

Н. С. Михайловська, Т. В. Олійник

Взаємозв'язок показників ліпідного спектра, стану кардіогемодинаміки та маркерів імунзапальної активації у хворих на ішемічну хворобу серця, коморбідну з гіпотиреозом

Запорізький державний медичний університет

Ключові слова: ліпіди, ремоделювання серця, гемодинаміка, біологічні маркери, ішемічна хвороба серця, гіпотиреоз.

Наявність гіпотиреозу у хворих на ішемічну хворобу серця сприяє її прогресуванню. З метою дослідити особливості змін показників ліпідного спектра, стану внутрішньосерцевої кардіогемодинаміки, маркерів імунзапальної активації та їхніх взаємозв'язків у хворих на ішемічну хворобу серця, коморбідну з гіпотиреозом обстежені 64 хворі. За допомогою імунферментного аналізу вивчили рівні гормонів гіпофізарно-тиреоїдної ланки, концентрацію фактора некрозу пухлини- α , С-реактивного білка, ендотеліну-1, інгібітора тканинного активатора плазміногену-1, неоптерину. За допомогою еходоплеркардіографії вивчили структурно-функціональні особливості серця. Встановили, що у хворих на ішемічну хворобу серця, коморбідну з гіпотиреозом, спостерігається більша виразність ліпідних порушень, структурна перебудова серця у вигляді збільшення кінцево-діастолічного об'єму, кінцево-діастолічного тиску, маси та індексу жорсткості міокарда на тлі імунзапальної активації та ендотеліальної дисфункції. Виявлені кореляційні зв'язки маркерів імунзапальної активації та дисфункції ендотелію з показниками ліпідного спектра та структурно-функціонального стану серця.

Взаимосвязь показателей липидного спектра, состояния кардиогемодинамики и маркеров иммуновоспалительной активации у больных ишемической болезнью сердца, коморбидной с гипотиреозом

Н. С. Михайловская, Т. В. Олейник

Наличие гипотиреоза у больных ишемической болезнью сердца способствует её прогрессированию. С целью исследовать особенности изменений показателей липидного спектра, состояния внутрисердечной кардиогемодинамики, маркеров аутоиммунной активации и их взаимосвязь у больных ишемической болезнью сердца, коморбидной с гипотиреозом обследовано 64 больных. С помощью иммуноферментного анализа изучены уровни гормонов гипофизарно-тиреоидного звена, концентрация фактора некроза опухоли- α , С-реактивного белка, эндотелина-1, ингибитора тканевого активатора плазминогена-1, неоптерина. С помощью эходоплеркардиографии изучены структурно-функциональные особенности сердца. Установлено, что у больных ишемической болезнью сердца, коморбидной с гипотиреозом, наблюдается большая выраженность липидных нарушений, структурная перестройка сердца в виде увеличения конечно-диастолического объёма, конечно-диастолического давления, массы и индекса жёсткости миокарда на фоне иммуновоспалительной активации и эндотелиальной дисфункции. Выявлены корреляционные связи маркеров иммуновоспалительной активации и дисфункции эндотелия с показателями липидного спектра и структурно-функционального состояния сердца.

Ключевые слова: липиды, ремоделирование сердца, гемодинамика, биологические маркеры, ишемическая болезнь сердца, гипотиреоз. *Запорожский медицинский журнал. – 2015. – №6 (93). – С. 13–18*

Relationship between lipid profile, cardiac hemodynamics status and autoimmune activation markers in patients with ischemic heart disease, accompanied with hypothyroidism

N. S. Mykhailovska, T. V. Oliynyk

Presence of hypothyroidism in patients with coronary heart disease contribute to its progression.

Aim. Study purpose was exploring the features of changes in lipid profile, cardiac hemodynamics status, autoimmune activation markers and their relationships in patients with coronary heart disease, accompanied with hypothyroidism.

Methods and results. 64 patients were examined. The levels of thyroid-pituitary hormones, concentration of tumor necrosis factor- α , C-reactive protein, endothelin-1, an inhibitor of plasminogen activator-1, neopterin were examined by ELISA. Structural and functional heart features were studied with doppler echocardiography. It was found that patients with coronary heart disease, accompanied with hypothyroidism, had more expressed lipid disorders, heart restructuring such as increased end - diastolic volume, end - diastolic pressure, myocardial mass and stiffness index on the background of immunoinflammatory activation and endothelial dysfunction.

Conclusions. It was found correlation between markers of endothelial dysfunction immunoinflammatory activation and lipid profile, heart structural and functional state.

Key words: Lipids, Cardiac Remodeling, Hemodynamic, Biological Markers, Coronary Disease, Hypothyroidism. *Zaporozhye medical journal 2015; №6 (93): 13–18*

З даними офіційної статистики в Україні нараховується понад 9 млн хворих на ішемічну хворобу серця (ІХС), з них 36% – пацієнти зі стенокардією [1]. У зв'язку з цим оптимізація діагностики та лікування ІХС із метою запобігання розвитку ускладнень набувають соціальної та медичної значущості.

На перебіг ІХС, поряд із традиційними факторами ризику, значно впливають супутні захворювання, зокрема хвороби ендокринних органів, серед яких одне з провідних місць посідає гіпотиреоз (ГТ) [2]. Гіпофункція щитоподібної залози (ЩЗ) розглядається як додатковий фактор ризику серцево-судинних захворювань, оскільки асоціюється з розвитком атерогенної дисліпідемії, діастолічної артеріальної гіпертензії, ремоделюванням міокарда, котрі, своєю чер-

гою, є предикторами виникнення аритмічних ускладнень, раптової серцевої смерті, серцевої недостатності [3]. Дотепер чинники прогресування атеросклерозу та дестабілізації перебігу ІХС у хворих із гіпофункцією ЩЗ недостатньо з'ясовані. Наявні поодинокі наукові дані про взаємозв'язок ГТ із такими «новими» факторами ризику атеросклерозу, як С-реактивний білок, ендотеліальна дисфункція, імунне запалення, прокоагулянтні зміни крові тощо [4].

Серед численних факторів запалення, котрі беруть участь у розвитку атеросклерозу, особливу увагу при ІХС приділяють неоптерину – високоспецифічному й високочутливому маркеру активації макрофагів, що відіграє важливу роль на всіх етапах формування та розвитку атеросклеротичної бляшки. Концентрація неоптерину показує спільну дію



різних цитокінів на популяцію моноцити/макрофаги [5]. Неоптерин має здатність індукувати апоптоз кардіоміоцитів, що розглядається як один із фундаментальних механізмів незворотного порушення скоротливої здатності міокарда [6]. Вміст неоптерину значно підвищується при патологічних станах, пов'язаних з активацією імунної системи: аутоімунних захворюваннях, атеросклерозі, інфаркті міокарда, застійній серцевій недостатності [7]. Доведено: підвищений вміст неоптерину в сироватці крові є предиктором розвитку несприятливих коронарних подій у пацієнтів зі стабільною стенокардією [8]. Отже, на сьогодні є переконливі дані щодо ролі неоптерину в розвитку гострих і прогресуванні стабільних форм ІХС без супутньої патології, однак значення цього маркера у хворих на стабільну стенокардію із супутнім ГТ не з'ясоване [9].

Серед прозапальних цитокінів у патогенезі ІХС у хворих із гіпотиреозом найбільше значення надається фактору некрозу пухлини- α (ФНП- α), який має прозапальну й атерогенну дію [10]. ФНП- α стимулює синтез та експресію молекул адгезії, збільшує ризик тромботичних ускладнень, сприяє підвищенню генерації вільних радикалів, що може стати причиною інтенсифікації процесів апоптозу й інактивації оксиду азоту в ендотелії [11]. Крім того, ФНП- α впливає на функцію міокарда шляхом продукування оксиду азоту, котрий має від'ємну інотропну дію [10,11]. ФНП- α є індуктором синтезу білків гострої фази: С-реактивного протеїну, фібриногену, інгібітора тканинного активатора плазміногену [12]. Також є дані щодо впливу ФНП- α на клітини щитоподібної залози та тиреоїдний метаболізм. ФНП- α відіграє важливу роль у стимуляції аутоімунного процесу, розвитку лімфоїдної інфільтрації тканини щитоподібної залози [13]. Підвищення тиреотропного гормону (ТТГ) при ГТ призводить до утворення ФНП- α , який активує цитотоксичні Т-лімфоцити, що надалі сприяє деструкції клітин ЩЗ [9]. Дотепер літературні дані, що стосуються особливостей змін концентрації ФНП- α при ІХС залежно від функціонального стану ЩЗ, відсутні.

Доведено, що у хворих на аутоімунний тиреоїдит (АІТ) і ГТ наявність системного запалення низької активності спричиняє розвиток ендотеліальної дисфункції [14]. Продемонстровано потовщення інтимо-медіального комплексу сонних артерій у жінок з ожирінням та АІТ, що підтверджує важливу участь ГТ у прогресуванні атеросклеротичного ураження судин [15]. Встановлено, що у хворих на субклінічний гіпотиреоз ендотеліальна дисфункція виникає на тлі дисліпідемії, гіпергомоцистеїнемії та хронічного запалення [10]. Однак взаємозв'язок ендотеліальної дисфункції з клінічним перебігом ІХС до кінця нез'ясований.

Отже, ГТ є здатним потенційно підвищувати ризик розвитку ішемічної хвороби серця внаслідок стимуляції системного запалення, експресії прозапальних цитокінів та ендотеліальної дисфункції. Потребує дослідження вплив означених факторів на перебіг стабільних форм ІХС та уточнення патогенетичних механізмів, котрі лежать в основі виникнення несприятливих серцево-судинних подій у цієї категорії хворих.

Мета роботи

Дослідити особливості змін показників ліпідного спектра, стану внутрішньосерцевої кардіогемодинаміки, маркерів імунзапальної активації та їхніх взаємозв'язків у хворих на ІХС, коморбідну з ГТ.

Матеріали і методи дослідження

У поперечне аналітичне дослідження в паралельних групах залучили 64 хворих на ІХС: стабільну стенокардію напруження II–III функціонального класу у віці від 44 до 67 років (середній вік $56,4 \pm 1,6$ року): основна група – 28 хворих на ІХС із супутнім ГТ (середній рівень ТТГ $6,47 \pm 1,24$ мкМО/л; середній рівень T_4 вільн. $9,01 \pm 1,36$ пМоль/л); групи порівняння: 12 хворих на ішемічну хворобу серця з супутніми структурними змінами ЩЗ без функціональних порушень (у стані еутиреозу: середній рівень ТТГ $2,21 \pm 0,27$ мкМО/л; середній рівень T_4 вільн. $16,52 \pm 1,13$ пМоль/л) і 12 хворих на ІХС без структурно-функціональних змін ЩЗ (середній рівень ТТГ $1,72 \pm 0,17$ мкМО/л; середній рівень T_4 вільн. $12,55 \pm 0,68$ пМоль/л). Контрольну групу становили 12 здорових осіб. Діагноз ІХС верифіковано згідно з рекомендаціями Української асоціації кардіологів (2012 р.). Групи зіставні за віком, статтю, характером супутніх захворювань, тривалістю ІХС.

Критерії включення до дослідження. Верифікована (документована) ІХС: стабільна стенокардія напруження II–III функціонального класу; структурні, функціональні порушення ЩЗ за даними ультразвукового сканування та лабораторного обстеження. Критерії виключення з дослідження. Наявність тяжких супутніх хронічних захворювань у фазі декомпенсації, онкологічних, психічних захворювань, ниркової та печінкової недостатності, важка форма ГТ з ускладненнями.

У роботі дотримано принципів біоетики: основних положень Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину (04. 04. 1997 р.), GCP (1996), Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації про етичні принципи проведення наукових медичних досліджень за участю людини (1964–2000) і наказу МОЗ України № 281 від 01.11.2000 р. Протокол дослідження схвалений Етичним комітетом Запорізького державного медичного університету. До включення в дослідження всі учасники надали письмову інформовану згоду.

Усім хворим здійснювали комплексне обстеження згідно з національними стандартами (наказ МОЗ України № 436 від 03. 07. 2006 р.). На базі навчального медико-лабораторного центру (начальник – д. мед. н., професор А. В. Абрамов) за допомогою стандартних наборів реактивів імунферментним методом визначали рівень фактора некрозу пухлини- α (eBioscience, Австрія), С-реактивного білка (СРБ) (Bio-merica, США), ендотеліну-1 (ЕТ-1) (Biomedica, Австрія), інгібітора тканинного активатора плазміногену-1 (РАІ-1) (Technoclone, Австрія), неоптерину (IBL International, ФРН). За допомогою імунохемілюмінесцентного методу визначали рівень ТТГ і тироксину вільного (T_4 вільн.) (DRG, ФРН). Усі реактиви використовували згідно з інструкцією для виконання аналізу, що додавалась до набору.

Рівень загального холестерину (ЗХС), ліпопротеїдів високої щільності (ХС ЛПВЩ), тригліцеридів (ТГ) визначали з використанням набору реактивів BIOLATEST компанії



PLIVA-Lachema (Чеська Республіка). Рівень ліпопротеїдів низької щільності (ХС ЛПНЩ) розраховували за формулою Friedewald (1972).

Двовимірну ехокардіоскопію та імпульсно-хвильову доплерографію здійснювали за допомогою ультразвукового сканера «SONOACE» 8000SE фірми «Medison» (Корея) за загальноприйнятою методикою відповідно до рекомендацій ASE/EAE. Визначали такі параметри (см): розмір лівого передсердя (ЛП) та аорти, кінцево-діастолічний (КДР) та кінцево-систолічний розмір (КСР) лівого шлуночка (ЛШ), товщину задньої стінки (ТЗСЛШ), товщину міжшлуночкової перетинки (ТМШП). Кінцево-діастолічний об'єм (КДО, мл), кінцево-систолічний об'єм (КСО, мл) ЛШ розраховували за методом Simpson (1991), обчислювали фракцію викиду (ФВ) ЛШ (%), масу міокарда ЛШ (ММЛШ). Кінцево-діастолічний тиск лівого шлуночка (КДТ, мм рт. ст.) розраховували за формулою T. V. Stork et al. (1989); індекс жорсткості міокарда ЛШ (ІЖМ, %) за Є. І. Чазовим (1992). Для вивчення трансмітрального діастолічного кровотоку в межах технічних можливостей ультразвукового сканера визначали максимальну швидкість раннього (Е, см/с) і пізнього (А, см/с) наповнення ЛШ, їхнє співвідношення (Е/А, од.), час ізвольомічної релаксації ЛШ (IVRT, мс).

Результати статистично опрацювали методом варіаційної статистики за допомогою програми «Statistica 10.0» (StatSoft Inc., № AXXR712D833214FAN5) за загальноприйнятою методикою. Аналіз нормальності розподілу оцінювали за критерієм Shapiro – Wilk (W). При нормальному розподілі описова статистика наведена у вигляді $M \pm m$ (M – середнє, m – помилка середньої), при ненормальному розподілі – у вигляді медіани і міжквартильного розмаху – $Me (Q_{25} - Q_{75})$. Для порівняння груп хворих із нормальним розподілом даних використовували Student's t-test, при ненормальному – критерій U-критерій Mann-Whitney. Оцінювання ступеня взаємозв'язку між парами незалежних ознак, що є вираженими в кількісній шкалі, здійснювали за допомогою коефіцієнта рангової кореляції Pearson (r) або Spearman (R) залежно від характеру розподілу змінних. Оцінювання вірогідності коефіцієнтів кореляції здійснювали, порівнюючи розраховані коефіцієнти з критичними. Статистично значущими вважали відмінності при $p < 0,05$.

Результати та їх обговорення

Особливості клініко-лабораторних змін при ІХС зі супутнім гіпотиреозом наведені в таблиці 1.

У хворих на ІХС (табл. 1) спостерігали збільшення рівня

ЗХС у порівнянні з контрольною групою незалежно від морфо-функціонального стану ЩЗ: у хворих на ІХС – на 18,52%, у пацієнтів з ІХС і супутніми структурними змінами ЩЗ з еутиреозом – на 16,29%, у хворих на ІХС та ГТ – на 18,3% ($p < 0,05$). Така ж спрямованість простежувалась і для ХС ЛПНЩ. Цей показник був вищим за контрольне значення у хворих на ІХС на 33,3%, у пацієнтів з ІХС і супутніми структурними змінами ЩЗ з еутиреозом – на 47,11%, у хворих на ІХС та ГТ – на 52% ($p < 0,05$). Між собою 1–3 групи вірогідно не відрізнялись, але спостерігали тенденцію до більш високого значення ХС ЛПНЩ у групі хворих із ГТ. У хворих на ІХС встановили зменшення рівня антиатерогенних фракцій ліпопротеїдів: рівень ХС ЛПВЩ був нижчим за контрольне значення на 24,24%, 26,67%, 35,76% у хворих на ІХС 1–3 груп відповідно ($p < 0,05$). При цьому спостерігали тенденцію до зниження концентрації ХС ЛПВЩ у хворих на ІХС і ГТ у порівнянні з іншими групами хворих на ІХС. Рівень ТГ та індекс атерогенності (ІА) в усіх групах хворих були вірогідно вищими за аналогічний показник у контрольній групі, але максимальними – у групі хворих на ГТ ($p < 0,05$).

Особливості ліпідних порушень, що виявили, узгоджуються з даними інших дослідників [16–18]. Збільшення вмісту холестерину в сироватці у хворих на гіпотиреоз автори пов'язують із впливом гормонів щитоподібної залози на обмін холестерину та його перерозподіл [19] унаслідок регуляції експресії гена рецептора аполіпопротеїну В у гепатоцитах, що опосередковує катаболізм ліпопротеїдів низької щільності [20,21]. Оскільки дисліпідемія лише частково пояснює прискорений розвиток атеросклерозу в пацієнтів із гіпотиреозом, автори припускають наявність інших механізмів впливу на підвищення серцево-судинного ризику у цієї категорії хворих [22].

Структурно-функціональні показники серця у хворих на ІХС наведені в таблиці 2.

Виявили вірогідне збільшення КДТ ЛШ і КДО ЛШ у хворих на ІХС зі супутньою гіпофункцією ЩЗ у порівнянні з хворими без структурно-функціональних змін ЩЗ та пацієнтами з еутиреозом (на 20,68% і 22,88%; на 7,24% і 5,1% відповідно). Поряд з тим у цієї групи хворих відзначали наявність вірогідно більшої жорсткості міокарда ЛШ у порівнянні з пацієнтами з еутиреозом (на 26,67%) та без структурно-функціональних змін ЩЗ (на 32,85%). У хворих із ГТ товщина МШП мала тенденцію до збільшення, а товщина ЗСЛШ вірогідно перевищувала на 8,62% аналогічний показник у пацієнтів на ІХС без структурно-функціональних змін ЩЗ.

Зниження ФВ ЛШ у хворих на ІХС із ГТ на 15,28%

Таблиця 1

Особливості стану ліпідного спектра у хворих на ІХС і гіпотиреоз

Показники	Контрольна група, (n=12)	ІХС, (n=12)	ІХС і структурні зміни ЩЗ з еутиреозом, (n=12)	ІХС і гіпотиреоз, (n=28)
ЗХС	4,48 (4,1;4,7)	5,31 (4,84;6,34)*	5,21 (4,26;6,12)*	5,3 (4,69;5,97)*
ХС ЛПНЩ	2,25 (1,8;2,6)	3,0 (2,17;4,1)*	3,31 (2,86;3,96)*	3,42 (2,5;3,7)*
ХС ЛПВЩ	1,65 (1,5;1,72)	1,25 (1,04;1,33)*	1,21 (0,97;1,37)*	1,06 (0,97;1,12)*
ТГ	1,13 (0,87;1,3)	1,53 (1,14;1,65)*	1,34 (0,92;1,76)*	1,76 (1,41;2,27)* [†]
ІА	1,56 (1,39;1,88)	3,26 (3,03;6,02)*	3,36 (2,81;3,69)*	3,82 (3,64;4,73)* [†]

Примітки: * – вірогідність різниці показників у порівнянні зі здоровими особами ($p < 0,05$); [†] – вірогідність різниці показників у порівнянні з хворими на ІХС без патології ЩЗ ($p < 0,05$); [‡] – вірогідність різниці показників між групами хворих на ІХС з еутиреозом і гіпотиреозом ($p < 0,05$).

Таблиця 2

Структурно-функціональні показники серця у хворих на ІХС залежно від функціонального стану ЩЗ

Показники	ІХС, (n=25)	ІХС та еутиреоз, (n=25)	ІХС і гіпотиреоз, (n=24)
КСО ЛШ, мл	40,63±3,79	40,07±1,83	44,19±3,64
КДО ЛШ, мл	106,32±4,38	104,24±4,88	111,79±6,42*†
КДТ ЛШ мм рт. ст.	18,47±1,07	18,14±0,86	22,29±0,89*†
ІЖМ, мм рт. ст./мл	0,16 (0,13; 0,22)	0,18 (0,15; 0,22)	0,22 (0,17; 0,27)*†
ТМШП, см	1,21±0,03	1,22±0,02	1,25±0,04
ТЗСЛШд, см	1,16±0,04	1,23±0,03	1,26±0,04*
ФВ ЛШ, %	57,42±2,15	57,83±1,88	51,52±1,67*†
ММЛШ, г	213,22±11,33	238,28±9,10 [†]	236,2±7,87 *
ІММЛЖ, г/м ²	116,74±5,73	120,53±4,3	122,68±5,54
VE/VA	0,88 (0,71; 1,27)	0,85 (0,75; 1,15)	0,71 (0,65; 0,78)*†
IVRT, мс	108 (100; 104)	100 (100; 108)	117 (108; 117)*†

Примітки: * – вірогідність різниці показників у порівнянні зі здоровими особами (p<0,05); † – вірогідність різниці показників у порівнянні з хворими на ІХС без патології ЩЗ (p<0,05); † – вірогідність різниці показників між групами хворих на ІХС з еутиреозом і гіпотиреозом (p<0,05).

у порівнянні з пацієнтами з еутиреозом та на 11,47%, порівнюючи з пацієнтами без структурно-функціональних змін ЩЗ (p<0,05), свідчить про більш виразні порушення систолічної функції міокарда ЛШ на тлі зниженої функції ЩЗ. У хворих із гіпофункцією ЩЗ відзначали вірогідне збільшення ММЛШ на 10,78% і тенденцію до збільшення ІММ, порівнюючи з пацієнтами без структурно-функціональних змін ЩЗ, тоді як у порівнянні з хворими з еутиреозом відмінностей не виявили.

При аналізі показників трансмітрального кровоплину спостерігали вірогідне зниження співвідношення VE/VA як у порівнянні з хворими без структурно-функціональних змін ЩЗ (на 26,97%), так і з пацієнтами з еутиреозом (на 29,32%). Виявили вірогідне подовження IVRT у пацієнтів із гіпотиреозом у порівнянні з хворими без структурно-функціональних змін ЩЗ (на 9,72%) та з пацієнтами з еутиреозом (на 17%).

У групі хворих на ІХС із ГТ визначили наявність кореляційних зв'язків між рівнем T₄ вільн. і ММЛШ (r=-0,75; p<0,05), ТТГ із КДР (r=+0,80; p<0,05), КСР ЛШ (r=+0,65; p<0,05), ММЛШ (r=+0,75; p<0,05), ФВ ЛШ (r=-0,37; p<0,05), що свідчить про вплив гормонів ЩЗ на структурно-функціональний стан серця у хворих на ІХС.

Особливості структурних змін серця, які превалювали у хворих на ІХС із супутнім ГТ, збігаються з даними інших авторів [23,24], у дослідженнях котрих виявлено зниження серцевого викиду, діастолічну дисфункцію міокарда ЛШ, підвищення загального периферичного судинного опору у хворих на ГТ.

У таблиці 3 наведені особливості змін маркерів імунзапальної активації та дисфункції ендотелію залежно від функціонального стану ЩЗ.

Аналізуючи особливості змін маркерів імунзапальної активації у хворих на ІХС без структурно-функціональних змін ЩЗ та зі структурно-функціональними змінами ЩЗ з еутиреозом у порівнянні зі здоровими особами, не виявили статистично значущих змін щодо концентрації ФНП-α, при цьому спостерігалась тенденція до збільшення СРБ.

У хворих на ІХС із ГТ помічали статистично значуще збільшення рівня РАІ-1 як у порівнянні зі здоровими особами (у 1,9 раза), так і з хворими на ІХС без структурно-функціональних змін ЩЗ (у 1,7 раза) та з хворими на ІХС з еутиреозом (у 1,6 раза). Аналогічну спрямованість виявили для рівня ЕТ-1: помічали його збільшення у порівнянні зі здоровими особами (у 3,3 раза), із хворими на ІХС без структурно-функціональних змін ЩЗ (у 1,65 раза) та хворими на ІХС з еутиреозом (у 1,65 раза).

У хворих на ІХС з ГТ похідні рівні неоптерину, ФНП-α та СРБ були статистично значуще більшими, порівнюючи зі здоровими особами (в 1,99, 1,34, 5,1 раза відповідно). Подібні результати відзначали під час порівняння рівнів неоптерину, ФНП-α та СРБ у хворих на ІХС із ГТ із групою хворих на ІХС без структурно-функціональних змін ЩЗ: їхня концентрація у 2,1, 1,27 та 2,6 раза відповідно вища за аналогічні показники.

Відзначимо, що рівень неоптерину був підвищеним також у хворих на ІХС зі структурними змінами ЩЗ та еутиреозом: в 1,32 раза в порівнянні зі здоровими особами та в 1,42 раза, порівнюючи з групою хворих на ІХС без структурно-функціональних змін ЩЗ, але його найбільшу концентрацію спостерігали у хворих із супутнім ГТ.

При аналізі показників імунзапальної активації у групах хворих на ІХС із патологією ЩЗ залежно від її функціонального стану фіксували збільшення рівнів СРБ (у 2,6 раза),

Таблиця 3

Показники імунзапальної активації та дисфункції ендотелію залежно від функціонального стану ЩЗ

Показники	Контрольна група, (n=12)	ІХС, (n=12)	ІХС та еутиреоз, (n=12)	ІХС і гіпотиреоз, (n=28)
РАІ-1, ІУ/мл	17,63 (9,22; 37,4)	19,51 (15,38; 23,74)	20,62 (12,4; 24,52)	33,52 (21,79; 55,61)**†
ЕТ-1, нг/л	0,1 (0,03; 0,18)	0,2 (0,14; 0,24)	0,2 (0,13; 0,2)	0,33 (0,16; 0,5)**†
Неоптерин нмоль/л	6,7 (5,87; 7,64)	6,24 (5,74; 8,05)	8,87 (8,2; 12,48)*†	13,35 (8,13; 17,48)**†
ФНП-α, пг/мл	1,02 (0,78; 1,35)	1,08 (0,84; 1,36)	1,16 (0,92; 1,28)	1,37 (0,98; 1,5)**†
СРБ, мг/л	1 (1; 2)	2 (1; 4)**	2 (1; 3)**	5,1 (2; 10)**†

Примітки: * – вірогідність різниці показників у порівнянні зі здоровими особами (p<0,05); † – вірогідність різниці показників у порівнянні з хворими на ІХС без патології ЩЗ (p<0,05); † – вірогідність різниці показників між групами хворих на ІХС з еутиреозом і гіпотиреозом (p<0,05).



ФНП- α (в 1,18 раза) та неоптерину (в 1,5 раза) у хворих із ГТ у порівнянні з пацієнтами з еутиреозом ($p < 0,05$), що свідчить про виразну імунзапальну активацію у хворих на ІХС за наявності супутнього ГТ.

Дані щодо взаємозв'язку імунзапальної активації та дисфункції ендотелію з гіпофункцією ЩЗ у хворих на ІХС підтверджуються прямими кореляційними взаємозв'язками рівня ТТГ з ЕТ-1 ($r = +0,68$; $p < 0,05$), ТТГ з ФНП- α ($r = +0,56$; $p < 0,05$).

Виявлені особливості нейрогуморальних змін у хворих на ІХС із супутнім гіпотиреозом збігаються із результатами дослідників W. J. Hueston, A. Tuzcu (2005) [25,26] та S. Taddei (2006) [27], які встановили, що підвищення рівня ТТГ має взаємозв'язок із розвитком ендотеліальної дисфункції та збільшенням концентрації в сироватці крові прозапальних цитокінів (ІЛ-6, ФНП- α , СРБ).

Встановили наявність кореляційних взаємозв'язків концентрації ФНП- α зі співвідношенням V_e/V_a на мітральному клапані ($r = -0,65$; $p < 0,05$), ендотеліну-1 з ІВРТ ($r = -0,68$; $p < 0,05$), РАІ-1 із товщиною МШП ($r = +0,64$; $p < 0,05$), що свідчить про участь імунного запалення й ендотеліальної

дисфункції в ремодельованні серця при ІХС і ГТ.

Знайдено кореляційний зв'язок РАІ-1 із рівнем ЗХС ($r = +0,56$; $p < 0,05$), неоптерину з рівнем ХС ЛПНЩ ($r = +0,36$; $p < 0,05$), що підтверджує спільну участь дисліпідемії, імунного запалення та ендотеліальної дисфункції у прогресуванні атеросклерозу у хворих на ІХС і ГТ.

Висновки

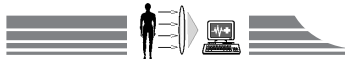
1. До особливостей ІХС, що перебігає на тлі гіпотиреозу, варто віднести більшу виразність ліпідних порушень, структурну перебудову серця у вигляді збільшення кінцево-діастолічного об'єму, кінцево-діастолічного тиску, маси та індексу жорсткості міокарда на тлі імунзапальної активації та ендотеліальної дисфункції.

2. Кореляційні зв'язки маркерів імунзапальної активації й дисфункції ендотелію з показниками ліпідного спектра та структурно-функціонального стану серця свідчать про патогенетичний зв'язок виявлених порушень.

Перспективи подальших досліджень полягають у розробленні критеріїв підбору оптимальних схем лікування цієї категорії хворих з урахуванням порушень, що виявили.

Список літератури

- Heron M. Death: Leading Causes for 2009 / M. Heron // National Vital Statistics Reports. – 2012. – Vol. 61. – №7. – P. 3–96.
- Мітченко О.І. Оптимізація лікування дисліпідемії та порушень вуглеводного обміну у хворих з метаболічним синдромом та дисфункцією щитоподібної залози / О.І. Мітченко, А.О. Логвиненко, В.Ю. Романов // Український кардіологічний журнал. – 2010. – Vol. 50. – №1. – P. 73–80.
- Паньків В.І. Синдром гіпотиреозу / В.І. Паньків // Международный эндокринологический журнал. – 2012. – №5(45). – С. 136–148.
- C-reactive protein induces phosphorylation of insulin receptor substrate-1 Ser (307) and Ser (612) in L6 myocytes, thereby impairing the insulin signalling pathway that promotes glucose transport / C. D'Alessandris, R. Lauro, I. Presta et al. // Diabetologia. – 2007. – Vol. 50. – №4. – P. 840–849.
- Дегтярева О.В. Сывороточный неоптерин и С-реактивный белок у больных с разными клиническими вариантами острого коронарного синдрома / О.В. Дегтярева, О.В. Петюнина // Украинский терапевтический журнал. – 2008. – №1. – С. 41–44.
- Neopterin is associated with plaque inflammation and destabilization in human coronary atherosclerotic lesions / T. Adachi, T. Naruco, A. Itoh et al. // Heart. – 2007. – Vol. 93. – P. 1537–1541.
- Scirica V.M. Is C-reactive protein an innocent bystander or proatherogenic culprit? The verdict is still out / V.M. Scirica, D.A. Morrow // Circulation. – 2006. – Vol. 113. – P. 2128–2134.
- Клиническое и диагностическое значение уровня неоптерина у больных с ишемической болезнью сердца / Л.В. Доржиева, Д.Х. Кушхова, О.В. Орлова, О.П. Шевченко // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2007. – №5. – С. 88–89.
- Зуева О.М. Возрастные и сезонные характеристики показателей гипотизарно-тиреоидной, липидотранспортной и иммунной систем у здоровых мужчин / О.М. Зуева, Ю.И. Малахова // Омский научный вестник. Серия: Ресурсы Земли. Человек. – 2012. – №2(114). – С. 113–116.
- Tirofiban and sirolimus-eluting stent vs abciximab and bare-metal stent for acute myocardial infarction: a randomized trial / M. Valgimigli, G. Percoco, P. Malagutti // JAMA. – 2005. – Vol. 293(17). – P. 2109–2117.
- 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. Science. – 2005. – Vol. 108. – P. 121–128.
- A crucial role for TNF- α in mediating neutrophil influx induced by endogenously generated or exogenous chemokines, KC/CXCL1 and LIX/CXCL5 / S.M. Vieira, H.P. Lemos, R. Grespan et al. // Br. J. Pharmacol. – 2009. – Vol. 158(3). – P. 779–789.
- Endothelial dysfunction, inflammation, and apoptosis in diabetes mellitus / Inge A.M. van den Oever, H.G. Raterman, M.T. Nurmohamed et al. // Mediators Inflamm. – Vol. 2010. – P. 792393.
- Роль дисфункции эндотелия в генезе сердечно-сосудистых заболеваний / В.Н. Ельский, Н.Т. Ватугин, Н.В. Калинин, А.М. Салахова // Журнал АМН України. – 2008. – Т. 14. – №1. – С. 51–62.
- 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.
- Plasma total homocysteine levels during short-term iatrogenic hypothyroidism / E.A. Lien, B.G. Nedrebo, J.E. Varhaug et al. // J Clin Endocrinol Metab. – 2000. – Vol. 85(3). – P. 1049–1053.
- Primary hypothyroidism in the adult older than 60 years: characteristics and follow-up after initiation of replacement treatment in hospital / R. Yazbeck, P. Benoit, B. Roche et al. // Presse-Med. – 2001. – Vol. 30(24). – P. 1193–1198.
- Clinical Study: 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(109797). – P. 1–6.
- Ness G.C. Transcriptional regulation of rat hepatic low-density lipoprotein receptor and cholesterol 7 α hydroxylase by thyroid hormone / G.C. Ness, D. Lopez // Arch Biochem Biophys. – 1995. – Vol. 323. – P. 404–408.
- 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.
- 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.
- Relationship between total homocysteine, total cholesterol and creatinine levels in overt hypothyroid patients / S.A. Bamashmoos, A.K. Mohammed, M. Ali et al. // SpringerPlus. – 2013. – Mode of access: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24024107>.
- Subclinical hypothyroidism and risk of heart failure, other cardiovascular events, and death / N. Rodondi, A.B. Newman, E. Vittinghoff et al. // Arch. Intern. Med. – 2005. – Vol. 165. – №21. – P. 2460–2466.
- Subclinical thyroid dysfunction as a risk factor for cardiovascular disease / J.P. Walsh, A.P. Bremner, M.K. Bulsara et al. // Arch. Intern. Med. – 2005. – Vol. 165. – №21. – P. 2467–2472.
- Hueston W.J. Serum biomarkers for cardiovascular inflammation in subclinical hypothyroidism / W.J. Hueston, D.E. King, M.E. Geesey // Clin Endocrinol (Oxf). – 2005. – №63. – P. 582–587.
- Subclinical hypothyroidism may be associated with elevated high-sensitive C reactive protein (low grade inflammation) and fasting hyperinsulinemia / A. Tuzcu, M. Bahceci, D. Gokalp et



- al. // *Endocr J.* – 2005. – №52. – P. 89–94.
27. Low-grade systemic inflammation causes endothelial dysfunction in patients with Hashimoto's thyroiditis / S. Taddei, N. Caraccio, A. Virdis et al. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2006. – Vol. 91(12). – P. 5076–5082.
- ### References
- Heron, M. (2009). Death: Leading Causes for 2009. *National Vital Statistics Reports.*, 61(7), 3–96.
 - Mitchenko, O. I., Lohvynenko, A. O., & Romanov, V. Yu. (2010). Optimizatsiia likuvannia dyslipidemii ta porushen vuhlevodnoho obminiv u khvorykh z metaboličnym syndromom ta dysfunktsiieiu shchytopodibnoi zalozy [Optimization of treatment of dyslipidemia and disorders of carbohydrate metabolism in patients with metabolic syndrome and thyroid dysfunction]. *Ukrainskyi kardiolozhichnyi zhurnal*, 1, 73–80. [in Ukrainian].
 - Pankiv, V. (2012). Syndrom hipotyreozy [Hypothyroidism syndrome]. *Mezhdunarodnyj endokrinologicheskij zhurnal*, 5(45), 136–148. [in Ukrainian].
 - D'Alessandri, C., Lauro, R., Presta, I., & Sesti, G. (2007). C-reactive protein induces phosphorylation of insulin receptor substrate-1 Ser (307) and Ser (612) in L6 myocytes, thereby impairing the insulin signalling pathway that promotes glucose transport. *Diabetologia*, 50(4), 840–849. doi: 10.1007/s00125-006-0522-y.
 - Degtyareva, O., & Petyunina, O. (2008). Syvorochnyj neopterin i C-reaktivnyj belok u bol'nykh s raznymi klinicheskimi variantami ostrogo koronarnogo sindroma [Serum neopterin and C-reactive protein in patients with different clinical types of acute coronary syndrome]. *Ukrainskyi terapiychnyi zhurnal*, 1, 41–44. [in Ukrainian].
 - Adachi, T., Naruco, T., Itoh, A., Komatsu, R., Abe, Y., Shirai, N., et al. (2007). Neopterin is associated with plaque inflammation and destabilization in human coronary atherosclerotic lesions. *Heart*, 93, 1537–1541. doi: 10.1136/hrt.2006.109736.
 - Scirica, B., & Morrow, D. (2006). Is C-reactive protein an innocent bystander or proatherogenic culprit? The verdict is still out. *Circulation*, 113, 2128–2134.
 - Dorzheva, L. V., Kushkhova, D. Kh., Orlova, O. V., & Shevchenko, O. P. (2007). Klinicheskoe i diagnosticheskoe znachenie urovnya neopterinu u bol'nykh s ishemičeskoj bolezn'yu serdca [Clinical and diagnostic value of neopterin levels in patients with coronary heart disease]. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika*, 5, 88–89. [in Russian].
 - Zueva, O. M., & Malahova, Yu. I. (2012). Vozrastnye i sezonnye kharakteristiki pokazatelej gipofizarno-tireoidnoj, lipidotransportnoj i immunoj sistem u zdorovykh mužhčin [Age and seasonal characteristics of indicators pituitary-thyroid, lipid transport and immune systems in healthy men]. *Omskij nauchnyj vestnik. Seriya: Resursy Zemli. Chelovek*, 2(114), 113–116. [in Russian].
 - Valgimigli, M., Percoco, G., Malagutti, P., Campo, G., Ferrari, F., Barbieri, D., et al. (2005). Tirofiban and sirolimus-eluting stent vs abciximab and bare-metal stent for acute myocardial infarction: a randomized trial. *JAMA*, 293(17), 2109–2117. doi: 10.1001/jama.293.17.2109.
 - Nystrom, T., Sjöholm, A., & Nygren, A. (2005). Persistent endothelial dysfunction is related to elevated C-reactive protein levels in type II diabetic patients after acute myocardial infarction. *Clin. Science*, 108, 121–128.
 - Vieira, S., Lemos, H., Grespan, R., Napimoga, M., Dal-Secco, D., Freitas, A., et al. (2009). A crucial role for TNF- α in mediating neutrophil influx induced by endogenously generated or exogenous chemokines, KC/CXCL1 and LIX/CXCL5. *British Journal of Pharmacology*, 158(3), 779–789. doi: 10.1111/j.1476-5381.2009.00367.x.
 - Van den Oever, I., Raterman, H., Nurmohamed, M., & Simsek, S. (2010). Endothelial Dysfunction, Inflammation, and Apoptosis in Diabetes Mellitus. *Mediators of Inflammation*, 2010, 792393. doi: 10.1155/2010/792393.
 - El'skij, V. N., Vatutin, N. T., Kalinkina, N. V., & Salahova, A. M. (2008). Rol' disfunkcii e'ndoteliya v geneze serdečno-sosudistykh zabolevanij [The role of endothelial dysfunction in the pathogenesis of cardiovascular disease]. *Zhurnal AMN Ukrainy*, 14(1), 51–62. [in Ukrainian].
 - Ruzhencova, U. Yu. (2008). Vzaimosvyaz mezhdru simpaticheskoy nervnoj sistemoj i e'ndotelinom-1 v kapillyarnom krovoteke u bol'nykh ishemičeskoj bolezn'yu serdca – znachenie GNB3 S825T polimorfizma [The relationship between the sympathetic nervous system and endothelin-1 in the capillary blood flow in patients with coronary heart disease - the value GNB3 S825T polymorphism]. *Lechaschij vrach*, 1, 87–92. [in Russian].
 - Lien, E., Nedrebø, B. G., Varhaug, J. E., Nygård, O., Aakvaag, A., & Ueland, P. M. (2000). Plasma total homocysteine levels during short-term iatrogenic hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab.*, 85(3), 1049–1053. doi: 10.1210/jcem.85.3.6439.
 - Yazbeck, R., Benoit, P., Roche, B., Boeglin, M. B., Tauveron, I., & Thieblot, P. (2001). Primary hypothyroidism in the adult older than 60 years: characteristics and follow-up after initiation of replacement treatment in hospital. *Presse-Med.*, 30(24), 1193–1198.
 - Gunduz, M., Gunduz, E., Kircelli, F., Okur, N., & Ozkaya, M. (2012). Clinical Study: role of surrogate markers of atherosclerosis in clinical and subclinical thyroidism. *Int J Endocrinol.*, 2012(109797), 1–6. doi: 10.1155/2012/109797.
 - Ness, G., & Lopez, D. (1995). Transcriptional regulation of rat hepatic low-density lipoprotein receptor and cholesterol 7 α hydroxylase by thyroid hormone. *Arch Biochem Biophys*, 323, 404–408.
 - Auer, J., Berent, R., Weber, T., Lassnig, E., & Eber, B. (2003). Thyroid function is associated with presence and severity of coronary atherosclerosis. *Clin. Cardiol.*, 26(12), 569–573.
 - Michalaki, M., Vagenakis, A., Leonardou, A., Argentou, M. N., Habeos, I. G., Makri, M. G., et al. (2006). Thyroid function in humans with morbid obesity. *Thyroid*, 16(1), 73–78. doi: 10.1089/thy.2006.16.73.
 - Bamashmoos, S., Al-Nuzaily, M., Al-Meer, A., & Ali, F. (2013). Relationship between total homocysteine, total cholesterol and creatinine levels in overt hypothyroid patients. *SpringerPlus*, 2(1), 423. doi: 10.1186/2193-1801-2-423.
 - Rodondi, N., Newman, A., Vittinghoff, E., de Rekeneire, N., Satterfield, S., Harris, T., & Bauer, D. (2005). Subclinical Hypothyroidism and the Risk of Heart Failure, Other Cardiovascular Events, and Death. *Arch Intern Med*, 165(21), 2460–2466. doi: 10.1001/archinte.165.21.2460.
 - Walsh, J., Bremner, A., Bulsara, M., O'Leary, P., Leedman, P., Feddema, P., & Michelangeli, V. (2005). Subclinical Thyroid Dysfunction as a Risk Factor for Cardiovascular Disease. *Arch Intern Med*, 165(21), 2467–2472. doi: 10.1001/archinte.165.21.2467.
 - Hueston, W., King, D., & Geesey, M. (2005). Serum biomarkers for cardiovascular inflammation in subclinical hypothyroidism. *Clin Endocrinol*, 63(5), 582–587. doi: 10.1111/j.1365-2265.2005.02388.x.
 - Tuzcu, A., Bahceci, M., Gokalp, D., Tuzun, Y., & Gunes, K. (2005). Subclinical Hypothyroidism may be Associated with Elevated High-sensitive C-Reactive Protein (Low Grade Inflammation) and Fasting Hyperinsulinemia. *Endocrine Journal*, 52(1), 89–94. doi: 10.1507/endocrj.52.89.
 - Taddei, S., Caraccio, N., Virdis, A., Dardano, A., Versari, D., Ghiadoni, L., et al. (2006). Low-Grade Systemic Inflammation Causes Endothelial Dysfunction in Patients with Hashimoto's Thyroiditis. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 91(12), 5076–5082. doi: 10.1210/jc.2006-1075.

Відомості про авторів:

Михайловська Н. С., д. мед. н., професор, зав. каф. загальної практики – сімейної медицини, Запорізький державний медичний університет.
Олійник Т. В., очний аспірант другого року навчання каф. загальної практики – сімейної медицини, Запорізький державний медичний університет,
E-mail: oleyniktatyanazp@gmail.com.

Сведения об авторах:

Михайловская Н. С., д. мед. н., профессор, зав. каф. общей практики – семейной медицины, Запорожский государственный медицинский университет.
Олейник Т. В., очный аспирант второго года обучения каф. общей практики – семейной медицины, Запорожский государственный медицинский университет,
E-mail: oleyniktatyanazp@gmail.com.

Information about authors:

Mykhailovska N. S., MD, PhD, DSci, Professor, Head of the Department of General Practice - Family Medicine, Zaporizhzhia State Medical University.
Oleynik T. V., 2nd year graduate student of the Department of General Practice - Family Medicine, Zaporizhzhia State Medical University,
E-mail: oleyniktatyanazp@gmail.com.

Поступила в редакцию 20.11.2015 г.