

**ДЕРЖАВНА УСТАНОВА  
«ІНСТИТУТ ПРОБЛЕМ ЕНДОКРИННОЇ ПАТОЛОГІЇ  
іМ. В.Я. ДАНИЛЕВСЬКОГО НАЦІОНАЛЬНОЇ АКАДЕМІЇ МЕДИЧНИХ  
НАУК УКРАЇНИ»**

**ГОРОДИНСЬКА ОЛЕНА ЮРІЇВНА**

УДК 616.441-008.64-06:616.127-005.4:[616-053+616-036.16/17]

**ОСОБЛИВОСТІ ДІАГНОСТИКИ ТА КЛІНІЧНОГО ПЕРЕБІГУ  
ГІПОТИРЕОЗУ В ПОЄДНАННІ З ІШЕМІЧНОЮ ХВОРОБОЮ СЕРЦЯ ЗА  
ВИКОРИСТАННЯМ РОЗРОБЛЕНОЇ МАТЕМАТИЧНОЇ МОДЕЛІ  
ГІПОТИРЕОЇДНОГО СЕРЦЯ**

14.01.14. – ендокринологія

**АВТОРЕФЕРАТ**  
дисертації на здобуття наукового ступеня  
кандидата медичних наук

Харків – 2021

Дисертацією є рукопис

Робота виконана в Українській медичній стоматологічній академії

**Науковий керівник** доктор медичних наук, професор **Бобирьова Людмила Єгорівна**, Українська медична стоматологічна академія, завідувачка кафедри ендокринології з дитячими інфекційними хворобами

**Офіційні опоненти:**

доктор медичних наук, старший науковий співробітник **Тихонова Тетяна Михайлівна**, Харківський національний університет імені В.Н. Каразіна, завідувачка кафедри внутрішньої медицини медичного факультету

доктор медичних наук, професор **Юзвенко Тетяна Юріївна**, Український науково-практичний центр ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України, заступник директора з наукових питань

Захист відбудеться «20» квітня 2021 р. о 13 годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 64.564.01 при Державній установі «Інститут проблем ендокринної патології ім. В. Я. Данилевського НАМН України» (61002, м. Харків, вул. Алчевських, 10).

З дисертацією можна ознайомитись у бібліотеці Державної установи «Інститут проблем ендокринної патології ім. В. Я. Данилевського НАМН України» (61002, м. Харків, вул. Алчевських, 10).

Автореферат розісланий «18» березня 2021 р.

Учений секретар  
спеціалізованої вченої ради

Ж.А. Лещенко

## ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

**Актуальність теми.** У структурі ендокринних захворювань гіпотиреоз посідає одне з вагомих місць, особливо з огляду на існування недиагностованих легких і субклінічних його форм, поширеність яких коливається, за даними різних авторів, від 1,3 до 10,3 % зі зростанням серед осіб старшого віку (Кравчун Н.О., Чернявська І.В., 2011; Паньків В.І., 2012; Юзвенко Т.Ю., 2016). До того ж, надзвичайно поширений гіпотиреоз серед хворих із серцево-судинними захворюваннями (8,4 % серед жінок і 2,6 % серед чоловіків), надто субклінічний (15,0 і 4,3 % відповідно) (Панченкова Л.А та співавт., 2003; Biondi V., 2012; Aparicio-Claure L., 2017). Таким чином, патологія серцево-судинної системи, розвиток атеросклерозу судин, з проявами так званого «мікседематозного серця» є найсерйознішим ускладненням гіпотиреозу, що акцентує постійну увагу дослідників і клініцистів до даної проблеми з подальшим пошуком напрямків вчасної діагностики ураження серцево-судинної системи при гіпотиреозі, їх лікування та профілактики. Встановлено, що тиреоїдні гормони регулюють важливі етапи всіх метаболічних процесів в організмі. Вивчені ефекти гормонів щитоподібної залози на клітини міокарда і судинної стінки (Cappola A., 2003; Kahaly G.J. et al., 2005; Браверманн Л.І., 2007; Феськова А. А., 2014). Відомо, що трийодтиронін регулює експресію гена і активність Са-АТФази, саркоплазматичного ретикулума міокардіоцитів і гладком'язових клітин судин, опосередковує процеси скорочення і розслаблення серцевого м'яза, впливає на периферичний опір судин. Тиреоїдні гормони також регулюють експресію генів структурних білків міокарда (Fazio S., 2004; Davis P. J. et al., 2008). При гіпотиреозі, за звичай, виявляють зниження серцевого викиду, діастолічну дисфункцію міокарда лівого шлуночка, підвищення загального периферичного опору судин, дисфункцію ендотелію. Також, тиреоїдні гормони регулюють експресію гена рецептора аполіпопротеїна В в гепатоцитах і опосередковано впливають на катаболізм ліпопротеїдів низької щільності. Встановлено, що у хворих на гіпотиреоз вміст атерогенних ліпідів звичайно підвищений (Biondi V., 2005; Rodondi N. et al., 2010; Непомнящих Л.М. та співавт., 2013; Юзвенко Т.Ю., 2014). Існує думка, що гіпотиреоз призводить до гемодинамічних порушень внаслідок, головним чином, діастолічної серцевої дисфункції (Kahaly G. J., 2005; Зелінська Н. Б., 2008; Нечесова Т. А., 2008), а наявність кардіоміопатії може бути єдиним симптомом, яким проявляється гіпотиреоз (Fazio S., 2004), у тому числі із наявністю перикардіального випоту (Зелінська Н. Б., 2009). Таким чином, гіпотиреоз сприяє індукції і прогресуванню ішемічної хвороби серця (ІХС). Тому вивчення особливостей ураження серцево-судинної системи у хворих зі зниженням функціональної активності щитоподібної залози є актуальним, до того ж у хворих, особливо старших вікових груп, нерідко зустрічається поєднана тиреоїдна і кардіальна патологія, що нерідко утруднює діагностику і часто стає причиною призначення неадекватної терапії.

**Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.** Дисертаційну роботу виконано відповідно до основного плану науково-дослідних робіт Української медичної стоматологічної академії. Вона є фрагментом науково-дослідних робіт «Запальний, ішемічний, больовий синдром у хворих

ішемічною хворобою серця: тригери, роль супутньої патології, механізми, критерії діагностики, лікування» (№ державної реєстрації 0112V003122), «Розробка стратегії використання епігенетичних механізмів для профілактики та лікування хвороб пов'язаних із системними запаленнями» (№ державної реєстрації 0114U000784).

**Мета і завдання дослідження.** Мета – удосконалення діагностики гіпотиреозу у поєднанні з ІХС залежно від віку та тривалості захворювання методом створення математичної моделі гіпотиреоїдного серця на підставі клінічних проявів та структурно-функціональних змін міокарда.

Для реалізації поставленої мети в ході роботи вирішувались такі завдання:

1. Проаналізувати поширеність гіпотиреозу, ІХС та особливості їх розвитку в Полтавській області з 1986 по 2013 роки і розробити прогнозу математичну модель поширеності гіпотиреозу.

2. Дослідити особливості клінічного перебігу у хворих на гіпотиреоз, ІХС та за умов поєднаної патології залежно від віку та тривалості захворювання.

3. Дослідити особливості ліпідного обміну, рівнів прозапальних цитокінів (інтерлейкин-1 $\beta$ , інтерлейкин-8) у хворих на гіпотиреоз, ІХС та за умов поєднаної патології залежно від віку та тривалості захворювання.

4. Дослідити особливості показників структурно-функціонального стану міокарда у хворих на гіпотиреоз, ІХС та за умов поєднаної патології залежно від віку та тривалості захворювання.

5. Розробити схему розвитку та алгоритм діагностики гіпотиреоїдної кардіоміопатії за використанням створеної математичної моделі гіпотиреоїдного серця.

*Об'єкт дослідження* – гіпотиреоз, ішемічна хвороба серця та за умов поєднаної патології.

*Предмет дослідження* – тиреоїдний статус, ліпідний обмін, рівень прозапальних цитокінів, структурно-функціональний стан міокарда у пацієнтів на гіпотиреоз, ішемічна хвороба серця та за умов поєднаної патології залежно від віку та тривалості захворювання.

*Методи дослідження:* 1) загальноклінічні – для визначення стану пацієнтів: збирання скарг та анамнезу, фізикальне обстеження з вимірюванням антропометричних показників (зросту, маси тіла), встановлення індексу маси тіла (ІМТ); 2) біохімічні – для оцінки ліпідного обміну за показниками загального холестерину, тригліцеридів, ліпопротеїдів високої щільності; 3) імуноферментний – для визначення рівнів тироксину вільного (Т4в), трийодтироніну вільного (Т3в), тиреотропного гормону (ТТГ), антитіл до тиреопероксидази (АтТПО), інтерлейкіну-1 $\beta$ , інтерлейкіну-8; 4) інструментальні – електрокардіографія на триканальному електрокардіографі «Юкард 100» (виробник «ЮТАС», Україна), у 12 відведеннях для визначення водія ритму, частоти серцевих скорочень, порушень ритму і провідності, ознак гіпертрофії, ішемічних і рубцевих змін міокарда, ехокардіографія проводилась на ультразвуковому діагностичному сканері «Vivid S60N» (виробник «GE Wingmed», Норвегія) за стандартною методикою, керуючись рекомендаціями Американського та Європейського

товариства ехокардіографії; 5) статистичні – при нормальному розподілі даних достовірність відмінностей оцінювали за допомогою t-критерію Ст'юдента для незалежних та залежних вибірок. При розподілі даних, що відрізняється від нормального, використовували непараметричні критерії: U-критерій Манна-Уїтні для незалежних вибірок та критерій Вілкоксона – для залежних вибірок. Міжгрупові відмінності якісних ознак оцінювали з використанням критерію  $\chi^2$  Пірсона (кількість ступенів волі  $ds = 1$ ) (при малій вибірці з поправкою Йетса). Для оцінки взаємозв'язків між показниками використовували метод кореляційного аналізу з обчисленням коефіцієнтів кореляції Пірсона (при нормальному розподілі) і Спірмена (при розподілі, що відрізняється від нормального). Відмінності вважали достовірними при рівні статистичної значущості  $p < 0,05$ . Для розрахунку математичної моделі був проведений кореляційно-регресійний мультифакторний аналіз, тест на дослідження мультиколінійності, достовірність відмінностей оцінювали за допомогою t-критерію Ст'юдента, критерію Фішера та коефіцієнтом детермінації.

**Наукова новизна одержаних результатів.** Уперше на підставі оцінки поширеності патології щитоподібної залози, зокрема гіпотиреозу, в Полтавській області та Україні в цілому за останні 30 років створено прогностичну модель поширеності гіпотиреозу з високим рівнем адекватності оціненої моделі статистичним даним. Визначення даних показників дозволить прогнозувати не тільки темпи зростання захворюваності на гіпотиреоз, подальшої інвалідизації населення, економічні витрати на лікування та, що важливо, планування програм профілактики досліджуваного захворювання, що пов'язано з екологічними особливостями даного регіону.

Уточнено, що у хворих на гіпотиреоз відмічаються більш виражені зміни ліпідного обміну за рахунок підвищення рівнів загального холестерину та тригліцеридів. Виявлено, що в групі хворих з поєднаною патологією, гіпотиреодний стан потенціює вплив зниженої функції щитовидної залози на ліпідний дисбаланс притаманній ІХС.

Поглиблено розуміння того, що зниження функції щитоподібної залози характеризується підвищенням тонузу парасимпатичного відділу вегетативної нервової системи незалежно від віку та тривалості захворювання, а у пацієнтів з ізольованою ІХС більш виражена активність симпатичної вегетативної нервової системи. За умов коморбідності спостерігається зміна активності вегетативної нервової системи з переважанням парасимпатичних відділів. Зміна тонузу вегетативної нервової системи з симпатичної на парасимпатичну активність у хворих з ІХС при гіпотиреозі призводить до погіршення стану систолічної функції серця, про що свідчить достовірне зменшення фракції викиду.

Вираженість зниження адаптації, визначеної за коефіцієнтом адаптаційного потенціалу, була однаково незадовільна у всіх досліджуваних групах, що свідчить про порушення взаємин між вегетативною та міокардіально-гемодинамічною складовою процесів регуляції на фоні гіпотиреозу, ІХС та за умови їх поєднання.

Встановлено, що у хворих на гіпотиреоз відмічається потовщення стінок міокарду лівого шлуночка, що призводять до змін геометрії серця у бік розвитку ексцентричної гіпертрофії міокарда лівого шлуночка. Зазначене можна вважати маркером «гіпотиреоїдного» серця, вираженість якого може визначати ступінь тяжкості гіпотиреозу.

На підставі всебічного комплексного дослідження структурно-функціонального стану міокарду з урахуванням гормонального фону щитоподібної залози доведено, що у хворих на гіпотиреоз, незалежно від його генезу, вже на ранніх етапах хвороби виникають зміни вегетативної нервової системи, напруження роботи регіонарної та центральної гемодинаміки, які не ідентичні атеросклеротичним порушенням. Запропоновано новий підхід до діагностики гіпотиреоїдної кардіоміопатії та шляхом мультифакторного регресійно-кореляційного аналізу створено математичну модель діагностики гіпотиреоїдного серця у хворих на гіпотиреоз.

**Практичне значення одержаних результатів.** Для своєчасної діагностики гіпотиреозу всім хворим зі збільшенням ІМТ більше  $25,0 \text{ кг/м}^2$ , рівнем загального холестерину більше  $6,0 \text{ ммоль/л}$ , гіпертрофії міокарда лівого шлуночка рекомендовано визначати рівень ТТГ та Т4в, з подальшою, при необхідності, медикаментозною корекцією зниженої функції щитоподібної залози.

Для підвищення ефективності діагностики гіпотиреоїдної кардіоміопатії у хворих на гіпотиреоз та за умови поєднання з ІХС рекомендується розраховувати індекс маси тіла, вегетативний індекс Кердо, визначити рівень загального холестерину, фракцію викиду лівого шлуночка, товщину міжшлуночкової перетинки та маси міокарда лівого шлуночка з подальшим застосуванням розробленого нами алгоритму діагностики гіпотиреоїдної кардіоміопатії і її математичної моделі.

Розроблена математична модель гіпотиреоїдного серця характеризується реальною доступністю та може використовуватись у загальній лікарській практиці ендокринологами, кардіологами, сімейними лікарями, терапевтами, як метод об'єктивізації діагнозу гіпотиреоїдної кардіоміопатії.

Одержані результати впроваджено в практичну діяльність терапевтичного відділення КЗ «3-ї МКЛ м. Полтави» МПР, КП «Обласної клінічної лікарні відновного лікування та діагностики з обласними центрами планування сім'ї та репродукції людини, медичної генетики Полтавської обласної ради», лікувально-діагностичного центру ТОВ МЛДЦ «МЕДІОН», у навчальному процесі на кафедрі ендокринології з дитячими інфекційними хворобами Української медичної стоматологічної академії, що підтверджується відповідними актами впровадження.

**Особистий внесок здобувача.** Дисертаційну роботу виконано особисто автором. Дослідження проведені на базі Української медичної стоматологічної академії. Автором самостійно здійснено патентно-інформаційний пошук, аналіз наукової літератури за темою дисертації, провідною є участь автора в розробці основних теоретичних і практичних положень роботи. Автором самостійно розроблено карти обстеження тематичних хворих, здійснено відбір хворих і

здорових осіб контрольної групи, виконано клінічне обстеження пацієнтів. За особистою участю автора проведені біохімічні та інструментальні дослідження. Дисертантом особисто проаналізовано результати дослідження, створено базу даних на персональному комп'ютері, проведено їх статистичну обробку, написані всі розділи дисертаційної роботи. Разом з науковим керівником сформульовано висновки і розроблені практичні рекомендації. Автор особисто підготувала наукові матеріали до публікації, забезпечила впровадження наукових розробок у практичну діяльність лікувальних закладів. В дисертаційній роботі не використовувались матеріали та ідеї співавторів.

**Апробація результатів дисертації.** Основні положення дисертаційної роботи представлені на науково-практичних конференціях: «Напрямки реалізації Європейської стратегії здоров'я 2020 в Україні» (Полтава, 2014); «Здобутки клінічної та експериментальної медицини» (присвячена пам'яті ректора, члена-кореспондента НАМН України, проф. Л. Я. Ковальчука) (Тернопіль, 2015); «Дефіцит вітаміну D та йоду: вплив на здоров'я та старіння людини» (Чернівці, 2016); III Ogólnopolska konferencja naukowo-szkoleniowa «Medycyna presonalizowana «Genom-czlowiek-swiat-zagrozenia» (Люблін, Польща, 2016); науково-практична конференція з міжнародною участю, присвяченою 70-річчю з дня народження професора В. М. Бобирьова «Сучасні аспекти вільнорадикальної патології в експериментальній та клінічній медицині» (Полтава, 2020); IX міжнародна науково-практична конференція «SCIENCE, SOCIETY, EDUCATION: TOPICAL ISSUES AND DEVELOPMENT PROSPECTS» (Харків, 2020).

**Публікації результатів дослідження.** За матеріалами дисертаційної роботи опубліковано 15 наукових праць, у тому числі 9 статей (6 – самостійних та 3 у співавторстві) у фахових виданнях України (рекомендованих ДАК МОН України) та включених до міжнародних наукометричних баз, 6 тез у матеріалах конференцій.

**Обсяг і структура дисертації.** Роботу викладено на 192 сторінках комп'ютерного тексту. Дисертація складається із анотації, списку публікацій здобувача, основної частини (вступу, огляду літератури, розділу матеріалів та методів дослідження, п'яти розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів дослідження, висновків, практичних рекомендацій), списку використаних джерел, що містить 360 посилань та складає 37 сторінок, 2 додатків. Дисертацію проілюстровано 31 таблицею та 19 рисунками.

## ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

**Матеріали та методи дослідження.** Відповідно до поставлених завдань, було проведене рандомізоване контрольоване клінічне дослідження у паралельних групах з наступним порівнянням з групою контролю. Набір хворих для клінічного, лабораторного, інструментального обстеження проводився на клінічній базі кафедри ендокринології з дитячими інфекційними хворобами Української медичної стоматологічної академії – ендокринологічне та кардіологічне відділення КП «Полтавська обласна клінічна лікарня ім. В. М. Скліфосовського Полтавської обласної ради», а також у підрозділі Української медичної стоматологічної академії – Науково-дослідному інституті

генетичних і імунологічних основ розвитку патології та фармакогенетики з 2014 по 2018 роки.

Для формування основної групи був проведений скринінговий аналіз 556 історій хвороб пацієнтів з гіпотиреозом та ІХС, що лікувались в ендокринологічному та кардіологічному відділеннях КП «Полтавська обласна клінічна лікарня ім. В.М. Скліфосовського ПОР» в 2006-2015 роках. Для подальшого дослідження відібрано історії хвороб пацієнтів із гіпотиреозом, кардіальною та кардіотиреоїдною патологіями.

Наступний етап рандомізації проводився безпосередньо з пацієнтами, які лікувались в ендокринологічному та кардіологічному відділеннях КП «Полтавська обласна клінічна лікарня ім. В.М. Скліфосовського ПОР». На цьому етапі на підставі аналізу скарг, анамнезу, фізикального дослідження пацієнтів, даних лабораторно-інструментальних методів, аналізу відповідності критеріям включення/вилучення вирішувалось питання включення в дослідження.

Напередодні виконання роботи усі пацієнти власноруч підписали згоду на участь у дослідженні, відповідно до вимог Гельсінської 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».

Усі хворі були поділені на чотири основні групи.

До I групи увійшло 81 хворий на гіпотиреоз (жінок – 72, чоловіків – 9 віком  $(46\pm 6,1)$  років). У залежності від віку було розподілено на дві групи: IA1 група – хворі на гіпотиреоз молодше 50 років (всього хворих 64, жінок – 56, чоловіків – 8, віком  $(44,35\pm 1,39)$  років); IA2 група – хворі на гіпотиреоз, які старше 50 років (всього хворих 17, жінок – 16, чоловіків – 1, віком  $(55,11\pm 1,06)$  років). У залежності від тривалості захворювання хворих було розподілено також на дві групи: IB1 – хворі з тривалістю захворювання до семи років (всього хворих 48, жінок – 41, чоловіків – 7, віком  $(46,37\pm 1,63)$  років, тривалість захворювання в середньому становила  $(2,95\pm 1,6)$  років); IB2 – хворі з тривалістю захворювання понад сім років (всього хворих 33, жінок – 31, чоловіків – 2, віком  $(46,96\pm 2,23)$  років, тривалість захворювання в середньому становила  $(15,69\pm 3,21)$  роки).

До II групи увійшло 67 хворих на ІХС (жінок – 27, чоловіків – 40 віком  $(59\pm 8,8)$  років). У залежності від віку пацієнтів обстежених було розподілено на дві групи: ПА1 група – хворі на ІХС молодше 50 років (всього хворих 10, жінок – три, чоловіків – сім, віком  $(45\pm 3,6)$  років); ПА2 група – хворі на ІХС, які старше 50 років (всього хворих 57, жінок – 24, чоловіків – 33, віком  $(61\pm 7,1)$  років). У залежності від тривалості захворювання хворих було розподілено також на дві групи: ПВ1 – хворі з тривалістю захворювання до семи років (всього хворих 33, жінок – 10, чоловіків – 23, віком  $(55\pm 2,1)$  років, тривалість захворювання в середньому становила  $(3,6\pm 1,9)$  років); ПВ2 – хворі з тривалістю захворювання понад сім років (всього хворих 34, жінок – 17, чоловіків – 17, віком  $(62\pm 7,6)$  років, тривалість захворювання в середньому становила  $(15,8\pm 6,8)$  років).

До III групи увійшло 47 хворих на гіпотиреоз в поєднанні ІХС (жінок – 39, чоловіків – 8 віком  $(55\pm 7,5)$  років). У залежності від віку пацієнтів було розподілено на дві групи: ША1 група – хворі на гіпотиреоз в поєднанні з ІХС



молодше 50 років (всього хворих 11, жінок – 8, чоловіків – 3, віком  $(47\pm 2,9)$  років); ПА2 група – хворі на гіпотиреоз в поєднанні з ІХС, які старше 50 років (всього хворих 36, жінок – 31, чоловіків – 5, віком  $(57\pm 6,8)$  років). У залежності від тривалості захворювання хворих було розподілено також на дві групи: ПІВ1 – хворі з тривалістю захворювання до семи років (всього хворих 19, жінок – 17, чоловіків – 2, віком  $(53\pm 6,5)$  років, тривалість захворювання в середньому становила  $(3,5\pm 1,6)$  років); ПІВ2 – хворі з тривалістю захворювання понад семи років (всього хворих 28, жінок – 22, чоловіків – 6, віком  $(56\pm 8,1)$  років, тривалість захворювання в середньому становила  $(17,3\pm 7,6)$  років).

Група порівняння складала 20 осіб (жінок – 11, чоловіків – 9, віком  $(22\pm 1,7)$  років), які не мали захворювань серцево-судинної системи і щитоподібної залози.

Програма обстеження пацієнтів передбачала дослідження структурно-функціонального стану щитоподібної залози та серцево-судинної системи. Включала в себе збір скарг, даних анамнезу, фізикальний огляд, антропометричні виміри (зріст, маса тіла) з визначенням ІМТ, загальноклінічне обстеження, а також спеціальні лабораторні та інструментальні методи дослідження. Для оцінки функціонально-адаптаційного стану серцево-судинної системи було визначено індекс Кердо, адаптаційний потенціал та коефіцієнт економізації кровообігу (КЕК). Індекс Кердо (ІК) обчислювали за формулою:

$$ІК = (1 - (АТд/ЧСС)) \times 100$$

де АТд – діастолічний артеріальний тиск,

ЧСС – частота серцевих скорочень.

При «вегетативній рівновазі» (ейтонії) вегетативний індекс дорівнює 0. Позитивний знак індексу свідчить про переважання симпатичних впливів, негативний знак індексу – ознака підвищення тону парасимпатичного відділу вегетативної нервової системи (Берсенев В. А., 2009).

Адаптаційний потенціал (АП) – здатність адаптуватись до діючого чинника без порушення міокардіально-гемодинамічної рівноваги (Баєвський Р. М., 2003), визначається за формулою Р.М. Баєвського та співавторів, 1979:

$$АП = 0,011 \times ЧСС + 0,014 \times АТс + 0,008 \times АТд + 0,009 \times М + 0,0014 \times В - 0,009 \times З - 0,27$$

де ЧСС – частота серцевих скорочень;

АТс – систолічний артеріальний тиск;

АТд – діастолічний артеріальний тиск;

М – маса тіла;

В – вік;

З – зріст;

0,011, 0,014, 0,008, 0,009, 0,27 – коефіцієнти рівняння множинної регресії.

Коефіцієнт економізації кровообігу обчислюється за формулою:

$$\text{КЕК} = (\text{АТс} - \text{АТд}) \times \text{ЧСС}$$

де ЧСС – частота серцевих скорочень;

АТс – систолічний артеріальний тиск

АТд – діастолічний артеріальний тиск.

Показник КЕК у здорової людини дорівнює 2600, а його збільшення вказує на напруження роботи серцево-судинної системи (Копа В.М., 2012).

Визначення рівнів Т4в, Т3в, ТТГ, АТТПО у сироватці крові проводилось імуноферментним методом з використанням мікросмужкового зчитувача «Stat Fax 303 Plus» та наборів реагентів фірми «Хема-Медика» (Росія). За відношенням Т4в до Т3в обчислювали тиреоїдний індекс (ТІ) – показник периферичної конверсії тиреоїдних гормонів.

Визначення рівнів загального холестерину (ЗХС), ліпопротеїдів високої щільності (ЛПВЩ), тригліцеридів (ТГ) проводили за допомогою аналізатора біохімічного «Sapphire 400» (виробник «HIROSE ELECNRONICS», Японія). За формулою Friedewald (1972) розраховували рівень холестерину ліпопротеїдів низької щільності (ХС ЛПНЩ).

У сироватці крові інтерлейкин-1 $\beta$ , інтерлейкин-8 визначали імуноферментним методом, що заснований на твердофазному «сандвич»-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» (Росія).

Електрокардіографію проводили на триканальному електрокардіографі «Юкард 100» (виробник «ЮТАС», Україна), у 12 відведеннях для визначення водія ритму, частоти серцевих скорочень, порушень ритму і провідності, ознак гіпертрофії, ішемічних і рубцевих змін міокарда.

Ехокардіографічне дослідження проводили на ультразвуковому діагностичному сканері «Vivid S60N» (виробник «GE Wingmed», Норвегія) за стандартною методикою, керуючись рекомендаціями Американського та Європейського товариства ехокардіографії.

Статистична обробка – гіпотезу про нормальність розподілу досліджуваних показників перевіряли з використанням критерію Шапіро-Уїлка. При нормальному розподілі кількісні ознаки були представлені у вигляді  $M \pm m$ . При розподілі, що відрізняється від нормального, застосовували  $M_e$  (Q25;Q75) (медіана, 25 і 75 перцентиль). При нормальному розподілі достовірність відмінностей оцінювали за допомогою t-критерію Ст'юдента для незалежних та залежних вибірок. При розподілі, що відрізняється від нормального, використовували непараметричні критерії: U-критерій Манна-Уїтні для незалежних вибірок та критерій Вілкоксона – для залежних вибірок. Міжгрупові відмінності якісних ознак оцінювали з використанням критерію  $\chi^2$  Пірсона (кількість ступенів свободи  $ds = 1$ ) (при малій вибірці з поправкою Йетса). Для оцінки взаємозв'язків між показниками використовували метод кореляційного аналізу з обчисленням коефіцієнтів кореляції Пірсона (при нормальному розподілі) і Спірмена (при розподілі, що відрізняється від нормального). Відмінності вважали достовірними при рівні статистичної значущості  $p < 0,05$ .

Для розрахунку математичної моделі був проведений кореляційно-регресійний мультифакторний аналіз, тест на дослідження мультиколеніарності, достовірність відмінностей оцінювали за допомогою t-критерію Ст'юдента, критерію Фішера та коефіцієнтом детермінації.

**Результати дослідження та їх обговорення.** Оцінюючи поширеність патології ЩЗ у Полтавській області та по Україні в цілому, слід зазначити, що з 1980 року по 2012 рік не тільки виріс обсяг тиреоїдної патології загалом, але змінилася і її структура. Так, тільки з 1989 року почали регулярно фіксуватися такі захворювання, як вузловий зоб, тиреоїдити, рак щитоподібної залози, а питома вага гіпотиреозу у Полтавській області зросла у 4,9 рази, в той час як по Україні – в 5,3 рази.

Слід зазначити, що пусковим механізмом розвитку тиреоїдної патології в цілому в Полтавській області є помірне зниження вмісту йоду та значне підвищення фтору в навколишньому середовищі, порушення балансу між вмістом йоду та фтору, радіонуклідне забруднення обумовлює структуру тиреоїдної патології в даному регіоні (Бобирьова Л. Є., Муравлева О.В., 2005).

Згідно даних щорічних звітів МОЗ України «Основні показники діяльності ендокринологічної служби України» за останні 30 років у Полтавській області питома вага тиреоїдитів виросла у 54,5 рази, в той час як по Україні – в 31,7 раз; в 18,3 рази збільшився обсяг вузлового зобу, по Україні він зріс в 12,7 рази; в 0,6 разів виріс рак щитоподібної залози, по Україні - в 0,4 рази; гіпотиреоз – у 3,6 рази, в 4,2 рази ця патологія зросла по Україні в цілому, а питома вага дифузного токсичного зобу - всього в 1,3 рази, по Україні – в 3,1 рази.

Побудовано прогностичну модель поширеності гіпотиреозу серед населення Полтавщини:

$$y = 26,893x^2 - 107964x + 108359454,9$$

де  $y$  – кількість пацієнтів на гіпотиреоз,

$x$  – рік.

Також побудовано прогностичну модель поширеності гіпотиреозу серед населення України:

$$y = 4226,1x - 8408642$$

де  $y$  – кількість пацієнтів на гіпотиреоз,

$x$  – рік.

Аналізуючи побудовану прогностичну модель поширеності гіпотиреозу маємо, що у 2019 році з імовірністю 95,6 % кількість хворих на гіпотиреоз серед населення Полтавської області (точковий прогноз) дорівнюватиме 5536 осіб на 100 тис населення, або коливатиметься (інтервальний прогноз) в межах від 5220 до 5853 на 100 тис населення. А серед населення України у 2019 році з імовірністю 90,1 % кількість хворих на гіпотиреоз (точковий прогноз) дорівнюватиме 123753 осіб на 100 тис населення, або коливатиметься (інтервальний прогноз) в межах від 111471,6 до 136034,6 осіб на 100 тис населення. За даними звіту ендокринологічної служби в 2017 році поширеність

гіпотиреозу в Полтавській області склала 4773 осіб на 100 тис населення, отриманий результат за формулою – 4562 осіб на 100 тис населення. За результатами обчислення в 2017 році поширеність гіпотиреозу в Україні – 115401 осіб на 100 тис населення, а за даними звіту ендокринологічної служби в 2017 році поширеність гіпотиреозу в Україні становила 110634 осіб на 100 тис населення. Співставивши дані показники виявлено, що створена математична модель є достовірною.

Використання запропонованої математичної моделі дозволить прогнозувати темпи зростання захворюваності на гіпотиреоз, подальшої інвалідизації населення, економічні витрати на лікування та планування програм профілактики даного захворювання.

При вивченні показників поширеності на ІХС в Полтавській області за 2003-2013 роки встановлено постійне зростання рівня поширеності ІХС з 20264,5 на 100 тис. населення в 2003 році до 25726,4 на 100 тис населення в 2013 році в Полтавській області, та з 17177,0 на 100 тис населення в 2003 році до 24113,8 на 100 тис населення в 2013 році в Україні. Питома вага ІХС в Полтавській області за проаналізовані 10 років зросла в 1,27 рази, а в Україні – в 1,4 рази (Ждан В.М., 2014).

Порівнюючи показники поширеності гіпотиреозу та ІХС відмічається приріст даних нозологій з роками як в Полтавській області, інших регіонах України, так і в Україні в цілому. Особливістю Полтавської області є збільшення поширеності ІХС, що зумовлено екологічними відмінностями регіону: помірний, абсолютний та відносний йододефіцит, підвищення вмісту фтору, згідно даних дослідження питної води районів Полтавщини, яке було проведене співробітниками ВДНЗУ «УМСА» сумісно з робітниками міської та обласної санітарно-епідеміологічної станції в 2005 році.

Аналізуючи клінічний перебіг захворювання в групі хворих на гіпотиреоз, переважала симптоматика, що характеризує зниження функції ЩЗ. Хворі відмічали скарги на загальну слабкість, втомлюваність, сонливість, зниження пам'яті, сухість шкіри, ламкість нігтів, випадіння волосся, гіперкератози стоп та ліктів; відчуття «грудки» в горлі, дискомфорт в ділянці ЩЗ. У клінічній картині ІХС при постановці діагнозу звертають на себе увагу симптоми, що характеризуються давлячими болями в ділянці серця, що посилюються при фізичному навантаженні, підвищенням артеріального тиску. Клінічна симптоматика в умовах коморбідності в групі хворих гіпотиреозом в поєднанні з ІХС поєднувала ознаки вище зазначених патологій, проте переважали скарги, що пов'язані зі зниженням функції ЩЗ: ознаки ментальної астенії (зниження пам'яті, сонливість, емоційна виснаженість), зниження фізичної працездатності, задишка.

Надлишкова вага спостерігалась у 20,9 % хворих на гіпотиреоз, у 16,4 % хворих на ІХС та у 10,6 % хворих на гіпотиреоз в поєднанні з ІХС. Переважання ожиріння різного ступеня (ст.) вираженості відмічено у хворих з коморбідною патологією (ожиріння I ст. – 29,7 %, ожиріння II ст. – 40,4 %, ожиріння III ст. – 19,3 %).

У результаті проведеного дослідження впливу гормонів ЩЗ на рівень ліпідного обміну виявлено, що зниження функції ЩЗ достовірно підвищує рівень ЗХС, ТГ та ЛПНЩ. Підтверджує даний факт виявлені прямі кореляційні зв'язки між рівнем ТТГ та ЗХС ( $r = +0,49$ ) та між рівнем ТТГ та ЛПНЩ ( $r = +0,42$ ) у хворих на гіпотиреоз. У групі хворих з поєднаною патологією відмічається достовірне підвищення рівнів ЗХС до ( $6,8 \pm 2,1$ ) ммоль/л ( $p < 0,05$ ) та ТГ ( $2,51 \pm 2,29$ ) ммоль/л ( $p < 0,05$ ) в порівнянні з іншими групами, що свідчить про більш виражені прояви дисліпідемії за умов коморбідності (табл. 1).

Таблиця 1

**Показники ліпідного обміну, рівня тиреоїдних гормонів у хворих на гіпотиреоз, ІХС та за умов поєднаної патології,  $M \pm m$ , Me (Q25; Q75)**

Показник	Група, кількість обстежених			
	I (n=81)	II (n=67)	III (n=47)	Група порівняння (n=20)
ЗХ, ммоль/л	6,49±1,47*	5,68±1,13*	6,8±2,1* <sup>3</sup>	4,36±0,57
ТГ, ммоль/л	2,26±2,07*	1,69±1,16*	2,51±2,29* <sup>3</sup>	0,89±0,19
ЛПВЩ, ммоль/л	1,16±0,42*	1,25±0,35	1,01±0,42*	1,37±0,24
ЛПНЩ, ммоль/л	1,39±1,48*	1,24±0,92*	1,51±1,48*	0,95±0,42
ТЗв, пмоль/л	2,9±2,3	4,19±0,91	3,57±2,15	3,54±0,41
Т4в, пмоль/л	15,18±6,94	16,18±2,31	16,08±8,09	13,75±3,46
ТІ	4,84 [3,06;7,06]**	3,66 [3,26;4,47]	4,17 [2,8;4,8]**	3,73 [2,88;5,78]
ТТГ, мкМО/л	10,6 [2,0;28,9]** <sup>1</sup>	2,06 [1,47;2,6]	5,3 [1,9;19,3]** <sup>4</sup>	1,1 [0,8; 1,32]
АтТПО, МО/мл	51,93 [19,2;134,3]**	16,2 [6,3; 28,3]	29,0 [15,1;106]**	10,4 [6,22; 12,07]

Примітки:

\* – різниця вірогідна з показниками здорових осіб,  $p < 0,05$  (t-критерій Ст'юдента);

\*\* – різниця вірогідна з показниками здорових осіб,  $p < 0,05$  (U-критерій Манна-Уїтні);

<sup>1</sup> – різниця вірогідна між показниками I та II груп,  $p < 0,05$  (U-критерій Манна-Уїтні);

<sup>3</sup> – різниця вірогідна між показниками III та II груп,  $p < 0,05$  (t-критерій Ст'юдента);

<sup>4</sup> – різниця вірогідна між показниками III та II груп,  $p < 0,05$  (U-критерій Манна-Уїтні).

Аналізуючи рівні тиреоїдних гормонів у різних вікових групах, більш виражена гіпофункція ЩЗ спостерігалась у хворих на гіпотиреоз, які старше 50 років, відмічалось достовірне зниження рівнів Т3в до  $(2,42 \pm 1,26)$  пмоль/л ( $p < 0,05$ ) та Т4в  $(13,51 \pm 2,1)$  пмоль/л ( $p < 0,05$ ) достовірно збільшувався ТТГ до  $13,3 [2,6; 25,6]$  мкМО/л ( $p < 0,05$ ), підвищувався показник ТІ до  $5,78 [3,3; 8,39]$  ( $p < 0,05$ ). Зміна показників ліпідного обміну в групі хворих на гіпотиреоз старше 50 років характеризується достовірним підвищенням рівня ЗХС  $(7,54 \pm 2,09)$  ммоль/л ( $p < 0,05$ ), ТГ  $(2,95 \pm 1,37)$  ммоль/л ( $p < 0,01$ ) порівнюючи з показниками в групі хворих на гіпотиреоз молодше 50 років, що посилювала прояви дисліпідемії.

За показниками функціонально-адаптаційного стану серцево-судинної системи у хворих на гіпотиреоз виявлено, що для пацієнтів з гіпотиреозом ІК становить  $-36,47 \pm 6,86$  ( $p < 0,05$ ), що характеризує підвищення тону парасимпатичного відділу вегетативної нервової системи. У хворих з ІХС ІК –  $1,34 \pm 6,11$  ( $p < 0,05$ ), що свідчить про переважання симпатичних впливів. У хворих з поєднаною патологією спостерігається зміна активності вегетативної нервової системи з активацією парасимпатичних відділів, ІК –  $-51,47 \pm 7,08$  ( $p < 0,05$ ). Дисбаланс ланок вегетативної нервової системи із підвищенням активності симпатичної та пригніченням парасимпатичної частини є одним із патогенетичних механізмів розвитку та прогресування ішемічної хвороби серця (Gordan R., 2015). Переважання симпатичної активності несприятливо позначається на діяльності серцево-судинної системи та призводить до розвитку тахікардії, серцевих аритмій, ішемії міокарда, гіпертонічних кризів. Проте зміна тону вегетативної нервової системи з симпатичної на парасимпатичну активність у хворих з ІХС при гіпотиреозі призводить до погіршення стану систолічної функції серця, про що свідчить достовірне зниження фракції викиду (ФВ) в групі хворих з поєднаною патологією до  $51,84 \pm 2,05$  ( $p < 0,05$ ).

Визначення КЕК характеризує напруження функціонування серцево-судинної системи в усіх групах. Але в групах у хворих з ІХС його значення достовірно більше  $4762,98 \pm 43,25$  ( $p < 0,05$ ).

Значення показника АП у групах вказує на те, що у хворих на гіпотиреоз, ІХС та за умов поєднаної патології відмічається зрив адаптації: АП в I групі –  $3,54 \pm 0,41$  ( $p < 0,05$ ), II групі –  $3,87 \pm 0,57$  ( $p < 0,05$ ), III групі –  $3,86 \pm 0,44$  ( $p < 0,05$ ).

За даними ехокардіографії у хворих на гіпотиреоз відмічається потовщення стінок міокарду лівого шлуночка, на що вказує достовірне підвищення показників розмірів міжшлуночкової перетинки (МШП)  $(10,3 \pm 0,82)$  мм ( $p < 0,05$ ) та задньої стінки лівого шлуночка (ЗСЛШ)  $(10,27 \pm 0,82)$  мм ( $p < 0,05$ ) у порівнянні з контролем. До того ж на гіпертрофію лівого шлуночка вказує підвищення показника маси міокарда лівого шлуночка (ММЛШ)  $(198,91 \pm 10,42)$  г ( $p < 0,05$ ), індексу маси міокарда лівого шлуночка (ІММ ЛШ)  $(104,04 \pm 10,89)$  г/м<sup>2</sup> ( $p < 0,05$ ) та відносної товщини стінки лівого шлуночка (ВТС ЛШ)  $(0,41 \pm 0,05)$  см ( $p < 0,05$ ), відповідних показників групи порівняння (табл. 2).

**Показники структурно-функціональних змін міокарда у хворих на гіпотиреоз, ІХС та за умов поєднаної патології,  $M \pm m$**

Показник	Група, кількість обстежених			
	I (n=81)	II (n=67)	III (n=47)	Група порівняння (n=20)
МШП, мм	10,3±0,82*	11,67±0,75*	11,2±0,73*	7,95±0,53
ЗСЛШ, мм	10,27±0,82*	11,47±0,71*	10,9±0,78*	8,1±0,51
ММЛШ, г	198,91±10,42*	244,68±7,82*	234,06±6,93*	131,93±2,96
ІММ ЛШ, г/м <sup>2</sup>	104,04±10,89*	128,25±5,19*	120,4±5,0*	78,07±3,06
ВТС ЛШ, см	0,41±0,05*	0,47±0,05*	0,42±0,07*	0,32±0,03
ФВ, %	53,44±1,94*	53,88±1,61*	49,9±2,1* <sup>1,3</sup>	62,41±0,51
ІЛ-1β	2,2±0,34	2,25±0,48	2,35±0,5	2,34±0,65
ІЛ-8	4,78±1,63	3,18±1,39	7,66±1,63# <sup>1,3</sup>	3,02±2,65

Примітки:

\* – різниця вірогідна з показниками здорових осіб,  $p < 0,05$  (U-критерій Манна-Уїтні);

# – різниця вірогідна з показниками здорових осіб,  $p < 0,001$  (U-критерій Манна-Уїтні);

<sup>1</sup> – різниця вірогідна між показниками I та III груп,  $p < 0,05$  (t-критерій Ст'юдента);

<sup>3</sup> – різниця вірогідна між показниками II та III груп,  $p < 0,05$  (t-критерій Ст'юдента).

Дані зміни характеризують прогресування процесів гіпертрофії міокарда лівого шлуночка та зміни геометрії серця у хворих на гіпотиреоз, при цьому відмічалось достовірне зниження ФВ до (53,44±1,94) % ( $p < 0,05$ ) в порівнянні з групою контролю, що вказує на порушення центральної гемодинаміки при зниженні функції щитоподібної залози.

У хворих на ІХС розміри МШП (11,67±0,75) мм ( $p < 0,05$ ) та ЗСЛШ (11,47±0,71) мм ( $p < 0,05$ ), що достовірно перевищує відповідні показники в групі контролю. Більш виражені прояви ремоделювання лівого шлуночка в II групі характеризувались збільшенням показників: ММЛШ (244,68±7,82) г ( $p < 0,05$ ), ІММ ЛШ (128,25±5,19) г/ м<sup>2</sup> ( $p < 0,05$ ). ВТС ЛШ (0,47±0,05) см ( $p < 0,05$ ). ФВ у даної групи хворих становила (53,88±1,61) % ( $p < 0,05$ ).

В умовах коморбідності III група хворих характеризувалась знову ж таки ознаками гіпертрофії міокарда ЛШ (МШП (11,2±0,73) мм ( $p < 0,05$ ), ЗСЛШ (10,9±0,78) мм ( $p < 0,05$ ), ММЛШ (234,06±6,93) г ( $p < 0,05$ ), ІММ ЛШ

(120,4±5,0) г/м<sup>2</sup> (p < 0,05). ВТС ЛШ (0,42±0,07) см (p < 0,05)), співставивши з контрольною групою, проте показник ФВ, який становить (49,9±2,1) % (p < 0,05), достовірно знижений в порівнянні з I та II групами.

Оцінюючи стан хронічного системного запалення, виявлено достовірне підвищення рівня інтерлейкіну-8 у пацієнтів з ІХС в поєднанні з гіпотиреозом – (7,66±2,18) пг/мл (p < 0,05). Отримані дані свідчать, що персистування прозапального стану у хворих з поєднаною патологією є негативним прогностичним фактором у розвитку ускладнень з боку серцево-судинної системи.

При аналізі показників ІММ ЛШ та ВТМ ЛШ у пацієнтів із гіпотиреозом було встановлено наступні типи геометрії серця: у 38 осіб (46,92 %) – нормальна геометрія серця, у 31 особи (38,27 %) – ексцентрична гіпертрофія, у 11 осіб (13,58 %) – концентрична гіпертрофія і у однієї особи (1,23 %) – концентричне ремоделювання; у пацієнтів із ІХС: у 13 осіб (19,4 %) – нормальна геометрія серця, у 13 особи (19,4 %) – ексцентрична гіпертрофія, у 38 осіб (56,7 %) – концентрична гіпертрофія і у трьох особи (4,5 %) – концентричне ремоделювання; у пацієнтів із гіпотиреозом в поєднанні з ІХС: у шести осіб (10,7 %) – нормальна геометрія серця, у 30 осіб (63,8 %) – ексцентрична гіпертрофія, у 10 осіб (21,3 %) – концентрична гіпертрофія і у двох осіб (4,2 %) – концентричне ремоделювання. Таким чином, зниження функції ЩЗ сприяє ремоделюванню серця у бік розвитку ексцентричної гіпертрофії міокарда лівого шлуночка, що можна вважати маркером «гіпотиреоїдного» серця, вираженість якого може визначати ступінь тяжкості гіпотиреозу.

Аналізуючи отримані дані нами було створено схему розвитку гіпотиреоїдної кардіоміопатії (рис. 1).

Зниження функції ЩЗ призводить до інтерстиціального набряку тканин, активації парасимпатичного відділу вегетативної нервової системи, прогресуванню дисліпідемії та сприяє ожирінню. Сукупність даних факторів призводить до збільшення маси та індексу маси міокарда лівого шлуночка, розвитку ексцентричної гіпертрофії міокарда. Кінцевим результатом є зниження фракції викиду лівого шлуночка та наростання серцевої недостатності.

За результатами проведеного дослідження шляхом мультифакторного регресійно-кореляційного аналізу створено математичну модель діагностики гіпотиреоїдного серця. Відібрано ознаки, які визначають розвиток гіпотиреоїдної кардіоміопатії: індекс маси тіла, рівень загального холестерину, фракція викиду, товщина міжшлуночкової перетинки, маса міокарда ЛШ, індекс Кердо. Отримали прогностичну математичну модель діагностики гіпотиреоїдної кардіоміопатії:

$$Y=1,065+0,05X_1+0,023X_2-0,02X_3+0,078X_4-0,001X_5-0,002X_6$$

де X<sub>1</sub> – індекс маси тіла;

X<sub>2</sub> – рівень загального холестерину;

X<sub>3</sub> – фракція викиду;

X<sub>4</sub> – товщина міжшлуночкової перетинки;

X<sub>5</sub> – маса міокарду ЛШ;

X<sub>6</sub> – індекс Кердо.





Рис. 1. Схема розвитку гіпотиреоїдної кардіоміопатії.

Чим ближче  $Y$  наближається до 1, тим з більшою імовірністю можна стверджувати, що у пацієнта наявна гіпотиреоїдна кардіоміопатія.

Побудована прогностична діагностична математична модель гіпотиреоїдної кардіоміопатії, коефіцієнт детермінації  $R^2 = 0,8355$  вказує, що 83,5 % вхідних даних відповідають заданій регресії та свідчить про високий рівень адекватності оціненої моделі статистичним даним. Враховуючи отримані дані нами було розроблено алгоритм діагностики гіпотиреоїдної кардіоміопатії (рис. 2).

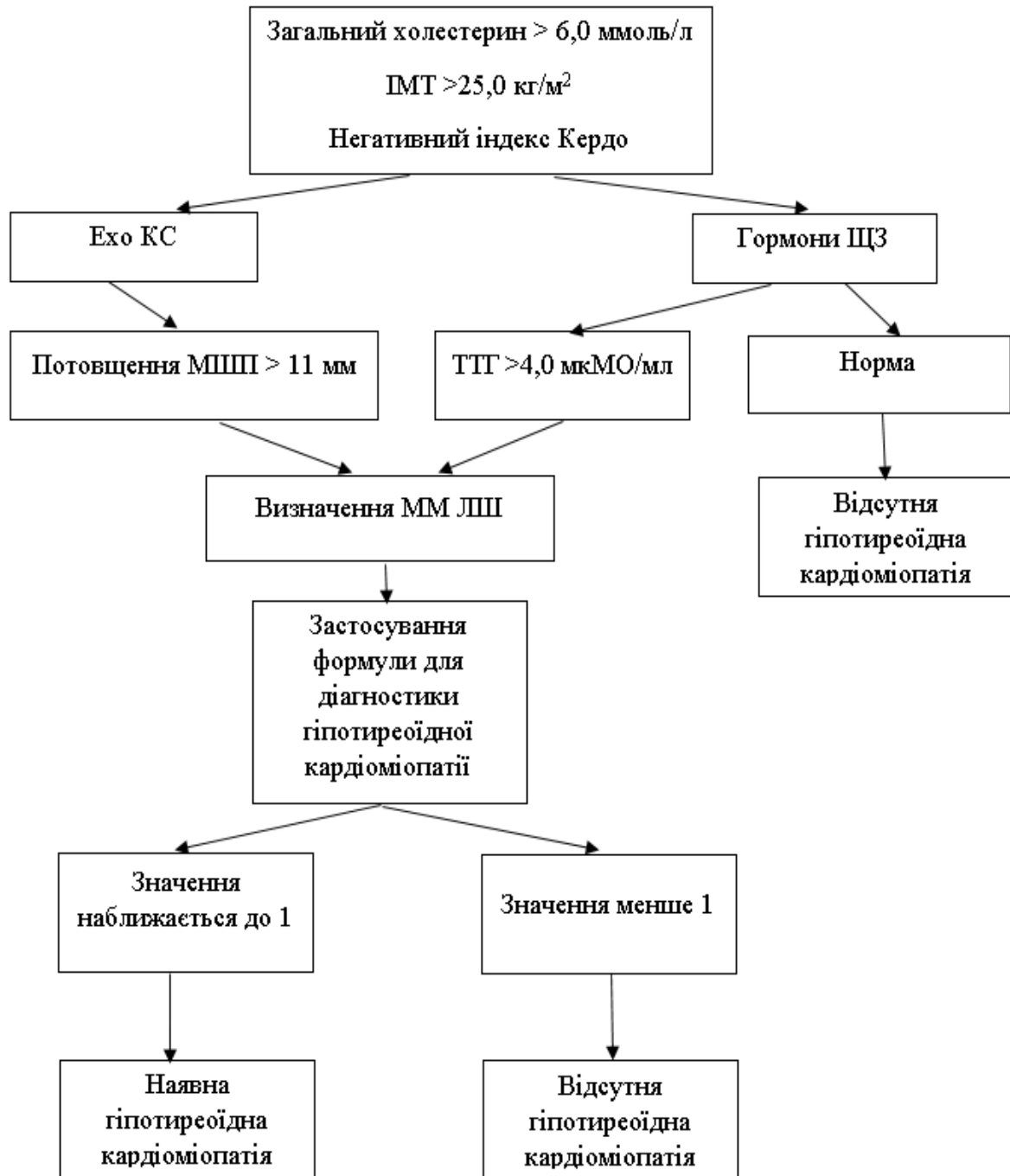


Рис. 2. Алгоритм діагностики гіпотиреоїдної кардіоміопатії

## ВИСНОВКИ

У дисертаційній роботі проведено теоретичне узагальнення і вирішено актуальне питання клінічної ендокринології, що полягає в удосконаленні діагностики гіпотиреозу у поєднанні з ІХС залежно від віку та тривалості захворювання, методом створення математичної моделі гіпотиреоїдного серця на підставі клінічних проявів та структурно-функціональних змін міокарда.

1. Встановлено, що поступово виріс не тільки обсяг тиреоїдної патології в цілому, але змінилася і її структура. Порівнюючи показники поширеності гіпотиреозу та ІХС відмічається приріст даних нозологій з роками як в Полтавській області, інших регіонах України, так і в Україні в цілому. Особливістю Полтавської області є збільшення поширеності ІХС, що зумовлено екологічними відмінностями регіону: помірний абсолютний та відносний йоддефіцит, підвищення вмісту фтору, який спричиняє активацію вільнорадикального перекисного окислення ліпідів, як основний патогенетичний фактор атерогенезу. Створено прогнозну математичну модель поширеності гіпотиреозу, її точність та інформативність підтверджено статистичними даними за 2017 р.

2. Клінічний перебіг захворювання в групі хворих на гіпотиреоз та ІХС характеризувався типовими скаргами для даних патологій, але у клінічній картині в умовах коморбідності переважали скарги, що пов'язані зі зниженням функції ЩЗ: ознаки ментальної астенії (зниження пам'яті, сонливість, емоційна виснаженість), зниження фізичної працездатності, задишка. Показники функціонально-адаптаційного стану серцево-судинної системи у хворих на гіпотиреоз характеризуються підвищенням тону парасимпатичного відділу вегетативної нервової системи не залежно від віку та тривалості захворювання. У хворих з ІХС переважає активність симпатичного відділу вегетативної нервової системи. Проте, у хворих з ІХС в поєднанні з гіпотиреозом активність симпатичної вегетативної нервової системи змінюється на переважання тону парасимпатичної ланки, що достовірно погіршує систолічну функцію серця – ФВ знижується до  $(51,84 \pm 2,05) \%$  ( $p < 0,05$ ) та супроводжується зривом адаптаційних можливостей організму (АП –  $3,86 \pm 0,44$  ( $p < 0,05$ )).

3. При зниженні функції щитоподібної залози встановлено достовірне підвищення рівня загального холестерину, тригліцеридів та ЛПНЩ, що підтверджується прямими кореляційними зв'язками між рівнем ТТГ та загальним холестерином ( $r = +0,49$ ) і між рівнем ТТГ та ЛПНЩ ( $r = +0,42$ ) у хворих на гіпотиреоз. Встановлено більш виражені прояви дисліпідемії за умов коморбідності. Доведена інтенсифікація хронічного системного запалення за показниками прозапальних цитокінів за умов поєднаної патології: інтерлейкін-8 –  $(7,66 \pm 2,18)$  пг/мл ( $p < 0,05$ ).

4. У хворих на гіпотиреоз показники стану діастолічної та систолічної функції серця, за даними ехокардіоскопії, свідчать про порушення центральної гемодинаміки. У хворих на ізольований гіпотиреоз та в поєднанні з ІХС відмічається потовщення стінок міокарда лівого шлуночка, що доводить специфічність змін геометрії серця у бік розвитку ексцентричної гіпертрофії. Зазначене можна вважати маркером «гіпотиреоїдного» серця, вираженість якого може визначати ступінь тяжкості гіпотиреозу. Для групи хворих старше 50 років та з більш тривалим перебігом захворювання характерне збільшення числа

розвитку ексцентричної гіпертрофії міокарда лівого шлуночка. На підставі отриманих даних створено схему розвитку гіпотиреоїдної кардіоміопатії

5. На підставі багатофакторного аналізу відібрано наступні ознаки: індекс маси тіла, рівень загального холестерину, фракція викиду, товщина міжшлуночкової перетинки, індекс маси міокарда лівого шлуночку, індекс Кердо, які дозволили створити прогностичну діагностичну математичну модель щодо розвитку гіпотиреоїдної кардіоміопатії. Коефіцієнт детермінації  $R^2 = 0,8355$  вказує, що 83,5 % вхідних даних відповідають заданій регресії та свідчить про високий рівень адекватності оціненої моделі статистичним даним. Враховуючи отримані дані розроблено схему розвитку та алгоритм діагностики гіпотиреоїдної кардіоміопатії.

### ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Для своєчасної діагностики гіпотиреозу всім хворим зі збільшенням ІМТ більше  $25,0 \text{ кг/м}^2$ , рівнем загального холестерину більше  $6,0 \text{ ммоль/л}$ , гіпертрофії міокарда лівого шлуночка рекомендовано визначати рівень ТТГ та Т4в, при необхідності з подальшою медикаментозною корекцією зниженої функції щитоподібної залози.

2. Для підвищення ефективності діагностики гіпотиреоїдної кардіоміопатії у хворих на гіпотиреоз та за умови поєднання з ІХС рекомендується розраховувати індекс маси тіла, вегетативний індекс Кердо, рівень загального холестерину, фракцію викиду лівого шлуночку, товщину міжшлуночкової перетинки та маси міокарда лівого шлуночку, з подальшим застосуванням розробленого нами алгоритму діагностики гіпотиреоїдної кардіоміопатії і її математичної моделі.

3. Розроблена математична модель гіпотиреоїдного серця характеризується реальною доступністю та може використовуватись у загальній лікарській практиці ендокринологами, кардіологами, сімейними лікарями, терапевтами, як метод об'єктивізації діагноза гіпотиреоїдної кардіоміопатії.

### СПИСОК ПРАЦЬ, ОПУБЛІКОВАНИХ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Бобирьова Л. Є., Городинська О. Ю. Тиреоїдна патологія та стан йодної забезпеченості в Полтавській області через 20 років після аварії на ЧАЕС. *Світ медицини та біології*. 2014. № 1 (43). С. 7-13. (Дисертантом проведено огляд літератури, аналіз захворюваності та поширеності гіпотиреозу в Полтавській області та Україні, статистична обробка результатів, обґрунтування висновків).

2. Принципи профілактики йододефіцитних станів на Полтавщині / О. Ю. Городинська, Л. А. Самарченко, Н. І. Рій, Л. Є. Бобирьова. *Вісник проблем біології і медицини*. 2014. Вип. 3, Т. 1 (110). С.83-89. (Дисертантом проведено огляд літератури, аналіз захворюваності та поширеності зобної патології в Полтавській області та Україні, статистична обробка результатів, обґрунтування висновків).

3. Городинська О. Ю. Гіпотиреоз: особливості клінічного перебігу в умовах йододефіциту. *Вісник Української медичної стоматологічної академії: Актуальні проблеми сучасної медицини*. 2015. Т. 15, № 1 (49). С. 70-73.

4. Городинська О. Ю. Регіональні особливості гіпотиреозу в Полтавській області. *Сімейна медицина*. 2015. № 3 (59). С. 186-188.

5. Городинська О. Ю., Бобирьова Л. Є. Прогностична характеристика поширеності гіпотиреозу в Полтавській області та в Україні в цілому за умов йодного дефіциту. *Міжнародний ендокринологічний журнал*. 2016. № 2 (74). С. 44-49. (Дисертантом проведено огляд літератури, аналіз захворюваності та поширеності зобної патології в Полтавській області та Україні, статистична обробка результатів, створення математичної прогнозної моделі, обґрунтування висновків).

6. Horodynska O. Yu. Syndrome of hypothyroidism as a factor of cardiovascular pathology development (literature review). *Міжнародний ендокринологічний журнал*. 2017. № 7 (13). С. 47-49.

7. Бобирьова Л. Є., Городинська О. Ю. Функціонально-адаптивний стан серцево-судинної системи при гіпотиреозі, ішемічній хворобі серця та в умовах коморбідності. *Вісник Української медичної стоматологічної академії: Актуальні проблеми сучасної медицини*. 2018. Т. 18, № 2 (62). С. 16-20. (Дисертантом проведено огляд літератури, аналіз нейрогуморального впливу на структурно-функціональний стан міокарда у хворих на гіпотиреоз, ІХС та при поєднаній патології, статистична обробка результатів, обґрунтування висновків).

8. Особливості ремоделювання міокарда лівого шлуночка при гіпотиреозі й ішемічній хворобі серця на тлі хронічного системного запалення /О. Ю. Городинська, Л. Є. Бобирьова, Л. Е. Весніна, О. В. Ізмайлова, А. Ф. Баранова. *Міжнародний ендокринологічний журнал*. 2019. № 2 (15). С. 68-72. (Дисертантом проведено огляд літератури, аналіз впливу хронічного системного запалення на структурно-функціональний стан міокарда у хворих на гіпотиреоз, ІХС та при поєднаній патології, статистична обробка результатів, обґрунтування висновків).

9. Horodynska O., Bobyrova L. Iodine deficiency as a factor of the thyroid pathology development in the Poltava region. *Світ Медицини та Біології*. 2020. № 2 (72). С. 36-39. (Дисертантом проведено огляд літератури, аналіз захворюваності та поширеності зобної патології в Полтавській області та Україні, статистична обробка результатів, створення математичної прогнозної моделі, обґрунтування висновків).

10. Городинська О. Ю. Сучасний погляд на проблему гіпотиреозу. «Здобутки клінічної та експериментальної медицини» (присвячена пам'яті ректора, члена-кореспондента НАМН України, професора Леоніда Якимовича Ковальчука): матеріали підсумкової науково-практичної конференції, Тернопіль, 17 червня 2015 р. Тернопіль, 2015. С. 14-18.

11. Gorodinskaya O. Y., Bobyrova L. E. The influence of iodine deficiency on the development of thyroid pathology in the Poltava region and measures for its prevention. *«Genom-czlowiek-swiat-zagrozenia», III Ogolnopolska konferencja naukowo-szkoleniowa, medycyna presonalizowana, Lublin, 23-25 listopada 2016.* Lublin, 2016. P. 136-137. (Дисертантом проведено огляд літератури, аналіз захворюваності та поширеності зобної патології в Полтавській області та Україні, статистична обробка результатів, обґрунтування висновків).

12. Городинська О. Ю., Бобирьова Л. Є. Рівень прозапальних цитокінів у хворих на гіпотиреоз, ІХС та при поєднаній патології. *Медицина наука – 2018: матеріали Всеукраїнської науково-практичної конференції молодих учених, Полтава, 16 листопада 2018 р.* Полтава, 2018. С. 16. (Дисертантом здійснено набір матеріалу, проведено статистичний аналіз, узагальнення результатів та підготовлено тези до друку).

13. Bobyrova L., Horodynska O. Features of the myocardium remodeling in patients with hypothyroidism, coronary heart disease and provided comorbidity. *Тези доповідей ІХ з'їзду ендокринологів України, що присвячений 100-річному ювілею ДУ "Інститут проблем ендокринної патології ім В.Я. Данилевського НАМН України", Харків, 19-22 листопада 2019 р.* Харків, 2019. С. 63-64. (Дисертантом здійснено набір матеріалу, проведено статистичний аналіз, узагальнення результатів та підготовлено тези до друку).

14. Городинська О. Ю. Тригерні фактори розвитку кардіоміопатії при гіпофункції щитоподібної залози. *"Сучасні аспекти вільнорадикальної патології в експериментальній та клінічній медицині", присвяченою 70-річчю з дня народження професора В.М. Бобирьова: матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю, Полтава, 7-8 травня 2020 р.* Полтава, 2020. С. 49-51.

15. Horodynska O. The effect of decrease of the thyroid function on the condition of the cardiovascular system. *«SCIENCE, SOCIETY, EDUCATION: TOPICAL ISSUES AND DEVELOPMENT PROSPECTS», матеріали ІХ міжнародної науково-практичної конференції, Харків, 2-4 серпня 2020 р.* Харків, 2020. С. 52-56.

## АНОТАЦІЯ

**Городинська О.Ю. Особливості діагностики та клінічного перебігу гіпотиреозу в поєднанні з ішемічною хворобою серця за використанням розробленої математичної моделі гіпотиреоїдного серця. – На правах рукопису.**

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук, за спеціальністю 14.01.14 – ендокринологія. – Державна установа «Інститут проблем ендокринної патології ім. В. Я. Данилевського НАМН України», Харків, 2021.

Дисертація присвячена вивченню особливостей діагностики та клінічного перебігу гіпотиреозу в поєднанні з ішемічною хворобою серця за використанням розробленої математичної моделі гіпотиреоїдного серця.

Зниження функціональної активності щитоподібної залози призводить до змін вегетативної нервової системи, ліпідного обміну, напруження роботи регіонарної та центральної гемодинаміки, ремоделювання міокарда, які не ідентичні атеросклеротичним порушенням та потенціюють прояви серцевої недостатності.

У хворих на гіпотиреоз відмічається потовщення стінок міокарда лівого шлуночка, що доводить специфічність змін геометрії серця у бік розвитку ексцентричної гіпертрофії, що можна вважати маркером «гіпотиреоїдного» серця, вираженість якого може визначати ступінь тяжкості гіпотиреозу. На підставі багатофакторного аналізу відібрано ознаки (індекс маси тіла, рівень загального холестерину, фракція викиду, товщина міжшлуночкової перетинки, індексу маса міокарда лівого шлуночка, індекс Кердо), які дозволили створити прогностичну діагностичну математичну модель гіпотиреоїдної кардіоміопатії.

*Ключові слова:* щитоподібна залоза, йоддефіцит, гіпотиреоз, ішемічна хвороба серця, гіпотиреоїдна кардіоміопатія.

## АННОТАЦІЯ

**Городинская Е.Ю. Особенности диагностики и клинического течения гипотиреоза в сочетании с ишемической болезнью сердца с использованием разработанной математической модели гипотиреоидного сердца. – На правах рукописи.**

Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.14 – эндокринология. – Государственное учреждение «Институт проблем эндокринной патологии им. В. Я. Данилевского НАМН Украины», Харьков, 2021.

Диссертация посвящена изучению особенностей диагностики и клинического течения гипотиреоза в сочетании с ишемической болезнью сердца с использованием разработанной математической модели гипотиреоидного сердца.

Снижение функциональной активности щитовидной железы приводит к изменениям вегетативной нервной системы, липидного обмена, напряжению работы регионарной и центральной гемодинамики, ремоделирования миокарда, которые не идентичны атеросклеротическим нарушениям и потенцируют проявления сердечной недостаточности.

У больных гипотиреозом отмечается утолщение стенок миокарда левого желудочка, что доказывает специфичность изменений геометрии сердца в сторону развития эксцентрической гипертрофии, что можно считать маркером «гипотиреоидного» сердца, выраженность которого определяет степень тяжести гипотиреоза. На основании многофакторного анализа отобраны признаки (индекс массы тела, уровень общего холестерина, фракция выброса, толщина межжелудочковой перегородки, индекса масса миокарда левого желудочка, индекс Кердо), которые позволили создать прогностическую диагностическую математическую модель гипотиреоидной кардиомиопатии.

*Ключевые слова:* щитовидная железа, йоддефицит, гипотиреоз, ишемическая болезнь сердца, гипотиреоидная кардиомиопатия.

## SUMMARY

**Horodynska O.Yu. Features of diagnosis and clinical course of hypothyroidism in combination with coronary heart disease using the developed mathematical model of hypothyroid heart. – The manuscript.**

Dissertation for the degree of candidate of medical Sciences in the specialty 14.01.14 – endocrinology. – State institution «Institute of problem of endocrine pathology V. Y. Danilevsky NAMS of Ukraine», Kharkiv, 2021.

The thesis is devoted to the study of the peculiarities of diagnosis and clinical course of hypothyroidism in combination with coronary heart disease using the developed mathematical model of hypothyroid heart.

A total of 215 people were involved in the thesis, who were divided into 3 groups: I – patients with hypothyroidism, II – patients with coronary heart disease, III – patients with combined pathology, each of which in turn was divided into two groups. depending on the age of patients and the duration of the disease.

The patient examination program included a comprehensive study of the structural and functional state of the thyroid gland and cardiovascular system, and included physical, anthropometric measurements, general clinical examination, as well as special laboratory and instrumental research methods. To assess the functional-adaptive state of the cardiovascular system, the Kerdo index, adaptive potential and circulatory economy were determined.

Estimating the prevalence of thyroid disease in the Poltava region and in Ukraine in general, it should be noted that over the past 30 years not only increased the amount of thyroid pathology in general, but has changed and its structure, due to the environmental conditions of the region: the proportion of hypothyroidism in the Poltava region increased 4,9 times, while in Ukraine – 5,3. The share of coronary heart disease in Poltava region for 10 years has increased 1,27 times, and in Ukraine – 1,4 times. Interpreting our prognostic model of the prevalence of hypothyroidism in Poltava region, we have that with a probability of 95,6 % ( $R = 0,9555$ ) this pathology can increase from 2013 to 2019 almost twice and will fluctuate (interval forecast) in the range from 5220 to 5853 per 100 thousand population, and in Ukraine – this figure will fluctuate (interval forecast) in the range from 111471,6 to 136034,6 per 100 thousand population with a probability of 90,1 % ( $R = 0,9097$ ). Comparing the indicators for 2017, it was found that the created mathematical model is reliable. This allows you to predict the growth rate of incidence of hypothyroidism, further disability population, the economic costs of treatment and prevention programs planning this disease.

Comparing the prevalence of hypothyroidism and coronary heart disease, there is an increase in these nosologies over the years as in Poltava region, due to environmental differences in the region: moderate absolute and relative iodine deficiency, increased fluoride content.



Analyzing the clinical course of the disease in the group of patients with hypothyroidism, reviewing the symptoms that characterize the decrease in thyroid function, patients noted complaints of general weakness, fatigue, drowsiness, memory, dry skin, nail weakness, table loss; feeling of "lump" in the throat, discomfort in the thyroid. In the clinical picture of coronary heart disease at diagnosis draw attention to the symptoms characterized by depressive pain in the heart, exacerbated by exercise, increased blood pressure. Clinical symptoms in terms of comorbidity in patients with hypothyroidism combined CHD combined symptoms of hypothyroidism and coronary artery disease, but dominated by complaints associated with decreased thyroid function, symptoms of mental fatigue (loss of memory, drowsiness, emotional exhaustion), decreased physical performance, shortness of breath.

As a result of a study of the effect of thyroid hormones on the level of lipid metabolism, it was found that a decrease in thyroid function significantly increases the level of total cholesterol, triglycerides and low-density lipoproteins. This fact is confirmed by direct correlations between the level of TSH and total cholesterol ( $r = +0,49$ ) and between the level of TSH and low-density lipoproteins ( $r = +0,42$ ) in patients with hypothyroidism. In the group of patients with combined pathology there was a significant increase in total cholesterol levels to  $6,8 \pm 2,1$  ( $p < 0,05$ ) and TG  $2,51 \pm 2,29$  ( $p < 0,05$ ) compared with other groups that indicates more pronounced manifestations of dyslipidemia under conditions of comorbidity. Describing chronic systemic inflammation in conditions associated pathology observed a significant increase in interleukin-8 –  $(7,66 \pm 2,18)$  pg/ml ( $p < 0,05$ ).

Decreased functional activity of the thyroid gland leads to changes in the autonomic nervous system, lipid metabolism, stress of regional and central hemodynamics, myocardial remodeling, which are not identical atherosclerotic disorders and potentiate the manifestations of heart failure.

In patients with hypothyroidism, indicators of diastolic and systolic heart function according to echocardiography indicate a violation of central hemodynamics. In patients with hypothyroidism and in combination with coronary heart disease there is a thickening of the walls of the left ventricular myocardium, which leads to changes in the geometry of the heart in the direction of eccentric hypertrophy, which can be considered a marker of "hypothyroid" heart. For the group of patients older than 50 years is characterized by an increase in the number of eccentric hypertrophy of the left ventricular myocardium by 11 %, and in the group of patients with a longer course of the disease, this figure increased by 9,9 %. On the basis of the received data the scheme of development of a hypothyroid cardiomyopathy is created.

Based on multifactor analysis, the following features were selected: body mass index, total cholesterol level, ejection fraction, interventricular septal thickness, left ventricular myocardial mass, Kerdo index, which allowed to create a prognostic diagnostic mathematical model of hypothyroid cardiomyopathy. The coefficient of determination  $R = 0,8355$  indicates that 83,5 % of the input data correspond to a given regression and indicates a high level of adequacy of the estimated model to statistical

data. Taking into account the obtained data, we have developed an algorithm for the diagnosis of hypothyroid cardiomyopathy.

*Key words:* thyroid gland, iodine deficiency, hypothyroidism, coronary heart disease, hypothyroid cardiomyopathy.

## ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СКОРОЧЕНЬ ТА ТЕРМІНІВ

АП	– адаптаційний потенціал;
АтТПО	– антитіла до тиреоїдної пероксидази;
ВТС ЛШ	– відносна товщина стінки лівого шлуночка;
ЗХС	– загальний холестерин;
ЗСЛШ	– задня стінка лівого шлуночка;
ІК	– індекс Кердо;
ІММ ЛШ	– індекс маси міокарда лівого шлуночка;
ІМТ	– індекс маси тіла;
ІХС	– ішемічна хвороба серця;
КЕК	– коефіцієнт економізації кровообігу;
ЛПВЩ	– ліпопротеїди високої щільності;
ЛПНЩ	– ліпопротеїди низької щільності;
МШП	– міжшлуночкова перетинка;
ММЛШ	– маса міокарда лівого шлуночка;
ССС	– серцево-судинна система;
Т3в	– трийодтиронін вільний;
Т4в	– тироксин вільний;
ТГ	– тригліцериди;
ТІ	– тиреоїдний індекс;
ТТГ	– тиреотропний гормон;
ФВ	– фракція викиду;
ЩЗ	– щитоподібна залоза;
ХС	– холестерин.