

УДК 616.12-008.1+616.441.002

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

Чекаліна Н.І.

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

chekalina.ni.med@mail.ru

Вступ. Ішемічна хвороба серця (ІХС) є провідною причиною смертності у світі [48, 54, 253]. В Україні 68,8% випадків смерті від серцево-судинних захворювань (ССЗ) припадає на ІХС [48, 54, 253]. 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 склав 33 %, у чоловіків — 27 % [344]. За останні 10 років в Україні на 68% зросла захворюваність на аутоімунний тиреоїдит (АІТ), що є основною причиною гіпотиреозу [79, 178]. Часте сполучення, взаємне обтяження, приріст захворюваності на зазначену патологію зумовлюють важливість глибокого вивчення патогенетичних механізмів їхнього розвитку й прогресування в умовах коморбідності [83, 127].

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

Матеріал і методи. Було проведене одномоментне відкрите клінічне дослідження single group study. До дослідження були залучені 30 хворих на ІХС: стенокардію напруги стабільну, ІІ ФК, СН 0-I (7 чоловіків та 23 жінки

віком $54 \pm 6,2$ років) (таблиця 1). Напередодні усі пацієнти власноруч підписали інформовану згоду на участь у дослідженні, відповідно до вимог Гельсинської декларації 1975 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 II 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 II стадії, хронічної серцевої недостатності вище I стадії, складні порушення ритму та провідності, інфаркт міокарду в анамнезі, вроджені і набуті вади серця, ревматичні захворювання, анемія, цукровий діабет, АІТ з некоригованою тиреоїдною функцією, хронічні захворювання печінки та нирок з недостатністю функції, онкологічні захворювання. ← Табл.1

Для досягнення поставленої мети хворим були проведені лабораторні та інструментальні дослідження. Показники ліпідного спектру 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 []. Визначення рівню фібриногену (ФГ) у крові здійснювали ваговим методом []. 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) [155]. Вивчення рівнів цитокінів (ЦК) у крові — інтерлейкіну 1β (IL- 1β), фактору некрозу пухлини (TNF α), 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 мікросмушкового зчитувача «Stat Fax 303 Plus» та тест-системи «Вектор-Бест» (Новосибірськ) [55, 142]. Підрахунок у крові вмісту циркулюючих ендотеліальних мікрочастинок (ЦЕМ) CD32⁺CD40⁺ здійснювали методом проточної цитофлуориметрії за допомогою цитофлуориметра «EPIC LX-MCL» (Beckman Coulter, США) та програми «System II™ software» [106].

Експресію гену mRNA інгібітору каппа В α (I κ B α) ядерного фактору транскрипції каппа В (NF- κ B) у мононуклеарах периферичної крові визначали методом полімеразної ланцюгової реакції в режимі реального часу (Real-time PCR) із застосуванням детектувального ампліфікатора «ДТ-Лайт» («ДНК-Технология», Росія), для аналізу даних застосовували відносний Ct метод з розрахунком за формулою $2^{-\Delta Ct}$ та $2^{-\Delta\Delta Ct}$ [426, 648, 469, 485].

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 датчику (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 [137, 326]. Діастолічну функцію ЛШ досліджували шляхом реєстрації показників трансмітрального кровотоку у 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) [121, 137]. УЗД сонних артерій

(СА) проводилося за допомогою лінійного мультимастотного датчику (6,0/7,5/9,0 МГц) у В-режимі, режимі кольорового доплерівського картування (CDI) та режимі PWD: оцінювали КІМ ЗСА та пікову систолічну швидкість (ПСШ) у ЗСА за стандартною методикою, наведеною у розділі 2.1 [71, 141, 630].

УЗД ЩЗ виконували із застосуванням лінійного мультимастотного датчику (6,0/7,5/9,0 МГц). У В-режимі вимірювали лінійні розміри долей ЩЗ з розрахунком об'єму, оцінювали ультразвукові характеристики тканин ЩЗ. При CDI оцінювали васкуляризацію паренхіми [21]. У дуплексному режимі (CDI+PWD) визначали ПСШ кровотоку у нижніх тиреоїдних артеріях (НТА) та, посередництвом визначення діастолічної швидкості кровотоку (ДШК), індекс резистентності (IR) (індекс Pourcelot) за формулою: $IR = (ПСШ - ДШК) / ПСШ$ [148, 261].

З метою виявлення ішемії міокарду проводилося Холтерівське моніторування (ХМ) ЕКГ за допомогою діагностичного комплексу «DX-АКМ-03 ArNika» версії 8.3.1 та «ЕКГ WebHolter Beecardia» (Україна) версії 8.3.3 (ООО «Діагностичні системи», Харків) протягом 24 годин безперервно в умовах звичайної добової активності пацієнтів [49, 89]. Оцінювали комплексні показники: «загальний тягар ішемії» — загальна кількість епізодів депресії сегменту ST (ST depr), їхня сумарна тривалість (Σt) з підрахунком в усіх трьох відведеннях та максимальна глибина (max) [49]. Підраховували кількість «ектопічних подій», окремо — надшлуночкові (НШл) та шлуночкові (Шл) екстрасистоли (ЕС).

Статистична обробка результатів дослідження проводилася з використанням ліцензійної програми KyPlot (KyensLab 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 багатфакторний 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 складав $< 0,05$ [39, 112].

Результати дослідження та їх обговорення.

Кореляційний аналіз даних хворих на ІХС у сполученні з АІТ детально описаний нами раніше [..1..]. Було визначено, що між показниками ліпідного спектру крові виявлені тісні прямі кореляційні зв'язки, при цьому залежність між ХС і ХС ЛПНЩ була, певною мірою, функціональною. Вміст ФГ позитивно корелював з рівнем ТГ, а також, зі значенням $\text{TNF}\alpha$ й рівнем експресії mRNA ІкВ α ($p < 0,05$) (рис. 1). Рівень експресії mRNA ІкВ α , поряд зі встановленим зв'язком з ФГ, позитивно корелював з усіма досліджуваними показниками ліпідного спектру крові ($p < 0,05$) (рис. 1). При аналізі кореляційних зв'язків між ЦК, виявлений помірної сили прямий зв'язок між рівнями ІЛ-1 β і ІЛ-10. Рівні $\text{TNF}\alpha$ і ІЛ-10, позитивно корелювали із вмістом ХС, а рівень ІЛ-10 — й із вмістом ТГ у крові ($p < 0,05$), зв'язки характеризувалися помірною силою. Рівень $\text{TNF}\alpha$ мав помірної сили прямий зв'язок з кількістю ЦЕМ CD32 $^+$ CD40 $^+$, вміст яких у крові, в свою чергу, мав середньої сили прямий кореляційний зв'язок з рівнями ХС і ХС ЛПНЩ та середньої сили зворотній зв'язок з рівнем АТ до ТПО ($p < 0,05$) (рис. 1). За умов підвищення $\text{TNF}\alpha$ та ЦЕМ CD32 $^+$ CD40 $^+$, у хворих на ІХС у сполученні з АІТ простежувалася тісна кореляція між цими показниками [...2...]. Також, виявлено зворотні кореляційні зв'язки між вмістом у крові Т4 вільного та рівнями ІЛ-1 β , ФГ, ХС й помірної сили слабкий зворотній зв'язок між вмістом Т4 вільного та рівнем експресії mRNA ІкВ α ($p < 0,05$) (рис. 1) [...1...]. ← Рис.1

Дослідження кореляційних зв'язків між показниками ХСЗ, запальної активації ЕТ, ліпідного спектру 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 відмічають суттєве підвищення рівню $\text{TNF}\alpha$ у крові хворих на АІТ, незалежно від форми захворювання та ступеню порушення функції ЩЗ [178,...]. До сімейства TNF належить CD40 , який є рецептором. CD40 -опосередкований сигнальний шлях активує $\text{NF-}\kappa\text{B}$, що призводить до посиленої продукції ЦК, серед яких $\text{TNF}\alpha$. $\text{TNF}\alpha$, кооперуючись з $\text{IFN}\gamma$, здійснюють сигналізацію, що призводить до апоптозу через активацію каспаз [476]. Усе перераховане може пояснювати тісний кореляційний зв'язок між $\text{TNF}\alpha$ та ЦЕМ $\text{CD32}^+\text{CD40}^+$ у разі підвищення обох показників і обґрунтовує виявлене нами прогностичне значення $\text{TNF}\alpha$ щодо запальної активації ЕТ у хворих на ІХС у сполученні з АІТ [...2...].

Зворотні кореляційні зв'язки помірної сили T4 вільн. та $\text{mRNA I}\kappa\text{B}\alpha$, $\text{IL-1}\beta$, ФГ й ХС свідчать про негативний вплив ХСЗ та гіперхолестеринемії на функцію ЩЗ (рис. 1). В умовах ХСЗ активація Th1 ланки імунітету зумовлює цитотоксичність та апоптотичні реакції, що відбувається за умов АІТ та призводить у часі до зниження тиреоїдної функції. Наші дані підтверджують роль ХСЗ в патогенезі АІТ.

Привертає увагу виявлений нами зворотній кореляційний зв'язок помірної сили між АТ до ТПО та ЦЕМ $\text{CD32}^+\text{CD40}^+$ (рис. 1). АТ до ТПО являють собою підкласи Ig 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 у експерименті виявлені епітопи ТПО для Т-клітин. АТ до ТПО можуть змінювати Т-клітинну реакцію на ТПО після її процесингу у антиген-презентуючих клітинах з наступною презентацією у зв'язку молекулами HLA II класу. На сьогодні визнано, що АІТ є Т-лімфоцит-

залежним процесом з активацією Th1 відповіді [626]. Ці факти протирічать отриманим нами результатам.

Проте, ряд науковців висуває припущення, що для реалізації ефектів АТ до ТПО необхідна участь Fc-рецептора імуноглобуліну, який експресують тироцити. Цей рецептор бере участь у транспорті IgG крізь епітелій [333]. CD32, один з маркерів циркулюючих у кровотоці мікрочастинок активованих ендотеліоцитів, являє собою Fc γ RII. Контакт Fc γ RII ендотелію (ЕТ) з С-реактивним білком (CRP), його лігандом, реалізує проатерогенні ефекти CRP — активацію моноцитарно-ендотеліальної адгезії, підвищення NF-kB сигналіngu з експресією прозапальних молекул. Можливо, АТ до ТПО мають вплив й на Fc γ RII ЕТ та інших відповідних клітин, моделюючи опосередковані ним процеси та його експресію.

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

Вивчення взаємозв'язку показників центральної гемодинаміки з маркерами ХСЗ, складовими ліпідного спектру 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 IL-1 β ($r=0,501$, $p<0,05$) та між КСО ЛШ й IL-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 з рівнем ТТГ ($r=0,501$, $p<0,05$), DT трансмітрального потоку мав зворотній кореляційний зв'язок з рівнем Т4 вільного ($r=-0,479$, $p<0,05$). Значення ФВ ЛШ мало зворотній помірної сили кореляційний зв'язок із вмістом ФГ ($r=-0,338$, $p<0,05$) (рис. 2).

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 у тиреоїдних артеріях позитивно корелювали з рівнем ІЛ-1 β та мали зворотній кореляційний зв'язок з рівнем Т4 вільного (табл. 2). В свою чергу, виявлено зворотній 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.

←Табл. 2

За результатами кореляційного аналізу показників ХМ ЕКГ, сумарна добова депресія сегменту 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 ($r=0,454$, $p<0,05$). При аналізі 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).

←Табл. 3

Усі показники «загального тягаря ішемії» мали зворотній кореляційний зв'язок помірної сили з Т4 вільн. Виявлено прямий кореляційний зв'язок Σ t ST depr з рівнем ФГ крові. Добова кількість НШл ЕС корелювала з ТТГ, ФГ та ІЛ-1 β . Зв'язок мав пряму направленість і помірну силу (табл. 3).

Визначено тісний зворотній кореляційний зв'язок між ФВ ЛШ та показниками добової ішемії міокарду — 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 міокарду, що досліджувалися, та DT 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

←Рис.2

та електричної нестабільності міокарду й доводять зв'язок ішемії міокарду з систолічною та діастолічною дисфункцією ЛШ.

На основі результатів кореляційного аналізу, проведено покроковий регресійний аналіз з подальшою побудовою багатофакторних моделей з метою пошуку прогностичних чинників порушення центральної гемодинаміки та прогресування ішемії міокарду 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 з провідних механізмів, що лежить в основі порушення систолічної функції ЛШ, є ішемія міокарду. Цей факт підтверджено шляхом однофакторного регресійного аналізу (табл. 5). Прогнозування зниження ФВ ЛШ за умов ішемії міокарду може здійснюватися за наступним рівнянням лінійної регресії:

$$\text{ФВ ЛШ} = 64,19 - 0,22 * \Sigma t \text{ ST depr}.$$

Ступінь ішемії міокарду за показником $\Sigma t \text{ ST depr}$, як і ФВ ЛШ, теж залежить від вмісту ФГ у крові (табл. 4; 5). Отримано наступне рівняння лінійної регресії:

$$\Sigma t \text{ ST depr} = 15,27 + 10,30 * \text{ФГ}.$$

Предикторами зростання показнику діастолічної функції ЛШ — DT трансмітрального потоку — виявилися рівні Т4 вільн. та загального ХС крові (табл. 6). Множинне рівняння регресії являло собою наступне:

$$\text{DT} = 210,94 - 2,66 * \text{Т4 вільн.} + 8,92 * \text{ХС}.$$

Рівні ТТГ та Т4 вільн. визначено як незалежні предиктори ішемії міокарду для критеріальної величини $\Sigma t \text{ ST depr}$ (табл. 7).

Відповідно, множинне рівняння регресії мало наступний вигляд:

$$\Sigma t \text{ ST depr} = 80,86 + 1,43 * \text{ТТГ} - 2,16 * \text{Т4 вільн.}$$

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

$$\text{ПСШ у НТА} = 0,225 + 0,006 * \text{ІЛ-1}\beta - 0,003 * \text{Т4 вільн.}$$

$$IR_{HTA} = 0,619 + 0,007 * IL - 1\beta - 0,004 * T4 \text{ вільн.}$$

Кореляційно-регресійний аналіз дозволив виявити незалежні предиктори порушення систолічної й діастолічної функцій ЛШ та розвитку ішемії міокарду (рис. 3).

Ми узагальнили результати регресійного аналізу із застосуванням інтегральних визначень — «ішемія міокарду», «систолічна дисфункція ЛШ», «діастолічна дисфункція ЛШ», що складаються з відповідних показників, за якими були встановлені предиктори.

Так, незалежним предиктором розвитку ішемії міокарду та порушення систолічної функції ЛШ, як при ІХС, так і за умов сполучення ІХС з АІТ, виявилось збільшення вмісту ФГ у плазмі крові, а при ІХС — й підвищення рівню у крові TNF α . Окрім ФГ, предикторами ішемії міокарду при ІХС у сполученні з АІТ було зниження у крові рівню T4 вільного та підвищення рівню ТТГ, а також, підвищення рівню АТ до ТПО (рис. 3). Отримані нами результати регресійного аналізу демонструють значення ХСЗ у розвитку і прогресуванні ішемії міокарду та порушенні насосної функції ЛШ при ІХС, а також, роль зрушення тиреоїдної функції у бік гіпотиреозу та аутоагресії до ТПО — за умов сполучення ІХС з АІТ.

Ішемія міокарду виявилася самостійним незалежним предиктором порушення систолічної функції ЛШ при ІХС та ІХС у сполученні з АІТ, що має вагоме патогенетичне обґрунтування (рис. 3). Механізми, шляхом яких ішемія міокарду 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 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 міокарду [128].

Незалежним предиктором діастолічної дисфункції ЛШ, як при ІХС, так і при сполученні ІХС з АІТ, виявився вміст у крові ІЛ-1 β . У хворих на ІХС предиктором порушення діастолічної функції, також, був вміст у крові ЦЕМ CD32⁺CD40⁺, а, за умов сполучення з АІТ — зниження рівню Т4 вільн.

Отримані дані підтвердили роль ХСЗ у патогенезі порушення релаксації та підвищення жорсткості міокарду у хворих на ІХС, а також визначальний вплив ЕД на зазначені показники за умов запальної активації ЕТ. Зменшення функціональної активності ЩЗ при ІХС у сполученні з АІТ, теж, є фактором прогресування діастолічної дисфункції у цього контингенту хворих.

Пошук взаємозв'язків електричної нестабільності міокарду з досліджуваними показниками виявив, що кількість НШл ЕС у хворих на ІХС позитивно корелювала з вираженістю систолічної та діастолічної дисфункції ЛШ, а при ІХС у сполученні з АІТ — з показником ішемії міокарду Σ ST депр. та рівнями ФГ, ІЛ-1 β та ТТГ. Наші результати показали зв'язок електричної нестабільності міокарду з насосною функцією ЛШ у хворих на ІХС, а за умов сполучення з АІТ — з впливом факторів запального процесу, зрушенням тиреоїдної функції у бік, принаймні, субклінічного гіпотиреозу та з ішемічними змінами у міокарді.

Таким чином, нами встановлена центральна роль ХСЗ та його ключового фактору — NF- κ B — у патогенезі ІХС та ІХС у сполученні з АІТ, взаємозв'язок ХСЗ з дисліпідемією, ЕД, тиреоїдною функцією та коагуляційним потенціалом крові.

За результатами кореляційно-регресійного аналізу, ХСЗ впливає на систолічну функцію ЛШ та на складові, що характеризують діастолічну функцію ЛШ (IVRT, DT трансмітрального потоку й співвідношення фаз трансмітрального кровотоку Е/А), відіграє роль у розвитку ішемічних змін та електричної нестабільності міокарду.

Так само впливають на зазначені показники підвищені рівні антитиреоїдних антитіл та тенденція до зниження тиреоїдної функції у хворих на ІХС у сполученні з АІТ. На запальну активацію ендотелію у таких хворих суттєво впливає підвищений рівень TNF α у крові. Швидкісні показники тиреоїдного кровотоку у хворих на ІХС у сполученні з АІТ мають пряму залежність від ступеню ХСЗ та, вірогідно, є проявом локального аутоімунного васкуліту, можливо, за участю Fc γ RII, що відкриває перспективи подальших досліджень у цьому напрямку.

Висновки.

Таким чином, за результатами кореляційно-регресійного аналізу, у хворих на ІХС за умов сполучення з АІТ ХСЗ негативно впливає на «загальний тягар ішемії», систолічну та діастолічну функцію ЛШ, робить внесок у електричну нестабільність міокарду. Так само впливають на зазначені показники підвищені рівні антитиреоїдних антитіл та тенденція до зниження тиреоїдної функції. Швидкісні показники тиреоїдного кровотоку мають пряму залежність від ступеню ХСЗ (за показником IL-1 β). Отримані результати визначають ХСЗ як важливий патогенетичний механізм розвитку і прогресуванні ІХС за умов сполучення з АІТ.

Рисунок 1. Кореляційні зв'язки у хворих на ІХС у сполученні з АІТ.

———— - прямий зв'язок помірної сили

- - - - - - - зворотній зв'язок помірної сили

Рисунок 2. Кореляційні зв'язки між показниками центральної гемодинаміки, ХСЗ, ліпідного спектру крові та тиреоїдної функції у хворих на ІХС у сполученні з АІТ.

———— - прямий зв'язок помірної сили

- - - - - - - зворотній зв'язок помірної сили

Рисунок 3. Незалежні предиктори ішемії міокарду та порушень центральної гемодинаміки у хворих на ІХС та ІХС у сполученні з АІТ.