

УДК 616.12-008.1+616.441.002

DOI:10.24061/2413-0737/XXI.2.82.2.2017.69

Н.І. Чекаліна

ОСОБЛИВОСТІ ВЗАЄМОЗВ'ЯЗКУ ПОКАЗНИКІВ СИСТЕМНОГО ЗАПАЛЕННЯ, ЛІПІДНОГО СПЕКТРА КРОВІ, СТРУКТУРНО-ФУНКЦІОНАЛЬНОГО СТАНУ СЕРЦЯ ТА ЩИТОПОДІБНОЇ ЗАЛОЗИ ПРИ СТАБІЛЬНІЙ ІШЕМІЧНІЙ ХВОРОБИ СЕРЦЯ ЗА УМОВ СПОЛУЧЕННЯ З АВТОІМУННИМ ТИРЕОЇДИТОМ

Вищий державний навчальний заклад України «Українська медична стоматологічна академія», м. Полтава

Резюме. *Мета:* вивчити взаємозв'язки між показниками системного запалення, ліпідного спектра крові, структурно-функціонального стану серця та щитоподібної залози у хворих на стабільну ішемічну хворобу серця (ІХС) у сполученні з автоімунним тиреоїдитом (АІТ).

Матеріал і методи. В одномоментному відкритому клінічному дослідженні взяло участь 30 хворих на ІХС: стенокардію напруги стабільну, ІІ ФК, СН 0-І та супутнім АІТ у стадії еутиреозу. Пацієнтам проведені лабораторні дослідження з визначенням показників ліпідного спектра крові, хронічного системного запалення, запальної активації ендотелію, функції щитоподібної залози та інструментальні дослідження (УЗД та Холтеровське моніторування ЕКГ) для виявлення ішемії міокарда, порушень центральної гемодинаміки та артеріального тиреоїдного кровотоку.

Результати. Дослідження кореляційних зв'язків між показниками та результати регресійного аналізу у

хворих на стабільну ІХС у сполученні з АІТ продемонструвало тісний взаємозв'язок хронічного системного запалення, дисліпідемії та зниження тиреоїдної функції, негативний вплив зазначених факторів на систолічну й діастолічну функцію лівого шлуночка та розвиток ішемії міокарда. Виявлено взаємозв'язок між хронічним системним запаленням, автоагресією до тиреопероксидази, зниженням функції щитоподібної залози та підвищенням швидкісних показників кровотоку в тиреоїдних артеріях.

Висновки. Отримані результати визначають хронічне системне запалення як провідний фактор у розвитку і прогресуванні ішемічної хвороби серця при її сполученні з автоімунним тиреоїдитом та важливу мішень для розробки патогенетично обґрунтованих підходів до лікування за умов коморбідності.

Ключові слова: ішемічна хвороба серця, автоімунний тиреоїдит, хронічне системне запалення, центральна гемодинаміка, кореляційно-регресійний аналіз.

Вступ. Ішемічна хвороба серця (ІХС) – провідна причина смертності у світі [1, 20]. В Україні 68,8 % випадків смерті від серцево-судинних захворювань (ССЗ) припадає на ІХС [1]. З 2004 року захворюваність на ССЗ в Україні збільшилася вдвічі, поширеність – втричі. Показник кількості років життя, втрачених через інвалідність (ДАЛІ) з причини ІХС, в Україні у жінок становив 33 %, у чоловіків – 27 % [24]. За останні 10 років в Україні на 68% зросла захворюваність на автоімунний тиреоїдит (АІТ), що є основною причиною гіпотиреозу [4, 19]. Часте сполучення, взаємне обтяження, приріст захворюваності на зазначену патологію зумовлюють важливість глибокого вивчення патогенетичних механізмів їхнього розвитку й прогресування в умовах коморбідності [5, 10].

Мета дослідження. Дослідження взаємозв'язків між показниками системного запалення, ліпідного спектра крові, структурно-функціонального стану серця та щитоподібної залози у хворих на стабільну ішемічну хворобу серця у сполученні з автоімунним тиреоїдитом.

Матеріал і методи. Проведено одномоментне відкрите клінічне дослідження single group study. До дослідження залучені 30 хворих на ІХС: стенокардію напруги стабільну, ІІ ФК, СН 0-І (7 чоловіків та 23 жінки віком (54±6,2) років), у яких також діагностовано автоімунний тиреоїдит у стадії еутиреозу (табл. 1). Напередодні всі пацієнти власноруч підписали інформовану згоду на участь у дослідженні, відповідно до вимог

Гельсінкської декларації 1975 року, її перегляду 1983 року та Наказу МОЗ України № 690 від 23.09.2009 року «Про затвердження Порядку проведення клінічних випробувань лікарських засобів та експертизи матеріалів клінічних випробувань» і «Типового положення про комісії з питань етики». Критеріями включення у дослідження були вік чоловіків та жінок 40-74 роки, наявність ІХС: стенокардії напруги ІІ ФК за відсутності дестабілізації перебігу протягом, якнайменше, двох місяців, наявність супутнього АІТ у стадії еутиреозу, інформована згода пацієнта на участь у дослідженні та його готовність до співпраці. Критеріями не включення були наявність АГ вище ІІ стадії, хронічної серцевої недостатності вище І стадії, складні порушення ритму та провідності, інфаркт міокарда в анамнезі, природжені і набуті вади серця, ревматичні захворювання, анемія, цукровий діабет, АІТ з некоригованою тиреоїдною функцією, хронічні захворювання печінки та нирок із недостатністю функції, онкологічні захворювання.

Для досягнення поставленої мети пацієнтам проведені лабораторні та інструментальні дослідження. Показники ліпідного спектра крові (загального холестерину (ХС), ХС ліпопротеїдів низької щільності (ЛПНЩ), ХС ліпопротеїдів високої щільності (ЛПВЩ), тригліцеридів (ТГ)) визначали шляхом фотоколориметрії на приладі «Stat Fax-1904» із застосуванням наборів реагентів «ДИАКОН-ДС» (Росія) при довжині хвилі 500 нм [14]. Визначення рівня фібриногену (ФГ) у

Таблиця 1

Клініко-демографічна характеристика хворих на стабільну ішемічну хворобу серця у сполученні з аутоімунним тиреоїдитом

Показник	Хворі на стабільну ІХС у сполученні з АІТ	
	Абс. число	%
Чоловіки	7	23,3
Жінки	23	76,7
Вік, М±σ	54±6,2	-
Тривалість ІХС, М±σ	7±3,2	-
Тривалість АІТ М±σ	4±2,4	-
Курці	6	20
Тривалість паління, роки, М±σ	27±10,4	-
Обтяжена спадковість із ССЗ	21	18,3
Обтяжена спадковість з АІТ	хворі не обізнані	
Наявність СН І стадії	17	56,7
Наявність АГ І стадії	14	46,7
Наявність АГ ІІ стадії	2	6,7
Надлишкова маса тіла (ІМТ – 25 – 29,9 кг/м ²)	19	63,3
Ожиріння (ІМТ > 30 кг/м ²)	2	1,7

Примітка. М – середнє значення, σ – вибіркєвє стандартнє відхилення; ІМТ – індекс маси тіла

крові здійснювали ваговим методом [6]. Для дослідження тиреотропного гормону (ТТГ), вільного тироксину (Т4 вільн.) та антитіл до тиреопероксидази (АТ до ТПО) застосовували імуноферментний метод з використанням мікросмужкового зчитувача «Stat Fax-303 Plus» та наборів реагентів фірми «Хема-Медика» (Росія) [15]. Вивчення рівнів цитокінів (ЦК) у крові – інтерлейкіну 1β (IL-1β), фактору некрозу пухлини (TNFα), інтерлейкіну 10 (IL-10) – проводили імуноферментним методом, що заснований на твердофазному «сандвіч»-варіанті імуноферментного аналізу з використанням моно- і поліклональних антитіл за стандартними методиками за допомогою мікросмужкового зчитувача «Stat Fax-303 Plus» та тест-системи «Вектор-Бест» (Новосибірськ) [12]. Підрахунок у крові вмісту циркулюючих ендотеліальних мікрочастинок (ЦЕМ) CD32⁺CD40⁺ здійснювали методом проточної цитофлуориметрії за допомогою цитофлуориметра «EPIX LX-MCL» (Beckman Coulter, США) та програми «System II™ software» [7].

Експресію гена mRNA інгібітору каппа Βα (IκBα) ядерного фактору транскрипції каппа Β (NF-κB) у мононуклеарах периферичної крові визначали методом полімеразної ланцюгової реакції в режимі реального часу (Real-time PCR) із застосуванням детектувального ампліфікатора «ДТ-Лайт» («ДНК-Технологія», Росія), для аналізу даних застосовували відносний Сt метод із розрахунком за формулою $2^{-\Delta C_t}$ та $2^{-\Delta\Delta C_t}$ [25].

УЗД серця та щитоподібної залози (ЩЗ) проводили на ультразвуковому сканері «Fukuda UF 750-XT» (Японія).

Ехокардіографію (ЕхоКГ) виконували за стандартною методикою за допомогою мікроконвексного мультичастотного датчика (2,5/3,5/5,0 МГц). Визначали лінійні розміри у М- та В-режимі: кінцевий діастолічний розмір (КДР) ЛШ, кінцевий систолічний розмір (КСР) ЛШ, лівого передсердя (ЛП). Кінцевий діастолічний об'єм (КДО) ЛШ та кінцевий систолічний об'єм (КСО) ЛШ визначали за модифікованим методом Simpson. Глобальну скоротливу здатність ЛШ оцінювали за ударним об'ємом (УО) та фракцією викиду (ФВ) шляхом автоматизованого розрахунку [22]. Діастолічну функцію ЛШ досліджували шляхом реєстрації показників трансмітрального кровотоку в імпульсно-хвильовому доплерівському режимі (PWD): оцінювали максимальні швидкості діастолічного наповнення ЛШ – раннього (Е) та пізнього (А), а також їх співвідношення (Е/А), час уповільнення раннього діастолічного наповнення (DT) та час ізоволюметричного розслаблення ЛШ (IVRT) (при одночасному аналізі трансмітрального та аортального кровотоків) [9].

УЗД ЩЗ виконували із застосуванням лінійного мультичастотного датчика (6,0/7,5/9,0 МГц). У В-режимі вимірювали лінійні розміри часток ЩЗ з розрахунком об'єму, оцінювали ультразвукові характеристики тканин ЩЗ. У режимі кольорового доплерівського картування (CDI) оцінювали васкуляризацію паренхіми [21]. У дуплексному режимі (CDI+PWD) визначали пікову систолічну швидкість (ПСШ) кровотоку в нижніх тиреоїдних артеріях (НТА) та посередництвом визначення діастолічної швидкості кровотоку

(ДШК), – індекс резистентності (IR) (індекс Pourcelot) за формулою: $IR = (ПСШ - ДШК) / ПСШ$ [13].

З метою виявлення ішемії міокарда проводилося Холтерівське моніторування (ХМ) ЕКГ за допомогою діагностичного комплексу «ДХ-АКМ-03 ArNika» версії 8.3.1 та «ЕКГ WebHolter Veecardia» (Україна) версії 8.3.3 (ООО «Діагностичні системи», Харків) протягом 24 годин безперервно в умовах звичайної добової активності пацієнтів. Оцінювали комплексні показники: «загальний тягар ішемії» – загальна кількість епізодів депресії сегмента ST (ST депр), їхня сумарна тривалість (Σt) з підрахунком в усіх трьох відведеннях та максимальна глибина (max) [2]. Підраховували кількість «ектопічних подій», окремо – надшлуночкові (НШЛ) та шлуночкові (ШЛ) екстрасистоли (ЕС).

Статистична обробка результатів дослідження проводилася з використанням ліцензійної програми KuPlot (KuensLab Inc., версія 2.0 beta 15). Гіпотезу про нормальність розподілу перевіряли за допомогою критерію Шапіро-Уїлка. Пошук взаємозв'язків між змінними проводився за допомогою кореляційного аналізу за Пірсоном або, при розподілі, відмінному від нормального – із застосуванням рангової кореляції за Спірменом та Кендалом. Кореляційні зв'язки вважалися сильними (тісними) при коефіцієнті кореляції $r \geq 0,7-1,0$, помірної (середньої) сили – при $r \geq 0,3-0,7$, слабкими – при $r < 0,3$. Для визначення прогностичних маркерів застосовували покроковий регресійний аналіз. Після відбору значущих маркерів застосовували багатофакторний регресійний аналіз для виявлення незалежних предикторів. Перевірка гіпотези про адекватність регресії проводилася за допомогою F-статистики Фішера. Відмінності даних вважали достовірними, якщо рівень значимості $p < 0,05$ [8].

Результати дослідження та їх обговорення.

Кореляційний аналіз даних хворих на ІХС у сполученні з АІТ детально описаний нами раніше [17]. Виявлено тісні прямі кореляційні зв'язки між по-

казниками ліпідного спектра крові, при цьому залежність між ХС і ХС ЛПНЩ була, вірогідно, функціональною. Вміст ФГ позитивно корелював з рівнем ТГ, а також зі значенням TNF α та рівнем експресії mRNA I κ B α ($p < 0,05$) (рис. 1). Рівень експресії mRNA I κ B α , поряд зі встановленим зв'язком із ФГ, позитивно корелював з усіма досліджуваними показниками ліпідного спектра крові ($p < 0,05$) (рис. 1). Під час аналізу кореляційних зв'язків між ЦК виявлений помірної сили прямий зв'язок між рівнями IL-1 β і IL-10. Рівні TNF α і IL-10 позитивно корелювали із вмістом ХС, а рівень IL-10 – також із вмістом ТГ у крові ($p < 0,05$), зв'язки характеризувалися помірною силою. Рівень TNF α мав помірної сили прямий зв'язок із кількістю ЦЕМ CD32 $^+$ CD40 $^+$, вміст яких у крові, у свою чергу, мав середньої сили прямий кореляційний зв'язок з рівнями ХС і ХС ЛПНЩ та середньої сили зворотний зв'язок із рівнем АТ до ТПО ($p < 0,05$) (рис. 1). За умов підвищення TNF α та ЦЕМ CD32 $^+$ CD40 $^+$, у хворих на ІХС у сполученні з АІТ простежувалася тісна кореляція між цими показниками [18]. Також виявлено зворотні кореляційні зв'язки між вмістом у крові Т4 вільного та рівнями IL-1 β , ФГ, ХС й помірної сили слабкий зворотний зв'язок між вмістом Т4 вільного та рівнем експресії mRNA I κ B α ($p < 0,05$) (рис. 1) [17].

Дослідження кореляційних зв'язків між показниками ХСЗ, запальної активації ендотелію (ЕТ), ліпідного спектра у крові та функції ЩЗ у хворих на ІХС у сполученні з АІТ продемонструвало тісний взаємозв'язок хронічного системного запалення (ХСЗ), дисліпідемії та підвищення коагуляційних властивостей крові. Різні автори відзначають суттєве підвищення рівня TNF α у крові хворих на АІТ, незалежно від форми захворювання та ступеня порушення функції ЩЗ [19, 27]. До сімейства TNF належить CD40, який є рецептором. CD40-опосередкований сигнальний шлях активує NF- κ B, що призводить до посиленої продукції ЦК, серед яких TNF α [3]. TNF α разом з інтерфероном γ (IFN γ) здійснюють сигналізацію,

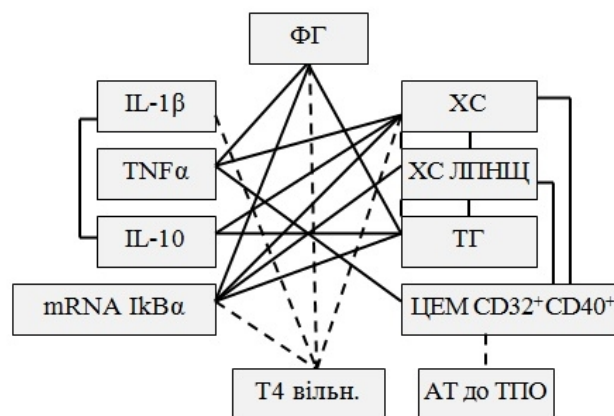


Рис. 1. Кореляційні зв'язки у хворих на ішемічну хворобу серця у сполученні з автоімунним тиреоїдитом

- - - - - прямий зв'язок помірної сили
- - - - - зворотний зв'язок помірної сили

що призводить до апоптозу через активацію каспаз [26]. Усе перераховане може пояснювати тісний кореляційний зв'язок між TNF α та ЦЕМ CD32⁺CD40⁺ у разі підвищення обох показників і обґрунтовує виявлене нами прогностичне значення TNF α щодо запальної активації ET у хворих на ІХС у сполученні з АІТ [18].

Зворотні кореляційні зв'язки помірної сили Т4 вільн. та mRNA ІkВ α , ІL-1 β , ФГ й ХС свідчать про негативний вплив ХСЗ та гіперхолестеринемії на функцію ЩЗ (рис. 1). В умовах ХСЗ активація пов'язаної з Т-лімфоцитами-хелперами субпопуляції 1 (Th1) ланки імунітету зумовлює цитотоксичність та апоптотичні реакції, що відбувається за умов АІТ та призводить у часі до зниження тиреоїдної функції [27]. Наші дані підтверджують роль ХСЗ у патогенезі АІТ.

Привертає увагу виявлений нами зворотний кореляційний зв'язок помірної сили між АТ до ТПО та ЦЕМ CD32⁺CD40⁺ (рис. 1). АТ до ТПО являють собою підкласи Іg G, утворюються, переважно, В-лімфоцитами, які інфільтрують ЩЗ. Рівень АТ до ТПО, таким чином, може відображати вираженість лімфоїдної інфільтрації. АТ до ТПО беруть участь у комплемент-залежних реакціях та можуть опосередковувати клітинну цитотоксичність. Конкретний епітоп ТПО, що задіяний при АІТ, на сьогодні не відомий, але в експерименті виявлені епітопи ТПО для Т-клітин. АТ до ТПО можуть змінювати Т-клітинну реакцію на ТПО після її процесингу в антиген-презентуючих клітинах із подальшою презентацією у зв'язку з молекулами HLA II класу. На сьогодні визнано, що АІТ є Т-лімфоцит-залежним процесом з активацією Th1 відповіді [29].

Ряд науковців [23] висуває припущення, що для реалізації ефектів АТ до ТПО необхідна участь Fc-рецептора імуноглобуліну, який експресують тиреоцити. Цей рецептор бере участь у транспорті ІgG крізь епітелії. CD32, один із маркерів циркулюючих у кровотоці мікрочастинок

активованих ендотеліоцитів, є Fc γ RII. Контакт Fc γ RII ET із С-реактивним білком (CRP), його лігандом, реалізує проатерогенні ефекти CRP – активацію моноцитарно-ендотеліальної адгезії, підвищення NF-kB сигналіngu з експресією прозапальних молекул [23]. Можливо, АТ до ТПО мають вплив на Fc γ RII ET та інших відповідних клітин, моделюючи опосередковані ним процеси та його експресію. Не виключено, що гіперваскуляризація та підвищення швидкісних показників кровотоку в тиреоїдних артеріях при АІТ є наслідком взаємодії АТ до ТПО та Fc γ RII ET із розвитком локального васкуліту.

Шляхом кореляційного аналізу досліджено взаємозв'язок між показниками систолічної та діастолічної функції ЛШ у хворих на ІХС у сполученні з АІТ. Зворотний кореляційний зв'язок виявлено між ФВ ЛШ та ІVRT ($r=-0,532$, $p<0,01$), і відповідно, між УО ЛШ та ІVRT ($r=-0,418$, $p<0,05$), а також між УО ЛШ та ДТ трансмітрального потоку ($r=-0,481$, $p<0,05$). Прямий помірної сили кореляційний зв'язок визначено між УО ЛШ та співвідношенням фаз трансмітрального кровотоку Е/А ($r=0,473$, $p<0,05$).

Вивчення взаємозв'язку показників центральної гемодинаміки з маркерами ХСЗ, складовими ліпідного спектра крові та показниками тиреоїдної функції виявило прямі помірної сили кореляційні зв'язки між КДО ЛШ і TNF α ($r=0,477$, $p<0,05$), КДО ЛШ й ІL-1 β ($r=0,501$, $p<0,05$) та між КСО ЛШ й ІL-1 β ($r=0,438$, $p<0,05$) (рис. 2). КСО ЛШ корелював з рівнем ТТГ ($r=0,441$, $p<0,05$), розмір ЛП, що опосередковано відображає діастолічну функцію ЛШ, також мав прямий кореляційний зв'язок із рівнем ТТГ ($r=0,501$, $p<0,05$), ДТ трансмітрального потоку мав зворотний кореляційний зв'язок із рівнем Т4 вільного ($r=-0,479$, $p<0,05$). Значення ФВ ЛШ мало зворотний помірної сили кореляційний зв'язок із вмістом ФГ ($r=-0,338$, $p<0,05$) (рис. 2).

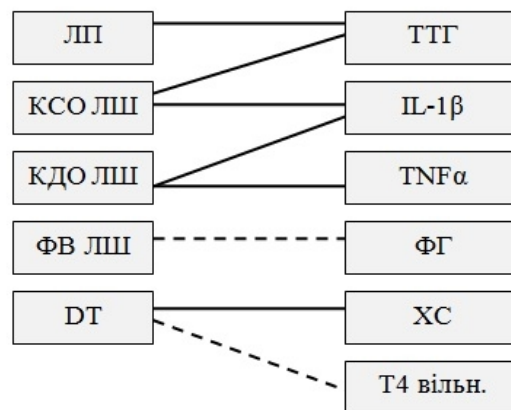


Рис. 2. Кореляційні зв'язки між показниками центральної гемодинаміки, хронічного системного запалення, ліпідного спектра крові та тиреоїдної функції у хворих на ішемічну хворобу серця у сполученні з аутоімунним тиреоїдитом

- - прямих зв'язок помірної сили
 - - - - зворотних зв'язок помірної сили

Таким чином, результати кореляційного аналізу довели негативний вплив ХСЗ, зниження функції ЩЗ і гіперхолестеринемії на систолічну та діастолічну функцію ЛШ у хворих на стабільну ІХС у сполученні з АІТ.

Досліджено взаємозв'язок показників ХСЗ, тиреоїдної функції та артеріального кровотоку ЩЗ у хворих на ІХС у сполученні з АІТ (табл. 2).

Значення швидкісних показників кровотоку в тиреоїдних артеріях позитивно корелювали з рівнем ІЛ-1 β та мали зворотний кореляційний зв'язок із рівнем Т4 вільного (табл. 2). У свою чергу, виявлено зворотний помірної сили корелятивний зв'язок рівня Т4 вільного із вмістом ІЛ-1 β у крові (табл. 2). Отримані дані доводять негативний вплив ХСЗ на функцію ЩЗ та тиреоїдний кровотік.

За результатами кореляційного аналізу показників ХМ ЕКГ, сумарна добова депресія сегмента ST (Σ t ST depr) мала тісний прямий кореляційний зв'язок з ST depr max ($r=0,748$, $p<0,001$) та з кількістю НШл ЕС ($r=0,454$, $p<0,05$). Під час аналізу взаємозв'язків між показниками ХМ ЕКГ, центральної гемодинаміки та маркерами запалення виявлено прямі кореляційні зв'язки помірної сили між Σ t ST depr та ТТГ й АТ до ТПО, а також між ST depr max та ТТГ й АТ до ТПО (табл. 3).

Усі показники «загального тягаря ішемії» мали зворотний кореляційний зв'язок помірної сили з Т4 вільн. Виявлено прямий кореляційний зв'язок Σ t ST depr з рівнем ФГ крові. Добова кіль-

кість НШл ЕС корелювала з ТТГ, ФГ та ІЛ-1 β . Зв'язок мав пряму направленість і помірну силу (табл. 3).

Визначено тісний зворотний кореляційний зв'язок між ФВ ЛШ та показниками добової ішемії міокарда – Σ t ST depr та ST depr max. Кількість епізодів ST depr також помірно негативно корелювала з ФВ ЛШ. Прямі кореляційні зв'язки помірної сили виявлені між усіма показниками добової ішемії міокарда, що досліджувалися, та ДТ трансмітрального потоку (табл. 3).

Отримані дані свідчать про значущість факторів системного запалення, зниження функції ЩЗ та рівня АТ до ТПО у розвитку і прогресуванні ішемії та електричної нестабільності міокарда й доводять зв'язок ішемії міокарда зі систолічною та діастолічною дисфункцією ЛШ.

На основі результатів кореляційного аналізу проведено покроковий регресійний аналіз з подальшою побудовою багатофакторних моделей із метою пошуку прогностичних чинників порушення центральної гемодинаміки та прогресування ішемії міокарда у хворих на ІХС у сполученні з АІТ (табл. 4-9). За даними аналізу, отримано лінійне рівняння регресії:

$$\text{ФВ ЛШ} = 60,35 - 2,15 * \text{ФГ}.$$

Тож значення незалежної змінної — ФГ — є прогностичним маркером зниження ФВ ЛШ (табл. 4).

Одним із провідних механізмів, що лежить в основі порушення систолічної функції ЛШ, є

Таблиця 2

Кореляційні зв'язки показників тиреоїдної функції, артеріального кровотоку щитоподібної залози та хронічного системного запалення у хворих на стабільну ішемічну хворобу серця у сполученні з автоімунним тиреоїдитом

	ПСШ у НТА прав.	ІР прав.	ПСШ у НТА лів.	ІР лів.
ІЛ-1 β	0,253 *	0,394 *	0,484 *	0,566 **
Т4 вільн.	-0,463 *	-0,259 *	-0,408 *	-0,511 *

Примітка. * – $p<0,05$, ** – $p<0,01$, (р – рівень значимості)

Таблиця 3

Кореляційні зв'язки показників добового Холтерівського моніторингу ЕКГ, центральної гемодинаміки та хронічного системного запалення у хворих на стабільну ішемічну хворобу серця у сполученні з автоімунним тиреоїдитом

	Σ t ST depr	ST depr max	ST depr, к-сть	НШл ЕС
ТТГ	0,451 *	0,537 **	-	0,535 *
Т4 вільн.	-0,537 **	-0,443 *	-0,549 **	-
АТ до ТПО	0,455 *	0,454 *	0,437 *	-
ФГ	0,484 *	-	-	0,526 **
ІЛ-1 β	-	-	-	0,656 ***
ФВ ЛШ	-0,743 ***	-0,702 ***	-0,586 **	-
ДТ	0,499 *	0,603 **	0,500 *	-

Примітка. * – $p<0,05$, ** – $p<0,01$, *** – $p<0,001$

ішемія міокарда. Цей факт підтверджено шляхом однофакторного регресійного аналізу (табл. 5). Прогнозування зниження ФВ ЛШ за умов ішемії міокарда може здійснюватися за таким рівнянням лінійної регресії: $ФВ\ ЛШ=64,19-0,22*\Sigma ST\ depr$.

Ступінь ішемії міокарда за показником $\Sigma ST\ depr$, як і ФВ ЛШ, теж залежить від вмісту ФГ у крові (табл. 5). Отримано таке рівняння лінійної регресії: $\Sigma ST\ depr=15,27+10,30*ФГ$.

Предикторами зростання показника діастолічної функції ЛШ – ДТ трансмітрального потоку — виявилися рівні Т4 вільн. та загального ХС крові (табл. 6). Множинне рівняння регресії таке: $DT=210,94-2,66*T4\ вільн.+8,92*ХС$.

Рівні ТТГ та Т4 вільн. визначено як незалежні предиктори ішемії міокарда для критеріальної величини $\Sigma ST\ depr$ (табл. 7).

Відповідно, множинне рівняння регресії мало такий вигляд:

$$\Sigma ST\ depr=80,86+1,43*ТТГ-2,16*T4\ вільн.$$

Предикторами підвищення швидкісних показників кровотоку в тиреоїдних артеріях виявилось збільшення рівня ІЛ-1 β та зменшення рівня Т4 вільн. у крові (табл. 8, 9). Виведено множинні рівняння регресії:

$$ПСШ\ у\ НТА=0,225+0,006*ІЛ-1\beta-0,003*T4\ вільн.$$

$$ІР\ НТА=0,619+0,007*ІЛ-1\beta-0,004*T4\ вільн.$$

На наш погляд, швидкісні показники в НТА у хворих на ІХС у сполученні з АІТ збільшилися через вплив ХСЗ на стан паренхіми ЩЗ із набряком та підвищенням щільності тканин, або локальний васкуліт за умов аутоагресії та Th1 цитотоксичності. Наші результати узгоджуються з даними різних авторів [16, 28].

Ми узагальнили результати регресійного аналізу із застосуванням інтегральних визначень – «ішемія міокарда», «систолична дисфункція ЛШ», «діастолічна дисфункція ЛШ», що склада-

Таблиця 4

Результати однофакторного регресійного аналізу для фракції викиду лівого шлуночка у хворих на стабільну ішемічну хворобу серця у сполученні з аутоімунним тиреоїдитом

Фактор, n=30	B	Standard error	β -coefficient	t	p
Constanta	60,352	4,423	-	13,646	3,24E-014
ФГ	-2,147	1,274	-0,338	-1,685	0,106

Примітка. (тут і далі) – B – коефіцієнт регресії, t – критерій Стьюдента, p – рівень значимості

Таблиця 5

Результати однофакторного регресійного аналізу для сумарної депресії сегмента ST у хворих на стабільну ішемічну хворобу серця у сполученні з аутоімунним тиреоїдитом

Фактор, n=30	B	Standard error	β -coefficient	t	p
Constanta	15,270	13,785	-	1,108	0,280
ФГ	10,304	3,972	0,484	2,594	0,017

Таблиця 6

Результати багатфакторного регресійного аналізу для ДТ трансмітрального потоку у хворих на стабільну ішемічну хворобу серця у сполученні з аутоімунним тиреоїдитом

Фактор, n=30	B	Standard error	β -coefficient	t	p
Constanta	210,935	35,018	-	6,024	5,6E-007
Т4 вільн.	-2,664	1,201	-0,398	-2,219	0,038
ХС	8,919	4,390	0,365	2,053	0,0495

Таблиця 7

Результати однофакторного регресійного аналізу для $\Sigma ST\ depr$ у хворих на стабільну ішемічну хворобу серця у сполученні з аутоімунним тиреоїдитом

Фактор, n=30	B	Standard error	β -coefficient	t	p
Constanta	80,864	13,150	-	6,149	4,22E-006
ТТГ	1,434	0,597	0,395	2,403	0,026
Т4 вільн.	-2,161	0,723	-0,491	-2,989	0,007

Таблиця 8

Результати багатфакторного регресійного аналізу для пікової систолічної швидкості у нижній тиреоїдній артерії у хворих на стабільну ішемічну хворобу серця у сполученні з аутоімунним тиреоїдитом

Фактор, n=30	B	Standard error	β-coefficient	t	p
Constanta	0,225	0,046	-	4,840	6,70E-006
IL-1β	0,0055	0,0027	0,392	2,027	0,056
T4 вільн.	-0,0027	0,0019	-0,278	-1,438	0,165

Таблиця 9

Результати багатфакторного регресійного аналізу для індексу резистентності кровотоку у нижній тиреоїдній артерії у хворих на стабільну ішемічну хворобу серця у сполученні з аутоімунним тиреоїдитом

Фактор, n=30	B	Standard error	β-coefficient	t	p
Constanta	0,619	0,049	-	12,712	2,5E-011
IL-1β	0,0072	0,0028	0,445	2,566	0,018
T4 вільн.	-0,0042	0,002	-0,363	-2,090	0,049

ються з відповідних показників, за якими встановлені предиктори (рис. 3).

Окрім збільшення вмісту ФГ, предикторами ішемії міокарда при ІХС у сполученні з АІТ було зниження у крові рівня Т4 вільного та підвищення рівня ТТГ, а також, підвищення рівня АТ до ТПО (рис. 3).

Ішемія міокарда виявилася самостійним незалежним предиктором порушення систолічної функції ЛШ при стабільній ІХС у сполученні з АІТ, що має вагоме патогенетичне обґрунтування (рис. 3). Механізми, шляхом яких ішемія міокарда призводить до погіршення скоротливої здатності ЛШ, численні і реалізуються на різних рівнях організації – від молекулярного до органного.

Серед них – порушення функцій мітохондрій зі зменшенням продукції макроергів та підвищенням утворення активних форм кисню (АФК), що мають ушкоджуючий вплив на міокардіоцити; активація ЕТ та імунокомпетентних клітин з утворенням прозапальних ЦК, що беруть участь у запальній сигналізації та порушують клітинний гомеостаз. Накопичення кальцію за умов ішемії, що спричиняє надлишкову активацію скоротливого апарату міокардіоцитів з утворенням контрактур міофібрил, також призводить до порушень скоротливої здатності міокарда [11].

Отримані результати регресійного аналізу демонструють значення ХСЗ у розвитку і прогресуванні ішемії міокарда та порушенні насосної

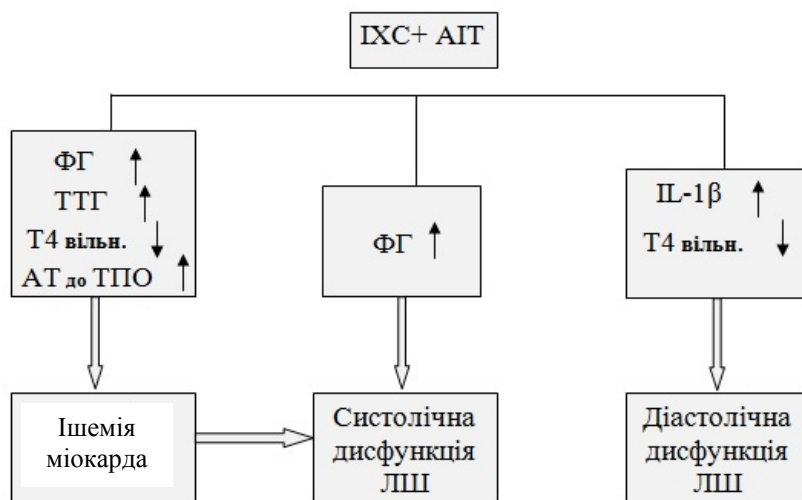


Рис. 3. Незалежні предиктори ішемії міокарда та порушень центральної гемодинаміки у хворих на ішемічну хворобу серця та ішемічну хворобу серця у сполученні з аутоімунним тиреоїдитом

функції ЛШ при ІХС, а також роль зрушення тиреоїдної функції у бік гіпотиреозу та автоагресії до ТПО.

Незалежними предикторами діастолічної дисфункції ЛШ у хворих на стабільну ІХС у сполученні з АІГ виявився вміст у крові ІІ-1 β та зниження рівня Т4 вільн. (рис. 3). Отримані дані підтвердили роль ХСЗ та зменшення функціональної активності ЩЗ у патогенезі порушення релаксації та підвищення жорсткості міокарда у хворих на ІХС у сполученні з АІГ.

Висновки

1. Таким чином, нами встановлена провідна роль хронічного системного запалення у патогенезі ішемічної хвороби серця при її сполученні з аутоімунним тиреоїдитом, взаємозв'язок хронічного системного запалення з дисліпідемією, ендотеліальною дисфункцією, порушенням тиреоїдної функції та коагуляційним потенціалом крові.

2. За результатами кореляційно-регресійного аналізу, у хворих на ішемічну хворобу серця у сполученні з аутоімунним тиреоїдитом хронічне системне запалення негативно впливає на «загальний тягар ішемії», систолічну та діастолічну функцію лівого шлуночка, робить внесок у електричну нестабільність міокарда. Так само впливають на зазначені показники підвищені рівні антитиреоїдних антитіл та тенденція до зниження тиреоїдної функції.

3. Швидкісні показники тиреоїдного кровотоку у хворих на ішемічну хворобу серця у сполученні з аутоімунним тиреоїдитом мають пряму залежність від ступеня хронічного системного запалення та, вірогідно, є проявом локального аутоімунного васкуліту, можливо, за участю Fc γ -RII, що відкриває перспективи подальших досліджень у цьому напрямку.

4. Отримані результати визначають хронічне системне запалення як важливу мішень для розробки патогенетично обґрунтованих засобів лікування хворих на ішемічну хворобу серця, аутоімунний тиреоїдит та за умов коморбідності.

Література

1. Європейська база даних статистичної інформації «Здоров'я для всіх» [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://medstat.gov.ua/ukr/normdoc.html>.
2. Жаринов О.Й. Холтеровское и фрагментарное мониторирование ЭКГ / О.Й. Жаринов, В.О. Куць. – К.: Медицина світу, 2010. – 128 с.
3. Кайдашев И.П. Роль NF-kB в функционировании отдельных тканей, развитии и синтропии заболеваний основных систем организма / И.П. Кайдашев // Ж. Нац. акад. мед. наук України. – К., 2012. – Т. 18, № 2. – С. 186-198.
4. Кравченко В.І. Динаміка захворюваності на патологію щитоподібної залози в Україні / В.І. Кравченко, С.В. Постол // Міжнар. ендокринол. ж. – 2011. – № 3 (35). – С. 26-31.
5. Левина Л.И. Аутоиммунное поражение миокарда у молодых женщин с диффузным нетоксическим зобом и аутоиммунным тиреоидитом / Л.И. Левина, Н.В. Капитонова: материалы конференции [«Эндокринная патология и сердечно-сосудистая система – проблемы, зада-

- чи, пути решения»], (26-27 апр. 2007 г.): тезисы докл. – СПб, 2007. – С. 34.
6. Методи клінічних та експериментальних досліджень в медицині / [Л.В. Беркало, О.В. Бобович, Н.О. Боброва та ін.]; за ред. І.П. Кайдашева. – Полтава: Полімет, 2003. – 320 с.
7. Определение содержания циркулирующих CD32⁺CD40⁺-микрочастиц — модификация метода оценки деструкции эндотелиальных клеток / Н.Л. Куценко, Л.Г. Савченко, Э.И. Кайдашева [и др.] // Клини. лаб. диагност. – 2011. – № 7. – С. 20-23.
8. Петри А. Наглядная медицинская статистика / А. Петри, К. Сэбин. – Москва: ГЭОТАР-МЕД, 2010. – 169 с.
9. Практическая эхокардиография: [руководство по эхокардиографической диагностике / под ред. Франка А. Флакскампа; пер. с нем.; под общ. ред. акад. РАМН, проф. В.А. Сандрикова]. – М.: МЕДпресс-информ, 2013. – 872 с.
10. Рахманин Ю.А. Современные научные проблемы совершенствования методологии оценки риска здоровью населения / Ю.А. Рахманин, С.М. Новиков, С.И. Иванов // Гигиена и сан. – 2005. – № 2. – С. 7-10.
11. Реперфузионное повреждение миокарда / Н.Т. Ватулин, Н.В. Калинин, Е.В. Ещенко [и др.] // Кардіохірургія та інтервенційна кардіологія. – 2013. – № 1. – С. 15-22.
12. Сенников С.В. Методы определения цитокинов / С.В. Сенников, А.Н. Силков // Цитокины и воспаление. – 2005. – Т. 4, № 1. – С. 22-27.
13. Стрижакова Е.М. Ультразвуковая оценка кровоснабжения щитовидной железы при аутоиммунном тиреоидите / Е.М. Стрижакова, А.А. Стрижаков, Е.И. Плюхина // Ультразвук. и функц. диагност. – 2008. – № 3. – С. 116.
14. Творогова М.Г. Лабораторная диагностика нарушений липидного обмена / М.Г. Творогова // Лаб. мед. – 2001. – № 4. – С. 67-74.
15. Теория и практика иммуноферментного анализа / А.М. Егоров, А.П. Осипов, Б.Б. Дзантиев, Е.М. Гаврилова. – М.: Издательство "Высшая школа", 1991. – 288 с.
16. Ультразвукові та доплерографічні особливості щитоподібної залози у хворих з інфекціями нового покоління / О.І. Гречаник, А.В. Руденко, О.В. Епштейн [та ін.] // Пром. діагност., пром. терапія. – 2006. – № 4. – С. 5-9.
17. Чекалина Н.И. Корреляционные связи между показателями системного воспаления, липидного спектра и тиреоидной функции у больных ишемической болезнью сердца в сочетании с аутоиммунным тиреоидитом / Н.И. Чекалина // Вестн. ВГМУ. – 2016. – Т. 15, № 5. – С. 7-17.
18. Чекалина Н.И. Показники ендотеліальної дисфункції у хворих на аутоімунний тиреоїдит у сполученні з ішемічною хворобою серця / Н.И. Чекалина // Ж. клініч. та експерим. мед. досліджень. – 2016. – Т. 4, № 2. – С. 293-302.
19. Шеремет М.І. Аутоімунний тиреоїдит. Сучасні погляди на патогенез та лікування (огляд літератури) / М.І. Шеремет, В.О. Шидловський, Л.П. Сидорчук // Ендокринологія. – 2014. – Т. 19, № 3. – С. 227-235.
20. Cardiovascular disease in Europe 2014: epidemiological update / M. Nichols, N. Townsend, P. Scarborough [et al.] // European Heart J. [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehu299>.
21. Chaudhary V. Thyroid ultrasound / V. Chaudhary, S. Bano // Indian J. Endocrinol. Metab. – 2013. – Vol. 17, № 2. – P. 219-227.
22. European Association of Echocardiography recommendations for standardization of performance, digital storage and reporting of echocardiographic studies / A. Evangelista, F. Flachskampf, P. Lancellotti [et al.] // Eur. J. Echocardiogr. – 2008. – Vol. 9. – P. 438-448.

23. Fcγ Receptors and Ligands and Cardiovascular Disease / K. Tanigaki, N. Sundgren, A. Khera [et al.] // *Circ Res.* – 2015. – Vol. 116, № 2. – P. 368-384.
24. Global burden of disease: Generating evidence, guiding policy. – Europe and Central Asia regional edition / Institute for Health Metrics and Evaluation, Human Development Network, The World Bank. – Seattle, WA: IHME, 2013. – Режим доступу: <http://www.healthdata.org/policy-report/global-burden-disease-generating-evidence-guiding-policy—europe-and-central-asia>.
25. Livak K.J. Analysis of relative gene expression data using real-time quantitative PCR and the 2⁻(Delta Delta C(T)) Method / K.J. Livak, T.D. Schmittgen // *Methods.* – 2001. – Vol. 25. – P. 402-408.
26. Opal S.M. Anti-inflammatory cytokines / S.M. Opal, V.A. DePalo // *Chest.* – 2000. – Vol. 117, № 4. – P. 1162-1172.
27. Role of cytokines in the pathogenesis and suppression of thyroid autoimmunity / B.B. Ganesh, P. Bhattacharya, A. Gopisetty [et al.] // *J. Interferon. Cytokine Res.* – 2011. – Vol. 31, № 10. – P. 721-731.
28. Thyroid blood flow evaluation by color-flow Doppler sonography distinguishes Graves' disease from Hashimoto's thyroiditis / P. Vitti, T. Rago, S. Mazzeo [et al.] // *J. Endocrinol. Invest.* – 1995. – Vol. 18, № 11. – P. 857-861.
29. Type-1 response in peripheral CD4⁺ and CD8⁺ T cells from patients with Hashimoto's thyroiditis / G. Mazziotti, F. Sorvillo, C. Naclerio [et al.] // *Eur. J. of Endocrinol.* – 2003. – Vol. 148, № 4. – P. 383-388.

ОСОБЕННОСТИ ВЗАИМОСВЯЗИ ПОКАЗАТЕЛЕЙ СИСТЕМНОГО ВОСПАЛЕНИЯ, ЛИПИДНОГО СПЕКТРА КРОВИ, СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ СЕРДЦА И ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ ПРИ СТАБИЛЬНОЙ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА В СОЧЕТАНИИ С АУТОИММУННЫМ ТИРЕОИДИТОМ

Н.И. Чекалина

Резюме. Цель: изучить взаимосвязи между показателями системного воспаления, липидного спектра крови, структурно-функционального состояния сердца и щитовидной железы у больных стабильной ишемической болезнью сердца (ИБС) в сочетании с аутоиммунным тиреоидитом (АИТ).

Материал и методы. В одномоментном открытом клиническом исследовании приняло участие 30 больных с диагнозом ИБС: стенокардия напряжения стабильная, II ФК, СН 0-I и сопутствующим АИТ в стадии эутиреоза. Больным проведены лабораторные исследования для определения показателей липидного спектра крови, хронического системного воспаления, воспалительной активации эндотелия, функции щитовидной железы и инструментальные исследования (УЗИ и Холтеровское мониторирование ЭКГ) для выявления ишемии миокарда, нарушений центральной гемодинамики и артериального тиреоидного кровотока.

Результаты. Исследование корреляционных связей между показателями и результаты регрессионного анализа у больных стабильной ИБС в сочетании с АИТ продемонстрировало тесную взаимосвязь хронического системного воспаления, дислипидемии и снижения функции щитовидной железы, негативное влияние указанных факторов на систолическую и диастолическую функции левого желудочка, на развитие ишемии миокарда. Выявлена взаимосвязь между хроническим системным воспалением, аутоагрессией к тиреопероксидазе, снижением функции щитовидной железы и повышением скоростных показателей кровотока в тиреоидных артериях.

Выводы. Полученные результаты определяют хроническое системное воспаление как ведущий фактор в развитии и прогрессировании ишемической болезни сердца при ее сочетании с аутоиммунным тиреоидитом и важную мишень для разработки патогенетически обоснованных подходов к лечению в условиях коморбидности.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, аутоиммунный тиреоидит, хроническое системное воспаление, центральная гемодинамика, корреляционно-регрессионный анализ.

FEATURES OF THE RELATIONSHIP BETWEEN THE INDICATORS OF SYSTEMIC INFLAMMATION, LIPID PROFILE, STRUCTURAL AND FUNCTIONAL STATE OF HEART AND THYROID GLAND IN STABLE CORONARY HEART DISEASE IN COMBINATION WITH AUTOIMMUNE THYROIDITIS

N.I. Chekalina

Abstract. Objective: to examine the relationship between indicators of systemic inflammation, blood lipid spectrum, structural and functional condition of heart and thyroid gland in patients with stable coronary heart disease (CHD) in combination with autoimmune thyroiditis (AIT).

Material and Methods. The open one-stage clinical study involved 30 patients with coronary artery disease: stable CHD, II FC, CH 0-I, and concomitant AIT, euthyroid stage. The patients underwent laboratory studies to determine the lipid spectrum of the blood, chronic systemic inflammation, inflammatory activation of endothelium, function of the thyroid gland, and instrumental studies (US and Holter ECG) to determine myocardial ischemia, disorders of the central hemodynamics and thyroid blood flow.

Results. The study of correlations between parameters and results of regression analysis of patients with stable CHD in combination with AIT demonstrated the close relationship of chronic systemic inflammation, dyslipidemia and thyroid function decline, the negative impact of these factors on systolic and diastolic left ventricular function and development of myocardial ischemia. The interrelations between the chronic systemic inflammation, autoaggression to thyroid peroxidase and the decline of thyroid function with increasing of velocities of blood flow in the thyroid arteries were found.

Conclusions. The results define chronic systemic inflammation as a leading factor in the development and progression of CHD in combination with AIT and an important target to develop pathogenically reasonable approaches to the treatment under conditions of comorbidity.

Key words: ischemic heart disease, autoimmune thyroiditis, chronic systemic inflammation, central hemodynamics, correlation and regression analysis.

Higher State Educational Institution of Ukraine «Ukrainian Medical Stomatological Academy» (Poltava)

Рецензент – проф. Т.О. Ілащук

Buk. Med. Herald. – 2017. – Vol. 21, № 2 (82), part 2. – P. 100-109

Надійшла до редакції 22.05.2017 року