

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ  
ЗАПОРІЗЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

На правах рукопису

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, КОМОРБІДНОЇ З ГІПОТИРЕОЗОМ, НА ПІДСТАВІ ВИЗНАЧЕННЯ  
КЛІНІКО-ПАТОГЕНЕТИЧНОЇ РОЛІ НЕЙРОГУМОРАЛЬНИХ ТА  
ІМУНОЗАПАЛЬНИХ ПОРУШЕНЬ

14.01.02 – внутрішні хвороби

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата  
медичних наук

Науковий керівник:

Михайловська Наталія Сергіївна  
доктор медичних наук, професор

Запоріжжя - 2017

## ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ.....	5
ВСТУП.....	8
РОЗДІЛ 1. ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ. СУЧАСНІ УЯВЛЕННЯ ПРО ІШЕМІЧНУ ХВОРОБУ СЕРЦЯ, КОМОРБІДНУ З ГІПОТИРЕОЗОМ....	18
1.1. Вплив гіпотиреозу на розвиток і прогресування ішемічної хвороби серця.....	18
1.2. Структурно-функціональні зміни міокарда у хворих на ішемічну хворобу серця, коморбідну з гіпотиреозом.....	23
1.3. Особливості вегетативних порушень у хворих на ішемічну хворобу серця, асоційовану з гіпотиреозом.....	28
1.4. Роль імунозапальної активації та ендотеліальної дисфункції при ішемічній хворобі серця, що перебігає на тлі гіпотиреозу..	32
1.5. Перспективи застосування кверцетину у складі базисної терапії у хворих на ішемічну хворобу серця, коморбідну з гіпотиреозом .....	40
РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ.....	45
2.1. Клінічна характеристика обстежених хворих.....	45
2.2. Методи дослідження.....	58
2.3. Методи статистичної обробки результатів дослідження.....	67
РОЗДІЛ 3. ОСОБЛИВОСТІ СТРУКТУРНО-ФУНКЦІОНАЛЬНОГО СТАНУ СЕРЦЯ, ВАРІАБЕЛЬНОСТІ СЕРЦЕВОГО РИТМУ ТА ЕЛЕКТРИЧНОЇ АКТИВНОСТІ МІОКАРДА У ХВОРИХ НА ІШЕМІЧНУ ХВОРОБУ СЕРЦЯ, КОМОРБІДНУ З ГІПОТИРЕОЗОМ.....	69
3.1. Особливості структурно-функціонального стану серця у хворих на ішемічну хворобу серця, асоційовану з гіпотиреозом.....	69

3.2. Зміни варіабельності серцевого ритму та електричної активності міокарда у хворих на ішемічну хворобу серця, що перебігає на тлі гіпотиреозу.....	75
РОЗДІЛ 4. КЛІНІКО-ПАТОГЕНЕТИЧНА РОЛЬ ІМУНОЗАПАЛЬНОЇ АКТИВАЦІЇ ТА ЕНДОТЕЛІАЛЬНОЇ ДИСФУНКЦІЇ У ХВОРИХ НА ІШЕМІЧНУ ХВОРОБУ СЕРЦЯ, АСОЦІЙОВАНУ З ГІПОТИРЕОЗОМ.....	85
4.1. Активність маркерів імунного запалення та стан ендотеліальної дисфункції у хворих на ішемічну хворобу серця та гіпотиреоз.....	85
4.2. Взаємозв'язок маркерів імунного запалення та ендотеліальної дисфункції з індикаторами кардіального ремоделювання, ектопічної активності серця, ішемічними та вегетативними порушеннями у хворих на ішемічну хворобу серця, коморбідну з гіпотиреозом.....	88
4.3. Когнітивне моделювання взаємозв'язків маркерів імунного запалення та ендотеліальної дисфункції з індикаторами кардіального ремоделювання, ектопічної активності серця, вегетативних порушень у хворих на ішемічну хворобу серця, коморбідну з гіпотиреозом.....	94
РОЗДІЛ 5. ОЦІНКА КЛІНІЧНОЇ ЕФЕКТИВНОСТІ ВИКОРИСТАННЯ КВЕРЦЕТИНУ НА ТЛІ БАЗИСНОЇ ТЕРАПІЇ У ХВОРИХ НА ІШЕМІЧНУ ХВОРОБУ СЕРЦЯ, КОМОРБІДНУ З ГІПОТИРЕОЗОМ.....	105
5.1. Вплив кверцетину на показники структурно-функціонального стану серця, варіабельності серцевого ритму та електричної активності міокарда у хворих на ішемічну хворобу серця, коморбідну з гіпотиреозом.....	105
5.2. Вплив кверцетину на концентрацію маркерів ендотеліальної дисфункції та імунозапальної активації у хворих на ішемічну	

хворобу серця, коморбідну з гіпотиреозом.....	110
<b>РОЗДІЛ 6. АНАЛІЗ ТА ОБГОВОРЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ</b>	
<b>ДОСЛІДЖЕННЯ.....</b>	<b>114</b>
<b>ВИСНОВКИ.....</b>	<b>128</b>
<b>ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ.....</b>	<b>131</b>
<b>СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ.....</b>	<b>132</b>

## ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

ВНС	- вегетативна нервова система
ВСР	- варіабельність серцевого ритму
ГТ	- гіпотиреоз
ДАТ	- діастолічний артеріальний тиск
ДД ЛШ	- діастолічна дисфункція лівого шлуночка
ЕД	- ендотеліальна дисфункція
ЕКГ	- електрокардіографія
ЕТ	- еутиреоз
ЕТ-1	- ендотелін - 1
ЕХО КС	- ехокардіоскопія
ЗХС	- загальний холестерин
ІЖМ	- індекс жорсткості міокарда
ІММ ЛШ	- індекс маси міокарда лівого шлуночка
ІМТ	- індекс маси тіла
ІТАП-1	- інгібітор тканинного активатора плазміногену - 1
ІХС	- ішемічна хвороба серця
КДО	- кінцево-діастолічний об'єм
КДР	- кінцево-діастолічний розмір
КДТ	- кінцево-діастолічний тиск
КСО	- кінцево- систолічний об'єм
КСР	- кінцево-систолічний розмір
ЛШ	- лівий шлуночок
ММ ЛШ	- маса міокарда лівого шлуночка
САТ	- систолічний артеріальний тиск
СРБ	- С-реактивний білок
ТГ	- тригліцериди
ТЗСЛШд	- товщина задньої стінки лівого шлуночка в діастолу

ТМШПд	- товщина міжшлуночкової перетинки в діастолу
ТТГ	- тиреотропний гормон
Т <sub>4</sub> вільн.	- вільний тироксин
Т <sub>3</sub>	- трийодтиронін
ФВ	- фракція викиду
ФК	- функціональний клас
ФНП-α	- фактор некрозу пухлини - альфа
ХС ЛПВЩ	- холестерин ліпопротеїдів високої щільності
ХС ЛПНЩ	- холестерин ліпопротеїдів низької щільності
ІА	- індекс атерогенності
ЧСС	- частота серцевих скорочень
ЩЗ	- щитоподібна залоза
HF	- спектральна потужність в області високих частот
LF	- спектральна потужність в області низьких частот
LF/HF	- відношення симпатовагального балансу
maxSTд	- максимум депресії сегмента ST
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
SVE	- кількість суправентрикулярних екстрасистол за добу
SVT	- кількість епізодів суправентрикулярної тахікардії за добу
VES	- кількість поодиноких вентрикулярних екстрасистол за добу
VESCOUPL	- кількість парних вентрикулярних екстрасистол за добу
VESALVO	- кількість групових вентрикулярних екстрасистол за добу
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

## ВСТУП

### Актуальність теми

Ішемічна хвороба серця (ІХС) продовжує займати провідне місце серед причин тимчасової та стійкої втрати працездатності, інвалідизації та смертності населення [1]. 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 [2]. Смертність від ІХС складає близько 650 на 100 тис. населення [3]. 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 [4], зокрема хвороби ендокринних органів, серед яких одне з провідних місць займає гіпотиреоз [5]. На сьогодні захворювання щитоподібної залози і синдром гіпотиреозу є найбільш поширеною ендокринною патологією після цукрового діабету 2 типу [6, 7]. 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 зростає 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% [8]. 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 [9].

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 [10]. Проте чинники прогресування атеросклерозу і дестабілізації перебігу ІХС на тлі гіпофункції щитоподібної залози вивчені недостатньо [11]. 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 [12].

Однією із ланок патогенезу ураження серцево-судинної системи при гіпотиреозі вважають дисбаланс вегетативної нервової системи [13]. Відомо, що гіпотиреоз пов'язаний зі зниженням симпато-вагальної регуляції серцевого ритму і збільшенням негомогенності реполяризації міокарда шлуночків [14]. Тому патогенез серцево-судинних захворювань при ураженні щитоподібної залози потрібно розглядати в аспекті нейро-ендокринних порушень [15]. Однак наукові роботи, присвячені дослідженню особливостей вегетативного статусу у хворих на ІХС з супутньою гіпофункцією щитоподібної залози, нечисленні [13, 14, 15], 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 [15, 16]. У науковій літературі зустрічаються лише поодинокі і суперечливі дані щодо особливостей кардіоваскулярного ремоделювання у хворих на ІХС з супутнім гіпотиреозом [9, 16, 17, 18, 19, 20].

Враховуючи наявність нейрогуморальних та імунозапальних порушень, а також метаболічних розладів кардіоміоцитів, важливою є розробка нових підходів до лікування ІХС, коморбідної з

гіпотиреозом [21, 22]. З цією метою доцільне застосування препаратів, що мають антиоксидантну, імуномодулюючу, вазо- і кардіопротекторну дію, до яких належить кверцетин [23]. 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 імунозапальної 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- $\alpha$ , 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- $\alpha$ , 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  $\chi^2$  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 рази), фактора некрозу пухлини- $\alpha$  (ФНП- $\alpha$ ) (на 26,85% та 18,10%), неоптерину (у 2,14 та у 1,51 рази), ендотеліну-1 (ЕТ-1) (у 1,50 та у 1,57 рази), 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- $\alpha$  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- $\alpha$  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 проходила 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.

**РОЗДІЛ 1**  
**ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ**  
**СУЧАСНІ УЯВЛЕННЯ ПРО ІШЕМІЧНУ ХВОРОБУ СЕРЦЯ,**  
**КОМОРБІДНУ З ГІПОТИРЕОЗОМ**

1.1. Вплив гіпотиреозу на розвиток і прогресування ішемічної хвороби серця

На сьогодні серцево-судинні захворювання викликають 47% усіх випадків смерті серед населення Європи, що становить 4 млн. випадків щороку [24]. У Сполучених Штатах Америки, за даними офіційної статистики, захворювання серцево-судинної системи посідають перше місце серед усіх причин смерті – 599413 випадків, що становить 24,6% [25]. Найпоширенішою причиною смерті серед кардіоваскулярних захворювань у країнах Європи залишається ішемічна хвороба серця: у структурі загальної смертності вона є причиною смерті у 22% випадків серед жінок та у 20% випадків серед чоловіків [24, 25].

В останні роки зростає частота виявлення патології щитоподібної залози серед кардіологічних і терапевтичних хворих, у зв'язку з чим активно вивчається вплив її дисфункції, насамперед гіпотиреозу, на стан серцево-судинної та інших систем організму [26]. Гіпотиреоз являє собою синдром, який характеризується зниженням рівня тиреоїдних гормонів в організмі або ослабленням їх біологічного ефекту на тканинному рівні і зумовленими цим поліморфними змінами в органах і системах організму [27]. За даними Фремінгемського дослідження, серед 2139 обстежених (892 чоловіка та 1256 жінок) віком понад 60 років субклінічний гіпотиреоз виявлявся у 5,9% пацієнтів, при цьому серед жінок майже у 2 рази частіше [28].

В аналізі В. Gencer і співавт. (2013), що об'єднав дані 6 проспективних когортних вибірок із США та Європи, субклінічний гіпотиреоз з рівнем ТТГ від 4,5 до 19,9 мМО / л виявлено у 2068 (8,1%) з 25390 обстежених [29]. Інше 20-річне широкомасштабне Вікгемське дослідження (Великобританія) вказує на те, що частота нових випадків спонтанного гіпотиреозу становить у жінок 3,5 на 1 тис. осіб на рік, а гіпотиреозу наприкінці радикального лікування тиреотоксикозу – 0,6 на 1 тис. осіб на рік [30].

За даними Американської асоціації ендокринологів, субклінічний гіпотиреоз спостерігають у 3% чоловіків і 10% жінок, а у віковій групі старше 60 років – у 20%. Значущість цієї патології обумовлена тим, що протягом одного року у 5-15% пацієнтів субклінічний гіпотиреоз переходить у маніфестний стан, причому у 70% випадків – з появою симптоматики з боку серцево-судинної системи [31].

Широко відоме і масштабне Роттердамське дослідження продемонструвало, що субклінічний гіпотиреоз виявлено у 10,8% жінок у віці понад 60 років. Встановлено, що підвищення рівня тиреотропного гормону (ТТГ) тісно взаємопов'язано з імовірністю інфаркту міокарда та розвитком атеросклерозу аорти [32]. У дослідженні TRUST показано, що при високому рівні ТТГ  $\geq 10,0$  мМО/л спостерігається збільшення кардіоваскулярної смертності та розвитку серцевої недостатності [33]. За даними досліджень останніх 40 років, підтверджується несприятливий вплив субклінічний гіпотиреоз на перебіг і прогноз серцево-судинних захворювань [34, 35]. Ефект замісної терапії у хворих із субклінічним гіпотиреозом щодо попередження серцево-судинних захворювань активно вивчається [29]. Перехресний аналіз дослідження, проведеного в Японії, де вивчали можливий взаємозв'язок між субклінічним гіпотиреозом, ішемічною хворобою серця і смертністю хворих, показав, що субклінічний гіпотиреоз

асоційований з ішемічною хворобою серця незалежно від віку, артеріального тиску, індексу маси тіла, рівня холестерину, факту куріння, наявності цукрового діабету [36].

Дослідники постійно приділяють увагу пошуку нових напрямків своєчасної діагностики гіпотиреозу, лікування та профілактики його ускладнень, оскільки вважається, що гіпотиреоз провокує більш інтенсивне прогресування розвитку атеросклерозу й асоційованих із ним захворювань. У 30-45% пацієнтів із хронічними формами ІХС виявляють ГТ [37]. Вторинна дисліпідемія є патогенетичною ланкою, що пов'язує ГТ з розвитком атеросклерозу [38]. У пацієнтів із дисліпідеміями частота виявлення ГТ складає приблизно 4,2 %, тоді як вперше виявлений гіпотиреоз серед цього контингенту осіб діагностується у 2 рази частіше, ніж у загальній популяції [37]. За даними Колорадського популяційного дослідження, до якого увійшло 25862 хворих, поширеність гіпотиреозу складає від 4 до 21% у жінок і від 3 до 16% у чоловіків залежно від віку. При цьому вираженість гіперхолестеринемії мала пряму залежність від підвищення рівня ТТГ. Крім того, середні показники рівнів загального холестерину і холестерину ліпопротеїдів низької щільності суб'єктів зі значеннями ТТГ від 5,1 до 10 мМО/л були значно більші, ніж відповідні середні рівні ліпідів у пацієнтів з еутиреозом [39].

Встановлено, що тиреоїдні гормони впливають на найважливіші етапи всіх метаболічних процесів в організмі [40]. Відомо, що вони регулюють експресію гена рецептора аполіпопротеїну В у гепатоцитах, що опосередковує катаболізм холестерину ліпопротеїдів низької щільності (ХС ЛПНЩ) [41, 42]. На сьогодні з'ясовано, що тиреоїдні гормони індукують 3-гідрокси-3-метилглутарил-коензим-А-редуктазу, тим самим беруть участь у процесі першого етапу синтезу холестерину (ХС), також трийодтионін ( $T_3$ ) регулює роботу рецепторів ХС ЛПНЩ, контролюючи активність відповідальних

за них генів [43], і захищає ХС ЛПНЩ від окислення [44]. Важливо і те, що тиреоїдні гормони стимулюють перетворення холестерину у жовчні кислоти:  $T_3$  регулює активність холестерин-7 $\alpha$ -гідроксилази – ключового ферменту в синтезі жовчних кислот, що в умовах гіпотиреозу уповільнює розпад холестерину в печінці і сприяє підвищенню його рівня в крові [45, 46].

Таким чином, нестача тиреоїдних гормонів призводить до гіперхолестеринемії і вона є характерним симптомом гіпотиреозу; при цьому, чим вище рівень ТТГ, тим вищий вміст холестерину [47]. Крім того, трийодтиронін здійснює регуляцію аполіпротеїну А, що відіграє головну роль у контролі рівня тригліцеридів [48]. В останніх дослідженнях з вивчення дисліпідемії у хворих на субклінічний гіпотиреоз виявлено, що підвищення рівня ТТГ асоційоване з підвищенням найбільш атерогенної фракції ліпідів – ліпопротеїну (а) [49, 50]. Разом з цим спостерігається порушення загальної структури холестерину ліпопротеїдів високої щільності (ХС ЛПВЩ) та аполіпротеїду А-I (Апо А-I), також зменшується кількість рецепторів до холестерину ліпопротеїдів низької щільності (ХС ЛПНЩ) у гепатоцитах та знижується їх чутливість, що спричинює зниження печінкової екскреції холестерину і в подальшому – підвищення холестерину ЛПНЩ і холестерину ліпопротеїдів дуже низької щільності. Існують дані про асоціацію гіпотиреозу зі зниженням швидкості клубочкової фільтрації та уповільненням швидкості кліренсу ХС ЛПНЩ [49, 50, 51].

Патологія ліпідного обміну діагностується як при маніфестному, так і при субклінічному гіпотиреозі, коли інші прояви захворювання практично відсутні [38, 52]. Результати Норвезького популяційного дослідження HUNT демонструють, що в осіб без захворювань щитоподібної залози, серцево-судинної системи і цукрового діабету зв'язок між рівнем ТТГ і ліпідами крові виявляється навіть в межах нормальних значень ТТГ: чим вищий вміст ТТГ, тим вище

рівень холестерину [53]. Встановлено, що у хворих з гіпотиреозом відзначається підвищення рівнів ЗХС, ХС ЛПНЩ, ХС ЛПДНЩ, ТГ, знижений вміст ХС ЛПВЩ в плазмі крові та збільшення коефіцієнта атерогенності [38].

За даними досліджень відділу дисліпідемій ННЦ «Інститут кардіології ім. М.Д. Стражеска НАМН України», ліпідний профіль у жінок з метаболічним синдромом на фоні субклінічного гіпотиреозу характеризується суттєвими атерогенними порушеннями, такими як підвищення рівня ЗХС і ХС ЛПНЩ у 98 і 97 % жінок відповідно, тоді як класичні прояви дисліпопротеїнемії на тлі метаболічного синдрому, яким властиві гіпертригліцеридемія і зниження ХС ЛПВЩ, діагностується менш ніж у половини пацієток (47 і 46 % відповідно) [50].

У дослідженнях показано, що дисліпопротеїнемія, пов'язана з гіпотиреозом, підвищує ризик розвитку атеросклерозу, ІХС та інфаркту міокарда [54]. В ході метааналізу досліджень, проведених з 1950 року по травень 2010 року з участю 55 287 хворих на субклінічний гіпотиреоз із США, Європи, Австралії, Бразилії і Японії, було продемонстровано підвищення у них відносного ризику розвитку ІХС та смерті від серцево-судинних захворювань незалежно від статі, віку і попередніх серцево-судинних захворювань. Загальна смертність у хворих на субклінічний гіпотиреоз, за результатами цього метааналізу, не збільшується [55].

За останні кілька років в ряді робіт показано, що у хворих на гіпотиреоз достовірно частіше зустрічається багатосудинне ураження вінцевих артерій [56]. За даними дослідження А.Р. Волкової та співавт. (2010 р.), у міру зростання рівня ТТГ збільшувалася частота уражень основного стовбура лівої коронарної артерії і багатосудинного ураження коронарного русла [57].

Проте на сьогодні, крім ліпідних порушень, усі чинники прогресування атеросклерозу і дестабілізації перебігу ішемічної хвороби серця у хворих з гіпофункцією щитоподібної залози з'ясовані недостатньо. Потребують детального дослідження патогенетичні механізми, які лежать в основі виникнення несприятливих серцево-судинних подій в означеній категорії хворих.

## 1.2. Структурно-функціональні зміни міокарда у хворих на ішемічну хворобу серця, коморбідну з гіпотиреозом

Ремоделювання серця є результатом складної взаємодії між нейрогормональними і цитокіновими сигнальними каскадами [56]. Послідовність складних сигнальних подій, що призводять до ремоделювання серця, відображають центральні патофізіологічні механізми, які лежать в основі прогресування змін міокарда у хворих на ІХС із супутньою патологією щитоподібної залози.

Термін «ремоделювання серця» був запропонований N. Sharp в кінці 70-х років минулого століття для позначення структурних і геометричних змін після гострого інфаркту міокарда. Потім він отримав більш широке тлумачення. За визначенням M. Pfeffer (1997 р.) [58], ремоделювання серця – це структурно-геометричні зміни ЛШ, що включають в себе процеси гіпертрофії міокарда і дилатації серця, які призводять до зміни його геометрії та порушення систолічної і діастолічної функції [59].

Ремоделювання серця, яке відбувається при ІХС, значною мірою впливає на клінічну симптоматику, якість життя та прогноз хворого. Показано, що не тільки зростання маси міокарда, а й особливості ремоделювання ЛШ впливають на серцево-судинну смертність [60]. Доведено, що прогресивне ремоделювання серця прямо пов'язане з

подальшим погіршенням його функції і менш сприятливим клінічним прогнозом хворих на ІХС [61].

Ремоделювання при ІХС включає в себе гіпертрофію і дилатацію серця, що призводить до зміни його геометрії, порушень систолічної і діастолічної функцій лівого шлуночка [62]. Встановлено, що ішемія міокарда може викликати в кардіоміоцитах метаболічні і функціональні зміни. Останні спрямовані на зниження потреби клітин в кисні та економію енергетичних засобів. Часті епізоди ішемії, що спостерігаються у хворих зі стенокардією, можуть призвести до «гібернації» міокарда з подальшим розвитком процесів дезадаптивного ремоделювання міокарда [63].

Спочатку комплекс змін, що відбуваються у серці в процесі ремоделювання ЛШ, був охарактеризований анатомічним терміном. Проте в подальшому було встановлено, що ця універсальна компенсаторно-приспосувальна реакція включає зміни кардіоміоцитів, компонентів позаклітинного матриксу, архітекtonіки порожнини ЛШ, що регулюються механічними, нейрогуморальними і генетичними факторами [64]. Структурні модифікації при ремоделюванні ЛШ є прямим результатом перебудови клітинних процесів, що включають гіпертрофію та апоптоз міоцитів, проліферацію фібробластів, а також аномальну інфільтрацію мононуклеарними клітинами запалення [65]. Цей комплексний, прогресуючий і дезадаптивний процес стимулює дилатацію і дисфункцію ЛШ, безпосередньо сприяє прогресуванню хронічної серцевої недостатності [64, 65]. Взаємозв'язок гормональних і метаболічних порушень при поєднанні різних патологічних станів ще більше ускладнює структурно-функціональні зміни в міокарді, сприяє його гіпертрофії і ремоделюванню [66].

На сьогодні існують переконливі докази негативного впливу субклінічного і маніфестного гіпотиреозу на структурно-функціональний



стан серця в осіб без кардіальної патології. Доведено, що гіпотиреоз асоціюється з порушеннями систолічної і діастолічної функції серця [19]. Характер структурно-функціональних змін серця при гіпотиреозі визначається рівнем артеріального тиску, станом нейрогенних, гуморальних, гормонально-метаболічних і клітинних механізмів серцево-судинної регуляції [18].

При зниженні рівнів тиреоїдних гормонів у серцевому м'язі уповільнюються процеси обміну, знижується окислювальне фосфорилування і поглинання кисню, синтез білка, поступово відбувається жирова інфільтрація м'язових волокон і накопичення мукополісахаридів, глікопротеїдів і креатинфосфату, виникає дефіцит макроергів [67]. Розвиток інтерстиціального муцинозного набряку призводить до псевдогіпертрофії міокарда, дегенерації м'язових волокон, зниження його тону, міогенної дилатації порожнин, збільшення товщини міжшлуночкової перетинки і задньої стінки лівого шлуночка, а також розвитку кардіосклерозу. Структурні зміни міокарда призводять до порушення внутрішньосерцевої гемодинаміки: зниження скоротливої функції міокарда, його електричної нестабільності, порушення процесів передсердношлуночкової провідності, подовження діастолі, зниження фракції викиду [68, 69].

Відомо, що зниження рівня  $T_3$ , основна частина якого утворюється при дейодуванні  $T_4$ , є незалежним предиктором смерті у пацієнтів з гострими і хронічними захворюваннями серця [68]. Серцевий м'яз особливо чутливий до зниження рівня  $T_3$ , оскільки  $T_3$  контролює інотропну функцію міокарда, його діастолічне розслаблення і здатність до скорочення, функцію судин [68, 70]. Збільшуючи ударний об'єм серця і ЧСС,  $T_3$  підвищує фракцію викиду [70, 71].

Тиреоїдні гормони впливають на роботу серця за допомогою геномних і негеномних ефектів. Більшість фізіологічних ефектів тиреоїдних гормонів реалізується через геномні механізми [72].  $T_3$  регулює

транскрипцію таких важливих структурних і функціональних білків міокарда, як кальцієва аденозинтрифосфатаза внутрішніх мембран клітини (SERCA2),  $\alpha$ -важкий ланцюг міозину (А-МНС),  $\beta$ 1-адренорецептори,  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ -АТФази, потенціалзалежні калієві канали, малатдегідрогеназу, передсердний і мозковий натрійуретичний гормон. Також  $T_3$  модулює експресію ангіотензинових рецепторів на гладком'язових клітинах судин. Однак  $T_3$  може пригнічувати транскрипцію деяких генів, наприклад  $\beta$ -важкого ланцюга міозину (В-МНС), фосфоламбану,  $\text{Na}^+ / \text{Ca}^{2+}$ -обмінника, TRa1 й аденілатциклази V і VI типів [73, 74]. Кардіоміоцити дуже чутливі до змін вмісту в сироватці  $T_3$ , це доведено швидкими змінами в експресії  $T_3$ -опосередкованих генів [73].  $T_3$  знижує загальний периферичний судинний опір, що викликає рефлекторний позитивний хронотропний й інотропний ефекти. В результаті прямої розслаблюючої дії на клітини гладеньких м'язів і підвищення синтезу оксиду азоту ендотеліальними клітинами відбувається зниження середнього артеріального і діастолічного тиску (післянавантаження на лівий шлуночок). Це, у свою чергу, призводить до активації ренін-ангіотензинової системи, збільшення реабсорбції натрію і води в нирках, підвищення об'єму циркулюючої крові і рівня переднавантаження на лівий шлуночок [75]. Отже,  $T_3$ , за рахунок значного зниження периферичного судинного опору (до 50% від вихідного рівня), з одного боку, і збільшення венозного повернення до серця – з іншого, підвищує серцевий викид.

При гіпотиреозі серцевий викид може бути зниженим на 30-40%. Для гіпотиреозу характерне істотне підвищення судинного опору (до 30% від нормального рівня), що призводить до підвищення діастолічного артеріального тиску [20]. Отже, процеси систолічного скорочення і діастолічного розслаблення міокарда безпосередньо залежать від функціонального стану щитоподібної залози, адже

регулюються тиреоїдними гормонами [76]. Відомо, що зниження  $T_3$  є незалежним предиктором смерті у пацієнтів з гострими і хронічними захворюваннями серця [72].

Гіпотиреоїдна дисфункція супроводжується зниженням скорочувальної здатності та порушеннями діастолічної функції серця [77], змінами пружно-еластичних властивостей артерій [78, 79], підвищенням жорсткості судинної стінки [78]. При гіпотиреозі систолічна і діастолічна функції ЛШ знижені не тільки під час відпочинку, а й під час фізичного навантаження [79]. Показано, що при тривалому перебігу синдрому гіпотиреозу відбувається спочатку формування псевдогіпертрофії – за рахунок інтерстиціального набряку, а потім і справжньої гіпертрофії міокарда [80].

При обстеженні пацієнтів із субклінічним гіпотиреозом у стані спокою кардіогемодинамічні показники схожі з аналогічними в осіб з еутиреозом, тоді як при фізичному навантаженні в осіб із субклінічним гіпотиреозом виявляється вірогідне зменшення ударного об'єму, серцевого індексу, пікової швидкості кровотоку в аорті. Лікування левотироксином натрію призводить до нормалізації цих показників після досягнення еутиреоїдного стану [81, 82].

При ехокардіографічному обстеженні у пацієнтів із маніфестним гіпотиреозом виявляються ознаки гіпертрофії міокарда у вигляді потовщення міжшлуночкової перетинки, збільшення максимальної швидкості передсердного кровотоку, зниження середньої величини прискорення кровотоку в аорті, подовження періоду ізовольомічного розслаблення [81].

Отже, структурні компоненти міокарда, його скорочувальна здатність багато в чому залежать від впливу тиреоїдних гормонів. Навіть мінімальна тиреоїдна недостатність робить певний внесок в індукування патологічних процесів у осіб без серцево-судинної патології [77-81].

Перебіг гіпотиреозу певною мірою впливає на ступінь вираженості структурно-функціональних змін міокарда ЛШ, що, у свою чергу, може підвищувати ризик виникнення ускладнень ІХС і погіршувати прогноз пацієнтів [83, 84]. У хворих на ІХС із супутнім гіпотиреозом спостерігається підвищення периферичного судинного опору, зниження швидкості системного кровотоку, в тому числі і коронарного, що впливає на структурно-функціональні порушення з боку серцево-судинної системи. Внаслідок збільшення кількості інтерстиціальної рідини в результаті зв'язування води і натрію з мукоїдом, у таких хворих зменшується об'єм циркулюючої крові [85]. До структурно-функціональних порушень з боку серцево-судинної системи при ІХС із супутнім гіпотиреозом можна віднести гіпертрофію міокарда, дилатацію камер серця, систолічну і діастолічну дисфункцію, які є підґрунтям декомпенсації серцевої діяльності [50, 86, 87].

Таким чином, ІХС та гіпотиреоз мають окремий самостійний патологічний вплив на основні структурно-функціональні показники серця і судин. Проте в науковій літературі зустрічаються лише поодинокі і суперечливі дані щодо особливостей кардіоваскулярного ремоделювання у хворих на ІХС із супутнім гіпотиреозом, які не мають комплексного характеру, тому це питання потребує подальшого вивчення.

### 1.3. Особливості вегетативних порушень у хворих на ішемічну хворобу серця, асоційовану з гіпотиреозом

Відомо, що в прогресуванні ішемічної хвороби серця і розвитку її ускладнень поряд з ураженням коронарного русла певну роль відіграє і дисфункція нейрорегуляторних систем [88]. Крім своєї гемодинамічної функції серце також діє як нейроендокринний та

імунорегуляторний орган. Постійний динамічний зв'язок між серцем та іншими органами спрямований на підтримання серцево-судинного гомеостазу [56].

Експозиція культури кардіоміоцитами з катехоламінами [89], зокрема норадреналіном, призводить до гіпертрофії, а тривале введення симпатичних агоністів в умовах *in vivo* викликає розвиток дилатаційної кардіоміопатії, для якої характерні гіпертрофія, апоптоз міоцитів і збільшення фіброзу [90]. В цілому, експериментальні дослідження підтверджують загальний висновок, що надмірна активація симпатичної нервової системи індукує клітинні і структурні порушення, що ведуть до патологічного ремоделювання серця [89, 90].

Поряд з класичним уявленням про те, що активація симпатичної нервової системи є важливою компенсаторною відповіддю, спрямованою на підтримку скоротливості при недостатності кровообігу, виявлення взаємозв'язку між симпатичною активацією і смертністю привело до появи гіпотези про можливу її участь у прогресуванні дилатації і дисфункції ЛШ у пацієнтів з ІХС [91].

Відомо, що є істотний взаємозв'язок між станом вегетативної нервової системи (ВНС) і смертністю від серцево-судинних захворювань [92, 93, 94]. У численних дослідженнях підтверджена роль підвищеної симпатичної активності вегетативної нервової системи в електричній нестабільності міокарда при ізольованій ІХС [95, 96, 97]. Метааналіз за участю майже 22 тис. пацієнтів довів, що низька варіабельність серцевого ритму (BCP) пов'язана із 32-45%-м підвищенням ризику першої серцево-судинної події у популяції без серцево-судинних захворювань, а збільшення SDNNi більш ніж на 1% призводить до ~ 1%-го зниження ризику фатального або нефатального серцево-судинного захворювання [98].

Робота серця, у тому числі частота серцевих скорочень (ЧСС), не є сталою константою і змінюється залежно від зовнішніх та внутрішніх чинників. Саме ці коливання можуть впливати на вегетативну регуляцію серцево-судинної системи. Варіабельність ритму можна охарактеризувати як вираженість коливань ЧСС по відношенню до її середньої [99].

На сьогодні визначення варіабельності серцевого ритму визнано найбільш інформативним неінвазивним методом кількісної оцінки вегетативної регуляції серцевого ритму. Параметри ВСР відображають життєвоважливі показники керування фізіологічними функціями організму [100]. Тому аналіз ВСР став потужним інструментом в галузі кардіології, оскільки ґрунтується на неінвазивних методах, є простим у використанні, надає вичерпну інформацію про стан вегетативної регуляції серцевої діяльності [99, 100].

При аналізі ВСР виявлення домінування низькочастотних характеристик є найважливішим предиктором розвитку таких небезпечних для життя аритмій, як шлуночкова тахікардія і фібриляція [99]. У той же час, прогностично значущим є і загальне зниження ВСР, що відображає зрив адаптаційних механізмів міокарда, спрямованих на оптимізацію серцевої діяльності при впливі зовнішніх і внутрішніх чинників (фізичне навантаження, зміна температури середовища, ішемія тощо). Виявлення перенапруження і виснаження регуляторних механізмів ВНС відіграє важливу роль у попередженні зриву адаптації і появи патологічних відхилень і захворювань [101].

Однією із ланок патогенезу ураження серцево-судинної системи при гіпотиреозі вважають дисбаланс вегетативної нервової системи [9]. Щитоподібна залоза функціонує під безпосередньою регулюючою дією гіпоталамо-гіпофізарного комплексу і, в свою чергу, бере участь у здійсненні складних рефлекторних актів життєдіяльності організму, має значний вплив на центральну нервову систему [102].

Вегетативна нервова система забезпечує адаптацію організму до мінливих умов зовнішнього і внутрішнього середовища, у зв'язку з чим показники її функціонального стану можуть відображати зміни ендокринно-гуморальної регуляції в умовах різних видів і ступеня тиреоїдної дисфункції [102, 103].

У хворих на стенокардію напруження і, особливо, за умов приєднання гіпотиреозу порушується функціональний стан автономної вегетативної регуляції серцевої діяльності, що призводить до дисбалансу симпатичних і парасимпатичних впливів на серце й може суттєво впливати на перебіг як ІХС, так і гіпотиреозу [104]. Доведено, що гіпотиреоз пов'язаний зі зниженням симпато-вагальної регуляції серцевого ритму і збільшенням негомогенності реполяризації міокарда шлуночків [103]. Показано, що хворі з гіпотиреозом мають більш виражену варіабельність інтервалу QT і низькі показники вегетативного забезпечення серцевої діяльності, ніж хворі без гіпотиреозу [104]. Тому патогенез серцево-судинних захворювань при ураженні щитоподібної залози потрібно розглядати в аспекті нейро-ендокринних порушень [105].

Дослідження М. І. Шведа (2015 р.) показали, що у хворих на стенокардію напруження у поєднанні з субклінічним гіпотиреозом значення TP досягало  $2415,70 \pm 37,31$  мс<sup>2</sup>, а симпато-вагусний індекс зростав і становив  $2,20 \pm 0,04$ , що свідчить про зниження варіабельності ритму серця та гіперсимпатикотонію в означеній категорії хворих [104]. Fabio Galetta та співавт. (2010 р.) виявили у пацієнтів з клінічним гіпотиреозом симпато-вагальний дисбаланс і збільшення часу відновлення шлуночків, що потенційно призводить до небезпечних для життя аритмій [106]. Дослідження Celik A. та співавт. (2011 р.) довело, що гіпотиреоз може призвести до вегетативної дисфункції, а дослідження ВСР може бути використане для контролю серцево-судинних факторів ризику у хворих з гіпотиреозом [107].

Отже, дані, присвячені впливу вегетативного статусу на перебіг ішемічної хвороби серця на тлі дисфункції щитоподібної залози, нечисленні [104, 106, 107], що обумовлює необхідність подальшого вивчення особливостей вегетативних розладів та розробки патогенетично-обґрунтованих способів їх лікування у цієї категорії хворих.

#### 1.4. Роль імунзапальної активації та ендотеліальної дисфункції при ішемічній хворобі серця, що перебігає на тлі гіпотиреозу

Фундаментальними дослідженнями доведено, що в основі розвитку і прогресування атеросклерозу лежить хронічний персистуючий системний запальний процес та ендотеліальна дисфункція, які асоціюються з секрецією великої кількості прозапальних медіаторів, підвищеною тромбогенністю, локальною експресією матриксних металопротеїназ [108-111]. Це сприяє ушкодженню і розриву атеросклеротичної бляшки, утворенню внутрішньокоронарного тромбу з наступною клінічною маніфестацією гострого коронарного синдрому [112]. Причини, які призводять до розвитку хронічного запального процесу при атеросклерозі, до кінця невідомі.

Існують наукові дані про взаємозв'язок гіпотиреозу з такими «новими» факторами ризику атеросклерозу, як С-реактивний білок, ендотеліальна дисфункція, імунне запалення, прокоагулянтні зміни крові тощо [113]. На сьогодні накопичено експериментальний матеріал, що стосується також різних ланок метаболічних порушень при гіпотиреозі [20, 114]. Встановлено, що зменшення концентрації тиреоїдних гормонів призводить до змін енергетичного і нейромедіаторного обміну, формує синдром вторинної імунологічної недостатності, сприяє активації процесів перекисного окислення ліпідів та виникненню гіперхолестеринемії [115-117].



Поряд з цим чимало робіт не підтверджують наявність зв'язку гіпофункції щитоподібної залози з дисліпідемією, ендотеліальною дисфункцією, атеросклерозом сонних артерій та ризиком розвитку ІХС [118, 119], що обумовлює необхідність додаткових досліджень, які б підтвердили чи спростували здатність гіпотиреозу впливати на серцево-судинний ризик.

Сучасними дослідниками продовжується пошук універсальних біомаркерів, які б мали незалежне прогностичне значення у хворих зі стабільними формами ІХС з різними коморбідними станами [120]. Поряд з провідними класичними факторами ризику ІХС велику увагу приділяють імунозапальній активації, ендотеліальній дисфункції, збільшенню концентрації інгібітора тканинного активатора плазміногену, ендотеліну-1, неоптерину тощо [121]. Доведені їх незалежні асоціації з прогресуванням атеросклерозу та розвитком гострого коронарного синдрому [120, 121].

Імунозапальна активація відноситься до чинників, які відіграють важливу роль у патогенезі ІХС. Клінічний і гемодинамічний вплив цитокінів при ІХС складається із таких аспектів: ремоделювання серця з необоротною дилатацією порожнин і гіпертрофією кардіоміоцитів, негативний ізотропний ефект, порушення ендотелійзалежної дилатації артеріол, посилення апоптозу кардіоміоцитів [122]. В патогенезі ІХС у хворих з гіпотиреозом найбільше значення відводиться фактору некрозу пухлини- $\alpha$  (ФНП- $\alpha$ ), який має прозапальну й атерогенну дію [123]. ФНП- $\alpha$  є потужним прозапальним цитокіном, стимулює синтез й експресію молекул адгезії, збільшує ризик тромботичних ускладнень, сприяє підвищенню генерації вільних радикалів, що може стати причиною інтенсифікації процесів апоптозу та інактивації оксиду азота в ендотелії [124]. При стимуляції ФНП- $\alpha$  запускаються сигнальні шляхи, які ведуть до активації та ядерної транслокації NF- $\kappa$ B і фактора транскрипції AP1, які, у свою чергу, ініціюють транскрипцію

інших прозапальних цитокінів за принципом позитивних зворотніх зв'язків [125]. Тривала або стійка експресія ФНП- $\alpha$  призводить до несприятливих наслідків. Продемонстровано, що в умовах *in vitro* ФНП- $\alpha$  [126] викликає пригнічення скоротливості міоцитів та індукує гіпертрофію й апоптоз кардіоміоцитів. В умовах *in vivo* гіперекспресія ФНП- $\alpha$  в серці ініціює апоптоз КМЦ, що збігається з прогресуванням дилатації і розвитком дисфункції ЛШ. ФНП- $\alpha$  викликає зміни позаклітинного матриксу, які сприяють дилатації ЛШ [127].

Крім того, ФНП- $\alpha$  впливає на функцію міокарда шляхом продукування оксиду азоту, який має від'ємну інотропну дію [128]. ФНП- $\alpha$  є індуктором синтезу білків гострої фази: С-реактивного протеїну, фібриногену, інгібітора тканинного активатора плазміногену [123]. Вплив ФНП- $\alpha$  на міокард здійснюється і через активацію металопротеїназ, що відповідають за ремоделювання екстрацелюлярного матриксу [129]. Відбувається підвищення синтезу колагену зі втратою ним підтримуючої функції і розвитком гіпертрофії, а потім розвиваються дилатація шлуночків, а також зниження показників скоротливості міокарда, діастолічна дисфункція (ДД). Таким чином, ФНП- $\alpha$  викликає різноманітні ефекти: ремоделювання міокарда, негативну інотропну дію і судинну дисфункцію. Показано, що підвищені рівні циркулюючих цитокінів, таких як ФНП- $\alpha$  та ІЛ-6, погіршують прогноз життя хворих на ІХС із серцевою недостатністю [129].

Існують дані щодо впливу ФНП- $\alpha$  на клітини щитоподібної залози і тиреоїдний метаболізм [130]. ФНП- $\alpha$  відіграє важливу роль в стимуляції аутоімунного процесу, розвитку лімфоїдної інфільтрації тканини щитоподібної залози [131]. Цитокіни ІЛ-1 і ФНП- $\alpha$  впливають на тиреоїдний метаболізм, інгібуючи його [129, 130]. Підвищення тиреотропного гормону призводить до утворення ФНП- $\alpha$ , який

активує цитотоксичні Т-лімфоцити, що викликають деструкцію клітин щитоподібної залози [132]. На сьогодні відсутні літературні дані, що стосуються особливостей змін цитокинового статусу та його взаємозв'язку з рівнем тиреоїдних гормонів при ІХС і супутньому гіпотиреозі.

Серед маркерів імунозапальної активації найбільш вивченим і широко доступним є С-реактивний протеїн – мультифункціональний білок, який синтезується гепатоцитами, альвеолярними макрофагами і присутніми у атеросклеротичній бляшці лімфоцитами під дією ІЛ-6 у відповідь на більшість форм тканинного пошкодження, інфекцію і запалення [133]. Існує чимало даних, які свідчать про роль С-реактивного білка (СРБ) у патогенезі атеросклерозу та атеротромбозу [134]. СРБ накопичується у місцях атеросклеротичного ураження артерій, стимулює активність Т- і В-лімфоцитів, макрофагів, збільшує утворення вільних радикалів макрофагами і тучними клітинами [133]. Доведено, що він активує систему комплементу за класичним шляхом, індукує експресію ендотеліальними клітинами моноцитарного хемоатрактантного протеїну-1 – одного з основних прозапальних хемокінів, а також молекул адгезії, виявляє пряму пошкоджуючу дію на ендотелій, бере участь у реалізації функцій імунокомпетентних клітин: стимулює захват макрофагами ліпопротеїдів, посилює адгезію лейкоцитів до ендотелію [134]. Встановлено, що СРБ бере активну участь у процесах атеротромбозу за рахунок збільшення експресії та активності циркулюючого інгібітора активатора плазміногену [135, 136]. Таким чином, СРБ вважається важливим патогенетичним фактором системного і судинного запалення [134-137].

Підвищення рівня високочутливого С-реактивного протеїну вище, ніж 15,5 мг/л у хворих на ішемічну хворобу серця є критерієм високого ризику дестабілізації ішемічної хвороби серця і розвитку інфаркту міокарда [138].

Високий рівень високочутливого С-реактивного білка також асоціюється з ризиком розвитку раптової смерті і фібриляції передсердь [139, 140]. У сучасній літературі немає достатньо даних щодо вираженості системного запалення у хворих на ІХС, асоційовану з гіпофункцією щитоподібної залози. Значення цього традиційного інфламаторного маркера для оцінки перебігу ІХС на тлі супутньої гіпофункції щитоподібної залози майже не вивчено.

Іншим маркером клітинного імунітету і моноцитарно-макрофагальної активації є неоптерин – низькомолекулярна гетероциклічна сполука, що утворюється в клітинах крові (головним чином – моноцитах/макрофагах) із гуанозинтрифосфату під впливом інтерферону- $\gamma$  [141]. Неоптерин є маркером запалення та інтегральним показником активації імунної системи, що відображає функціональну активність макрофагів у периферичній крові [142, 143].

Біологічна роль неоптерину на сьогодні до кінця не з'ясована. Йому відводиться важлива роль як маркера активації клітинного імунітету. За рахунок прооксидантної дії неоптерин відіграє важливу роль в індукції експресії генів, відповідальних за реакції клітинного імунітету – цитокінів, молекул адгезії тощо [141]. Концентрація неоптерину відображає спільну дію різних цитокінів на популяцію моноцити/макрофаги [142]. Неоптерин має здатність індукувати апоптоз кардіоміоцитів, який розглядається як один з фундаментальних механізмів незворотного порушення скоротливої здатності міокарда [144]. Неоптерин стимулює синтез оксиду азоту у гладком'язових клітинах судин шляхом активації фактора транскрипції каппа-В (NF- $\kappa$ B), утворення ФНП- $\alpha$  моноцитами і гладком'язовими клітинами судин. Крім того, неоптерин відіграє важливу роль в реалізації механізму цитотоксичної дії активованих макрофагів [141].

Доведено, що рівень неоптерину у сироватці крові корелює зі ступенем стенозу артерій, рівнями гомоцистеїну, фібриногену, ІЛ-6 сироватки крові та ін. [133]. Вміст неоптерину значно підвищується при патологічних станах, пов'язаних з активацією імунної системи: аутоімунних та онкологічних захворюваннях, атеросклерозі, інфаркті міокарда, застійній серцевій недостатності – до 100-250 нМ/л [133]. Встановлено прямий кореляційний зв'язок між рівнями неоптерину, високочутливого С-реактивного білка у плазмі крові та клінічним перебігом ІХС [142]. Дослідження R.B. Walter (2003) і P. Avanzas (2004) показали, що підвищений вміст неоптерину у сироватці крові є предиктором розвитку несприятливих коронарних подій у пацієнтів зі стабільною стенокардією [145, 146].

Літературні дані, які стосуються впливу рівня гормонів щитоподібної залози на концентрацію неоптерину у хворих на ІХС, відсутні. Перспективною є можливість використання неоптерину в якості прогностичного біомаркера серцево-судинних ускладнень у хворих на ІХС, асоційовану з гіпофункцією щитоподібної залози, порівняно з еталонним маркером запалення – С-реактивним протеїном.

Останнім часом велика увага приділяється ендотеліальній дисфункції і показникам еластичності судин при гіпотиреозі як найбільш чутливим факторам серцево-судинного ризику, а також впливу замісної терапії на структурно-функціональний стан судин [1]. Ендотеліальна дисфункція є раннім і зворотнім процесом в патогенезі атеросклерозу, вона пов'язана зі збільшенням судинного тону, артеріальної жорсткості і товщини інтимо-медіального шару [147]. Y. Hirata і співавт. (2008 р.) показано, що вираженість ендотеліальної дисфункції корелює з ризиком первинних або рецидивуючих серцево-судинних подій [148].

Дисфункція ендотелію, що визначає тромбогенність судинної стінки, запальні зміни, вазореактивність і стабільність атеросклеротичної бляшки, безпосередньо пов'язана з прогресуванням ІХС та її ускладнень

[149]. Сучасними дослідниками активно вивчається важливий маркер дисфункції ендотелію – ендотелін-1 (ЕТ-1) [149-151]. Порушення функціонального стану ендотелію відіграє основну роль у розвитку, прогресуванні та клінічних ускладненнях багатьох захворювань, зокрема артеріальної гіпертензії, порушень ритму серця, атеросклеротичного ураження судин, ІХС, гіпотиреозу, метаболічного синдрому тощо [18]. ЕТ-1 розглядається як маркер і предиктор тяжкості цих патологічних станів [150].

Ендотелін-1 має виразну мітогенну активність стосовно гладком'язових клітин судин, здатний активувати експресію адгезивних молекул, стимулювати проліферацію і міграцію клітин в субінтимальні шари пошкодженого ендотелію [152]. Доведено, що ЕТ-1 може індукувати молекулярні механізми, які зумовлюють гіпертрофію серцевого м'яза, в тому числі програми росту на генному рівні [22]. ЕТ-1 здатний пригнічувати фібриноліз за рахунок зменшення вивільнення тканинного активатора плазміногену ендотелієм, збільшує проникність судинної стінки для ліпідів, що сприяє подальшому розвитку атеросклерозу та коронарного тромбозу [153]. Дисфункція ендотелію призводить до продукування цитокінів, кінінів, моноамінів та інших біологічно активних речовин, що відповідають за розвиток і прогресування серцевої недостатності [154, 155].

Доведено, що у хворих на аутоімунний тиреоїдит і гіпотиреоз наявність системного запалення низької активності спричиняє розвиток ендотеліальної дисфункції та оксидативного стресу [156]. Продемонстровано потовщення інтимо-медіального комплексу сонних артерій у жінок з ожирінням та аутоімунним тиреоїдитом з гіпотиреозом, що підтверджує важливу участь гіпотиреозу у прогресуванні атеросклеротичного ураження судин [157]. Встановлено, що у хворих на субклінічний гіпотиреоз ендотеліальна дисфункція виникає на

тлі дисліпідемії, гіпергомоцистеїнемії і хронічного запалення низької градації [158].

Ризик ІХС при гіпотиреозі зростає не лише внаслідок дисліпопротеїнемії та артеріальної гіпертензії, але й внаслідок відхилень у мікроциркуляції і коагуляційному гемостазі. У пацієнтів із гіпотиреозом, у тому числі субклінічним, спостерігають гіперкоагуляцію і підвищення тромбоцитарної активності крові, у них зростає концентрація VII фактора згортання, інгібітора тканинного активатора плазміногену 1-го типу (ІТАП-1) [159, 160]. У цих хворих рівні  $T_4$  вільн. тісно корелюють з концентрацією фібриногену у сироватці крові [5]. Зниження фібринолітичної активності крові, особливо за рахунок підвищення рівня ІТАП-1, збільшує ризик виникнення ІМ навіть при легкій тиреоїдній недостатності. Жінки із СКГ і рівнем ТТГ  $> 8$  мкМО/мл мають більш високу активність VII фактора згортання крові у порівнянні з еутиреоїдним контролем і схильні до гіперкоагуляційних станів, а активність VII фактора у них зворотно корелює з рівнем ХС ЛПВЩ [161].

Сучасними дослідженнями встановлено, що у патогенезі ІХС, асоційованої з гіпотиреозом, важливу роль, крім імунозапальної активації та ендотеліальної дисфункції, відіграє підвищення концентрації VII фактора згортання, ІТАП-1 [23, 162]. ІТАП-1 зменшує утворення із плазміногену плазміну і тим самим сповільнює швидкість розщеплення фібрину, сприяє розвитку протромботичного стану, прогресуванню атеросклерозу, порушенню мікроциркуляції [161]. Тому ІТАП-1 розглядається як один з найважливіших маркерів фібринолізу, ендотелій-залежний ланцюг гемостазу, фактор ризику ІМ [163].

Таким чином, незважаючи на велику кількість досліджень, присвячених ролі ET-1 та ІТАП-1 в патогенезі ІХС, їхня значущість у хворих із супутнім гіпотиреозом залишається не до кінця з'ясованою [156-158]. Потребує подальшого вивчення взаємозв'язок біомаркерів

імунного запалення та ендотеліальної дисфункції з клінічним перебігом захворювання, показниками кардіогемодинаміки і варіабельності серцевого ритму у хворих на ІХС з гіпофункцією щитоподібної залози [164, 165]. Дані різних досліджень, які стосуються можливих шляхів фармакологічної корекції імунозапальної активації та ендотеліальної дисфункції у хворих на ІХС, коморбідну з гіпотиреозом, суперечливі, що свідчить про необхідність подальшого вивчення цієї проблеми.

#### 1.5. Перспективи застосування кверцетину у складі базисної терапії у хворих на ішемічну хворобу серця, коморбідну з гіпотиреозом

Згідно з Наказом МОЗ України від 03.07.2006 № 436, усі хворі із ІХС: стабільною стенокардією напруження повинні отримувати комплексну терапію із застосуванням аспірину, який призначається всім хворим для постійного прийому;  $\beta$ -адреноблокаторів, які рекомендуються всім хворим при відсутності протипоказань; блокаторів кальцієвих каналів; нітратів короткої дії при нападі стенокардії у вигляді похідних нітрогліцерину для сублінгвального прийому і статинів (які показані всім хворим із загальним холестерином крові  $> 4,5$  ммоль/л та/або ХС ЛПНЩ  $> 2,5$  ммоль/л).

Враховуючи наявність значущих метаболічних розладів кардіоміоцитів у хворих на гіпотиреоз, важливою є розробка нових підходів до лікування ІХС, які базуються на використанні медикаментів із властивостями мембраноцитопротекторів [67]. До препаратів, які мають антиоксидантну і мембранопротекторну дію, відноситься флавоноїд – кверцетин [166]. Флавоноїди – фенолвмісні пігменти рослин, є екзогенними низькомолекулярними антиоксидантами, мають властивості попереджати утворення і нейтралізувати дію активних молекул кисню та азоту. Флавоноїди є природними



нутриєнтами добових раціонів оздоровчого і лікувального харчування, а також застосовуються для профілактики і лікування найбільш поширених захворювань людини, таких як серцево-судинна патологія, рак, порушення мозкового кровообігу, нейродегенеративні процеси тощо [167]. Флавоноїди можуть проявляти захисні властивості у попередженні атеросклерозу, запобігаючи розвитку процесів, пов'язаних із прогресуванням захворювання, таких як оксидативний стрес, запалення та ендотеліальна дисфункція [168].

Також флавоноїди мають властивість захищати сполучну тканину і протеоглікани сполучної тканини від ферментної деградації. Фіксуючись у судинній стінці, наднирниках, гіпофізі, щитоподібній залозі, вони інгібують ензим гіалуронідазу, тим самим сприяють збереженню структури судинно-тканинних бар'єрів [169].

Згідно з результатами наукових досліджень, одним з найбільш потужних антиоксидантів серед флавоноїдів є кверцетин, який, за деякими даними, перевершує за своїми антиоксидантними властивостями навіть  $\alpha$  – токоферол [170,171]. Кверцетин (3,5,7,3',4'-пентаоксифлавонон) – одна з найпоширеніших агліконових сполук флавоноїдних глікозидів лікарських рослин. За останні роки виявлений широкий спектр біологічної активності препарату [170]. Фармакологічні ефекти кверцетину пов'язані з його вираженими протизапальними та антиоксидантними властивостями [171].

Велика кількість проведених досліджень показали значущу роль кверцетину у запобіганні серцево-судинних захворювань [171-176]. На сьогодні накопичені дані щодо здатності кверцетину зменшувати інсулінорезистентність, гіперглікемію, дисліпідемію, пригнічувати оксидативний стрес [177-179].

Антиоксидантна дія кверцетину проявляється в тому, що він нейтралізує вільні радикали і захищає ліпідний шар біомембран від пошкодження, активізує більшість ферментів власного

антиоксидантного захисту організму [180], особливо ліпоксигеназ, попереджуючи утворення ліпоксинів і лейкотрієнів – сполук з аритмогенними і коронарозвужуючими властивостями [181]. Кверцетин також є інгібітором аргіназ і модулятором активності нітрооксигеназ, що супроводжується підвищенням вироблення міокардом та ендотелієм оксиду азоту, який є потужним вазорелаксуючим медіатором [182]. Таким чином, поєднання антиоксидантної і мембраностабілізуючої властивостей кверцетину сприяє зниженню проникності і стабілізації капілярної стінки, а підвищення енергетичного забезпечення кардіоміоцитів, внаслідок антиоксидантної дії і поліпшення кровообігу, обумовлює кардіопротекторний ефект препарату.

Протизапальна дія кверцетину пов'язана із його здатністю інгібувати активність 5-ліпоксигенази – ключового ферменту біотрансформації арахідонової кислоти за ліпоксигеназним шляхом метаболізму в лейкотрієни, які мають виражені запальні властивості [183], а також пригнічувати фосфоліпазу A<sub>2</sub>, АТФ-ази, НАДН-оксидазу [184]. Кверцетин знижує активність індукованої NO-синтази шляхом інактивації трансдуктора активації транскрипції (STAT-1) і ядерного фактора (NF-κB), гальмує надмірне утворення оксиду азоту при гострих запальних захворюваннях і підвищує активність eNOS в ендотеліоцитах, пригнічує апоптоз ендотеліоцитів [185]. Препарат знижує активність поліморфоядерних нейтрофілів і макрофагів, знижує синтез прозапальних цитокінів [168].

Кверцетин діє на різні патогенетичні ланки атерогенезу. Зокрема, кверцетин здатний попереджати перекисне окислення ліпопротеїдів низької щільності та блокувати набуті ними атерогенні властивості [177]. Препарат впливає і на локальні судинні механізми атерогенезу та зменшує продукцію ендотелієм адгезивних молекул [168]. У дослідженні S. Juzwiak і співавт. (2005 р.)

доведено, що при високохолестериновій дієті кверцетин проявляє значущі гіполіпідемічні та антиатерогенні властивості [186].

Кверцетин також має властивості вазодилататора [184]. Блокуючи процеси протеїнказного фосфорування та виключивши в кінцевому рахунку функціонування кальцієвої АТФ-ази, кверцетин порушує вхід кальцію в клітину, тим самим попереджує вазоконстрикцію на рівні гладком'язових клітин судин [180]. Крім того, завдяки інактивації кверцетином ферменту аденозиндезамінази, підвищується вміст ендogenous аденозину в ендотеліальних клітинах, що веде до вазодилатації. Кверцетин також підсилює продукування ендотелієм оксиду азоту (NO) – потужного вазорелаксуючого чинника [187].

Антиагрегантний та антикоагулянтний ефекти кверцетину пов'язані із пригніченням синтезу лейкотрієнів і надходженням кальцію в тромбоцити, а також інгібуванням каталітичної активності тромбіну в реакції зв'язування фібриногену [188, 189].

Імуномодулюючі властивості кверцетину реалізуються у підвищенні неспецифічної резистентності організму за рахунок збільшення фагоцитарної активності перитонеальних макрофагів. При цьому відбувається стимуляція активності клітин-кілерів [190].

Дослідження Zutphen Elderly Study свідчить, що ризик смертності від ІХС істотно знижується в міру збільшення вмісту кверцетину в раціоні. Фінські вчені у великому когортному дослідженні показали, що низький вміст флавоноїдів в раціоні збільшує ризик ІХС, а збільшення їх вмісту в раціоні, навпаки, зворотно корелює з ризиком її розвитку [191]. Чисельними експериментальними дослідженнями встановлено, що кверцетин має вазодилатуючий вплив на коронарні судини, підвищуючи рівень цАМФ в ендотеліальних клітинах, а також шляхом пригнічення агрегації тромбоцитів [191-193]. На сьогодні кверцетин продемонстрував свою ефективність в ряді галузей медицини,

таких як алергологія, імунологія, ендокринологія, гастроентерологія та урологія [194].

Нині розроблена технологія отримання і використання в клінічній практиці вітчизняного препарату метаболічної дії, першого у світі водорозчинного інгібітора ліпоксигенази й антиоксиданта, який можна використовувати для внутрішньовенного введення – корвітину. Корвітин – це комплекс біофлавоноїда кверцетину з мінімальною концентрацією низькомолекулярного полівінілпіролідону [181].

Отже, кверцетин має доведений антиоксидантний, мембраностабілізуючий, кардіопротекторний, імуномодулюючий, гіполіпідемічний та вазопротекторний ефекти, що вказує на доцільність більш широкого його використання в клінічних умовах [187-190]. Наведені позитивні властивості препарату свідчать про те, що призначення його у хворих на ІХС з гіпотиреозом може бути раціональним і патогенетично обґрунтованим. Однак в літературі відсутні повідомлення щодо використання водорозчинної форми кверцетину для внутрішньовенного застосування в лікувальній практиці у хворих на ІХС із супутнім гіпотиреозом, що спонукає до проведення всебічних клінічних досліджень у цьому напрямку.

Таким чином, міжнародні і вітчизняні дані щодо клініко-патогенетичної ролі нейрогуморальних та імунозапальних порушень, таких як прокоагулянтні зміни в крові, активація неспецифічного генералізованого запалення, збільшення вмісту цитокінів, неоптерину, ендотеліальної дисфункції, вегетативних розладів у хворих ІХС, асоційовану з гіпофункцією щитоподібної залози, обмежені. Уточнення цих питань має суттєве значення для розробки критеріїв підбору оптимальних схем лікування у хворих на ІХС із супутнім гіпотиреозом.

## РОЗДІЛ 2

### МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

#### 2.1. Клінічна характеристика обстежених хворих

Робота виконана на клінічній базі кафедри загальної практики-сімейної медицини ЗДМУ: КУ «Центральна клінічна лікарня №4 Заводського району» (м.Запоріжжя), а також в обласному медичному центрі серцево-судинних захворювань Запорізької обласної ради (м. Запоріжжя), відповідно до договору про наукову співпрацю.

Відповідно до поставлених задач у дослідження були залучені 120 хворих на ІХС: стабільну стенокардію напруження II-III ФК у віці від 42 до 78 років (медіана віку – 60,0 (54,0;65,0) років, серед них 40 (34%) чоловіків і 80 (66%) жінок). До групи контролю увійшли 30 практично здорових осіб (медіана віку – 60,0 (55,0;64,0) років, серед них 13 (43%) чоловіків і 17 (57%) жінок).

Критерії включення в дослідження: верифікована (документована) ішемічна хвороба серця: стабільна стенокардія напруження II-III функціонального класу; структурні порушення щитоподібної залози, стан еутиреозу або гіпотиреозу; письмова інформована згода на участь у дослідженні.

Для забезпечення отримання достовірних результатів дослідження 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.

На момент включення в дослідження усі хворі перебували на стаціонарному лікуванні 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).

Всі обстежені особи, які взяли участь у дослідженні, початково були розділені на 3 групи:

1 група (основна) – 60 хворих на ІХС із супутнім гіпотиреозом (ГТ) (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) років, серед них 16 (27%) чоловіків і 44 (73%) жінки).

Групи порівняння: 2 група – 30 хворих на ІХС 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 ІХС 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.

Для визначення референтних значень показників, що вивчалися, як контрольні використовувалися дані, отримані у 30 практично здорових

осіб, які були зіставні за віком і статеву належністю, без захворювань серцево-судинної системи і ЩЗ.

При викладі матеріалів і методів дослідження, результатів дослідження та їхнього аналізу використана термінологія, загальноприйнята і затверджена експертами Всесвітньої організації охорони здоров'я, профільних кардіологічних та ендокринологічних організацій.

Діагноз ІХС та 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) [195]. Наявність гіпотиреозу і ступінь його важкості встановлювали відповідно до Протоколу надання медичної допомоги хворим з патологією ендокринної системи (протокол №124 від 05.09.2011 р.) [196] і рекомендацій Європейської тиреоїдологічної асоціації [197]. Усі хворі з наявними структурними чи функціональними змінами щитоподібної залози були проконсультовані ендокринологом.

Дизайн роботи погоджено з локальним етичним комітетом (протокол № 7 від 17 жовтня 2014 р.) із висновком про відповідність роботи вимогам морально-етичних норм біоетики згідно з правилами ICH/GCP, Хельсінкської декларації прав людини (1964 р.), Конвенції Ради Європи з прав людини і біомедицини (1997 р.), а також чинним законодавством України.

Дослідження було заплановане як 12-тижневне, моноцентрове, подвійне відкрите, з елементами рандомізації, що проводиться в паралельних групах.

Дизайн дослідження представлений на рис. 2.1.

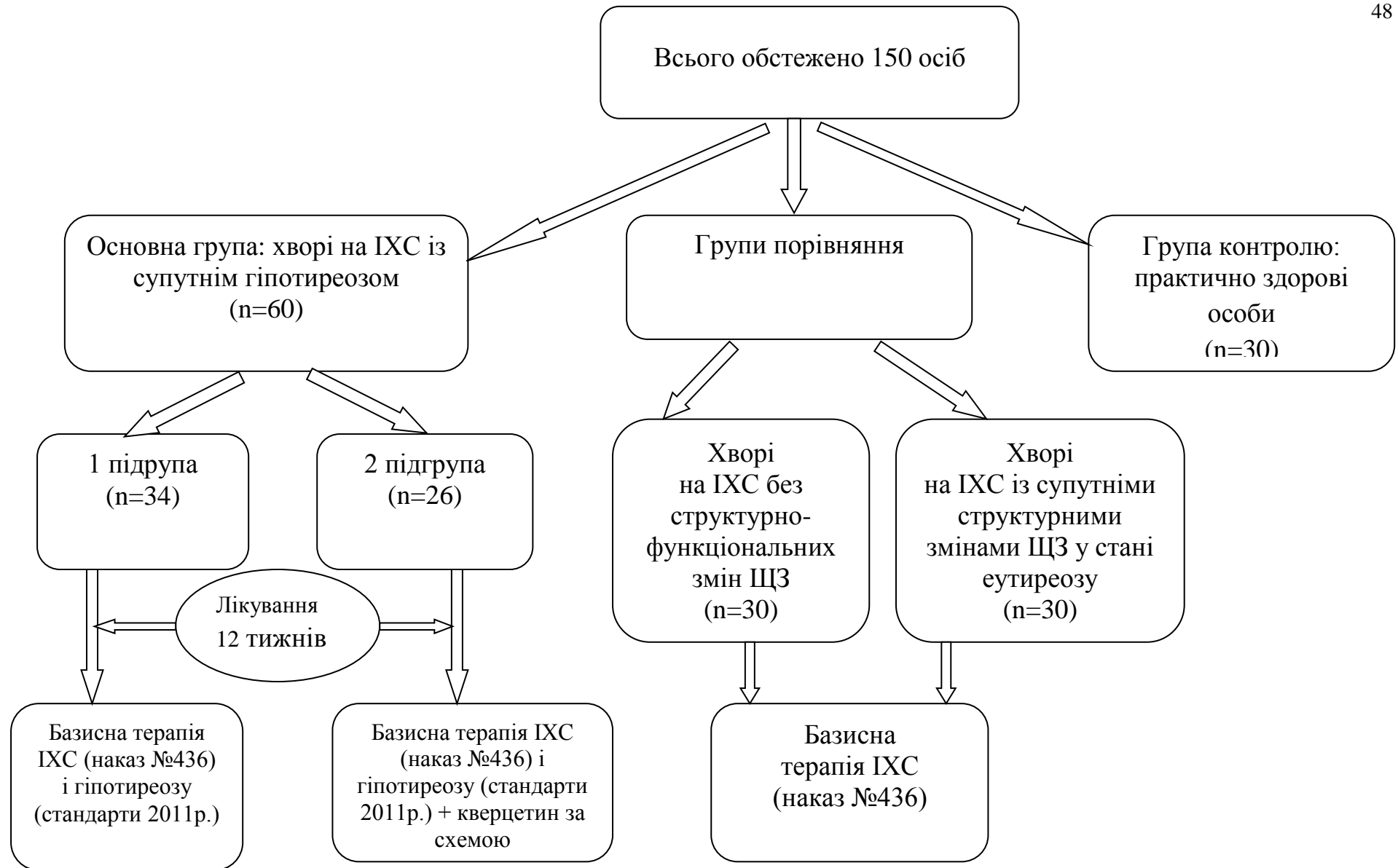


Рис. 2.1. Дизайн дослідження.



На 1-3 добу перебування у стаціонарі оцінювали клінічний стан пацієнтів, інструментальні і лабораторні методи дослідження: збір скарг та анамнезу, ЕКГ, ЕХО КС, добове моніторування ЕКГ за Холтером, ультразвукове дослідження щитоподібної залози, загальноклінічні лабораторні методи дослідження, здійснювали забір крові для проведення імуноферментного аналізу. Для оцінки ефективності терапії вивчена динаміка клінічного стану, показників інструментальних, імуноферментних методів дослідження у хворих 1 і 2 підгруп через 3 місяці лікування.

Етіологічні чинники гіпотиреозу в основній групі хворих представлені на рис. 2.2.

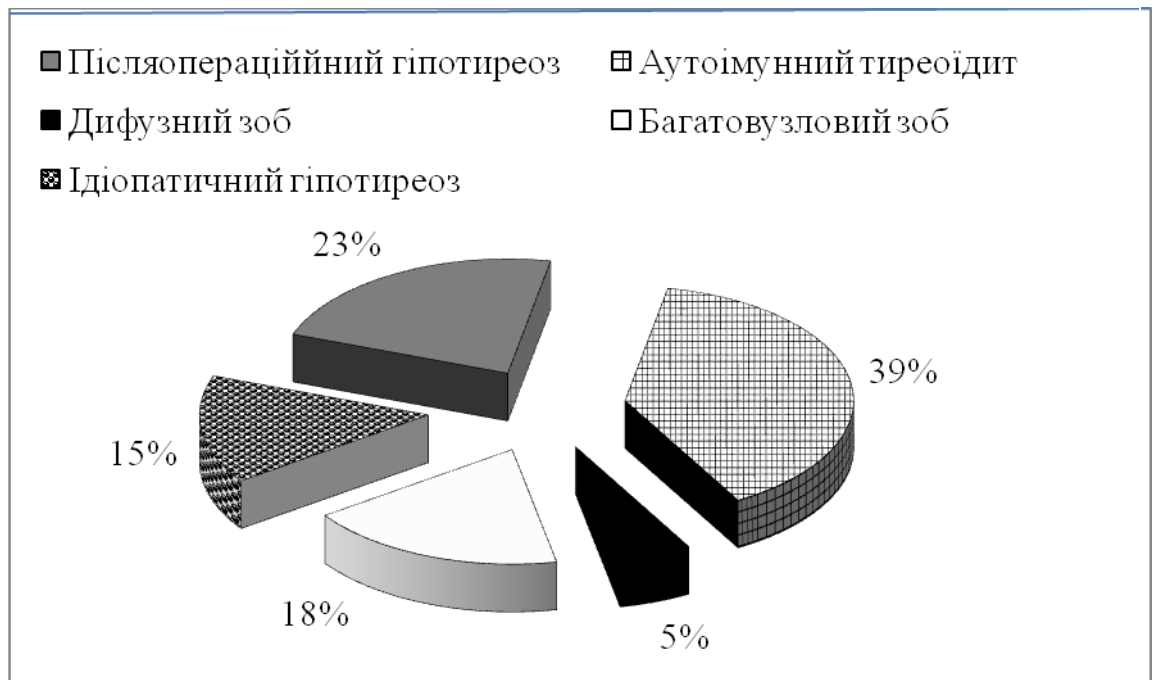


Рис. 2.2. Етіологічні чинники гіпотиреозу у основної групи.

Усі хворі основної групи мали первинний набутий клінічно маніфестований гіпотиреоз легкого (у 30%) і середнього (у 70 %) ступеня важкості, основними причинами розвитку якого стали аутоімунний тиреоїдит і післяопераційна гіпофункція щитоподібної залози, які склали 39% і 23% відповідно. Рідше зустрічалися ідіопатичний гіпотиреоз (15%),

гіпотиреоз, що розвинувся на фоні багатовузлового (18%) і дифузного зобу (5%).

Етіологічні чинники структурних змін у групі хворих на ІХС з еутиреозом представлені на рис. 2.3.

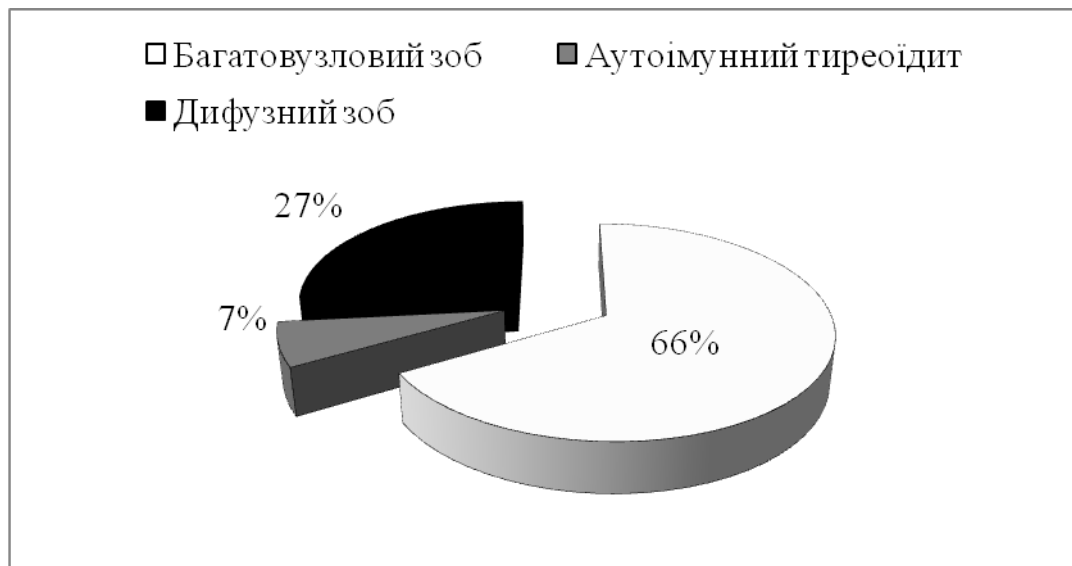


Рис. 2.3. Етіологічні чинники структурних змін у групі хворих з еутиреозом.

За етіологією в групі хворих на ІХС з супутніми структурними змінами ЩЗ стані еутиреозу превалював багатовузловий зоб (66%), дифузний зоб склав 27 %, аутоімунний тиреоїдит склав 7%.

Клінічна характеристика хворих представлена в табл. 2.1.

Таблиця 2.1

**Клінічна характеристика груп хворих на ІХС в залежності від наявності супутніх структурно-функціональних порушень ЩЗ**

Показник, одиниці вимірювання	1 група ІХС та ГТ (n=60)	2 група ІХС та ЕТ (n=30)	3 група ІХС (n=30)
1	2	3	4
Вік, роки	60,50 (54,00; 66,5)	60,50 (53,00; 64,00)	57,97 (54,00; 64,00)
Чоловіки, n/%	16/27	10/33	14/47

Продовж. табл. 2.1

1	2	3	4
Жінки, n/%	44/73	20/67	16/53
САТ, мм.рт.ст	140 (130; 150)	140 (130; 145)	140 (130; 150)
ДАТ, мм.рт.ст	90 (70; 105)	80 (80; 90)	80 (80; 90)
ЧСС, уд. / хв.	66,81±0,81	68,33±1,52	68,80±1,42
ІМТ, кг/м <sup>2</sup>	30,25 (27,40; 34,21)	30,74 (24,63; 33,92)	28,08 (25,63; 33,49)
Тривалість ІХС, роки	5 (2; 7)	5 (4; 7)	5 (2; 7)
Тривалість гіпотиреозу, роки	5 (3; 8)	–	–
Інфаркт міокарда в анамнезі, n/%	6/10	5/17	7/23
Цукровий діабет 2 типу, n/%	21/35	5/17	5/17
Гіпертонічна хвороба, n/%	49/82	28/93	26/86
Ожиріння, n/%	26/43	13/43	10/23
Куріння, n/%	9/13	6/20	5/17
Дисліпідемія, n/%	28/48	9/30	11/37
Обтяжена спадковість, n/%	31/52	18/60	16/53
ТТГ, мкМО/мл	13,05±3,30 *§	1,75±0,24	2,32±0,31
Т <sub>4</sub> вільн., пмоль/л	11,45±0,72*§	14,89±1,14	17,95±0,55

Примітки:

1. \*- вірогідність різниці показників між групами хворих на ІХС з гіпотиреозом і без патології ЩЗ (p<0,05).

2. § - вірогідність різниці показників між групами хворих на ІХС з еутиреозом і гіпотиреозом (p<0,05).

3. Дані наведені у вигляді Me (Q<sub>25</sub>; Q<sub>75</sub>) або M±m залежно від характеру розподілу даних.

Як видно із наведених даних, групи були зіставні за віком і статтю. За даними об'єктивного обстеження, рівень САТ, ДАТ, ІМТ в порівнюваних групах статистично не відрізнялись один від одного. Спостерігалась тенденція до зменшення ЧСС у хворих на ІХС і ГТ.

Згідно з анамнестичними даними, статистично значущих відмінностей щодо середньої тривалості ІХС, наявності перенесеного інфаркту міокарда, факторів ризику між групами хворих не виявлено.

При дослідженні показників функціонального стану щитоподібної залози рівень ТТГ у хворих з гіпотиреозом був статистично значуще вищий як у порівнянні з пацієнтами на ІХС з супутніми структурними змінами ЩЗ в стані еутиреозу, так і хворими на ІХС без структурно-функціональних змін ЩЗ (у 7,46 та 5,62 раза відповідно), а рівень Т<sub>4</sub> вільн. був статистично значуще нижчий у порівнянні з означеними групами (на 23,10% і 36,21% відповідно).

Особливості стану ліпідного спектру у хворих на ІХС в залежності від наявності супутніх структурно-функціональних порушень ЩЗ представлені в табл. 2.2.

*Таблиця 2.2*

**Особливості стану ліпідного спектру у хворих на ІХС в залежності від наявності супутніх структурно-функціональних порушень ЩЗ**

Показник, одиниці вимірювання	Контрольна група (n=30)	1 група ІХС та ГТ (n=60)	2 група ІХС та ЕТ (n=30)	3 група ІХС (n=30)
1	2	3	4	5
ЗХС, ммоль/л	4,48±0,22	5,74± 0,16¶	5,09± 0,33 ¶	5,55±0,29¶
ХС ЛПНЦ, ммоль/л	2,15±0,24	3,16±0,21¶	2,97±0,29¶	2,94±0,28 ¶

Продовж табл. 2.2

1	2	3	4	5
ХС ЛПВЩ, ммоль/л	1,65 (1,50;1,72)	1,14 (1,04;1,47) ¶	1,21 (0,96;1,62) ¶	1,22 (0,95;1,47) ¶
ТГ, ммоль/л	1,13 (0,87;1,30)	1,81 (1,41;2,16) ¶§*	1,34 (0,96;1,73) ¶	1,53 (1,12;1,95) ¶
ІА	1,56 (1,39;1,88)	3,64 (2,62;4,69) ¶§	2,82 (2,13;3,64) ¶	3,44 (2,90;4,44) ¶

Примітки:

- ¶ – вірогідність різниці показників порівняно зі здоровими особами ( $p < 0,05$ ).
- \* – вірогідність різниці показників між групами хворих на ІХС з гіпотиреозом та без патології ЩЗ ( $p < 0,05$ ).
- § – вірогідність різниці показників між групами хворих на ІХС з еутиреозом і гіпотиреозом ( $p < 0,05$ ).
- Результати наведені у вигляді Me ( $Q_{25}$ ;  $Q_{75}$ ) або  $M \pm m$  залежно від характеру розподілу даних.

Як видно з наведених даних, у хворих на ІХС спостерігалось збільшення рівня ЗХС, порівняно з контрольною групою, незалежно від морфо-функціонального стану ЩЗ: у хворих на ІХС – на 23,88%, у пацієнтів з ІХС і супутніми структурними змінами ЩЗ з еутиреозом – на 13,61%, у хворих на ІХС і ГТ – на 28,13% ( $p < 0,05$ ). Така ж спрямованість простежувалась і для ХС ЛПНЩ: цей показник був вище за контрольне значення у хворих на ІХС на 36,74%, у пацієнтів з ІХС і супутніми структурними змінами ЩЗ з еутиреозом – на 38,14%, у хворих на ІХС і ГТ – на 46,97% ( $p < 0,05$ ).

Між собою 1-3 групи вірогідно не відрізнялись, проте спостерігалась тенденція до більш високого значення ЗХС, ХС ЛПНЩ у групі хворих з ГТ. У хворих на ІХС встановлено зменшення рівня антиатерогенних фракцій ліпопротеїдів: рівень ХС ЛПВЩ був нижче за контрольне значення на 35,25%, 36,36%, 44,74% у хворих на ІХС 1-3 груп відповідно ( $p < 0,05$ ). При цьому спостерігалась тенденція до зниження концентрації

ХС ЛПВЩ у хворих на ІХС та ГТ порівняно з іншими групами хворих. Рівень ТГ та індекс атерогенності (ІА) у всіх групах хворих були вірогідно вище за аналогічний показник у контрольній групі, але максимальними – в групі хворих на ГТ. Так, рівень ТГ був вище у хворих на ІХС на 35,39%, у пацієнтів з ІХС та супутніми структурними змінами ЩЗ з еутиреозом - на 18,56%, у хворих на ІХС та ГТ – на 60,18%, а показник ІА був вищим у 2,21 раза, 1,81 раза, 2,33 раза відповідно ( $p < 0,05$ ).

Хворі отримували традиційну базисну терапію згідно з наказом МОЗ України №436 от 03.07.2006 «Протокол надання медичної допомоги хворим з ішемічною хворобою серця: стабільною стенокардією напруження». Нітрати застосовувалися при больовому синдромі або/та при наявності ознак ішемії міокарда (іzosорбиду дінітрат перорально 20-40 мг тричі на добу). За відсутністю протипоказань використовувались  $\beta$ -адреноблокатори (метопролол в добовій дозі 50-200 мг або карведілол в добовій дозі 12,5-50 мг, або бісопролол в добовій дозі 2,5-10 мг) та інгібітори АПФ (еналаприл в добовій дозі 2,5-20 мг або лізиноприл в добовій дозі 5-20 мг). В залежності від вираженості ліпідних порушень хворі отримували терапію статинами (аторвостатин 20-40 мг на добу або розувостатин 10-20 мг на добу). В якості антиагрегантної терапії пацієнти отримували аспірин в дозі 75 мг на добу. Діуретики та інші препарати використовувались за потребою. Титрація дози препаратів проводилась згідно із загальноприйнятими вимогами.

Дані про частоту призначення основних груп препаратів базисної терапії у хворих на ІХС на момент включення в дослідження наведено в табл. 2.3.

*Таблиця 2.3*

**Частота призначення основних груп препаратів базисної терапії в обстежених пацієнтів на момент включення в дослідження (n/%)**

Препарат	1 група ІХС та ГТ (n=60)	2 група ІХС та ЕТ (n=30)	3 група ІХС (n=30)
1	4	3	2
$\beta$ -блокатори	54/88	25/83	27/90
ІАПФ	37/62	14/47	16/53

Продовж. табл. 2.3

1	4	3	2
Антагоністи кальцію	11/18	5/17	2/7
Діуретики	21/35	15/50	5/17
Нітрати	15/25	7/23	8/27
Антиагреганти	53/88	26/87	29/97
Статини	55/92	27/90	29/97
Замісна терапія гормонами ЩЗ	60/100	–	–

Кількість хворих, які отримували препарати базисної терапії в порівнюваних групах, не відрізнялись. Оскільки усі хворі основної групи на момент включення у дослідження знаходилися у стані субкомпенсації або декомпенсації гіпотиреозу, їм була призначена або скоригована замісна гормональна терапія левотироксином в середній добовій дозі від 50 до 150 мкг на добу залежно від ступеня важкості захворювання.

Методом стратифікаційної рандомізації хворі на ішемічну хворобу серця із супутньою гіпофункцією щитоподібної залози розподілені на групи спостереження: 1 група – 30 хворих, які отримували стандартну базисну терапію ішемічної хвороби серця (згідно з наказом МОЗ України №436 від 03.07.2006 р.) та гіпотиреозу (відповідно до протоколу надання медичної допомоги хворим з патологією ендокринної системи від 2011 р.); 2 група – 30 хворих, яким додатково до базисної терапії призначався кверцетин (водорозчинна форма кверцетину «Корвітин», Борщагівський ХФЗ) шляхом внутрішньовенної інфузії по 0,5 г на 50 мл ізотонічного розчину натрію хлориду 1 раз на добу протягом 5 днів з наступним переходом на пероральне застосування гранул кверцетину в дозі 1 г три рази на день протягом 3-х місяців).

Клінічну характеристику хворих на ІХС із супутнім гіпотиреозом залежно від призначеного лікування наведено в табл. 2.4.

Таблиця 2.4

**Клінічна характеристика підгруп лікування хворих на ІХС із супутнім гіпотиреозом**

Показник, одиниці вимірювання	1 підгрупа базисна терапія (n=34)	2 підгрупа базисна терапія + кверцетин (n=26)
1	2	3
Вік, роки	59,50 (54,00; 67,00)	61,25 (56,00; 65,50)
Чоловіки, n/%	9/26	7/27
Жінки, n/%	25/74	19/73
САТ, мм.рт.ст	140 (130; 150)	140 (136; 147)
ДАТ, мм.рт.ст	90 (80; 90)	85 (80; 90)
ЧСС, уд/хв	67,78±1,41	69,17±1,45
ІМТ, кг/м <sup>2</sup>	29,72 (27,41; 34,21)	31,25 (27,66; 34,38)
Тривалість ІХС, роки	5 (4; 10)	4 (2; 5)
Тривалість гіпотиреозу, роки	5 (3; 7)	5 (2; 8)
Інфаркт міокарда в анамнезі, n/%	5/15	2/8
Цукровий діабет 2 типу, n/%	17/50	11/42
Гіпертонічна хвороба, n/%	29/85	20/77



Продовж. табл. 2.4

1	2	3
Ожиріння, n/%	12/35	13/50
Куріння, n/%	4/12	5/19
Дисліпідемія, n/%	16/47	12/46
Обтяжена спадковість, n/%	14/41	17/65
ТТГ, мкМО/мл	15,73±5,46	17,14±6,72
Т <sub>4</sub> вільн, пмоль/л	11,24±1,03	11,72±0,99

Примітка: результати наведені у вигляді Me (Q<sub>25</sub>; Q<sub>75</sub>) або M±m залежно від характеру розподілу даних.

Як видно з таблиці, 1 та 2 підгрупи хворих на ІХС з супутнім гіпотиреозом за віком, статевим складом, а також супутньою патологією та її тривалістю достовірно не відрізнялися.

Дані про частоту призначення препаратів базисної терапії в підгрупах лікування хворих на ІХС із супутнім гіпотиреозом наведено в табл. 2.5.

Таблиця 2.5

**Частота призначення препаратів базисної терапії в підгрупах лікування хворих на ІХС із супутнім гіпотиреозом, (n/%)**

Препарат	1 підгрупа – базисна терапія (n=34)	2 підгрупа – базисна терапія + кверцетин (n=26)
1	2	3
β-блокатори	20/59	9/35
ІАПФ	25/74	12/46

Продовж. табл. 2.5

1	2	3
Антагоністи кальцію	7/21	4/16
Діуретики	12/35	9/34
Нітрати	2/6	4/15
Антиагреганти	29/85	20/77
Статини	25/74	16/62
Замісна терапія гормонами ЩЗ	34/100	26/100

За призначеною базисною терапією підгрупи основної групи хворих статистично значуще не відрізнялися.

Після виписки зі стаціонару за хворими здійснювався амбулаторний нагляд. Через 3 місяці проводили оцінку клінічного стану хворих, забір крові для імуноферментного аналізу, реєструвалась ЕКГ, здійснювалось добове моніторування ЕКГ за Холтером та еходоплеркардіоскопія.

## 2.2. Методи дослідження

Усім хворим проводили комплексне клінічне обстеження з урахуванням скарг, даних анамнезу, об'єктивних і додаткових (лабораторних та інструментальних) методів дослідження згідно із загальноприйнятими стандартами (накази МОЗ України №436 від 03.07.2006).

**Імуноферментний аналіз.** Забір крові проводився з ліктьової вени, силіконовою голкою, самотоком, в поліетиленові пробірки, для отримання плазми в пробірки попередньо вносився 0,5 М розчин ЕДТА.

Для отримання сироватки пробірки з кров'ю інкубували 30 хвилин при +37 °С. Відшаровували від стінки пастерівською піпеткою згусток, що утворився, інкубували при +4 °С протягом години для ретракції згустку. Переносили сироватку в скляні пробірки, центрифугували протягом 15 хв при 1500 об/хв, відділяли супернатант і розливали в пробірки типу «Епендорф». Зберігали зразки при температурі –20 °С не більше трьох місяців до проведення дослідження. Дозволялось одноразове розморожування безпосередньо перед дослідженням.

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 фактора некрозу пухлини- $\alpha$  у сироватці крові досліджували за допомогою стандартних наборів реактивів виробництва фірми Bioscience (Австрія), ендотеліну-1 – за допомогою набору реактивів виробництва фірми Biomedica (Австрія), інгібітора тканинного активатора плазміногену-1 – за допомогою набору реактивів виробництва фірми Technoclone (Австрія), неоптерину – за допомогою набору реактивів виробництва фірми IBLinternational (Німеччина), рівень С-реактивного білка – за допомогою набору реактивів виробництва фірми Biomerica (США), тиреотропного гормону (ТТГ), тироксину ( $T_4$  вільн.) – за допомогою набору реактивів виробництва фірми Monobind (США), твердофазним імуноферментним методом згідно з інструкціями, що додавались до набору.

**Ліпідний обмін.** Рівень загального холестерину (ЗХС), ліпопротеїдів високої щільності, тригліцеридів визначали з використанням набору реактивів BIOLATEST компанії PLIVA-Lachema (Чеська республіка) за допомогою автоматичного біохімічного фотометра-аналізатора.

Рівень холестерину ліпопротеїдів низької щільності (ХС ЛПНЩ) розраховували за формулою Friedewald (1972):

$$\text{ХС ЛПНЩ} = 3\text{ХС} - (\text{ХС ЛПВЩ} + \text{ТГ}/2,2) \quad (2.1),$$

де 3ХС – рівень загального холестерину (мМоль/л);

ХС ЛПВЩ – рівень холестерину ліпопротеїдів високої щільності (мМоль/л);

ТГ – рівень тригліцеридів (мМоль/л).

**Електрокардіографія.** Дослідження проводилось на 3-канальному електрокардіографі "Юкард 100" ("ЮТАС", Україна) у 12 відведеннях для визначення водія ритму, частоти серцевих скорочень, порушень ритму і провідності, ознак гіпертрофії, ішемічних і рубцевих змін міокарда.

**Еходоплеркардіографія.** Дослідження проводось на ультразвуковому діагностичному сканері "SONOACE" 8000SE фірми «Medison» (Корея) за рекомендаціями Американського та Європейського товариства ехокардіографії [198, 199]. Реєстрація зображення здійснювалась у М- і В-режимах із парастеральної та апікальної позиції зі швидкістю 50 см/с, в імпульсно-хвильовому і постійно-хвильовому доплер-режимах зі швидкістю 100 см/с із синхронним записом ЕКГ. Для усунення впливу ЧСС на часові показники проводили їх корекцію співвідношенням до квадратного кореня з RR. Вимірювання здійснювалося у 3 послідовних серцевих циклах з подальшим усередненням показників. В положенні хворого на лівому боці визначали параметри систолічної і діастолічної функції.

Під контролем двомірного зображення серця в позиції парастеральної довгої вісі лівого шлуночка проводили М-модальне

дослідження, при якому визначали кінцево-систоличний (КСР, см) і кінцево-діастолічний розмір (КДР, см) лівого шлуночка (ЛШ), розмір лівого передсердя в систолу (ЛПс, см) і діастолу (ЛПд, см), товщину міжшлуночкової перетинки (ТМШПс, ТМШПд, см) і задньої стінки (ТЗСЛШс, ТЗСЛШд, см) лівого шлуночка в систолу і діастолу [200].

Після візуалізації порожнин серця у чотирикамерній апікальній позиції здійснювали вимір поздовжнього (ЛШдв, см) і поперечного (ЛШкв, см) розміру порожнини ЛШ у систолу і діастолу. На основі отриманих даних розраховували нижчевказані показники внутрішньосерцевої гемодинаміки, систолічної функції лівого шлуночка.

Кінцево-діастолічний об'єм (КДО, мл) розраховували планіметричним методом Сімпсона за формулою:

$$\text{КДО} = (8 \times A_d) : 3 \times \pi \times \text{ЛШ дв} \quad (2.2),$$

де  $A_d$  – площа порожнини ЛШ в діастолу в апікальній позиції датчика ( $\text{см}^2$ );

ЛШ дв – поздовжній розмір порожнини ЛШ в діастолу в апікальній позиції датчика (см).

Кінцево-систоличний об'єм (КСО, мл) – за формулою:

$$\text{КСО} = (8 \times A_s) : 3 \times \pi \times \text{ЛШс дв} \quad (2.3),$$

де  $A_s$  – площа порожнини ЛШ в систолу в апікальній позиції датчика ( $\text{см}^2$ );

ЛШС дв – поздовжній розмір порожнини ЛШ в систолу в апікальній позиції датчика (см).

Фракція викиду (ФВ, %) розраховувалася за Н. Feigenbaum (1994) [201]:

$$\text{ФВ} = (\text{КДО} - \text{КСО}) / \text{КДО} \times 100\% \quad (2.4),$$

де КДО – кінцево-діастолічний об'єм лівого шлуночка (мл);

КСО – кінцево-систолічний об'єм лівого шлуночка (мл).

Для виявлення гіпертрофії міокарда ЛШ визначали масу міокарда лівого шлуночка (ММЛШ, г), індекс маси міокарда лівого шлуночка (ІММЛШ, г/м<sup>2</sup>), відносну товщину стінок (ВТС).

ММЛШ розраховували за методикою Penn Convention [202] з використанням формули:

$$\text{ММЛШ} = 1,04 \times (\text{ТМШПд} + \text{ТЗСЛШд} + \text{КДР})^3 - \text{КДР}^3 - 13,6 \quad (2.5),$$

де КДР – кінцево-діастолічний розмір ЛШ (см);

ТЗСЛШд – товщина задньої стінки лівого шлуночка в діастолу (см);

ТМШПд – товщина міжшлуночкової перетинки в діастолу (см).

ІММЛШ визначали як відношення ММЛШ до площі поверхні тіла за формулою:

$$\text{ІММЛШ} = \text{ММЛШ} / S \quad (2.6),$$

де ІММЛШ (г/м<sup>2</sup>) – індекс маси міокарда лівого шлуночка;

S – площа поверхні тіла, розрахована за номограмою DeBois (м<sup>2</sup>).

Площу поверхні тіла (S, м<sup>2</sup>) розраховували за формулою Du Bois:

$$S = M^{0,423} \times L^{0,725} \times 0,007184 \quad (2.7),$$

де  $M$  – маса тіла (кг);

$L$  – зріст (см).

Гіпертрофію міокарда ЛШ діагностували при значенні ІММЛШ більше  $115 \text{ г/м}^2$  у чоловіків та  $95 \text{ г/м}^2$  – у жінок [203].

Для оцінки типу ремоделювання міокарда визначали відносну товщину стінки (ВТС) ЛШ за формулою:

$$\text{ВТС} = (\text{ЗСЛШд} + \text{МШПд}) / \text{КДР ЛШ} \quad (2.8),$$

де ЗСЛШд – товщина задньої стінки лівого шлуночка в діастолу (см);

ТМШПд – товщина міжшлуночкової перетинки в діастолу (см);

КДР ЛШ – кінцево-діастолічний розмір ЛШ (см).

На підставі значень ІММЛШ і ВТС за А. Ganau [204] виділяли такі типи ремоделювання ЛШ: нормальна геометрія ЛШ – ІММЛШ в межах норми і ВТС менше 0,45; концентричне ремоделювання ЛШ – ІММЛШ в межах норми і ВТС більше 0,45; концентрична гіпертрофія ЛШ – ІММЛШ більше норми і ВТС більше 0,45; ексцентрична гіпертрофія ЛШ – ІММЛШ більше норми і ВТС менше 0,45.

Діастолічна функція визначалась згідно з консенсусом Європейського кардіологічного товариства і рекомендаціями Американського товариства ехокардіографії з діагностики діастолічної дисфункції (ДД) (2005 р.) [198, 205]. В імпульсному доплерівському режимі вивчалися показники трансмітрального потоку: максимальна швидкість раннього діастолічного наповнення (VE) і максимальна швидкість наповнення ЛШ під час систоли лівого передсердя (VA), їх співвідношення (VE/VA). Визначали час уповільнення піку E (DT) і час

ізоволюметричного розслаблення (IVRT). На основі ехокардіографічних показників визначали типи діастолічної дисфункції: тип з порушенням релаксації (м'яка ДД, або I тип), псевдонормальний тип (помірна ДД, або II тип), рестриктивний тип (важка ДД, або III тип).

Кінцево-діастолічний тиск лівого шлуночка (КДТ ЛШ, мм рт. ст.) визначали за формулою T. V. Stork (1989) [206]:

$$\text{КДТ} = 1,06 + 15,15 \times (I_a / I_e) \quad (2.9),$$

де  $I_a/I_e$  – співвідношення між площами потоків періодів раннього і пізнього наповнення.

Індекс жорсткості міокарда ЛШ (ІЖМ, мм рт. ст. / мл), (%) визначали за Є. І. Чазовим (1992) [207]:

$$\text{ІЖМ} = \text{КДТ} / \text{КДО}, \quad (2.10),$$

де КДТ – кінцево-діастолічний тиск у лівому шлуночку (мм рт. ст.),

КДО – кінцево-діастолічний об'єм лівого шлуночка (мл).

**Добове моніторування ЕКГ за Холтером.** Для дослідження ВСР використовували прилад «Кардіосенс К» (ХАІ МЕДИКА, Україна). Вивчали показники ВСР за добу, в денний та нічний періоди. Користувалися часовими і спектральними показниками, рекомендованими Робочою групою Європейського товариства кардіологів з вивчення варіабельності серцевого ритму [208]:

- SDNNi – стандартне відхилення NN інтервалів, сумарний показник варіабельності величин інтервалів RR за весь період спостереження;

- mRR – середнє значення інтервалів RR;



- rMSSD – квадратний корінь із суми квадратів різниці величин послідовних пар NN інтервалів, виражений в мс;

- pNN50% – відсоток NN інтервалів від загальної кількості послідовних пар інтервалів, що розрізняються більш ніж на 50 мс, виражений в %;

- LF – потужність низькочастотного спектру кардіоінтервалограм в діапазоні 0,04-0,15 Гц, розрахована методом швидкого перетворення Фур'є, виражена в мс<sup>2</sup>;

- HF – потужність високочастотного спектру кардіоінтервалограм в діапазоні 0,15-0,4 Гц, розрахована методом швидкого перетворення Фур'є, виражена в мс<sup>2</sup>;

- LFn – потужність низькочастотного спектру кардіоінтервалограм, виражена в нормалізованих одиницях, розрахована за формулою:

$$LFn = 100 \times LF / (LF + HF) \quad (2.11),$$

де LF – потужність низькочастотного спектру, виражена в мс<sup>2</sup>;

HF – потужність високочастотного спектру, виражена в мс<sup>2</sup>;

LFn – потужність високочастотного спектру кардіоінтервалограм, виражена в нормалізованих одиницях, розрахована за формулою:

$$HFn = 100 \times HF / (LF + HF) \quad (2.12),$$

де LF – потужність низькочастотного спектру, виражена в мс<sup>2</sup>;

HF – потужність високочастотного спектру, виражена в мс<sup>2</sup>;

LF/HF – відношення симпатовагального балансу, розраховували шляхом ділення значення потужності низькочастотного спектру на значення потужності високочастотного спектру;

VLF – потужність спектру дуже низькочастотного компоненту варіабельності у % від сумарної потужності коливань [208].

Епізоди ішемії міокарда оцінювали за даними запису ЕКГ за допомогою двох біполярних відведень 5-електродного кабеля кардіореєстратора СМ-5 (електрод "-" встановлюється праворуч від рукоятки грудини, електрод "+" – відповідно відведенню V5 стандартної ЕКГ) – для діагностики епізодів ішемії міокарда нижньої і бокової стінок лівого шлуночка, і СС-2 (електрод "-" встановлюється у лівій підключичній ділянці за передньо-пахвовою лінією, електрод "+" – відповідно відведенню V2 стандартної ЕКГ) – для діагностики епізодів ішемії міокарда передньої стінки лівого шлуночка [209]. ЕКГ реєструвалася безперервно протягом усього періоду дослідження.

Критерієм ішемії міокарда за ЕКГ слугувало горизонтальне або кососпадне зниження сегмента ST на 1 мм і більше від вихідного рівня, що супроводжується або не супроводжується ангінозним синдромом і/або його еквівалентами (задишкою, відчуттям серцебиття, іррадіацією болю в ліву лопатку, ліву руку та ін.), що було оцінено за щоденниками пацієнтів.

Оцінювали такі показники:

- тривалість депресії сегмента ST (STд) протягом доби (по обох каналах), виражена у хвилинах;
- максимум депресії сегмента ST (maxSTд) у вигляді максимальної амплітуди зміщення нижче ізолінії (по трьох каналах), виражена в мкВ.

Для аналізу ознак електричної нестабільності серця досліджували кількість порушень серцевого ритму за добу. Оцінювали тривалість корегованого інтервалу QT (QTс, мс) як показник електричної нестабільності міокарда та його підвищення понад норму за добу, виражене у відсотках (QTс понад N, %).

### 2.3. Методи статистичної обробки результатів дослідження

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 Ст'юдента для незалежних та залежних вибірок. При розподілі, що відрізняється від нормального, використовували непараметричні критерії: U-критерій Манна-Уїтні для незалежних вибірок та критерій Вілкоксона – для залежних вибірок. Міжгрупові відмінності якісних ознак оцінювали з використанням критерію  $\chi^2$  Пірсона (кількість ступенів волі  $ds=1$ ) (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 та 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 та негативні взаємозв'язки між чинниками, що вивчаються, а саме: два елементи системи А і В зображували в моделі у вигляді окремих точок (вершин графу), котрі з'єднували дугою.

Якщо елемент А пов'язаний з елементом В причинно-наслідковим зв'язком:  $A \rightarrow B$ , де: А – причина, В – наслідок, то вважали, що фактори можуть впливати один на одного. Такий вплив можна вважати позитивним, коли збільшення (зменшення) одного чинника приводило до збільшення (зменшення) іншого, і негативним, коли збільшення (зменшення) одного чинника приводило до зменшення (збільшення) іншого [210].

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.

**РОЗДІЛ 3**

**ОСОБЛИВОСТІ СТРУКТУРНО-ФУНКЦІОНАЛЬНОГО СТАНУ**  
**СЕРЦЯ, ВАРІАБЕЛЬНОСТІ СЕРЦЕВОГО РИТМУ ТА**  
**ЕЛЕКТРИЧНОЇ АКТИВНОСТІ МІОКАРДА У ХВОРИХ НА**  
**ІШЕМІЧНУ ХВОРОБУ СЕРЦЯ, КОМОРБІДНУ З ГІПОТИРЕОЗОМ**

3.1. Особливості структурно-функціонального стану серця у хворих на ішемічну хворобу серця, асоційовану з гіпотиреозом

Структурно-функціональні показники серця у хворих на ІХС в залежності від наявності супутніх структурно-функціональних порушень ЩЗ наведені в табл. 3.1.

*Таблиця 3.1*

**Структурно-функціональні характеристики серця у хворих на ІХС**  
**в залежності від наявності супутніх структурно-функціональних**  
**порушень ЩЗ**

Показник, одиниці виміру	1 група ІХС та ГТ (n=60)	2 група ІХС та ЕТ (n=30)	3 група ІХС (n=30)
1	2	3	4
Ао, см	3,26±0,06	3,20±0,06	3,27±0,08
ЛП д, см	3,77±0,09	3,66±0,08	3,59±0,09
КДР ЛШ, см	4,82±0,09	4,81±0,11	4,82±0,09
КСР ЛШ, см	3,25 (3,00; 3,40)	3,20 (2,90; 3,40)	3,19 (2,92; 3,39)
КСО ЛШ, мл	42,53 (35,00; 47,44)	40,96 (32,21; 47,44)	40,80 (32,62; 46,98)
КДО ЛШ, мл	107,52 (97,34; 130,08)	106,99 (96,59; 118,36)	107,52 (93,41; 124,09)
КДТ ЛШ мм.рт.ст.	22,15 (20,38; 25,61)* §	17,44 (13,25; 22,37)	19,76 (13,96; 22,30)

Продовж. табл. 3.1

1	2	3	4
ІЖМ, мм рт.ст./мл	0,22±0,01* §	0,16±0,02	0,18± 0,05
ТМШПд, см	1,23 (1,19; 1,36)	1,20 (1,15; 1,30)	1,25 (1,18; 1,31)
ТЗСЛШд, см	1,21 (1,12; 1,30)	1,25 (1,16; 1,30)	1,19 (1,02; 1,30)
ВТС ЛШ, у.о.	0,51 (0,46; 0,57)	0,52 (0,49; 0,55)	0,51 (0,47; 0,56)
ФВ ЛШ, %	52,44 ±1,32* §	57,57 ±1,99	57,76 ±2,03
ММЛШ, г	233,63 ±9,21	225,74 ±10,99	218,11 ±13,27
ІММЛЖ, г/м <sup>2</sup>	126,00* § (105,00; 153,60)	110,00 (106,00; 137,00)	119,00 (93,66; 132,00)
ПШд, см	1,90 (1,80; 2,80)	1,80 (1,68; 2,42)	2,10 (1,78; 2,30)
ППд, см	3,70 (3,50; 3,80)	3,50 (2,95; 3,75)	3,55 (3,35; 3,75)
Стінка ПШд, см	0,46 (0,46; 0,51)	0,34 (0,30; 0,50)	0,44 (0,34; 0,53)

Примітки:

1. \* - вірогідність різниці показників між групами хворих на ІХС з гіпотиреозом і без патології ЩЗ ( $p < 0,05$ ).

2. § - вірогідність різниці показників між групами хворих на ІХС з гіпотиреозом та еутиреозом ( $p < 0,05$ ).

За розмірами порожнин як правих, так і лівих камер серця досліджувані групи достовірно не відрізнялися.

Виявлено достовірне збільшення кінцево-діастолічного тиску лівого шлуночка у хворих на ІХС із супутньою гіпофункцією щитоподібної залози у порівнянні з хворими без структурно-функціональних змін ЩЗ і пацієнтами з еутиреозом (на 12,09% та 27,01% відповідно). Разом з тим у цієї групи хворих відзначається наявність достовірно більшої жорсткості

міокарда ЛШ порівняно з пацієнтами з ІХС та еутиреозом (на 37,50%) і без структурно-функціональних змін ЩЗ (на 22,22%).

Зниження фракції викиду ЛШ (ФВ) у хворих на ІХС з гіпотиреозом на 9,78% ( $p < 0,05$ ) у порівнянні з пацієнтами з еутиреозом та на 10,14% ( $p < 0,05$ ) у порівнянні з пацієнтами без структурно-функціональних змін ЩЗ свідчить про більш виражені порушення систолічної функції міокарда ЛШ на тлі зниженої функції ЩЗ. У хворих з гіпофункцією ЩЗ відзначалася тенденція до збільшення ММЛШ і достовірне збільшення ІММЛШ у порівнянні з пацієнтами без структурно-функціональних змін ЩЗ (на 5,88%) і пацієнтами зі структурними змінами ЩЗ в стані еутиреозу (на 14,54%) ( $p < 0,05$ ).

Таким чином, при вивченні особливостей структурно-функціональних показників серця у хворих на ІХС, асоційовану з гіпотиреозом, визначено вірогідне збільшення кінцево-діастолічного тиску та індексу жорсткості міокарда, зниження фракції викиду ЛШ, збільшення ІММЛШ і тенденцію до збільшення ММЛШ у порівнянні як із пацієнтами з ІХС та еутиреозом, так і хворими на ІХС без патології ЩЗ, що свідчить про більший ступінь гіпертрофії, більш виражене погіршення систолічної функції і релаксації ЛШ у цієї категорії хворих.

Показники трансмітрального кровотоку у хворих на ІХС основної групи та груп порівняння наведені в табл. 3.2.

*Таблиця 3.2*

**Показники трансмітрального кровотоку у хворих на ІХС в залежності від наявності супутніх структурно-функціональних порушень ЩЗ**

Показник, одиниці виміру	1 група ІХС та ГТ (n=60)	2 група ІХС та ЕТ (n=30)	3 група ІХС (n=30)
1	2	3	4
$V_e$ , м/с	$57,32 \pm 3,76$ * §	$72,42 \pm 4,87$	$76,96 \pm 4,22$
$V_a$ , м/с	78,00 (69,00;93,00)	75,00 (63,00;87,00)	82,00 (74,00;104,00)

Продовж. табл. 3.2

1	2	3	4
Ve/Va	0,72 (0,62; 0,78) * §	0,93 (0,71; 1,24)	0,81 (0,71;1,17)
IVRT, мс	113,08± 2,95 * §	104,13±3,49	104,33±3,27

Примітки:

1. \* – вірогідність різниці показників між групами хворих на ІХС з гіпотиреозом і без патології ЩЗ ( $p < 0,05$ ).

2. § – вірогідність різниці показників між групами хворих на ІХС з гіпотиреозом та еутиреозом ( $p < 0,05$ ).

При аналізі показників трансмітрального кровотоку, у хворих на ІХС з гіпотиреозом виявлено достовірне ( $p < 0,05$ ) зниження швидкості раннього діастолічного наповнення ЛШ (Ve) на 34,26% у порівнянні з пацієнтами без структурно-функціональних змін ЩЗ і на 26,34% – у порівнянні з пацієнтами зі структурними змінами ЩЗ в стані еутиреозу, при відсутності такої різниці для швидкості пізнього діастолічного наповнення ЛШ (Va); спостерігалось достовірне зниження співвідношення Ve/Va у порівнянні як із хворими без структурно-функціональних змін ЩЗ (на 12,50%), так і з пацієнтами зі структурними змінами ЩЗ в стані еутиреозу (на 29,17%). Виявлено вірогідне подовження IVRT, який вважають чутливим маркером порушення «люзитропної» функції серця, у пацієнтів з гіпотиреозом у порівнянні з хворими без структурно-функціональних змін ЩЗ (на 8,39%) і з пацієнтами зі структурними змінами ЩЗ в стані еутиреозу (на 8,59%).

Частота виявлення діастолічної дисфункції ЛШ у хворих на ІХС залежно від структурно-функціонального стану ЩЗ представлена на рис. 3.1.



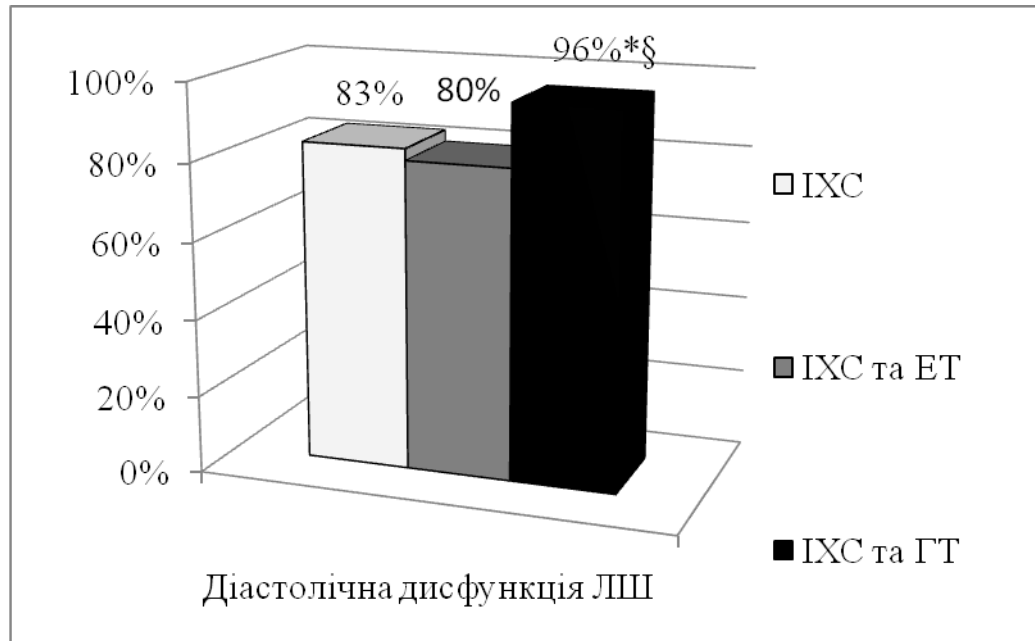


Рис. 3.1. Частота виявлення діастолічної дисфункції ЛШ у хворих на ІХС залежно від структурно-функціонального стану ЩЗ.

Примітки:

1. \* - вірогідність різниці показників між групами хворих на ІХС з гіпотиреозом і без патології ЩЗ ( $p < 0,05$ ).
2. § - вірогідність різниці показників між групами хворих на ІХС з гіпотиреозом та еутиреозом ( $p < 0,05$ ).

Як видно з наведеного рисунку, в групі хворих на ІХС і гіпотиреоз виявлено значно більшу кількість хворих, які мали діастолічну дисфункцію лівого шлуночка (ДД ЛШ), порівняно з іншими групами. Таким чином, при поєднанні ІХС з гіпотиреозом значно зростає питома вага хворих, які мають ДД ЛШ, у порівнянні як з хворими на ІХС без патології ЩЗ ( $\chi^2 = 3,27$ ;  $p < 0,05$ ), так і хворими на ІХС з еутиреозом ( $\chi^2 = 4,96$ ;  $p < 0,05$ ).

Суттєвої різниці між групами за типом ДД не виявлено: у всіх групах хворих переважала діастолічна дисфункція за типом порушення релаксації (97% – в групі на ІХС, 98% – у групі на ІХС з еутиреозом, 94% – у групі на ІХС з гіпотиреозом). Однак спостерігалася тенденція до зростання

кількості пацієнтів із псевдонормальним типом ДД в групі хворих на ІХС з гіпотиреозом (6% проти 2% – у хворих на ІХС та 3% – у хворих на ІХС з еутиреозом).

Розподіл типів геометричної моделі і ГЛШ у хворих на ІХС залежно від структурно-функціонального стану ЩЗ наведено на рис. 3.2.

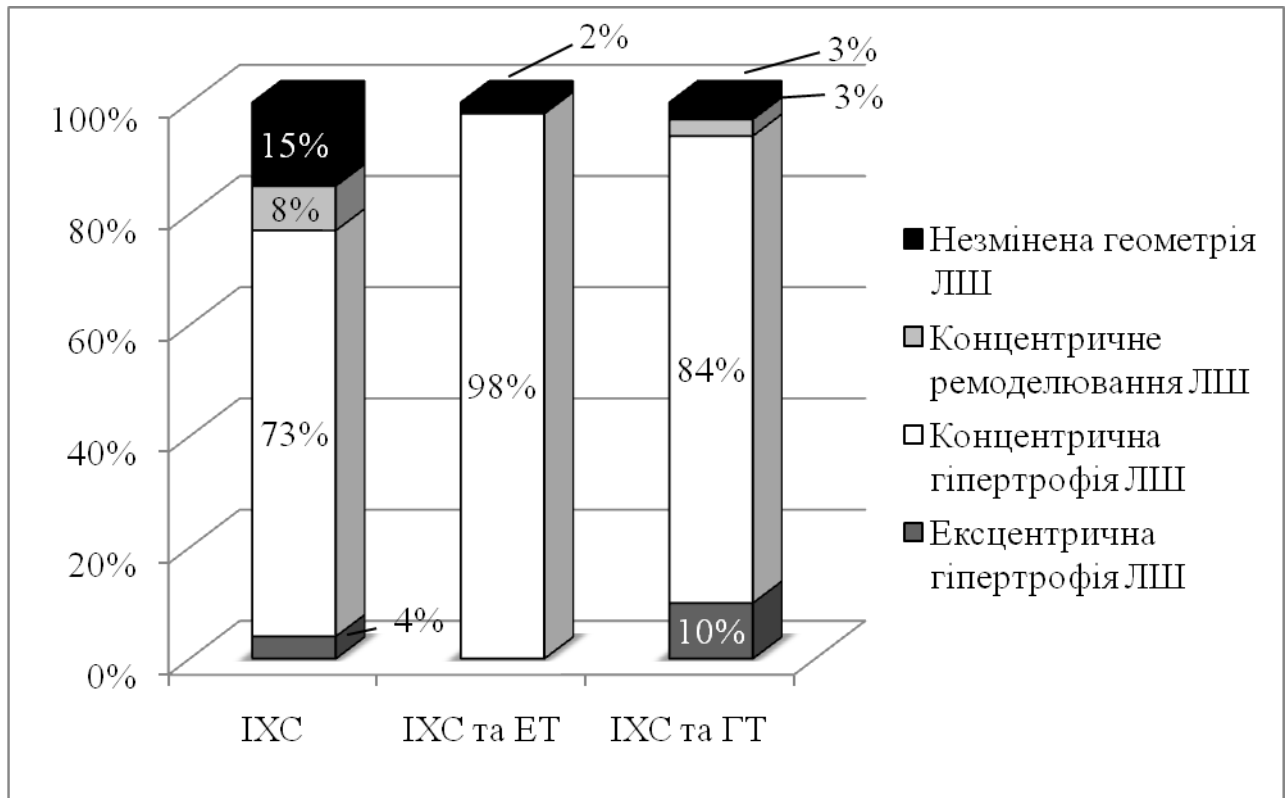


Рис. 3.2. Розподіл типів геометричної моделі і ГЛШ у хворих на ІХС залежно від структурно-функціонального стану ЩЗ.

В групі хворих на ІХС без структурно-функціональних змін ЩЗ виявлено переважання концентричної гіпертрофії – у 73% хворих, тоді як ексцентрична гіпертрофія зареєстрована у 4%, концентричне ремоделювання – у 8%, а нормальна геометрія ЛШ – у 15%. В групі хворих на ІХС зі структурними змінами ЩЗ в стані еутиреозу спостерігалася концентрична гіпертрофія ЛШ у 98% і концентричне ремоделювання у 2%. Хворі на ІХС та гіпотиреоз розподілилися за типом ремоделювання ЛШ таким чином: концентрична гіпертрофія виявлена у

84% хворих, ексцентрична гіпертрофія – у 10%, концентричне ремоделювання – у 3% випадків, нормальна геометрія ЛШ – у 3% хворих.

Отримані дані свідчать про те, що при ІХС і ГТ у структурі ремоделювання міокарда ЛШ переважає концентрична гіпертрофія, разом з тим зростає частота розвитку ексцентричної гіпертрофії міокарда як предиктора дезадаптивного ремоделювання, що підтверджується даними інших авторів [6].

В групі хворих на ІХС з гіпотиреозом встановлено наявність кореляційних зв'язків між рівнем  $T_4$  вільн. і ММЛШ ( $r=-0,50$ ;  $p<0,01$ ), ІММ ( $r=-0,44$ ;  $p<0,05$ ),  $V_e$  ( $r=+0,51$ ;  $p<0,05$ ),  $V_a$  ( $r=-0,44$ ;  $p<0,05$ ), КДО ЛШ ( $r=-0,33$ ;  $p<0,05$ ), ТТГ з КДО ( $r=+0,46$ ;  $p<0,01$ ), КДР ( $r=+0,39$ ;  $p<0,05$ ), ІVRT ( $r=+0,50$ ;  $p<0,05$ ), що свідчить про взаємозв'язок гормонів гіпофізарно-тиреоїдної ланки зі структурно-функціональним станом серця.

Таким чином, у хворих на ІХС зниження функції ЩЗ супроводжується структурною перебудовою серця у вигляді збільшення кінцево-діастолічного тиску та індексу жорсткості міокарда. Процеси ремоделювання серця у хворих на ІХС з гіпотиреозом асоціюються з переважанням концентричної гіпертрофії і збільшенням кількості пацієнтів з ексцентричною гіпертрофією ЛШ, погіршенням систолічної функції ЛШ та переважанням ДД ЛШ за типом порушення релаксації. Кореляційні зв'язки ТТГ,  $T_4$  вільн. з показниками структурно-функціонального стану серця свідчать про взаємозв'язок гіпотиреоїдної дисфункції ЩЗ з процесами ремоделювання міокарда у хворих на ІХС.

3.2. Зміни варіабельності серцевого ритму та електричної активності міокарда у хворих на ішемічну хворобу серця, що перебігає на тлі гіпотиреозу

Показники варіабельності серцевого ритму за результатами добового моніторингу ЕКГ за Холтером у хворих на ІХС в залежності від

наявності супутніх структурно-функціональних порушень ЩЗ наведені в табл. 3.3.

Таблиця 3.3

**Показники варіабельності серцевого ритму у хворих на ІХС в залежності від наявності супутніх структурно-функціональних порушень ЩЗ**

Показник, одиниці виміру	1 група ІХС та ГТ (n=60)	2 група ІХС та ЕТ (n=30)	3 група ІХС (n=30)
1	2	3	4
Активний період			
SDNNi, мс	46,00 (34,50; 57,00)	50,00 (38,00; 74,00)	51,75 (40,00; 62,50)
RMSSD, мс	18,90 (14,50; 30,50)*	19,00 (15,00; 41,00)#	23,50 (18,50; 37,40)
pNN50, %	1,30 (0,75; 9,45)* §	2,00 (0,50; 17,90) #	5,00 (2,00; 13,30)
TP, мс <sup>2</sup>	2486,00 (1210,00; 3888,00)	2291,00 (1414,00; 3268,00)	3044,00 (1344,00; 3835,00)
ULF, мс <sup>2</sup>	730,00 (453,00; 903,00)	603,00 (231,00; 1036,00)	743,00 (371,50; 1103,00)
VLF, мс <sup>2</sup>	892,00 (536,45; 1377,00) *	971,00 (615,00; 1405,00)	1119,00 (612,00; 1600,00)
LF, мс <sup>2</sup>	383,00 (135,00; 726,00) *	462,00 (312,00; 941,00)	475,00 (260,50; 768,50)
LFn, %	71,55 (68,90; 77,50)	79,35 (69,20; 84,10)	74,20 (63,60; 82,15)
HF, мс <sup>2</sup>	105,00 (52,00; 139,00)*	102,00 (76,00; 486,00)#	239,50 (101,50; 384,50)
HFn, %	28,45 (22,50; 31,10) §	20,40 (15,90; 30,80) #	25,80 (17,85; 36,60)
LF/HF	2,50 (2,20; 3,40)* §	3,90 (2,20; 5,30)	3,05 (1,95; 4,65)

Продовж. табл. 3.3

1	2	3	4
Пасивний період			
SDNNi, мс	51,93±4,58	61,40±5,60	58,50±5,10
RMSSD, мс	25,00 (25,00; 35,00)*	24,00 (17,00; 45,00) #	33,00 (26,00; 47,50)
pNN50, %	4,80 (4,00; 8,90) *	4,30 (0,80; 25,00) #	10,70 (3,10; 25,00)
TP, мс <sup>2</sup>	2985,00 (1869,00; 4441,00)	2327,00 (1843,00; 4781,00)	3710,00 (1999,00; 6427,00)
ULF, мс <sup>2</sup>	383,00 (342,00; 1019,00)	490,50 (286,00; 725,00)	505,00 (349,00; 1126,00)
VLF, мс <sup>2</sup>	1230,00 (709,00; 2007,00)	1182,00 (717,00; 2001,00)	1562,00 (1086,00; 2046,00)
LF, мс <sup>2</sup>	377,50 (267,50; 1121,50) *	606,00 (344,00; 1188,00)	711,50 (551,15; 1341,00)
LFn, %	65,40 (52,30; 78,20) §	74,50 (63,40; 81,20) #	63,40 (52,60; 75,75)
HF, мс <sup>2</sup>	174,50 (141,80; 261,00)*	165,00 (96,00; 650,00) #	358,00 (196,50; 657,50)
HFn, %	34,60 (21,80; 49,15) §	25,50 (17,00; 36,60) #	36,60 (24,25; 47,40)
LF/HF	1,90 (1,15; 3,60) *§	2,90 (1,70; 4,80)	2,50 (1,90; 3,70)

Примітки:

1. \* – вірогідність різниці показників між групами хворих на ІХС з гіпотиреозом і без патології ЩЗ ( $p < 0,05$ ).

2. § – вірогідність різниці показників між групами хворих на ІХС з гіпотиреозом та еутиреозом ( $p < 0,05$ ).

3. # – вірогідність різниці показників між групами хворих на ІХС з еутиреозом і без патології ЩЗ ( $p < 0,05$ ).

При аналізі часових показників ВСР у групі хворих на ІХС з ГТ спостерігалась тенденція до зниження стандартної похибки середнього значення інтервалів RR (SDNNi), що відображає сумарну активність ВСР в активний та пасивний періоди. Показники, що характеризують парасимпатичну складову вегетативної регуляції ритму серця (RMSSD, рNN50), у групах хворих на ІХС з еутиреозом та гіпотиреозом знижені як в активний, так і в пасивний періоди порівняно з хворими без патології щитоподібної залози: у хворих на ІХС і гіпотиреоз RMSSD в активний період був нижче на 19,57%, RMSSD в пасивний період – на 24,24%, рNN50 в активний період – на 74,00%, рNN50 в пасивний період – на 55,14%; у хворих на ІХС та еутиреоз RMSSD в активний період був нижче на 19,15%, RMSSD в пасивний період – на 27,27%, рNN50 в активний період – на 60,00%, рNN50 в пасивний період – на 59,81% ( $p < 0,05$ ). При цьому в групі хворих на ІХС і гіпотиреоз, порівняно з хворими на ІХС зі структурними змінами ЩЗ в стані еутиреозу, спостерігалось суттєве зменшення рNN50 (на 35,00%) у денний період ( $p < 0,05$ ).

Аналіз спектральних показників ВСР виявив тенденцію до зниження загальної потужності (TP) спектру у хворих на ІХС з гіпо- та еутиреозом в активний і пасивний періоди. Показник ULF, що відображає потужність хвиль ультранизької частоти, суттєвих розбіжностей у досліджуваних групах не мав. Спостерігалось вірогідне зменшення потужності дуже низьких і низьких частот спектру у хворих на ІХС з 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 структурно-функціональних змін ЩЗ, а також тенденція до зменшення цих показників порівняно з хворими на ІХС з еутиреозом. Отримані дані можна пояснити «виснаженням» механізмів вегетативної регуляції ритму і симпатичною «денервацією» серця у хворих з ГТ.

Абсолютне значення HF, що відображає стан парасимпатичного відділу вегетативної нервової системи, у хворих на ІХС з ГТ менше за

денний (на 56,16%) і нічний (на 51,26%) періоди; у хворих на ІХС з еутиреозом менше за денний (на 57,41%) і нічний (на 53,91%) періоди порівняно з пацієнтами на ІХС без патології ЩЗ ( $p < 0,05$ ).

При порівнянні співвідношення низьких і високих частот у структурі загальної потужності спектру у хворих на ІХС та еутиреоз спостерігалось збільшення показників LFn% за денний і нічний періоди на фоні менших значень HFn% вдень і вночі, тоді як у хворих на ІХС з ГТ ці показники не мали суттєвих відмінностей з групою порівняння. Значення показника LF/HF, що відображає вегетативний баланс, у хворих з гіпотиреозом вірогідно нижче, ніж у групі з ІХС без патології ЩЗ (на 18,03%) та у групі з ІХС та еутиреозом (на 35,90%) в денний період, а також вірогідно нижче, ніж у групі з ІХС (на 24,00%) та у групі з еутиреозом (на 34,48%) в нічний період ( $p < 0,05$ ). При цьому у хворих з еутиреозом цей показник мав тенденцію до збільшення порівняно з хворими без патології ЩЗ.

Таким чином, показники ВСР у хворих на ІХС з гіпотиреозом характеризуються вірогідно нижчими значеннями RMSSD, pNN50, що відображає зниження загальної активності вегетативної нервової системи за рахунок її парасимпатичної складової, а зменшення VLF, LF, HF, співвідношення LF/HF підтверджує порушення ефективності регуляції серцевої діяльності з боку різних ланок ВНС. Параметри ВСР у хворих на ІХС з еутиреозом (переважання потужності LF над HF, більші значення LF/HF) відображають компенсаторне переважання симпатичного відділу ВНС зі збереженням чутливості міокарда до вегетативних впливів.

При проведенні кореляційного аналізу у хворих на ІХС із супутнім гіпотиреозом був виявлений зворотній взаємозв'язок рівня ТТГ і VLF в активний ( $r = -0,52$ ;  $p < 0,01$ ) і пасивний ( $r = -0,44$ ;  $p < 0,05$ ) періоди, ULF в активний ( $r = -0,59$ ;  $p < 0,05$ ) і пасивний ( $r = -0,46$ ;  $p < 0,05$ ) періоди, LF у пасивний період ( $r = -0,49$ ;  $p < 0,05$ ) і TP в активний період ( $r = -0,48$ ;  $p < 0,05$ ); та прямий взаємозв'язок 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. У хворих на ІХС без структурно-функціональних змін ЩЗ та з еутеріозом кореляційних взаємозв'язків рівня гормонів гіпофізарно-тиреоїдної системи і параметрів ВНС не встановлено, що підтверджує вплив гіпотиреозу на активність ланок автономної регуляції серцевого ритму.

Показники добового моніторингу ЕКГ у хворих на ІХС в залежності від наявності супутніх структурно-функціональних порушень ЩЗ представлені в табл. 3.4.

Таблиця 3.4

**Показники добового моніторингу ЕКГ у хворих на ІХС в залежності від наявності супутніх структурно-функціональних порушень ЩЗ**

Показник, одиниці виміру	1 група ІХС та ГТ (n=60)	2 група ІХС та ЕТ (n=30)	3 група ІХС (n=30)
1	4	3	2
SVE, еп/доб	75,00 (21,00; 314,00) *§	11,00 (7,00; 326,00)	17,00 (10,00; 59,00)
SVT, еп/доб	2,00 (1,50; 3,50)	1,00 (1,00; 2,00)	1,00 (1,00; 1,50)
VES, еп/доб	131,00 (55,85; 282,00) *§	41,00 (13,00; 133,04)	38,00 (2,00; 95,42)
VESSALVO, еп/доб	3,00 (2,44; 8,00)	2,00 (1,34; 3,00)	1,50 (1,00; 2,80)
2/3/4VES, еп/доб	2,50 (1,29; 4,00) *§	1,00 (1,00; 1,72)	1,00 (1,00; 1,00)
QTc, мс	389,81±20,59*§	361,15±32,46	359,16±34,26
QTc понад N, %	20,00 (11,00; 61,00)*§	16,40 (1,70; 28,00)	9,00 (2,12; 20,05)



Продовж. табл. 3.4

1	4	3	2
Тривалість депресії ST, хв/доб	4,00 (3,00; 8,00)	8,50 (5,50; 11,00)	8,00 (5,00; 8,32)
Максимальна депресія ST, мкВ	192,50 (172,00; 259,00) *§	132,00 (115,50; 158,50)	157,00 (125,00; 167,00)

Примітки:

1. \* – вірогідність різниці показників між групами хворих на ІХС з гіпотиреозом і без патології ЩЗ ( $p < 0,05$ ).

2. § – вірогідність різниці показників між групами хворих на ІХС з гіпотиреозом та еутиреозом ( $p < 0,05$ ).

За допомогою проведеного добового моніторингу ЕКГ ми оцінили прояви електричної активності серця. Проаналізовані такі показники як загальна кількість суправентрикулярних екстрасистол за добу (SVE, еп/доб), кількість епізодів суправентрикулярної тахікардії за добу (SVT, еп/доб), поодиноких вентрикулярних екстрасистол за добу (VES, еп/доб), парних вентрикулярних екстрасистол за добу (VESCOUPL, еп/доб), групових вентрикулярних екстрасистол за добу (VESALVO, еп/доб), вентрикулярних алоритмій за добу (2/3/4VES, еп/доб). Оцінювали тривалість корегованого інтервалу QT (QTc, мс) як показник електричної нестабільності міокарда та його підвищення понад норму за добу, виражене у відсотках (QTc понад N, %). Вираженість ішемії міокарда оцінювали за даними тривалості епізодів ішемії міокарда (хв/доб) та максимальної величини депресії сегменту ST (мкВ).

При аналізі даних добового моніторингу ЕКГ у хворих на ІХС з гіпотиреозом виявлена достовірно більша загальна кількість

суправентрикулярних екстрасистол (у 4,41 та 6,82 рази), поодиноких вентрикулярних екстрасистол (у 3,45 та 3,20 рази), групових вентрикулярних екстрасистол (у 2,50 та 2,50 рази), вентрикулярних алоритмій за добу (у 3,48 та 6,96 рази) у порівнянні з пацієнтами без структурно-функціональних змін ЩЗ та хворими на ІХС з еутиреозом відповідно ( $p < 0,05$ ).

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

Також у пацієнтів на ІХС з гіпотиреозом виявлена достовірно більша вираженість максимальної депресії сегмента ST за добу порівняно з пацієнтами без структурно-функціональних змін ЩЗ (на 22,61%) та хворими на ІХС з еутиреозом (на 45,83%) ( $p < 0,05$ ), при цьому за показником тривалості ішемії міокарда достовірної статистичної різниці між групами не встановлено. Зазначені показники у групах хворих на ІХС з еутиреозом та без структурно-функціональних змін ЩЗ достовірних відмінностей не мали.

Розподіл хворих на ІХС основної групи та груп порівняння залежно від наявності епізодів безбольової ішемії міокарда наведено на рис. 3.3.

Частота епізодів безбольової ішемії міокарда (БІМ) достовірно більша в групі ІХС з супутнім гіпотиреозом у порівнянні як з хворими на ІХС без супутньої патології щитоподібної залози ( $\chi^2 = 5,9$ ;  $p < 0,05$ ), так і з хворими на ІХС з супутніми структурними змінами щитоподібної залози в стані еутиреозу ( $\chi^2 = 4,08$ ;  $p < 0,05$ ).

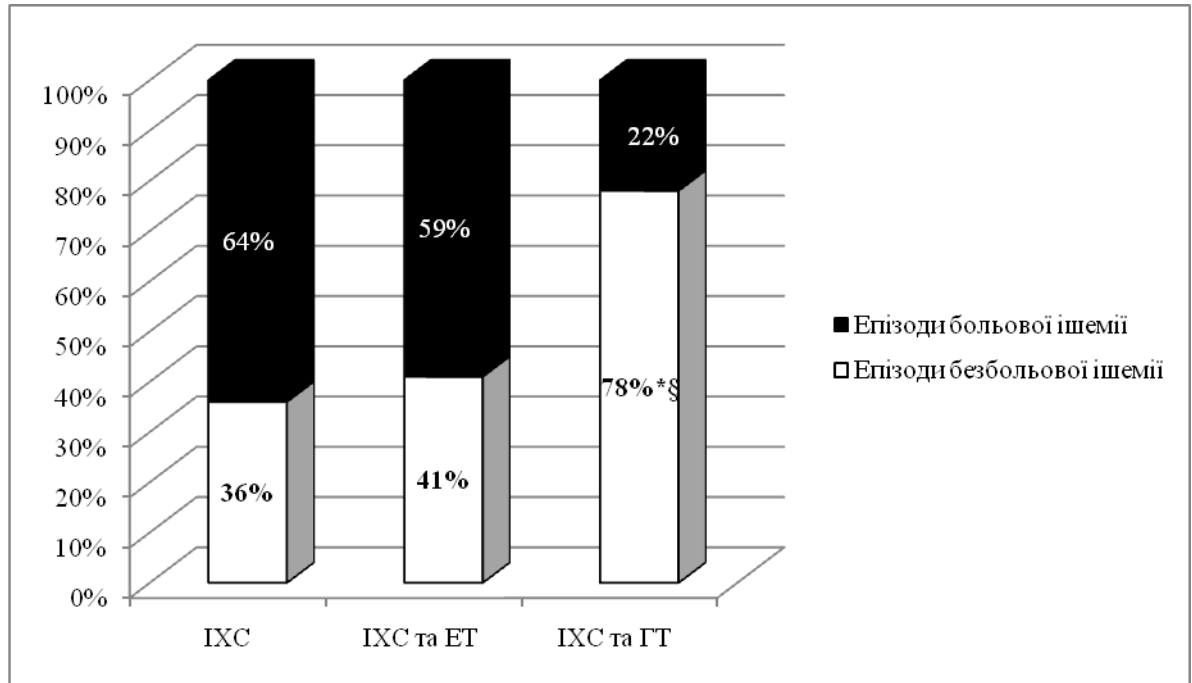


Рис. 3.3. Розподіл хворих на ІХС основної групи і груп порівняння за наявністю епізодів безбольової ішемії міокарда.

Примітки:

1. \* - вірогідність різниці показників між групами хворих на ІХС з гіпотиреозом і без патології ЩЗ ( $p < 0,05$ ).
2. § - вірогідність різниці показників між групами хворих на ІХС з гіпотиреозом та еутиреозом ( $p < 0,05$ ).

Таким чином, у хворих на ІХС з гіпо- та еутиреозом спостерігається зниження загальної активності вегетативної нервової системи переважно за рахунок потужності парасимпатичного відділу, що підтверджується зменшенням часових показників (SDNNi, RMSSD, pNN50) та HF. У хворих на ІХС з гіпотиреозом спостерігаються більш виражені порушення у вегетативному статусі порівняно з групою хворих на ІХС з еутиреозом, про що свідчить суттєве зниження спектральних показників (VLF, LF, HF), коефіцієнта симпато-парасимпатичного балансу LF/HF, а також ригідність циркадного ритму вегетативної нервової системи (зниження часових і

спектральних показників як вдень, так і вночі). Зниження варіабельності серцевого ритму у хворих на ІХС з гіпотиреозом асоціюється із суттєвим підвищенням рівня ТТГ та зниженням рівня  $T_4$  вільн. із наявністю тісних кореляційних взаємозв'язків, що демонструє вплив гормонів гіпофізарно-тиреоїдної системи на вегетативний статус у цієї категорії хворих.

Також у хворих на ІХС з гіпотиреозом відзначалося суттєве збільшення загальної кількості порушень ритму суправентрикулярного і вентрикулярного походження, збільшення тривалості корегованого інтервалу QT та підвищеного понад норму інтервалу QTc за добу, що свідчить про високий ризик раптової серцевої смерті у хворих на ІХС при наявності супутнього гіпотиреозу. При оцінці ішемічних змін у хворих на ІХС з гіпотиреозом виявлено достовірне збільшення максимальної депресії сегмента ST за добу, що вказує на більшу вираженість ішемії міокарда у цієї категорії хворих. Спостерігалось зростання кількості хворих з епізодами безбольової ішемії міокарда ЛШ.

Матеріали даного розділу опубліковані в наукових працях та викладені у доповідях [211-218].

**РОЗДІЛ 4**

**ОСОБЛИВОСТІ ІМУНОЗАПАЛЬНОЇ АКТИВАЦІЇ ТА**

**ЕНДОТЕЛІАЛЬНОЇ ДИСФУНКЦІЇ У ХВОРИХ НА ІШЕМІЧНУ**

**ХВОРОБУ СЕРЦЯ, АСОЦІЙОВАНУ З ГІПОТИРЕОЗОМ**

4.1. Активність маркерів імунного запалення та стан ендотеліальної дисфункції у хворих на ішемічну хворобу серця та гіпотиреоз

Особливості змін маркерів імунозапальної активації та дисфункції ендотелію залежно від структурно-функціонального стану ЩЗ наведено в табл. 4.1.

*Таблиця 4.1*

**Показники імунозапальної активації та дисфункції ендотелію у хворих на ІХС в залежності від наявності супутніх структурно-функціональних порушень ЩЗ**

Показник, одиниці вимірювання	Контрольна група (n=30)	1 група ІХС та ГТ (n=60)	2 група ІХС та ЕТ (n=30)	3 група ІХС (n=30)
ІТАП-1, нг/мл	17,63 (9,22; 37,4)	33,52 (21,79; 55,61)*¶§	20,62 (12,4; 24,52)	19,51 (15,38; 23,74)
ЕТ-1, пмоль/л	0,10 (0,03; 0,18)	0,33 (0,16; 0,50)*¶§	0,20 (0,13; 0,20)	0,20 (0,14; 0,24)
Неоптерин, ммоль/л	6,70 (5,87; 7,64)	13,35 (8,13; 17,48)*¶§	8,87 (8,20; 12,48)¶#	6,24 (5,74; 8,05)
ФНП-α, пг/мл	1,02 (0,78; 1,35)	1,37 (0,98; 1,5) *¶§	1,16 (0,92; 1,28)	1,08 (0,84; 1,36)
СРБ, мг/л	1 (1; 2)	5,1 (2; 10) *¶§	2 (1; 3)	2 (1; 4)

Примітки:

1. ¶ – вірогідність різниці показників порівняно зі здоровими особами ( $p < 0,05$ ).
2. \* – вірогідність різниці показників між групами хворих на ІХС з гіпотиреозом і без патології ЩЗ ( $p < 0,05$ ).
3. § – вірогідність різниці показників між групами хворих на ІХС з еутиреозом і гіпотиреозом ( $p < 0,05$ ).
4. # – вірогідність різниці показників між групами хворих на ІХС з еутиреозом і без патології ЩЗ ( $p < 0,05$ ).

У хворих на ІХС з гіпотиреозом спостерігалось достовірне ( $p < 0,05$ ) збільшення рівня інгібітора тканинного активатора плазміногену-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 з еутиреозом (на 62,56%). Аналогічну спрямованість виявлено для рівня ендотеліну-1: спостерігалось його збільшення у порівнянні зі здоровими особами (у 3,3 раза), з хворими на ІХС без структурно-функціональних змін ЩЗ (у 1,50 раза) та хворими на ІХС з еутиреозом (у 1,57 раза) ( $p < 0,05$ ). При аналізі особливостей змін маркерів імунзапальної активації у хворих на ІХС без структурно-функціональних змін ЩЗ та зі структурно-функціональними змінами ЩЗ з еутиреозом, порівняно зі здоровими особами, не виявлено вірогідних змін щодо концентрації ФНП- $\alpha$ , при цьому спостерігалась тенденція до збільшення СРБ.

У хворих на ІХС з гіпотиреозом похідні рівні неоптерину, ФНП- $\alpha$  та СРБ були достовірно більшими у порівнянні зі здоровими особами (у 1,99, 1,34 та 5,1 раза відповідно). Подібні результати відзначалися при порівнянні рівнів неоптерину, ФНП- $\alpha$  та СРБ у хворих на ІХС з гіпотиреозом із групою хворих на ІХС без структурно-функціональних змін ЩЗ: їх концентрація була у 2,14, 1,29 та 2,55 раза вище аналогічних показників відповідно ( $p < 0,05$ ).

Слід зазначити, що рівень неоптерину був підвищеним також у хворих на ішемічну хворобу серця зі структурними змінами ЩЗ та еутиреозом: 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 підвищувати ризик ускладнень атеросклерозу, прогресування ішемічної хвороби серця не тільки за рахунок розвитку ендотеліальної дисфункції, а

й стимуляції системного запалення, експресії прозапальних цитокінів, що, згідно з науковими даними, призводить до васкулярного ремоделювання і дестабілізації атеросклеротичної бляшки [150, 157, 159].

При аналізі показників імунозапальної активації в групах хворих на ІХС з патологією ЩЗ залежно від її функціонального стану спостерігалось збільшення рівнів СРБ (у 2,55 раза), ФНП- $\alpha$  (на 18,10%) та неоптерину (на 50,51%) у хворих з гіпотиреозом порівняно з пацієнтами з еутиреозом ( $p < 0,05$ ), що свідчить про виразну імунозапальну активацію у хворих на ІХС при наявності супутнього гіпотиреозу.

Отримані дані щодо взаємозв'язку імунозапальної активації і дисфункції ендотелію з гіпофункцією ЩЗ у хворих на ІХС підтверджується прямими кореляційними взаємозв'язками рівня неоптерину з ТТГ ( $r = +0,44$ ;  $p < 0,05$ ), ІТАП-1 з ТТГ ( $r = +0,54$ ;  $p < 0,05$ ), ЕТ-1 з ТТГ ( $r = +0,30$ ;  $p < 0,05$ ) та зворотнім кореляційним взаємозв'язком рівня неоптерину з концентрацією  $T_4$  вільн. ( $r = -0,34$ ;  $p < 0,05$ ), ІТАП-1 з  $T_4$  вільн. ( $r = -0,52$ ;  $p < 0,05$ ).

Таким чином, у хворих на ішемічну хворобу серця, асоційовану з гіпотиреозом, спостерігається збільшення маркерів імунозапальної активації (С-реактивного білка, ФНП- $\alpha$ ) та ендотеліальної дисфункції (ендотеліну-1, інгібітора тканинного активатора плазміногену-1) у порівнянні як з хворими на ІХС без патології ЩЗ, так і з супутніми структурними змінами ЩЗ в стані еутиреозу.

Наявність кореляційних взаємозв'язків рівнів неоптерину, інгібітора тканинного активатора плазміногену-1, ендотеліну-1 з гормонами гіпофізарно-тиреоїдної ланки свідчить про участь гіпотиреоїдної дисфункції ЩЗ в індукції імунозапальної відповіді, розвитку ендотеліальної дисфункції та прокоагулянтних змін крові при ішемічній хворобі серця.

4.2. Взаємозв'язок маркерів імунного запалення та ендотеліальної дисфункції з індикаторами кардіального ремоделювання, ектопічної активності серця, ішемічними та вегетативними порушеннями у хворих на ішемічну хворобу серця, коморбідну з гіпотиреозом

Для дослідження зв'язків маркерів імунного запалення та ендотеліальної дисфункції з клінічним перебігом, індикаторами кардіального ремоделювання, ектопічної активності серця, ішемічними та вегетативними порушеннями у хворих на ішемічну хворобу серця, коморбідну з гіпотиреозом, проведено кореляційний аналіз.

Дані про взаємозв'язок маркерів імунного запалення та ендотеліальної дисфункції з показниками ліпідного спектру у хворих на ішемічну хворобу серця із супутнім гіпотиреозом наведені в табл. 4.2.

Таблиця 4.2

**Взаємозв'язок маркерів імунного запалення та ендотеліальної дисфункції з показниками ліпідного спектру у хворих на ішемічну хворобу серця із супутнім гіпотиреозом, г**

Показник, одиниці вимірювання	ІТАП-1, нг/мл	ЕТ-1, пмоль/л	Неоптерин ммоль/л	ФНП-α, пг/мл	СРБ, мг/л
1	2	3	4	5	6
ЗХС, ммоль/л	+0,50*	+0,01	+0,39*	+0,25	+0,22
ХС ЛПНЩ, ммоль/л	+0,09	+0,23	+0,62*	+0,29	+0,07
ХС ЛПВЩ, ммоль/л	-0,53*	-0,31	-0,50*	-0,19	-0,27
ТГ, ммоль/л	+0,16	+0,06	+0,16	+0,28	+0,27
ІА	+0,18	+0,10	+0,17	+0,19	+0,08

Примітка: \* - статистично достовірний кореляційний зв'язок ( $p < 0,05$ ).



При проведенні кореляційного аналізу маркерів системного запалення та ендотеліальної дисфункції з показниками ліпідного спектру у хворих на ішемічну хворобу серця із супутнім гіпотиреозом виявлено достовірний прямий зв'язок середньої сили рівня ІТАП-1 з концентрацією ЗХС ( $r=+0,50$ ;  $p<0,05$ ) та зворотній зв'язок середньої сили з концентрацією ХС ЛПВЩ ( $r=-0,53$ ;  $p<0,05$ ). Зростання рівня неоптерину було асоційовано з підвищенням рівня ЗХС ( $r=+0,39$ ;  $p<0,05$ ), ХС ЛПНЩ ( $r=+0,62$ ;  $p<0,05$ ) та зниженням ХС ЛПВЩ ( $r=-0,50$ ;  $p<0,05$ ). Достовірного зв'язку рівнів ЕТ-1, ФНП- $\alpha$  та СРБ з показниками ліпідного спектру не встановлено.

Дані про взаємозв'язок маркерів імунного запалення та ендотеліальної дисфункції зі структурно-функціональними характеристиками серця у хворих на ішемічну хворобу серця із супутнім гіпотиреозом наведені в табл. 4.3.

Таблиця 4.3

**Взаємозв'язок маркерів імунного запалення та ендотеліальної дисфункції зі структурно-функціональними характеристиками серця у хворих на ішемічну хворобу серця із супутнім гіпотиреозом, r**

Показник, одиниці вимірювання	ІТАП-1, нг/мл	ЕТ-1, пмоль/л	Неоптери н ммоль/л	ФНП- $\alpha$ , пг/мл	СРБ, мг/л
1	2	3	4	5	6
Ао, см	-0,38	-0,02	-0,09	-0,39	-0,25
ЛП д, см	-0,17	-0,07	-0,06	-0,28	-0,24
КДР ЛШ, см	+0,50*	+0,29	+0,20	+0,54*	+0,09
КСР ЛШ, см	+0,60*	+0,10	+0,01	+0,56*	+0,06
КСО ЛШ, мл	+0,65*	-0,13	+0,06	+0,61*	+0,01
КДО ЛШ, мл	+0,52*	-0,05	+0,23	+0,59*	-0,04
КДТ ЛШ, мм.рт.ст.	+0,20	+0,15	+0,02	+0,53*	+0,44

Продовж. табл. 4.3

1	2	3	4	5	6
ІЖМ, мм рт. ст./мл	+0,36*	-0,14	+0,48*	+0,40	+0,56*
ТМШПД, см	+0,32	-0,32	+0,31	+0,45	-0,12
ТЗСЛШД, см	+0,45*	-0,03	+0,23	+0,39	-0,01
ВТС ЛШ, у.о.	+0,25	-0,09	+0,18	+0,09	-0,04
ФВ ЛШ, %	+0,09	-0,37*	-0,37*	-0,38*	-0,29
ММЛШ, г	+0,28	-0,02	+0,13	+0,08	-0,23
ІММЛЖ, г/м <sup>2</sup>	+0,18	-0,15	+0,13	+0,08	-0,22
ПШД, см	+0,30	+0,26	+0,15	+0,01	+0,13
ППД, см	+0,12	+0,36	+0,15	+0,16	-0,32
Стінка ПШД, см	+0,24	+0,18	+0,20	-0,01	-0,12
VE, м/с	-0,49*	-0,49*	-0,05	-0,48	-0,28
VA, м/с	+0,45*	+0,39	+0,03	-0,13	-0,18
VE/VA	+0,50*	+0,42	-0,14	-0,36	-0,43
IVRT, мс	+0,09	+0,55*	+0,30	-0,18	-0,01

Примітка: \* - статистично достовірний кореляційний зв'язок ( $p < 0,05$ ).

При вивченні структурно-функціональних характеристик серця у хворих на ішемічну хворобу серця із супутнім гіпотиреозом виявлено достовірний прямий кореляційний зв'язок середньої сили рівня ІТАП-1 з КДР ЛШ ( $r = +0,50$ ;  $p < 0,05$ ), КСР ЛШ ( $r = +0,60$ ;  $p < 0,05$ ), КСО ЛШ ( $r = +0,65$ ;  $p < 0,05$ ), КДО ЛШ ( $r = +0,52$ ;  $p < 0,05$ ), ТЗСЛШ ( $r = +0,45$ ;  $p < 0,05$ ), ІЖМ ( $r = +0,36$ ;  $p < 0,05$ ), VA ( $r = +0,45$ ;  $p < 0,05$ ), VE/VA ( $r = +0,50$ ;  $p < 0,05$ ); достовірний прямий зв'язок середньої сили рівня ФНП- $\alpha$  з КДР ЛШ ( $r = +0,54$ ;  $p < 0,05$ ), КСР ЛШ ( $r = +0,56$ ;  $p < 0,05$ ), КСО ЛШ ( $r = +0,61$ ;  $p < 0,05$ ), КДО ЛШ ( $r = +0,59$ ;  $p < 0,05$ ), КДТ ЛШ ( $r = +0,53$ ;  $p < 0,05$ ); достовірний прямий зв'язок середньої сили рівня СРБ з діаметром аорти (Ao) ( $r = +0,45$ ;  $p < 0,05$ ) та ІЖМ ЛШ ( $r = +0,56$ ;  $p < 0,05$ ); достовірний від'ємний зв'язок рівня

неоптерину ( $r=-0,37$ ;  $p<0,05$ ), ФНП- $\alpha$  ( $r=-0,38$ ;  $p<0,05$ ) та ET-1 ( $r=-0,37$ ;  $p<0,05$ ) з ФВ ЛШ, а також рівня ІТАП з VE ( $r=-0,49$ ;  $p<0,05$ ).

Дані про взаємозв'язок імунного запалення та ендотеліальної дисфункції з показниками варіабельності серцевого ритму у хворих на ішемічну хворобу серця із супутнім гіпотиреозом наведені в табл. 4.4.

Таблиця 4.4

**Взаємозв'язок маркерів імунного запалення та ендотеліальної дисфункції з показниками варіабельності серцевого ритму у хворих на ішемічну хворобу серця із супутнім гіпотиреозом, r**

Показник, одиниці вимірювання	ІТАП-1, нг/мл	ET-1, пмоль/л	Неоптерин ммоль/л	ФНП- $\alpha$ , пг/мл	СРБ, мг/л
1	2	3	4	5	6
Активний період					
SDNNi, мс	-0,32	-0,38	-0,39*	-0,16	-0,06
RMSSD, мс	+0,26	-0,28	+0,20	-0,17	+0,27
pNN50, %	+0,23	-0,28	+0,25	-0,21	+0,28
TP, мс <sup>2</sup>	+0,33	-0,35	+0,38	-0,20	-0,11
ULF, мс <sup>2</sup>	-0,26	-0,30	-0,42*	-0,20	-0,19
VLF, мс <sup>2</sup>	+0,30	-0,23	+0,21	-0,08	-0,18
LF, мс <sup>2</sup>	+0,35	-0,30	+0,24	-0,19	-0,10
LFn, %	-0,22	+0,14	+0,02	+0,05	-0,14
HF, мс <sup>2</sup>	+0,33	-0,27	+0,04	-0,04	-0,09
HFn, %	+0,31	-0,12	+0,02	-1,11	-0,02
LF/HF	-0,24	+0,20	+0,04	-0,08	-0,05
Пасивний період					
SDNNi, мс	-0,15	-0,41*	-0,54*	-0,10	-0,06
RMSSD, мс	+0,14	-0,31	+0,25	-0,15	+0,16

Продовж. табл. 4.4

1	2	3	4	5	6
pNN50, %	-0,30	-0,31	-0,40*	-0,20	-0,11
TP, мс <sup>2</sup>	-0,30	-0,39	-0,46*	-0,23	+0,03
ULF, мс <sup>2</sup>	-0,18	-0,12	-0,54*	-0,21	+0,06
VLF, мс <sup>2</sup>	-0,14	-0,39	-0,46*	-0,20	-0,07
LF, мс <sup>2</sup>	-0,27	-0,40*	-0,46*	-0,24	-0,16
LFn, %	-0,12	+0,08	+0,03	-0,14	-0,39
HF, мс <sup>2</sup>	+0,24	-0,35	+0,33	-0,10	+0,01
HFn, %	+0,12	-0,07	+0,04	+0,12	+0,38
LF/HF	+0,03	+0,05	+0,15	+0,11	-0,31

Примітка: \* - статистично достовірний кореляційний зв'язок ( $p < 0,05$ ).

Вивчення взаємозв'язку варіабельності серцевого ритму у хворих на ішемічну хворобу серця із супутнім гіпотиреозом показало, що рівень ендотеліну негативно з середньою силою корелював із SDNNi ( $r = -0,41$ ;  $p < 0,05$ ) у пасивний період та LF ( $r = -0,40$ ;  $p < 0,05$ ) у пасивний період; рівень неоптерину негативно з середньою силою корелював із SDNNi ( $r = -0,40$ ;  $p < 0,05$ ) в активний і пасивний ( $r = -0,54$ ;  $p < 0,05$ ) періоди, ULF ( $r = -0,42$ ;  $p < 0,05$ ) в активний і пасивний ( $r = -0,54$ ;  $p < 0,05$ ) періоди, pNN50 ( $r = -0,40$ ;  $p < 0,05$ ) у пасивний період, TP ( $r = -0,46$ ;  $p < 0,05$ ) у пасивний період, VLF ( $r = -0,46$ ;  $p < 0,05$ ) у пасивний період, LF ( $r = -0,46$ ;  $p < 0,05$ ) у пасивний період. Рівні ІТАП-1, ET-1 та СРБ достовірних кореляційних зв'язків з показниками варіабельності серцевого ритму не мали.

Дані про взаємозв'язок маркерів імунного запалення та ендотеліальної дисфункції з проявами ектопічної активності серця та ішемічними змінами міокарда у хворих на ішемічну хворобу серця із супутнім гіпотиреозом наведені в табл. 4.5.

Таблиця 4.5

**Взаємозв'язок маркерів імунного запалення та ендотеліальної дисфункції з проявами ектопічної активності серця та ішемічними змінами міокарда у хворих на ішемічну хворобу серця із супутнім гіпотиреозом, г**

Показник, одиниці вимірювання	ІТАП-1, нг/мл	ЕТ-1, пмоль/л	Неоптерин ммоль/л	ФНП-α, пг/мл	СРБ, мг/л
1	2	3	4	5	6
SVE, еп/добу	+0,46*	-0,28	+0,05	+0,11	+0,46*
SVT, еп/добу	+0,40*	+0,59*	+0,31	+0,38*	-0,50
VES, еп/добу	-0,07	+0,03	+0,17	+0,45*	-0,04
VESCOUPL, еп/добу	+0,37	+0,54*	+0,36	+0,49*	+0,04
VESSALVO, еп/добу	+0,42	-0,20	-0,09	+0,21	+0,22
2/3/4VES, еп/добу	+0,23	-0,12	-0,64	+0,41	-0,42
QTc, мс	-0,02	-0,23	+0,43*	-0,07	+0,33*
QTc понад N, %	-0,35	-0,30	+0,14	-0,02	-0,24
Тривалість депресії ST, хв/добу	+0,46*	-0,43	+0,31	+0,42*	+0,30
Максимальна депресія ST, мкВ	+0,12	+0,38	+0,59	+0,06	+0,46

Примітка: \* - статистично достовірний кореляційний зв'язок ( $p < 0,05$ ).

Вивчення зв'язку маркерів імунного запалення та ендотеліальної дисфункції з проявами ектопічної активності серця та ішемічними змінами міокарда у хворих на ішемічну хворобу серця із супутнім гіпотиреозом дозволило встановити наявність позитивного зв'язку середньої сили рівня

ІТАП-1 із загальною кількістю епізодів суправентрикулярних екстрасистол (SVE) ( $r=+0,46$ ;  $p<0,05$ ), тривалістю епізодів ішемії міокарда ( $r=+0,46$ ;  $p<0,05$ ); прямого зв'язку середньої сили рівня СРБ із загальною кількістю епізодів суправентрикулярних екстрасистол і тривалістю QTc ( $r=+0,33$ ;  $p<0,05$ ); позитивного зв'язку рівня ФНП- $\alpha$  з тривалістю епізодів ішемії міокарда ( $r=+0,42$ ;  $p<0,05$ ), кількістю епізодів надшлуночкових тахікардій ( $r=+0,38$ ;  $p<0,05$ ), SVE ( $r=+0,45$ ;  $p<0,05$ ) та парних шлуночкових екстрасистол (VESCOUPL) ( $r=+0,49$ ;  $p<0,05$ ); позитивного зв'язку рівня неоптерину з тривалістю QTc ( $r=+0,43$ ;  $p<0,05$ ). Достовірного зв'язку ET-1 з проявами ектопічної активності серця та ішемічними змінами міокарда не виявлено.

Таким чином, встановлено наявність кореляційних зв'язків маркерів імунного запалення та ендотеліальної дисфункції з індикаторами кардіального ремоделювання, ектопічної активності серця, ішемічними і вегетативними порушеннями у хворих на ішемічну хворобу серця, коморбідну з гіпотиреозом. Найбільший взаємозв'язок зі зниженням глобальної скорочувальної функції серця мало зростання рівня неоптерину, ФНП- $\alpha$  та ET-1. Стан діастолічної функції, релаксації та жорсткості міокарда найбільше асоціювався з концентрацією СРБ. Показники ВСР найбільш суттєво пов'язані з рівнем неоптерину і концентрацією ET-1. Збільшення рівня ЗХС мало прямий зв'язок зі зростанням концентрації неоптерину та ІТАП-1.

4.3. Когнітивне моделювання взаємозв'язків маркерів імунного запалення та ендотеліальної дисфункції з індикаторами кардіального ремоделювання, ектопічної активності серця, вегетативних порушень у хворих на ішемічну хворобу серця, коморбідну з гіпотиреозом

Враховуючи складний патогенез ішемічної хвороби серця, велику кількість чинників, які впливають на її перебіг, коморбідність з багатьма захворюваннями, у тому числі з гіпотиреозом, для визначення впливу

імунного запалення та ендотеліальної дисфункції на перебіг ІХС у пацієнтів з гіпотиреозом доцільним є використання методу когнітивного моделювання [215]. Розробка когнітивної моделі дозволить виділити основні чинники, які впливають на перебіг ішемічної хвороби серця, асоційованої з гіпотиреозом, оцінити їх вплив з метою вибору адекватної терапії означеної категорії хворих. Побудова когнітивної моделі здійснюється у декілька етапів. На першому етапі визначаються важливі з точки зору досліджуваної проблеми чинники. Так, в результаті кореляційного аналізу було виділено такі чинники: рівні  $T_4$  вільн., неоптерину, СРБ, ІТАП-1, ЕТ-1, ФНП- $\alpha$ , ЗХС, значення SDNNi пас., ФВ ЛШ, ІММЛШ,  $V_e/V_a$ , ІЖМ, QTc.

На другому етапі побудови когнітивної моделі впливу чинників на перебіг ІХС у хворих з гіпотиреозом, необхідно сформувати дуги графу, тобто встановити зв'язки між вершинами ( $w$ ) і графічно відобразити отриманий орієнтований граф.

На третьому етапі необхідно зважити вершини і дуги графу [215]. Для встановлення наявності зв'язку між означеними чинниками проведено парний регресійний аналіз за таких умов: перша - залежність між показниками лінійна, друга - на результуючий показник впливають не тільки обрані чинники, тобто лінійні регресійні моделі містять вільний член, який показує вплив інших, не врахованих в моделях чинників. Далі представлено моделі, які включають в себе лише статистично значущі змінні. Так, модель залежності концентрації ІТАП-1 від рівня  $T_4$  вільн. має вигляд:

$$w_6 = -2,04w_1 \quad (4.1),$$

де  $w_6$  - рівень ІТАП-1;

$w_1$  - рівень  $T_4$  вільн.

Модель (4.1) за коефіцієнтом детермінації ( $R^2=0,39$ ) описує 39 % вхідних даних, тобто має невисоку якість, але з імовірністю 95 % є

статистично значущою, оскільки розрахункове значення критерію Фішера ( $F_{\text{розрах.}}=8,16$ ) більше за критичне ( $F_{\text{крит.}}(0,05;1;22)=4,30$ ). З аналізу моделі випливає: рівень ІТАП-1 залежить від рівня  $T_4$  вільн. Так, при зменшенні  $T_4$  вільн. на 1 пмоль/л концентрація ІТАП-1 збільшиться на 2,04 нг/мл.

Модель залежності концентрації неоптерину від рівня  $T_4$  вільн. має вигляд:

$$w_4 = -0,91w_1 \quad (4.2),$$

де  $w_4$  – рівень неоптерину;

$w_1$  - рівень  $T_4$  вільн.

Модель (4.2) за коефіцієнтом детермінації ( $R^2=0,61$ ) описує 61 % вхідних даних, тобто є якісною, з імовірністю 95 % є статистично значущою, оскільки розрахункове значення критерію Фішера ( $F_{\text{розрах.}}=35,79$ ) більше за критичне ( $F_{\text{крит.}}(0,05;1;23)=4,27$ ). З аналізу моделі випливає: рівень неоптерину залежить від рівня  $T_4$  вільн. Так, при зменшенні  $T_4$  вільн. на 1 пмоль/л концентрація неоптерину збільшиться на 0,91 ммоль/л.

Модель залежності концентрації загального холестерину від рівня  $T_4$  вільн. має вигляд:

$$w_5 = -0,40w_1 \quad (4.3),$$

де  $w_5$  – рівень ЗХС;

$w_1$  - рівень  $T_4$  вільн.

Модель (4.3) за коефіцієнтом детермінації ( $R^2=0,75$ ) описує 75 % вхідних даних, тобто є якісною, з імовірністю 95 % є статистично значущою, оскільки розрахункове значення критерію Фішера ( $F_{\text{розрах.}}=35,79$ ) більше за критичне ( $F_{\text{крит.}}(0,05;1;23)=4,27$ ). При зменшенні  $T_4$  вільн. на 1 пмоль/л концентрація ЗХС збільшиться на 0,40 ммоль/л.

Модель залежності індексу маси міокарда лівого шлуночка від рівня



$T_4$  вільн. має вигляд:

$$w_2 = -1,63w_1 \quad (4.4),$$

де  $w_2$  – ІММ ЛШ;

$w_1$  - рівень  $T_4$  вільн.

Модель (4.4) за коефіцієнтом детермінації ( $R^2=0,77$ ) описує 77 % вхідних даних, є якісною, з імовірністю 95 % є статистично значущою, оскільки розрахункове значення критерію Фішера ( $F_{\text{розрах.}}=81,15$ ) більше за критичне ( $F_{\text{крит.}}(0,05;1;24)=4,27$ ). При зменшенні  $T_4$  вільн. на 1 пмоль/л ІММ ЛШ збільшиться на 1,63 г/м<sup>2</sup>.

Модель залежності  $Ve/Va$  від рівня  $T_4$  вільн. має вигляд:

$$w_7 = 0,05w_1 \quad (4.5),$$

де  $w_7$  –  $Ve/Va$ ;

$w_1$  - рівень  $T_4$  вільн.

Модель (4.5) за коефіцієнтом детермінації ( $R^2=0,86$ ) описує 86 % вхідних даних, тобто є якісною, і з імовірністю 95 % є статистично значущою, оскільки розрахункове значення критерію Фішера ( $F_{\text{розрах.}}=116,25$ ) більше за критичне ( $F_{\text{крит.}}(0,05;1;19)=4,28$ ). При зменшенні  $T_4$  вільн. на 1 пмоль/л  $Ve/Va$  зменшиться на 0,05.

Модель залежності SDNNi пас. від рівня  $T_4$  вільн. має вигляд:

$$w_3 = 4,82w_1 \quad (4.6),$$

де  $w_3$  – SDNNi пас;

$w_1$  - рівень  $T_4$  вільн.

Модель (4.6) за коефіцієнтом детермінації ( $R^2=0,78$ ) описує 78 % вхідних даних, тобто є якісною, і з імовірністю 95 % є статистично значущою, оскільки розрахункове значення критерію Фішера

( $F_{\text{розрах.}}=77,18$ ) більше за критичне ( $F_{\text{крит.}}(0,05;1;22)=4,30$ ). При зменшенні  $T_4$  вільн. на 1 пмоль/л SDNNi пас. зменшиться на 4,82 мс.

Модель залежності SDNNi пас. від неоптерину має вигляд:

$$w_3 = -3,46w_4 \quad (4.7),$$

де  $w_3$  – SDNNi пас.;

$w_4$  – рівень неоптерину.

Модель (4.7) за коефіцієнтом детермінації ( $R^2=0,84$ ) описує 84 % вхідних даних, є якісною, і з імовірністю 95 % є статистично значущою, оскільки розрахункове значення критерію Фішера ( $F_{\text{розрах.}}=57,26$ ) більше за критичне ( $F_{\text{крит.}}(0,05;1;11)=4,84$ ). При збільшенні неоптерину на 1 ммоль/л SDNNi пас. зменшиться на 3,46 мс.

Модель залежності SDNNi пас. від ET-1 має вигляд:

$$w_3 = 66,39 - 35,61w_8 \quad (4.8),$$

де  $w_3$  – SDNNi пас.;

$w_8$  – рівень ET-1.

Якість моделі (4.8) невисока ( $R^2=0,31$ ), але модель є статистично значущою з імовірністю 95 %, оскільки розрахункове значення критерію Фішера ( $F_{\text{розрах.}}=13,73$ ) більше за критичне ( $F_{\text{крит.}}(0,05;1;22)=4,41$ ). При збільшенні ET-1 на 1 пмоль/л SDNNi пас. зменшиться на 35,61 мс.

Модель залежності ФВ ЛШ від рівня неоптерину має вигляд:

$$w_9 = -2,73w_4 \quad (4.9),$$

де  $w_9$  – ФВ ЛШ;

$w_4$  - рівень неоптерину.

Модель (4.9) за коефіцієнтом детермінації ( $R^2=0,75$ ) описує 75 % вхідних даних, є якісною, і з імовірністю 95 % є статистично значущою,

оскільки розрахункове значення критерію Фішера ( $F_{\text{розрах.}}=53,97$ ) більше за критичне ( $F_{\text{крит.}}(0,05;1;22)=4,41$ ). При збільшенні неоптерину на 1 ммоль/л ФВ ЛШ зменшиться на 2,73 %.

Модель залежності ФВ ЛШ від рівня ЕТ-1 має вигляд:

$$w_9=55,91-11,48w_8 \quad (4.10),$$

де  $w_9$  – ФВ ЛШ;

$w_8$  - рівень ЕТ-1.

Якість моделі (4.10) невисока ( $R^2=0,33$ ), але модель є статистично значущою з імовірністю 95 %, оскільки ( $F_{\text{розрах.}}=37,03$ ) більше за критичне ( $F_{\text{крит.}}(0,05;1;22)=4,41$ ). При збільшенні ЕТ-1 на 1 пмоль/л ФВ ЛШ зменшиться на 11,48%.

Модель залежності ФВ ЛШ від рівня ФНП- $\alpha$  має вигляд:

$$w_9=52,89-0,75w_{10} \quad (4.11),$$

де  $w_9$  – ФВ ЛШ;

$w_{10}$  - рівень ФНП- $\alpha$ .

Якість моделі (4.11) невисока ( $R^2=0,27$ ), але модель є статистично значущою з імовірністю 95 %, оскільки ( $F_{\text{розрах.}}=23,72$ ) більше за критичне ( $F_{\text{крит.}}(0,05;1;17)=4,45$ ). При збільшенні ФНП- $\alpha$  на 1 пг/мл ФВ ЛШ зменшиться на 0,75%.

Модель залежності концентрації СРБ від рівня ФНП- $\alpha$  має вигляд:

$$w_{12}=3,06w_{10} \quad (4.12),$$

де  $w_{12}$  – рівень СРБ;

$w_{10}$  - рівень ФНП- $\alpha$ .

Якість моделі (4.12) невисока ( $R^2=0,59$ ), але модель є статистично значущою з імовірністю 95 %, оскільки ( $F_{\text{розрах.}}=36,87$ ) більше за критичне

( $F_{\text{крит.}}(0,05;1;26)=4,23$ ). При збільшенні ФНП- $\alpha$  на 1 пг/мл рівень СРБ збільшиться на 3,06 мг/л.

Модель залежності рівня ФНП- $\alpha$  від концентрації неоптерину має вигляд:

$$w_{10}=0,08w_4 \quad (4.13),$$

де  $w_{10}$  – рівень ФНП- $\alpha$ ;

$w_4$  - рівень неоптерину.

Модель (4.13) є якісною ( $R^2=0,65$ ) і статистично значущою ( $p<0,05$ ), оскільки ( $F_{\text{розрах.}}=48,22$ ) більше за критичне ( $F_{\text{крит.}}(0,05;1;26)=4,23$ ). При збільшенні неоптерину на 1 ммоль/л рівень ФНП- $\alpha$  збільшиться на 0,08 пг/мл.

Модель залежності рівня ІТАП-1 від концентрації ФНП- $\alpha$  має вигляд:

$$w_6=21,78w_{10} \quad (4.14),$$

де  $w_6$  – рівень ІТАП-1;

$w_{10}$  - рівень ФНП- $\alpha$ .

Модель (4.14) є якісною ( $R^2=0,71$ ) і статистично значущою ( $p<0,05$ ), оскільки ( $F_{\text{розрах.}}=62,36$ ) більше за критичне ( $F_{\text{крит.}}(0,05;1;26)=4,23$ ). При збільшенні ФНП- $\alpha$  на 1 пг/мл рівень ІТАП -1 збільшиться на 21,78 нг/мл.

Модель залежності рівня ЕТ-1 від концентрації неоптерину має вигляд:

$$w_8=0,02w_4 \quad (4.15),$$

де  $w_8$  – рівень ЕТ-1;

$w_4$  - рівень неоптерину.

Якість моделі (4.15) невисока ( $R^2=0,38$ ), але модель є статистично значущою ( $p<0,05$ ), оскільки ( $F_{\text{розрах.}}=15,76$ ) більше за критичне ( $F_{\text{крит.}}(0,05;1;26)=4,23$ ). При збільшенні неоптерину на 1 ммоль/л рівень ЕТ-1 збільшиться на 0,02 ммоль/л.

Модель залежності рівня ЗХС від концентрації неоптерину має вигляд:

$$w_5=0,33w_4 \quad (4.16),$$

де  $w_5$  – рівень ЗХС;

$w_4$  - рівень неоптерину.

Модель (4.16) є якісною ( $R^2=0,79$ ) і статистично значущою ( $p<0,05$ ), оскільки ( $F_{\text{розрах.}}=4,37$ ) більше за критичне ( $F_{\text{крит.}}(0,05;1;26)=4,23$ ). При збільшенні неоптерину на 1 ммоль/л рівень ЗХС збільшиться на 0,33 ммоль/л.

Модель залежності рівня ЗХС від концентрації ІТАП-1 має вигляд:

$$w_5=4,84+0,03w_6 \quad (4.17),$$

де  $w_5$  – рівень ЗХС;

$w_6$  - рівень ІТАП-1.

Якість моделі (4.17) невисока ( $R^2=0,26$ ), але модель є статистично значущою ( $p<0,05$ ), оскільки ( $F_{\text{розрах.}}=7,96$ ) більше за критичне ( $F_{\text{крит.}}(0,05;1;26)=4,23$ ). При збільшенні ІТАП-1 на 1 нг/мл рівень ЗХС збільшиться на 0,03 ммоль/л.

Модель залежності ІЖМ від концентрації СРБ має вигляд:

$$w_{13}=0,19+0,01w_{12} \quad (4.18),$$

де  $w_{13}$  – ІЖМ;

$w_{12}$  - рівень СРБ.

Якість моделі (4.18) невисока ( $R^2=0,30$ ), але модель є статистично значущою ( $p<0,05$ ), оскільки ( $F_{\text{розрах.}}=34,51$ ) більше за критичне ( $F_{\text{крит.}}(0,05;1;11)=4,84$ ). При збільшенні СРБ на 1 мг/л ІЖМ збільшиться на 0,01 мм рт. ст./мл.

Модель залежності QTc від концентрації СРБ має вигляд:

$$w_{11}=54,45w_{12} \quad (4.19),$$

де  $w_{11}$  – QTc;

$w_{12}$  – рівень СРБ.

Якість моделі (4.19) висока ( $R^2=0,73$ ), модель є статистично значущою ( $p<0,05$ ), оскільки ( $F_{\text{розрах.}}=49,38$ ) більше за критичне ( $F_{\text{крит.}}(0,05;1;18)=4,41$ ). При збільшенні СРБ на 1 мг/л QTc збільшиться на 55,45 мс.

Модель залежності QTc від рівня неоптерину має вигляд:

$$w_{11}=21,07w_4 \quad (4.20),$$

де  $w_{11}$  – QTc;

$w_4$  – рівень неоптерину.

Якість моделі (4.20) невисока ( $R^2=0,36$ ), але модель є статистично значущою ( $p<0,05$ ), оскільки ( $F_{\text{розрах.}}=55,35$ ) більше за критичне ( $F_{\text{крит.}}(0,05;1;18)=4,41$ ). При збільшенні неоптерину на 1 ммоль/л QTc збільшиться на 21,07 мс.

Модель взаємозв'язків маркерів імунного запалення та ендотеліальної дисфункції з індикаторами кардіального ремоделювання, ектопічної активності серця, вегетативних порушень у хворих на ішемічну хворобу серця, коморбідну з гіпотиреозом представлено на рис. 4.1.

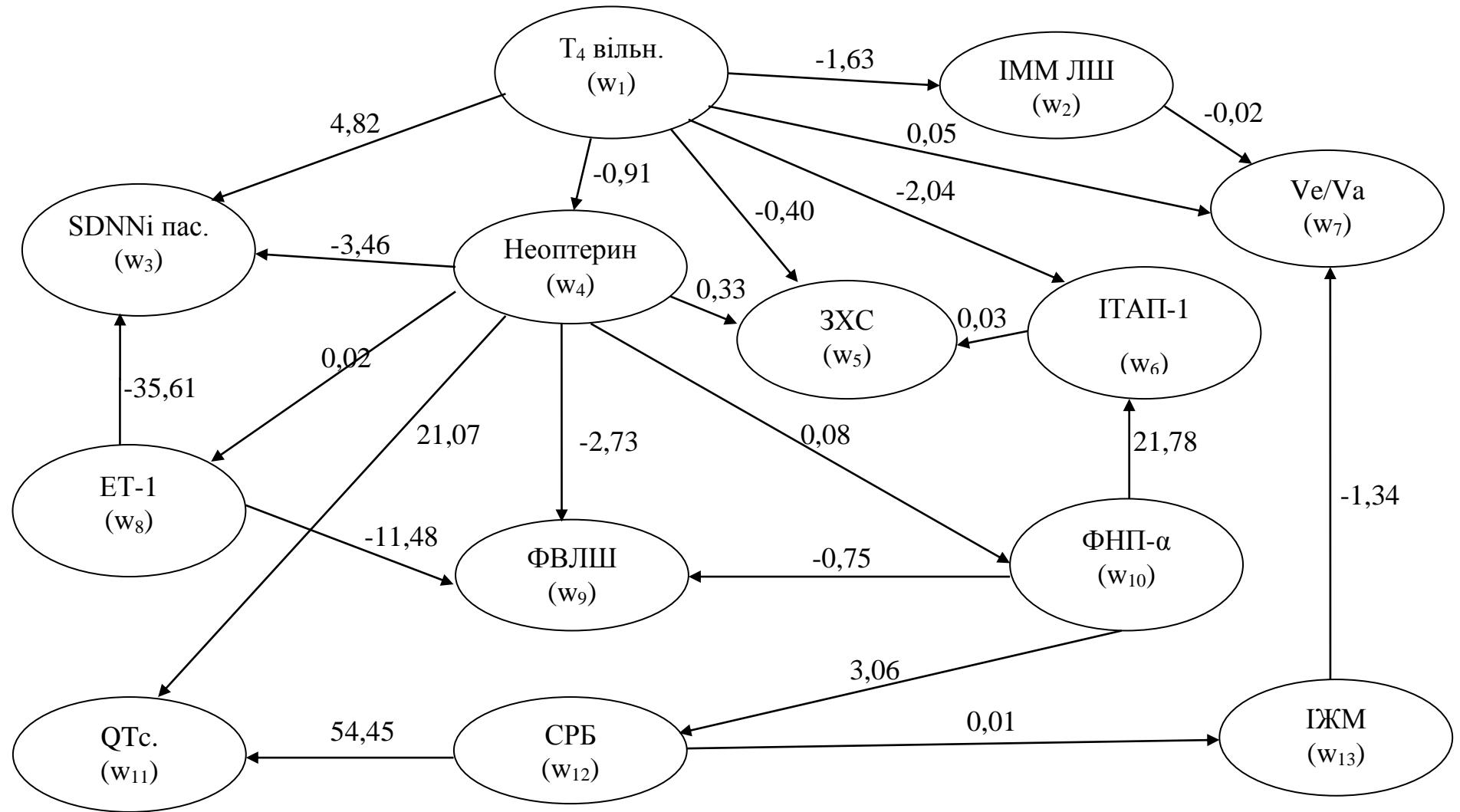


Рис. 4.1. Когнітивна модель взаємозв'язків маркерів імунного запалення та ендотеліальної дисфункції з індикаторами кардіального ремоделювання, ектопічної активності серця, вегетативних порушень у хворих на ішемічну хворобу серця, коморбідну з гіпотиреозом.

Таким чином, регресійний аналіз підтвердив найбільш суттєві кореляційні зв'язки між маркерами імунного запалення та ендотеліальної дисфункції з індикаторами систолічної і діастолічної дисфункції серця, вегетативних порушень, аритмічних ускладнень, ішемічних змін міокарда та встановив спрямованість цих зв'язків, а також дозволив побудувати когнітивну модель перебігу ішемічної хвороби серця у хворих з гіпотиреозом, де рівень  $T_4$  вільн. виступив зв'язуючою ланкою.

Матеріали даного розділу опубліковані в наукових працях і викладені у доповідях [219-223].



## РОЗДІЛ 5

### ОЦІНКА КЛІНІЧНОЇ ЕФЕКТИВНОСТІ ВИКОРИСТАННЯ КВЕРЦЕТИНУ НА ТЛІ БАЗИСНОЇ ТЕРАПІЇ У ХВОРИХ НА ІШЕМІЧНУ ХВОРОБУ СЕРЦЯ, КОМОРБІДНУ З ГІПОТИРЕОЗОМ

5.1. Вплив кверцетину на показники структурно-функціонального стану серця, варіабельності серцевого ритму та електричної активності міокарда у хворих на ішемічну хворобу серця, коморбідну з гіпотиреозом

Динаміка структурно-функціональних показників серця у хворих на ІХС з ГТ під впливом терапії кверцетином представлена в табл. 5.1.

*Таблиця 5.1*

#### Динаміка структурно-функціональних показників серця у хворих на ІХС з ГТ під впливом терапії кверцетином

Показник, одиниці вимірювання	Базисна терапія (n=34) 1 підгрупа		Базисна терапія із включенням кверцетину (n=26) 2 підгрупа	
	До початку лікування	Через 3 місяці	До початку лікування	Через 3 місяці
1	2	3	4	5
Ао, см	3,22±0,09	3,21±0,09	3,28±0,06	3,28±0,05
ЛП д, см	3,67±0,12	3,61±0,14	3,81±0,10	3,79±0,11
КДР ЛШ, см	4,97±0,12	4,89±0,12	4,73±0,10	4,59±0,08
КСР ЛШ, см	3,30 (3,15; 3,44)	3,27 (3,10; 3,52)	3,20 (2,90; 3,30)	3,10 (2,90; 3,20)
КСО ЛШ, мл	44,13 (39,43; 48,63)	43,17 (37,92; 51,48)	40,96 (32,21; 44,13)	37,92 (32,21; 40,96)

Продовж. табл. 5.1

1	2	3	4	5
КДО ЛШ, мл	112,81 (97,34; 131,82)	110,61 (94,22; 126,17)	104,94 (87,69; 112,81)	97,34 (83,07; 107,52)
КДТ ЛШ, мм.рт.ст.	20,47 (12,52; 22,38)	19,52 (12,68; 22,38)	22,52 (20,59; 25,61)	18,56 (17,44; 19,12)
ІЖМ, мм рт. ст./мл	0,16±0,02	0,17±0,02	0,23±0,03	0,18±0,01*
ТМШПД, см	1,24 (1,20; 1,37)	1,23 (1,20; 1,40)	1,20 (1,00; 1,32)	1,20 (1,10; 1,34)
ТЗСЛШД, см	1,21 (1,14; 1,30)	1,20 (1,14; 1,40)	1,22 (1,10; 1,30)	1,20 (1,10; 1,30)
ВТС ЛШ, у.о.	0,51 (0,46; 0,55)	0,53 (0,47; 0,57)	0,51 (0,46; 0,56)	0,53 (0,49; 0,54)
ФВ ЛШ, %	54,49±1,60	52,36±3,06	50,90±2,34	51,00±2,22
ММЛШ, г	225,13±12,81	226,43±11,50	225,85±11,36	223,50±21,59
ІММЛЖ, г/м <sup>2</sup>	120,40 (96,60; 142,25)	121,00 (99,00; 137,00)	122,00 (105,00; 153,60)	122,00 (107,00; 154,00)
ПШД, см	2,15 (1,85; 3,00)	2,15 (1,80; 3,00)	1,90 (1,80; 2,60)	1,95 (1,80; 2,60)
ППД, см	3,70 (3,40; 3,80)	3,70 (3,30; 3,80)	3,65 (3,60; 3,85)	3,60 (3,20; 3,90)
Стінка ПШД, см	0,46 (0,46; 0,48)	0,46 (0,46; 0,48)	0,46 (0,38; 0,50)	0,45 (0,37; 0,49)

Примітка: \* – вірогідність різниці показників порівняно з початковим рівнем ( $p < 0,05$ ).

У хворих на ІХС із супутнім гіпотиреозом, які на тлі базисної терапії отримували кверцетин за означеною вище схемою, було проведено ехокардіоскопію в динаміці спостереження через 3 місяці.

При вивченні особливостей структурно-функціональних показників серця було виявлено зменшення ІЖМ на 27,78% ( $p < 0,05$ ), тоді як КДР ЛШ, КДО ЛШ, КДТ ЛШ мали тенденцію до зниження.

Через 3 місяці у групі хворих з базисною терапією структурно-функціональні показники серця достовірно не змінилися.

Динаміку показників трансмітрального кровотоку у хворих на ІХС з ГТ під впливом терапії кверцетином наведено в табл. 5.2.

Таблиця 5.2

**Динаміка показників трансмітрального кровотоку у хворих на ІХС з ГТ під впливом терапії кверцетином**

Показник, одиниці вимірювання	Базисна терапія (n=34)		Базисна терапія із включенням кверцетину (n=26)	
	До початку лікування	Через 3 місяці	До початку лікування	Через 3 місяці
Ve, м/с	63,00 (54,00; 83,00)	64,00 (54,00; 84,00)	61,89 (51,00; 76,00)	64,00 (59,00; 81,00) *
Va, м/с	76,00 (62,00; 80,00)	76,00 (59,00; 79,00)	85,00 (62,00; 94,00)	72,00 (62,00; 82,00) *
Ve/Va	0,78 (0,71; 1,32)	0,82 (0,71; 0,30)	0,68 (0,62; 0,77)	0,87 (0,84; 0,92) *
IVRT, мс	117,00±2,92	115,80±2,28	111,29±4,69	100,00±4,14*

Примітка: \* – вірогідність різниці показників порівняно з початковим рівнем ( $p < 0,05$ ).

При аналізі показників трансмітрального кровотоку відзначалося достовірне збільшення максимальної швидкості раннього діастолічного наповнення (на 3,41%), зменшення максимальної швидкості наповнення ЛШ під час систоли лівого передсердя (на 18,06%) та збільшення їх співвідношення (на 27,94%) ( $p < 0,05$ ). Також спостерігалось зменшення часу ізоволюметричного розслаблення (на 11,29%) ( $p < 0,05$ ). Виявлені

зміни свідчать про позитивний вплив кверцетину у складі базисної терапії ІХС на стан діастолічної функції ЛШ.

Динаміка показників варіабельності серцевого ритму у хворих на ІХС з ГТ під впливом терапії кверцетином наведена в табл. 5.3.

Таблиця 5.3

**Динаміка показників варіабельності серцевого ритму у хворих на ІХС з ГТ під впливом терапії кверцетином**

Показник, одиниці вимірюва ння	Базисна терапія (n=34)		Базисна терапія із включенням кверцетину (n=26)	
	До початку лікування	Через 3 місяці	До початку лікування	Через 3 місяці
1	2	3	4	5
<b>Активний період</b>				
SDNNi, мс	42,00 (35,00; 49,3)	39,00 (31,00; 44,3)	50,50 (44,30; 63,00)	43,50 (40,30; 61,00)
RMSSD, мс	22,00 (17,00; 29,00)	18,00 (16,00; 25,00)	21,40 (15,00; 31,00)	24,50 (16,00; 33,00)
pNN50, %	2,80 (1,20; 8,00)	2,46 (1,15; 7,20)	2,55 (1,00; 8,90)	2,67 (1,12; 8,00)
TP, мс <sup>2</sup>	1717,00 (1210,00; 2388,00)	1547,00 (1167,00; 2288,00)	2486,00 (2464,00; 2970,00)	2234,00 (2147,00; 2812,00)
ULF, мс <sup>2</sup>	457,00 (352,00; 668,00)	432,00 (322,00; 596,00)	766,00 (613,00; 894,00)	742,00 (590,00; 784,00)
VLF, мс <sup>2</sup>	733,00 (582,00; 984,00)	712,00 (544,0; 927,0)	1163,00 (900,0; 1230,0)	1057,00 (893,00; 1130,00)
LF, мс <sup>2</sup>	296,00 (220,00; 557,00)	312,00 (248,00; 576,00)	465,00 (383,00; 647,00)	397,00 (226,00; 623,00)
LFn %	71,30 (62,90; 75,70)	77,39 (64,92; 83,70)	74,50 (69,20; 81,70)	72,50 (67,30; 80,60)
HF, мс <sup>2</sup>	172,00 (86,00; 230,00)	151,00 (82,00; 218,00)	136,85 (87,00; 217,00)	124,85 (83,00; 196,00)
HFn %	28,70 (24,30; 37,10)	29,89 (25,30; 37,10)	26,40 (22,00; 30,00)	28,40 (26,00; 33,00)
LF/HF	2,50 (1,70; 3,10)	2,76 (1,83; 3,42)	2,95 (2,20; 4,50)	3,03 (2,70; 4,60)

Продовж. табл. 5.3

1	2	3	4	5
Пасивний період				
SDNNi, мс	45,00 (41,10; 97,50)	43,00 (40,10; 92,50)	61,89 (39,20; 74,00)	59,99 (38,20; 72,00)
RMSSD, мс	31,00 (25,00; 50,00)	29,00 (22,00; 48,00)	30,5 (24,00; 41,00)	32,5 (26,00; 44,00)
pNN50, %	8,40 (4,00;28,40)	9,50 (5,00;31,40)	4,9 (4,20;16,20)	5,3 (4,70;19,30)
TP, мс <sup>2</sup>	2503,00 (1673,00; 9378,00)	2321,00 (1453,00; 8278,00)	3966,00 (1501,00; 4441,00)	3725,00 (1427,00; 4321,00)
ULF, мс <sup>2</sup>	450,00 (342,00; 907,00)	512,00 (372,00; 916,00)	696,00 (383,00; 778,00)	672,00 (324,00; 648,00)
VLF, мс <sup>2</sup>	1165,00 (717,00; 2254,00)	1365,00 (748,00; 2320,00)	1894,00 (1644,00; 2371,00)	1698,00 (1324,00; 2211,00)
LF, мс <sup>2</sup>	497,00 (282,00; 1573,00)	532,00 (334,00; 1743,00)	697,00 (401,00; 1223,00)	676,00 (311,00; 1123,00)
LFn, %	63,90 (50,90; 68,30)	67,80 (54,70; 69,30)	74,4 (57,30; 79,80)	76,6 (61,30; 80,60)
HF, мс <sup>2</sup>	399,00 (226,00; 783,00)	335,00 (218,00; 623,00)	232,10 (165,00; 457,00)	279,10 (176,00; 523,00)
HFn, %	36,10 (31,70; 49,10)	32,30 (29,70; 44,10)	25,60 (20,20; 42,70)	31,20 (24,20; 47,30)
LF/HF	1,85 (1,50; 2,20)	1,91 (1,21; 3,20)	2,85 (1,05; 4,00)	2,77 (1,02; 3,3)

При проведенні добового моніторування за Холтером та аналізі показників варіабельності серцевого ритму у хворих не виявлено достовірних відмінностей в динаміці спостереження через 3 місяці лікування як в 1, так і в 2 підгрупах спостереження. Спостерігалася лише тенденція до збільшення HF та HFn у пасивному періоді у хворих, яким додатково до базисного лікування було додано кверцетин.

Динаміку показників ектопічної активності серця у хворих на ІХС з ГТ під впливом терапії кверцетином наведено в табл. 5.4.

Таблиця 5.4

**Динаміка показників ектопічної активності серця у хворих на  
ІХС з ГТ під впливом терапії кверцетином**

Показник, одиниці вимірюван ня	Базисна терапія (n=34)		Базисна терапія із включенням кверцетину (n=26)	
	До початку лікування	Через 3 місяці	До початку лікування	Через 3 місяці
1	2	3	4	5
SVE, еп/доб	26,00 (12,00; 97,00)	25,00 (11,00; 86,00)	28,00 (13,00; 312,00)	16,00 (6,00; 104,00) *
SVT, еп/доб	2,00 (1,00; 4,00)	2,00 (1,00; 5,00)	2,00 (1,50; 3,00)	3,00 (2,00; 3,00)
VES, еп/доб	6,50 (4,50; 128,50)	9,00 (6,50; 128,50)	7,00 (1,00; 130,00)	10,00 (3,00; 130,00)
VESCOUPL, еп/доб	6,00 (6,00; 6,00)	4,00 (2,00; 5,00)	1,00 (1,00; 3,00)	1,00 (1,00; 2,00)
VESSALV, еп/доб	1,00 (1,00; 1,00)	1,00 (1,00; 1,00)	1,00 (1,00; 1,00)	1,00 (1,00; 1,00)
2/3/4VES, еп/доб	11,00 (5,00; 19,00)	9,00 (3,00; 15,00)	19,50 (7,50; 32,00)	12,50 (5,50; 28,00)*
QTc, мс	425,27±4,10	433,17±4,10	407,00±6,36	398,00±5,86
QTc понад N, %	18,50 (4,30; 29,00)	16,50 (5,20; 19,00)	14,00 (2,00; 63,00)	12,00 (4,00; 20,00)
Тривалість депресії ST, хв/доб	6,75±4,11	5,68±4,11	5,00±1,38	4,58±1,44
Максималь на депресія ST, мкВ	185,75±5,51	194,75±7,22	235,00±31,42	126,00±29,42*

Примітка: \* – вірогідність різниці показників порівняно з початковим рівнем (p<0,05);

При оцінці електричної активності серця через 3 місяці лікування у хворих на ІХС із супутнім гіпотиреозом, яким до базисної терапії додали кверцетин, було виявлено достовірне зниження загальної кількості суправентрикулярних екстрасистол за добу (на 75,00 %) та алоритмій шлуночкового походження (на 35,90%). Також у цієї категорії хворих відзначається зменшення максимальної депресії сегмента ST за добу (на 86,51%).

Таким чином, включення кверцетину до базисної терапії у хворих на ІХС із супутнім гіпотиреозом сприяє покращенню діастолічної функції ЛШ, зменшенню жорсткості міокарда ЛШ, тривалості максимальної депресії сегмента ST за добу, кількості епізодів суправентрикулярної екстрасистолії та алоритмій шлуночкового походження.

5.2. Вплив кверцетину на концентрацію маркерів ендотеліальної дисфункції та імунозапальної активації у хворих на ішемічну хворобу серця, коморбідну з гіпотиреозом

Показники імунозапальної активації та дисфункції ендотелію у хворих на ІХС з ГТ в динаміці терапії кверцетином наведені в табл. 5.5.

Таблиця 5.5

**Показники імунозапальної активації та дисфункції ендотелію у хворих на ІХС з ГТ в динаміці терапії кверцетином**

Показник, одиниці вимірювання	Базисна терапія (n=13)		Базисна терапія із включенням кверцетину (n=10)	
	До початку лікування	Через 3 місяці	До початку лікування	Через 3 місяці
1	2	3	4	5
ЕТ-1, пмоль/л	0,22 (0,18; 0,51)	0,24 (0,22; 0,44)	0,27 (0,20; 0,49)	0,13 (0,07; 0,20) *#
ІТАП - 1, нг/мл	36,37 (18,62; 51,06)	46,84 (22,90; 58,05)	29,93 (17,06; 44,07)	22,22 (11,67; 30,81) #

Продовж. табл. 5.5

1	2	3	4	5
Неоптерин, ммоль/л	9,21 (6,91; 15,97)	9,24 (7,44; 11,35)	10,59 (8,29; 23,39)	9,77 (8,06; 10,84)
ФНП-α, пг/мл	1,22 (0,92; 1,46)	1,42 (1,40; 1,82)	1,21 (1,04; 1,54)	1,06 (0,98; 1,32) *#
СРБ, мг/л	5,00 (3,00; 10,00)	3,50 (1,00; 4,00)	4,50 (4,00; 10,00)	3,00 (1,00; 10,00)

Примітки:

1. \* – вірогідність різниці показників порівняно з початковим рівнем біомаркера ( $p < 0,05$ ).

2. # – вірогідність різниці показників у 1 і 2 підгрупах через 3 місяці лікування ( $p < 0,05$ ).

Під впливом базисного лікування з додаванням кверцетину спостерігалось зниження концентрації маркерів системного запалення та ендотеліальної дисфункції. Так, встановлено статистично значуще зниження ET-1 через 3 місяці на 51 % ( $p < 0,05$ ) у хворих 2-ої підгрупи і відсутність динаміки концентрації цього маркера у хворих 1-ої підгрупи. Рівень ET-1 через 3 місяці терапії на 45 % менший в 2-ій підгрупі порівняно з 1-ою. Отже, у хворих на ІХС з гіпотиреозом базисна терапії з додаванням кверцетину сприяє покращенню ендотеліальної функції вже через три місяці лікування.

Виявлено, що рівень ІТАП-1 мав тенденцію до зменшення, порівняно з початковим рівнем, у підгрупі хворих на ІХС і ГТ, які отримували базисну терапію з включенням кверцетину. У хворих на ІХС і ГТ, які отримували лише базисну терапію, навпаки, спостерігалась тенденція до збільшення концентрації цього біомаркера. У хворих 2-ої підгрупи через 3 місяці рівень ІТАП-1 на 52,6 % ( $p < 0,05$ ) менший, ніж у пацієнтів 1 підгрупи, що свідчить про суттєвий вплив комплексної



фармакотерапії з додаванням кверцетину на рівень цього маркера ендотеліальної дисфункції і гіперкоагуляції.

Рівень неоптерину мав тенденцію до зниження, порівняно з початковим рівнем, у хворих, які отримували базисну терапію і кверцетин, і залишався на початковому рівні в динаміці лікування у хворих, які лікувалися без додавання кверцетину. Концентрація С-реактивного білка мала тенденцію до зниження через 3 місяці як в 1-ій, так і в 2-ій групах. Залежно від виду терапії за рівнем неоптерину та СРБ через 3 місяці групи хворих вірогідно між собою не відрізнялись.

У відсотковому співвідношенні із початковим рівнем концентрація ФНП- $\alpha$  статистично значуще зменшувалась через 3 місяці у пацієнтів 2-ої підгрупи на 4,13 % ( $p < 0,05$ ), а у пацієнтів 1-ої підгрупи спостерігалася тенденція до збільшення цього біомаркера. Через 3 місяці концентрація ФНП- $\alpha$  у хворих 1-ої підгрупи була достовірно нижче такої у хворих 2-ої підгрупи спостереження.

За час спостереження у хворих, яким до базисної терапії додався кверцетин, побічних явищ від прийому цього препарату не зафіксовано.

Таким чином, базисна терапія з додаванням кверцетину має нормалізуючий вплив на системний запальний процес та ендотеліальну дисфункцію, що обґрунтовує доцільність використання цієї комплексної фармакотерапії у хворих на ІХС, асоційовану з ГТ.

Матеріали даного розділу опубліковані в наукових працях і викладені у доповідях [224, 225].

## РОЗДІЛ 6

### АНАЛІЗ ТА ОБГОВОРЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

Серед європейських країн Україна посідає одне з перших місць за показником смертності населення від ІХС. За даними офіційної статистики, в Україні налічується понад 9 млн. хворих на ІХС, з яких 34,9 % – пацієнти зі стенокардією [3]. У зв'язку з цим оптимізація діагностики і лікування ІХС з метою попередження розвитку ускладнень набуває соціальної і медичної значущості.

Поряд з традиційними факторами ризику на перебіг ІХС значним чином впливає наявність супутніх захворювань, зокрема патологія ендокринних органів, серед яких гіпотиреоз займає одне з провідних місць [21]. Захворювання щитоподібної залози і синдром гіпотиреозу вважають найбільш поширеною ендокринною патологією після цукрового діабету типу 2 [8]. Поширеність гіпотиреозу серед населення постійно збільшується. Так, в Україні станом на 01.01.2014 року зареєстровано понад 103 тис. хворих на гіпотиреоз, тоді як у 2012 р. було 90884 хворих з даною патологією, за останні 30 років цей показник виріс у 5,3 раза [226]. У популяції частота маніфестного гіпотиреозу складає від 0,2 до 2,0 %, а субклінічного – до 3 % у чоловіків і до 10 % у жінок. У жінок старшої вікової групи показник поширеності гіпотиреозу збільшується до 12 % [227].

Зниження функції щитоподібної залози розглядається як додатковий фактор ризику серцево-судинних захворювань, адже ця патологія асоціюється з розвитком атерогенної дисліпідемії, діастолічної артеріальної гіпертензії, ендотеліальної дисфункції, ремоделюванням міокарда, які, у свою чергу, є предикторами несприятливих серцево-судинних подій [228, 229].

На сьогодні недостатньо з'ясовані чинники прогресування атеросклерозу і дестабілізації перебігу ішемічної хвороби серця у хворих з супутньою гіпофункцією щитоподібної залози. Потребують більш детального дослідження патогенетичні механізми, які лежать в основі виникнення несприятливих серцево-судинних подій, необхідний пошук шляхів оптимізації лікування означеної категорії хворих.

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

Для досягнення поставленої мети намічено виконання таких завдань:

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 імунозапальної активації (С-реактивного білка, фактора некрозу пухлини- $\alpha$ , 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 імунозапальної 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.

Дизайном передбачено відкрите, проспективне, рандомізоване, моноцентрове дослідження в паралельних групах.

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 (ГТ) (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 та 44 (73%) жінки.

Групи порівняння: 2 група – 30 хворих на ішемічну хворобу серця із супутніми структурними змінами щитоподібної залози без функціональних порушень – в 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 та 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 та 16 (53%) жінок.

Для визначення референтних значень показників, що вивчалися, як контрольні використовувалися дані, отримані у 30 практично здорових осіб, зіставних за віком і статевою приналежністю, без захворювань серцево-судинної системи і ЩЗ.

Критерії включення в дослідження: верифікована (документована) ішемічна хвороба серця: стабільна стенокардія напруження II-III функціонального класу; структурні порушення щитоподібної залози (стан еутиреозу або гіпотиреозу); письмова інформована згода на участь у дослідженні.

Для забезпечення отримання достовірних результатів дослідження 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.

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 (згідно з наказом МОЗ України №436) та гіпотиреозу (відповідно до протоколу надання медичної допомоги хворим з патологією ендокринної системи, 2011р.) 2 підгрупа – 30 хворих, яким додатково до базисної терапії призначено кверцетин за схемою (водорозчинна форма кверцетину 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). Для оцінки ефективності терапії було проведено повторне обстеження хворих 1 та 2 підгруп через 3 місяці лікування.

Усім хворим проводили комплексне клінічне обстеження з урахуванням скарг, даних анамнезу, об'єктивних і додаткових (лабораторних та інструментальних) методів дослідження, згідно із загальноприйнятими стандартами (накази МОЗ України №436 від 03.07.2006). Використовували такі методи дослідження: загальноклінічні – для оцінки клінічних проявів захворювання; біохімічні – для визначення рівня загального холестерину, тригліцеридів, ліпопротеїдів низької та високої щільності; імуноферментні – визначення рівня С-реактивного білка, фактора некрозу пухлини- $\alpha$ , 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 Стюдента – для незалежних і залежних вибірок, критерій  $\chi^2$  Пірсона (при малій вибірці з поправкою Йетса), кореляційний, регресійний аналізи.

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 Стюдента для незалежних і залежних вибірок. При розподілі, який відрізняється від нормального, використовували непараметричні критерії: U-критерій Манна-Уїтні для незалежних вибірок та критерій Вілкоксона – для залежних вибірок. Міжгрупові відмінності якісних ознак оцінювали з використанням критерію  $\chi^2$  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 та 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.

В результаті проведеного дослідження встановлено, що у хворих на ІХС із супутньою гіпофункцією щитоподібної залози, у порівнянні з хворими без структурно-функціональних змін ЩЗ і пацієнтами з еутиреозом, спостерігається достовірне збільшення кінцево-діастолічного тиску лівого шлуночка (на 12,09% і 27,01% відповідно). Разом з тим, у цієї групи хворих відзначається наявність достовірно більшої жорсткості міокарда ЛШ (ІЖМ) порівняно з пацієнтами з еутиреозом (на 37,50%) та без структурно-функціональних змін ЩЗ (на 22,22%). Отримані дані збігаються з даними дослідження Р. Owen і співавт. (2006 р.), у якому встановлено, що внутрішньосерцева гемодинаміка у хворих при поєднанні ІХС і субклінічного гіпотиреозу характеризується ознаками більшої «жорсткості» і меншої «еластичності» міокарда в порівнянні зі структурно-функціональними параметрами хворих на ІХС без порушення функції щитоподібної залози [78].

Спостерігалось зниження фракції викиду ЛШ (ФВ) у хворих на ІХС з гіпотиреозом на 9,78% ( $p < 0,05$ ) у порівнянні з пацієнтами з еутиреозом та на 10,14% ( $p < 0,05$ ) – у порівнянні з пацієнтами без структурно-функціональних змін ЩЗ, що свідчить про більш виражені порушення систолічної функції міокарда ЛШ на тлі зниженої функції ЩЗ. У хворих з гіпофункцією ЩЗ відзначалася тенденція до збільшення ММЛШ і достовірне збільшення ІММЛШ у порівнянні з пацієнтами без структурно-функціональних змін ЩЗ (на 5,88%) та пацієнтами з еутиреозом (на 14,54%) ( $p < 0,05$ ). Отримані дані

збігаються з думкою інших авторів: в дослідженні А. В. Алтуніна (2005 р.) доведено, що ІХС на тлі гіпофункції ЩЗ супроводжується розвитком систоло-діастолічної дисфункції, тяжкість якої прогресує зі збільшенням тиреоїдної недостатності [230], а в роботі Ю. В. Бацюрко (2011 р.) встановлено наявність систоло-діастолічної дисфункції лівого шлуночка у хворих на ішемічну хворобу серця на фоні гіпотиреозу: у 53,3% хворих з маніфестним гіпотиреозом і у 30% хворих із субклінічним гіпотиреозом. При цьому характерними ЕхоКГ-ознаками є потовщення стінок і збільшення маси міокарда, вираженість яких пов'язана з важкістю тиреоїдної дисфункції [79].

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 без структурно-функціональних змін ЩЗ та на 26,34% у порівнянні з пацієнтами з еутиреозом при відсутності такої різниці для швидкості пізнього діастолічного наповнення ЛШ ( $V_a$ ); спостерігалось достовірне зниження співвідношення  $V_e/V_a$  у порівнянні як з хворими без структурно-функціональних змін ЩЗ (на 12,50%), так і з пацієнтами з еутиреозом (на 29,17%). Виявлено вірогідне подовження IVRT, який вважають чутливим маркером порушення «люзитропної» функції серця, у пацієнтів з гіпотиреозом у порівнянні з хворими без структурно-функціональних змін ЩЗ (на 8,39%) та з пацієнтами з еутиреозом (на 8,59%). При поєднанні ІХС з гіпотиреозом значно зростає питома вага хворих, які мають ДД ЛШ, у порівнянні як з хворими на ІХС ( $\chi^2 = 3,27$ ;  $p < 0,05$ ), так і хворими на ІХС з еутиреозом ( $\chi^2 = 4,96$ ;  $p < 0,05$ ). Отже, у хворих на ІХС зниження функції ЩЗ супроводжується як структурними, так і функціональними порушеннями у серці, що знаходить підтвердження у роботах інших авторів [79, 231].

При аналізі часових показників ВСР в групі хворих на ІХС з ГТ спостерігалась тенденція до зниження стандартної похибки



середнього значення інтервалів RR (SDNNi), що відображає сумарну активність ВСР в активний і пасивний періоди. При посиленні симпатичних впливів значення показників, які характеризують парасимпатичну складову вегетативної регуляції ритму серця (RMSSD, pNN50), знижується [232]: у групах хворих на ІХС з еутиреозом та гіпотиреозом – як в активний, так і пасивний періоди, порівняно з хворими без патології щитоподібної залози: у хворих на ІХС і гіпотиреоз RMSSD в активний період був нижче 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 та еутиреоз RMSSD в активний період був 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 в групі хворих на ІХС з гіпотиреозом, порівняно з хворими з еутиреозом, спостерігалось суттєве зменшення pNN50 (на 35,00%) у денний період ( $p < 0,05$ ). Виявлені зміни свідчать про зниження вагусної активності і формування клінічно «ригідного» циркадного ритму ВСР у хворих на ІХС зі структурно-функціональними змінами ЩЗ, що має найбільші прояви у хворих з гіпотиреозом. Виявлені особливості ВСР можуть мати несприятливе прогностичне значення у цієї категорії хворих, оскільки сучасними дослідженнями доведено, що низька ВСР асоціюється з високим ризиком розвитку загрозливих для життя аритмій і раптової серцевої смерті [102, 103, 233].

При аналізі спектральних показників ВСР спостерігалось вірогідне зменшення потужності дуже низьких та низьких частот спектру 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 структурно-функціональних змін ЩЗ, а також тенденція до зменшення цих показників порівняно з хворими на ІХС з

еутиреозом. Абсолютне значення HF, що відображає стан парасимпатичного відділу вегетативної нервової системи, у хворих на ІХС з ГТ менше за денний (на 56,16%) і нічний (на 51,26%) періоди; у хворих з еутиреозом менше за денний (на 57,41%) і 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 з гіпотиреозом вірогідно нижче, ніж у групі порівняння (на 18,03%) та у групі з еутиреозом (на 35,90%) в денний період, а також вірогідно нижче, ніж у групі порівняння (на 24,00%) та у групі з еутиреозом (на 34,48%) в нічний період ( $p < 0,05$ ). При цьому у хворих з еутиреозом цей показник мав тенденцію до збільшення порівняно з хворими без патології ЩЗ. Отримані дані можна пояснити дерегуляцією механізмів вегетативного забезпечення ритму серця у хворих з на ІХС з супутнім ГТ [234].

Отримані результати збігаються з результатами інших дослідників. Так, у роботі Avupati N. Syamsunder et al. (2014 р.) доведено, що гіпотиреоз пов'язаний зі зниженням симпато-вагальної регуляції серцевого ритму і збільшенням негомогенності реполяризації міокарда шлуночків [103]. Fabio Galetta, Ferdinando Franzon (2008 р.) показали, що хворі з гіпотиреозом мають більш низькі показники вегетативного забезпечення серцевої діяльності, ніж хворі без гіпотиреозу, при цьому стандартна девіація інтервалів R- R мала зворотну залежність від рівня ТТГ [102]. Літературні дані свідчать, що ритми з низькою варіабельністю асоціюються з ризиком раптової смерті [235].

При оцінці проявів електричної активності серця у хворих на ІХС з супутнім гіпотиреозом виявлена достовірно більша загальна кількість суправентрикулярних екстрасистол (у 4,41 та 6,82 рази), поодиноких вентрикулярних екстрасистол (у 3,45 та 3,20 рази), групових вентрикулярних екстрасистол (у 2,50 та 2,50 рази), вентрикулярних алоритмій за добу (у 3,48 та 6,96 рази) у порівнянні з пацієнтами без структурно-функціональних змін ЩЗ та хворими на ІХС з еутиреозом

відповідно ( $p < 0,05$ ). Це узгоджується з даними дослідження М. В. Макушевої і співавт. (2008 р.), у якому проводилася оцінка порушення ритму серця і впливу вегетативної нервової системи на серцево-судинну систему у 171 хворого (11 чоловіків та 160 жінок, середній вік  $56,2 \pm 4,8$  року) з первинним гіпотиреозом. За даними цього дослідження, у хворих із вперше діагностованим гіпотиреозом були виявлені брадикардія, зниження циркадного індексу, подовження коригованого інтервалу QT, уповільнення атріовентрикулярного проведення, збільшення кількості надшлуночкових і шлуночкових екстрасистол. Встановлено, що при декомпенсації гіпотиреозу спостерігаються вірогідні порушення діяльності серця і дисбаланс вегетативної нервової системи [236].

При порівнянні тривалості корегованого інтервалу QT встановлено, що його значення суттєво переважало у хворих на ІХС з гіпотиреозом, на 19,26%, порівняно з пацієнтами без структурно-функціональних змін ЩЗ і на 7,94% - порівняно з хворими на ІХС та еутиреозом. Така ж тенденція спостерігалася при аналізі підвищеного понад норму інтервалу QTc за добу: це значення було вищим у 2,22 та 1,22 раза відповідно ( $p < 0,05$ ). Згідно з даними інших вчених, збільшення цих показників є негативною прогностичною ознакою, оскільки асоціюється з високим ризиком розвитку шлуночкової тахікардії і раптової серцевої смерті [237].

При аналізі ішемічних змін у пацієнтів з ІХС і гіпотиреозом під час проведення добового моніторування ЕКГ виявлено достовірно більші значення максимальної депресії сегмента ST за добу порівняно з пацієнтами без структурно-функціональних змін ЩЗ (на 22,61%) і хворими на ІХС з еутиреозом (на 45,83%) ( $p < 0,05$ ). Також у цій групі визначено достовірно більшу частоту епізодів безбольової ішемії міокарда у порівнянні як із хворими на ІХС ( $\chi^2 = 5,9$ ;  $p < 0,05$ ), так і хворими на ІХС з еутиреозом ( $\chi^2 = 4,08$ ;  $p < 0,05$ ), що збігається з даними інших дослідників і свідчить про більшу вираженість ішемічних змін у хворих на ІХС при наявності супутнього гіпотиреозу [238]. У своєму дослідженні

Л.А. Панченкова і співавт. (2008 р.) при оцінці стану серцево-судинної системи у хворих на ІХС із субклінічним гіпотиреозом та еутиреозом виявили, що у хворих на ІХС із субклінічним гіпотиреозом, порівняно з пацієнтами з еутиреозом, при добовому моніторингу ЕКГ за Холтером більша кількість епізодів горизонтальної і максимальної глибини депресії сегмента ST протягом доби. Крім того, в групі хворих на ІХС у поєднанні із субклінічним гіпотиреозом було виявлено ознаки безбольової ішемії міокарда в 50% випадків [239].

При аналізі особливостей змін маркерів імунозапальної активації у хворих на ІХС з гіпотиреозом відзначалася вірогідно більша активність процесів імунного запалення у порівнянні як із хворими на ІХС без патології ЩЗ, так і хворими із супутніми структурними змінами ЩЗ у стані еутиреозу: С-реактивного білка (у 2,55 та у 2,55 раза), фактора некрозу пухлини- $\alpha$  (на 26,85% та 18,10%), неоптерину (у 2,14 та у 1,51 раза) відповідно. У роботах J. Kvetny і співавт. (2004 р.) та A. Tuzcu і співавт. (2005 р.) продемонстрований зв'язок між рівнем ТТГ і концентрацією С-реактивного білка. Більш того, у чоловіків у віці понад 50 років цей маркер у хворих на гіпотиреоз у 3,4 раза підвищував ризик серцево-судинних ускладнень [240, 241]. У той же час в публікації W. J. Heuston і співавт. (2005 р.) взаємозв'язку між рівнем С-реактивного білка і рівнем ТТГ у групі хворих на гіпотиреоз не виявлено [242], що збігається з даними, отриманими у нашому дослідженні. Наші дані свідчать про те, що гіпотиреоз здатний потенційно підвищувати ризик ускладнень атеросклерозу, прогресування ішемічної хвороби серця не тільки за рахунок розвитку ендотеліальної дисфункції, а й стимуляції системного запалення, експресії прозапальних цитокінів, що, згідно з науковими даними, призводить до васкулярного ремоделювання і дестабілізації атеросклеротичної бляшки [243]. У свою чергу, прозапальні цитокіни відіграють важливу роль в процесах гіперкоагуляції крові, порушенні регуляції тону судин, дисфункції ендотелію [154]. Показано,

що ФНП- $\alpha$  сприяє підвищенню генерації вільних радикалів, що може стати причиною інтенсифікації процесів апоптозу та інактивації оксида азоту в ендотелії [124].

Встановлено, що у хворих на ІХС із супутнім гіпотиреозом має місце зв'язок маркерів імунного запалення та ендотеліальної дисфункції з індикаторами кардіального ремоделювання, ектопічної активності серця, ішемічними і вегетативними порушеннями залежно від функціонального стану щитоподібної залози, що збігається з результатами низки клінічних та експериментальних робіт [20, 22, 123]. Проведений у роботі регресійний аналіз підтвердив найбільш суттєві кореляційні зв'язки між маркерами імунного запалення та ендотеліальної дисфункції і клінічним перебігом ІХС та встановив спрямованість цих зв'язків, а також дозволив побудувати когнітивну модель, на підставі якої визначено клініко-патогенетичну роль маркерів імунного запалення та ендотеліальної дисфункції в прогресуванні структурно-функціональної перебудови серця, вегетативних порушень, аритмічних ускладнень, ішемічних змін міокарда, де рівень  $T_4$  вільн. виступив зв'язуючою ланкою.

При вивченні структурно-функціональних показників серця у хворих, яким до базисної терапії було включено кверцетин, виявлено зменшення ІЖМ на 27,78% ( $p < 0,05$ ), тенденцію до зменшення КДР ЛШ, КДО ЛШ, КДТ ЛШ, тоді як інші показники не мали достовірної відмінності у порівнянні з даними, отриманими до початку лікування. При аналізі показників трансмітрального кровотоку відзначалося достовірне збільшення максимальної швидкості раннього діастолічного наповнення (на 3,41%), зменшення максимальної швидкості наповнення ЛШ під час систоли лівого передсердя (на 18,06%) та збільшення їх співвідношення (на 27,94%) ( $p < 0,05$ ). Також спостерігалось зменшення часу ізоволюметричного розслаблення (на 11,29%) ( $p < 0,05$ ). Виявлені зміни свідчать про позитивний вплив кверцетину у складі базисної терапії ІХС на стан діастолічної функції ЛШ, що узгоджується з дослідженням

А. Л. Аляві і співавт. (2011 р.), у якому показано, що кверцетин зменшує вираженість несприятливих процесів діастолічної дисфункції міокарда ЛШ [244].

При проведенні добового моніторування ЕКГ за Холтером та аналізі показників варіабельності серцевого ритму в означеній категорії хворих не виявлено достовірних відмінностей в динаміці спостереження через 3 місяці лікування. При оцінці електричної активності серця через 3 місяці лікування у хворих підгрупи з додатковим призначенням кверцетину було виявлено достовірне зниження загальної кількості суправентрикулярних екстрасистол за добу (на 75,00 %) та алоритмій шлуночкового походження (на 35,90%). Також у хворих цієї підгрупи відзначалося зменшення максимальної депресії сегмента ST за добу (на 86,51%), що збігається з дослідженням А. Л. Аляві і співавт. (2011 р.), у якому доведено, що кверцетин попереджує розвиток тяжких аритмій та ішемічних ушкоджень міокарда у хворих з гострим коронарним синдромом [244], та даними інших авторів, які свідчать про наявність у кверцетину антиоксидантного та антиішемічного ефектів [245].

При вивченні змін концентрації маркерів системного запалення та ендотеліальної дисфункції встановлено статистично значуще зниження ET-1 через 3 місяці на 51 % ( $p < 0,05$ ) у хворих, яким додатково до базисної терапії було призначено кверцетин. Отже, у хворих на ІХС з гіпотиреозом базисна терапія з додаванням кверцетину сприяє покращенню ендотеліальної функції вже через три місяці лікування. Вплив препарату на ендотеліальну дисфункцію можна пояснити антиоксидантною і вазопротекторною діями кверцетину, які проявляються в нейтралізації вільних радикалів та захисті ліпідного шару біомембран від пошкодження, активації ферментів власного антиоксидантного захисту організму [168].

Виявлено, що рівень PAI-1 мав тенденцію до зменшення порівняно з початковим рівнем в групі хворих на ІХС та ГТ, які отримували базисну терапію із включенням кверцетину, що свідчить про суттєвий

вплив комплексної фармакотерапії з додаванням кверцетину на рівень цього маркера ендотеліальної дисфункції і гіперкоагуляції [188]. Антиагрегантний та антикоагулянтний ефекти кверцетину доведені в роботах J.Lee і співавт. (2004 р. ), М. Gunduz і співавт. (2012 р.) [188, 246]. Автори пов'язують антикоагулянтну дію кверцетину з пригніченням синтезу лейкотрієнів і надходженням кальцію в тромбоцити, а також інгібуванням каталітичної активності тромбіну в реакції зв'язування фібриногену.

Рівні неоптерину і СРБ мали тенденцію до зниження порівняно з початковим рівнем у хворих, які отримували базисну терапію і кверцетин. У відсотковому співвідношенні із початковим рівнем концентрація ФНП- $\alpha$  статистично значуще зменшувалась через 3 місяці у пацієнтів з додатковим призначенням кверцетину на 4,13 % ( $p < 0,05$ ), а у пацієнтів з базисною терапією спостерігалася тенденція до збільшення цього біомаркера.

Отримані нами дані збігаються з думкою Н. Gergerlioglu і співавт. (2002 р.), у роботі яких доведено, що кверцетин впливає на цитокінову ланку патогенезу ішемічної хвороби серця, а саме на рівень ІЛ-6 і ФНП- $\alpha$  [247]. У дослідженні П.Г. Кравчун (2012 р.) показано, що антилейкотрієнова дія кверцетину сприяє зменшенню вільнорадикальної міокардіальної активності, що призводить до зниження утворення ФНП- $\alpha$  і, відповідно, його деструктивної дії на міокард [23]. У роботах М. Mahmoud (2013 р.) і співавт. [248], L. Wang (2014 р.) і співавт. [249] доведено, що кверцетин знижує активність поліморфноядерних нейтрофілів і макрофагів, синтез прозапальних цитокінів, що збігається з результатами наших досліджень.

На підставі результатів даного дослідження і літературних даних обґрунтована доцільність застосування кверцетину у хворих на ІХС із супутньою гіпофункцією щитоподібної залози.

## 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 достовірно 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 ( $r=-0,44$ ;  $p<0,05$ ),  $V_e$  ( $r=+0,51$ ;  $p<0,05$ ) та  $V_a$  ( $r=-0,44$ ;  $p<0,05$ ).

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 симпатопарасимпатичний 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), зростанням 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- $\alpha$  (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 раза), 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 імунзапальної 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- $\alpha$  та ET-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 ET-1 ( $p<0,05$ ). Розроблена на підставі регресійного аналізу когнітивна модель доводить клініко-патогенетичну роль маркерів імунзапальної 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- $\alpha$  на 4,13 %) і проявів ендотеліальної дисфункції (ET-1 на 51,00 %).

## ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Для оцінки клінічного стану та індивідуалізації лікування хворих на ішемічну хворобу серця рекомендовано дослідження ТТГ і Т<sub>4</sub> 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 ET-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 ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Проблеми здоров'я і медичної допомоги та модель покращення в сучасних умовах / за ред. В. М. Коваленка, В. М. Корнацького. – К., 2016. – 261 с.
2. Коваленко В. М. Серцево-судинні хвороби: медично-соціальне значення та стратегія розвитку кардіології в Україні / В. М. Коваленко, А. П. Дорогой // Укр. кардіол. журн. – 2016. – № 3 (74). – С. 5–14.
3. Основні показники інвалідності та діяльності медико-соціальних експертних комісій України за 2014 рік : аналітико-інформаційний довідник / за ред. С. І. Черняка. – Дніпропетровськ : Роял-Принт, 2015. – 167 с.
4. Особливості ведення хворих із коморбідною патологією у клініці внутрішніх хвороб / Л. П. Кузнєцова, Т. В. Богослав, Ю. І. Решетілов // Запорозж. мед. журн. – 2015. – № 5 – С. 69-73.
5. Duntas L. H. Cardiovascular Risk in Patients with Subclinical Hypothyroidism / L. H. Duntas, L. Chiovato // Eur. Endocrinol. – 2014. – Vol. 10 (2). – P. 157–160.
6. Городинська О. Ю. Прогностична характеристика поширеності гіпотиреозу в Полтавській області та в Україні в цілому за умов йодного дефіциту / О. Ю. Городинська, Л. Є. Бобирьова // Междунар. ендокринологич. журн. – 2016. – № 2 (74). – С. 44–49.
7. Журавлєва Л. В. Тиреоидный статус у больных ожирением разной степени / Л. В. Журавлева, Т. А. Моисеенко // Ендокринологія. – 2016. – Том 21, №1. – С.26-33.
8. Кравченко В. І. Динаміка захворюваності на патологію щитоподібної залози в Україні / В. І. Кравченко, С. В. Постол // Междунар. ендокринологич. журн. – 2011. – № 3 (35). – С. 26–31.

9. Современный профиль факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний в городской популяции Украины / Е. И. Митченко, М. Н. Мамедов, Т. В. Колесник, А. Д. Деев // Укр. кардіол. журн. – 2013. – Додаток 4 : матеріали XIV Нац. конгресу кардіологів України. – С. 76–83.

10. Hernando V. U. Role of thyroid hormones in different aspects of cardiovascular system / V. U. Hernando, M. S. Eliana // *Endocrinol. Metab. Synd.* – 2015. – Vol. 4 (2). – P. 2–13.

11. Suh S. Subclinical Hypothyroidism and Cardiovascular Disease / S. Suh, D. K. Kim // *Endocrinol. Metab.* – 2015. – Vol. 30 (3). – P. 246–251.

12. Ілащук Т. О. Цитокиновий каскад та біомаркери пошкодження міокардіоцитів у континуумі гострої серцевої недостатності та інфаркту міокарда / Т. О. Ілащук // *Буковинський медичний вісник.* – 2013. – № 2 (66). – С. 45–51.

13. Gordan R. Autonomic and endocrine control of cardiovascular function / R. Gordan, J. K. Gwathmey, L. H. Xie // *World J. Cardiol.* – 2015. – Vol. 7 (4). – P. 204–214.

14. Evaluation of autonomic functions in subclinical hypothyroid and hypothyroid patients / A. S. Mahajan, R. Lal, D. K. Dhanwal [et al.] // *Indian J. Endocrinol. Metab.* – 2013. – Vol. 17 (3). – P. 460–464.

15. Rhee S. S. The endocrine system and the heart : a review / S. S. Rhee, E. N. Pearce // *Rev. Esp. Cardiol.* – 2011. – Vol. 64. – P. 220–231.

16. Власенко М. А. Структурно-функциональные особенности сердца у больных с хронической сердечной недостаточностью при гипотериозе и воздействии радиационного фактора в профессиональных условиях / М. А. Власенко, В. С. Кулинич // *Укр. терапевт. журн.* – 2014. – № 1. – С. 50–59.

17. Эхокардиографические особенности у пациентов с гипотиреозом различной выраженности в исходе аутоиммунного

тиреоидита / Е. Б. Кравец, Е. М. Идрисова, Д. Дамдиндорж [и др.] // Клинич. и эксперим. тиреоидология. – 2009. – Т. 5, № 2. – С. 45–50.

18. Зелінська Н. Б. Перикардіальний випіт у хворих на гіпотиреоз / Н. Б. Зелінська // Клінічна ендокринологія та ендокринна хірургія. – 2009. – № 4 (29). – С. 54–56.

19. Biondi V. Cardiovascular effects of mild hypothyroidism / V. Biondi // Thyroid. – 2007. – Vol. 17 (7). – P. 625–630.

20. Гипотиреоз и сердечно-сосудистые заболевания / З. Н. Бланкова, Ф. Т. Агеев, Е. М. Середенина [и др.] // Рус. мед. журн. – 2014. – № 13. – С. 980–987.

21. Мітченко О. І. Оптимізація лікування дисліпідемій та порушень вуглеводного обмінів у хворих з метаболічним синдромом та дисфункцією щитоподібної залози / О. І. Мітченко, А. О. Логвиненко, В. Ю. Романов // Укр. кардіол. журн. – 2010. – № 1. – С. 73–80.

22. Роль дисфункции эндотелия в генезе сердечно-сосудистых заболеваний / В. Н. Ельский, Н. Т. Ватутин, Н. В. Калинкина, А. М. Салахова // Журн. АМН України. – 2008. – Т. 14, № 1. – С. 51–62.

23. Кравчун П. Г. Динамика уровней лейкотриена C<sub>4</sub>, факторов неспецифического воспаления, маркеров оксидативного стресса, кардиогемодинамики при включении водорастворимой формы кверцетина в терапию острой сердечной недостаточности / П. Г. Кравчун, Л. А. Лапшина, В. И. Золотайкина // Науч. ведомости Белгородского гос. ун-та. Сер. Медицина. Фармация. – 2012. – № 4. – С. 100–110.

24. European Cardiovascular Disease Statistics / M. Nichols, N. Townsend, R. Luengo-Fernandez, J. Leal. – 2012 ed. – Brussels, 2012. – 126 p.

25. Deaths: Final data for 2013 / J. Q. Xu, S. L. Murphy, K. D. Kochanek, B. A. Bastian // *Natl. Vital Stat. Rep.* – 2016. – Vol. 64 (2). – P. 1–119.
26. Griffin J. E. The thyroid / J. E. Griffin // *Textbook of endocrine physiology* / eds. J. E. Griffin, S. R. Ojeda. – N. Y. : Oxford University Press; 2004. – P. 294–318.
27. Дедов И. И. Эндокринология : учебник / И. И Дедов., Г. А. Мельниченко, В. В. Фадеев. – 2-е изд. – М. : Медиа, 2009. – 432 с.
28. Балкаров И. Результаты Фремингемского исследования и практика интерниста / И. Балкаров, В. Фомин, А. Щербак // *Врач.* – 2001. – № 7. – С. 20–23.
29. Thyroid function, activities of daily living and survival in extreme old age: The 'leiden 85-plus study' / J. Gussekloo, E. van Exel, A. J. de Craen [et al.] // *Ned. Tijdschr. Geneeskd.* – 2006. – Vol. 150. – P. 90–96.
30. The incidence of thyroid disorders in the community: a twenty-year follow-up of the Wickham Survey / M. P. Vanderpump, W. M. Tunbridge, J. M. French [et al.] // *Clin. Endocrinol.* – 1995. – Vol. 43 (1). – P. 55–68.
31. Serum TSH related to measures of body mass. Longitudinal data from the HUNT Study, Norway / S. Anders, N. I. Tern, E. Trine [et al.] // *Clin. Endocrinol.* – 2011. – Vol. 74 (6). – P. 746–775.
32. Subclinical hypothyroidism is an independent risk factor for atherosclerosis and myocardial infarction in elderly women: the Rotterdam study / A. E. Hak, H. A. Pols, T. J. Visser [et al.] // *Ann. Intern. Med.* – 2000. – Vol. 123. – P. 270–278.
33. Impact of subclinical thyroid disorders on coronary heart disease, cardiovascular and all-cause mortality: a meta-analysis / S. Singh, J. Duggal, J. Molnar [et al.] // *Int. J. Cardiol.* – 2008. – Vol. 125 (1). – P. 41–48.

34. Будневский А. В. Качество жизни и особенности терапии субклинического гипотиреоза в больных ишемической болезнью сердца / А. В. Будневский, М. Ю. Каверзина // Прикладные информационные аспекты медицины. – 2014. – № 14 (1). – С. 52–57.

35. Будневский А. В. Системный подход к оценке клинического течения патологии сердечно-сосудистой системы в больных субклинической гипофункцией щитовидной железы / А. В. Будневский // Вестник новых мед. технологий. – 2010. – № XVII (2). – С. 144–145.

36. Ertas F. Low serum free triiodothyronine levels are associated with the presence and severity of coronary artery disease in the euthyroid patients: an observational study / F. Ertas, H. Kaya, M. S. Soyuncu // Anadolu Kardiyoloji Dergisi. – 2012. – Vol. 12, № 7. – P. 591–596.

37. Сидорова Н. Н. Дисфункция щитовидной железы и заболевания сердечно-сосудистой системы / Н. Н. Сидорова // Укр. мед. газета. – 2007. – № 6. – С. 26–27.

38. Подзолков А. В. Гипотиреоз, субклинический гипотиреоз, высоконормальный уровень ТТГ / А. В. Подзолков, В. В. Фадеев // Клинич. и эксперим. тиреодология. – 2009. – № 2. – С. 4–23.

39. Manowitz N. R. The Colorado thyroid disease prevalence study / N. R. Manowitz, G. Mayor // Arch. Intern. Med. – 2000. – Vol. 160. – P. 526–534.

40. Kahaly G. J. Thyroid hormone action in the heart / G. J. Kahaly, W. H. Dillmann // Endocr. Rev. – 2005. – Vol. 26, № 5. – P. 704–728.

41. Thyroid function is associated with presence and severity of coronary atherosclerosis / J. Auer, R. Berent, T. Weber [et al.] // Clin. Cardiol. – 2003. – Vol. 26, № 12. – P. 569–573.



42. Michalaki M. A. Thyroid function in humans with morbid obesity / M. A. Michalaki, A. G. Vagenakis, A. S. Leonardou // *Thyroid*. – 2006. – Vol. 16, № 1. – P. 73–78.

43. Effects of triiodothyronine and amiodarone on the promoter of the human LDL receptor gene / O. Bakker, F. Hudig, S. Meijssen, W. M. Wiersinga // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* – 1998. – Vol. 249. – P. 517–521.

44. Thyroid hormone (T3) and its acetic derivative (TA3) protect low-density lipoproteins from oxidation by different mechanisms / P. Faure, L. Oziol, Y. Artur, P. Chomard // *Biochimie*. – 2004. – Vol. 86. – P. 411–418.

45. Rush J. Role of thyroid disease in the development of statin-induced myopathy / J. Rush, S. Danzi, I. Klein // *Endocrinologist*. – 2006. – Vol. 16. – P. 279–285.

46. Drover V. A. B. Regulation of the human cholesterol 7 $\alpha$ -hydroxylase gene (CYP7A1) by thyroid hormone in transgenic mice / V. A. B. Drover, L. B. Agellon // *Endocrinol.* – 2004. – Vol. 145. – P. 547–581.

47. Cappola A. Hypothyroidism and atherosclerosis / A. Cappola, P. Lanenson // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2003. – Vol. 88. – P. 2438–2440.

48. Thyroid hormone regulates the hypotriglyceridemic gene APOA5 / X. Prieur, T. Huby, H. Coste [et al.] // *J. Biol. Chem.* – 2005. – Vol. 280. – P. 2753–2743.

49. Петунина Н. А. Сердечно-сосудистые осложнения гипотиреоза / Н. А. Петунина // *Врач*. – 2007. – № 4. – С. 2–5.

50. Серцево-судинний ризик на тлі дисфункції щитоподібної залози / О. І. Мітченко, В. Ю. Романов, А. О. Логвиненко [та ін.] // *Сердечная недостаточность*. – 2011. – № 4. – С. 93–100.

51. Gerdes A. M. Thyroid replacement therapy and heart failure / A. M. Gerdes, G. Lervasi // *Circulation*. – 2010. – Vol. 122. – P. 385–393.

52. Thyroid hormone replacement for subclinical hypothyroidism / H. Villar, H. Saconato, O. Valente, A. N. Atallah // *Cochrane Database Syst. Rev.* – 2007. – № 3. – CD 003419.

53. The association between TSH within the reference range and serum lipid concentrations in a population-based study. The HUNT Study / B. O. Asvold, L. J. Vatten, T. I. Nilsen, T. Bjørø // *Eur. J. Endocrinol.* – 2007. – Vol. 156 (2). – P. 181–186.

54. Subclinical thyroid dysfunction as a risk factor for cardiovascular disease / Walsh J. P., Bremner A. P., Bulsara M. K. [et al.] // *Arch. Intern. Med.* – 2005. – Vol. 165. – P. 2467–2472.

55. Rodondi N. Subclinical hypothyroidism and the risk of coronary heart disease and mortality / N. Rodondi, W. P. den Elzen, D. C. Bauer // *JAMA.* – 2010. – Vol. 304 (12). – P. 1365–1374.

56. Dal Lin C. Coronary microvascular function and beyond: the crosstalk between hormones, cytokines, and neurotransmitters / C. Dal Lin, F. Tona, E. Osto // *Int. J. Endocrinol.* – 2015. – Vol. 2015. – P. 1–17.

57. Тиреоидный статус и выраженность коронарного атеросклероза у больных ишемической болезнью сердца / А. Р. Волкова, Е. И. Красильникова, С. В. Дора [и др.] // *Вестн. Рос. воен.-мед. академии.* – 2014. – № 2 (46). – С. 32–35.

58. Ремоделирование миокарда левого желудочка у больных с гипер- и гипотиреозом / О. В. Серебрякова, А. В. Говорин, В. И. Просяник [и др.] // *Дальневосточный медицинский журнал.* – 2007. – №3. – С. 33-35.

59. Survival after an experimental myocardial infarction: beneficial effects of long-term therapy with captopril / M. A. Pfeffer, J. M. Pfeffer, C. Steinberg, P. Finn // *Circulation.* – 1985. – Vol. 72 (2). – P. 406–412.

60. Сиренко Ю. Н. Стратегия профилактики инсультов у пациентов с артериальной гипертензией: ведущая роль блокаторов кальциевых каналов

/ Ю. Н. Сиренко, М. Н. Селюк // *Внутрішня медицина*. – 2008. – № 1 (7). – С. 11–14.

61. Амосова Е. Н. Диастолическая и систолическая сердечная недостаточность: попытка сравнительного анализа клинических характеристик, ремоделирования левых отделов сердца и качества лечения / Е. Н. Амосова, Я. В. Шпак // *Укр. терапевт. журн.* – 2005. – № 4. – С. 4–8.

62. Потешкина Н. Г. Структурно-функциональное ремоделирование миокарда и прогнозирование аритмий у больных артериальной гипертензией / Н. Г. Потешкина, П. Х. Джанашия // *Артериальная гипертензия*. – 2005. – № 4. – С. 52–57.

63. Беленков Ю. А. Ишемическая болезнь сердца как основная причина сердечной недостаточности / Ю. А. Беленков // *Сердечная недостаточность*. – 2004. – № 5 (2). – С. 77–78.

64. Хроническая сердечная недостаточность: достижения, проблемы, перспективы / Л. Т. Малая, Ю. Г. Горб. – Х. : Торсинг, 2002. – 768 с.

65. Коваленко В. Н. Формирование митральной регургитации у больных после острого инфаркта миокарда / В. Н. Коваленко, Ж. М. Высоцкая, Н. С. Поленова // *Укр. ревматол. журн.* – 2006. – № 1. – С. 53–56.

66. Гипертрофия миокарда левого желудочка у пациентов с метаболическим синдромом и ее регресс под действием квинаприла / Е. И. Митченко, В. Ю. Романов, Г. Б. Каспрук, Т. В. Беляева // *Укр. кардіол. журн.* – 2007. – № 3. – С. 64–69.

67. Cooper D. S. Subclinical thyroid disease / D. S. Cooper, B. Biondi // *Lancet*. – 2012. – Vol. 379. – P. 1142–1154.

68. Assessment of left ventricular diastolic dysfunction in sub-clinical hypothyroidism / C. Meena, R. Meena, R. Nawal [et al.] // *Acta Inform. Med.* – 2012. – Vol. 20, N 4. – P. 218–220.

69. Biondi B. Mechanisms in endocrinology: heart failure and thyroid dysfunction / B. Biondi // *Eur. J. Endocrinol.* – 2012. – Vol. 167, № 5. – P. 609–618.

70. Pantos C. Thyroid hormone and cardiac repair / regeneration: from Prometheus myth to reality? / C. Pantos, I. Mourouzis, D. V. Cokkinos // *Can. J. Physiol. Pharmacol.* – 2012. – Vol. 90, N 8. – P. 977–987.

71. Швець Н. І. Особливості клініко-функціонального стану серцево-судинної системи при тиреотоксикозі / Н. І. Швець, І. Л. Цимбалюк // *Сімейна медицина.* – 2012. – № 4. – С. 119–122.

72. Danzi S. Thyroid disease and the cardiovascular system / S. Danzi, I. Klein // *Endocrinol. Metab. Clin. N. Am.* – 2014. – Vol. 43, № 2. – P. 517–528.

73. Danzi S. Thyroid hormone - regulated cardiac gene expression and cardiovascular disease / S. Danzi, I. Klein // *Thyroid.* – 2002. – Vol. 12, № 6. – P. 467–472.

74. Danzi S. Thyroid hormone and the cardiovascular system / S. Danzi, I. Klein // *Minerva Endocrinol.* – 2004. – Vol. 29, № 3. – P. 139–150.

75. Effects of thyroid hormone on cardiac function: the relative importance of heart rate, loading conditions, and myocardial contractility in the regulation of cardiac performance in human hyperthyroidism / B. Biondi, E. Palmieri, G. Lombardi [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2002. – Vol. 87. – P. 968.

76. Relationship of low-density lipoprotein (LDL) particle size to thyroid function status in Koreans / C. S. Kim, J. G. Kang, S. J. Lee [et al.] // *Clin. Endocrinol.* – 2009. – Vol. 71, № 1. – P. 130–136.

77. Гаврилюк В. М. Субклінічний гіпотиреоз: особливості ліпідного обміну, функціонального стану серцево-судинної та нейро-м'язкової систем за умов йодної недостатності : автореф. дис. на соискание ученой степени канд. мед. наук / В. М. Гаврилюк. – К., 2005. – 20 с.

78. Subclinical Hypothyroidism, arterial stiffness, and myocardial reserve / P. J. D. Owen, C. Rajiv, D. Vinereanu [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metabol.* – 2006. – Vol. 91 (6). – P. 2126–2132.
79. Боцюрко В. І. Ендемічний зоб / В. І. Боцюрко // *Здоров'я України.* – 2011. – № 2. – С. 50–51.
80. Ремоделирование миокарда левого желудочка у больных с гипер- и гипотиреозом / О. В. Серебрякова, А. В. Говорин, В. И. Просяник [и др.] // *Дальневосточный мед. журн.* – 2007. – № 3. – С. 33–35.
81. Касьянова Н. А. Субклинический гипотиреоз / Н. А. Касьянова, Н. Ю. Свириденко // *Лечащий врач.* – 2006. – № 10. – С. 58–61.
82. Шустваль Н. Ф. Сердечно-сосудистые осложнения гипотиреоза / Н. Ф. Шустваль, К. Н. Ещенко, А. В. Жадан // *Ліки України.* – 2010. – № 10 (146). – С. 20–26.
83. Скибицкий В. В. Особенности ремоделирования миокарда левого желудочка у женщин с артериальной гипертензией и метаболическим синдромом на фоне гипотиреоза / В. В. Скибицкий, Н. Е. Пыхалова, А. В. Фендрикова // *Пробл. женского здоровья.* – 2011. – Т. 6, № 2. – С. 10–15.
84. Meta-analysis: subclinical thyroid dysfunction and the risk for coronary heartdisease and mortality / N. Ochs, R. Auer, D.C. Bauer [et al.] // *Ann. Int. Med.* – 2008. – Vol. 148, N 11. – P. 832–845.
85. Subclinical thyroid dysfunction, cardiac function, and the risk of heart failure. The Cardiovascular Health study / N. Rodondi, D. C. Bauer, A. R. Cappola [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2008. – Vol. 52, N 14. – P. 1152–1159.
86. Особенности диастолической функции сердца при аутоиммунном тиреоидите с разной степенью минимальной тиреоидной недостаточности / Т. А. Некрасова, Л. Г. Стронгин, О. В. Леденцова, Л. В. Казакова // *Клинич. и эксперим. тиреоидология.* – 2012. – Т. 8, № 4. – С. 42–46.

87. Shi F. A high-normal thyrotropin level is associated with the severity of leftventricular diastolic dysfunction in patients with hypertrophic cardiomyopathy / F. Shi, C. A. Coy // *Kardiol. Pol.* – 2013. – Vol. 71, N 2. – P. 143–151.

88. Ватутин Н. Т. Влияние препарата Адвокард на течение острого коронарного синдрома с элевацией сегмента ST / Н. Т. Ватутин, В. С. Колесников // *Ліки України.* – 2013. – № 9-10. – С. 67–69.

89. Norepinephrine induces the RAF-1 kinase/mitogen-activated protein kinase cascade through both  $\alpha$ -1 and  $\beta$ -adrenoceptors / T. Yamazaki, I. Komuro, Y. Zou [et al.] // *Circulation.* – 1997. – Vol. 95. – P. 1260–1268.

90. Dorn G. W. 2nd. Novel pharmacotherapies to abrogate postinfarction ventricular remodeling / G. W. Dorn 2nd // *Nat. Rev. Cardiol.* – 2009. – Vol. 6 (4). – P. 283–291.

91. Unzek S. Management of heart failure: a brief review and selected update / S. Unzek, G. S. Francis // *Cardiol. Clin.* – 2008. – Vol. 26 (4). – P. 561–571.

92. Задонченко В. С. Нарушения ритма сердца у больных хроническими обструктивными болезнями легких / В. С. Задонченко, З. О. Гринева // *Пульмонология.* – 2003. – № 2. – С. 88–92.

93. Явелов И. С. Вариабельность ритма сердца при сердечно-сосудистых заболеваниях: взгляд клинициста / И. С. Явелов // *Сердце.* – 2006. – Т. 25, № 1. – С. 18–23.

94. Heart rate variability assessment early after acute myocardial infarction / N. Singh, D. Mironov, P. W. Armstrong [et al.] // *Circulation.* – 1996. – Vol. 93. – P. 88–95.

95. Люсов В. А. Динамика показателей вариабельности ритма сердца в клинике острого периода инфаркта миокарда / В. А. Люсов, Н. А. Волов // *Рос. кардиол. журн.* – 2007. – Т. 65, № 3. – С. 31–35.

96. Явелов И. С. Вариабельность ритма сердца при острых коронарных синдромах: значение для оценки прогноза заболевания / И. С. Явелов, Н. А. Грацианский // Кардиология. – 1997. – № 2. – С. 61–70.

97. Bigger J. T. Frequency domain measures of heart period variability and mortality rate after myocardial infraction / J. T. Bigger, J. L. Fleiss, R. C. Steinmann // Circulation. – 1992. – Vol. 85, № 1. – P. 164–171.

98. Heart rate variability and first cardiovascular event in populations without known cardiovascular disease: meta-analysis and dose-response meta-regression / S. Hillebrand, K. B. Gast, R. de Mutsert [et al.] // Europace. – 2013. – Vol. 15. – P. 742–749.

99. Бережний В. В. Застосування визначення варіабельності серцевого ритму у дітей / В. В. Бережний, І. В. Романкевич // Совр. педиатрия. – 2015. – № 1 (65). – С. 87–91.

100. Бокерия Л. А. Вариабельность сердечного ритма: методы измерения, интерпретация, клиническое использование / Л. А. Бокерия, О. Л. Бокерия, И. В. Волковская // Анналы аритмологии. – 2009. – № 4. – С. 21–32.

101. Ватутин Н. Т. Вегетативный дисбаланс у больных со стенокардией напряжения: возможности физиологических триггеров процесса прекондиционирования / Н. Т. Ватутин, Н. В. Калинкина, В. С. Колесников // Укр. кардіол. журн. – 2015. – № 3. – С. 55–59.

102. Changes in autonomic regulation and ventricular repolarization induced by subclinical hyperthyroidism / F. Galetta, F. Franzoni, P. Fallahi [et al.] // Biomed. Pharmacother. – 2010. – Vol. 64 (8). – P. 546–549.

103. Avupati N. Syamsunder Dyslipidemia and lowgrade inflammation are associated with sympathovagal imbalance and cardiovascular risks in subclinical and overt hypothyroidism / Avupati N. Syamsunder, P. Pal, C. S. Kamalanathan // Int. J. Clin. Exp. Physiol. – 2014. – Vol. 1 (1). – P. 26–33.

104. Швед М. І. Особливості клінічних ознак, змін натрійуретичного пропептиду NTproBNP, діастолічної функції лівого шлуночка та варіабельності ритму серця у хворих на стабільну стенокардію навантаження у поєднанні з гіпофункцією щитоподібної залози / М. І. Швед, І. Б. Припхан // Львівський клінічний вісник. – 2015. – № 1 (9). – С. 8–13.

105. Кеттайл В. М. Патологія ендокринної системи : пер. с англ. / В. М. Кеттайл, Р. А. Арки. – М. : БИНОМ, 2009. – 335 с.

106. Changes in heart rate variability and QT dispersion in patients with overt hypothyroidism / F. Galetta, F. Franzoni, P. Fallahi [et al.] // Eur. J. Endocrinol. – 2008. – Vol. 158. – P. 85–90.

107. Heart rate variability and heart rate turbulence in hypothyroidism before and after treatment / A. L. Celik, P. Aytan, H. Dursun [et al.] // Ann. Noninvasive Electrocardiol. – 2011. – Vol. 16 (4). – P. 344–350.

108. 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.] // J. Am. Coll. Cardiol. – 2002. – Vol. 39 (2). – P. 257–265.

109. Comparison of ultrasound assessment of flow-mediated dilatation in the radial and brachial artery with upper and forearm cuff positions / S. Agewall, R. N. Doughty, W. Bagg [et al.] // Clin. Physiol. – 2001. – Vol. 21 (1). – P. 9–14.

110. Endothelial dysfunction, oxidative stress, and risk of cardiovascular events in patients with coronary artery disease / T. Heitzer, T. Schlinzig, K. Krohn [et al.] // Circulation. – 2001. – Vol. 104 (22). – P. 2673–2678.

111. The Multiple Risk Factor Intervention Trial (MRFIT). A national study of primary prevention of coronary heart disease // JAMA. – 1976. – Vol. 235 (8). – P. 825–827.



112. Tumor necrosis factor antagonism with etanercept improves systemic endothelial vasoreactivity in patients with advanced heart failure / S. Fichtlscherer, L. Rossig, S. Breuer [et al.] // *Circulation*. – 2001. – Vol. 104. – P. 3023–3025.

113. C-reactive protein induces phosphorylation of insulin receptor substrate-1 Ser (307) and Ser (612) in L6 myocytes, thereby impairing the insulinsignalling pathway that promotes glucose transport / C. D'Alessandris, R. Lauro, I. Presta [et al.] // *Diabetologia*. – 2007. – Vol. 50, № 4. – P. 840–849.

114. Паньків В. І. Синдром гіпотиреозу / В. І. Паньків // *Международ. ендокринологич. журн.* – 2012. – № 5 (45). – С. 136–148.

115. Феськова А. А. Значение субклинического гипотиреоза в патогенезе заболеваний сердечно-сосудистой системы : (обзор лит.) / А. А. Феськова, Е. С. Добрышева // *Молодой ученый*. – 2014. – № 17. – С. 207–210.

116. Родионова Т. И. Факторы сердечно-сосудистого риска, связанные с функцией эндотелия, при субклиническом гипотиреозе / Т. И Родионова, В. В. Самитин // *Клинич. и эксперим. тиреологич.* – 2009. – Т. 5, № 1. – С. 26–29.

117. Hemostatic system as a risk factor for cardiovascular disease in women with subclinical hypothyroidism / Z. Cantürk, B. Cetinarslan, I. Tarkun [et al.] // *Thyroid*. – 2003. – Vol. 13 (10). – P. 971–977.

118. The development of ischemic heart disease in relation to autoimmune thyroid disease in a 20-year follow-up study of an English community / M. P. Vanderpump, W. M. Tunbridge, J. M. French [et al.] // *Thyroid*. – 1996. – Vol. 6 (3). – P. 155–160.

119. Прогностический потенциал маркеров провоспалительной активации у пациентов с ишемической болезнью сердца: результаты проспективного 1-годичного исследования / А. Е. Березин, Т. А. Самура,

Т. А. Березина, С. А. Чуприна // Укр. мед. часопис. – 2012. – № 2 (88), III/IV. – С. 137–141.

120. Амосова К. М. Роль ендотеліальної дисфункції та системного імунного запалення у виникненні ішемії міокарда при фізичному навантаженні у хворих з гемодинамічно незначущим атеросклерозом вінцевих артерій / К. М. Амосова, О. Т. Стременюк // Укр. кардіол. журн. – 2011. – № 4. – С. 15–19.

121. Inflammatory cytokines in heart failure: mediators and markers / L. I. Gullestad, T. Ueland, L. E. Vinge [et al.] // *Cardiology*. – 2012. – Vol. 122 (1). – P. 23–35.

122. Бланкова З. Н. Влияние терапии левотироксином на клинический, гемодинамический и нейрогуморальный статус больных сердечной недостаточностью в сочетании с субклиническим гипотиреозом / З. Н. Бланкова, Е. М. Серединина, Ф. Т. Агеев // *Сердечная недостаточность*. – 2011. – Т. 12, № 1 (63). – С. 18–22.

123. Tirofiban and sirolimus-eluting stent vs abciximab and bare-metal stent for acute myocardial infarction: a randomized trial / M. I. Valgimigli, G. Percoco, P. Malagutti [et al.] // *JAMA*. – 2005. – Vol. 293 (17). – P. 2109–2117.

124. Nystrom T. Persistent endothelial dysfunction is related to elevated C-reactive protein levels in type II diabetic patients after acute myocardial infarction / T. Nystrom, A. Nygren, A. Sjöholm // *Clin. Sci*. – 2005. – Vol. 108. – P. 121–128.

125. Baud V. Signal transduction by tumor necrosis factor and its relatives / V. Baud, M. Karin // *Trends Cell Biol*. – 2001. – Vol. 11. – P. 372–377.

126. Feron O. Caveolins and the regulation of endothelial nitric oxide synthase in the heart / O. Feron, J. L. Balligand // *Cardiovasc. Res*. – 2006. – Vol. 69 (4). – P. 788–797.

127. The distribution of cardiac macrophages in myocardial ischaemia and cardiomyopathy / M. Azzawi, S. W. Kan, V. Hillier [et al.] // *Histopathology*. – 2005. – Vol. 46. – P. 314–319.

128. Serum levels of interleukin-6, interleukin-18 and C-reactive protein in patients with type 2 diabetes and acute coronary syndrome without ST-segment elevation / J. R. Souza, R. T. Oliveira, M. H. Blotta [et al.] // *Arq. Bras. Cardiol.* – 2008. – Vol. 90 (2). – P. 86–90.

129. Роль некоторых цитокинов в формировании диастолической дисфункции при синдроме гипотиреоза / О. В. Серебрякова, А. В. Говорин, В. И. Просяник [и др.] // *Цитокины и воспаление*. – 2008. – № 1. – С. 44–47.

130. Сравнительное изучение уровней некоторых цитокинов, белков острой фазы, тиреотропного гормона и антител к тиреопероксидазе при лечении аутоиммунного тиреоидита / Н. А. Зорин, Т. В. Аппельганс, Т. П. Маклакова, В. Н. Зорина // *Цитокины и воспаление*. – 2006. – Т. 5, № 3. – С. 46–48.

131. Hansson G. K. Inflammation, atherosclerosis, and coronary artery disease / G. K. Hansson // *N. Engl. J. Med.* – 2005. – Vol. 352. – P. 1685–1695.

132. Зуева О. М. Возрастные и сезонные характеристики показателей гипотазарно-тиреоидной, липидотранспортной и иммунной систем у здоровых мужчин / О. М. Зуева, Ю. И. Малахова // *Омск. науч. вестн. Сер. Ресурсы Земли. Человек*. – 2012. – № 2 (114). – С. 113–116.

133. Неспецифические маркеры воспаления в прогнозировании течения ишемической болезни сердца / Ф. Н. Палеев, И. С. Абудеева, О. В. Москалец [и др.] // *Кардиология*. – 2009. – № 9. – С. 59–65.

134. Scirica B. M. Is C-reactive protein an innocent bystander or proatherogenic culprit? The verdict is still out / B. M. Scirica, D. A. Morrow // *Circulation*. – 2006. – Vol. 113. – P. 2128–2134.

135. A multiplexed point-of-care assay for C-reactive protein and N-terminal pro-brain natriuretic peptide / J. Melin, G. Rundström, C. Peterson [et al.] // *Anal. Biochem.* – 2011. – Vol. 409 (1). – P. 7–13.

136. Leptin induces C-reactive protein expression in vascular endothelial cells / P. Singh, M. Hoffmann, R. Wolk [et al.] // *Vasc. Biol.* – 2007. – Vol. 27 (9). – P. 302–307.

137. Calabró P. Inflammatory cytokines stimulated C-reactive protein production by human coronary artery smooth muscle cells / P. Calabró, J. T. Willerson, E. T. Yeh // *Circulation.* – 2003. – Vol. 108 (16). – P. 1930–1932.

138. Садовой С. В. Изучение уровней С-реактивного белка до и после коронарографии у пациентов с ишемической болезнью сердца / С. В. Садовой, В. И. Садовой // *Актуальні проблеми сучасної медицини.* – 2013. – Т. 13, вип. 3(43). – С. 247–251.

139. Копица Н. П. Интерлейкин-10 и С-реактивный протеин как прогностические маркеры повторных сосудистых событий после перенесенного острого коронарного синдрома / Н. П. Копица, Е. И. Литвин // *Вестн. Харьковского нац. ун-та им. Каразина. Сер. Медицина.* – 2010. – № 19 (898). – С. 42–46.

140. Dong Q. Expression of C-reactive protein by alveolar macrophages / Q. Dong, J. R. Wright // *J. Immunol.* – 1996. – Vol. 156. – P. 4815–4820.

141. Свиридов Е. А. Неоптерин и его восстановленные формы: биологическая роль и участие в клеточном иммунитете / Е. А. Свиридов, Т. А. Телегина // *Успехи биол. химии.* – 2005. – Т. 45. – С. 355–390.

142. Дегтярёва О. В. Маркеры иммунного воспаления и сывороточный неоптерин у больных с острым коронарным синдромом / О. В. Дегтярёва // *Укр. терапевт. журн.* – 2007. – № 3. – С. 25–28.

143. Орлова О. В. Неоптерин у больных сердечной недостаточностью и реципиентов сердца / О. В. Орлова // *Вестн. Рос. гос. мед. ун-та.* – 2010. – № 1. – С. 48–53.

144. Королёва О. С. Биомаркёры в кардиологии: регистрация внутрисосудистого воспаления / О. С. Королёва, Д. А. Затейщиков // Фарматека. – 2007. – № 8. – С. 30–36.

145. HMG-CoA reductase inhibitors are associated with decreased serum neopterin levels in stable coronary artery disease / R. B. Walter, D. Fuchs, G. Weiss [et al.] // Clin. Chem. Lab. Med. – 2003. – Vol. 41. – P. 1314–1319.

146. Prognostic value of neopterin levels in treated patients with hypertension and chest pain but without obstructive coronary artery disease / P. Avanzas, R. Arroyo-Espliguero, J. Cosin-Sales [et al.] // Am. J. Cardiol. – 2004. – Vol. 93. – P. 627–629.

147. Эндотелий: функция и дисфункция / З. А. Лупинская, А. Г. Зарифьян, Т. Ц. Гурович, С. Г. Шлейфер. – Бишкек : КРСУ, 2008. – 373 с.

148. Metabolic syndrome, endothelial dysfunction, and risk of cardiovascular events: the Northern Manhattan Study (NOMAS) / T. Suzuki, K. Hirata, M. S. Elkind [et al.] // Am. Heart J. – 2008. – Vol. 156. – P. 405–410.

149. Могильник А. І. Сучасні уявлення про ендотеліальну дисфункцію / А. І. Могильник, О. Г. Шумейко // Актуальні проблеми сучасної медицини. – 2010. – Т. 10, вып. 2. – С. 163–166.

150. Low-grade systemic inflammation causes endothelial dysfunction in patients with Hashimoto's thyroiditis / S. Taddei, N. Caraccio, A. Viridis [et al.] // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2006. – Vol. 91 (12). – P. 5076–5082.

151. Роль факторов воспаления и маркеров эндотелиальной дисфункции у больных острым коронарным синдромом с подъемом сегмента ST в профилактике развития неблагоприятных исходов / Е. А. Шмидт, С. А. Бернс, Е. С. Киприна [и др.] // Кардиоваскуляр. терапия и профилактика. – 2008. – Т. 7, № 6 (прил. 1). – С. 14–15.

152. The role of insulin and the adipocytokines in regulation of vascular endothelial function / S. A. Ritchie, M.-N. Ewart, C. G. Perry [et al.] // Clin. Sci. – 2004. – Vol. 107. – P. 519–532.

153. Роль про- і протизапальних цитокінів у розвитку запального процесу при ювенільному ревматоїдному артриті / Т. В. Марушко, В. В. Бережной, Т. И. Гавриленко [та ін.] // Укр. ревматолол. журн. – 2006. – № 23 (1). – С. 33–36.

154. Руженцова У. Ю. Взаимосвязь между симпатической нервной системой и эндотелином-1 в капиллярном кровотоке у больных ишемической болезнью сердца - значение GNB3 C825T полиморфизма / У. Ю. Руженцова // Лечащий врач. – 2008. – № 1. – С. 87–92.

155. Nada S. Effect of moderate-intensity exercise on plasma c-reactive protein and aortic endothelial function in type 2 diabetic mice [Електронний ресурс] / S. Nada, M. Khazaei, I. Laher// *Mediators Inflamm.* – 2010. – Режим доступу : <http://dx.doi.org/10.1155/2010/149678>.

156. Impaired endothelium-dependent vasodilatation in subclinical hypothyroidism: beneficial effect of levothyroxine therapy / S. Taddei, N. Caraccio, A. Viridis [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2003. – Vol. 88. – P. 3731–3737.

157. Endothelial Function in Pre-diabetes, diabetes and diabetic cardiomyopathy : a review / M. M. Ciccone, P. Scicchitano, M. Cameli [et al.] // *J. Diabetes Metab.* – 2014. – Vol. 5. – P. 364.

158. Subclinical thyroid dysfunction and cardiovascular outcomes among prospective cohort studies / B. Gencer, T. H. Collet, V. Virgini [et al.] // *Endocr. Metab. Immune Disord. Drug Targets.* – 2013. – Vol. 13 (1). – P. 4–12.

159. Катеринчук В. І. Серцево-судинні маски гіпотиреозу / В. І. Катеринчук, О. П. Берегова // *Внутр. медицина.* – 2007. – № 3. – С. 50–55.

160. Самитин В. В. Факторы сердечно-сосудистого риска, связанные с функцией эндотелия, при субклиническом гипотиреозе / В. В. Самитин, Т. И. Родионова // *Клинич. и эксперим. тиреологическая.* – 2009. – Т. 5, № 1. – С. 26–29.

161. Erem C. Blood coagulation, fibrinolytic activity and lipid profile in subclinical thyroid disease: subclinical hypothyroidism increases plasma factor X activity / C. Erem // Clin. Endocrinol. – 2006. – Vol. 64, N 3. – P. 323–329.

162. Кропачева Е. С. Практические аспекты терапии варфарином / Е. С. Кропачева, Е. П. Панченко // РМЖ. – 2005. – № 19. – С. 1246.

163. Особливості ендоскопічної діагностики та мініінвазивних методів лікування кровоточивих флєбектазій стравоходу та шлунка / В. Д. Братусь, П. Д. Фомін, Є. М. Шепетько [та ін.] // Укр. журн. малоінвазивної та ендоскопічної хірургії. – 2007. – Т. 11, № 1. – С 31–32.

164. Are plasma thyroid-stimulating hormone levels associated with degree of obesity and metabolic syndrome in euthyroid obese patients? A Turkish cohort study [Електронний ресурс] / O. Bakiner, E. Vozkirli, G. Cavlak [et al.] // ISRN Endocrinol. – 2014. – Режим доступу : <http://dx.doi.org/10.1155/2014/803028>.

165. 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.] // Braz. J. Med. Biol. Res. – 2009. – Vol. 42 (5). – P. 426–432.

166. Биологическая активность растительных источников флавоноидов / А. В. Крикова, Н. С. Ляхова, В. С. Давыдов [и др.] // Фармация. – 2006. – № 2. – С. 36–37.

167. Чекман І. С. Флавоноїди: клініко-фармакологічний аспект / І. С. Чекман // Фітотерапія в Україні. – 2000. – № 2. – С. 3–5.

168. Perez-Vizcaino F. Flavonols and cardiovascular disease / F. Perez-Vizcaino, J. Duarte // Mol. Aspects Med. – 2010. – Vol. 31, issue 6. – P. 478–494.

169. Лекарственное сырье растительного и животного происхождения. Фармакогнозия : учеб. пособие / под ред. Г. П. Яковлева. – СПб. : СпецЛит., 2006. – 845 с.

170. Antioxidative activity of quercetin and quercetin monoglucosides in solution and phospholipid bilayers / K. Ioku, T. Tsushida, Y. Takei [et al.] // *Biochim. Biophys. Acta.* – 1995. – № 1. – P. 99–104.

171. Anti-inflammatory activity of quercetin and isoquercitrin in experimental murine allergic asthma / A. P. Rogerio, A. Kanashiro, C. Fontanari [et al.] // *Inflamm. Res.* – 2007. – № 56. – P. 402–408.

172. Vascular protection by dietary polyphenols / J. C. Stoclet, T. Chataigneau, M. Ndiaye [et al.] // *Eur. J. Pharmacol.* – 2004. – Vol. 500 (1-3). – P. 299–313.

173. Polyphenols and prevention of cardiovascular diseases / C. Manach, A. Mazur, A. Scalbert // *Curr. Opin. Lipidol.* – 2005. – Vol. 16 (1). – P. 77–84.

174. Arts I. C. Polyphenols and disease risk in epidemiologic studies / I. C. Arts, P. C. Hollman // *Am. J. Clin. Nutr.* – 2005. – Vol. 81 (1 suppl.). – P. 317–325.

175. The role of polyphenolic compounds in the diet as inhibitors of platelet function / G. P. Hubbard, S. Wolfram, J. A. Lovegrove [et al.] // *Proc. Nutr. Soc.* – 2003. – Vol. 62 (2). – P. 469–478.

176. Dietary polyphenols and the prevention of diseases / A. Scalbert, C. Manach, C. Morand [et al.] // *Crit. Rev. Food Sci. Nutr.* – 2005. – Vol. 45 (4). – P. 287–306.

177. Quercetin ameliorates hyperglycemia and dyslipidemia and improves antioxidant status in type 2 diabetic db/db mice / S. M. Jeong, M. J. Kang, H. N. Choi [et al.] // *Nutr. Res. Pract.* – 2012. – № 6 (3). – P. 201–207.

178. Quercetin attenuates fasting and postprandial hyperglycemia in animal models of diabetes mellitus / J. H. Kim, M. J. Kang, H. N. Choi [et al.] // *Nutr. Res. Pract.* – 2011. – № 5 (2). – P. 107–111.

179. Боріков О. Ю. Вплив кверцетину на метаболічні прояви синдрому інсулінорезистентності за умов дефіциту естрогенів /



О. Ю. Боріков, Н. І. Горбенко // Проблеми ендокринної патології. – 2009. – № 2. – С. 65–70.

180. Пархоменко А. Н. Эффективность внутривенной формы блокатора 5-липоксигеназы кверцетина у больных с инфарктом миокарда и синдромом острой сердечной недостаточности: возможная связь с коррекцией метаболизма оксида азота / А. Н. Пархоменко, С. Н. Кожухов // Укр. мед. часопис. – 2005. – № 2 (46). – С. 45–51.

181. Биофлавоноиды как органопротекторы. Кверцетин. Корвитин. Квертин / под ред. А. А. Мойбенко. – К. : Наук. думка, 2012. – 273 с.

182. Губський Ю. І. Біологічна хімія : підручник / Ю. І. Губський. – К. ; Тернопіль : Укрмедкнига, 2000. – 508 с.

183. Эндогенные механизмы кардиопротекции как основа патогенетической терапии заболеваний сердца / А. А. Мойбенко, В. Э. Досенко, А. Н. Пархоменко. – К. : Наук. думка, 2008. – 518 с.

184. Quercetin downregulates NADPH oxidase, increases eNOS activity and prevents endothelial dysfunction in spontaneously hypertensive rats / S. Manuel, G. Milagros, V. Rocio [et al.] // J. Hypertens. – 2006. – Vol. 24, № 1. –P. 75–84.

185. Faras L. D. Quercetin in treatment cardi-vascular / L. D.Faras // Radic. Res. – 2005. – Vol. 39. – P. 1052–1076.

186. Juzwiak S. Effekt of quercetin on experimental hyperlipidemia and atherosclerosis in rabbits / S. Juzwiak, J. Wojcicky, K. Mokrzycki // Pharmacol. Rep. – 2005. – Vol. 57. – P. 604–609.

187. Пархоменко А. Н. Результаты открытого рандомизированного исследования по изучению переносимости и эффективности препарата Корвитин у пациентов с застойной сердечной недостаточностью и систолической дисфункцией левого желудочка / А. Н. Пархоменко, С. Н. Кожухов // Укр. мед. час. – 2014. – № 4 (102), VII/VIII. – С. 72–76.

188. Pharmacokinetic interactions of clopidogrel with quercetin, telmisartan, and cyclosporine A in rats and dogs / J. H. Lee, Y.-J. Shin, J.-H. Oh, Y.-J. Lee // *Arch. Pharm. Res.* – 2012. – Vol. 35, issue 10. – P. 1831–1837.

189. Павлюкович Н. Д. Білковий та ліпідний спектр крові при поєднаному перебігу ішемічної хвороби серця та хронічного некалькульозного холецистити: терапевтичні можливості кверцетину / Н. Д. Павлюкович, І. В. Трефаненко, О. В. Павлюкович // *Буковинський мед. вісник.* – 2013. – Т. 17, № 3. – С. 172–176.

190. Арефьева М. Влияние кверцетина на кардиометаболические факторы риска / М. Арефьева // *Практична ангіологія.* – 2012. – № 7/8. – С. 65–68.

191. Ingestion of quercetin inhibits platelet aggregation and essential components of the collagen-stimulated platelet activation pathway in humans/ G. P. Hubbard, S. Wolffram, J. A. Lovegrove, J. M. Gibbins // *J. Thromb. Haemost.* – 2004. – Vol. 2. – P. 2138–2145.

192. Inhibition of human lens aldose reductase by flavonoids, sulindac, and indomethacin / P. S. Chaudry, J. Cabera, H. R. Juliani, S. D. Varma // *Biochem. Pharmacol.* – 1983. – Vol. 32. – P. 1995–1998.

193. Flavonoids inhibit the platelet TxA<sub>2</sub> signalling pathway and antagonize TxA<sub>2</sub> receptors (TP) in platelets and smooth muscle cells / J. A. Guerrero, L. Navarro-Munez, M. L. Lozano [et al.] // *Brit. J. Clin. Pharmacol.* – 2007. – Vol. 64. – N3. – P133–144.

194. Перспективы применения кверцетина: современный взгляд на проблему // *Рациональная фармакотерапия.* – 2014. – № 2 (31). – С. 25–28.

195. Про затвердження протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю «Кардіологія»: наказ МОЗ України № 436 від 03.07.2006 р. [Електронний ресурс]. – Режим доступу: [http://www.moz.gov.ua/ua/portal/dn\\_20060703\\_436.html](http://www.moz.gov.ua/ua/portal/dn_20060703_436.html).

196. Стандарти діагностики та лікування ендокринних захворювань: довідник / за ред. М. Д. Тронька. – 2-е вид., переробл. і доп. – К. : Здоров'я України, 2007. – 349 с. – (Vademecum info доктор ендокринолог) (Бібліотека "Здоров'я України").

197. Guidelines for the Treatment of Hypothyroidism: Prepared by the American Thyroid Association Task Force on Thyroid Hormone Replacement / J. Jonklaas, A. C. Bianco, A. J. Bauer [et al.] // *Thyroid*. – 2014. – Vol. 24 (12). – P. 1670–1751.

198. Recommendation for Chamber Quantification: A Report from the American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee and the the Chamber Quantification Writing Group, Developed in Conjunction with the European Association of Echocardiography, a Branch of the European Society of Cardiology // *J. Amer. S. EchoCG*. – 2005. – Vol. 18, N 12. – P. 1447–1448.

199. Recommendations for chamber quantification / R. M. Lang, M. Bierig, R. B. Devereux [et al.] // *Eur. J. Echocardiogr*. – 2006. – Vol. 7. – P. 79–108.

200. Шиллер Н. Клиническая эхокардиография / Н. Шиллер, М. А. Осипов. – 2-е изд. – М. : Практика, 2005. – 344 с.

201. Feigenbaum H. Echocardiography / H. Feigenbaum. – 5th ed. – Philadelphia : Lea & Febiger, 1994. – 696 p.

202. The long-term prognostic significance of repeated blood pressure measurements in the elderly: SPAA (Studio sulla Pressione Arteriosa nell'Anziano) 10-year follow-up / C. Alli, F. Avanzini, G. Bettelli [et al.] // *Arch. Intern. Med*. – 1999. – Vol. 159. – P. 1205–1212.

203. ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension. 2013. The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of

Cardiology (ESC) / G. Mancia, R. Fagard, K. Narkiewicz [et al.] // J. Hypertens. – 2013. – Vol. 31. – P. 1281–1357.

204. Patterns of left ventricular hypertrophy in essential hypertension / A. Ganau, R. B. Devereux, M. J. Roman [et al.] // J. Am. Coll. Cardiol. – 1992. – Vol. 12. – P. 1550–1558.

205. Nagueh S. F. Recommendations for the Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function by Echocardiography / S. F. Nagueh, C. P. Appleton, T. C. Gillebert // J. Am. Soc. Echocardiogr. – 2009. – Vol. 22. – P. 107–133.

206. Митьков В. М. Практическое руководство по УЗИ. Эхокардиография / В. Митьков, М. Рыбакова, М. Алехин. – М. : Видар, 2008. – 512 с.

207. Атьков О. Ю. Ультразвуковые методы исследования сердца / О. Ю. Атьков, Л. М. Сергакова, И. Н. Митина // Болезни сердца и сосудов : руководство для врачей : в 4 т. / под ред. Е. И. Чазова. – М. : Медицина, 1992. – Т. 1. – С. 318–382.

208. The Task Force of the European Society of Cardiology the North American Society of Pacing Electrophysiology. Heart Rate Variability: Standards of Measurement, Physiological Interpretation, and Clinical Use // Circulation. – 1996. – Vol. 93. – P. 1043–1065.

209. Рябыкина Г. В. Методические рекомендации по практическому использованию холтеровского мониторирования ЭКГ / Г. В. Рябыкина // Кардиология. – 2002. – № 10. – С. 69–87.

210. Робертс Ф. С. Дискретные математические модели с приложениями к социальным, биологическим и экологическим задачам / Ф. С. Робертс. – М. : Наука, 1986. – 497 с.

211. 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.

212. 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.

213. Олейник Т. В. Вариабельность сердечного ритма у больных стабильной стенокардией напряжения, коморбидной с гипотиреозом / Т. В. Олейник // Национальная ассоциация ученых (НАУ). – 2015. – № 7 (12). – С. 155–159.

214. 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.

215. 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.

216. Олейник Т. В. Особенности кардиогемодинамики у больных ишемической болезнью сердца, коморбидной с гипотиреозом / Т. В. Олейник // Материалы 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.

217. 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.

218. 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.

219. 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.

220. 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 // Запоріж. мед. журн. – 2015. – № 6 (93). – С. 13–18.

221. 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.

222. Михайловська Н. С. Взаимосвязь между гуморальными нарушениями и структурно-функциональными показателями сердца у

больных аутоиммунным тиреоидитом с гипофункцией щитовидной железы / 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.

223. 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.

224. 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.

225. 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.

226. Городинская Е. Ю. Прогностическая характеристика распространенности гипотиреоза в Полтавской области и в Украине в целом в условиях йододефицита / Е. Ю. Городинская, Л. Е. Бобырева // Междунар. эндокринологич. журн. – 2016. – № 2 (74). – С. 45–49.

227. Паньків В. І. Практична тиреоїдологія / В. І. Паньків. – Донецьк : Видавець Заславський О.Ю., 2011. – 224 с.

228. Выраженность коронарного атеросклероза у больных ишемической болезнью сердца с различным функциональным состоянием

щитовидной железы / А. Р. Волкова, С. В. Дора, М. И. Бадмаева [и др.] // Вестн. СПб. ун-та. – 2008. – № 3. – С. 7–13.

229. Дідушко О. М. Гіперлептинемія як один із чинників порушення функції нирок у хворих на гіпотиреоз / О. М. Дідушко // Междунар. ендокринологич. журн. – 2014. – № 6 (62). – С. 29–32.

230. Нарушения внутрисердечной гемодинамики и их коррекция у больных ИБС на фоне манифестного гипотиреоза / А. В. Алтунин, Л. И. Князева, И. И. Горяйнов [и др.] // Фундаментальные исследования. – 2005. – № 6. – С. 81–82.

231. Evaluation of left ventricular diastolic function using tissue Doppler echocardiography and conventional doppler echocardiography in patients with subclinical hypothyroidism aged <60 years: a meta-analysis / X. Chen, N. Zhang, Y. Cai, J. Shi // J. Cardiol. – 2013. – Vol. 61 (1). – P. 8–15.

232. Heart rate variability. Standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology // Circulation. – 1996. – Vol. 93 (5). – P. 1043–1065.

233. Thyroid status and functional and cognitive status at baseline and survival after 3 years of follow up: the OCTABAIX study / F. Formiga, A. Ferrer, G. Padros [et al.] // Eur. J. Endocrinol. – 2013. – Vol. 170 (1). – P. 69–75.

234. Василенко В. Н. Вариабельность ритма сердца как маркер вегетативной реактивности при гипотиреозе / В. Н. Василенко // Укр. мед. альманах. – 2004. – Т. 7, № 3. – С. 24–25.

235. Predictors of impaired heart rate variability and clinical outcome in patients with acute myocardial infarction treated by primary angioplasty / C. Laposa, G. A. Squeglia, A. Sestito [et al.] // J. Cardiovasc. Med. – 2008. – Vol. 9, № 1. – P. 76–80.



236. Макушева М. В. Нарушения ритмасердца и вегетативного баланса у больных гипотиреозом / М. В. Макушева, Д. В. Килейников // Терапевт. арх. – 2008. – Т. 80, № 10. – С. 34–36.

237. Світлик Г. В. Прогностичне значення інтервалу QT при гострому інфаркті міокарда / Г. В. Світлик, М. О. Гарбар, А. Я. Базилевич // Ліки України. – 2012. – № 6 (162). – С. 41–44.

238. Феськова А. А. Особенности клинической картины, инструментальных показателей и качество жизни больных субклиническим гипотиреозом и патологией сердечно-сосудистой системы / А. А. Феськова, М. Ю. Каверзина // Молодой ученый. – 2014. – № 17. – С. 210–213.

239. Особенности состояния сердечно-сосудистой системы у больных ишемической болезнью сердца с субклинической дисфункцией щитовидной железы / Л. А. Панченкова, Т. Е. Юркова, М. О. Шелковникова, А. И. Мартынов // Рос. кардиол. журн. – 2003. – № 6. – С. 5–9.

240. Subclinical hypothyroidism is associated with a low-grade inflammation, increased triglyceride levels and predicts cardiovascular disease in males bellow 50 yars / J. Kvetny, P. E. Heldgaard, E. M. Bladbjerg, J. Gram // Clin. Endocrinol. – 2004. – Vol. 61. – P. 232–238.

241. Subclinical hypothyroidism may be associated with elevated high-sensitivity C-reactive protein (low grade inflammation) and fasting hyperinsulinemia / A. Tuzcu, M. Bahceci, D. Gokalp [et al.] // Endocrinol. J. – 2005. – Vol. 52. – P. 89–94.

242. Heuston W. J. Serum biomarkersfor cardiovascular infl ammation in subclinical hypothyroidizm / W. J. Heuston, D. E. King, M. E. Geesey // Clin. Endocrinol. – 2005. – Vol. 63. – P. 582–587.

243. Роль неоптерина в прогнозировании сердечной недостаточности у больных, перенесших инфаркт миокарда / Н. П. Копица, Е. И. Литвин, О. В. Петюнина [и др.] // Укр. терапевт. журн. – 2006. – № 4. – С. 19–22.

244. Влияние кверцетина на реперфузионное повреждение миокарда у больных с острым коронарным синдромом с подъемом сегмента ST / А. Л. Аляви, М. Л. Кенжаев, С. Ш. Хаитов [и др.] // Практична ангиологія. – 2011. – № 4. – С. 16–19.

245. Ватутин Н. Т. Применение корвитина для профилактики окислительного стресса, обусловленного острым токсическим действием антрациклиновых антибиотиков / Н. Т. Ватутин, Н. В. Калинкина, Т. С. Гончаренко // Вестн. неотложной и восстановит. медицины. – 2005. – Т. 6, № 3. – С. 482–484.

246. Role of Surrogate Markers of Atherosclerosis in Clinical and Subclinical Thyroidism / M. Gunduz, E. Gunduz, F. Kircelli [et al.] // Int. J. Endocrinol. – 2012. – Vol. 2012. – P. 1–6.

247. Levels of IL-6 and TNF- $\alpha$  in diabetic rats: effect of quercetin / H. Gergerlioglu, E. Demir, M. Alp, M. Oz // FASEB J. – 2015. – Vol. 29 (1). – P. 27–31.

248. Quercetin Protects against Diabetes-Induced Exaggerated Vasoconstriction in Rats: Effect on Low Grade Inflammation / M. F. Mahmoud, N. A. Hassan, H. M. El Bassossy, A. Fahmy // PloS ONE. – 2013. – Vol. 8, issue 5. – P. e63784.

249. Protective effect of quercetin on lipopolysaccharide-induced acute lung injury in mice by inhibiting inflammatory cell influx / L. Wang, J. Chen, M. B. Wang, D. Wu [et. al.] // Experim. Biol. Med. – 2014. – Vol. 239, issue 12. – P. 1653–1662.