

### Summary

PREVALENCE OF IMPAIRMENT OF INNER EAR FUNCTIONS WHILE PERCEIVING SOUNDS OF HIGH FREQUENCIES RANGE IN PATIENTS WITH AUTOIMMUNE THYROIDITIS IN STAGE OF EUTHYREOSIS DEPENDING ON SEX

Naumenko A.N., Deeva Yu.V., Tarasenko N.V., Kobyljak N.N.

Key words: autoimmune thyroiditis, thyroid peroxidase, thyroglobulin, otoacoustic emission, statistical data processing.

In the work, we analyzed the prevalence of the internal ear function disorder in patients with autoimmune thyroiditis in the phase of euthyroidism, i.e. with normal functional activity of the thyroid gland, depending on sex. The patients were tested for antibodies to thyreperoxidase and thyroglobulin, and the concentration of thyroid-stimulating hormone, triiodothyronine and thyroxin were assessed as well. After the confirmation of autoimmune thyroiditis in the phase of euthyroidism, otoacoustic emission was recorded at the frequency of the distortion products in the test and control groups. The obtained results were statistically processed to reveal the correlation between sex and the frequency of dysfunction of the hair cells in the inner ear. As a result, it was found that the percentage of prevalence of hair cell dysfunction is higher in women than in men with autoimmune thyroiditis in the phase of euthyroidism.

УДК 616.12-009.72 – 055.2 – 071

Овчаренко Л.К., Циганенко І.В.

## ВПЛИВ ЕСТРОГЕНІВ НА КЛІНІКУ МІКРОВАСКУЛЯРНОЇ СТЕНОКАРДІЇ У ЖІНОК

ВДНЗУ «Українська медична стоматологічна академія», м. Полтава

*Мета дослідження – вивчити вплив рівня естрогенів в організмі жінок на розвиток серцево-судинних захворювань, зокрема мікрovasкулярної стенокардії. Проаналізовані дані свідчать про те, що дефіцит естрогенів у постменопаузальному періоді призводить до дисліпідемії та мікроциркуляторних порушень, в результаті чого розвивається ендотеліальна дисфункція судин та підвищуються рівні атерогенних ліпопротеїдів, що в свою чергу значно підвищує ризик виникнення ішемічної хвороби серця та, в подальшому, розвиток несприятливих серцево-судинних подій, таких як інфаркт міокарда, інсульт, серцево-судинна смерть. В результаті вивчення даних зроблено висновок, що підтримання нормального гормонального статусу у жінок та замісна естрогенотерапія в постменопаузальному періоді дозволять знизити захворюваність на ішемічну хворобу серця серед жінок.*

Ключові слова: ішемічна хвороба серця, мікрovasкулярна стенокардія, ендотеліальна дисфункція, естрогени, фактори ризику.

*Дана робота є фрагментом НДР «Роль запалення в патогенезі коронарних і некоронарних захворювань серця та розробка методів патогенетичної терапії», № державної реєстрації 0107U004808.*

### Вступ

У вересні 2013 року було представлено нові рекомендації Європейського товариства кардіологів з діагностики та лікування ішемічної хвороби серця. Особливу увагу привертає до себе розвиток стенокардії при інтактних коронарних артеріях (КА), або мікрovasкулярна стенокардія. Спектр клініко-морфологічних кореляцій між симптомами та характером змін коронарних судин варіює від типових проявів стенокардії, обумовлених стенозуючим ураженням КА та транзиторною ішемією міокарду, до нетипового для стенокардії більового синдрому при незмінених КА. У значної частини пацієнтів (50% жінок та 20% чоловіків) при наявності стенокардії коронарографія не виявляє атеросклеротичних змін в коронарних судинах, що вказує на порушення функції (коронарного резерву) мікросудин. Дані дослідження Women's Ischemia Syndrome Evaluation, організованого Національним інститутом серця, легень та крові, продемонстрували 2,5% ризик розвитку серцево-судинних подій, включаючи інфаркт міокарда, інсульт та серцеву недостатність.

Варто зазначити, що на основі численних лі-

тературних джерел, хворі на мікрovasкулярну стенокардію – особи у віці 35-40 років, частіше жінки, які як правило, не мають факторів ризику атеросклерозу та, відповідно, ішемічної хвороби серця. В популяції таких пацієнтів більшість (близько 70%) – це жінки в постменопаузальному періоді, у зв'язку з чим обговорюється патогенетична роль дефіциту естрогенів у розвитку мікрovasкулярної стенокардії. Дефіцит естрогенів являється патогномонічним фактором, що діє на судини через ендотелій-залежний та ендотелій-незалежний механізми.

### Мета роботи

Дослідити роль естрогенів у виникненні ішемічної хвороби серця у жінок. Вивчити вплив дефіциту естрогенів на ліпідний обмін та серцево-судинну систему жінок в постменопаузальному періоді, яким чином порушення гормонального статусу жінок впливає на ризик розвитку атеросклерозу та мікрovasкулярної стенокардії у них в подальшому.

### Об'єкт і методи дослідження

Об'єктом дослідження були 30 хворих жіночої статі у віці від 35 до 50 років зі скаргами на на-

пади загрузинного болю і яким було проведено коронарографію, під час якої в 5 з обстежених хворих було виявлено відсутність атеросклеротичних змін коронарних артерій при наявності клінічних проявів стенокардії. Обстеження та лікування хворих проводилося згідно стандартів України.

#### Результати дослідження та їх обговорення

У більшості хворих з типовим ангінозним болем у грудній клітці під час фізичного навантаження та позитивним стрес-тестом виявляють обструктивну коронарну хворобу серця, проте, у 10-15% таких хворих при проведенні коронарографії не виявляють атеросклеротичних змін у коронарних артеріях. Таким пацієнтам встановлюється діагноз мікрovasкулярна стенокардія (МВС), також відома як коронарний синдром Х (КСХ). КСХ має три характерні ознаки: 1) типова стенокардія, обумовлена навантаженням; 2) наявність ознак ішемії по даним ЕКГ, холтерівського моніторингу ЕКГ, стрес-тестів за відсутності інших захворювань серцево-судинної системи; 3) незмінні або мало змінні КА (стенози менше 50%).

Складність діагностики МВС полягає у тому, що у більшості пацієнтів при наявності стенокардії, на коронарографії не виявляють атеросклеротичних змін КА, що говорить про ураження мікрovasкулярного русла. Для хворих на МВС характерна низька відтворюваність змін на ЕКГ при проведенні навантажувальних тестів і практично відсутня можливість виявлення зони гіпокінезу за даними стрес – ЕхоКГ, що обумовлено розвитком субендокардіальної ішемії внаслідок спазму інтраміокардіальних судин, на відміну від хворих з обструктивним атеросклерозом епікардіальних судин, відповідною трансмуральною ішемією та систолічною дисфункцією міокарда.

Клінічна картина та наслідки мікрovasкулярної стенокардії подібні до змін, що спостерігаються при атеросклеротичному ураженні КА, тому даний симптомокомплекс в наш час розглядається як одна з форм ІХС. Не виключено, що ураження дистального відділу коронарного русла наявне і при інших формах ІХС, особливо у хворих з метаболічним синдромом (поєднання інсулінорезистентності, ожиріння, артеріальної гіпертензії та цукрового діабету). Проте, в більшості випадків наявний атипичний больовий синдром, не характерний для типових нападів стабільної стенокардії. Біль, частіше за все, провокується емоційним напруженням, в той час як толерантність до фізичних навантажень збережена. Нерідко біль розвивається в спокої і продовжується протягом 20-30 хвилин. Нітрогліцерин не завжди повністю знімає напад мікрovasкулярної стенокардії. Часто больовий синдром поєднується з ознаками тривожного стану, емоційної лабільності, дратівливості.

Діагноз МВС встановлюється при наявності нападів стенокардії, доведеної ішемії міокарда

за відсутності значних стенозів КА (стенози менше 50% або інтактні КА), відсутності ознак вазоспазму (як це має місце при варіантній стенокардії Принцметала). Документується наявність ішемії зазвичай навантажувальними тестами такими як, велергометрія (ВЕМ), тредміл-тест, добовий холтерівський моніторинг ЕКГ.

Основною причиною МВС є дисфункція коронарних мікрovasудин, що визначається як аномальна відповідь мікроциркуляторного русла на вазоконстрикторні та вазодилатуючі стимули.

Основними причинами порушення мікрovasудинної функції є дисфункція ендотелію (ДЕ) (ендотелій-залежна артеріальна вазодилатація зі зниженням вироблення окису азоту), структурні зміни на рівні мікроциркуляції (порушення мікрovasудинної вазодилатації (ендотелій-незалежної)), підвищена чутливість до симпатичної стимуляції та коронарна вазоконстрикція, обумовлена фізичним навантаженням, зміни метаболізму (гіперкаліємія, гіперінсулінемія, «окисний стрес» та ін.).

Доведено також, що у таких хворих часто присутня підвищена чутливість до больових стимулів (зниження больового порогу на рівні таламусу) від різних органів, включаючи серце, підвищена жорсткість артерій, порушення реологічних властивостей крові та ін.

Відомі фактори ризику атеросклерозу, такі як дисліпідемія, тютюнопаління, ожиріння, порушення вуглеводного обміну також можуть впливати на становлення ендотеліальної дисфункції КА з подальшим розвитком МВС. Дефіцит естрогенів може сприяти розвитку МВС за рахунок дисфункції ендотелію у жінок в постменопаузальному періоді.

Естрогени – загальна назва підкласу жіночих стероїдних статевих гормонів, що виробляються, переважно, фолікулярним апаратом яєчників у жінок. В організмі синтезуються три фракції естрогенів (естрон, естрадіол та естріол).

Окрім своїх основних функцій статевих гормонів, естрогени також впливають на серцево-судинну систему та ліпідний обмін (підвищують концентрацію в крові ліпопротеїдів високої щільності (ЛПВЩ) і знижують вміст ліпопротеїдів низької щільності (ЛПНЩ), тобто запобігають розвитку атеросклеротичних змін в судинній стінці). Таким чином, на захворюваність та смертність в популяції впливає вік настання менопаузи, що призводить до появи ранніх (вазомоторні порушення, дисліпідемія) та пізніх (атеросклероз, серцево-судинні захворювання) наслідків.

Встановлено, що у жінок атеросклероз розвивається пізніше, у зв'язку з чим ішемічна хвороба серця проявляється на 10 років пізніше ніж у чоловіків. У жінок, в порівнянні з чоловіками, більш сприятливий ліпідний профіль, зокрема більш високий рівень ЛПВЩ, що в значній мірі залежить від гормонального статусу жінки. З початком менопаузи у жінок порушується не лише гормональний статус, але й відбуваються не-

сприятливі зміни в ліпідному обміні. Після настання менопаузи у жінок відмічається значне підвищення таких атерогенних ліпідних факторів, як ХС ЛПНП та ЛП(а). Дефіцит естрогенів також супроводжується підсиленням вазоспастичних реакцій та агрегації тромбоцитів. Роль ендокринних факторів підтверджується тим, що з настанням менопаузи розвиток атеросклерозу у жінок часто прогресує. Згідно даних Фремінгемського дослідження, захворюваність і частота випадків ІХС у жінок у віці старше 55 років не відрізняється від аналогічного показника серед чоловіків. По даним ряду авторів, настання природної менопаузи у віці до 40 років поєднується з підвищенням ризику інфаркту міокарда в 1,5-2 рази в порівнянні з жінками з нормальною менструальною функцією в такому ж віці.

У жінок, яким по різноманітним причинам була проведена оваріектомія у віці до 30 років, перебіг атеросклеротичного процесу, як правило, пришвидшується і клінічні прояви ІХС наступають раніше. У таких жінок характер ліпідного обміну, ступінь і швидкість розвитку атеросклерозу стають приблизно такими ж, як у жінок в період менопаузи та чоловіків.

На основі аналізу епідеміологічних досліджень припускається, що ризик ІХС у жінок в постменопаузі може бути знижений на 35-50% при застосуванні замісної терапії естрогенами.

### **Висновки**

Беручи до уваги біологічні ефекти естрогенів, їх здатність позитивно впливати на стан серцево-судинної системи та ліпідний обмін, доцільно зауважити, що порушення гормонального статусу жінок значно підвищує ризик розвитку у останніх таких захворювань, як атеросклероз та ішемічна хвороба серця, зокрема мікровакулярної стенокардії. Зниження рівня естрогенів у жінок в постменопаузальному періоді призводить до підвищення рівня атерогенних ліпопротеїнів в крові, погіршує реологічні властивості крові та

призводить до розвитку мікроциркуляторної дисфункції, що проявляється аномальною відповіддю мікросудин коронарного русла до вазоконстрикторних та вазодилатаційних стимулів, що в комплексі призводить до розвитку мікровакулярної стенокардії.

Таким чином, зниження рівня естрогенів у жінок в постменопаузальному періоді є важливим фактором ризику розвитку ішемічної хвороби серця і, як наслідок, подальшого виникнення несприятливих серцево-судинних подій (серцево-судинна смерть, інфаркт міокарда, інсульт, серцева недостатність).

### **Перспективи подальших досліджень**

Отримані дані свідчать про важливу роль естрогенів в організмі жінок, як фактора, що попереджує розвиток дисліпидемії, ендотеліальної дисфункції і, в результаті, запобігає виникненню мікровакулярної стенокардії. Таким чином, підтримання стабільного гормонального статусу жінок і замісна терапія естрогенами в постменопаузальний період, в значній мірі, допоможуть запобігти розвитку мікровакулярної дисфункції та знизити захворюваність на хвороби серцево-судинної системи серед жінок.

### **Література**

1. Болезни сердца и сосудов (The ESC textbook of cardiovascular medicine): руководство / Под ред. А. Джона Кемма, Томаса Ф. Люшера, Патрика В. Серриуса, пер. с англ. под. ред. В.А. Алмазова. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. - 1446 с.
2. Липовецкий Б.М. Дислипидемии, атеросклероз и их связь с ишемической болезнью сердца и мозга / Б.М. Липовецкий. - СПб.: Эко-Вектор, 2012. - 130 с.
3. Погосова Г.В. Ишемическая болезнь сердца, руководство / Г.В. Погосова; под ред. Р.Г. Оганова. - М.: ГЭОТАР - Медиа, 2011. - 112 с.
4. Горбачев В.В. Ишемическая болезнь сердца: учеб. пособие / В.В. Горбачев. - Минск: Выш. шк., 2008. - 479 с.
5. Оганов Р.Г. Национальные методические рекомендации Всероссийского научного общества кардиологов: руководство / Р.Г. Оганов, М.Н. Мамедов. - М.: МедиаЭкспо, 2009. - 392 с.
6. Соболева Г.Н. Рекомендации Европейского общества кардиологии по стабильной ИБС 2013 г.: микроваскулярная стенокардия / Г.Н. Соболева, Ю.А. Карпов // РМЖ. - 2013. - № 27. - С. 1294.

### **Реферат**

ВЛИЯНИЕ ЭСТРОГЕНОВ НА КЛИНИКУ МИКРОВАСКУЛЯРНОЙ СТЕНОКАРДИИ У ЖЕНЩИН

Овчаренко Л.К., Цыганенко И.В.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, микроваскулярная стенокардия, эндотелиальная дисфункция, эстрогены, факторы риска.

Цель исследования – изучить влияние уровня эстрогенов в организме женщин на развитие сердечно-сосудистых заболеваний, в том числе микроваскулярной стенокардии. Проанализированные данные свидетельствуют о том, что дефицит эстрогенов в постменопаузальном периоде приводит к дислипидемии и микроциркуляторным нарушениям, в результате чего развивается эндотелиальная дисфункция сосудов и повышается уровень атерогенных липопротеинов, что в свою очередь значительно повышает риск возникновения ишемической болезни сердца и, в дальнейшем, развитие неблагоприятных сердечно-сосудистых событий таких как инфаркт миокарда, инсульт, сердечно-сосудистая смерть. На основании анализа полученных данных сделан вывод, что поддержание нормального гормонального статуса у женщин и заместительная эстрогенотерапия в постменопаузальном периоде позволяют снизить заболеваемость ишемической болезнью сердца среди женщин.

### Summary

EFFECT OF ESTROGENS UPON CLINICAL PICTURE OF MICROVASCULAR ANGINA PECTORIS IN WOMEN

Ovcharenko L.K., Tsyganenko I.V.

Key words: coronary heart disease, microvascular angina, endothelial dysfunction, estrogens, factors of risk.

In September 2013 the new recommendations of European Society of Cardiology for the diagnosis and treatment of ischemic heart disease were introduced to medical community. Special attention was paid to the development of angina pectoris in intact coronary arteries or cardiac syndrome X. The spectrum of clinical and morphological correlation between the symptoms and type of changes in coronary vessels ranges from typical manifestations of angina caused by stenotic damages of CV and transient ischemic heart disease to atypical pain syndrome of angina. The coronary angiography shows no atherosclerotic changes in the coronary vessels of the significant part of patients with angina (50% of women and 20% of men) indicating dysfunction of microvessels (coronary reserve). Studies of Women's Ischemia Syndrome Evaluation organized by The National Heart, Lung, and Blood Institute (NHLBI) of the National Institutes of Health showed 2.5% risk of cardiovascular events, including myocardial infarction, stroke and heart failure.

The objective of this study was to explore the role of estrogen level in the development of ischemic heart disease among women; to examine what influence estrogen loss provides on lipid metabolism and cardiovascular system of women during post-climacteric period; to analyze the correlation between women's hormonal status and the risk of atherosclerosis and cardiac syndrome X (microvascular angina). Materials and methods. The study involved 30 female patients aged from 35 to 50 with complaints of retrosternal chest pain attacks. They underwent coronary angiography that found out 5 of the examined patients had no atherosclerotic changes in the coronary arteries despite of the presence of angina-related clinical manifestations.

Results. In addition to the main functions of sex hormones, estrogens also affect the cardiovascular system and lipid metabolism, namely increase the level of high-density lipoproteins (HDL) in the blood and lower the content of low-density lipoprotein (LDL). They also prevent the development of atherosclerotic changes in the vascular wall. Thus, the age of menopause affects morbidity and mortality, leading to early (vasomotor disorders, dyslipidemia) and remote (atherosclerosis, cardiovascular disease) effects.

It has been determined that atherosclerosis develops later in women than in men as ischemic heart disease in men manifests itself 10 years earlier than in women. Women in comparison with men have more favourable lipid profile, particularly higher level of HDL that largely depends on the hormonal status of woman. With the onset of menopause, not only the hormonal status of a woman is disrupted but unfavourable changes also occur in the lipid metabolism. A significant increase in atherogenic lipids such as LDL and LP (a) is noted after the onset of menopause in women. Deficiency of estrogens is accompanied by increased vasospastic responses and platelet aggregation. According to some authors, the onset of natural menopause at the age of 40 is usually combined with an increased risk of myocardial infarction by 1.5-2 times compared to women with normal menstrual function at the same age. Data received indicate the important role of estrogen in the women's health as a factor that prevents the development of dyslipidemia, endothelial dysfunction and as a result prevents the development of cardiac syndrome X. Thereby maintenance of the stable hormonal status of women and estrogen replacement therapy during the post-climacteric period will significantly help prevent the development of microvascular dysfunction and reduce the incidence of cardiovascular disease among women.