

УДК 616.12-008.46+616.441-002.2**ПОРІВНЯЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА ПОКАЗНИКІВ ХРОНІЧНОГО СИСТЕМНОГО ЗАПАЛЕННЯ ТА ЦЕНТРАЛЬНОЇ ГЕМОДИНАМІКИ У ХВОРИХ НА СТАБІЛЬНУ ІШЕМІЧНУ ХВОРОБУ СЕРЦЯ ТА ПРИ ЇЇ ПОЕДНАННІ З АУТОІМУННИМ ТИРЕОЇДИТОМ**

Казаков Ю.М., Чекаліна Н.І., Мамонтова Т.В., Весніна Л.Е., Наказненко Н.В.,
Коцур Г.В.

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

Дана робота являється фрагментом НДР «Розробка стратегії використання епігенетичних механізмів для профілактики та лікування хвороб, пов'язаних із системним запаленням», 2014-2016 рр. (номер державної реєстрації 0114U000784).

Вступ. За даними ВООЗ, ішемічна хвороба серця (ІХС) вже багато років поспіль займає першу позицію у списку основних 10 причин смертності у світі, її частка — 12,8 % [1,2]. Смертність серед осіб працездатного віку від ІХС складає 28,3 % [2]. У той же час, відмічається значний приріст аутоімунного тиреоїдиту (АІТ) у суспільстві: зокрема, в Україні за останні 10 років поширеність АІТ збільшилася на 68% [3,4].

За твердженням Чурілова Л.П. [5], атеросклероз (АС), метаболічний синдром та АІТ можна справедливо називати провідними соціальними хворобами сьогодення у зв'язку з широкою розповсюдженістю, тенденцією до зростання захворюваності та розвитком проявів й ускладнень, що суттєво знижують якість життя й призводять до інвалідизації та смерті.

Актуальність проблеми полягає у прогресивному збільшенні захворюваності на ІХС в Україні і світі, значному прирості АІТ у суспільстві, впливі АІТ на перебіг ІХС за умов поєднання зазначеної патології, що вимагає детального вивчення патогенетичних механізмів

розвитку ІХС в умовах аутоімунного запалення та пошуку нових ефективних методів діагностики та лікування. Визнання провідної ролі хронічного системного запалення (ХСЗ) у патогенезі обох патологічних станів дозволило здійснити науковий пошук у цьому напрямку [6,7].

Мета: вивчити та порівняти показники системного запалення та центральної гемодинаміки у хворих на стабільну ішемічну хворобу серця та в умовах її поєднання з аутоімунним тиреоїдитом.

Об'єкт і методи дослідження. Було проведене одномоментне відкрите клінічне дослідження single group study. До дослідження були залучені 230 хворих на ІХС: стенокардію напруги стабільну, II ФК, СН 0-I (7 чоловіків та 23 жінки віком $54 \pm 6,2$ років), та 50 хворих, у яких, також, було діагностовано аутоімунний тиреоїдит у стадії еутиреозу (таблиця 1). 30 здорових осіб склали контрольну групу. Напередодні усі пацієнти власноруч підписали інформовану згоду на участь у дослідженні, відповідно до вимог Гельсинської 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 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.

Для досягнення поставленої мети хворим були проведені лабораторні та інструментальні дослідження. 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 мікросмужкового зчитувача «Stat Fax 303 Plus» та тест-системи «Вектор-Бест» (Новосибірськ) [8]. Ехокардіографію (ЕхоКГ) виконували на ультразвуковому сканері «Fukuda UF 750-XT» (Японія) 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, діаметр 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 [9]. 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) [9].

Обробка даних. 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, варіаційні ряди оцінювали за критеріями Краскела — Уолліса, для оцінки статистичної відмінності використовували непарний t-критерій Стьюдента з поправкою Бонфероні.

Дані статистичного аналізу представляли у вигляді $X \pm \sigma$, де X – середнє значення, σ – середнє квадратичне відхилення. Відмінності даних вважали достовірними, якщо рівень значимості p складав $<0,05$ [10].

Результати дослідження.

Клініко-демографічна характеристика хворих, залучених до дослідження представлена у таблиці 1.

Таблиця 1

Клініко-демографічна характеристика хворих на стабільну ІХС та ІХС у сполученні з АІТ

| Показник | Хворі на стабільну ІХС | | Хворі на стабільну ІХС та АІТ | |
|-----------------------------------|------------------------|-------|-------------------------------|------|
| | Абс. числ. | % | Абс. числ. | % |
| Чоловіки | 119 | 52,8 | 10 | 20,0 |
| Жінки | 111 | 47,2 | 40 | 80,0 |
| Вік | $57 \pm 8,3$ | - | $55 \pm 6,7$ | - |
| Тривалість ІХС | $8 \pm 5,2$ | - | $7 \pm 3,5$ | - |
| Тривалість АІТ | — | - | $5 \pm 2,9$ | - |
| Курці | 94 | 40,87 | 8 | 16 |
| Тривалість паління, роки | $30 \pm 12,7$ | - | $26 \pm 9,3$ | - |
| Обтяжена спадковість (ССЗ) | 204 | 88,7 | 42 | 84,0 |
| Обтяжена спадковість за АІТ | - | - | хворі не обізнані | |
| Наявність СН І стадії | 194 | 84,3 | 37 | 74,0 |
| Наявність АГ І стадії | 159 | 69,1 | 36 | 72,0 |
| Наявність АГ ІІ стадії | 34 | 14,8 | 8 | 16,0 |
| ІМТ – 25 – 29,9 кг/м ² | 172 | 74,8 | 39 | 78,0 |
| ІМТ – 30 – 34,9 кг/м ² | 14 | 6,1 | 3 | 6,0 |

Примітка: ССЗ – серцево-судинні захворювання; ІМТ- індекс маси тіла.

Аналіз рівня ЦК виявив у хворих обох груп дослідження підвищення у крові концентрації прозапальних ЦК — TNF α (у здорових осіб – 0,5 (процентильний інтервал – 0 – 6) пг/мл) та IL-1 β (у здорових осіб – 1,6 (0 – 5) пг/мл), а також збільшення середнього значення протизапального ЦК IL-10, що у здорових осіб складає 5 пг/мл (табл. 2). Визначено вірогідно більший рівень TNF α у хворих на ІХС на тлі АІТ ($p < 0,001$). Вірогідної різниці між групами за рівнями IL-1 β та IL-10 не визначено ($p > 0,05$) (табл. 2).

Таблиця 2

Рівні ЦК у крові у хворих на стабільну ІХС та при сполучення ІХС з АІТ

| Група / Показник | Стат. показн. | TNF α , пг/мл | IL-1 β , пг/мл | IL-10, пг/мл |
|------------------------------|-------------------|--------------------------|-----------------------------------|-----------------------------------|
| Хворі на ІХС, n=134 | Х σ | 8,51 $\pm 2,46$ | 9,32 $\pm 3,25$ | 10,61 $\pm 3,34$ |
| Хворі на ІХС та АІТ, n=32 | Х σ | 10,54* $\pm 2,42$ | 10,06 \square $\pm 2,79$ | 10,08 \square $\pm 3,99$ |

Примітка: * - $p < 0,001$; \square - $p > 0,05$.

З метою оцінки структурно-функціонального стану серця при ІХС та за умов сполучення з АІТ, проведено дослідження показників центральної гемодинаміки. Центральну гемодинаміку вивчали за допомогою ЕхоКГ, результати наведені у таблиці 3.

У хворих на стабільну ІХС, як і у хворих на ІХС у сполученні з АІТ, систолічна функція ЛШ була помірно зниженою. Середні значення КСР, КДО та КСО ЛШ були вірогідно більшими, ніж у групі здорових осіб ($p < 0,05$), проте, перебували у межах значень фізіологічної норми. ФВ ЛШ, а також УО, були вірогідно меншими, у порівнянні з групою здорових осіб ($p < 0,05$). Середнє значення ФВ було меншим за нижні межі фізіологічної норми (<55 %). Додатково визначали швидкість кровотоку у виносному

тракті ЛШ (v ВТ ЛШ), що певною мірою характеризує його скоротливу здатність. У хворих обох груп дослідження v ВТ ЛШ була нижчою за таку у групі здорових осіб ($p < 0,05$), проте залишалася у межах встановленої фізіологічної норми ($> 0,7$ м/с). Вірогідних відмінностей зазначених показників між групами хворих на ІХС та ІХС у сполученні з АІТ не виявлено (табл. 3).

Таблиця 3

Показники центральної гемодинаміки у хворих на ІХС
та ІХС у сполученні з АІТ

| Група / Показник, $X \pm \sigma$ | Група здорових осіб, $n=30$ | Хворі на ІХС, $n=230$ | Хворі на ІХС у сполученні з АІТ, $n=50$ |
|--|-----------------------------------|-----------------------------|---|
| КДР ЛШ, см | 4,84 \pm 0,26 | 4,93 \pm 0,34 | 4,92 \pm 0,37 |
| КСР ЛШ, см | 3,24 \pm 0,18 | 3,55 \pm 0,34* | 3,60 \pm 0,30* |
| КДО ЛШ, мл | 108,83 \pm 13,01 | 115,22 \pm 17,62* | 117,50 \pm 21,88* |
| КСО ЛШ, мл | 43,48 \pm 12,46 | 54,12 \pm 10,60* | 53,22 \pm 10,74* |
| УО, мл | 66,96 \pm 9,61 | 60,56 \pm 9,89* | 61,86 \pm 13,40* |
| ФВ, % | 61,04 \pm 3,75 | 52,69 \pm 4,06* | 51,82 \pm 4,62* |
| ЛП, мл | 3,20 \pm 0,24 | 3,63 \pm 0,31* | 3,75 \pm 0,28* |
| v ВТ ЛШ, м/с | 0,98 \pm 0,10 | 0,85 \pm 0,09* | 0,80 \pm 0,09* |
| IVRT, мс | 71,31 \pm 9,15 | 91,49 \pm 8,82* | 92,20 \pm 7,50* |
| DT, мс | 157,96 \pm 19,79 | 212,38 \pm 32,41* | 223,32 \pm 30,14*■ |
| vE , м/с | 0,64 \pm 0,07 | 0,41 \pm 0,07* | 0,38 \pm 0,07*■ |
| vA , м/с | 0,40 \pm 0,07 | 0,50 \pm 0,09* | 0,50 \pm 0,06* |
| E/A, ум. од. | 1,61 \pm 0,22 | 0,82 \pm 0,17* | 0,81 \pm 0,18* |

Примітка: * – вірогідна різниця у порівнянні з даними здорових осіб ($p < 0,05$).

■ – вірогідна різниця у порівнянні з даними хворих на ІХС ($p < 0,05$).

При вивченні трансмітрального кровотоку у хворих обох груп дослідження виявлено меншу швидкість раннього, та більшу швидкість пізнього діастолічного наповнення ЛШ, ніж у групі здорових осіб. Співвідношення фаз кровотоку було порушеним — $E/A < 1$. Час уповільнення раннього діастолічного наповнення ЛШ (DT) у хворих на ІХС та ІХС у сполученні з АІТ був збільшеним, як по відношенню до показників групи здорових осіб ($p < 0,05$), так і відповідно до фізіологічних норм (табл. 3). Клінічні приклади типів трансмітрального кровотоку у пацієнтів груп дослідження наведені на рисунках 1-3.

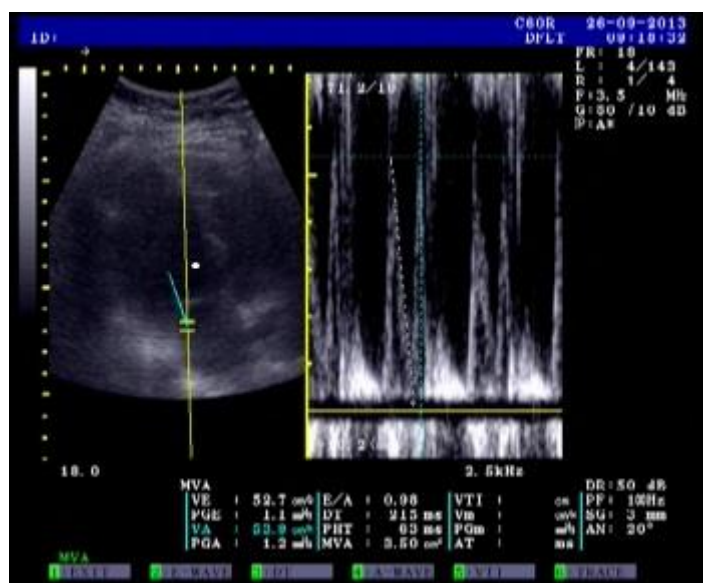


Рис. 1. Ультрасонограма трансмітрального кровотоку учасника дослідження з групи здорових осіб. Режим В+РВД.



Рис. 2. Ультрасонограма трансмітрального кровотоку хворого на стабільну ІХС. Ознаки діастолічної дисфункції ЛШ за типом порушення релаксації (I тип). Режим В+PWD.



Рис. 3. Ультрасонограма трансмітрального кровотоку хворого на стабільну ІХС у сполученні з АІТ. Ознаки діастолічної дисфункції ЛШ за типом порушення релаксації (I тип). Режим В+PWD.

Ізоволюметричне розслаблення ЛШ (IVRT) у хворих обох груп дослідження було уповільненим ($p < 0,05$). Діаметр ЛП, який непрямим чином характеризує діастолічну функцію ЛШ, у хворих був більшими, ніж у групі здорових осіб ($p < 0,05$), проте залишався в межах фізіологічної норми ($< 4,0$ см) (табл. 3).

При порівнянні даних хворих на стабільну ІХС та ІХС у сполученні з АІТ, виявлені відмінності щодо часу уповільнення раннього діастолічного наповнення ЛШ (DT), котре було вірогідно більшим у хворих на АІТ ($p < 0,05$), а також, щодо фази раннього діастолічного наповнення ЛШ, максимальна швидкість якого (E) у хворих на АІТ була вірогідно нижчою ($p < 0,05$) (табл. 3).

Клінічна оцінка результатів ЕхоКГ показала, що діастолічна дисфункція ЛШ була виявлена у 100 % досліджуваних хворих: у 2,6 % хворих на стабільну ІХС та у 6,3 % хворих на ІХС у сполученні з АІТ — за типом псевдонормалізації (II тип) ($E \geq A$, $DT >$, $IVRT >$), який верифікували за допомогою проби Вальсальви, й у решти хворих — у 97,4 % та 93,7 % відповідно — за типом порушення релаксації (I тип) (рис. 2, 3).

Узагальнюючи отримані дані, слід зазначити, що в усіх хворих на стабільну ІХС виявлено помірне зниження систолічної функції ЛШ та діастолічну дисфункцію ЛШ, переважно, за типом порушення релаксації. За умов сполучення стабільної ІХС та АІТ, за окремими показниками трансмітрального кровотоку, порушення діастолічної функції ЛШ виражене більш суттєво, ніж у хворих лише на ІХС.

Обговорення результатів дослідження.

Аутоімунне запалення створює умови прогресування структурно-функціональних розладів різних органів і систем та зумовлює труднощі у діагностиці і лікуванні [11]. У хворих на ІХС та ІХС у сполученні з АІТ виявлено підвищений вміст у крові IL-1 β , TNF α та помірне збільшення вмісту IL-10. За сучасними уявленнями, патогенетичні механізми у разі як

АІТ, так і АС, збігаються на етапі активації ядерного фактору каппа В (NF- κ B) [11, 12]. Сигнальна трансдукція за NF- κ B шляхом в імунокомпетентних клітинах призводить до підвищення експресії генів запалення. ІЛ-1 β та TNF α є одними з провідних медіаторів запальної відповіді, які утворюються імунокомпетентними клітинами, переважно, макрофагами, та індукують продукцію прозапальних ЦК, хемоаттрактантів, адгезійних молекул, факторів росту посередництвом підвищення сигналіngu за участю NF- κ B [13]. TNF α й ІЛ-1 β активують ендотеліоцити судин, спричиняють апоптоз тиреоцитів [10,14]. На противагу, ІЛ-10 володіє потужними протизапальними властивостями, пригнічуючи експресію ІЛ-1 β , TNF α та інших прозапальних ЦК активованими макрофагами [15]. ІЛ-1 β є, також, активатором експресії протизапального ІЛ-10 шляхом сигналізації посередництвом фактору транскрипції активуючого протеїну 1 (AP-1), що пояснює виявлене нами підвищення ІЛ-10 у крові досліджуваних хворих [16]. Підвищення рівнів як прозапальних, так і протизапальних ЦК забезпечує контроль над ступенем запалення. За даними Уразової О.І. [17], збільшення вмісту TNF α при АІТ може свідчити про дизрегуляцію програмованої загибелі лімфоцитів та посилення їхньої патогенної дії. У хворих на ІХС у сполученні з АІТ у нашому дослідженні рівень TNF α вірогідно переважав за такий у хворих на ІХС без коморбідності, що узгоджується з вищенаведеними науковими даними.

Дослідження показників центральної гемодинаміки у хворих на ІХС та за умов сполучення ІХС з АІТ показало помірне зниження систолічної функції ЛШ за показником ФВ, проте вірогідних відмінностей між групами не визначено.

ФВ є важливим предиктором виживаємості хворих на ССЗ, цей індекс скоротливості включений у критерії, що використовують для розрахунку ризику смертності за відомими шкалами оцінки [18]. У

дослідженні CAST було показано, що зниження ФВ на кожні 10% супроводжується вірогідним збільшенням летальності [19].

У основі порушення систолічної функції ЛШ лежать структурно-функціональне ремоделювання, активація нейро-гуморальних систем та реакцій за участю запальних молекул. Ремоделювання є наслідком сукупності метаболічних та структурних змін міокарду у відповідь на порушення гемодинамічних умов. При ІХС це, перш, за все, порушення мікроциркуляції у міокарді.

Відомо, що за умов розтягнення ЛШ, активуються компенсаторні механізми — рефлекс Бейбринджа, закон Франка — Старлінга та підвищення активності ренин-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС), симпатоадреналової системи (САС) й впливу вазопресину [20]. Проте, у хворих на стабільну ІХС та ІХС у сполученні з АІТ нами не виявлено вірогідних відмінностей КДР та КДО ЛШ від показників здорових осіб.

За умов атеросклеротичного ураження судин, що посилюється недостатністю колатералей, стискаючим ефектом міокарду та підвищення внутрішньоміокардиального тиску, найменші впливи катехоламінів можуть мати суттєвий ушкоджуючий вплив на кардіоміоцити [21].

Порушення скоротливої здатності міокардіоцитів в умовах ІХС відбувається з багатьох причин: це і дефіцит макроергів, необхідних для процесу скорочення, це виснаження β -адренергічних механізмів за рахунок зменшення представництва β -адренергічних рецепторів в міокарді, і посилення апоптозу кардіоміоцитів, або їхній некроз, з заміщення м'язових волокон сполучною тканиною та розвитком кардіосклерозу [22].

Біомеханічна перебудова серця викликає зміни експресії генів, що опосередковують ХСЗ, апоптотичні реакції, тощо [22]. Важливу роль у дисфункції та ремоделюванні міокарду при ІХС відіграють ангіотензин (АТІІ), ендотелін-І та $\text{TNF}\alpha$ [23,24]. Встановлений нами підвищений рівень

ХСЗ у хворих на ІХС та ІХС у сполученні з АІТ, вірогідно, є однією з провідних причин пригнічення контрактильної здатності міокарду ЛШ.

У хворих обох груп дослідження порушення співвідношення фаз трансмітрального кровотоку, у переважній більшості – за типом порушення релаксації. Діаметр ЛП, який непрямим чином характеризує діастолічну функцію ЛШ, був більшими, ніж у групі здорових осіб, час ізвольоетричного розслаблення ЛШ (IVRT) та час уповільнення раннього діастолічного наповнення ЛШ (DT) були більшими за встановлену фізіологічну норму.

При порівнянні даних, у хворих на ІХС у сполученні з АІТ, час уповільнення діастолічного наповнення ЛШ був вірогідно більшим, також, меншою була швидкість раннього діастолічного наповнення ЛШ (E) ($p < 0,05$).

Діастолічне навантаження формується за рахунок підвищення тиску у камерах серця, збільшення їх об'єму, зменшення здатності міокарду до релаксації та підвищення його жорсткості, а також змін у міокарді, які відбуваються під час систоли, що, зокрема, залежить від стану коронарного кровообігу.

Жорсткість міокарду розвивається як наслідок тривалого порушення релаксації міокарду через гемодинамічні розлади, метаболічні й ішемічні зміни міокарду, що призводить до дистрофії, апоптозу або некрозу кардіоміоцитів, перебудови компонентів екстрацелюлярного матриксу, фіброзування та кардіосклерозу [25]. Високий ступінь жорсткості міокарду може бути визначений за допомогою Ехо-КГ у режимі PWD як ІІІ, рестриктивний тип наповнення ЛШ [9]. Проте, хворі у нашому дослідженні мали І тип порушення наповнення ЛШ, що свідчить про розлади, у більшій мірі, релаксації міокарду.

Переважання вираженості порушень діастолічної функції ЛШ у хворих на АІТ може свідчити про суттєвіші зміни у міокарді за умов

аутоімунного процесу, а також, про більшу ступінь запальної активації ендотелію з порушенням ендотелійзалежних функцій в умовах хронічного запального процесу, що узгоджується з отриманими нами даними [26].

Висновки:

Отримані результати визначають ХСЗ як важливий патогенетичний фактор розвитку та прогресування ІХС та АІТ. При цьому, в умовах поєднання ІХС з АІТ рівень системного запалення вищий за рахунок більшого рівня у крові TNF α .

У хворих на ІХС у сполученні з АІТ виявлені більш суттєві порушення діастолічної функції ЛШ за типом порушення релаксації, ніж у хворих на ІХС без коморбідності, що може бути опосередковано більш високим рівнем ХСЗ.

Можна вважати ХСЗ важливою мішенню для розробки патогенетично обґрунтованих засобів лікування хворих на ІХС, АІТ та за умов коморбідності.

Перспективи подальших досліджень.

Базуючись на отриманих результатах, є доцільним подальше вивчення впливу ХСЗ на ступінь ішемії та електричної нестабільності міокарду у хворих на ІХС та ІХС у поєднанні з АІТ й проведення порівняльного аналізу даних.

Результати дослідження можуть бути покладені в основу вивчення впливу на перебіг ІХС, у тому числі — у поєднанні з АІТ, засобів з протизапальною активністю, що можуть відкрити нові напрямки лікування й профілактики зазначених захворювань.

Посилання

1. Montalescot G, Sechtem U, Achenbach S, Andreotti F, Arden C, Budaj A, et al. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease. *Eur Heart J.* 2013; 34: 2949–3003.
2. Kovalenko VM, Kornatsky VM. *Stres i hovoroby systemy krovoobigu.* Kiev: SI NSC Institute of Cardiology named after Acad. MD Strazhesko; 2015. 354 p.
3. Vanderpump MPJ. The epidemiology of thyroid disease. *Br Med Bull.* 2011; 99(1): 39-51.
4. Karachentsov YU. Chotirnadtsyati Danilevski chitannya. MaterIali konferentsiyi z mizhnarodnoyu uchastyu: dosyagnennya ta perspektivi eksperimentalnoyi ta klinichnoyi endokrinologiyi. Kharkiv 2015; 104-72.
5. Churilov LP, Stroev YuI. K stoletiyu dvuh velikih vzaimosvyazannyih patofiziologicheskikh otkrytity. *Tavrisheskiy mediko-biologicheskij vestnik.* 2012;15(3,ch.2): 276-81.
6. Brunetti ND, Correale M, Pellegrino PL, Munno I, Cuculo A, De Gennaro L, et al. Early inflammatory cytokine response: A direct comparison between spontaneous coronary plaque destabilization vs angioplasty induced. *Atherosclerosis* 2014 Oct; 236(2): 456-60.
7. Ganesh BB, Bhattacharya P, Gopisetty A, Prabhakar BS. Role of cytokines in the pathogenesis and suppression of thyroid autoimmunity. *J Interferon Cytokine Res.* 2011; 31(10): 721–31.
8. Egorov AM, Osipov AP, Dzantiyev BB, Gavrilova EM. *Teorija i praktika immunofermentnogo analiza.* Moscow: The higher school, 1991: 288.
9. Evangelista A, Flachskampf F, Lancellotti P, BadanoRio L, Monaghan AM, et al. European Association of Echocardiography recommendations for standardization of performance, digital storage and reporting of echocardiographic studies. *Eur J Echocardiogr.* 2008; 9: 438-48.
10. Petri A, Sabine K. *Nagljadnaja medicinskaja statistika.* Moscow: GEOTAR-MED; 2010: 43-68.

11. Monaco C, Andreakos E, Kiriakidis S, Mauri C, Bicknell C, Foxwell B, et al. Canonical pathway of nuclear factor kappa B activation selectively regulates proinflammatory and prothrombotic responses in human atherosclerosis. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 2004; 101(15): 5634-9.
12. Mazziotti G, Sorvillo F, Naclerio C, Farzati A, Cioffi M, Perna R, et al. Type-1 response in peripheral CD4+ and CD8+ T cells from patients with Hashimoto's thyroiditis. *Eur J of Endocrinol.* 2003; 148(4): 383–8.
13. Kaidashev I.P. Aktivaciya yadernogo faktora kB kak molekulyarnoj osnovy patogeneza metabolicheskogo synroma. *Pathol Physiol and Experim Ther.* 2013; (3): 65-72.
14. Tousoulis D, Oikonomou E, Economou EK, Crea F, Kaski JC .Inflammatory cytokines in atherosclerosis: current therapeutic approaches. *Eur Heart J.* 2016 Jun 7;37(22):1723-32.
15. Groux H, Cottrez FJ. The complex role of interleukin-10 in autoimmunity. *Autoimmunity* 2003; 20(4): 281–5.
16. Karin M. The regulation of AP-1 activity by mitogen-activated protein kinases. *J Biol Chem* 1995 Jul;270(28):16483-6.
17. Urazova OI, Kravets EB, Novitskiy VV, Rogaleva AV, Budkina TE, Sinyukova OA, i dr. Apoptoz limfotsitov krovi u bolnyih autoimmunnyimi tireopatiyami. *Med immunol* 2008; 10(2-3): 187–92.
18. Copie X, Hnatkova K, Staunton A, Fei L, Camm J, Malik M. Comparison of the predictiv power of increased heart rate wich that of depressed left ventricular ejection fraction and heart rate variability for risk stratification after myocardial infarction results of a 2-year follow-up study. *Am Coll Cardiol* 1996; 27: 270-6.
19. Hallstrem A, Pratt CM, Greene HL, Huther M, Gottlieb S, DeMaria A, et al. Relationship between heart failure, ejection fraction, arrhythmia supression and mortality: analysis of the cardiac arrhythmia suppression trial. *JACC* 1995; 13(1): 1250-7.

20. Bagmat LF, Nikonova VV, Nelina IN. Vzaimosvyaz' mezhdru faktorami sistemnogo vospaleniya i tipami diastolicheskoy disfunkcii u podrostkov s patologiej miokarda. *Mezhdunar Zhurn Pediatr Akush i ginek* 2015; 8(1): 15.
21. Chervonopis'ka OM. Diagnostika sercevoï nedostatnosti ta suchasna koncepciya remodelyuvannya livogo shlunochka: rol' ul'trazvukovogo doslidzhennya sercya. *Ukr. Kardiolog. Zhurn.* 2007; 2: 92-9.
22. Vatutin NT, Kalinkin NV, Eshchenko EV, Kravchenko IN. Reperfuzionnoe povrezhdenie miokarda. *Kardiohi ta Intervenc Kardiolog* 2013; 1: 15–22.
23. Gavras H, Brunner HR. Role of angiotensin and its inhibition in hypertension, ischemic heart disease, and heart failure. *Hypertension* 2001; 37: 342-5.
24. Galenko-Iaroshevsky PA, Sukoyan GV, Ionov DI, Zelenskaya AV, Khvitia NG Possibility of inhibition of TNF- α /NF- κ B signaling pathway activation in myocardium and reverse cardiac hemodynamics in chronic ischemic heart disease. *J Clin Exp Pathol* 2017; 7(3). Available from: <https://pdfs.semanticscholar.org/.../35c55e030206f280ef385> DOI: 10.4172/2161-0681.1000310
25. Frangogiannis NG. The inflammatory response in myocardial injury, repair and remodelin. *Nat Rev Cardiol* 2014; 11(5): 255–65.
26. Chekalina NI. Pokazniki endotelial'noï disfunkcii u hvorih na autoimunnij tireoidit u spoluchenni z ishemichnoyu hvoroboyu sercya. *Zhurn Klin ta Eksperim Med Doslid* 2016; 4(2): 293–302.

УДК 616.12-008.46+616.441-002.2**ПОРІВНЯЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА ПОКАЗНИКІВ ХРОНІЧНОГО СИСТЕМНОГО ЗАПАЛЕННЯ ТА ЦЕНТРАЛЬНОЇ ГЕМОДИНАМІКИ У ХВОРИХ НА СТАБІЛЬНУ ІШЕМІЧНУ ХВОРОБУ СЕРЦЯ ТА ПРИ ЇЇ ПОЄДНАННІ З АУТОІМУННИМ ТИРЕОЇДИТОМ**

Казаков Ю.М., Чекаліна Н.І., Мамонтова Т.В., Весніна Л.Е., Наказненко Н.В.,
Коцур Г.В.

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

Резюме. *Мета:* вивчити та порівняти показники системного запалення та центральної гемодинаміки у хворих на стабільну ішемічну хворобу серця (ІХС) та в умовах її поєднання з аутоімунним тиреоїдитом (АІТ).

Матеріал і методи. У одномоментному відкритому клінічному дослідженні взяло участь 230 хворих на ІХС: стенокардію напруги стабільну, ІІ ФК, СН 0-І та 50 хворих на стабільну ІХС у поєднанні з АІТ у стадії еутиреозу. Хворим були проведені лабораторні дослідження з визначенням рівнів про- та протизапальних цитокінів та еходопплер-кардіографію для виявлення порушень центральної гемодинаміки.

Результати. Дослідження продемонструвало підвищення рівнів прозапальних цитокінів з помірним переважанням за умов поєднання ІХС з АІТ, негативний вплив зазначених факторів на систолічну й діастолічну функцію лівого шлуночку, з переважанням порушення діастолічної дисфункції у хворих на ІХС у поєднанні з АІТ.

Висновки. Отримані результати визначають хронічне системне запалення як провідний фактор у розвитку і прогресуванні ІХС, особливо за умов сполучення з АІТ, та важливу мішень для розробки патогенетично обґрунтованих підходів до лікування.

Ключові слова: ішемічна хвороба серця, аутоімунний тиреоїдит, хронічне системне запалення, центральна гемодинаміка.

УДК 616.12-008.46+616.441-002.2

COMPARATIVE CHARACTERISTIC OF INDICATORS OF CHRONIC SYSTEM INFLAMMATION AND CENTRAL HEMODYNAMICS IN PATIENTS WITH STABLE ISHEMIC HEART DISEASE AND WITH ITS COMBINATIONS WITH AUTOIMMUNE TIREOIDITIS

Kazakov YuM, Chekalina NI, Mamontova TV, Vesnina LE, Nakaznenko NV, Kocur GV.

The Higher State Educational Institution of Ukraine "Ukrainian Medical Dental Academy", Poltava

Summary. The urgency of the problem is in the progressive increase in the incidence of CHD in Ukraine and around the world, the effect of AIT on the course of coronary heart disease in combination of the specified pathology, which requires a detailed study of the pathogenetic mechanisms of CHD development under conditions of autoimmune inflammation and the search for new effective methods of diagnosis and treatment. Recognition of the leading role of chronic systemic inflammation in the pathogenesis of both pathological conditions allowed to conduct the scientific research in this direction.

Purpose: to study and compare the indices of systemic inflammation and central hemodynamics in patients with stable coronary heart disease (CHD) and in conditions of its combination with autoimmune thyroiditis (AIT).

Material and methods. In a single-stage open clinical study, 230 patients with IHD took part: stable angina pectoris, II FC, CH-0, and 50 patients with stable ischemic heart disease in combination with AIT in the stage of euthyroidism. Patients underwent laboratory studies to determine the levels of pro- and anti-inflammatory cytokines (interleukin 1 β , interleukin 10 and tumor necrosis factor alpha in the blood and Echocardiography to detect violations of central hemodynamics.

Results. The study showed an increased in the level of proinflammatory cytokines with a moderate predominance in patients with the combination of IHD with AIT — more high level of tumor necrosis factor alpha in the blood, a negative effect of the inflammation on the systolic and diastolic functions of the left ventricle, with a predominance of diastolic dysfunction in patients with IHD in combination with AIT.

When comparing the data of patients with stable IHD and IHD in combination with AIT, differences were noted with respect to the time of early diastolic filling of left ventricular (DT), which was significantly higher in patients with AIT ($p < 0,05$), as well as in the phase of early diastolic filling of left ventricular, the maximum rate of which (E) in patients with AIT was significantly lower ($p < 0,05$).

The prevalence of severity of violations of the diastolic function of the left ventricle in patients with AIT may indicate significant changes in the myocardium under the conditions of the autoimmune process, as well as a greater degree of inflammatory activation of the endothelium with a violation of endothelial-dependent functions under chronic inflammatory conditions.

Conclusions. The results obtained define chronic systemic inflammation as a leading factor in the development and progression of IHD in combination with AIT and an important target for the development of pathogenetically valid approaches to treatment in conditions of comorbidity.

Key words: ischemic heart disease, autoimmune thyroiditis, chronic systemic inflammation, central hemodynamics.

УДК 616.12-008.46+616.441-002.2**СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПОКАЗАТЕЛЕЙ ХРОНИЧЕСКОГО СИСТЕМНОГО ВОСПАЛЕНИЯ И ЦЕНТРАЛЬНОЙ ГЕМОДИНАМИКИ У БОЛЬНЫХ СТАБИЛЬНОЙ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА И ПРИ ЕЕ СОЧЕТАНИИ С АУТОИММУННЫЙ ТИРЕОИДИТ**

Казаков Ю.М., Чекалина Н.И., Мамонтова Т.В., Веснина Л.Э.,
Наказненко Н.В., Коцур А.В.

Высшее государственное учебное заведение Украины «Украинская медицинская стоматологическая академия», г. Полтава

Резюме. *Цель:* изучить и сравнить показатели системного воспаления и центральной гемодинамики у больных стабильной ишемической болезнью сердца (ИБС) и в условиях ее сочетание с аутоиммунным тиреоидитом (АИТ).

Материал и методы. В одномоментном открытом клиническом исследовании приняло участие 230 больных ИБС: стенокардия напряжения стабильной, II ФК, СН 0-И и 50 больных стабильной ИБС в сочетании с АИТ в стадии эутиреоза. Больным были проведены лабораторные исследования по определению уровней про- и противовоспалительных цитокинов и эходоплер-кардиографию для выявления нарушений центральной гемодинамики.

Результаты. Исследование показало повышение уровня провоспалительных цитокинов с умеренным преобладанием в условиях сочетания ИБС с АИТ, негативное влияние указанных факторов на систолическое и диастолическое функции левого желудочка, с преобладанием нарушения диастолической дисфункции у больных ИБС в сочетании с АИТ.

Выводы. Полученные результаты определяют хроническое системное воспаление как ведущий фактор в развитии и прогрессировании

ИБС, в особенности при ее сочетании с АИТ, 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.

Чекаліна Наталія Ігорівна

моб. тел. +38 0509125953

роб. тел. +38 0532 688390

Адреса для листування:

вул. Патріарха Мстислава, 10, кв. 6,

м. Полтава, 36 002

E-mail: chn.med.ua@gmail.com