 3,30 раза), з хворими на ІХС без структурно-функціональних змін ЩЗ (у 1,50 раза) та хворими на ІХС з еутиреозом (у 1,57 раза).

У хворих на ІХС з гіпотиреозом похідні рівні неоптерину, ФНП- α та СРБ були достовірно ($p<0,05$) більшими у порівнянні зі здоровими особами (у 1,99, 1,34 та 5,1 раза відповідно), з хворими на ІХС без структурно-функціональних змін ЩЗ (у 2,14, 1,29 та 2,55 раза відповідно) та з хворими на ІХС зі структурними змінами ЩЗ в стані еутиреозу (у 1,51, 1,18 та 2,55 раза відповідно). Слід зазначити, що рівень неоптерину – інтегрального показника активації імунної системи – був вірогідно підвищеним також у хворих на ІХС зі структурними змінами ЩЗ в стані еутиреозу: на 32,4% порівняно зі здоровими особами та на 42,15% порівняно з групою хворих на ІХС без структурно-функціональних змін ЩЗ ($p<0,05$), проте його найбільша концентрація спостерігалась у хворих із супутнім гіпотиреозом. Отримані дані свідчать про те, що гіпотиреоз здатний потенційно прискорювати прогресування ІХС та підвищувати ризик її ускладнень не тільки за рахунок розвитку ендотеліальної дисфункції, а й стимуляції системного запалення та експресії прозапальних цитокінів.

Дані щодо взаємозв'язку імунозапальної активації та дисфункції ендотелію з гіпофункцією ЩЗ у хворих на ІХС підтверджується прямими кореляціями рівня ТТГ з неоптерином ($r=+0,44$; $p<0,05$), ІТАП-1 ($r=+0,54$; $p<0,05$) та ЕТ-1 ($r=+0,30$; $p<0,05$); зворотною кореляцією концентрації T_4 вільн. з рівнями неоптерину ($r=-0,34$; $p<0,05$) та ІТАП-1 ($r=-0,52$; $p<0,05$).

Проведений у роботі кореляційний аналіз встановив найбільш суттєві зв'язки між маркерами імунозапальної активації запалення та ендотеліальної дисфункції з клінічним перебігом ІХС, індикаторами кардіального ремоделювання, ектопічної активності серця, ішемічними та вегетативними порушеннями. З метою визначення причинно-наслідкового зв'язку між означеними факторами проведено регресійний аналіз, який встановив спрямованість цих асоціацій. Для цього використовували метод побудови рівнянь парної лінійної регресії (табл. 1).

Результати регресійного аналізу зв'язків між досліджуваними факторами у хворих на ішемічну хворобу серця, коморбідну з гіпотиреозом

№ моделі	Залежність	Модель	R ²	Рівень значущості
1.	ІТАП-1 від T ₄ вільн.	$w_6 = -2,04w_1$	0,39	<0,05
2.	неоптерину від T ₄ вільн.	$w_4 = -0,91w_1$	0,61	<0,05
3.	ЗХС від T ₄ вільн.	$w_5 = -0,40w_1$	0,75	<0,05
4.	ІММ ЛШ від T ₄ вільн.	$w_2 = -1,63w_1$	0,77	<0,05
5.	Ve/Va від T ₄ вільн.	$w_7 = 0,05w_1$	0,86	<0,05
6.	SDNNi пас. від T ₄ вільн.	$w_3 = 4,82w_1$	0,78	<0,05
7.	SDNNi пас. від неоптерину	$w_3 = -3,46w_4$	0,84	<0,05
8.	SDNNi пас. від ET-1	$w_3 = 66,39 - 35,61w_8$	0,31	<0,05
9.	ФВ ЛШ від неоптерину	$w_9 = -2,73w_4$	0,75	<0,05
10.	ФВ ЛШ від ET-1	$w_9 = 55,91 - 11,48w_8$	0,33	<0,05
11.	ФВ ЛШ від ФНП-α	$w_9 = 52,89 - 0,75w_{10}$	0,27	<0,05
12.	СРБ від ФНП-α	$w_{12} = 3,06w_{10}$	0,59	<0,05
13.	ФНП-α від неоптерину	$w_{10} = 0,08w_4$	0,65	<0,05
14.	ІТАП-1 від ФНП-α	$w_6 = 21,78w_{10}$	0,71	<0,05
15.	ET-1 від неоптерину	$w_8 = 0,02w_4$	0,38	<0,05
16.	ЗХС від неоптерину	$w_5 = 0,33w_4$	0,79	<0,05
17.	ЗХС від ІТАП-1	$w_5 = 4,84 + 0,03w_6$	0,26	<0,05
18.	ІЖМ від СРБ	$w_{13} = 0,19 + 0,01w_{12}$	0,30	<0,05
19.	QTc від СРБ	$w_{11} = 54,45w_{12}$	0,73	<0,05
20.	QTc від неоптерину	$w_{11} = 21,07w_4$	0,36	<0,05

Примітка: w – залежні величини (вершини графу).

На підставі регресійного аналізу побудовано когнітивну модель (рис. 2), яка демонструє клініко-патогенетичну роль маркерів системного запалення та ендотеліальної дисфункції в прогресуванні структурно-функціональної перебудови серця, вегетативних порушень, аритмічних ускладнень, ішемічних змін міокарда, де рівень T₄ вільн. виступає зв'язуючою ланкою.

Модель представлено у вигляді знакового орієнтованого графу, що відображає функціональні позитивні та негативні взаємозв'язки між чинниками, що вивчаються, а саме: два елементи системи А і В зображено у вигляді вершин графу (w), поєднаних між собою суцільними лініями з зазначенням на них коефіцієнтів при змінній, при цьому елемент А пов'язаний з елементом В причинно-наслідковим зв'язком А → В, де: А – причина, В – наслідок.

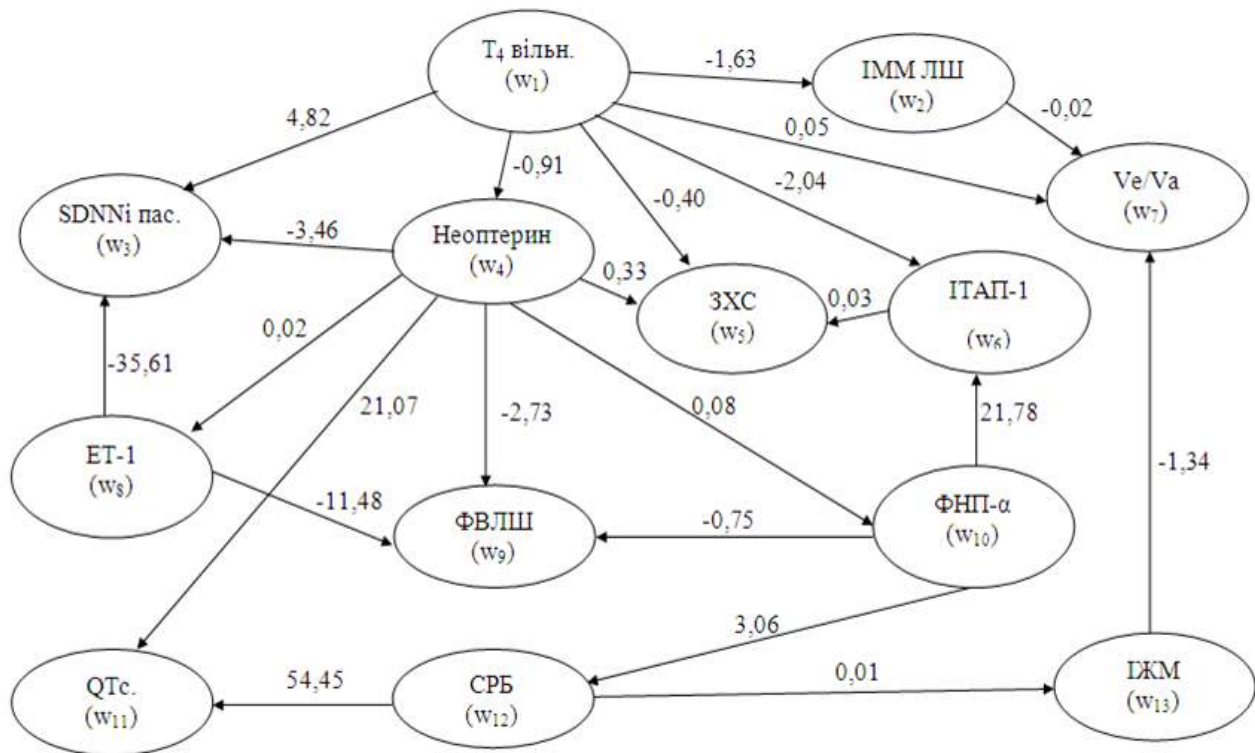


Рис. 2. Когнітивна модель взаємозв'язків маркерів імунізапальної активації та ендотеліальної дисфункції з індикаторами кардіального ремоделювання, ектопічної активності серця, вегетативних порушень у хворих на ішемічну хворобу серця, коморбідну з гіпотиреозом.

При вивченні структурно-функціональних показників серця у підгрупі хворих на ІХС з супутнім гіпотиреозом, яким на тлі базисної терапії призначався кверцетин за схемою, виявлено вірогідне зниження ІЖМ на 27,78% ($p < 0,05$), тенденцію до зменшення кінцево-діастолічного об'єму ЛШ та кінцево-діастолічного тиску ЛШ у динаміці спостереження. При аналізі показників трансмітрального кровотоку відзначалося достовірне ($p < 0,05$) збільшення максимальної швидкості раннього діастолічного наповнення (на 3,41%), зменшення максимальної швидкості наповнення ЛШ під час систоли лівого передсердя (на 18,06%), збільшення їх співвідношення (на 27,94%) та зменшення IVRT ЛШ (на 11,29%). У підгрупі хворих з базисною терапією через 3 місяці спостереження структурно-функціональні показники серця достовірно не змінилися, спостерігалася тенденція до зниження кінцево-діастолічного об'єму ЛШ та кінцево-діастолічного тиску ЛШ.

У підгрупах лікування не виявлено достовірних змін показників ВСР в динаміці спостереження. При оцінці електричної активності серця у хворих на ІХС та гіпотиреоз, яким додатково призначався кверцетин, виявлено достовірне ($p < 0,05$) зниження загальної кількості суправентрикулярних екстрасистол за добу (на 75,00%) та алоритмій шлуночкового походження (на 35,90%), а також відзначалося зменшення максимальної депресії сегмента ST за добу

(на 86,51%), проте у хворих, які отримували лише базисну терапію суттєвих змін досліджених показників не виявлено.

При вивченні змін концентрації маркерів системного запалення та ендотеліальної дисфункції через 3 місяці від початку лікування встановлено статистично значуще зниження ET-1 на 51,00 % ($p < 0,05$), ФНП- α на 4,13 % і тенденцію до зниження рівня PAI-1, неоптерину і СРБ у хворих, яким додатково до базисної терапії було призначено кверцетин. У пацієнтів, які отримували базисну терапію, відзначалась лише тенденція до зниження концентрації СРБ.

Таким чином, додавання кверцетину до базисної терапії ІХС, коморбідної з гіпотиреозом, позитивно впливає на показники кардіального ремоделювання, зменшує вираженість ішемії міокарда та аритмічних ускладнень, знижує активність системного запалення і покращує стан ендотеліальної функції, що обґрунтовує доцільність використання цієї комплексної фармакотерапії у означеної категорії хворих.

ВИСНОВКИ

1. У структурі смертності населення України серед серцево-судинних захворювань перше місце посідає ІХС, поширеність якої у 2015 році склала 37,4%. ІХС: стабільна стенокардія напруження часто асоціюється з іншими супутніми захворюваннями, які негативно впливають на її перебіг і сприяють розвитку ускладнень. Недостатньо дослідженими залишаються клінічні особливості стабільної стенокардії напруження на тлі гіпотиреозу: структурно-функціональний стан серця, вегетативний статус, біомаркери системного запалення та ендотеліальної дисфункції як провідні механізми прогресування ІХС, не розроблено чітких стандартів лікування цієї категорії хворих. У дисертаційній роботі на підставі проведеного комплексного дослідження наведено вирішення актуальної задачі внутрішньої медицини з оптимізації діагностики та лікування ІХС із супутнім гіпотиреозом.

2. У хворих на ІХС з гіпотиреозом, порівняно з хворими на ІХС без структурно-функціональних змін ЩЗ, спостерігається достовірне збільшення переднавантаження ЛШ (КДТ на 12,09 %), індексу маси (на 5,88%) та індексу жорсткості міокарда (на 22,22%), зниження глобальної систолічної функції ЛШ (ФВ на 10,14%), формування концентричної гіпертрофії ЛШ (у 84%) та діастолічної дисфункції ЛШ за типом порушення релаксації (у 96%). У хворих на ІХС і гіпотиреоз, при порівнянні з хворими на ІХС із супутніми структурними змінами ЩЗ та еутиреозом, спостерігається подібна спрямованість кардіогемодинамічних порушень, що свідчить про вплив зниження функції ЩЗ на процеси кардіального ремоделювання і підтверджується кореляційними зв'язками

концентрації T_4 вільн. з КДО ($r=-0,33$; $p<0,05$), ІММ ЛШ ($r=-0,44$; $p<0,05$), Ve ($r=+0,51$; $p<0,05$) та Va ($r=-0,44$; $p<0,05$).

3. У хворих на ІХС, поєднану з гіпотиреозом, порівняно з хворими на ІХС без структурно-функціональних змін ЩЗ, спостерігається вірогідне зниження загальної активності вегетативної нервової системи, переважно за рахунок парасимпатичної складової: зменшення RMSSD за активний (на 19,57%) і пасивний (на 24,24%) періоди, рNN50 за активний (на 74,00%) і пасивний (на 55,14%) періоди; з одночасним зменшенням спектральних показників парасимпатичного і симпатичного впливу: HF (на 56,16% і на 51,26%), LF (на 19,37% і на 46,94 %), LF/HF (на 18,03% і на 24,00%) за активний і пасивний періоди відповідно. Виявлені достовірні кореляційні зв'язки концентрації T_4 вільн. з індикаторами вегетативних порушень: TP ($r=+0,36$; $p<0,05$) і SDNNi ($r=-0,45$; $p<0,05$) у пасивному періоді. У хворих на ІХС і гіпотиреоз, при порівнянні з хворими на ІХС з супутніми структурними змінами ЩЗ та еутиреозом, виявлено більш суттєвий симпато-парасимпатичний дисбаланс з превалюванням пригнічення парасимпатичного відділу ВНС, про що свідчить вірогідне зниження LF/HF в активний (на 35,89%) і пасивний (на 34,48%) періоди ($p<0,05$).

4. Перебіг ішемічної хвороби серця у хворих з гіпотиреозом, порівняно з пацієнтами з ІХС без структурно-функціональних змін ЩЗ, супроводжується збільшенням максимальної депресії сегмента ST за добу (на 22,61%), суттєвим переважанням тривалості корегованого інтервалу QT (на 19,26%) та підвищеного понад норму інтервалу QTc за добу (у 2,22 рази), групових вентрикулярних екстрасистол (у 2,50 рази) і вентрикулярних алоритмій за добу (у 3,48 рази), зростання кількості хворих з епізодами безбольової ішемії міокарда ЛШ (78% проти 36%; $\chi^2=5,9$; $p<0,05$). Подібна спрямованість змін виявлена при порівнянні хворих на ІХС з гіпотиреозом і хворих на ІХС із супутніми структурними змінами ЩЗ та еутиреозом ($p<0,05$).

5. У хворих на ІХС і гіпотиреоз має місце вірогідно більша активність системного запалення у порівнянні як з хворими на ІХС без патології ЩЗ, так і з хворими на ІХС із супутніми структурними змінами ЩЗ в стані еутиреозу: СРБ (у 2,55 та у 2,55 рази), ФНП- α (на 26,85% та 18,10%), неоптерину (у 2,14 та у 1,51 рази) на тлі зростання маркерів ендотеліальної дисфункції: ET-1 (у 1,50 та у 1,57 рази), ІТАП-1 (на 71,81 % та 62,56%) відповідно. Кореляційні взаємозв'язки T_4 вільн. з концентрацією неоптерину ($r=-0,46$; $p<0,05$), ІТАП-1 ($r=-0,52$; $p<0,05$) свідчать про роль гіпотиреозу в індукції імунозапальної відповіді, розвитку ендотеліальної дисфункції і прокоагулянтних змін крові при ішемічній хворобі серця.

6. У хворих на ІХС, коморбідну з гіпотиреозом, зниження ФВ ЛШ найбільш суттєво асоціювалось зі зростанням рівня неоптерину, ФНП- α та

ЕТ-1 ($r=-0,37$, $r=-0,38$ та $r=-0,37$ відповідно; $p<0,05$); стан жорсткості міокарда – з концентрацією СРБ, ІТАП-1 та неоптерину ($r=+0,56$, $r=+0,36$ та $r=+0,48$ відповідно; $p<0,05$); рівень ЗХС – з концентрацією неоптерину ($r=+0,39$; $p<0,05$) та ІТАП-1 ($r=+0,50$; $p<0,05$); параметри ВСР (SDNNi, LF/HF) та індикатори ішемічних змін міокарда – з рівнем неоптерину та ЕТ-1 ($p<0,05$). Розроблена на підставі регресійного аналізу когнітивна модель доводить клініко-патогенетичну роль маркерів імунозапальної активації та ендотеліальної дисфункції в прогресуванні структурно-функціональних порушень, ішемічних і вегетативних змін у хворих на ІХС з гіпотиреозом, де рівень T_4 вільн. виступає зв'язуючою ланкою.

7. Застосування кверцетину на тлі базисної терапії у хворих на ІХС і гіпотиреоз супроводжується вірогідним зниженням індексу жорсткості міокарда (на 27,78%) і покращенням показників діастолічної функції ЛШ (збільшення V_e/V_a на 27,94%), зменшення вираженості ішемії міокарда та аритмічних ускладнень, зниженням активності системного запалення (ФНП- α на 4,13 %) і проявів ендотеліальної дисфункції (ЕТ-1 на 51,00 %).

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Для оцінки клінічного стану та індивідуалізації лікування хворих на ішемічну хворобу серця рекомендовано дослідження ТТГ і T_4 вільн. з метою діагностики гіпотиреозу як однієї з причин обтяження її перебігу.

2. Для своєчасної діагностики і корекції ішемічних змін, аритмічних, вегетативних порушень та контролю ефективності призначеної терапії у хворих на ІХС із супутнім гіпотиреозом рекомендовано включення до переліку обов'язкових методів дослідження проведення добового моніторування ЕКГ за Холтером.

3. Для оцінки ефективності лікування хворих на ІХС: стабільну стенокардію напруження із супутнім гіпотиреозом доцільним є визначення рівня ФНП- α та ЕТ-1 у сироватці крові і проведення еходоплеркардіографії з розрахунком індексу жорсткості міокарда.

4. З метою покращення структурно-функціонального стану серця, зменшення кількості аритмічних ускладнень та вираженості ішемічних змін міокарда, зниження активності системного запалення і проявів ендотеліальної дисфункції у хворих на ІХС із супутнім гіпотиреозом доцільно включати до комплексної терапії кверцетин: по 0,5г на 50 мл ізотонічного розчину натрію хлориду внутрішньовенно крапельно 1 раз на добу протягом 5 днів з наступним переходом на пероральне застосування гранул кверцетину в дозі 1,0 г три рази на день протягом 12 тижнів.

СПИСОК РОБІТ, ОПУБЛІКОВАНИХ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Михайловська Н. С. Особливості ремоделювання міокарда у хворих на ішемічну хворобу серця залежно від функціонального стану щитоподібної залози / Н. С. Михайловська, Т. В. Олійник // Патологія. – 2015. – № 2 (34). – С. 17–21. *(Автору належить ідея статті, проведено аналіз літератури, обстеження хворих, статистичну обробку та аналіз результатів, написання та оформлення статті).*

2. Михайловська Н. С. Особливості імунозапальної активації та функціонального стану ендотелію у хворих на ішемічну хворобу серця, асоційовану з гіпотиреозом / Н. С. Михайловська, Т. В. Олійник // Проблеми ендокринної патології. – 2015. – № 4. – С. 37–43. *(Здобувачем проведено клінічне обстеження пацієнтів, статистичну обробку та аналіз результатів, написання та оформлення статті).*

3. Михайловська Н. С. Взаємозв'язок показників ліпідного спектра, стану кардіогемодинаміки та маркерів імунозапальної активації у хворих на ішемічну хворобу серця, коморбідну з гіпотиреозом / Н. С. Михайловська, Т. В. Олійник // Запорозж. мед. журн. – 2015. – № 6 (93). – С. 13–18. *(Здобувачем проведено аналіз літератури, статистичну обробку та аналіз результатів, підготовлено статтю до друку).*

4. Михайловська Н. С. Динаміка рівнів імунозапальних маркерів на тлі терапії кверцетином у хворих на ішемічну хворобу серця, асоційовану з гіпотиреозом / Н. С. Михайловська, Т. В. Олійник // ScienceRise. – 2016. – № 1/3 (18). – С. 32–36. *(Здобувачем проведено аналіз літератури, статистичну обробку та аналіз результатів, підготовлено статтю до друку).*

5. Михайловська Н. С. Особливості змін вегетативного статусу у пацієнтів з ішемічною хворобою серця та гіпотиреозом у взаємозв'язку з гормонами гіпофізарно-тиреоїдної системи / Н. С. Михайловська, Т. В. Олійник, Я. М. Михайловський // Семейная медицина. – 2015. – № 4 (60). – С. 106–109. *(Здобувачем проведено обстеження хворих, статистичну обробку результатів, підготовлено статтю до друку).*

6. Михайловська Н. С. / Клініко-патогенетична роль імунозапальних порушень та ендотеліальної дисфункції у хворих на ішемічну хворобу серця, коморбідну з гіпотиреозом (огляд літератури) / Н. С. Михайловська, Т. В. Олійник, Я. М. Михайловський // Буковинський медичний вісник. – 2015. – Т. 19. – № 1 (73). – С. 227-231. *(Здобувачеві належить ідея статті, проведено пошук та аналіз літератури, написання статті та оформлення її до друку).*

7. Пат. на корисну модель 991317 Україна, МПК (2014.01) А61К 33/00. Спосіб лікування ішемічної хвороби серця у хворих з гіпофункцією щитоподібної залози / Михайловська Н.С., Олійник Т.В.; заявники і патентовласники Запоріж. держ. мед. ун-т, Михайловська Наталія Сергіївна, Олійник Тетяна Вікторівна. - № u201401710 ; заявл. 21.02.2014 ; опубл. 25.06.2014, Бюл. № 12. *(Здобувачем проведено патентно-інформаційний пошук, діагностичне дослідження, оформлення заявки).*

8. Олійник Т. В. Варіабельність серцевого ритму у хворих на ішемічну хворобу серця асоційовану з гіпофункцією щитоподібної залози / Т. В. Олійник // Матеріали XII наук.-практ. конф. з міжнар. участю студентів та молодих вчених «Науковий потенціал молоді - прогрес медицини майбутнього», 23-26 квіт. 2014 р. – Ужгород, 2014. – С. 210

9. Олійник Т. В. Вплив гормонів гіпофізарно-тиреоїдної системи на показники вегетативного забезпечення серцевої діяльності у хворих на ішемічну хворобу серця з супутньою гіпофункцією щитоподібної залози / Т. В. Олійник // Сучасні аспекти медицини і фармації - 2014 : зб. тез доп. Всеукр. наук.-практ. конф. студентів та молодих вчених з міжнар. участю, м. Запоріжжя, 15-16 трав. 2014 р. – Запоріжжя, 2014. – С. 118.

10. Олійник Т. В. Особенности кардиогемодинамики у больных ишемической болезнью сердца, коморбидной с гипотиреозом / Т. В. Олійник // Матеріали 69-ой науч.-практ. конф. студентов и молодых ученых с междунар. участием «Актуальные проблемы современной медицины и фармации», 15-17 апр. 2015. – Минск, 2015. – С. 136.

11. Олійник Т. В. Структурно-функціональне ремоделювання міокарда у хворих на ішемічну хворобу серця, коморбідну з гіпотиреозом / Т. В. Олійник // Матеріали Всеукр. наук.-практ. конф. молодих вчених та студентів з міжнар. участю «Сучасні аспекти медицини і фармації - 2015», 14-15 трав. 2015 р. – Запоріжжя, 2015. – С. 103.

12. Олійник Т. В. Вплив супутнього гіпотиреозу на стан імунозапальної активації та ендотеліальної дисфункції у хворих на ішемічну хворобу серця / Т. В. Олійник // Матеріали Всеукр. наук.-практ. конф. молодих вчених та студентів «Здобутки теоретичної медицини - в практику охорони здоров'я - 2016», м. Запоріжжя, 24-25 бер. 2016 р. – Запоріжжя, 2016. – С. 38–39.

13. Олійник Т. В. Зміни показників імунного запалення та ендотеліальної дисфункції у хворих на ішемічну хворобу серця з супутнім гіпотиреозом під впливом базисної терапії з додаванням кверцетину / Т. В. Олійник // Матеріали Всеукр. наук.-практ. конф. молодих вчених та студентів з міжнар. участю «Сучасні аспекти медицини і фармації - 2016», 12-13 трав. 2016 р. – Запоріжжя, 2016. – С. 128.

14. Михайловська Н. С. Особливості клінічного перебігу ішемічної хвороби серця у хворих з супутньою гіпофункцією щитоподібної залози / Н. С. Михайловська, Т. В. Олійник // Здобутки клінічної і експериментальної медицини. Матеріали Всеукр. наук.-практ. конф. з міжнар. участю «Актуальні питання діагностики, лікування, раціональної фармакотерапії, диспансеризації та реабілітації в практиці сімейного лікаря», 15-16 трав. 2014 р. – Тернопіль, 2014. – С. 162. *(Здобувачем проведено аналіз літератури, статистичну обробку та аналіз результатів, підготовку тез до друку).*

15. Михайловська Н. С. Біологічні маркери прозапальної активації, дисфункції ендотелію та гіперкоагуляції у хворих на ішемічну хворобу серця та гіпотиреоз: взаємозв'язок з гормонами гіпофізарно-тиреоїдної ланки / Н. С. Михайловська, Т. В. Олійник // Укр. кардіол. журн. – 2015. – Додаток 1 : матеріали XVI Нац. конгресу кардіологів України, м. Київ, 23-25 вер. 2015 р. – С. 99. *(Здобувачем проведено клінічне та лабораторне обстеження хворих, статистичну обробку результатів).*

16. Михайловська Н. С. Взаимосвязь между гуморальными нарушениями и структурно-функциональными показателями сердца у больных аутоиммунным тиреоидитом с гипотиреозом / Н. С. Михайловська, Т. В. Олійник, І. В. Карпенко // Укр. кардіол. журн. – 2014. – Додаток 1 : матеріали XV Нац. конгресу кардіологів України, м. Київ, 23-25 вер. 2014 р. – С. 60. *(Здобувачем проведено клінічне та лабораторне обстеження хворих, статистичну обробку результатів).*

АНОТАЦІЯ

Олійник Т.В. Оптимізація діагностики та лікування ішемічної хвороби серця, коморбідної з гіпотиреозом, на підставі визначення клініко-патогенетичної ролі нейрогуморальних та імунозапальних порушень. – На правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.02 – внутрішні хвороби. – Запорізький державний медичний університет МОЗ України, Запоріжжя, 2017.

Дисертація присвячена удосконаленню підходів до діагностики та лікування ішемічної хвороби серця (ІХС), коморбідної з гіпотиреозом, на підставі визначення клініко-патогенетичної ролі нейрогуморальних та імунозапальних порушень.

Встановлено, що у хворих на ІХС, коморбідну з гіпотиреозом, має місце вірогідно більша вираженість ішемічних і вегетативних змін міокарда, проявів його електричної нестабільності і кардіального ремоделювання на тлі інтенсифікації процесів системного запалення та ендотеліальної дисфункції.

На підставі кореляційного і регресійного аналізів побудовано когнітивну модель взаємозв'язків маркерів системного запалення та ендотеліальної дисфункції з індикаторами кардіального ремоделювання, ектопічної активності серця, ішемічними і вегетативними порушеннями залежно від функціонального стану щитоподібної залози, де рівень T_4 вільного виступив зв'язуючою ланкою. Доведено, що застосування кверцетину на тлі базисної терапії у хворих на ІХС і гіпотиреоз супроводжується вірогідним зниженням індексу жорсткості міокарда, покращенням показників діастолічної функції лівого шлуночка, зменшенням вираженості ішемії міокарда та аритмічних ускладнень, зниженням активності системного запалення і проявів ендотеліальної дисфункції.

Ключові слова: ішемічна хвороба серця, гіпотиреоз, кардіальне ремоделювання, вегетативні зміни, імунозапальні порушення, ендотеліальна дисфункція, когнітивна модель, лікування, кверцетин.

АННОТАЦІЯ

Олейник Т.В. Оптимизация диагностики и лечения ишемической болезни сердца, коморбидной с гипотиреозом, на основании определения клинко-патогенетической роли нейрогуморальных и иммуновоспалительных нарушений. – На правах рукописи.

Диссертация на соискание научной степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.02 – внутренние болезни. – Запорожский государственный медицинский университет МЗ Украины, Запорожье, 2017.

Диссертация посвящена усовершенствованию подходов к диагностике и лечению ишемической болезни сердца (ИБС), коморбидной с гипотиреозом (ГТ), на основании определения клинко-патогенетической роли нейрогуморальных и иммуновоспалительных нарушений.

Установлено наличие взаимосвязи между интенсификацией иммуновоспалительных процессов и прогрессированием эндотелиальной дисфункции, определена патогенетическая роль этих изменений в развитии нарушений кардиогемодинамики, ишемических изменений и вегетативного обеспечения миокарда у больных ИБС, коморбидной с ГТ. Выявлено, что у больных ИБС снижение функции щитовидной железы (ЩЖ) сопровождается структурной перестройкой сердца в виде повышения конечного диастолического давления в левом желудочке (ЛЖ), увеличения индекса массы и индекса жесткости миокарда, достоверным снижением глобальной систолической функции ЛЖ, ассоциируется с развитием гипертрофии ЛЖ по концентрическому и эксцентрическому типам, диастолической дисфункцией ЛЖ по типу нарушения релаксации, увеличением количества больных с псевдонормальным профилем наполнения ЛЖ.

Показано, что у больных ИБС, коморбидной с ГТ, по сравнению с больными ИБС без ГТ, наблюдается увеличение выраженности ишемических изменений миокарда, эпизодов безболевого ишемии и аритмий «высоких градаций», снижение общей активности вегетативной нервной системы, преимущественно за счет ее парасимпатической составляющей.

Выявлено, что у больных с ИБС и ГТ имеет место достоверно более высокая активность процессов иммунного воспаления и выраженность эндотелиальной дисфункции, о чем свидетельствует повышенное содержание в сыворотке крови С-реактивного белка, фактора некроза опухоли- α , неоптерина, эндотелина-1, ингибитора тканевого активатора плазминогена-1 по сравнению с больными ИБС без патологии ЩЖ и с больными с сопутствующими структурными изменениями ЩЖ в состоянии эутиреоза. Показано наличие взаимосвязей уровней неоптерина, ингибитора тканевого активатора плазминогена-1 и концентрацией свободного тироксина, что свидетельствует об участии гипотиреоидной дисфункции в индукции аутоиммунного ответа, развитии эндотелиальной дисфункции и прокоагулянтных изменений крови при ИБС.

На основании регрессионного анализа разработана когнитивная модель взаимосвязей между исследуемыми показателями, которая доказывает роль индикаторов иммунного воспаления и эндотелиальной дисфункции в прогрессировании структурно-функциональных нарушений, ишемических и вегетативных изменений у больных с ИБС и ГТ, где уровень свободного тироксина выступает связующим звеном.

Установлено, что применение кверцетина на фоне базисной терапии у больных с ИБС и ГТ сопровождается достоверным уменьшением жесткости миокарда и улучшением показателей диастолической функции ЛЖ, снижением выраженности ишемии миокарда и количества аритмических осложнений, снижением активности системного воспаления и проявлений эндотелиальной дисфункции.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, гипотиреоз, кардиальное ремоделирование, вегетативные изменения, иммуновоспалительные нарушения, эндотелиальная дисфункция, когнитивная модель, лечение, кверцетин.

ANNOTATION

Oliynyk T.V. The optimization of diagnostics and treatment of coronary heart disease, comorbid with hypothyroidism, on the basis of detection of clinical and pathogenetic role of neurohumoral and immunoinflammatory disorders. – As manuscript.

Thesis for the scientific degree of Candidate of Medical Science on specialization 14.01.02 – internal diseases. – Zaporizhzhya State Medical University of MPH of Ukraine, Zaporozhye, 2017.

The thesis is devoted to the improvement of approaches to diagnosing and treatment of coronary heart disease comorbid with hypothyroidism based on the detection of clinical and pathogenetic role of neurohumoral and immunoinflammatory disorders.

It has been found out, that coronary heart disease in patients with comorbid hypothyroidism occurs with significantly greater severity of ischemic and vegetative changes, the manifestations of its electrical instability and cardiac remodeling accompanied with intensification of systemic inflammation and endothelial dysfunction against the background. On the basis of correlation and regression analysis the cognitive model of relationships between markers of systemic inflammation and endothelial dysfunction and indicators of cardiac remodeling, ectopic activity of the heart, coronary and autonomic disorders, depending on thyroid function, where the FT₄ acts as a connecting link was built. It was proved that the use of quercetin against the background of standard treatment in patients with coronary heart disease and hypothyroidism is accompanied by a reliable decrease in myocardial stiffness and improvement of left ventricular diastolic function, decrease of the severity of myocardial ischemia and arrhythmic complications, decreased activity of systemic inflammation and endothelial dysfunction.

Key words: coronary heart disease, hypothyroidism, cardiac remodeling, autonomic changes, immunoinflammatory disorders, endothelial dysfunction, cognitive model, treatment, quercetin.

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

BCP	- варіабельність серцевого ритму
ГТ	- гіпотиреоз
ЕТ-1	- ендотелін-1
ЗХС	- загальний холестерин
ІЖМ	- індекс жорсткості міокарда
ІММ ЛШ	- індекс маси міокарда
ІТАП-1	- інгібітор тканинного активатору плазміногену - 1
ІХС	- ішемічна хвороба серця
КДО	- кінцево-діастолічний об'єм
КДР	- кінцево-діастолічний розмір
КДТ	- кінцево-діастолічний тиск
ЛШ	- лівий шлуночок
ММ ЛШ	- маса міокарда лівого шлуночка
СРБ	- С-реактивний білок
ТТГ	- тиреотропний гормон
Т ₄ вільн.	- вільний тироксин
ФВ	- фракція викиду
ФНП-α	- фактор некрозу пухлини - альфа
ЩЗ	- щитоподібна залоза
HF	- спектральна потужність в області високих частот
LF	- спектральна потужність в області низьких частот
LF/HF	- відношення симпатовагального балансу
pNN50	- відсоток кардіоінтервалів від загальної кількості послідовних пар інтервалів, що розрізняються більш, ніж на 50 мс
QTc	- тривалість корегованого інтервалу QT
RMSSD	- квадратний корінь із суми квадратів різниці величин послідовних пар кардіоінтервалів
SDNNi	- стандартне відхилення нормальних кардіоінтервалів
TP	- сумарна потужність спектра
VLF	- спектральна потужність в області дуже низьких частот
Ve	- максимальна швидкість раннього діастолічного наповнення
Va	- максимальна швидкість наповнення ЛШ під час систоли лівого передсердя
IVRT	- час ізоволюметричного розслаблення ЛШ
w	- вершини графу когнітивної моделі
2/3/4VES	- кількість вентрикулярних алоритмій за добу

Підписано до друку 28.03.2017. Гарнітура Times New Roman
Папір друкарський. Формат 60×90 1/16. Умовн. друк. арк. 1,0
Наклад – 100 прим. Замовлення № 6991.
Надруковано з оригінал-макету в типографії
Запорізького державного медичного університету
69035, м. Запоріжжя, пр. Маяковського, 26.