НАЦІОНАЛЬНА АКАДЕМІЯ МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ

**Державна установа «Нацiональний iнститут терапії iменi Л. Т. Малої Національної академії медичних наук України»**

На правах рукопису

**Пліговка Вікторія Миколаївна**

УДК: 616.12-008.331.1-085:616-056.52:616.441-002.64

ОПТИМІЗАЦІЯ ДІАГНОСТИКИ ТА ТЕРАПЕВТИЧНОЇ КОРЕКЦІЇ ХВОРИХ НА ГІПЕРТОНИЧНУ ХВОРОБУ, ОЖИРІННЯ З АУТОІМУННИМ ТИРЕОЇДИТОМ

14.01.02 – внутрішні хвороби

**Дисертація**

на здобуття наукового ступеня

кандидата медичних наук

Науковий керівник:

Фадєєнко Галина Дмитрівна

доктор медичних наук, професор

Харків– 2016

**ЗМІСТ**

|  |  |
| --- | --- |
| ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ, ОДИНИЦЬ, СКОРОЧЕНЬ ТА ТЕРМІНІВ | 4 |
| ВСТУП | 6 |
| РОЗДІЛ I | 13 |
| ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ | 13 |
| РОЗДІЛ II | 32 |
| МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ | 32 |
| РОЗДІЛ III | 39 |
| КЛІНІКО-ФУНКЦІОНАЛЬНІ ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕБІГУ ГІПЕРТОНІЧНОЇ ХВОРОБИ В ПОЄДНАННІ З ОЖИРІННЯМ ТА АУТОІМУННИМ ТІРЕОІДИТОМ ЗАЛЕЖНО ВІД ФУНКЦІЇ ЩИТОВИДНОЇ ЗАЛОЗИ | 39 |
| 3.1. Характеристика клінічних симптомів | 39 |
| 3.2. Особливості метаболічних змін у хворих ГХ у поєднанні з ожирінням та АІТ в залежності від тиреоїдної дисфункції | 46 |
| 3.2.1. Дослідження вуглеводного обміну | 46 |
| 3.2.2. Дослідження ліпідного обміну | 50 |
| 3.2.3. Дослідження пуринового обміну | 52 |
| 3.2.4. Дослідження показників неспецифічного системного запалення | 53 |
| 3.3. Оцінка особливостей гормональних та метаболічних змін у хворих ГХ в поєднанні з ожирінням та АІТ з різною тиреоїдною дисфункцією в залежності від статі | 56 |
| 3.4. Зміни показників інструментального обстеження хворих із ГХ, ожирінням та АІТ залежно від тиреоїдного статусу | 62 |
| 3.4.1. Характеристика показників УЗД ЩЗ | 62 |
| 3.4.2. Характеристика змін показників ЕхоКГ | 63 |
| 3.4.3. Характеристика змін показників ТКІМ ЗСА | 68 |
| 3.4.4. Взаємозв’язок змін ТКІМ ЗСА з показниками ліпідного обміну у хворих із ГХ, ожирінням та АІТ залежно від тиреоїдної дисфункції | 70 |
| РОЗДІЛ IV | 77 |
| ОЦІНКА ЕФЕКТИВНОСТІ ЗАМІСНОЇ ТЕРАПІЇ СУБКЛІНІЧНОГО ГІПОТИРЕОЗУ У ХВОРИХ НА ГІПЕРТОНІЧНУ ХВОРОБУ, ОЖИРІННЯ ТА АІТ | 77 |
| 4.1. Групи хворих з ГХ, ожирінням та АІТ із СГ залежно від способу лікування | 77 |
| 4.2. Результати лікування хворих із ГХ, ожирінням та АІТ із СГ | 79 |
| 4.3. Додаткове дослідження ефективності ЗГТ у хворих із ГХ, ожирінням та АІТ з СГ | 85 |
| 4.4. Розробка моделі доцільності проведення ЗГТ у хворих із ГХ, ожирінням та АІТ із СГ з урахуванням рівня ТТГ та ТКІМ ЗСА | 95 |
| РОЗДІЛ V | 102 |
| АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ | 102 |
| ВИСНОВКИ | 112 |
| СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ | 115 |

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ, ОДИНИЦЬ, СКОРОЧЕНЬ ТА ТЕРМІНІВ

|  |  |
| --- | --- |
| АБ – | Атеросклеротична бляшка |
| АГ– | Артеріальна гіпертензія |
| АІТ – | Аутоімунний тиреоїдит |
| АО – | Абдомінальне ожиріння |
| АО – | Абдомінальне ожиріння |
| АТ – | Артеріальний тиск |
| АТ-ТПО – | Антитіла до тиропероксидази |
| вчСРП – | Високочутливий С-реактивний протеїн |
| ГХ – | Гіпертонічна хвороба |
| ЕГЛШ – | Ексцентрична гіпертрофія лівого шлуночка |
| ДАТ – | Діастолічний артеріальний тиск |
| ЗГТ – | Замісна гормональна терапія |
| ЗСА – | Загальна сонна артерія |
| ЗХС – | Загальний холестерин |
| ІМТ – | Індекс маси тіла |
| ІР – | Інсулінорезистентність |
| ІХС – | Ішемічна хвороба серця |
| КА – | Коефіцієнт атерогенності |
| КГЛШ – | Концентрична гіпертрофія лівого шлуночка |
| КДО – | Кінцевий діастолічний об’єм |
| КДР – | Кінцевий діастолічний розмір |
| КІМ – | Комплекс інтима-медіа |
| КСО – | Кінцевий систолічний об’єм |
| КСР – | Кінцевий систолічний розмір |
| ЛПВЩ – | Ліпопротеїни високої щільності |
| ЛПДНЩ – | Ліпопротеїни дуже низької щільності |
| ЛПНЩ – | Ліпопротеїни низької щільності |
| ЛШ – | Лівий шлуночок |
| ММЛШ – | Маса міокарда лівого шлуночка |
| МПГ – | Маніфестний первинний гіпотиреоз |
| ОС – | Об’єм (обхват) стегон |
| ОТ – | Об’єм (обхват) талії |
| ПГТТ – | Пероральний тест толерантності до глюкози |
| СА – | Сонна артерія |
| САТ – | Систолічний артеріальний тиск |
| СГ –  ССЗ – | Субклінічний гіпотиреоз  Серцево-судинні захворювання |
| ССС – | Серцево-судинна система |
| Т4віл – | Вільний тироксин |
| ТГ – | Тригліцериди |
| ТЗСЛШ – | Товщина задньої стінки лівого шлуночка |
| ТКІМ – | Товщина комплексу інтима-медіа |
| ТМШП – | Товщина міжшлуночкової перетинки |
| ТТГ – | Тиреотропний гормон |
| УЗД – | Ультразвукове дослідження |
| ЩЗ – | Щитовидна залоза |
| НОМА-IR | Індекс інсулінорезистентності |

**ВСТУП**

**Актуальність теми**. Епідеміологічні дослідження, проведені в останні роки показали широке розповсюдження АГ, захворювань ендокринної системи, насамперед ЦД та ЩЗ, найчастішою формою порушення функції якої є розвиток гіпотиреозу, постійне збільшення хворих з ожирінням та СС захворюваннями, особливо атеросклеротичного генезу [Hak A. E., 2000, Hollowell J. G., 2002].

Поєднання цих захворювань значно прискорює патогенетичні зміни, що відбуваються в організмі, сприяє прогресуванню кожної хвороби, значно підвищує ризик СС ускладнень, негативно впливає на перебіг захворювань та прогноз. Пацієнти з коморбідністю АГ, ожирінням та ендокринною патологією, зокрема ЩЗ, вважаються пацієнтами високого кардіоваскулярного ризику, тому питання ранньої діагностики та лікування таких хворих є дуже актуальними.

Особливе значення для клініцистів становлять не тільки пацієнти, які вже мають наявні клінічні ознаки захворювання, а й такі, у яких порушення відбуваються на доклінічній стадії з мінімальними симптомами. Зростання кількості хворих із недодіагностованими формами захворювань, поєднання різноманітних порушень, які відбуваються при коморбідності патологій, потребують покращення діагностики задля своєчасного проведення та підвищення якості лікування таких пацієнтів.

Хоча гіпотиреоз був визначений фактором ризику атеросклерозу та ІХС ще в 1938 році C. Smyth та A. Arbor, тривалий час, зокрема й у вітчизняній медицині, цьому аспекту не надавалося відповідної уваги [Паньків В. І., 2006].

Виявлення нових факторів ризику розвитку атеросклерозу, розробка методів їх профілактики та лікування є одними з пріоритетних завдань сучасної кардіології. Повною мірою цим вимогам відповідає дослідження впливу на атерогенез СГ, який найчастіше є наслідком АІТ, можливість своєчасної діагностики та попередження розвитку захворювання [Паньків В.І., 2011].

Метаболічні зміни, що відбуваються в організмі при тиреоїдній дисфункції, зокрема при гіпотиреозі, стосуються всіх видів обміну та мають певну специфічність відповідно до функціонального стану ЩЗ. Доведено, що рівень Т4 є основним фактором, що визначає вміст ХС у сироватці крові [Fabbrini E., 2012], причому все більше вчених доходять висновку, що навіть за умов СГ вже мають місце суттєві атерогенні зміни.

Вважається, що гіпотиреоз є більш вагомим чинником СС ризику, ніж ЦД, тютюнопаління, дисліпідемія чи АГ [Duntas L. H., 2007].

За даними Роттердамського дослідження, наявність гіперхолестеринемії вже може вважатися показанням для обстеження функції ЩЗ [Hak A. E., 2000].

Процес ремоделювання ССС при гіпотиреозі надзвичайно складний, оскільки всі визначаючі його фактори взаємодіють між собою і кінцевий результат у різних пацієнтів значно варіює. В останні роки збільшилась кількість доказових даних про те, що важлива роль у визначенні атеросклерозу, в тому числі безсимптомного, належить оцінці КІМ СА [Knapp M., 2013].

ТКІМ є сонографічним маркером раннього атеросклеротичного ураження судинної стінки і не тільки відображує місцеві зміни СА, але й свідчить про розповсюдження атеросклерозу та формування АБ [Razvi S., 2012].

На сьогодні інформативним методом визначення структури АБ і стану їх поверхні вважається УЗД. Триплексне сканування поєднує отримання зображення у В-режимі, кольорової картограми та спектрального аналізу. Основні переваги дуплексного і триплексного сканування – можливість виявити навіть невеликі АБ, виявити їх локалізацію і протяжність, відсоток стенозу артерії, морфологію, стан поверхні, наявність ускладнень (крововиливи, наявність виразок, розпад), тромбогенність, ембологенність і патологічну звивистость СА [Подзолков А. В., 2010].

Однак у визначенні патогенетичних механізмів розвитку атеросклерозу при гіпотиреозі, особливо СГ, залишаються невивченими питання, пов’язані з відмінностями перебігу атеросклерозу, змінами ТКІМ та формування АБ залежно від тяжкості гіпотиреозу та його тривалості.

Особливої уваги потребують питання своєчасного проведення ЗГТ у пацієнтів із СГ, визначення чітких критеріїв необхідності її початку задля отримання терапевтичних результатів, гальмування розвитку атеросклерозу та покращення стану ССС.

У пацієнтів із коморбідним перебігом ГХ, гіпотиреозу та ожиріння, які вважаються пацієнтами високого ризику СС ускладнень, погіршується перебіг усіх захворювань, зростає швидкість формування ускладнень, насамперед розвитку дисліпідемії та атеросклеротичного ураження ССС. Тому визначення особливостей їх перебігу при різних проявах тиреоїдної недостатності є дуже важливим завданням, вирішення якого давало б змогу покращити лікування завдяки своєчасному призначенню ЗГТ, впливу на процес атерогенезу, мати попереджувальне значення, тобто впливати на вторинну профілактику розвитку захворювань.

Особливої уваги потребує чітке визначення критеріїв необхідності початку ЗГТ у хворих із ГХ, ожирінням та СГ, додаткове призначення якої гальмувало б прогресування атеросклерозу та підвищувало б ефективність традиційної терапії.

**Зв'язок** **роботи** **з** **науковими** **програмами,** **планами,** **темами.** Дисертаційна робота виконана в ГУ «Національний інститут терапії ім. Л. Т. Малої НАМН України» у відділі популяційних досліджень, є фрагментом науково-дослідної роботи на тему «Оцінка коморбідності у хворих високого кардіоваскулярного ризику та розробка шляхів рекомендацій корекції факторів ризику у цієї категорії хворих», держреєстрація № 0110U001062. Здобувач приймала участь у проведенні відбору тематичних хворих, інтерпретуванні отриманих результатів, написанні наукових праць, впровадженні результатів дослідження у заклади практичної охорони здоров`я.

**Мета і завдання дослідження**. Мета роботи –оптимізація діагностики СС уражень у хворих із ГХ в поєднанні з ожирінням та АІТ із тиреоїдною недостатністю на підставі комплексної оцінки показників метаболічного, гормонального статусу у взаємозв’язку з кардіогемодинамічними та судинними змінами, а також розробка критеріїв проведення ЗГТ для підвищення якості терапії.

Для досягнення даної мети були поставлені наступні завдання:

1. Дослідити клініко-функціональні особливості перебігу ГХ у поєднанні з ожирінням та АІТ при різних проявах тиреоїдної недостатності.

2. Вивчити особливості метаболічного дисбалансу у хворих із ГХ у поєднанні з ожирінням та АІТ при різних проявах тиреоїдної недостатності.

3. Оцінити зміни кардіо-гемодинамічних та структурно-функціональних показників при різних проявах тиреоїдної недостатності у хворих із ГХ, ожирінням та АІТ.

4. Визначити вплив ТТГ на фактори СС ризику при різних проявах тиреоїдної недостатності.

5. Вивчити особливості змін ТКІМ СА при різних проявах тиреоїдної недостатності.

6. Розробити критерії проведення ЗГТ для підвищення якості лікування хворих із ГХ, ожирінням та АІТ із СГ.

**Об’єкт дослідження -** ГХ, ожирінням та АІТ.

**Предмет дослідження** - клінічні особливості перебігу ГХ, ожиріння та

АІТ при різних ступенях зниження функції ЩЗ, антропометричні дані (маса тіла, зріст, ОТ, ОС, ІМТ), показникі САТ, ДАТ, показники ліпідного (ЗХС, ТГ, ЛПВЩ, ЛПДНЩ, ЛПНЩ) вуглеводного обмінів (глюкоза натще, ПТТГ, рівень інсуліну, НОМА індекс), урикемії, рівень високочутливого С-реактивного протеїну, структурно-функціонального стану міокарда (КДО, КДР, КСО, КСР, ФВ) та ЩЖ, ТКІМ СА, ТТГ, Т4.

**Методи дослідження**: під час виконання роботи застосовувались антропометричні, загально-клінічні, біохімічні, гормональні, інструментальні, статистичні, математичні методи.

**Наукова новизна одержаних результатів**. Уперше деталізовані особливості змін маркера раннього розвитку атеросклерозу – ТКІМ СА у хворих з ГХ, ожирінням та АІТ залежно від тиреоїдної дисфункції. Доведено, що між рівнем ТТГ та ТКІМ СА існує дуже тісний взаємозв’язок, який виявляється ще на етапах субклінічного перебігу захворювань – атеросклерозу і СГ, що дає можливість покращити їх діагностику ще на ранніх етапах та загальмувати подальше прогресування.

Уперше обумовлений індивідуальний підхід до лікування хворих з ГХ, ожирінням та АІТ із СГ з урахуванням метаболічних порушень, підвищенням рівня ТТГ вище 10 мОД/л та змін ТКІМ з використанням замістної гормональної терапії разом з стандартною.

Визначені критерії доцільності проведення ЗГТ при лікуванні СГ на тлі АІТ у хворих з ГХ та ожирінням, що сприяє зниженню ризику розвитку атеросклерозу. Доведено, що призначення ЗГТ ще на етапах субклінічного розвитку захворювань – СГ та атеросклерозу, приводить до нормалізації не тільки гормональних розладів, але й до зменшення атерогенних факторів до цільових рівнів, що значно покращує перебіг захворювання та зменшує ризик СС ускладнень.

Уперше розроблена модель призначення ЗГТ L-тироксином в індівідуально подібранних дозах при лікуванні хворих з ГХ, ожирінням та АІТ із СГ задля покращання результатів лікування та гальмування розвитку атеросклеротичного процесу.

Наукова новизна отриманих результатів підтверджена патентом України на корисну модель «Спосіб визначення тяжкості субклінічного гіпотиреозу на фоні аутоїмунного тиреоїдиту у пацієнтів з вісцеральним ожирінням та гіпертонічною хворобою» №96892, UA, МПК (2015.01) А 61 В 5/00 від 25.02.2015, Бюл. № 4.

**Практичне значення одержаних результатів.** Оцінка ризику розвитку СС ускладнень у хворих з ГХ, ожирінням та АІТ з урахуванням стану ТКІМ СА та підвищенням рівня ТТГ дає змогу лікарю-практику ще на доклінічній стадії розвитку захворювань визначити чіткі індивідуальні прогностичні маркери перебігу атеросклерозу і тиреоїдної дисфункції та своєчасно призначити ЗГТ для гальмування цих порушень.

Скринінгове дослідження показників тиреоїдної функції, метаболічного статусу, кардіогемодинамічних порушень, ТКІМ СА у хворих з ГХ, ожирінням та АІТ, що належать до високого кардіоваскулярного ризику, поліпшує діагностику доклінічних стадій захворювань, дає можливість підвищити якість лікування з метою запобігання прогресування хвороби, формування СС ускладнень та зменшення СС ризику.

Запропоновані критерії для своєчасного призначення ЗГТ у хворих з ГХ, ожирінням та АІТ ще на стадії СГ, які визначаються певними змінами ТКІМ СА та ТТГ, сприяють покращанню ефективності лікування, призводять до гальмування атеросклеротичного процесу і формування СС ускладнень.

Результати роботи впроваджено в практичну роботу терапевтичних та кардіологічних відділень лікувальних закладів: відділу гіпертензій та захворювань нирок ДУ «Національний інститут терапії ім. Л.Т. Малої НАМН України», Закарпатського обласного клінічного кардіологічного диспансеру, КЗ «Херсонський обласний кардіологічний диспансер», Боровської ЦРЛ, Ізюмскої ЦРЛ.

**Особистий внесок здобувача**. Здобувачем виконано клінічний етап роботи, який включав відбір хворих на підставі критеріїв включення, динамічне спостереження, аналіз лабораторних та інструментальних результатів обстеження. Власноруч здобувачем сформовано комп`ютерну базу даних, оформлено журнал обліку лабораторних та інструментальних досліджень. На підставі отриманих результатів сформульовано висновки та розроблено практичні рекомендації.

**Апробація результатів дисертації**. Результати роботи представлені та обговорені на науково-практичних конференціях: науково-практична конференція з міжнародною участю «Щорічні терапевтичні читання: Лікувально-діагностичні технології сучасної терапії», м. Харків (25–26 квітня 2013 р.); XIV Національний конгрес кардіологів України, м. Київ (18–20 вересня 2013 р.); науково-практична конференція з міжнародною участю «Загальнотерапевтична практика: нові технології та міждисциплінарні питання», м. Харків (7 листопада 2013 р.); науково-практична конференція молодих вчених «Медицина XXI століття», присвячена 90-річчю ХМАПО, м. Харків (27 листопада 2013 р.) (здобувачем отримано диплом за найкращу усну доповідь), науково-практична конференція з міжнародною участю «Досягнення та перспективи експериментальної і клінічної ендокринології» м. Харків (13–14 березня 2014 р.), науково-практична конференція з участю міжнародних спеціалістів, присвячена дню науки «Внесок молодих вчених і спеціалістів у розвиток медичної науки і практики: нові перспективи», м. Харків, (15 травня 2015 р.).

**Публікації.** Основні положення дисертаційної роботи висвітлені у 18 наукових працях, серед них 5 статей у виданнях, рекомендованих МОН України, 3 одноосібних роботи, 1 робота – в закордонном виданні, 5 статей - в інших виданнях, отримано 1 деклараційній патент України на корисну модель, 11 тез в матеріалах вітчизняних та закордонних конференцій.

**РОЗДІЛ I**

**ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ**

Аналіз офіційних статистичних даних МОЗ України стосовно поширеності та захворюваності дорослого й дитячого населення на патологію ЩЗ за останні 10 років – із 2000 по 2009 рік вказує на значну поширеність ендокринних захворювань. За цими критеріями патологія ендокринної системи посідає одне з провідних місць у структурі загальної захворюваності населення. В Україні відзначається зростання числа хворих на різні ендокринопатії, найбільш поширені серед них – цукровий діабет (ЦД) та захворювання ЩЗ. Привертає увагу те, що провідними захворюваннями є дифузний еутиреоїдний зоб та ЦД. А якщо врахувати той факт, що до захворювань ЩЗ також належать тиреотоксикоз, гіпотиреоз, тиреоїдити та рак цієї залози, то можна стверджувати, що захворювання ЩЗ становлять майже половину від усіх ендокринопатій [39, 40].

Система охорони здоров'я, зокрема України, націлена в першу чергу на лікування вже виявлених і функціонально значущих захворювань ЩЗ, і не в змозі оцінити дійсні масштаби цієї патології. Тільки національні проекти, що охоплювали б всі категорії населення з проведенням комплексних лабораторно-інструментальних досліджень, дозволили б отримати реальні результати.

Так, на конференції, яка відбулась в м. Харкові на базі ДУ «Інститут проблем ендокринної патології ім. В.Я. Данилевського НАМН України» ще восени 2006 р., директор інституту Ю.І. Караченцев, говорив про проблеми, пов’язані з відсутністю скринінгу йододефициту та необхідність обов'язкового гормонального обстеження і проведення раннього скринінгу ендокринної патології. Люди не знають про своє захворювання, і лікарі буквально щодня стикаються з вже запущеними випадками хвороби.

В останній час активно вивчається роль тиреоїдної дисфункції ЩЗ різної виразності (при субклінічних і маніфестних стадіях, гіпер- та гіпотиреозі) в розвитку та прогресуванні процесів атерогенезу, АГ, порушеннях серцевого ритму, серцевої недостатності (СН), ІХС.

Метаболічні порушення та СС зміни відбуваються незалежно від типу гіпотиреозу (субклінічного або маніфестного) та ступеня його тяжкості. Встановлено, що СГ виявляється у кожного 6-го хворого з метаболічним синдромом (МС) серед осіб похилого віку та сприяє розвитку та прогресуванню ІХС [48].

Багато людей не знають про наявність у них патології ЩЗ, оскільки більшість ознак і симптомів дисфункції ЩЗ є неспецифічними. 28 березня 2006 р. за № 175/23 підписано спільний наказ МОЗ та НАМН України «Про удосконалення організації надання ендокринологічної допомоги населенню України» з метою координації організаційно-методичної, науково-практичної та лікувально-консультативної роботи в закладах охорони здоров'я ендокринологічного профілю», та реалізації права громадян України на кваліфіковану медичну допомогу, збереження працездатності населення і збільшення тривалості життя. Відповідно до Постанови Кабінету Міністрів України № 1418 від 26 вересня 2002 р. «Про затвердження Державної програми профілактики йодної недостатності у населення на 2002–2005 роки» здійснюється моніторинг йодного забезпечення населення, реалізується план профілактичних заходів*.*

Поняття СГ особливо поширилось протягом останніх десятиріч. Основним чинником для цього стало впровадження високочутливого метода визначення рівня тиреотропного гормону (ТТГ) і вільної фракції тироксину (Т4віл) [60, 82].

Під СГ розуміють проміжний стан між нормою та маніфестним первинним гіпотиреозом (МПГ). При СГ відбувається зниження рівнів тиреоїдних гормонів у певних межах, коли визначається нормальний рівень Т4віл у поєднанні з підвищенням ТТГ [59].

Верифікація СГ будується на визначенні змін концентрації ТТГ у сироватці крові пацієнта по відношенню до встановлених та рекомендованих показників 0,45–4,5 мОД/л.

Лабораторні критерії дисфункції ЩЗ представлені в табл. 1.1.

*Таблиця 1.1*

**Лабораторні критерії дісфункції ЩЗ (за Тіцом, 1997 р.)**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Функціональний стан ШЗ | Клінічні прояви | Характеристика гормонального фону | |
| ТТГ  (N=0,4–4,0 ОД/л) | Т4віл  (N=0,58–1,68 нг/дл) |
| Маніфестний гіпотиреоз | Тяжкий  клінічний перебіг, гіперхолестеринемія | Підвищений | Знижений |
| Субклінічний гіпотиреоз | Немає | Підвищений | Норма |
| Еутиреоз | Немає | Норма | Норма |

Слід зазначити, що в останні часи відбувається дискусія щодо визначення верхньої межі ТТГ 2,5 мОД/л, а не 4,5 мОД/л [Baraband G., 2007].

У зв’язку з тим, що рівень ТТГ є найбільш чутливим показником, що відображує функціональний стан ЩЗ, Американські ендокринологічні організації рекомендують його використовувати як універсальний скринінговий показник для діагностики як субклінічних, так і клінічних порушень функції ЩЗ. Згідно з рекомендаціями Американської тиреоїдологічної асоціації 2012 р. за скринінгом патології ЩЗ рекомендується проводити скринінг ТТГ, усім пацієнтам після 35 років кожні 5 років. Американська асоціація клінічних ендокринологів і Американський коледж лікарів-фізіологів рекомендують проводити обов'язковий скринінг усіх жінок старше 50 років, з одним симптомом тиреоїдної патології або більше [127].

Більшість дослідників для підтвердження гіпофункції ЩЗ на субклінічній стадії використовують діапазон ТТГ в межах 5–10 мОД/л. Вважається, що значне підвищення рівня ТТГ (більш 10 мОД/л) свідчить вже про МПГ, навіть якщо рівень Т4віл знаходиться в межах норми [82].

До теперішнього часу дискутується питання стосовно підходів до клінічної значущості СГ, а саме, як слід розцінювати цей стан: тільки як «лабораторний феномен», оскільки будь-які ознаки захворювання майже відсутні, або, все ж таки, під СГ слід розуміти певний патологічний стан, тільки на початковому рівні. Від сприйняття СГ саме як субклінічної стадії захворювання, зокрема МПГ, залежить необхідність лікування, чітке визначення часу, коли потрібно розпочати його та визначення найбільш оптимальних схем терапії.

СГ зустрічається в загальній популяції значно частіше, ніж МПГ. Якщо розповсюдженість МПГ становить 0,3–1,1%, то СГ зустрічається у 1,2–15% населення залежно від віку та статі [58]. Частота СГ збільшується з віком й значно зростає після 60 років. Так, у жінок старше 40 років СГ виявляється в 4,3%, у віці 50–60 років – у 5,9%, а у 60–97 років – у 14,6%. СГ приблизно в 3 рази частіше зустрічається у жінок, ніж у чоловіків. За даними Фрамінгемського дослідження, що охоплювало 892 чоловіків і 1 256 жінок старше 60 років, СГ виявлявся у 126 (5,9%), до того ж у жінок майже в 2 рази частіше (7,7% vs 3,3%) [57].

Найбільш частою причиною СГ є АІТ, іншими можуть бути перенесена операція на ЩЗ або лікування радіоактивним йодом. Симптоми СГ у більшості випадків невиразні, тому проблеми, пов’язані з ранньою діагностикою та лікуванням залишаються в центрі уваги фахівців.

СГ може негативно впливати на стан ССС навіть у осіб без кардіальної патології. За даними деяких дослідників при СГ можливі порушення систолічної та діастолічної функції серця, може виникати зворотня ендотеліальна дисфукція, підвищується периферичний опір, можливі мінімальні структурно-геометрічні зміни серця навіть до розвитку, хоча й невеликого, але статистично значущого, збільшення маси міокарда лівого щлуночка (ММЛШ) [5, 12, 70, 143]. Однак при поєднанні СГ з АГ та ІХС його негативний вплив на внурішньосерцеву, центральну та периферичну гемодинаміку значно посилюється [189, 176].

Це особливо важливо, якщо брати до уваги широку розповсюдженість та соціально-медичну значущість АГ. ЇЇ епідеміологічне значення зростає завдяки тому, що ГХ, як правило, стає ініціатором та індуктором інших СС захворювань (ССЗ), їх раннім предиктором, який ще можливо корегувати [174].

Тому поєднання АГ та СГ заслуговує на велику увагу та ретельне вивчення, особливо з точки зору їх взаємного негативного впливу на прогресування структурно-функціональної перебудови серця, центральної та периферичної гемодинаміки, мікроциркуляторних змін, що в подальшому може призвести до розвитку ІХС та хронічної СН (ХСН) [128].

Важливість своєчасної діагностики СГ пов’язана з високою вірогідністю прогресування захворювання до клінічно маніфестних станів.

Дослідження перебігу СГ у 154 хворих протягом 10 років показало стабільний перебіг захворювання у 57% пацієнтів, у 34% – перехід до маніфестної стадії, у 9% хворих функція ЩЗ нормалізувалась. Перехід до маніфестної стадії становив 2–5% на рік. Встановлено, що найважливішими предикторами прогресування СГ були підвищення рівня антитіл (АТРО, АТТГ, АТ до рецепторів ТТГ) [126].

Автори Роттердамського дослідження (2000 р.), у якому брали участь 1 149 жінок, встановили, що при комбінації збільшення рівня ТТГ з антитілами залишається високий ризик розвитку ССЗ [132].

За даними різних досліджень (Вікгемське, Колорадське, Роттердамське, Фрамінгемське), СГ виявляється у 9,5–17,4% осіб загальної популяції. Частота його виявлення залежить від статі та віку (табл. 1.2).

*Таблиця 1.2*

**Розповсюдженість СГ у загальній популяції залежно від статі та віку**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Дослідження | Частота, % | Вік обстежених |
| Фрамінгемське  (n=2139) | 10,3 | > 60 років |
| Колорадське  (n=25 862) | 9,5 |  |
| Вікгемське  (20 років) | 5,0  8–10  17,4  1–3  6,2 | 18–64 серед жінок  45–74 серед жінок  75 років серед чоловіків  18–65 років серед чоловіків  < 65 років серед чоловіків |
| Роттердамське  (n=1149) | 10,8 | < 60 років |
| NHANES  (n=17 352) | 4,7  2,0  12,0 | > 12 років  30–39 років  70–79 років |

Частіше СГ розвивається у жінок у віці старше 65 років. Вік та супутня патологія часто маскують симптоми СГ. Дані досліджень показують, що СГ часто має безсимптомний перебіг, однак у 30% хворих при ретельному огляді та опитуванні виявляються наступні ознаки: сухість шкіри (у 28% випадків), підвищена втомлюваність (у 18% випадків), м’язові судоми (у 17% випадків), непереносимість холоду (у 15% випадків), набряки повік (у 12% випадків), закрепи (у 8% випадків), осиплість голосу (у 7% випадків), нейром’язові порушення, депресія, зниження рефлексів, коливання артеріального тиску (АТ).

Встановлено, що СГ асоціюється зі збільшенням ССЗ та смертності. За результатами досліджень, що проводились в Норвегії та базувались на аналізі даних 17 311 жінок та 8 002 чоловіків, був встановлений зв’язок між рівнем ТТГ (при його референтних значеннях 0,5–3,5 мОД/л) з СС смертністю [217].

Зокрема, ризик ССЗ збільшується при рівні ТТГ >2,5 мОД/л і асоціюється зі збільшенням ХС ліпопротеїнів низької щільності (ЛПНЩ), тригліцеридів (ТГ), порушеннями функції міокарда та ендотеліальною дисфункцією.

Скринінгова оцінка функціонального стану ЩЗ у пацієнтів із підвищеним рівнем загального ХС (ЗХС) виявила СГ у 10,3%. Встановлено, що збільшення рівня ТТГ на 1 мкОД/мл супроводжується збільшенням ЗХС на 0,09 ммоль/мл.

Зміни ліпідного профілю спостерігаються у 50% хворих на СГ. За даними Базельського дослідження, що проводилось у 66 жінок із рівнем ТТГ 11,7±0,8 мМО/л, призначення ЗГТ з використанням левотироксину натрію (L-тироксину) протягом 48 міс супроводжувалось зниженням показників ЗХС, ХС ЛПНЩ, аполіпопротеїну В і А. Більш значна динаміка відбувалась при рівні ТТГ >12 мОД/л. У дослідженні було встановлено, що ЗГТ при СГ дозволяє зменшити ризик смерті від СС патології на 9–13% [168].

Дисліпідемія та прогресування атеросклерозу є найбільш постійними патологічними ознаками порушень з боку ССС при гіпотиреозі [108].

Внаслідок дефіциту тиреоїдних гормонів відбувається порушення як синтезу, так і деградації ліпідів. При гіпотиреозі сповільнюються процеси окислення ХС, погіршується транспорт, перетворення та виділення атерогенних ліпопротеїдів із жовчю, знижується ліпогенна активність печінки, а також знижується катаболізм ЛПНЩ. Кінцевими наслідками цих порушень є зростання рівня в крові ЗХС, ТГ та ЛПНЩ та дуже низької щільності (ЛПДНЩ), у той час як кількість ліпопротеінів високої щільності (ЛПВЩ) знижується і відповідно знижується співвідношення ЛПВЩ / ЛПНЩ [120].

Доведено, що рівень тироксину є основним фактором, що визначає вміст ХС у сироватці крові, при цьому все більше вчених роблять висновок, що навіть за умов СГ мають місце істотні атерогенні зміни.

У теперішній час активно впроваджуються методи ідентифікації хворих із високим СС ризиком серед безсимптомних пацієнтів з можливими субклінічними ознаками атеросклерозу – це УЗД СА для визначення ТКІМ, виявлення АБ, оцінки судинної реактивності та швидкості розповсюдження пульсової хвилі.

За даними Роттердамського та Базельського досліджень встановлено наявність ознак атеросклерозу аорти та змін ліпідного обміну у жінок із СГ, а також встановлена залежність порушень ендотелійзалежної вазодилатації (ЕЗВД) від рівня ТТГ, та зроблений висновок, що СГ – це фактор ризику атеросклероза аорти та інфаркту міокарда (ІМ) у осіб похилого віку [132 ].

Встановлено зниження ЕЗВД (5,2±1,2%) у 2 рази при рівні ТТГ у межах 4,0–10,0 мОД/л, порівняно з такими в діапазоні 0,4–2,0 мОД/л (ЕЗВД – 11,8±2,7%), що вказує на зменшення судинної реактивності. У ряді досліджень у хворих із СГ продемонстровано збільшення ТКІМ загальної сонної артерії (ЗСА)>0,9 мм порівняно з такими показниками у пацієнтів з еутиреозом. Цей показник вважається фактором ризику і раннім маркером субклінічного ураження органів. За даними дослідження ARIC, збільшення ТКІМ – це предиктор розвитку ішемічного інсульту навіть у пацієнтів без гемодинамічно значущого стенозуа судин [178].

При оцінюванні стану структури і гемодинаміки екстракраніальних відділів СА методом дуплексного сканування у хворих на СГ (середній вік – 60,0±2,52 роки), як і у пацієнтів з маніфестною стадією захворювання, відбувалось ремоделювання судин, яке визначалось їх деформацією, збільшенням ТКІМ (>0,9 мм). Також спостерігалось формування АБ в інтімі внутрішньої СА (ВСА) на різних стадіях їх розвитку (стеноз відповідав 30–75%) у 40% хворих [174].

Метааналіз 10 когортних досліджень (n=55 287) встановив, що при ТТГ>10 мОД/л значно збільшується ризик розвитку ІХС та смерті внаслідок цієї хвороби. Під час дослідження 489 хворих на ІХС, яким проводили коронарографію для визначення характеру та важкості ураження коронарного русла в співвідношенні з рівнем ТТГ, СГ був встановлений у 15,8% жінок та у 6,7% чоловіків (рівень ТТГ був >4,0 мОД/л). Автори дослідження встановили у 38% хворих ураження лівої коронарної артерії, яке відноситься до важких судинних уражень, що визначає поганий прогноз захворювання, тоді як при нормальному рівні ТТГ таке ураження спостерігалось майже в 2 рази менше – у 19,3% хворих. Частота розвитку цього ураження збільшувалась по мірі зростання рівня ТТГ [176].

Іншими дослідниками встановлено, що у хворих з СГ частіше відбувається багатосудинне ураження [183].

Такі дані доводять важливість вивчення проблеми поєднання СГ з ІХС та АГ, необхідність проведення коронарографії в комплексі з визначенням функції ЩЗ задля напрацювання подальшої тактики лікування з метою зменшення СС ризику, покращення перебігу захворювання, підвищення якості та тривалості життя хворих.

У даної когорти пацієнтів терапевтична тактика й дотепер дискутується, у зв’язку з тим, що при лікуванні тиреоїдними гормонами можливе швидке передозування, що обумовлює загострення коронарної недостатності та навіть розвиток некрозів та ІМ у хворих без ІХС в анамнезі та нормальними ангіограмами. Багато фахівців не рекомендують досягати повної компенсації гіпотиреозу, а контроль ефективності лікування за рівнем ТТГ проводити частіше – кожні 4–6 тиж [185].

За даними рандомізованого плацебо-контрольованого дослідження у пацієнтів з СГ встановлено, що проведення ЗГТ покращує роботу ССС при наявності факторів ризику, що регламентує її використання у всіх пацієнтів із СГ при рівні ТТГ>10,0 мОД/л для запобігання розвитку СН та ІХС [180].

Між рівнями ТТГ і Т4віл існує логарифмічна залежність, у зв'язку з чим навіть невелике зниження концентрації Т4віл трансформується в значно більше підвищення рівня ТТГ; таким чином, СГ визначається тоді, коли рівень Т4віл формально знаходиться в межах норми.

Оскільки ПМГ у більшості випадків розвивається внаслідок АІТ, лабораторно можуть визначатися його типові серологічні маркери (антитіла до тиреоглобуліну і пероксидазі тиреоцитів). При вторинному гіпотиреозі (ВГ) знижуються рівні як ТТГ, так і Т4віл. Хоча описані випадки ВГ з нормальним або навіть підвищеним рівнем ТТГ [Lee M.W., 2014].

На сьогоднішній день залишаються невизначеними питання щодо обов’язковості призначення ЗГТ при лікуванні СГ. При цьому приблизно 25–50% пацієнтів з СГ на тлі призначеної ендокринологами терапії L-тироксином відмічають покращення загального самопочуття, пам’яті, спостерігається нормалізація метаболічних параметрів, відмічається зменшення маси тіла, зниження ЗХС, та ХС ЛПНЩ, покращення вуглеводного обміну, зниження внутрішньоочного тиску та нормалізація діастолічного АТ, покращується скоротлива функція міокарда [134].

Існує декілька підходів щодо вирішення питання призначення ЗГТ, зокрема початок проведення ЗГТ, оптимальний режим дозування, проведення моніторингу рівня ТТГ, клінічних та лабораторних досліджень та інш. Згідно з Європейськими рекомендаціями проведення скринінгу ТТГ у популяції, доцільне лише при наявності факторів високого ризику розвитку гіпотиреозу [197]. Також доведена доцільність призначення ЗГТ у хворих із СГ, особливо при стратифікації їх як хворих високого кардіоваскулярного ризику.

Мета ЗГТ це упередження захворювання на ранній його стадії, досягнення лабораторної та клінічної ремісії. Ендотелійзалежні механізми антиатеросклеротичного впливу ЗГТ з використанням L-тироксину полягають у тому, що основні продукти тромбоцитів, макрофагів та гладеньких м’язів можуть зумовити пошкодження ендотелію та сприяти прогресуванню атеросклерозу. Макрофаги та гладком'язові клітини приєднуються до ендотелію за допомогою ліпопротеїнів та адгезивних глікопротеїнів, які знаходяться на його поверхні і мігрують між ендотеліальними клітинами під впливом регуляторних ростових факторів та цитокінів. Окрім того, ендотелій та міоцити можуть містити на своїй поверхні антигени і секретувати хемоатрактанти для лейкоцитів та міоцитів. Окислені ХС ЛПНЩ мають ключові значення в пошкодженні ендотелію, стимулюючи міграцію в субендотеліальний простір та захоплення макрофагами, що веде до утворення пінистих клітин [160].

ЗГТ L-тироксином призводить до зниження рівня окислених ХС ЛПНЩ, може сповільнювати атеросклероз та впливати на різні ланки атеросклеротичного процесу. Крім того, терапія L-тироксином стимулює активність 5-дейодинази другого типу гладком'язових клітин, які забезпечують конверсію Т4 в активний трийодтиронін (Т3), та сприяють релаксації судин.

При лікуванні гіпотиреозу нормалізація основного контрольного параметру – рівня ТТГ – відбувається протягом декількох місяців, тому проведення ЗГТ повинно починатись з малих доз (12,5–25 мкг) та проводитись з послідовним контрольованим збільшенням дози L-тироксину: якщо через 4 міс рівень ТТГ не нормалізувався при регулярному прийомі повної замісної дози L-тироксина, дозу збільшують ще на 12,5–25 мкг. Після нормалізації рівня ТТГ контрольні дослідження в перші декілька років проводять з інтервалом 1 раз на 6 міс, потім 1 раз на рік [61].

Відомо, що без використання ЗГТ 5–15% людей починають хворіти більш важкою формою – МПГ [113].

У той же час, деякі автори вважають, що навіть при СГ використання L-тироксину веде до значного поліпшення ліпідного профілю [115].

Таким чином, у практичній діяльності лікар нерідко вимушений самостійно зважувати користь і ризики використання L-тироксину при СГ. При відмові від лікування у разі СГ рекомендують динамічне спостереження за рівнем ТТГ з інтервалом у 6 міс.

Існує певна категорія хворих, занадто охочих початківців щодо лікування L-тироксином. Найчастіше це жінки пери- і менопаузального періоду, які позитивно відносяться до здатності L-тироксину знижувати масу тіла. Ці хворі часто самостійно різко підвищують дози L-тироксину в прагненні ліквідувати всі негативні симптоми, у тому числі й такі, що не відносяться до власне гіпотиреозу, тільки прийомом L-тироксину. Існує навіть термін, яким характеризують такі випадки – «тироксиноманія», адже саме у цієї категорії жінок вже є передумови до гіпотиреозу, і зловживання L-тироксином може підсилювати остеопороз [93].

При поєднанні коронарної патології і гіпотиреозу ЗГТ терапія   
L-тироксином спочатку проводиться дуже обережно з використанням мінімальних ефективних доз L-тироксину – 0,9 мкг на 1 кг реальної маси тіла, але навіть такі малі дози ЗГТ здатні значно поліпшити гемодинамічні показники за рахунок зменшення периферичного опору і посилення скоротливої функції міокарда [121].

При проведенні ЗГТ важливо пам’ятати, шо застосування L-тироксину підвищує потребу міокарда в кисні, і при важкому атеросклерозі може загостриться перебіг стенокардії. Тому, залежно від стану хворого, у кожному конкретному випадку поєднання ІХС із СГ або МПГ рішення щодо призначення ЗГТ повинно проводитись разом кардіологом та ендокринологом. При цьому на першому етапі може проводитись максимально активна терапія ІХС, аж до використання методів сучасної кардіохірургії, з подальшим доведенням дози L-тироксину до оптимальної, або навпаки, при неможливості проведення сучасного кардіохірургічного лікування, повинна проводитись максимально активна антиангінальна терапія, а доза L-тироксина повинна бути компромісно мінімальною [96].

При гіпотиреозі відбувається підвищення системного судинного опору за рахунок звуження резистентних артеріол, що може призводити до формування вторинної АГ. У таких хворих може бути зворотній перебіг АГ на тлі замісної терапії L-тироксином [136].

Гиперхолестеринемія при СГ не корегується дієтою і статинами, але ефективно зменшується призначенням L-тироксину [158].

Часто клінічними проявами гіпотиреозу є порушення ритму серця, характерною ознакою яких є резистентність до традиційних антиаритмічних препаратів. Депресія, зниження пам'яті, ожиріння, порушення репродуктивної функції – все це може бути проявами гіпотиреозу [108].

Тому питання початку ЗГТ слід вирішувати не тільки за змінами лабораторних критеріїв, а в кожному конкретному випадку, враховуючи різноманіття клінічних проявів захворювання у кожного пацієнта, до нормалізації клінічних і лабораторних показників, щоб запобігти захворюванню на ранній його стадії. Дане положення базується на тому, що близько 25–50% пацієнтів з СГ на тлі терапії L-тироксином відмічають поліпшення самопочуття, і у 5 % пацієнтів із CГ, яким не призначалась ЗГТ, та у яких виявляються антитіла до пероксидази тиреоцитів, щорічно розвивається МПГ [145].

Таким чином, для визначення початку ЗГТ при СГ більшість клініцистів вважає доцільним враховувати кількісні зміни ТТГ і Т4віл, а також наявність антитиреоїдних антитіл. Однак рівень підвищення ТТГ, при якому потрібно починати ЗГТ ще й досі невирішений одностайно. Американські ендокринологи вважають, що рівень ТТГ, який перевищує 5 мОд/л, є прямим приводом до замісної терапії L-тироксином [127].

Дещо іншого підходу додержуються європейські фахівці, вважаючи абсолютним показником до призначення ЗГТ рівень ТТГ 10 мОд/л і вище або 5–10 мОд/л, але за наявності антитиреоїдних антитіл [149].

На особливу увагу щодо визначення часу проведення ЗГТ заслуговують хворі з коморбідною патологією, у яких значно збільшується негативний вплив складних патогенетичних змін на перебіг хвороби, швидкість формування та прогресування ускладнень.

Особливе значення має коморбідність СГ, АГ, ожиріння, гіперліпідемії. Зважаючи на пізню діагностику СГ і АГ, яка значно підвищує ризики розвитку ускладнень АГ, дисліпідемий, атеросклерозу, ІМ, гострого порушення мозкового кровообігу, безпліддя, питання доцільності проведення ЗГТ у таких хворих вважаються дуже актуальними.

У таких пацієнтів у більшості випадків проведення ЗГТ L-тироксином не супроводжується ускладненнями, а ризик смертності від СС патології знижується на 9–13%.

Актуальність зазначеної проблеми – своєчасного лікування СГ – полягає не тільки у зв’язку зі збільшенням патології ЩЗ та АГ, але й з великою кількістю недодіагностованих хворих, занадто пізню діагностику та на можливість додаткового зменшення СС катастроф завдяки проведенню ЗГТ.

Наявність СГ у жінок старше 50 років створює патогенетичні умови для розвитку МС. З урахуванням тісного зв’язку між розвитком СГ та МС у жінок вікової категорії старше 50 років, на теперішній час ще остаточно не вирішено питання про доцільність проведення скринінгового обстеження на ТТГ із метою вирішення питання про необхідність призначення патогенетично обґрунтованої ЗГТ.

Вважається за доцільне першочергово вивчити особливості добового профілю АТ у поєднанні з показниками структурно-функціональних характеристик міокарда, особливості ліпідного та вуглеводного обмінів у хворих із МС та СГ, а після призначати ЗГТ L-тироксином для оптимізації лікування [119].

Таким чином, вивчення тиреоїдної дисфункції і особливо формування СГ, дозволить додатково виявити контингент хворих із можливістю багатофакторного формування високого кардіоваскулярного ризику та оптимізувати підходи до стандартного лікування.

Для ранньої діагностики атеросклерозу недостатньо визначення рівня тільки ЗХС, адже цей показник не завжди змінюється навіть при розвитку ССЗ. Існують набагато інформативніші показники, які вказують на нестабільність бляшки, високий ризик її розриву, запалення і тромбозу в судинах. Наприклад, вміст С-реактивного протеїну (СРП) корелює з ризиком ІМ, відображуючи активність запального процесу в АБ [115].

Гіпотиреоз асоціюється з потовщенням КІМ ЗСА – раннім маркером розвитку атеросклерозу та незалежним предиктором СС катастроф та смерті. У дослідженні Kuopio Ischemic Heart Disease Risk Factor [229], показано зв’язок між ТКІМ та СС катастрофами, виявлено 11% зростання ризику ІМ на кожні 0,1 мм потовщення КІМ ЗСА.

Таким чином, оцінюючи характер структурних змін в АБ, розміщених у місцях, доступних для візуалізації за допомогою УЗД, можна оцінити ступінь системного запалення при атеросклерозі та спрогнозувати судинні ускладнення.

Ремоделювання судинної стінки є складним поліетіологічним процесом, тому можливість впливати на окремі ланки патогенезу дозволяє попередити багато ускладнень атеросклерозу. Визначення КІМ має діагностичне значення для оцінки особливостей ремоделювання та атеросклеротичного ураження судин і практичне значення як предиктора судинних катастроф у пацієнтів на фоні гіпотиреозу.

На сьогодні найбільш інформативним методом дослідження ТКІМ є допплерографія.

Триплексне сканування поєднує отримання зображення у В-режимі, кольорової картограми та спектрального аналізу. Основні переваги дуплексного і триплексного сканування – можливість виявити навіть невеликі АБ, їх локалізацію і протяжність, відсоток стенозу артерії, морфологію, стан поверхні, наявність ускладнень (крововиливи, наявність виразок, розпад), тромбогенність, ембологенність і наявність патологічної звитості СА.

Зміна структури судинної стінки за гіпертрофічним типом може призвести до розвитку атеросклерозу з подальшим формуванням ІХС та/або ішемічного інсульту. Є дані про зв’язок між типом ішемічного інсульту, його локалізацією, розміром вогнища ішемічного ураження та індексом КІМ.

Ультразвукові ознаки потовщення стінок артерій, які вимірюються за допомогою УЗД СА в В-режимі ввійшли до Європейських рекомендацій щодо профілактики, діагностики та лікування ГХ, як одна з характеристик ураження органів-мішеней [].

ТКІМ, яка відображує товщину двох оболонок артеріальних судин, характеризує загальний перебіг атеросклеротичного процесу і чітко корелює їз захворюваністю та смертністю. Тому параметри ТКІМ все частіше використовується для контролю ефективності антиатеросклеротичної терапії і засобів, що зменшують ремоделювання стінки судин.

Останнім часом активно вивчається стан КІМ СА і її взаємозв’язок між судинними катастрофами, оскільки ТКІМ у теперішній час є сонографічним маркером раннього атеросклеротичного ураження судинної стінки і відображає не тільки місцеві зміни СА, але й свідчить про розповсюдження атеросклерозу [].

В останні роки було показано що в основі процесу переходу стабільної АБ у легко раниму (нестабільну) лежить активація запального процесу. Висока запальна реакція характеризується тим, що призводить до колагенолізу фіброзної покришки, в результаті чого вона потоншується і втрачає міцність. Активація запалення при атеросклерозі проявляється як локально, в окремій АБ, так і системно, залучаючи до процесу велику кількість АБ, що призводить до їх пошкодження [].

Сучасні дуплексні ультразвукові системи дозволяють візуалізувати всі екстракраніальні сегменти СА в повздовжньому та поперечному сегменті. За рахунок направлення потоку можна оцінити стан і структуру судинної стінки, ступінь її еластичності, провести вимір ТКІМ, діаметра, рівня біфуркації, виміряти об’єм, конфігурацію, площину просвіту будь-яких внутрішньосудинних утворень, вирахувати гемодинамічну і патогенетичну ступінь стенозу, визначити ембологенність АБ, вирахувати не лише лінійну, але й об’ємну швидкість потоку по артеріям та венам.

При УЗД здорової людини КІМ представляє собою двошарову структуру з прилеглим до просвіту судини гіперехогенного шару і підлеглим гіпоехогенним. Вимір окремих шарів інтима-медії за допомогою сучасних інструментарних технологій не є можливим. При потовщенні КІМ в її зображенні зникає диференціація на шари, з’являється гетерогенність, шорсткість поверхні. Оптимальним є комплексний підхід до описання АБ, що включає класифікацію АБ за щільністю, гомо- чи гетерогенністю, характеристику поверхні бляшки (гладка, щільна, рихла, виразкова). До клінічно значущих змін відносяться виразкуватість поверхні, крововиливи в бляшку і гіпоехогенні («м’які») АБ. Такі типи атером частіше всього асоціюються з симптомами судинно-мозкової недостатності. Наявність гіпоехогенних АБ в СА у пацієнтів зі стабільною стенокардією, незалежно від інших факторів СС ризику, передбачають розвиток коронарних ускладнень [].

Рекомендації Європейського товариства гіпертонії (ESH) та Європейського товариства кардіологів (ESC) 2013 року з АГ при виявленні ураження органів-мішеней визначають в якості верхньої межі норми ТКІМ 0,9 мм. Відповідно до рекомендацій Американського товариства з ехокардіографії (2008 р.) рекомендований індивідуальний підхід до визначення норми з урахуванням статі та віку (табл. 1.3).

*Таблиця 1.3*

**Показники товщини комплексу інтима-медіа з урахуванням віку та статі**

|  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Перцентиль | Вік | | | | | | |
| Чоловіки | | | | | | |
| 25 | 35 | 45 | 55 | 65 | 75 | 85 |
| 25-й | 0,515 | 0,585 | 0,634 | 0,68 | 0,745 | 0,814 | 0,83 |
| 50-й | 0,567 | 0,633 | 0,686 | 0,746 | 0,83 | 0,914 | 0,937 |
| 75-й | 0,633 | 0,682 | 0,756 | 0,837 | 0,921 | 1,028 | 1,208 |
|  | Жінки | | | | | | |
| 25 | 35 | 45 | 55 | 65 | 75 | 85 |
| 25-й | 0,524 | 0,575 | 0,619 | 0,665 | 0,718 | 0,771 | 0,807 |
| 50-й | 0,567 | 0,615 | 0,665 | 0,719 | 0,778 | 0,837 | 0,88 |
| 75-й | 0,612 | 0,66 | 0,713 | 0,776 | 0,852 | 0,921 | 0,935 |

У деяких російських публікаціях було запропоновано використовувати для країн СНГ порогові значення КІМ для чоловіків до 40 років – 0,7 мм, від 40 до 50 років – 0,8 мм, старших за 50 років – 0,9 мм; для жінок до 45 років – 0,7 мм, від 45 до 60 років – 0,8 мм, старших за 60 років – 0,9 мм [Петунина Н.А., 2005].

При діагностичному скануванні КІМ оцінюється в ділянці максимального візуального потовщення. У чоловіків товщина КІМ більше, ніж у жінок. Первинно зміни ТКІМ з’являються в ділянці фізіологічної турбуленції, тобто в біфуркації артерій. Об’єктивними критеріями патоморфологічних змін судин є також зміни діаметра та наявність деформацій у екстракраніальних відділах СА та вертебральних артерій.

Таким чином, УЗД СА дає можливість за розміром і темпом зміни КІМ оцінити динаміку розвитку атеросклерозу, а також ефективність або безуспішність медикаментозного лікування.

Оскільки гіпотиреоз асоціюється з потовщенням КІМ ЗСА, проведення УЗД СА у хворих із СГ надатиме можливість ранньої оцінки розвитку атеросклерозу, що особливо важливо у хворих із коморбідною патологією та високим СС ризиком.

Таким чином, СГ, який виявляється у осіб з АГ, гіперліпідемією, надлишковою масою тіла або ожирінням, слід розглядати, як важливий додатковий фактор СС ризику, який сприяє формуванню кардіоваскулярних ускладнень, погіршує перебіг захворювання. У таких пацієнтів потрібно якомога раніше вирішити питання щодо проведення ЗГТ задля гальмування СС ускладнень, підвищення якості лікування, покращення прогнозу. Необхідно встановити чіткі критерії, за допомогою яких потрібно починати ЗГТ, а також визначити критерії ефективності проведеної терапії.

**РОЗДІЛ II**

**МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ**

*Характеристика хворих, що включені в дослідження.* На базі консультативної поліклініки ДУ «Національний інститут терапії ім. Л. Т. Малої НАМН України» було обстежено 143 хворих із ГХ ІІ стадії, ожирінням та АІТ з різним ступенем тиреоїдної дисфункції.

Критеріями відбору хворих із ГХ були:

1) підвищення АТ у певних межах – не більше 1–2 ступеня;

2) наявність ожиріння абдомінального типу (АО);

3) наявність АІТ, що підтверджувалось медичною документацією та прийомом ЗГТ, а також виявлення у хворих з ГХ та АО характерних для АІТ клінічних, лабораторних та інструментальних ознак.

У дослідження не включали пацієнтів із:

– ЦД І або ІІ типу;

– верифікованою симптоматичною АГ;

– ІМ або гострим порушенням мозкового кровообігу в анамнезі;

– гострою або хронічною нирковою недостатністю (рівнем креатиніну в сироватці крові >200 мкмоль/л);

– захворюванням печінки в стадії декомпенсації (рівнем аспартатамінотрансферази, аланінамінотрансферази в 3 рази вище верхньої межі;

– вагітністю або лактацією;

– СН вище ІІ-Б функціонального класу (ФК) згідно з класифікацією NYHA;

– ревматичними і неревматичними вадами клапанного апарату серця.

Відповідно до встановленої мети були проаналізовані особливості клінічних, метаболічних та серцево-судинних порушень при різному тиреоїдному статусі хворих із ГХ, АО та АІТ. Для цього всі хворі були обстежені за єдиною програмою, яка включала фізикальні, загально-клінічні, біохімічні, гормональні та інструментальні дослідження.

Контрольну групу складали 20 практично здорових осіб, репрезентативних за віком та статтю, які були обстежені за визначеною програмою.

Діагностику ГХ і оцінку сумарного ризику ускладнень у хворих на АГ проводили за критеріями Рекомендацій Європейського товариства з артеріальної гіпертензії (European Society of Hypertension) та Європейського товариства кардіологів (European Society of Cardiology) – ESH / ESC, 2013; Української асоціації кардіологів із профілактики та лікування АГ (2011) з урахуванням класифікацій ступеня АГ (класифікація АГ за рівнем АТ), стадії АГ (класифікація АГ за ураженням органів-мішеней) та ризику АГ (стратифікація ризику для оцінки прогнозу АГ); з урахуванням оновлених рекомендацій Об’єднаного національного комітету США з попередження, виявлення, оцінці та лікування підвищеного АТ (Joint National Committee on Prevention, Evaluation, and Treatment of Hypertension – JNC 8, 2013 р.).

Всі хворі з есенціальною АГ, які були відібрані для дослідження, отримували базову терапію згідно з рекомендаціями щодо лікування ГХ. Антигіпертензивна терапія включала в себе ІАПФ, при недостаньому ефекті – сечогінні або блокатори кальцієвих каналів. 97 пацієнтів (67,83%) на час початку дослідження вже приймали гіпотензивні препарати, за потребою під час дослідження терапія корегувалась. Усім пацієнтам призначалась ліпідознижуюча терапія відповідно до Рекомендацій Української асоціації кардіологів із профілактики та лікуванню АГ (2011).

Верифікацію АІТ проводили за наявністю документального медичного підтвердження, характерних лабораторних та інструментальних критеріїв захворювання. Дисфункцію ЩЗ визначали відповідно до класифікації за Тіцом (1997 р.).

Хворі з ПМГ, які були відібрані до обстеження отримували ЗГТ   
l-тироксином у дозі 25–50 мкг, яка була призначена ендокринологом до початку дослідження.

*Фізикальне дослідження.* Для визначення наявності АО, його ступеня й типу розподілу жирової тканини проводили антропометричні виміри з визначенням показників, запропонованих В.З. Свиридюком: зріст із точністю до 0,001 м, маса тіла з точністю до 0,001 кг, обхват талії (ОТ, м) за допомогою гнучкої стрічки на рівні пупка, обхват стегон (ОС, м) на рівні трохантерів. Для оцінки розподілу жиру в організмі вираховували коефіцієнт ОТ/ОС. АО діагностували при об’ємі талії в чоловіків 102 см і більше, у жінок – 88 см і більше, а також при ОТ/ОС > 0,85 у жінок та > 0,93 у чоловіків. На підставі антропометричних вимірів розраховували індекс маси тіла (ІМТ) та ступінь ожиріння згідно з критеріями International Diabetes Federation (IDF, 2005 p.) на підставі розрахунку ІМТ за формулою Кетле:

ІМТ = маса тіла (кг) / зріст² (м²).

ІМТ у межах 18,5–24,9 кг/м² оцінювали як нормальний, 25–29,9 кг/м² – як надлишкову масу тіла, 30,0–34,9 кг/м² – як ожиріння I ступеня, 35,0–39,9 кг/м² – ожиріння II ступеня, більше 40,0 кг/м² – ожиріння III ступеня.

Вимірювання середнього систолічного (САТ) і діастолічного (ДАТ) тиску визначалось як середньоарифметичне значення після вимірів АТ, проведених тричі з інтервалами 2 хв у стані спокою в сидячому положенні хворого стандартним сфігмоманометром. Частоту серцевих скорочень (ЧСС) визначали безпосередньо після другого вимірювання АТ

*Біохімічні дослідження.* Для визначення біохімічних показників – вмісту в сироватці крові креатиніну, сечовини, глюкози натще та після проведення перорального тесту толерантності до глюкози (ПТТГ) – використовували автоматичний біохімічний аналізатор – фотометр загального призначення Humalyzer 2000 (Німеччина).

ПТТГ виконували за методикою, запропонованою ВОЗ та National Diabetic Group (2005 р.): пацієнти, що досліджувались, зранку натще після визначення рівня глюкози крові, перорально приймали 75 г глюкози у водному розчині. Повторно визначали рівень глюкози через 1 та 2 год. Порушення ГТТ визначали якщо рівень глюкози через 2 год був більше 7,8 ммоль/л та менше 11,0 ммоль/л.

Гіперінсулінемію визначали за рівнем інсуліну, який встановлювали методом імуноферментного аналізу (напівавтоматичний імуноферментний мікропланшетний аналізатор ImmunoChem-2100, США) за допомогою стандартних наборів фірми DRG Diagnostic (Німеччина).

Визначення інсулінорезистентності (ІР) проводилось за допомогою індекса НОМА (Homeostatic Model Assessment) який розраховували за формулою:

НОМА = інсулін (мОд/мл) х глюкоза натще (ммоль/л)/22,5.

При рівні НОМА – IR більше 2,77 діагностували ІР.

Стан ліпідного обміну оцінювали за параметрами розгорнутого ліпідного спектра. Вміст ЗХС та ТГ у сироватці крові визначали ферментативним методом за допомогою імуноферментного аналізатора Humareader № 2106-1709 (Німеччина). Вміст ХС ЛПВЩ досліджували тим же методом після преципітації інших класів ліпопротеїдів. Рівень ХС ЛПНЩ розраховували за формулою W. Т. Fritdwald:

ХС ЛПНЩ = ЗХС-(ХС ЛПВЩ+ТГ/2,2) ммоль/л;

рівень ХС ЛПДНЩ визначали за формулою:

ХС ЛПДНЩ = ЗХС-ХС ЛПВЩ-ХС ЛПНЩ ммоль/л;

коефіцієнт атерогенності (КА) розраховували за формулою А. М. Клімова:

КА = (ЗХС-ХС ЛПВЩ)/ХС ЛПВЩ.

Стан пуринового обміну оцінювали за рівнем сечової кислоти за допомогою колориметричного метода Мюллера-Зейферта на мікроаналізаторі ФП-901 (Labsystem, Фінляндія).

Вміст високочутливого С-реактивного протеїну (вчСРП) визначали імуноферментним методом за допомогою стандартних планшетів ELISA фірми DRG (Німеччина).

*Гормональні дослідження.* Комплексна оцінка функціонального стану ЩЗ включала кількісне визначення в сироватці крові методом твердофазного імуноферментного аналізу концентрації ТТГ з використанням набору реагентів «ТТГ-ІФА», Т4віл за допомогою реагентів «вілТ4-ІФА» та кількісного визначення концентрації аутоантитіл до ТПО (АТ-ТПО) за допомогою реагентів «АТ-ТПО-ІФА».

*Інструментальні дослідження.* Ехокардіографічне (ЕхоКГ) дослідження серця виконували на апараті «Aloka» датчиком з частотою 2,5 МГц у М-модальному і двомірному режимах у стандартних позиціях відповідно до рекомендацій Американського кардіологічного товариства. Визначали розмір висхідної аорти на рівні її клапанів, передньо-задній розмір лівого передсердя (ЛП), товщину міжшлуночкової перетинки (ТМШП) та задньої стінки (ТЗС) лівого шлуночка (ЛШ) у кінці діастоли, кінцево-систолічний (КСР) та кінцево-діастолічний (КДР) розміри ЛШ і фракцію викиду (ФВ) ЛШ.

Масу міокарда лівого шлуночка (ММЛШ) визначали за формулою

Penn Convention []:

ММЛШ=1,04×((КДР+ТЗС+ТМШП)-КДР)-13, 6.

Індекс маси міокарда ЛШ (ІММ ЛШ) розраховували як відношення ММЛШ до площі поверхні тіла (ППТ) та росту в ступені 2,7;

ППТ визначали за формулою Du Bois:

ППТ(м2) = вес (кг)0,425 х рост (см)0,725-139,2

Проведення ЕхоКГ та визначення показників здійснювались згідно з уніфікованими методиками, які викладені в довіднику «Клінічна ехокардіографія» під редакцією Шиллера, Осипова, 2005 р.

УЗД ЩЗ проводилося за стандартною методикою на апараті «Aloka» з визначенням розташування ЩЗ, стуктури її паренхими, розмірів правої і лівої долей та перешийка.

УЗД лівої та правої СА проводилось на апараті «Aloka» згідно з протоколом Американського товариства ехокардіографії [Stein J. H., 2008]. Стандартне вимірювання ТКІМ у ЗСА виконувалось на 1–1,5 см проксимальніше біфуркації по задній за відношенням до випромінюючої поверхні датчика стінці артерії. Умовний норматив для діагностики патологічних змін КІМ в ЗСА становив 1,0 мм. Спочатку проводився один вимір КІМ – середній для правої та лівої ЗСА, в тому випадку, коли величина КІМ не відображала суттєвої патології (КІМ праворуч – 0,5 мм, а КІМ ліворуч – 1,0 мм, КІМ середнє – 0,75 мм, при нормі менше за 0,9 мм), використовували максимальне з двох значень.

Клінічні, антропометричні, лабораторні та інструментальні дослідження проводились двічі: вперше – на етапі включення хворого в дослідження та через 24 тижні спостереження.

*Методи статистичної обробки результатів.* На основі отриманих даних була створена база даних у системі Miсrosoft Exel. Отримані дані обробляли за допомогою пакету аналізу в системі Miсrosoft Exel та пакету комп’ютерних програм Statistica for Windows 5.0 («StatSoft», США) Excel 2003 та програми SPSS 11.0 для Windows ХР 2008 з обрахунком наступних показників: середньої арифметичної величини – M, стандартного відхилення від середньої арифметичної величини – m, коефіцієнту достовірності – р. Відмінність вважали достовірною при р<0,05. Перевірка гіпотез про розходження в групах кількісних показників із нормальним розподіленням значень проводилась за допомогою t-критерію Ст’юдента. Cилу зв’язку між двома змінними визначали за допомогою лінійних кореляцій Пірсона та Спірмена. Кореляцію (r), між двома варіантами встановлювали за наявності прямого сильного (0,7<r<0,99) позитивного статистичного зв’язку, середнього (0,5<r<0,69) позитивного статистичного зв’язку, слабкого (0,2< r <0,49) позитивного статистичного зв’язку.

**РОЗДІЛ III**

**КЛІНІКО-ФУНКЦІОНАЛЬНІ ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕБІГУ ГІПЕРТОНІЧНОЇ ХВОРОБИ В ПОЄДНАННІ З ОЖИРІННЯМ ТА АУТОІМУННИМ ТІРЕОІДИТОМ ЗАЛЕЖНО ВІД ФУНКЦІЇ ЩИТОВИДНОЇ ЗАЛОЗИ**

Зміст розділу присвячений особливостям клінічних, метаболічних та серцево-судинних порушень в залежності від тиреоїдного статусу у хворих ГХ у поєднанні з ожирінням та АІТ.

**3.1. Характеристика клінічних симптомів**

До групи обстеження увійшли 143 хворих з ГХ, ожирінням та АІТ. Серед обстежених пацієнтів було 35 чоловіків (24,48%) та 108 жінок (75,52%), у віці від 49 до 62 років, середній вік чоловіків становив 56,38±3,72, жінок – 51,82±5,44 років. Тривалість ГХ була від 4 до 7 років, у середньому 5,12±1,62 роки. Відповідно до діагностичних критеріїв підвищення АТ хворі з ГХ відповідали ГХ 1–2 ступеня, а саме: було 20 пацієнтів з ГХ II стадії 1-го ступеня (8 чоловіків та 12 жінок) та 123 пацієнта з ГХ II стадії 2-го ступеня (27 чоловіків та 96 жінок) (рис. 3.1.1).

*Рис. 3.1.1. Розподіл хворих залежно від ступеня підвищення АТ*

Рівень середнього САТ становив 164,28±7,54 мм рт. ст., ДАТ – 94,22±5,38 мм рт. ст. Характеристика хворих в залежності від рівня АТ представлена на малюнку (рис. 3.1.2).

*Рис. 3.1.2. Характеристика хворих залежно від рівня АТ*

Обстежені хворі мали ознаки АО, яке характеризувалось збільшенням ОТ, ОС, ОТ/ОС, ІМТ у відповідних межах. Антропометричні показники хворих представлені в таблиці (табл. 3.1.1).

*Таблиця 3.1.1*

**Антропометричні показники хворих з ГХ, ожирінням та АІТ**

**різної статі (M±m)**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Показник | Контроль  (n=20) | Чоловіки  (n=35) | Жінки  (n=108) |
| ОТ, см | 76,24±1,10 | 116,98±2,72\* | 112,95±1,56\* |
| ОС, см | 96,15±1,29 | 117,84±2,58\* | 115,42±1,88\* |
| ОТ/ОС | 0,78±0,03 | 0,99±0,04\* | 0.96±0,03\* |
| ІМТ, кг/м² | 22,08±0,05 | 33,14±1,12\* | 32,34±1,06\* |

Примітки: \* – достовірність різниць (p<0,05) порівняно з контролем.

Відібрані хворі мали збільшення антропометричних характеристик та маси тіла, які відповідали критеріям АО I ступеня.

Ретельний відбір хворих дозволив відібрати пацієнтів із ГХ, ожирінням та АІТ з однотипними базовими ознаками, що давало змогу достовірно оцінити особливості змін метаболічних і серцево-судинних показників, та проаналізувати їх залежновід тиреоїдного статусу.

Відповідно до встановленої мети дослідження всі пацієнти пройшли комплексне обстеження, за результатами якого було виділено 3 групи залежно від характерних для АІТ змін ТТГ і Т4віл та наявності тиреоїдної дисфункції:

1-а група – 39 пацієнтів з МПГ: 9 чоловіків (23,08%) та 30 жінок (76,92%); середній вік – 57,24±3,04 років;

2-а група – 55 пацієнтів з СГ: 14 чоловіків (25,45%) та 41 жінка (74,55%); середній вік – 57,52±4,61 років;

3-я група – 49 пацієнтів з еутиреозом (ЕУТ): 12 чоловіків (20,41%) та 37 жінок (79,59%); середній вік – 54,36±2,73 років (рис. 3.1.3).

*Рис. 3.1.3. Розподіл хворих з ГХ, ожирінням та АІТ по групах   
залежно від тиреоїдної дисфункції*

Розподіл хворих на групи з урахуванням гендерних ознак представлений на малюнку (рис. 3.1.4).

*Рис. 3.1.4. Розподіл хворих із ГХ, ожирінням та АІТ по групах   
з урахуванням гендерних ознак*

При фізикальному дослідженні крім реєстрації основних скарг у всіх хворих додатково питали стосовно ознак, які можуть бути віднесені до специфічних щодо гіпотиреозу. Оцінювалась частота виникнення характерних скарг хворих у межах групи та проводилось порівняння частоти скарг між групами (табл. 3.1.2–3.1.4).

*Таблиця 3.1.2*

**Порівняння скарг пацієнтів із ГХ, ожирінням та АІТ 1-ї та 2-ї груп**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Скарги | Група 1 (n=39) | Група 2 (n=55) | *χ2* | *р* |
| Біль у серці | 18 (46,15%) | 14 (25,45%) | 1,169 | 0,280 |
| Погана концентрація | 27 (69,23%) | 19 (34,55%) | 0,564 | 0,452 |
| Зниження пам’яті | 4 (10,26%) | 7 (12,73%) | 0,372 | 0,542 |
| Сонливість | 15 (38,46%) | 10 (18,18%) | 0,097 | 0,756 |
| Швидка втома | 29 (74,36%) | 19 (34,55%) | 1,141 | 0,286 |
| Депресія | 9 (23,08%) | 8 (14,55%) | 1,859 | 0,173 |
| Сухість шкіри | 35 (89,74%) | 24 (43,64%) | 3,327 | 0,068 |
| Випадіння волосся | 17 (43,59%) | 15 (27,27%) | 0,735 | 0,391 |
| Ламкість нігтів | 28 (71,79%) | 20 (36,36%) | 0,097 | 0,756 |
| Незрозумілий набір ваги | 9 (23,08%) | 9 (16,36%) | 0,432 | 0,511 |
| Набряки повік, обличчя | 32 (82,05%)\* | 20 (36,36%)\* | 11,506 | 0,001 |
| Головні болі | 21 (53,85%) | 30 (54,55%) | 0,152 | 0,697 |
| Запаморочення | 21 (53,85%) | 28 (50,91%) | 0,229 | 0,632 |

Примітка: χ2 – значення критерію, p – рівень значимості (\* – різниця достовірна (p<0,05)).

У хворих 1-ї групи найчастішими скаргами були сухість шкіри (89,74%), набряки повік та обличчя (82,05%), швидка втомлюваність (74,36%), ламкість нігтів (71,79%); досить часто відмічались погана концентрація (69,23%), випадіння волосся (43,59%), сонливість (38,46%), тобто саме такі, що властиві безпосередньо гіпотиреозу. Скарги ж більш загального характеру, а саме: головні болі (53,85%), запаморочення (53,85%), болі в ділянці серця (46,15%), вірогідно були викликані не тільки МПГ, а й супутніми ГХ та ожирінням. Крім того, більшість пацієнтів цієї групи становили жінки, тому великий відсоток встановлених скарг був пов’язаний з наявністю проявів клімактеричного та невротичного синдромів, які хоч і виступали на другому плані, але зустрічались досить часто.

Серед пацієнтів 2-ї групи найчастіше відмічались скарги на головні болі (54,55%) та запаморочення (50,91%). У той же час при додатковому опитуванні у більшості хворих відмічались скарги, характерні для гіпотиреозу: сухість шкіри (43,64%), приблизно кожен третій хворий мав погану концентрацію (34,55%), набряки повік та обличчя (36,36%), випадіння волосся (27,27%), ламкість нігтів (36,36%); майже кожен п’ятий хворий відмічав сонливість (18,18%).

Скарги на набряки повік та обличчя у хворих 1-ї групи зустрічались достовірно частіше, ніж у хворих 2-ї групи.

*Таблиця 3.1.3*

**Порівняння скарг пацієнтів із ГХ, ожирінням та АІТ 1-ї та 3-ї груп**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Скарги | Група 1 (n=39) | Група 3 (n=49) | *χ2* | *р* |
| Біль у серці | 18 (46,15%)\* | 7 (14,29%)\* | 7,130 | **0,008** |
| Погана концентрація | 27 (69,23%) | – | – | – |
| Зниження пам’яті | 4 (10,26%) | – | – | – |
| Сонливість | 15 (38,46%) | 5 (10,20%) | 1,049 | 0,306 |
| Швидка втомлюваність | 29 (74,36%)\* | 4 (8,16%)\* | 13,654 | **0,001** |
| Депресія | 9 (23,08%) | 2 (4,08%) | 1,803 | 0,179 |
| Сухість шкіри | 35 (89,74%)\* | 3 (6,12%)\* | 19,729 | **0,001** |
| Випадіння волосся | 17 (43,59%) | – | – | – |
| Ламкість нігтів | 28 (71,79%) | 5 (10,20%) | 2,472 | 0,116 |
| Незрозуміле підвищення  маси тіла | 9 (23,08%) | 3 (6,12%) | 1,567 | 0,211 |
| Набряки повік, обличчя | 32 (82,05%)\* | 4 (8,16%)\* | 17,127 | **0,001** |
| Головні болі | 21 (53,85%) | 34 (69,39%) | 1,138 | 0,286 |
| Запаморочення | 21 (53,85%) | 30 (61,22%) | 3,246 | 0,072 |

Примітка: χ2 – значення критерію, p – рівень значимості (\* – різниця достовірна (p<0,05)).

У пацієнтів 3-ї групи переважали скарги, характерні насамперед для ГХ: головні болі (69,39%) та запаморочення (61,22%). При додатковому опитуванні в поодиноких випадках виявлялись скарги на сонливість (10,20%), ламкість нігтів (10,20%), швидку втомлюваність (8,16%) та набряки повік (8,16%). При порівнянні скарг пацієнтів 1-ї та 3-ї груп встановлено, що скарги на біль у серці, швидку втому, сухість шкіри, набряки повік та обличчя достовірно частіше зустрічались у пацієнтів 1-ї групи з ознаками МПГ, ніж при еутиреозі – в 3-й групі.

*Таблиця 3.1.4*

Порівняння скарг пацієнтів із ГХ, ожирінням та АІТ 2-ї та 3-ї груп

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Скарги | Група 2 (n=55) | Група 3 (n=49) | *χ2* | *р* |
| Біль у серці | 14 (25,45%)\* | 7 (14,29%)\* | 4,418 | **0,036** |
| Погана концентрація | 19 (34,55%) | – | – | – |
| Зниження пам’яті | 7 (12,73%) | – | – | – |
| Сонливість | 10 (18,18%) | 5 (10,20%) | 0,793 | 0,373 |
| Швидка втома | 19 (34,55%)\* | 4 (8,16%)\* | 10,832 | **0,001** |
| Депресія | 8 (14,55%) | 2 (4,08%) | 0,156 | 0,693 |
| Сухість шкіри | 24 (43,64%)\* | 3 (6,12%)\* | 13,255 | **0,001** |
| Випадіння волосся | 15 (27,27%) | – | – | – |
| Ламкість нігтів | 20 (36,36%) | 5 (10,20%) | 2,159 | 0,142 |
| Незрозуміле підвищення  маси тіла | 9 (16,36%) | 3 (6,12%) | 0,756 | 0,385 |
| Набряки повік, обличчя | 20 (36,36%) | 4 (8,16%) | 3,400 | 0,065 |
| Головні болі | 30 (54,55%) | 34 (69,39%) | 2,478 | 0,115 |
| Запаморочення | 28 (50,91%) | 30 (61,22%) | 2,833 | 0,092 |

Примітка: χ2 – значення критерію, p – рівень значимості (\*– різниця достовірна (p<0,05)).

При порівнянні скарг пацієнтів 2-ї та 3-ї груп найбільш частими були скарги, характерні для ГХ – головні болі та запаморочення. Однак у пацієнтів   
2-ї групи при додатковому опитуванні частіше, ніж у пацієнтів 3-ї групи відмічались ознаки, характерні для гіпотиреозу, однак їх частота та виразність були меншими, ніж у хворих 1-ї групи з МПГ. Достовірно частіше у хворих 2-ї групи з СГ реєструвались скарги на біль у серці, швидку втомлюваність, сухість шкіри, ніж у хворих 3-ї групи – без ознак тиреоїдної дисфункції.

Таким чином, у пацієнтів із ГХ, ожирінням та АІТ скарги, які характерні для гіпотиреозу, зустрічаються досить часто, однак їх специфічність, виразність та частота залежить від ознак наявності тиреоїдної дисфункції. При МПГ скарги, характерні для гіпотиреозу, навіть домінують перед проявами, характерними для ГХ та ожиріння, а при СГ більшість скарг, характерних для тиреоїдної дисфункції, краще виявляється при додатковому опитуванні хворих, що важливо враховувати для покращення діагностики лантних форм захворювання.

**3.2.Особливості метаболічних змін у хворих із ГХ у поєднанні з ожирінням та АІТ залежно від тиреоїдної дисфункції**

**3.2.1. Дослідження вуглеводного обміну**

У обстежених хворих із ГХ, ожирінням та АІТ були проаналізовані особливості метаболічних змін, які вважаються факторами ризику СС ускладнень, зокрема порушення вуглеводного, ліпідного, пурінового обмінів, активація неспецифічного системного запалення, частота їх зустрічаємості та зв’язок із тиреоїдною дисфункцією.

Особливості порушень вуглеводного обміну у хворих з ГХ, ожирінням та АІТ залежно від тиреоїдного статусу представлені на малюнку (рис. 3.2.1.1).

*Рис. 3.2.1.1. Особливості порушень вуглеводного обміну у хворих із ГХ, ожирінням та АІТ залежно від тиреоїдного статусу*

При аналізі показників вуглеводного обміну у хворих із ГХ, ожирінням та АІТ встановлено, що найчастішим порушенням був розвиток ІР, яка визначалась майже у всіх пацієнтів 1-ї групи (86,34% хворих), та переважної більшості пацієнтів 2-ї та 3-ї груп (відповідно 64,32% та 62,16%). Підвищення рівня глюкози натще було у невеликої кількості пацієнтів, відсоток таких хворих становив відповідно серед пацієнтів 1-ї, 2-ї та 3-ї груп 6,28, 4,24 та 3,16%. Загалом у більшості хворих показники глікемії були в межах загальноприйнятої норми, однак ближчими до її верхньої межі. Достовірні зміни виявлялись перед усім при проведенні навантажувального дослідження – ПГТТ, які частіше виявлялись при більш значному пригніченні функції ЩЗ (відповідно у пацієнтів 1-ї, 2-ї та 3-ї груп: 28,57, 20,65 та 17,39%).

Особливості змін досліджуваних показників вуглеводного обміну порівняно між групами хворих в залежності від тиреоїдного статусу надані в табл. (табл. 3.2.1.1–3.2.1.3).

*Таблиця 3.2.1.1*

**Порівняння змін показників вуглеводного обміну пацієнтів з ГХ, ожирінням та АІТ 1-ї та 3-ї груп(M±m)**

| Показники | Група | Значення | *t* | *р* |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Глюкоза,  ммоль/л | 1 | 5,96±0,17\* | 7,42 | 0,001 |
| 3 | 4,44±0,11 |
| Інсулін,  мкОД/мл | 1 | 21,17±1,34\* | 5,01 | 0,001 |
| 3 | 12,85±0,98 |
| HOMA,  ОД | 1 | 5,34±0,44\* | 5,90 | 0,001 |
| 3 | 2,52±0,19 |
| ПГТТ 1год,  ммоль/л | 1 | 9,66±0,47\* | 6,27 | 0,001 |
| 3 | 6,56±0,17 |
| ПГТТ 2 год,  ммоль/л | 1 | 7,38±0,37\* | 6,68 | 0,001 |
| 3 | 4,66±0,17 |

Примітка: t – критерій Ст’юдента, р – достовірність відмінностей (\* – різниця достовірна між 1-ю та 3-ю групами (p<0,05)).

При порівнянні досліджуваних показників вуглеводного обміну серед пацієнтів з ГХ, ожирінням та АІТ 1-ї та 3-ї груп встановлено, що наявність ознак МПГ достовірно погіршувала стан вуглеводного обміну порівняно з пацієнтами з еутиреозом.

*Таблиця 3.2.1.2*

**Порівняння змін показників вуглеводного обміну пацієнтів з ГХ, ожирінням та АІТ 2-ї та 3-ї груп(M±m)**

| Показники | Група | Значення | *t* | *p* |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Глюкоза, ммоль/л | 2 | 5,79±0,12\* | 8,27 | 0,001 |
| 3 | 4,44±0,11 |
| Інсулін, мкОД/мл | 2 | 17,48±0,73\* | 3,79 | 0,001 |
| 3 | 12,85±0,98 |
| HOMA, ОД | 2 | 4,36±0,23\* | 6,21 | 0,001 |
| 3 | 2,52±0,19 |
| ПГТТ 1 год, ммоль/л | 2 | 8,87±0,24\* | 7,89 | 0,001 |
| 3 | 6,56±0,17 |
| ПГГТ 2 год, ммоль/л | 2 | 6,39±0,19\* | 6,80 | 0,001 |
| 3 | 4,66±0,17 |

Примітка: t – критерій Ст’юдента, р – достовірність відмінностей (\* – різниця достовірна між 2 та 3 групами (p<0,05)).

При порівнянні показників вуглеводного обміну у пацієнтів із ГХ, ожирінням та АІТ 2-ї та 3-ї груп також встановлено достовірне погіршення вуглеводного обміну при наявності тиреоїдної дисфункції, навіть при її субклінічному перебігу.

*Таблиця 3.2.1.3*

**Порівняння змін показників вуглеводного обміну пацієнтів з ГХ, ожирінням та АІТ 1-ї та 2-ї груп(M±m).**

| Показники | Група | Значення | *t* | *p* |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Глюкоза, ммоль/л | 1 | 5,96±0,17 | 0,81 | 0,423 |
| 2 | 5,79±0,12 |
| Інсулін, мкОД/мл | 1 | 21,17±1,34\* | 2,42 | 0,020 |
| 2 | 17,48±0,73 |
| HOMA,  ОД | 1 | 5,34±0,44 | 1,99 | 0,053 |
| 2 | 4,36±0,23 |
| ПГТТ 1 год, ммоль/л | 1 | 9,66±0,47 | 1,51 | 0,139 |
| 2 | 8,87±0,24 |
| ПГТТ 2 год, ммоль/л | 1 | 7,38±0,37\* | 2,39 | 0,022 |
| 2 | 6,39±0,19 |

Примітка: t – критерій Ст’юдента, р – достовірність відмінностей (\* – різниця достовірна між 1-ю та 2-ю групами (p<0,05)).

При порівнянні показників вуглеводного обміну хворих із ГХ, ожирінням та АІТ 1-ї та 2-ї груп достовірні зміни виявлені між вмістом інсуліна та рівнями глікемії при ПГТТ через 2 години. Це свідчить про те, що зі збільшенням тиреоїдної дисфункції відбуваються погіршення також й інших видів обміну, зокрема вуглеводного.

Таким чином, враховуючи дані порівняння змін показників вуглеводного обміну у хворих із ГХ, ожирінням та АІТ між групами 1 і 2 з наявними або субклінічними ознаками гіпотиреозу та з групою 3, в якій не було ознак тиреоїдної дисфункції, слід вважати, що при посиленні ознак гіпофункції ЩЗ вуглеводний обмін у таких пацієнтів має тенденцію до погіршення, що проявляється гіперглікемією, гіперінсулінемією та посиленням ІР. Наші результати підтверджують літературні дані про те, що наявність гіпотиреозу негативно впливає на перебіг ЦД, а при розвиненому ЦД показники ІР позитивно корелюють з рівнем ТТГ [147, 206, 210 ].

**3.2.2. Дослідження ліпідного обміну**

При аналізі змін ліпідного обміну у пацієнтів із ГХ, ожирінням та АІТ встановлено підвищення рівнів ЗХС, ХС ЛПНЩ, ХС ЛПДНЩ та ТГ, зменшення рівнів ХС ЛПВЩ, та відповідно збільшення КА, які відбувались у пацієнтів всіх трьох груп (табл. 3.2.2.1).

*Таблиця 3.2.2.1*

**Зміни показників ліпідного обміну у пацієнтів із ГХ, ожирінням та АІТ (M±m)**

| Показники | Контроль (n=20) | Пацієнти з ГХ, ожирінням та АІТ | | |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| 1-а група  (n=39) | 2-а група  (n=55) | 3-я група  (n=49) |
| ЗХС,  ммоль/л | 4,15±0,38 | 7,12±0,41\* | 6,83±0,41\* | 6,96±0,38\* |
| ТГ,  ммоль/л | 1,46±0,28 | 4,97±0,25\* | 4,25±0,22\* | 3,89±0,35\* |
| ХС ЛПНЩ,  ммоль/л | 2,93±0,06 | 5,82±0,36\* | 5,46±0,28\* | 5,38±0,24\* |
| ХС ЛПДНЩ,  ммоль/л | 0,63±0,04 | 1,73±0,09\* | 1,43±0,08\* | 1,38±0,11\* |
| ХС ЛПВЩ,  ммоль/л | 1,34±0,02 | 1,02±0,04\* | 1,04±0,04\* | 1,10±0,03\* |
| КА | 2,12±0,3 | 5,64±0,18\* | 5,28±0,13\* | 5,35±0,13\* |

Примітка: \* – різниця достовірна (p<0,05) порівняно з контролем.

Певні відмінності були встановлені щодо частоти зустрічаємості змін окремих показників ліпідного спектра сироватки крові, які мали відмінності у пацієнтів різних груп залежно від наявності тиреоїдної дисфункції. Найзначніше підвищення рівнів ліпопротеінів атерогенних фракції відбувалось у хворих із проявами гіпотиреозу в 1-й та 2-й групах, але найбільше – при МПГ.

Особливості порушень ліпідного обміну у пацієнтів різних груп залежно від тиреоїдного статусу представлені на малюнку (рис. 3.2.2.1).

*Рис. 3.2.2.1. Особливості порушень ліпідного обміну у хворих із ГХ, ожирінням та АІТ залежно від тиреоїдної дисфункції*

Також був встановлений прямий кореляційний зв'язок між високим рівнем ТТГ і підвищенням рівня ЗХС (відповідно r=0,48; р<0,05), і зворотній кореляційний зв’язок між ТТГ і рівнем ХС ЛПВЩ (відповідно r=-0,44; р <0,05).

Таким чином, для хворих з ГХ, ожирінням та АІТ усіх трьох груп був характерним розвиток дис- та гіперліпідемій, зокрема підвищення ЗХС, ТГ та атерогенних фракції ХС – ЛПНЩ та ЛПДНЩ. Такі зміни ліпідного спектра є досить характерними для хворих з ГХ та АО, що підтверджується також і результатами нашого дослідження. Певними особливостями порушень ліпідного обміну у хворих із ГХ, ожирінням та АІТ можна вважати відносно невисоке порівняно з контролем підвищення рівня ЗХС на тлі більш суттєвого збільшення ХС ЛПНЩ та ХС ЛПДНЩ, а також ТГ.

Зміни ліпідного комплексу, які мали місце у хворих з ГХ, ожирінням та АІТ, відповідали критеріям IIa та IIb типів дисліпідемій за класифікацією Д. Фредріксона (1965 р.) та відображали саме проатерогенний характер порушень ліпідного спектра.

Встановлено також, що найбільші зміни ліпідного спектра відбувались саме у хворих, які мали порушення тиреоїдного статусу: найбільш вагомі – у хворих 1-ї групи при МПГ, дещо менші, але суттєві – у хворих 2-ї групи; при СГ, які переважали аналогічні показники у хворих 3-ї групи без ознак тиреоїдної дисфункції.

**3.2.3. Дослідження пуринового обміну**

Підвищення рівня сечової кислоти вважається додатковим фактором СС ризику. Серед пацієнтів із ГХ, ожирінням та АІТ, які проходили обстеження, також були пацієнти з початковим підвищеним рівнем сечової кислоти. При аналізі частоти виявлених порушень були встановлені певні особливості в різних групах залежно від наявності тиреоїдної дисфункції (рис. 3.2.3.1).

*Рис. 3.2.3.1. Частота гіперурікемії у хворих із ГХ, ожирінням та АІТ   
залежно від тиреоїдної дисфункції*

Серед пацієнтів 1-ї групи гіперурикемія (ГУЕ) відмічалась у 12 хворих (30,77%), в 2-й групі – у 9 хворих (16,36%), в 3-й групі – у 6 хворих (12,24%). Тобто при пригніченні тиреоїдного стану частіше відбуваються порушення пуринового обміну, що становить додатковий ризик розвитку СС ускладнень.

**3.2.4. Дослідження показників неспецифічного системного запалення**

У хворих із ГХ, ожирінням та АІТ був проаналізований стан неспецифічного системного запалення та його зв’язок із тиреоїдним статусом хворих. Було встановлено підвищення рівня вчСРП, який є маркером запального процесу, яке відбувалось у пацієнтів всіх груп із певними ознаками залежно від наявності тиреоїдної дисфункції (табл. 3.2.4.1).

*Таблиця 3.2.4.1*

**Зміни рівня вчСРП у пацієнтів з ГХ, ожирінням та АІТ (M±m)**

| Показники | Контроль (n=20) | Пацієнти з ГХ, ожирінням та АІТ | | |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| 1-а група  (n=39) | 2-а група  (n=55) | 3-я група  (n=49) |
| вчСРП,  мг/л | 1,84± 0,02 | 3,28±0,20\* | 3,94±0,18\* | 3,16±0,22\* |

Примітка: \*– різниця достовірна (p<0,05) порівняно з контролем.

Був також встановлений прямий кореляційний зв'язок між високим рівнем ТТГ і підвищенням рівня вчСРБ (відповідно r=0,72; р<0,05) у пацієнтів із ГХ, ожирінням та АІТ.

При аналізі рівнів вчСРП та АТ-ТПО у пацієнтів із ГХ, ожирінням та АІТ різних груп було встановлено, що у хворих 2-ї групи з СГ показники вчСРП (рис. 3.2.4.1) та АТ-ТПО (рис. 3.2.4.2) були найвищими і переважали не тільки показники в групі хворих з еутиреозом (3 група), а також аналогічні показники у хворих із МПГ (1-а група). Вочевидь, у хворих з АІТ та діагностованим МПГ, призначення ЗГТ, яку хворі отримували ще на етапі включення в дослідження, сприяло також і відповідним позитивним змінам імунного статусу, що й відображали лабораторні показники. А у хворих із субклінічним перебігом захворювання мало місце зростання навантаження безпосередньо на імунну систему організму, що в подальшому може виснажувати її та сприяти прогресуванню атеросклеротичного пошкодження ССС.

*Рис. 3.2.4.1. Зміни вчСРП у хворих з ГХ, ожирінням та АІТ різних груп   
залежно від тиреоїдного статусу*

Зростання рівня АТ-ТПО, що спостерігалось у всіх групах хворих, є ознакою наявності аутоімунного запалення безпосередньо в ЩЗ при АІТ, а найсуттєвіше збільшення АТ-ТПО та вчСРП саме в групі з СГ вірогідно характеризує більш значне напруження імунної системи, яке пов’язано з наявністю аутоімунного запалення та активацією неспецифічного системного запалення, що відбуваються у таких хворих.

*Рис. 3.2.4.2. Зміни АТ-ТПО у хворих із ГХ, ожирінням та АІТ різних груп залежно від тиреоїдного статусу*

Таким чином, у пацієнтів із ГХ у поєднанні з ожирінням та АІТ відбувались важливі метаболічні зміни, що стосувались основних видів обміну – вуглеводного, ліпідного, пуринового: збільшувалась ІР, погіршувалась толерантність до вуглеводів, розвивались гіперліпідемія та гіперурикемія, активізувалось неспецифічне системне запалення. Означені зміни відбувались у пацієнтів усіх 3 груп незалежно від тиреоїдного статусу, тобто провідними чинниками для таких змін слід вважати перш за все наявність АГ та ожиріння. Однак від стану тиреоїдної функції залежала частота розвитку та вагомість метаболічних порушень, що виявлялись при аналізі відповідних показників у кожній групі. Встановлено, що чим наявнішою була тиреоїдна дисфункція, тим вагомішими були метаболічні зміни. Крім того, на тлі тиреоїдної дисфункції у пацієнтів 1-ї та 2-ї груп більш значними були ознаки ниркового навантаження, зокрема тенденція до збільшення рівня креатиніну, частіше виявлялась гіперурикемія, що також є факторами ризику, які суттєво впливають на перебіг хвороби та формування СС ускладнень. Ознакою СГ було значне напруження імунної системи, що проявлялось збільшенням вчСРП та АТ-ТПО, які переважали дані показники у інших груп хворих.

**3.3. Оцінка особливостей гормональних та метаболічних змін у хворих із ГХ у поєднанні з ожирінням та АІТ із різною тиреоїдною дисфункцією залежно від статі**

За епідеміологічними даними гіпотиреоз значно частіше зустрічається у жінок, ніж у чоловіків, тому більшість досліджень цього порушення проведена за участю виключно жінок. Враховуючи, що у нашому дослідженні взяли участь також і чоловіки, було проаналізовано наявність гендерних особливостей лабораторних показників у хворих із ГХ, ожирінням та АІТ, що в подальшому може бути враховано при проведенні лікування. Особливості змін досліджуваних показників залежно від статі у хворих різних груп представлені в табл. (табл. 3.3.1–3.3.3).

*Таблиця 3.3.1*

**Гендерні особливості досліджуваних лабораторних показників   
у пацієнтів 1-ї групи (M±m)**

| Показники | Контроль (n=20) | | Стать | Пацієнти 1-ї групи (n=39) | *t* | *р* |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| ТТГ,  мОД/л | 2,18±0,06 | | Чоловіки | 7,56±0,79\* | -0,230 | 0,820 |
| Жінки | 8,86±0,51\* |
| Т4віл,  пмоль/л | 15,28±1,15 | | Чоловіки | 5,29±0,42\* | -0,212 | 0,835 |
| Жінки | 6,03±0,39\* |
| АТ-ТПО, МЕ/мл | 25,16±2,08 | | Чоловіки | 240,48±15,28\* | 1,43 | 0,168 |
| Жінки | 212,64±13,47\* |
| ЗХС,  ммоль/л | 4,15± 0,38 | | Чоловіки | 6,83±0,41\* | -2,379 | **0,026\*** |
| Жінки | 7,12±0,41\* |
| ТГ,  ммоль/л | 1,46± 0,28 | | Чоловіки | 4,97±0,25\* | -2,566 | **0,018\*** |
| Жінки | 4,25±0,22\* |
| ЛПВЩ,  ммоль/л | 1,34± 0,08 | | Чоловіки | 1,34±0,10 | -0,679 | 0,505 |
| Жінки | 1,42±0,08 |
| ЛПНЩ,  ммоль/л | 2,93± 0,06 | | Чоловіки | 5,32±0,36\* | -1,645 | 0,113 |
| Жінки | 5,66±0,41\* |
| Глюкоза натще,  ммоль/л, | 4,36± 0,18 | | Чоловіки | 5,19±0,14 | -0,230 | 0,820 |
| Жінки | 5,28±0,24 |
| Інсулін, мкМЕ/мл | 5,25± 0,34 | | Чоловіки | 23,29±1,69\* | 0,073 | 0,942 |
|  | Жінки | | 21,10±1,89\* |
| HOMA-IR | 1,48± 0,24 | Чоловіки | | 5,28±0,28\* | 1,319 | 0,783 |
| Жінки | | 5,13±0,31\* |
| вчСРП,  мг/л | 1,84± 0,02 | Чоловіки | | 5,13±0,03\* | -0,084 | 0,934 |
| Жінки | | 4,92±0,09\* |
| Креатинін,  мкмоль/л | 74,23±0,18 | Чоловіки | | 92,48±0,22\* | -0,096 | 0,782 |
| Жінки | | 84,53±0,48\* |
| Сечова кислота, ммоль/л | 0,28±0,06 | Чоловіки | | 0,49±0,10 | 1,246 | 0,814 |
| Жінки | | 0,46±0,08 |

Примітка: t – критерій Ст’юдента, р – достовірність відмінностей (\* – різниця достовірна (p<0,05)).

Найвагоміші відхилення лабораторних показників стосувались характеристик саме тиреоїдної дисфункції. Так, у жінок і чоловіків рівень ТТГ достовірно перевищував контрольні значення, рівень Т4віл був достовірно нижчим, ніж у контролі, також відмічалось достовірне збільшення рівня АТ-ТПО.

Достовірні гендерні відмінності виявлялись тільки між рівнями ЗХС та ТГ, які були вищими у жінок порівняно з чоловіками.

У хворих 1-ї групи показники тиреоїдного статусу, ліпідного обміну, рівень креатиніну та ІР достовірно відрізнялись від показників контролю. Хоча збільшення креатиніну не перевищувало загальноприйняті показники норми, однак порівняно з контрольною групою було статистично значущим.

*Таблиця 3.3.2*

**Гендерні особливості досліджуваних лабораторних показників у пацієнтів 2-ї групи (M±m)**

| Показники | Контроль (n=20) | Стать | Пацієнти 2-ї групи (n=55) | *t* | *р* |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| ТТГ,  мОД/л | 2,18±0,06 | Чоловіки | 10,54±0,12\* | 3,483 | **0,001\*** |
| Жінки | 11,82±0,27\* |
| Т4віл,  пмоль/л | 15,28±1,15 | Чоловіки | 17,56±1,09 | 0,469 | 0,640 |
| Жінки | 18,40±1,12 |
| АТ-ТПО,  МЕ/мл | 25,16±2,08 | Чоловіки | 392,97±12,06\* | -0,608 | 0,545 |
| Жінки | 349,28±10,38\* |
| ЗХС,  ммоль/л | 4,15±0,38 | Чоловіки | 7,31±0,25\* | -1,701 | 0,094 |
| Жінки | 6,75±0,20\* |
| ТГ,  ммоль/л | 1,46±0,28 | Чоловіки | 3,85±0,45\* | 0,809 | 0,423 |
| Жінки | 3,43±0,19\* |
| ЛПВЩ,  ммоль/л | 1,34±0,08 | Чоловіки | 1,30±0,07 | -1,561 | 0,125 |
| Жінки | 1,42±0,04 |
| ЛПНЩ,  ммоль/л | 2,93±0,06 | Чоловіки | 3,57±0,23 | -1,764 | 0,083 |
| Жінки | 3,82±0,17 |
| Глюкоза натще,  ммоль/л | 4,36±0,18 | Чоловіки | 5,94±0,20\* | 0,762 | 0,953 |
| Жінки | 5,68±0,15\* |
| Інсулін,  мкМЕ/мл | 5,25±0,34 | Чоловіки | 19,43±1,14\* | 1,007 | 0,317 |
| Жінки | 18,94±0,94\* |
| HOMA-IR | 1,48±0,24 | Чоловіки | 4,98±0,26\* | 1,864 | 0,943 |
| Жінки | 4,45±0,19\* |
| вчСРП,  мг/л | 1,84±0,02 | Чоловіки | 5,97±0,07\* | 2,421 | **0,018\*** |
| Жінки | 6,72±0,05\* |
| Креатинін,  мкмоль/л | 74,23±0,18 | Чоловіки | 83,67±0,19\* | 1,417 | 0,873 |
| Жінки | 91,53±0,14\* |
| Сечова кислота,  ммоль/л | 0,28±0,06 | Чоловіки | 0,59±0,09 | 0,822 | 0,734 |
| Жінки | 0,47±0,08 |

Примітка: t – критерій Ст’юдента, р – достовірність відмінностей (\* – різниця достовірна (p<0,05)).

У пацієнтів 2-ї групи обох статей достовірно відрізнялись від контролю показники тиреоїдного статусу, ліпідного обміну, неспецифічного системного запалення, рівень креатиніну та ІР. Найвагомішими були зміни тиреоїдного статусу: значно збільшувались рівні ТТГ та АТ-ТПО, які достовірно перевищували показники групи контролю, однак рівень Т4віл істотно не відрізнявся від контрольних значень. Статистично вагоме збільшення креатиніну порівняно з контролем хоча й відбувалось у межах загальноприйнятої норми, але у сукупності з іншими факторами СС ризику, зокрема АГ, ожирінням, гіперліпідемією, ІР також впливає на формування СС ускладнень та погіршує перебіг хвороби.

Гендерні відмінності виявлялись між рівнем ТТГ та вчСРП, які були достовірно вищими у жінок, ніж у чоловіків.

*Таблиця 3.3.3*

**Гендерні особливості досліджуваних лабораторних показників у пацієнтів 3-ї групи (M±m)**

| Показники | Контроль (n=20) | Стать | Пацієнти 3-ї групи (n=49) | *t* | *р* |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| ТТГ,  мОД/л | 2,18±0,06 | Чоловіки | 2,43±0,08 | 0,815 | 0,425 |
| Жінки | 2,74±0,04 |
| Т4віл,  пмоль/л | 15,28±1,15 | Чоловіки | 16,67±0,88 | -0,912 | 0,380 |
| Жінки | 17,63±0,58 |
| АТ-ТПО,  МЕ/мл | 25,16±2,08 | Чоловіки | 108,71±2,55 | 1,108 | 0,296 |
| Жінки | 129,53±1,33 |
| ЗХС,  ммоль/л | 4,15±0,38 | Чоловіки | 6,43±0,59\* | -0,132 | 0,897 |
| Жінки | 6,29±0,38\* |
| ТГ,  ммоль/л | 1,46±0,28 | Чоловіки | 3,19±0,41\* | 0,335 | 0,745 |
|  | Жінки | 3,58±0,25\* |
| ЛПВЩ,  ммоль/л | 1,34±0,08 | Чоловіки | 1,04±0,06\* | 2,587 | **0,019\*** |
| Жінки | 0,80±0,07\* |
| ЛПНЩ,  ммоль/л | 2,93±0,06 | Чоловіки | 3,98±0,48\* | -0,638 | 0,539 |
| Жінки | 4,33±0,26\* |
| Глюкоза натще,  ммоль/л | 4,36±0,18 | Чоловіки | 5,54±0,28 | 0,476 | 0,647 |
| Жінки | 4,96±0,11 |
| Інсулін,  мкМЕ/мл | 5,25±0,34 | Чоловіки | 14,13±2,57\* | 0,145 | 0,888 |
| Жінки | 13,73±0,97\* |
| HOMA-IR | 1,48±0,24 | Чоловіки | 4,37±0,41\* | 1,719 | 0,927 |
| Жінки | 4,41±0,29\* |
| вчСРП,  мг/л | 1,84±0,02 | Чоловіки | 4,26±0,02\* | -1,292 | 0,219 |
| Жінки | 3,84±0,09\* |
| Креатинін,  мкмоль/л | 74,23±0,18 | Чоловіки | 89,27±0,21 | -0,983 | 1,216 |
| Жінки | 85,58±0,22 |
| Сечова кислота, ммоль/л | 0,28±0,06 | Чоловіки | 0,49±0,14 | 1,823 | 0,719 |
| Жінки | 0,43±0,16 |

Примітка: t – критерій Ст’юдента, р – достовірність відмінностей (\* – різниця достовірна (p<0,05)).

Достовірно від контролю у пацієнтів обох статей 3-ї групи відрізнялись показники ліпідного і вуглеводного обмінів, неспецифічного системного запалення. Гендерні відмінності були тільки між показниками ЛПВЩ, рівень яких у жінок був достовірно нижчий, ніж у чоловіків.

Таким чином, у пацієнтів з ГХ, ожирінням та АІТ з різною тиреоїдною дисфункцією не встановлено суттєвих гендерних відмінностей між досліджуваними лабораторними показниками. Різниця визначалась між окремими даними та не впливала на перебіг захворювання.

Найбільш вагомі зміни відбувались безпосередньо між показниками, які відображували порушення тиреоїдної функції, причому були суттєві відмінності в рівнях ТТГ та Т4віл у пацієнтів різних груп залежно від перебігу гіпотиреоза.

На особливу увагу заслуговує встановлене збільшення АТ-ТПО та вчСРП у пацієнтів з СГ, які переважали аналогічні показники не тільки у пацієнтів з еутиреозом 3-ї групи, але й показники пацієнтів з МПГ 1-ї групи. Можливим поясненням цього може бути призначення ЗГТ пацієнтам 1-ї групи ще до початку включення в дослідження, та її позитивний вплив на інтенсивність аутоімунних процесів, які відбуваются в ЩЗ при АІТ. А зменшення тиреоїдного дисбалансу в свою чергу сприяло також покращенню стану імунної системи хворих.

При аналізі гендерних відмінностей суттєвої різниці між показниками встановлено не було. Тільки для окремих даних спостерігались гендерні відмінності, зокрема при порівнянні ТТГ та вчСРП, рівень яких був достовірно вищим у жінок, ніж у чоловіків.

Порушення метаболічних показників, які досліджувались, мали суттєві відмінності насамперед залежно від тиреоїдного статусу: наявність тиреоїдного дисбалансу істотно погіршувала стан ліпідного, вуглеводного, пуринового обмінів, сприяла посиленню неспецифічного системного запалення.

Суттєві метаболічні порушення відбувались при ознаках МПГ, але й при СГ були досить значущими та достовірно гіршими, ніж у хворих із ГХ, ожирінням і АІТ та еутиреозом.

Таким чином, наявність значних метаболічних порушень та додаткових факторів ризику у хворих із ГХ, ожирінням та АІТ на тлі тиреоїдної дисфункції суттєво впливають на формування СС ускладнень та погіршують перебіг захворювань.

**3.4. Зміни показників інструментального обстеження хворих із ГХ, ожирінням та АІТ залежно від тиреоїдного статусу**

**3.4.1. Характеристика показників УЗД ЩЗ**

Для оцінки стану ЩЗ проводилось її УЗД дослідження. У всіх обстежуваних хворих з ГХ, ожирінням та АІТ виявлялись зміни ехоструктури ЩЗ – її неоднорідність, у поодиноких випадках – наявність вузлових утворень.

Зміни ехоструктури ЩЗ були однотипними у всіх групах хворих   
(рис. 3.4.1.1).

*Рис. 3.4.1.1. Характеристика ехоструктури ЩЗ у хворих із ГХ,   
ожирінням та АІТ різних груп*

Дані УЗД ЩЗ, які слугували критерієм діагностики АІТ, не виявляли будь-яких значущих змін ехоструктури при різних формах тиреоїдного статусу. У пацієнтів із ГХ, ожирінням та АІТ 1-ї групи у всіх пацієнтів (100%) виявлялась неоднорідність структури ЩЗ, у 6 хворих (15,38%) були ще й вузлові зміни паренхими; у пацієнтів 2-ї групи у всіх хворих (100%) структура ЩЗ була неоднорідною, у 5 хворих (9,09%) виявлялись вузлові утворення; у всіх пацієнтів 3-ї групи структура ЩЗ була неоднорідною, лише у 3 хворих (6,12%) були вузлові зміни.

Таким чином, найбільш характерною зміною структури ЩЗ була її неоднорідність, що є ознакою саме АІТ. Наявність вузлових утворень зустрічалась рідко, її частота не мала істотних різниць у пацієнтів різних груп. Будь-яких змін структури ЩЗ, що залежали безпосередньо від тиреоїдного статусу, встановлено не було.

**3.4.2. Характеристика змін показників ЕхоКГ**

Відомо, що тиреоїдні гормони мають значний вплив на ССС. З метою оцінки структурно-функціональних та кардіо-гемодинамічних змін залежно від тиреоїдного статусу у хворих із ГХ, ожирінням та АІТ було проведено ЕхоКГ.

Показники ЕхоКГ у пацієнтів з ГХ, ожирінням та АІТ різних груп представлені в таблиці (табл. 3.4.2.1).

*Таблиця 3.4.2.1*

**Показники ЕхоКГ у хворих із ГХ, ожирінням та АІТ різних груп (M ± m)**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Показник | Контроль (n=20) | Хворі із ГХ, ожирінням та АІТ | | |
| 1-а група  (n=39) | 2-а група  (n=55) | 3-я група  (n=49) |
| ТМШП, см | 0,94±0,02 | 1,18±0,03к | 1,14±0,04к,1 | 1,12±0,04к,1 |
| ТЗСЛШ, см | 0,94±0,02 | 1,16±0,02 к | 1,14±0,06 к | 1,12±0,08 к |
| КДР, см | 4,52±0,12 | 5,36±0,23 к | 5,29±0,25 к | 4,66±0,22 |
| КСР, см | 3,24±0,08 | 4,26±0,12 к | 3,99±0,10 к,1 | 3,46±0,09 |
| КСО, мл | 34,42±2,08 | 42,35±3,50 к | 39,44±2,96 к,1 | 37,54±3,201 |
| КДО, мл | 118,27±4,12 | 134,36±5,43 к | 132,78±4,64 к,1 | 131,53±3,82 к,1 |
| ММЛШ, гр. | 109,98±2,06 | 162,55±6,12 к | 158,53±4,15 к,1 | 153,59±3,83 к,1,2 |
| ФВ, % | 62,98±2,32 | 55,92±4,21 к | 56,41±3,16 к | 57,28±4,82 к |
| Пік Е, м/с | 0,76±0,04 | 0,56±0,02 к | 0,56±0,01 к,1 | 0,64±0,03 к,1,2 |
| Пік А, м/с | 0,39±0,03 | 0,43±0,01 к | 0,41±0,01 к,1 | 0,38±0,01 к,1,2 |
| Е/А | 1,93±0,02 | 1,34±0,02 к | 1,37±0,03 к,1 | 1,56±0,03 к,1,2 |
| ЧІР, мс | 74,22±1,14 | 84,56±2.27 к | 79,48±1,72 к,1 | 78,54±2,16 к,1 |

Примітка: к – достовірність різниць порівняно з контролем, к,1 – достовірність різниць між контролем та 1-ю групою, к,1,2 – достовірність різниць між контролем, 1-ю та 2-ю групами.

При аналізі показників ЕхоКГ у пацієнтів із ГХ, ожирінням та АІТ були встановлені ознаки гіпертрофії міокарда ЛШ, які спостерігались у всіх групах, та достовірно відрізнялись від показників контролю: збільшувалась ТЗС ЛШ (р1=0,001; р2=0,001; р3=0,002) та ТМШП (р1=0,001; р2=0,001; р3=0,002).

У хворих із ГХ, ожирінням та АІТ мали місце порушення показників КДР та КСР, що відображують інотропну функцію ЛШ; відбувалось зниження швидкості раннього та пізнього діастолічного наповнення ЛШ, які мали певні відмінності у хворих різних груп. Для хворих з тиреоїдною дисфункцією, як з ознаками МПГ, так і при СГ, достовірно знижувались порівняно з контролем показники швидкості раннього (р1к=0,001; р2к=0,001) та пізнього (р1к=0,001 р2к=0,001) діастолічного наповнення ЛЩ, найгірші показники при цьому реєструвались у хворих з ГХ, ожирінням та АІТ з МПГ – в 1-й групі. В той же час у пацієнтів з ГХ, ожирінням та АІТ з МПГ – в 1-й групі та СГ – у 2-й групі уповільнення швидкості наповнення було достовірно гіршим, ніж у групі контролю (відповідно: 1-а група з МПГ р=0,002; 2-а група з СГ р=0,024); у 3-й групі хворих з еутиреозом цей показник не мав достовірних різниць порівняно з контролем.

Було встановлено поступове зростання показника КСР ЛШ, яке досягало максимального значення у пацієнтів 1-ї групи з МПГ (р=0,001), достовірно відрізнялось від контрольних значень при СГ (р=0,024) та було мінімальним у пацієнтів з еутиреозом (р=0,894).

При порівнянні показників діастолічної дисфункції у хворих із ГХ, ожирінням та АІТ у різних групах встановлено достовірні відмінності між групами з МПГ та СГ (р1–2=0,001), групами СГ та еутиреозом (р2–3=0,034) та групами МПГ та еутиреозом (р1–3=0,001). При цьому всі хворі мали діастолічну дисфункцію за типом сповільненого розслаблення зі збільшенням ЧІР і зменшенням відношення Е/А.

У пацієнтів із ГХ, ожирінням та АІТ відбувалось збільшення ММЛШ, яке в усіх групах достовірно відрізнялось від контрольних значень (р1=0,001; р2=0,001; р3=0,002), причому зростання ММЛШ відбувалось поступово по мірі збільшення тиреоїдної недостатності (р1-3=0,001; р2-3=0,001).

Показник ефективності скорочування міокарда – ФВ – не відрізнявся від загальноприйнятої норми, але при порівнянні з контролем та в різних групах були виявлені певні відмінності, які характеризувались погіршенням цього показника по мірі зростання тиреоїдного дисбалансу – від СГ до МПГ: так, найнижчим цей показник був у хворих 1-ї групи з МПГ, найбільшим – у хворих 3-ї групи з еутиреозом. Була встановлена зворотня кореляційна залежність між рівнем ТТГ і ФВ у пацієнтів 1-ї групи (r=-0,56; р=0,02).

Також був вивчений характер ремоделювання міокарда у хворих із ГХ, ожирінням і АІТ, та проведений аналіз змін геометричної моделі серця залежно від ступеня зниження функції ЩЗ.

У обстежених хворих в усіх трьох групах виявлялись певні зміни геометрії міокарда, які мали відмінності залежно від тиреоїдного статусу (рис. 3.4.2.1).

*Рис. 3.4.2.1 Зміни геометричної моделі серця у хворих із ГХ, ожирінням та АІТ різних груп*

У пацієнтів із ГХ, ожирінням та АІТ з різною тиреоїдною дисфункцією найчастіше відбувалась концентрична гіпертрофія ЛШ (КГЛШ), частота зустрічаємості якої була приблизно однаковою у пацієнтів усіх груп (відповідно в 1-й, 2-й та 3-й групах: 22 хворих (55,41%), 33 хворих (60,0%), 27 хворих (55,10%)).

Певною закономірністю характеризувався розвиток ексцентричної гіпертрофії ЛШ (ЕГЛШ), яку мав приблизно кожен четвертий хворий 1-ї і 2-ї груп (відповідно в 1-й, 2-й групах: 10 хворих (25,64%), 14 хворих (25,45%)) та трохи менше – кожен п’ятий хворий, у 3-й групі (11 хворих (22,45%)). Найчастіше розвиток гіпертрофії спостерігався в групах хворих з тиреоїдною дисфункцією, як з маніфестною в 1-й групі, так і субклінічною в 2-й групі. При кореляційному аналізі встановлена пряма залежність у хворих 1-ї групи між розвитком ЕГЛШ та рівнем ТТГ, позитивна кореляція між розмірами ТМЖП і ТТГ (r=0,44; р=0,02), позитивна кореляційна залежність ММЛШ від ІМТ (r=0,48; р<0,05) у хворих з ЕГЛШ.

Відносно мала частка хворих кожної групи мала ознаки концентричного ремоделювання ЛШ (КРЛШ) та нормальну геометричну модель серця (НГ) (відповідно у хворих 1-ї, 2-ї та 3-ї груп КРЛШ: 4 хворих (11,26%), 4 хворих (7,27%), 5 хворих (10,20%); НГ: 3 хворих (7,69%), 4 хворих (7,27%), 6 хворих (12,24%)).

Таким чином, у результаті проведеного дослідження отримані дані, що свідчать про суттєвий вплив тиреоїдного статусу на ремоделювання серця у хворих із ГХ, ожирінням та АІТ, що підтверджувалось достовірним збільшенням КДР ЛШ, ТЗСЛШ, ТМШП, ММЛШ у таких пацієнтів. Встановлено, що відбувалось поступове погіршення ЕхоКГ показників по мірі зростання тиреоїдного дисбалансу: найменші зміни досліджуваних показників мали хворі з еутиреозом, достовірно гіршими були у хворих із МПГ та СГ. Крім того, у хворих з різним тиреоїдним статусом відбувались певні відмінності структурно-функціональних показників серця. Був встановлений зворотній кореляційний зв’язок між рівнем ТТГ і ФВ у пацієнтів 1-ї групи з МПГ (r=-0,56; р=0,02) та позитивний кореляційний зв’язок між розвитком ЕГЛШ та рівнем ТТГ, а також між розмірами ТМЖП і ТТГ (r=0,44; р=0,02) та між ММЛШ та ІМТ (r=0,48; р<0,05) у хворих з ЕГЛШ в 1-й групі.

Зміни геометричної моделі серця також мали певні відмінності залежно від ознак тиреоїдного статусу. У хворих з еутиреозом зміни геометрії серця, які відбувались на тлі ГХ, ожиріння та АІТ мали, передусім, початковий характер ремоделювання, яке відігрувало адаптивну роль, направлену на компенсацію гемодинамічних змін. Проте згодом на тлі тиреоїдної дисфункції відбувалось погіршення метаболічних показників, що сприяло подальшому прогресуванню порушень гемодинаміки та формуванню гіпертрофії, у хворих із СГ – частіше КГЛШ, у хворих із МПГ – ЕГЛШ.

Таким чином, на тлі тиреоїдної дисфункції у хворих із ГХ, ожирінням та АІТ, як при наявних ознаках МПГ, так і при субклінічному перебігу гіпотиреоза, відбувались більш несприятливі зміни морфо-функціональних параметрів серця порівняно з показниками хворих без тиреоїдних розладів.

**3.4.3. Характеристика змін показників ТКІМ ЗСА**

Спираючись на результати ряду досліджень, які показали, що гіпотиреоз сприяє розвитку атеросклерозу, було проведено дослідження ТКІМ ЗСА у хворих із ГХ, ожирінням та АІТ з метою оцінки перебігу атеросклероза залежно від тиреоїдного статусу.

Узагальнені дані ТКІМ ЗСА у хворих різних груп представлені в табл. 3.4.3.1.

*Таблиця 3.4.3.1*

**Особливості змін ТКІМ ЗСА у хворих із ГХ, ожирінням та АІТ різних груп (M±m)**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Показник | Контроль  (n=20) | Хворі з ГХ, ожирінням та АІТ | | |
| Група 1 (n=39) | Група 2 (n=55) | Група 3 (n=49) |
| ТКІМ правої ЗСА | 0,62±0,02 | 1,07±0,03к | 1,04±0,02к | 0,92±0,02к,1,2 |
| ТКІМ лівої ЗСА | 0,64±0,02 | 1,04±0,03к | 1,03±0,02к | 0,93±0,02к,1,2 |

Примітка: к – достовірність різниць порівняно з контролем; к,1, 2 – достовірність різниць при порівнянні з контролем 1-ї та 2-ї групами.

При проведенні оцінки ТКІМ ЗСА у хворих з ГХ, ожирінням та АІТ в усіх групах показники ТКІМ лівої та правої ЗСА достовірно перевищували контрольні значення. Були встановлені значні відмінності ТКІМ ЗСА у хворих різних груп залежно від тиреоїдного статусу.

При наявності тиреоїдної дисфункції ТКІМ ЗСА була достовірно більшою, ніж у хворих з еутиреозом, причому важливою ознакою було те, що збільшення цього показника відбувалось практично однаково, як при наявності МПГ, так і при СГ, що є дуже важливим фактором раннього виявлення атеросклерозу у даної категорії хворих та прогнозування його перебігу.

Також у хворих із ГХ, ожирінням та АІТ з тиреоїдною дисфункцією і при МПГ, і при СГ, частіше виявлялись АБ в ЗСА, ніж у хворих з еутиреозом, хоча ці відмінності не мали достовірної різниці між групами (рис. 3.4.3.1).

*Рис. 3.4.3.1. Частота виявляємості АБ в ЗСА у хворих із ГХ,   
ожирінням та АІТ різних груп*

Оскільки збільшення ТКІМ ЗСА є важливим маркером раннього розвитку атеросклерозу, було досліджено взаємозв’язок змін ТКІМ із показниками ліпідного обміну у хворих із ГХ, ожирінням та АІТ із різною тиреоїдною дисфункцією, що в подальшому могло б бути враховано в якості факторів ризику СС ускладнень та специфічних ознак прогресування атеросклерозу.

**3.4.4. Взаємозв’язок змін ТКІМ ЗСА з показниками ліпідного обміну у хворих із ГХ, ожирінням та АІТ залежно від тиреоїдної дисфункції**

У результаті проведеного аналізу встановлено, що показники ТКІМ ЗСА у хворих із ГХ, ожирінням та АІТ із тиреоїдною дисфункцією мають дуже тісний зв’язок із показниками ліпідного спектра сироватки крові. Так при порівнянні показників ліпідного спектра встановлені достовірні різниці між 1-ю та 3-ю групами: в групі 1 були достовірно вищими показники ЗХС – на 20,6% (р<0,05); ТГ – на 51,8% (р<0,05); ЛПНЩ – на 23,8% (р<0,05).

Показники ТКІМ у хворих 1-ї групи також достовірно перевищували показники 3-ї групи: ТКІМ правої ЗСА – на 42,9% (р<0,05); ТКІМ лівої ЗСА – на 27,2% (р<0,05).

Зміни показників ліпідного спектра та ТКІМ 1-ї та 3-ї груп представлені на рис. 3.4.4.1.

*Рис. 3.4.4.1. Зміни показників ліпідного спектра сироватки крові та ТКІМ ЗСА у хворих із ГХ, ожирінням та АІТ 1-ї та 3-ї груп*

При порівнянні показників ліпідного спектра та ТКІМ ЗСА між групами 2 і 3 також виявлялись достовірно більші рівні показників ліпідного спектра у хворих 2-ї групи: ЗХС – на 16,9% (р<0,05), ТГ – на 26,3% (р<0,05), ЛПНЩ – на 23,8% (р<0,05), ніж у хворих 3-ї групи.

Одночасно з цими змінами відбувалось достовірне збільшення ТКІМ правої ЗСА – на 33,3% (р<0,05) та ТКІМ лівої ЗСА – на 57,9% (р<0,05) у пацієнтів 2-ї групи порівняно з пацієнтами 3-ї групи (рис. 3.4.4.2).

Зміни показників ліпідного спектра та ТКІМ 2-ї та 3-ї груп представлені на рис. 3.4.4.2.

Рис. 3.4.4.2. Зміни показників ліпідного спектру сироватки крові та ТКІМ ЗСА у хворих із ГХ, ожирінням та АІТ 2-ї та 3-ї груп

При порівнянні показників ліпідного обміну та ТКІМ між 1-ю і   
2-ю групами різниці між показниками мали мінімальні відмінності. Достовірна різниця була встановлена тільки між рівнем підвищення середніх значень ТГ на 29,6% (р<0,05) у 1-й групі порівняно з 2-ю групою. Зміни інших показників ліпідного обміну і ТКІМ достовірних відмінностей не мали (рис. 3.4.4.3).

*Рис. 3.4.4.3. Зміни показників ліпідного спектру сироватки крові та ТКІМ ЗСА у хворих із ГХ, ожирінням та АІТ 1-ї та 2-ї груп*

Таким чином, було встановлено характерні ознаки раннього розвитку та перебігу атеросклерозу у хворих з ГХ, ожирінням та АІТ, які залежали від тиреоїдної дисфункції. Незважаючи на те, що прояви тиреоїдного дисбалансу мали як наявні клінічні ознаки – при МПГ у 1-й групі, так і субклінічний перебіг – при СГ у 2-й групі, зміни показників ліпідного спектра сироватки крові та ТКІМ ЗСА достовірно відрізнялись від аналогічних показників у хворих без тиреоїдних порушень. Ці відмінності є дуже важливими і завдяки своїй специфічності можуть використовуватись в якості маркерів раннього розвитку та прогресування атеросклерозу у пацієнтів із тиреоїдною дисфункцією.

**Резюме**

Виходячи з проведеного аналізу особливостей перебігу ГХ у поєднанні з ожирінням та АІТ, встановлені певні клінічні відмінності, які мали різні ознаки залежно від тиреоїдного статусу. Так, скарги хворих на ГХ в поєднанні з ожирінням та АІТ мали переважно неспецифічний характер. Наявність скарг, які характеризували прояви саме гіпотиреозу, навіть переважали у хворих із наявними маніфестними проявами МПГ. Однак такі скарги досить часто відмічались і у хворих із субклінічним перебігом захворювання, коли були менш вираженими та нівелювались проявами інших захворювань. Враховуючи високу частоту зустрічаємості СГ, у певної категорії хворих, які становлять групу ризику при коморбідності ГХ, ожиріння та АІТ, потрібно проводити додаткове опитування щодо виявлення специфічних ознак задля покращення виявлення СГ.

Важливі відмінності перебігу ГХ у поєднанні з ожирінням та АІТ були встановлені між показниками метаболічного статусу, які мали значні відмінності залежно від тиреоїдного дисбалансу. Встановлені більш значні порушення ліпідного, вуглеводного, пуринового обмінів, активація процесів неспецифічного запалення у хворих з тиреоїдною дисфункцією, які відбувались як при МПГ, так і при СГ, та мали достовірні різниці між аналогічними показниками хворих з еутиреозом.

Перебіг маніфестного гіпотиреозу, як більш агресивного, сприяв значним структурно-функціональним та кардіогемодинамічним змінам міокарда, призводив до формування ексцентричної гіпертрофії міокарда ЛШ. У той же час при СГ патологічні зміни відбуваються повільніше, а при коморбідності із ГХ та ожирінням часто призводять до формування концентричної гіпертрофії міокарда ЛШ.

Дуже характерними були особливості розвитку проатерогенних дисліпідемій на тлі тиреоїдної дисфункції, які мали тісний зв’язок із раннім маркером розвитку атеросклерозу – ТКІМ, та достовірно відрізнялися ще на стадії СГ.

Таким чином, на тлі тиреоїдної дисфункції мав місце більш інтенсивний розвиток атеросклеротичного процесу, який характеризувався більш значущими метаболічними змінами та структурно-функціональними порушеннями серця і судин.

Виявлені ознаки важливо враховувати для підвищення якості діагностики та лікування даної категорії хворих, особливо ще на субклінічній стадії розвитку гіпотиреозу, а також для вирішення питання щодо початку проведення ЗГТ, яка може сприяти попередженню подальшого розвитку атеросклеротичного процесу та зменшенню СС ускладнень.

**Матеріали розділу опубліковано в таких літературних джерелах:**

1. Плиговка В. Н. Влияние субклинического гипотиреоза на течение артериальной гипертензии у лиц с гипертонической болезнью и ожирением / В. Н. Плиговка, Ю. Н. Шапошникова / «Щорічні терапевтичні читання: лікувально-діагностичні технології сучасної терапії» : матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю, присвяченої пам’яті академіка Л.Т. Малої, 25–26 квітня 2013 р. / за ред. Г.Д. Фадєєнко та ін. – Харків, 2013 – С. 251.

(дисертанту належить клінічне обстеження пацієнтів, підбір літератури, написання статті та підготовка до друку);

2. Плиговка В. Н. Особенности углеводного и липидного обмена у пациентов с субклиническим гипотиреозом, гипертонической болезнью и ожирением / В. Н. Плиговка, Ю. Н. Шапошникова, И.Ю. Мурызина / Цукровий діабет як інтегральна проблема внутрішньої медицини : матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю, 12 вересня 2013 р. / за ред. Л. В. Журавльової та ін. – Харків, 2013. – С. 97–98.

(дисертанту належить клінічне спостереження пацієнтів, підбір літератури, написання статті та підготовка до друку);

3. Плиговка В. Н. Влияние субклиничсекого гипотиреоза на показатели липидного обмена и инсулинорезистентности у пациентов с гипертонической болезнью и ожирением / В. Н. Плиговка, Ю. Н. Шапошникова / Российский национальный конгресс кардиологов «Кардиология : от науки – к практике» : Материалы конгресса, 25–27 сентября 2013 г. – Санкт-Петербург, 2013 – С. 431.

(дисертанту належить клінічне спостереження пацієнтів, підбір літератури, написання статті та підготовка до друку);

4. Плиговка В. Н. Структурно-функциональные особенности сердца у пациентов с гипертонической болезнью и ожирением в сочетании с гипотиреозом в исходе аутоиммунного тиреоидита / В. Н. Плиговка, В. Д. Немцова, Ю. Н. Шапошникова / Austrian Journal of Technical and Natural Sciences. – № 7–8. – 2014. – С. 56–62.

(дисертанту належить клінічне спостереження пацієнтів, підбір літератури, написання статті та підготовка до друку);

5. Плиговка В. Н. Влияние бессимптомной гиперурикемии на метаболические показатели и толщину комплекса интима у больных гипертонической болезнью с ожирением и гипофункцией щитовидной железы / В. Н. Плиговка, Г. Д. Фадеенко // Вісник проблем біології і медицини. – 2014. – Вип. 4, Том 2 (114). – С. 177–182.

(дисертанту належить клінічне спостереження пацієнтів, підбір літератури, написання статті та підготовка до друку).

6. Пліговка В. М. Стан вуглеводного обміну у хворих на гіпертонічну хворобу й ожиріння при коморбідному субклінічному гіпотиреозі / В. М. Пліговка // Медицина транспорту України. – № 2. – 2015. – С. 54–57.

(дисертанту належить клінічне спостереження пацієнтів, підбір літератури, написання статті та підготовка до друку).

1. Пліговка В. М. Клінічні симптоми у хворих на гіпертонічну хворобу, ожиріння при комор бідному гіпотиреозі / В. М. Пліговка // Ліки України. – № 2. – 2015.

(дисертанту належить клінічне спостереження пацієнтів, підбір літератури, написання статті та підготовка до друку).

**РОЗДІЛ IV**

**ОЦІНКА ЕФЕКТИВНОСТІ ЗАМІСНОЇ ТЕРАПІЇ СУБКЛІНІЧНОГО ГІПОТИРЕОЗУ У ХВОРИХ НА ГІПЕРТОНІЧНУ ХВОРОБУ,**

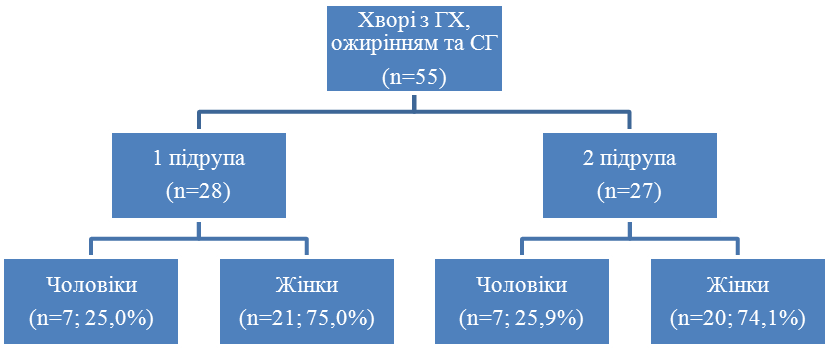
**ОЖИРІННЯ ТА АІТ**

**4.1. Групи хворих із ГХ, ожирінням та АІТ із СГ залежно від способу лікування**

Відповідно до встановленої мети – підвищення якості лікування хворих із ГХ, ожирінням та АІТ було проведено дослідження щодо вирішення питання доцільності призначення ЗГТ хворим на СГ. Для цього хворі з ХГ, ожирінням та АІТ з СГ методом випадкової вибірки були розподілені на 2 репрезентативні підгрупи (рис. 4.1.1):

Підгрупа 1 – 28 хворих (7 чоловіків та 21 жінка), яким додатково до стандартної терапії ГХ (гіпотензивні препарати та статини) була призначена ЗГТ L-тироксином в індивідуально підібраних ендокринологом дозах.

Підгрупа 2 – 27 хворих (7 чоловіків та 20 жінок), які отримували тільки стандартну терапію ГХ – гіпотензивні препарати та статини.



**2-а підгрупа**

**1-а підгрупа**

*Рис. 4.1.1. Розподіл хворих із ГХ, ожирінням та АІТ із СГ   
на підгрупи залежно від лікування*

Усі хворі, що проходили обстеження, крім медикаментозної терапії отримували індивідуальні поради щодо модифікації образа життя:

– правильного харчування з обмеженням вживання кухарської солі та жирів тваринного походження, дотримання режима харчування;

– відмови від поганих звичок – паління та вживання алкоголю;

– достатній руховий режим;

– нормалізація маси тіла.

Клініко-функціональна характеристика досліджуваних хворих представлена в таблиці (табл. 4.1.1).

*Таблиця 4.1.1*

**Клініко-функціональна характеристика досліджуваних хворих із ГХ, ожирінням та СГ (M±m)**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Показник | Контроль  (n=20) | Підгрупа 1  (n=28) | Підгрупа 2  (n=27) |
| САТ серед.,  мм рт. ст. | 118,22±4,24 | 162,46±6,54\* | 164,18±5,42\* |
| ДАТ серед.,  мм рт. ст. | 70,18±4,25 | 94,12±4,28\* | 93,22±4,38\* |
| ОТ, см | 76,24±1,10 | 117,28±2,66\* | 116,86±1,48\* |
| ОС, см | 96,15±1,29 | 116,98±2,58\* | 117,32±1,52\* |
| ОТ/ОС | 0,78±0,03 | 0,98±0,03\* | 0,97±0,03\* |
| ІМТ, кг/м² | 22,08±0,05 | 33,08±1,02\* | 32,26±1,04\* |

Примітки: \* – достовірність різниць (p<0,05) порівняно з контролем.

Сформовані групи не відрізнялись за гендерними ознаками, рівнем підвищення АТ та антропометричними параметрами.

Розподіл хворих із ГХ, ожирінням та СГ у підгрупах залежно від тиреоїдного статусу представлений у табл. 4.1.2.

*Таблиця 4.1.2*

**Клініко-функціональна характеристика досліджуваних хворих із ГХ, ожирінням та СГ (M±m)**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Показник | Контроль  (n=20) | Підгрупа 1  (n=28) | Підгрупа 2  (n=27) |
| ТТГ,  мМО/л | 2,18±0,06 | 11,89±0,34\* | 11,28±0,22\* |
| Т4віл,  пмоль/л | 15,28±1,15 | 17,52±1,07 | 17,18±1,06 |
| АТ-ТПО,  МО/мл | 25,16±2,08 | 386,97±11,08\* | 364,34±10,12\* |

Примітка: \* – різниця достовірна (p<0,05).

Зміни тиреоїдного статусу в обох підгрупах відповідали критеріям СГ, тобто мало місце достовірне збільшення ТТГ при відносно нормальному рівні Т4віл, різниця відмінностей була репрезентативною в обох підгупах.

**4.2. Результати лікування хворих із ГХ, ожирінням та АІТ з СГ**

Хворим 1-ї підгрупи після консультації ендокринолога на початку дослідження було призначено ЗГТ у дозі 25 мкг L-тироксину додатково до стандартної гіпотензивної та ліпідознижуючої терапії. Контроль рівня ТТГ проводився через 3 міс після початку терапії, за необхідністю доза L-тироксину підвищувалась до 50 мкг. Контрольні рівні тиреоїдних гормонів визначались через 24 тиж лікування. Наприкінці дослідження у хворих 1-ї підгрупи комплайєнс ЗГТ L-тироксину був 96,43%. Кінцева доза 50 мкг була досягнута у 18 хворих (64,29%), у 10 хворих (35,71%) залишилась на початковому рівні – 25 мкг. Середня доза L-тироксину становила 41,07 мкг (рис. 4.2.1).

*Рис. 4.2.1. Розподіл хворих із ГХ, ожирінням та АІТ із СГ   
залежно від дози L-тироксину*

Наприкінці лікування було досягнуто компенсацію СГ усіх хворих   
1-ї підгрупи (100%).

Результати лікування пацієнтів 1-ї підгрупи надані в табл. 4.2.1.

*Таблиця 4.2.1*

**Динаміка показників тиреоїдного статусу у пацієнтів із ГХ, ожирінням та СГ 1-ї підгрупи за термін лікування (M±m)**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Показник | Контроль  (n=20) | Хворі з ГХ, ожирінням та СГ 1-ї підгрупи  (n=28) | | Р |
| До лікування | Після лікування |
| ТТГ, мМО/л | 2,18±0,06 | 11,89±0,34\* | 2,79±0,28\*\* | **<0,001** |
| Т4віл, пмоль/л | 15,28±1,15 | 17,52±1,07 | 16,40±0,87 | >0,05 |

Примітка: р – достовірність відмінностей (\* – різниця достовірна порівняно з контролем; \*\* різниця достовірна порівняно до та після лікування).

Крім позитивних змін тиреоїдного стану відбувались суттєві зміни ліпідного спектру крові у пацієнтів 1-ї підгрупи, які достовірно покращувались порівняно з показниками до лікування (табл. 4.2.2).

*Таблиця 4.2.2*

**Динаміка показників ліпідного спектра сироватки крові у пацієнтів із ГХ, ожирінням та АІТ з СГ 1-ї підгрупи за час лікування (M±m)**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Показник | Контроль  (n=20) | Хворі з ГХ, ожирінням та АІТ із СГ  1-ї підгрупи  (n=28) | | Р |
| До лікування | Після лікування |
| ЗХС, ммоль/л | 4,15±0,38 | 7,24±0,18\* | 4,91±0,07\*\* | **<0,001** |
| ТГ, ммоль/л | 1,46±0,28 | 3,06±0,48\* | 1,97±0,13\*\* | **<0,01** |
| ЛПВЩ, ммоль/л | 1,34±0,08 | 1,39±0,06\* | 1,84±0,08\*\* | **<0,001** |
| ЛПНЩ, ммоль/л | 2,93±0,06 | 3,93±0,17\* | 2,73±0,09\*\* | **<0,001** |

Примітка: р – достовірність відмінностей (\* – різниця достовірна (p<0,05) при порівнянні з контролем; \*\* – різниця достовірна (p<0,05) до та після лікування).

При порівнянні результатів лікування у пацієнтів із ГХ, ожирінням та СГ 1-ї та 2-ї підгруп, незважаючи на те, що всі пацієнти отримували рекомендовані гіпотензивні та ліпідознижуючі препарати в індивідуально підібраних дозах, різниця між показниками тиреоїдного статусу та ліпідного спектру сироватки крові в підгрупах хворих, що отримували ЗГТ та без неї, мала достовірні відмінності (табл. 4.2.3).

*Таблиця 4.2.3*

**Зміни показників тиреоїдного статусу та ліпідного спектра сироватки крові у пацієнтів із ГХ, ожирінням та АІТ із СГ 1-ї та 2-ї підгруп у динаміці лікування (M±m)**

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Показник | Контроль  (n=20) | Хворі з ГХ, ожирінням та СГ 1-ї та 2-ї підгруп  (n=55) | | | |
| До лікування | | Після лікування | |
| 1-а підгрупа  (n=28) | 2-а підгрупа  (n=27) | 1-а підгрупа  (n=28) | 2-а підгрупа  (n=27) |
| ТТГ,  мМО/л | 2,18±0,06 | 11,89±0,34к | 11,28±0,22 к | 2,79±0,28\*\* | 10,09±0,38 |
| Т4віл,  пмоль/л | 15,28±1,15 | 17,52±1,07 | 17,48±1,03 | 16,40±0,87 | 16,82±1,12 |
| ЗХС,  ммоль/л | 4,15±0,38 | 7,24±0,18 к | 6,96±0,14 к | 4,91±0,07\*\* | 5,84±0,21\* |
| ТГ,  ммоль/л | 1,46±0,28 | 3,06±0,48 к | 3,02±0,35 к | 1,97±0,13\*\* | 2,16±0,08\* |
| ЛПВЩ, ммоль/л | 1,34±0,08 | 1,39±0,06 | 1,19±0,04 | 1,84±0,08\* | 1,25±0,03 |
| ЛПНЩ, ммоль/л | 2,93±0,06 | 3,93±0,17 к | 3,64±0,15 к | 2,73±0,09\*\* | 3,06±0,07\* |

Примітка: р – достовірність відмінностей (к – різниця достовірна (p<0,05) порівняно з контролем; \* – різниця достовірна (p<0,05) при порівнянні до та після лікування;

\*\* – різниця достовірна (p<0,001) при порівнянні до та після лікування).

Таким чином, стандартна гіпотензивна та ліпідознижуюча терапія, яка проводилась хворим із ГХ, ожирінням та СГ у комплексі з L-тироксином у рекомендованих ендокринологом дозах хворим 1-ї підгрупи, супроводжувалась компенсацією гіпотиреозу: нормалізацією рівня ТТГ при збереженні нормальних значень Т4віл.

У пацієнтів 2-ї підгрупи наприкінці спостереження показники тиреоїдного статусу залишались без змін: зберігався підвищений рівень ТТГ при відносно нормальних рівнях Т4віл.

Було відмічено, що в окремих пацієнтів 2-ї підгрупи за відсутності ЗГТ мало місце незначне зниження показників ТТГ, що вірогідно було пов’язано зі спонтанною компенсацією СГ у деяких хворих. За нашими даними, спонтанна нормалізація рівнів ТТГ мала місце у 2 хворих 2-ї підгрупи (7,41%).

Ретельно були проаналізовані зміни ліпідного спектра сироватки крові пацієнтів 1-ї та 2-ї підгруп, особливо динаміка вмісту атерогенних ліпідних фракцій, бо їх нормалізація зменшує ризик розвитку СС ускладнень на тлі прогресування атеросклерозу, полегшує перебіг захворювань та покращує прогноз.

У результаті проведеного лікування були встановлені значні зміни показників ліпідного спектра в обох підгрупах з суттєвою різницею між пацієнтами 1-ї та 2-ї підгруп (табл. 4.2.3).

У пацієнтів 1-ї підгрупи, які отримували ЗГТ, відбувалось значне покрашення показників ліпідного обміну, яке перевищувало динаміку аналогічних показників у пацієнтів 2-ї підгрупи: достовірно знижувався вміст ЗХС, ТГ, ЛПНЩ, а також мала місце тенденція до підвищення рівня ЛПВЩ у порівнянні цих показників до та після лікування.

У хворих 2-ї підгрупи стандартна терапія супроводжувалася достовірним зниженням рівнів ЗХС, ТГ, ЛПНЩ і тенденцією до підвищення рівня ЛПВЩ, порівняно до та після лікування. Однак динаміка цих показників була меншою, ніж у пацієнтів 1-ї підгрупи.

Найважливішим компонентом гіполіпідемічної терапії є досягнення цільового рівня ЛПНЩ. У нашому дослідженні вміст ЛПНЩ знизився у цілому у хворих 1-ї підгрупи на 28,53%, цільовий рівень був досягнутий у 21 хворого (75,0%). У той же час у хворих 2-ї підгрупи вміст ЛПНЩ знизився на 15,93%, а цільовий рівень був досягнутий у 16 хворих (59,26%).

Одним із незалежних факторів розвитку і перебігу атеросклерозу та ІХС є концентрація ЛПВЩ. Відомо, що зниження рівня ЛПВЩ лише на 0,03 ммоль/л супроводжується підвищенням частоти ІХС на 3–4%, а високий рівень ЛПВЩ знижує ризик розвитку ІХС навіть при підвищеному вмісті ЛПНЩ [165].

У нашому дослідженні під впливом проведеної терапії у хворих   
1-ї підгрупи вміст ЛПВЩ збільшився у цілому в підгрупі на 11,45%, у 20 хворих (71,43%) показники ЛПВЩ наприкінці дослідження були в межах норми, а у 8 (28,57%) навіть перевищували норму.

У пацієнтів 2-ї підгрупи підвищення рівня ЛПВЩ по закінченні спостереження було лише на 5,04%. З усіх хворих 2-ї підгрупи 8 пацієнтів (29,63%) через 24 тиж лікування не досягли нормальних значень ЛПВЩ, 18 пацієнтів (66,67%) досягли нормальних рівнів ЛПНЩ, і тільки у 1 хворого (3,70%) рівень ЛПВЩ був вище норми.

Підвищений рівень ТГ так само є чинником ризику розвитку та перебігу атеросклерозу, хоча в більшості випадків не є незалежним. У динаміці лікування зниження рівня ТГ відбувалось у пацієнтів обох підгруп, але також мало певні відмінності. Більш значна динаміка показників ТГ була у пацієнтів 1-ї підгрупи, у яких рівень ТГ знижувався на 35,62%, тоді як у пацієнтів 2-ї підгрупи зниження рівня ТГ відбувалось повільніше – на 28,48%, при порівнянні показників до та після лікування.

Таким чином, при лікування хворих з ГХ, ожирінням та АІТ з СГ додаткове призначення ЗГТ сприяло не тільки нормалізації тиреоїдного статусу, але й суттєвому покращенню ліпідного спектра сироватки крові. Ці результати є дуже важливими, бо завдяки цьому гальмується розвиток атеросклерозу, та формування СС ускладнень, що покращує перебіг хвороби у пацієнтів із ГХ та ожирінням, які становлять групу високого СС ризику.

Важливо зазначити, що значні позитивні лабораторні зміни у хворих, що отримували ЗГТ, відбувались на фоні призначення відносно малих доз L-тироксину, причому всі хворі переносили призначене лікування добре. У жодного хворого не було відмічено будь-яких ускладнень або небажаних проявів при проведенні ЗГТ. Вочевидь, призначення малих доз ЗГТ практично унеможливлює розвиток ішемічних та метаболічних порушень перш за все в міокарді, доводить її безпечність, а значна перевага корисних змін, що відбуваються в організмі робить призначення ЗГТ у пацієнтів високого СС ризику, до яких відносяться хворі з ГХ та ожирінням з ознаками СГ, обґрунтованим та доцільним. Важливо також, що призначення малих доз ЗГТ таким хворим ще на початку СГ дає змогу попередити розвиток атеросклерозу ще на ранніх стадіях й загальмувати його прогресування та зменшити сумарний ризик ССЗ.

**4.3. Додаткове дослідження ефективності ЗГТ у хворих із ГХ, ожирінням та АІТ з СГ**

Важливим питанням, що також потребувало вирішення, було визначення критеріїв своєчасного доцільного призначення ЗГТ у пацієнтів із ГХ, ожирінням та АІТ із СГ.

Результатами дослідження було встановлено, що ще на етапі СГ відбуваються суттєві зміни тиреоїдного статусу, які, в свою чергу, сприяють ранньому розвитку атеросклерозу. Оскільки маркером раннього атеросклерозу є збільшення ТКІМ ЗСА, а між тиреоїдним статусом та ТКІМ ЗСА існує тісний взаємозв’язок, було детально проаналізовано особливості залежностей ТКІМ ЗСА та рівня ТТГ.

У групі хворих із ХГ, ожирінням та АІТ із СГ були детально проаналізовані зміни ТТГ, задля визначення такого показника, який у подальшому можливо було б використовувати для вирішення питання призначення ЗГТ.

Збільшення рівня ТТГ у пацієнтів з ХГ, ожирінням та АІТ із СГ коливалось від 8,62 до 13,28 мМО/л (у середньому – 10,32±0,64 мМО/л) (рис. 4.3.1).

*Рис. 4.3.1 Рівень ТТГ у хворих із ГХ, ожирінням та АІТ із СГ*

Задля отримання залежності обраних показників – рівня ТТГ та ТКІМ ЗСА, були застосовані методи математичного аналізу.

При проведенні математичного аналізу були отримані дані залежності ТКІМ від рівня ТТГ (табл. 4.3.1).

*Таблиця 4.3.1*

**Співвідношення рівнів ТТГ та ТКІМ у пацієнтів із ГХ, ожирінням та АІТ із ознаками СГ (n=55)**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Показник ТТГ | % хворих з нормальною ТКІМ ЗСА | % хворих з підвищеною ТКІМ ЗСА |
| До 10 мМО/л | 91,67 | 8,33 |
| Більше 10 мМО/л | 23,29 | 76,71 |

Оскільки рівень ТТГ є досить важливим маркером, що визначає перебіг атеросклерозу ще на ранніх стадіях, підтвердженням чого є збільшення ТКІМ, для подальшого дослідження був проведений аналіз для визначення впливу ТТГ на фактори ризику ССЗ у пацієнтів із ГХ, ожирінням та АІТ з ознаками СГ.

Для цього з використанням математичних методів у пацієнтів із ГХ, ожирінням та АІТ із СГ були додатково проаналізовані антропометричні дані, показники лабораторних та інструментальних досліджень на предмет встановлення достовірних залежностей з показниками ТКІМ та вирішення питання доцільності проведення ЗГТ задля гальмування розвитку атеросклеротичного пошкодження ССС.

У пацієнтів з ГХ, ожирінням та АІТ із СГ оцінювались взаємозв’язки між антропометричними показниками (ІМТ, ОТ), параметрами інструментальних досліджень (ТМШП, ТЗСЛШ, ТКІМ лівої та правої ЗСА), рівні ліпідного спектра сироватки крові (ЗХС, ТГ, ЛПВЩ, ЛПНЩ), метаболічні показники (рівень сечової кислоти, глікемія, вчСРП), а також САТ та ДАТ.

Для визначення впливу ТТГ, що змінюється на 2 рівнях (до 10 мМО/л і більше 10 мМО/л), на фактори ризику ССЗ пацієнтів групи обстеження використовувався дисперсійний аналіз, що дозволяв визначити силу, напрямок, закономірності впливу факторів на результат у генеральній або вибірковій сукупності.

Був проведений дисперсійний аналіз за традиційною схемою. Гомогенність (однорідність) дисперсії між вибірками була однією з основних передумов для можливості проведення дисперсійного аналізу. Перевірку гіпотези про гомогенності дисперсій статистичних популяцій проводили з використанням тесту Левіна – аналізу взаємозв’язку якісних та кількісних змінних. Проводили розрахунок середніх значень залежної змінної з урахуванням впливу на неї незалежної змінної.

Отримані результати оцінювали таким чином: якщо рівень значимості тесту Левіна був менше 0,05, то отримана для вибірок різниця дисперсій вважалась як малоймовірний результат випадковості процесу дослідження.

Результати тесту Левіна наведені в табл. 4.3.2, де:

W – значення тесту Левине,

df1 – рівень варіювання ТТГ, рівний з-1 (з-кількість рівнів варіювання ТТГ;

df2 – рівень варіювання відгуку на ТТГ,

р – рівень значимості отриманого значення критерію Левіна.

Результати проведення дисперсійного аналізу у вигляді оцінки ефектів міжгрупових факторів представлені табл. 4.3.2.

*Таблиця 4.3.2*

**Оцінка ефектів міжгрупових факторів залежності рівня ТТГ та показників метаболічного та серцево-судинного стану у хворих із ГХ, ожирінням та АІТ з ознаками СГ**

| Джерело варіації | Залежна змінна | Сума квадрату, SS | Число ступенів свободи, df | Середній  квадрат,  MS | *F*-кри-терій | *р* |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| ТТГ, мМО/л | ОТ | 415,107 | 1 | 415,107 | 3,657 | 0,065 |
| ІМТ | 3,340 | 1 | 3,340 | 0,392 | 0,536 |
| ТМШП | 0,003 | 1 | 0,003 | 0,315 | 0,578 |
| ТЗСЛШ | 0,003 | 1 | 0,003 | 0,279 | 0,601 |
| ТКІМ правої ЗСА | 0,134 | 1 | 0,134 | 5,647 | 0,023 |
| ТКІМ лівої ЗСА | 0,138 | 1 | 0,138 | 5,867 | 0,021 |
| ЗXС | 4,112 | 1 | 4,112 | 3,980 | 0,054 |
| ТГ | 3,996 | 1 | 3,996 | 4,392 | 0,044 |
| ЛПВЩ | 0,039 | 1 | 0,039 | 0,289 | 0,594 |
| Сечова кислота | 3413,007 | 1 | 3413,007 | 0,348 | 0,559 |
| Глюкоза | 0,025 | 1 | 0,025 | 0,007 | 0,932 |
| САД | 181,071 | 1 | 181,071 | 1,689 | 0,203 |
| ДАД | 31,436 | 1 | 31,436 | 0,270 | 0,607 |
| вчСРП | 147,463 | 1 | 147,463 | 8,014 | 0,008 |

Результати проведеного дисперсійного аналізу показали достовірно значущий вплив фактора «ТТГ» на ТКІМ правої ЗСА (p = 0,023); ТКІМ лівої ЗСА (p=0,021); ТГ (p=0,044); вчСРП (p=0,008).

Виняток становили показники ОТ, ІМТ, ТМШП, ТЗСЛШ, ЗXС, ЛПВЩ, ЛПНЩ, сечова кислота, глюкоза, САТ та ДАТ для яких p>0,05.

Таким чином, проведений математичний аналіз довів, що хворі з ГХ, ожирінням, АІТ з ознаками СГ при якому рівень ТТГ вище 10 мМО/л з великою долею вірогідності мають ознаки раннього атеросклерозу.

Враховуючи отримані дані відповідно до мети дослідження була проведена оцінка ефективності ЗГТ та її вплив на гальмування атеросклерозу у хворих із ГХ, ожирінням, АІТ із ознаками СГ.

З метою оцінки впливу ЗГТ в залежності від рівня ТТГ, який асоціюється з раннім розвитком атеросклерозу в 1-й підгрупі був проведений додатковий аналіз показників ефективності терапії залежно від базального рівня ТТГ.

Для цього хворі з ГХ, ожирінням та АІТ з ознаками СГ, які отримували ЗГТ залежно від рівня ТТГ були поділені на 2 додаткові підгрупи: 1а – з рівнем ТТГ вище 10 мМО/л – 16 хворих (57,14%) та 1б – з рівнем ТТГ менше 10 мМО/л – 12 хворих (42,86%).

Були проаналізовані зміни лабораторних та інструментальних показників в обох підгрупах та динаміка змін цих показників залежно від рівня ТТГ.

Динаміка досліджуваних показників з урахуванням рівня ТТГ представлена в табл. 4.3.3.

*Таблиця 4.3.3.*

**Зміни показників хворих з ГХ, ожирінням та АІТ із СГ додаткової підгрупи 1а в залежності від рівня ТТГ в динаміці лікування**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Показник | Контроль  (n=20) | Хворі з ГХ, ожирінням та АІТ із СГ 1а підгрупи з ТТГ вище 10 мМО/л  (n=16) | | Р |
| До лікування | Після лікування |
| ТТГ, мМО/л | 2,18±0,06 | 12,24±0,18\*\* | 3,23±0,21\*\* | |
| Т4віл, пмоль/л | 15,28±1,15 | 17,38±2,18 | 16,26±2,09 | |
| АТ-ТПО,  МО/мл | 25,16±2,08 | 346,45±14,92\*\* | 142,51±9,32\*\* | |
| Інсулін,  мкМО/мл | 5,25±0,34 | 17,64±1,13\*\* | 9,28±1,26\*\* | |
| НОМА-IR | 1,48±0,24 | 4,52±0,15\*\* | 1,96±0,27\*\* | |
| ЗХС, ммоль/л | 4,15±0,38 | 6,96±0,21\* | 4,92±0,21\*\* | |
| ТГ, ммоль/л | 1,46±0,28 | 3,82±0,26\*\* | 1,98±0,24\*\* | |
| ЛПВЩ, ммоль/л | 1,34±0,08 | 1,12±0,05 | 1,38±0,09\* | |
| ЛПНЩ, ммоль/л | 2,93±0,06 | 3,92±0,11\* | 2,73±0,10 | |
| ТКІМ правої  ЗСА, мм | 0,62±0,02 | 1,04±0,02\*\* | 0,75±0,03\*\* | |
| ТКІМ  лівої ЗСА, мм | 0,64±0,02 | 1,03±0,02\*\* | 0,74±0,02\*\* | |
| вчСРП, мг/л | 1,84±0,02 | 4,15±0,04\*\* | 2,17±0,04\*\* | |

Примітка: \* – різниця достовірна (p<0,05); \*\* – різниця достовірна (p<0,001).

Аналізуючи отримані дані, можна відмітити, що до лікування у пацієнтів 1а підгрупи досліджувані показники достовірно відрізнялись від контрольних значень, а після лікування відбувалось достовірне покращення як лабораторних параметрів, так і показників правої та лівої ТКІМ ЗСА.

У всіх хворих 1а підгрупи була досягнута компенсація функції ЩЗ (16 хворих – 100%).

Також були проаналізовані абсолютні показники досягнення хворими цільових рівнів ліпідів сироватки крові. Було встановлено нормалізацію рівнів ЗХС у 14 хворих (87,50%), ТГ – у 13 хворих (81,25%), ЛПВЩ – у 11 хворих (68,75%), ЛПНЩ – у 12 хворих (75,0%).

Крім позитивних змін ліпідного обміну відбувалось значне покращення показників вуглеводного обміну. Встановлено достовірне зменшення рівнів інсуліну на 47,39%, зниження НОМА-IR – на 56,64%.

Відмічено значне покращення параметрів неспецифічного системного запалення – зниження рівня вчСРП на 47,71%.

Показники ТКІМ як правої так і лівої ЗСА в результаті лікування суттєво покращувались: ТКІМ правої ЗСА зменшилась на 27,88%, ТКІМ лівої ЗСА – на 28,16%.

У пацієнтів із ГХ, ожирінням та АІТ із СГ 1б підгрупи з рівнем ТТГ менше 10 мМО/л також відбувались значні зміни досліджуваних показників після проведеного лікування. Динаміка досліджуваних показників до та після лікування представлена в табл. 4.3.4.

*Таблиця 4.3.4*

Зміни показників хворих з ГХ, ожирінням та АІТ із СГ додаткової підгрупи 1б залежно від рівня ТТГ у динаміці лікування

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Показник | Контроль  (n=20) | Хворі з ГХ, ожирінням та АІТ із СГ 1б підгрупи з ТТГ до 10 мМО/л  (n=12) | | Р |
| До лікування | Після лікування |
| ТТГ, мМО/л | 2,18±0,06 | 11,96±0,17\*\* | 3,42±0,18\*\* | |
| Т4віл, пмоль/л | 15,28±1,15 | 16,48±2,13 | 16,32±1,94 | |
| АТ-ТПО,  МО/мл | 25,16±2,08 | 385,57±13,53\*\* | 128,41±8,26\*\* | |
| Інсулін,  мкМО/мл | 5,25±0,34 | 16,49±1,09\*\* | 8,83±1,19\*\* | |
| НОМА-IR | 1,48±0,24 | 4,18±0,11\*\* | 1,98±0,22\*\* | |
| ЗХС, ммоль/л | 4,15±0,38 | 6,91±0,19\* | 4,76±0,24\*\* | |
| ТГ, ммоль/л | 1,46±0,28 | 3,75±0,18\*\* | 1,96±0,19\*\* | |
| ЛПВЩ, ммоль/л | 1,34±0,08 | 1,09±0,04 | 1,24±0,04\* | |
| ЛПНЩ, ммоль/л | 2,93±0,06 | 3,63±0,09\* | 2,63±0,09 | |
| ТКІМ  правої ЗСА, мм | 0,62±0,02 | 1,04±0,03\*\* | 0,74±0,03\*\* | |
| ТКІМ  лівої ЗСА, мм | 0,64±0,02 | 1,04±0,03\*\* | 0,74±0,03\*\* | |
| вчСРП, мг/л | 1,84±0,02 | 3,95±0,05\*\* | 2,12±0,06\*\* | |

Примітка: \* – різниця достовірна (p<0,05); \*\* – різниця достовірна (p<0,001).

Аналізуючи дані додаткової підгрупи 1б встановлено достовірні зміни за усіма контрольними показниками, які мали місце до лікування при порівнянні з контролем, та достовірно покращувались після лікування.

Кількість хворих, у яких була досягнута компенсація функції ЩЗ, була 100% (12 хворих).

Були проаналізовані абсолютні показники досягнення хворими цільових рівнів ліпідів, які становили: нормалізація рівня ЗХС – 9 хворих (75,0%), ТГ – 8 хворих (66,67%), ЛПВЩ – 8 хворих (66,67%), ЛПНЩ – 7 хворих (58,33%).

При вивченні змін вуглеводного обміну було встановлено, що рівень інсуліну зменшився після лікування на 46,45%, а з ним показник HOMA-IR – на 52,63%.

Також відмічено зниження рівня вчСРП на 46,33% порівняно до та після лікування.

Відбувалось покращення показників ТКІМ правої та лівої ЗСА, які зменшились в однакових межах – на 28,85%.

Була проаналізована динаміка показників у хворих з ГХ, ожирінням та АІТ із СГ, які отримували ЗГТ в обох підгрупах. Результати аналізу представлені в табл. 4.3.5.

*Таблиця 4.3.5*

Динаміка змін показників хворих із ГХ, ожирінням та АІТ із СГ додаткових підгруп 1а та 1б до та після лікування

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Показник | Контроль  (n=20) | Хворі з ГХ, ожирінням та АІТ із СГ  1а та 1б підгруп | | | |
| До лікування | | Після лікування | |
| 1а (n=16) | 1б (n=12) | 1а (n=16) | 1б (n=12) |
| ТТГ, мМО/л | 2,18±0,06 | 12,24±0,18к | 11,96±0,17 к | 3,23±0,21\* | 3,42±0,18\* |
| Т4віл, пмоль/л | 15,28±1,15 | 17,38±2,18 | 16,48±2,13 | 16,26±2,09 | 16,32±1,94 |
| АТ-ТПО,  МО/мл | 25,16±2,08 | 346,45±14,92 к | 385,57±13,53 к | 142,51±9,32\* | 128,41±8,26\* |
| Інсулін,  мкМО/мл | 5,25±0,34 | 17,64±1,13 к | 16,49±1,09 к | 9,28±1,26\* | 8,83±1,19\* |
| НОМА-IR | 1,48±0,24 | 4,52±0,15 к | 4,18±0,11 к | 1,96±0,27\* | 1,98±0,22\* |
| ЗХС, ммоль/л | 4,15±0,38 | 6,96±0,21 к | 6,91±0,19 к | 4,92±0,21\* | 4,76±0,24\* |
| ТГ, ммоль/л | 1,46±0,28 | 3,82±0,26 к | 3,75±0,18 к | 1,98±0,24 | 1,96±0,19\* |
| ЛПВЩ, ммоль/л | 1,34±0,08 | 1,12±0,05 к | 1,09±0,04 к | 1,38±0,09\* | 1,24±0,04\* |
| ЛПНЩ, ммоль/л | 2,93±0,06 | 3,92±0,11 к | 3,63±0,09 к | 2,73±0,10\* | 2,63±0,09\* |
| ТКІМ  правої ЗСА, мм | 0,62±0,02 | 1,04±0,02 к | 1,04±0,03 к | 0,75±0,03\* | 0,74±0,03\* |
| ТКІМ  лівої ЗСА, мм | 0,64±0,02 | 1,03±0,02 к | 1,04±0,03 к | 0,74±0,03\* | 0,74±0,03\* |
| вчСРП, мг/л | 1,84±0,02 | 4,15±0,04 к | 3,95±0,05 к | 2,17±0,04\* | 2,12±0,06\* |

Примітка: к – різниця достовірна (p<0,05) порівняно з контролем;

\* – різниця достовірна (p<0,05) до та після лікування

При порівнянні динаміки показників у хворих 1а та 1б підгруп, які відрізнялись рівнем збільшення ТТГ – до 10 мМО/л та більше 10 мМО/л та отримували ЗГТ, не було встановлено істотної різниці між змінами показників у підгрупах до та після лікування.

Таким чином, проведений аналіз результатів лікування з додатковим призначенням ЗГТ у пацієнтів із ГХ, ожирінням та АІТ із СГ довів, що при застосуванні малих доз ЗГТ динаміка лабораторних показників у підгрупах із ТТГ до 10 мМО/л та ТТГ більше 10 мМО/л характеризується позитивними змінами, причому різниця між лабораторними показниками практично рівноважна та не має достовірних різниць. Тобто, до підвищення рівня ТТГ до 10 мМО/л призначення ЗГТ у даної категорії хворих можна не починати.

Вставлений рівень підвищення ТТГ при СГ до 10 мМО/л, до досягнення якого ще не потрібна ЗГТ, є дуже важливим чинником для практичного лікаря, бо дає змогу не посилювати можливого негативного впливу ЗГТ на ССС за рахунок стимуляції її роботи та розвитку ішемічних та метаболічних порушень, а проводити динамічне спостереження за станом хворого з СГ, а коли рівень ТТГ значно підвищиться – за даними нашого дослідження до 10 мМО/л, тільки тоді розпочинати ЗГТ.

Таким чином досягається потрібний баланс між можливими побічними та небажаними результатами ЗГТ, та значною користю від її призначення, що проявляється гальмуванням розвитку атеросклерозу та зниженням сумарного ризику ССЗ, особливо у пацієнтів високого кардіоваскулярного ризику, до яких відносяться хворі з ГХ, ожирінням та АІТ з тиреоїдною дисфункцією.

Таким чином, отриманий завдяки математичним розрахункам показник «ТТГ 10 мМО/л» можна використовувати як критерій прийняття рішення доцільності проведення ЗГТ у пацієнтів із ГХ, ожирінням та АІТ із СГ.

**4.4. Розробка моделі доцільності проведення ЗГТ у хворих із ГХ, ожирінням та АІТ із СГ з урахуванням рівня ТТГ та ТКІМ ЗСА**

Оцінити значущість кожної окремої ознаки та їх сумарний вплив ще на початку захворювання, а також зробити вірогідний прогноз перебігу хвороби шляхом клінічного спостереження нереально, це можливо тільки на підставі математичних методів. Саме статистичні методи, моделювання основних життєвих функцій у нормі й при патології дозволяють виявити суттєві зв’язки та взаємовідносини, встановити сутність патологічного процесу, вірно оцінити прогноз захворювання і розробити на цій підставі ефективні лікувально-профілактичні заходи.

Для об‘єктивізації прогнозування перебігу хвороби застосували метод дискримінантних функцій. Даний метод математичного аналізу має такі переваги: враховується варіабельність параметру, розглядається сукупність усіх клінічних та параклінічних ознак, узятих зі своїми коефіцієнтами, які вказують питому вагу впливу кожної ознаки на формування тяжкості хвороби**.**

З математичної точки зору усі пацієнти розглядались як сукупність об’єктів із змінними кількісними та якісними характеристиками. На підставі цих характеристик визначались групи: 1а – пацієнти з ТТГ вище 10 мМО/л та 1б – пацієнти з ТТГ до 10 мМО/л, до якої належить об’єкт.

Це дозволило для нових об’єктів з тієї же сукупності прогнозувати групи, до якої вони відносяться.

Для визначення істотних факторів, що впливають на формування розвитку тяжкості СГ у пацієнтів з ГХ, ожирінням та АІТ, було проаналізовано 28 ознак:

1) антропометричні дані: зріст, маса тіла, ІМТ, ОТ, ОС, та їх співвідношення (ОТ/ОС);

2) дослідження рівня гормонів ЩЗ: ТТГ, Т4віл, АТ-ТПО;

3) дослідження показників ліпідного спектра крові: ЗХС, ТГ, ЛПВЩ, ЛПНЩ;

4) дослідження показників вуглеводного обміну: глюкоза натще, ПГТТ, вміст інсуліну з розрахунком індексу НОМА-IR;

5) метаболічні показники: вчСРП, урикемія;

6) інструментальні дані УЗД серця: КСР, КСО, КДР, КДО, ТЗСЛШ, ТМШП, ФВ, ММЛШ;

7) визначення ТКІМ лівої та правої ЗСА.

Усі ознаки були закодовані та поставлені у відповідність 28-мірному вектору, що враховує відсутність, наявність, спрямованість і величину кожної ознаки. У 28-мірному просторі при діагностиці 2 станів одержали 3 ділянки: крапки, що властиві тільки для пацієнтів з ТТГ до 10 мМО/л, тільки для пацієнтів з ТТГ більше 10 мМО/л та перехідна ділянка.

Розрахунок методом дискримінантних функцій значення діагностичних коефіцієнтів дозволив виявити 3 істотні для визначення тяжкості СГ у хворих із ГХ, ожирінням та АІТ.

Таким чином, розвиток визначення тяжкості СГ у пацієнтів з ГХ, ожирінням та АІТ може бути описаний наступною дискримінантною функцією:

*DF* = 3,257\* *Х1* – 1,586\* *Х2* + 0,188\* *Х3* – 7,246, де:

*Х1* – КІМ лівої ЗСА,

*Х2* – вчСРП,

*Х3* – ІМТ.

Оцінка міри вдалого розподілу на групи, корисність дискримінантних функцій та кількість функцій, що мають реальний зміст при визначенні відмінностей між групами, можуть бути оцінені за допомогою коефіцієнтів канонічної кореляції (табл. 4.4.1).

*Таблиця 4.4.1*

**Коефіцієнті канонічної кореляції**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Ознака глаукоми | Одиниці вимірювання | Канонічні коефіцієнти |  | |
| 1 функція | |
| *Х1* | мм | 3,257 | | |
| *Х2* | мг/л | -1,586 | | |
| *Х3* | кг/м² | 0,188 | | |
| Constant |  | -7,246 | | |

Оцінка значущості дискримінантних функцій також була перевірена   
λ-статистикою Уілкса. Судячи зі значення коефіцієнта, рівного 0,703 і Р<0,0001 розходження між групами вважається значимим.

На основі значень дискримінантної функції побудовані розподіли значень дискримінантної функції для груп «ТТГ до 10 мМО/л» та «ТТГ більше 10 мМО/л»

Точність прогнозування розвитку СГ у пацієнтів з ГХ, ожирінням та АІТ відповідно до побудованої моделі оцінена на підставі порівняння збігу прогнозованої та фактичної груп.

Аналіз отриманих даних показав, що 3 пацієнти підгрупи 1б (з ТТГ до 10 мМО/л) були визначені безпомилково; в підгрупі 1а (з ТТГ більше 10 мМО/л) 2 хворих були помилково віднесені до підгрупи 1б.

Таким чином, розроблена математична модель коректно класифікує 80,62% усіх хворих.

Відповідно, точність прогнозування розвитку СГ для обстежуваних пацієнтів може досягати 80,62% у тому випадку, якщо вибірка пацієнтів буде ідентична тим хворим, дані яких слугували основою для прогнозу.

Таким чином, запропонований спосіб підвищує якість діагностики визначення тяжкості СГ у хворих із ГХ, ожирінням та АІТ, а також дозволяє своєчасно визначити необхідність проведення ЗГТ.

Корисність математичної моделі була перевірена на практиці при діагностиці СГ у пацієнтів із ГХ, ожирінням та АІТ, що проходили обстеження та лікування у консультативній полікліниці ДУ «Національний інститут терапії ім. Л. Т. Малої НАМН України».

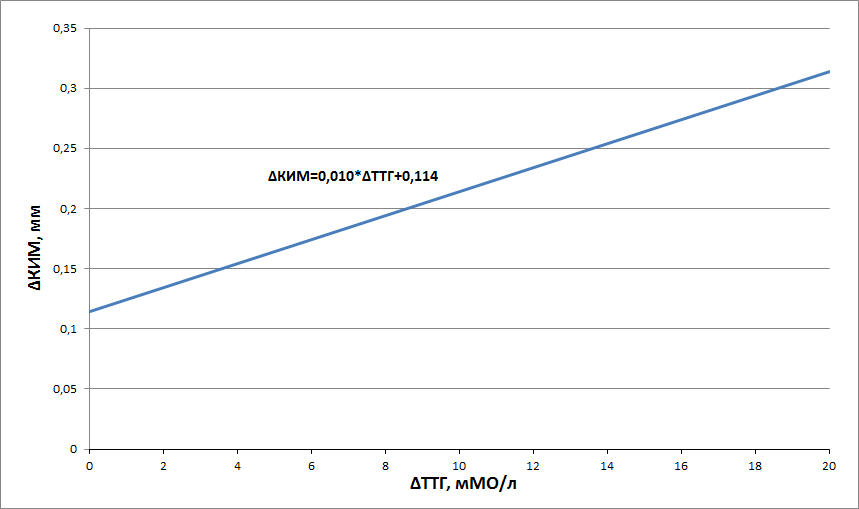
Приводиться два клінічних приклади.

*Приклад 1*. Хвора 1. Діагноз: гіпертонічна хвороба II стадії, 2-й ступінь. Ожиріння II ступеня. Аутоімунний тиреоїдит, дифузно-вузлова форма. За даними клініко-інструментального обстеження пацієнтки ІМТ склав 32,6 кг/м2, СРП – 6,32 мг/л, а ТКІМ – 0,92 мм. За розподілом значень дискримінантної функції визначаємо приналежність пацієнта до групи «ТТГ більше 10 мМО/л». За нашими даними пацієнтка потребує проведення ЗГТ L-тироксином. Після 24 тижневої терапії L-тироксином у дозі 50 мкг, при контрольному обстеженні відзначена стабілізація тиреоїдного статусу.

*Приклад 2*. Хворий 2. Діагноз: Гіпертонічна хвороба II стадії, 2-й ступінь. Ожиріння II ступеня. Аутоімунний тиреоїдит, дифузно-вузлова форма. За даними клініко-інструментального обстеження пацієнта ІМТ склав 44,92 кг/м2, СРБ – 4,80 мг/л, а ТКІМ – 1,0 мм. За розподілом значень дискримінантної функції визначаємо приналежність пацієнта до групи «ТТГ до 10 мМО/л». За нашими даними пацієнт потребує проведення тільки стандартної гіпотензивної та ліпідознижуючої терапії, призначення ЗГТ не потрібне. Після 24-тижневої стандарнтної терапії, при контрольному обстеженні відзначена стабілізація ліпідного обміну.

Таким чином, було отримано інформативні критерії рівнів ТТГ, які вказують на ступень важкості СГ, що дає можливість підвищити якість діагностики паціента та сформувати такий підхід до лікування, який не тільки сприятиме компенсації гіпотиреозу, а й зменшить СС ризик.

Виявлено залежність зміни рівня ТКІМ у лівій ЗСА від зміни рівня ТТГ, яка наочно підтверджена рівнянням лінійної регресії ΔКІМ = 0,010 \* ΔТТГ + 0,114 (r2 = 0,663; p = 0,001;) (рис. 4.4.1).



*Рис. 4.4.1. Залежність зміни рівня ТКІМ у лівій ЗСА від зміни рівня ТТГ*

Отримані дані вказують, що у хворих з ГХ, ожирінням та АІТ із СГ у процесі збільшення рівня ТТГ відбувається процес паралельного збільшення ТКІМ у ЗСА.

**Резюме**

Отримані за результатами терапії хворих з ГХ, ожирінням та АІТ із СГ зміни показників ліпідного, вуглеводного обмінів, вчСРП, ТКІМ ЗСА, переконливо свідчать, що ЗГТ, що проводиться спільно з базовою гіпотензивною та гіполіпідемічною терапією, призводить до клінічно значущої стабілізації дис- та гіперліпідемії, зменшення ІР, вчСРП, зменшення ТКІМ ЗСА, що у цілому знижує ризик ССЗ.

Поглиблене вивчення впливу ТТГ на кардіометаболічні фактори ризику виявило, що підвищення ТТГ вище за 10 мМО/л призводить до прогресування атеросклерозу, яке проявляється потовщенням КІМ.

Проведення розрахунків з урахуванням рівня ТТГ свідчить про практично абсолютні показання до призначення ЗГТ для хворих із ГХ у поєднанні з ожирінням та АІТ при рівні ТТГ вище за 10 мМО/л.

Розроблена модель залежності рівня ТТГ та ТКІМ свідчить про необхідність зниження рівня ТТГ до так званного «низько нормального» для хворих із ГХ, ожирінням та АІТ із СГ з метою додаткового зниження ризику ССЗ.

Матеріали розділу опубліковано в таких літературних джерелах:

1. Плиговка В. Н. Влияние терапии L-тироксином на уровень   
С-реактивного белка у пациентов с субклиническим гипотиреозом, гипертонической болезнью и ожирением / В. Н. Плиговка, Ю. Н. Шапошникова // Матеріали XIV Національного конгресу кардіологів України, **Київ, 18–20 вересня 2013 р. / Український кардіологічний журнал. – Додаток 4. – 2013. –** С. 106–107. (дисертанту належить клінічне спостереження пацієнтів, підбір літератури, написання статті та підготовка до друку).

2. Пліговка В. М. Раціональна терапія хворих на гіпертонічну хворобу та абдомінальне ожиріння при супутньому субклиничному гіпотиреозі / В.М. Пліговка //Лікарська справа. – 2014. –№ 11 (1131). – С. 97–102. (дисертанту належить клінічне спостереження пацієнтів, підбір літератури, написання статті та підготовка до друку).

3. Pligovka V. Effect of L-tiroxine replacement terapy on lipid profile and   
C-reactive protein in patients with subclinical hypothyroidism, hypertention and obesty / 7th International scientific interdisciplinary conference for medical students and toung scientists // Kharkov medical university, May 15–16., Kharkov, 2014. – P. 191–192.

**РОЗДІЛ V**

**АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ**

ГХ та ожиріння є найбільш поширеними факторами ризику розвитку СС захворювань. Поєднання цих патологічних станів формує негативний вплив кожної хвороби на перебіг іншої, значно погіршує його та прискорює формування ускладнень. Так хворі на ГХ мають значно вищій ризик інсульту, ІХС, інших СС хвороб, ниркової недостатності. Цей ризик, в свою чергу, пов’язаний із неправильним харчуванням, надмірною масою тіла, палінням та надмірним вживанням алкоголю. АТ зростає з віком, і дорослим людям, які мають надмірну вагу або ожиріння, коли ІМТ перевищує показник 30 кг/м2, загрожують АГ, ЦД, СС хвороби, психосоціальні проблеми й навіть деякі типи раку.

Поєднання ГХ та ожиріння вивчено у багатьох дослідженнях, за підсумками яких були визначені основні патогенетичні шляхи коморбідного перебігу цих захворювань. Для поліпшення діагностики та лікування в останні роки були визначені так звані кардіометаболічні фактори ризику, які відображують зміни метаболічного стану хворого, які впливають на формування ускладнень, значно підвищують СС ризики та погіршують перебіг захворювань.

Ці ризики зростають пропорційно зростанню ІМТ, та особливо при приєднанні інших ендокринних хвороб, перш за все ЦД та ЩЗ.

Саме такі хворі високого кардіоваскулярного ризику з поєднаним перебігом ГХ, ожиріння та АІТ із різним ступенем тиреоїдної недостатності взяли участь у нашому дослідженні.

На першому етапі дослідження були проаналізовані клінічні симптоми, особливості перебігу захворювань при різних проявах тиреоїдної недостатності, можливі гендерні відмінності, особливості змін показників гормонального статусу, ліпідного, вуглеводного, пуринового обмінів, маркера неспецифічного системного запалення – вчСРП, зміни структурно-функціонального стану міокарда, структури ЩЗ, ТКІМ СА за даними УЗД.

Вже на етапі опитування хворих на наявність скарг, специфічних до гіпотиреозу, були виявлені достовірні відмінності між групами з МПГ та СГ, встановлено що ще на стадії субклінічного перебігу захворювання досить часто мають місце характерні ознаки гіпотиреозу, але вони краще виявляються при додатковому опитуванні, бо маскуються наявними скаргами інших захворювань, що дуже важливо враховувати для покращення діагностики СГ.

При вивченні можливого взаємозв’язку між специфічними для гіпотиреозу скаргами (сонливість, набряки повік та обличчя, загальмованість, сухість шкіри) та рівнями ТТГ і Т4віл, як при МПГ, так і при СГ, позитивних даних отримано не було. Тобто, розвиток гіпотиреозу змінює характер скарг у хворих на ГХ та ожиріння, але в більшості своїй має неспецифічний характер. Також за даними нашого дослідження, неможливо визначити ступінь зниження ТТГ або Т4віл, при яких з'являються скарги, властиві саме гіпотиреозу.

При вивченні особливостей змін показників тиреоїдного статусу – ТТГ, Т4віл, АТ-ТПО, метаболічних параметрів та вчСРП у хворих із ГХ, ожирінням та АІТ були встановлені достовірні відмінності як у порівнянні з показниками контрольної групи, так і в групах з різною тиреоїдною недостатністю.

У пацієнтів із ГХ, ожирінням та АІТ відбувались важливі метаболічні зміни, що стосувались основних видів обміну – вуглеводного, ліпідного, пуринового: збільшувалась ІР, погіршувалась толерантність до вуглеводів, розвивались атерогенна гіперліпідемія та гіперурикемія, активізувалось неспецифічне системне запалення. Означені зміни відбувались у пацієнтів усіх 3 груп незалежно від тиреоїдного статусу, тобто провідними чинниками для таких змін слід вважати перш за все наявність АГ та ожиріння. Однак від стану тиреоїдної функції залежала частота розвитку та вагомість метаболічних порушень, що виявлялись при аналізі відповідних показників кожної групи. Встановлено, що чим наявнішою була тиреоїдна недостатність, тим вагомішими були метаболічні зміни. Крім того, на тлі тиреоїдної дисфункції у пацієнтів з МПГ та СГ більш значними були ознаки ниркового навантаження, зокрема тенденція до збільшення рівня креатиніну, частіше виявлялась гіперурикемія, що також є факторами СС ризику, які суттєво впливають на перебіг хвороби та формування ускладнень.

Ознакою СГ було значне напруження імунної системи, що проявлялось збільшенням вчСРП та АТ-ТПО, які у хворих з АІТ та СГ були найбільшими та переважали дані показники у хворих інших груп.

За епідеміологічними даними гіпотиреоз частіше зустрічається у жінок, ніж у чоловіків, тому більшість досліджень гіпотиреозу проведена винятково за участю жінок. Враховуючи, що у нашому дослідженні взяли участь також і чоловіки, були проаналізовані можливі гендерні відмінності лабораторних показників у хворих з ГХ, ожирінням та АІТ, що в подальшому потрібно було б враховувати при проведенні лікування.

Проведений аналіз не виявив суттєвої різниці між показниками залежно від статі. Тільки для окремих даних спостерігались гендерні відмінності, зокрема при порівнянні ТТГ та вчСРП, рівень яких був достовірно вищим у жінок, ніж у чоловіків.

Порушення метаболічних показників, які досліджувались, мали суттєві відмінності насамперед залежно від тиреоїдного статусу: наявність тиреоїдного дисбалансу істотно погіршувала стан ліпідного, вуглеводного, пуринового обмінів, сприяла посиленню неспецифічного системного запалення. Найсуттєвіші метаболічні порушення відбувались при ознаках МПГ, але й при СГ були досить значущими та достовірно гіршими порівняно не тільки з контрольною групою, але й з хворими з ГХ, ожирінням і АІТ та еутиреозом.

Наявність значних метаболічних змін та додаткових факторів ризику у хворих із ГХ, ожирінням та АІТ на тлі тиреоїдної дисфункції прискорюють формування СС ускладнень та погіршують перебіг захворювань.

Був встановлений суттєвий вплив тиреоїдного статусу на ремоделювання міокарда у хворих із ГХ, ожирінням та АІТ, що підтверджувалось достовірним збільшенням КДР ЛШ, ТЗСЛШ, ТМШП, ММЛШ пацієнтів. Відбувалось поступове погіршення кардіо-гемодинамічних показників по мірі зростання тиреоїдної недостатності: найменші зміни показників були у хворих з еутиреозом, достовірно гіршими – при МПГ та СГ.

Крім того, у хворих із різною тиреоїдною недостатністю мали місце певні відмінності структурно-функціональних показників міокарда. Був встановлений зворотній кореляційний зв’язок між рівнем ТТГ і ФВ у пацієнтів з МПГ (r=-0,56; р=0,02) та позитивний кореляційний зв’язок між розвитком ЕГЛШ та рівнем ТТГ, а також між розмірами ТМЖП і ТТГ (r=0,44; р=0,02) та між ММЛШ та ІМТ (r=0,48; р<0,05) у хворих з ЕГЛШ.

Зміни геометричної моделі серця також мали певні відмінності залежно від ознак тиреоїдної недостатності. У хворих з еутиреозом зміни геометрії серця, які відбувались на тлі ГХ, ожиріння та АІТ мали, передусім, початковий характер ремоделювання, яке відігрувало адаптивну роль, спрямовану на компенсацію гемодинамічних змін. Проте згодом на тлі тиреоїдної дисфункції відбувалось погіршення метаболічних показників, що сприяло подальшому прогресуванню порушень гемодинаміки та формуванню гіпертрофії, у хворих із СГ – частіше КГЛШ, у хворих із МПГ – ЕГЛШ.

Таким чином, на тлі тиреоїдної дисфункції у хворих із ГХ, ожирінням та АІТ, як при наявних ознаках МПГ, так і при субклінічному перебігу гіпотиреозу, відбувались більш несприятливі зміни морфофункціональних параметрів серця порівняно з показниками хворих без тиреоїдних розладів.

Оскільки збільшення ТКІМ СА є важливим маркером раннього розвитку атеросклерозу, було досліджено взаємозв’язок змін ТКІМ із показниками ліпідного обміну у хворих із ГХ, ожирінням та АІТ з різною тиреоїдною дисфункцією, що в подальшому могло б бути враховано в якості факторів ризику СС ускладнень та специфічних ознак прогресування атеросклерозу.

В результаті проведеного аналізу встановлено, що показники ТКІМ СА у хворих із ГХ, ожирінням та АІТ із тиреоїдною недостатністю мають дуже тісний зв’язок із показниками ліпідного спектра сироватки крові. Так при порівнянні показників ліпідного спектра та ТКІМ СА встановлені достовірні різниці між групами з МПГ і СГ та еутиреозом: відповідно при МПГ та СГ порівняно з пацієнтами з еутиреозом збільшувались показники: ЗХС – на 20,6% та 16,9% (р <0,05); ТГ – на 51,8% та 26,3% (р <0,05); ЛПНЩ – на 23,8 та 23,8% (р <0,05), а також ТКІМ правої ЗСА – на 42,9 та 33,3% (р<0,05); ТКІМ лівої ЗСА – на 27,2 та 27,9% (р<0,05).

При наявності тиреоїдної дисфункції ТКІМ ЗСА була достовірно більшою, ніж у хворих з еутиреозом, причому важливою ознакою було те, що збільшення цього показника відбувалось практично однаково, як при наявності МПГ, так і при СГ, що є дуже важливим фактором раннього виявлення атеросклерозу у даної категорії хворих та прогнозування його перебігу.

Також у хворих із ГХ, ожирінням та АІТ з тиреоїдною дисфункцією і при МПГ, і при СГ, частіше виявлялись АБ в ЗСА, ніж у хворих з еутиреозом.

Таким чином, були встановлені характерні ознаки раннього розвитку та перебігу атеросклерозу у хворих із ГХ, ожирінням та АІТ, які залежали від тиреоїдної дисфункції. Незважаючи на те, що прояви тиреоїдного дисбалансу мали як наявні клінічні ознаки – при МПГ у 1-й групі, так і субклінічний перебіг – при СГ у 2-й групі, зміни показників ліпідного спектра сироватки крові та ТКІМ ЗСА достовірно відрізнялись від аналогічних показників у хворих без тиреоїдних порушень. Ці відмінності є дуже важливими і завдяки своїй специфічності можуть використовуватись як маркери раннього розвитку та прогресування атеросклерозу у пацієнтів із тиреоїдною дисфункцією.

Як узагальнення результатів дослідження було виділено особливо значущі фактори прогресування атеросклерозу в обстежених пацієнтів, якими є атерогенна дисліпідемія та потовщення ТКІМ. Тому в подальшому вивченні ефективності терапії досліджувалась динаміка саме цих показників.

Для оцінки ефективності ЗГТ хворі з СГ були розподілені на підгрупи, які відрізнялись тільки додатковим призначенням ЗГТ та без ЗГТ.

По закінченні терміну спостереження – через 24 тиж – у групі хворих із СГ, які додатково отримували ЗГТ, відбувалась не тільки нормалізація тиреоїдного статусу, але й суттєве покращення ліпідного спектра сироватки крові. Отримані результати дуже важливі, бо завдяки цьому з’являється можливість загальмувати розвиток атеросклерозу, та формування СС ускладнень, що покращує перебіг хвороби у пацієнтів із ГХ, ожирінням та АІТ із СГ, які становлять групу високого СС ризику.

Важливо також, що значні позитивні лабораторні зміни у хворих, що отримували ЗГТ, відбувались на фоні призначення відносно малих доз   
L-тироксину (25–50 мкг), причому всі хворі добре переносили призначене лікування, в жодного не було відмічено будь-яких ускладнень або небажаних проявів при проведенні ЗГТ. Вочевидь, призначення малих доз ЗГТ практично унеможливлює розвиток ішемічних та метаболічних порушень перш за все в міокарді, доводить її безпечність, а значна перевага корисних змін, що відбуваються в організмі, робить призначення ЗГТ у пацієнтів високого СС ризику, до яких відносяться хворі з ГХ, ожирінням та АІТ з ознаками СГ, обґрунтованим та доцільним. Важливо також, що призначення малих доз ЗГТ таким хворим ще на початку СГ дає змогу запобігти розвитку атеросклерозу ще на ранніх стадіях й загальмувати його прогресування та зменшити сумарний ризик ССЗ.

Оскільки рівень ТТГ є досить важливим маркером, що визначає перебіг атеросклерозу ще на ранніх стадіях, підтвердженням чого є збільшення ТКІМ, був проведений аналіз впливу ТТГ на фактори ризику ССЗ у пацієнтів із ГХ, ожирінням та АІТ з ознаками СГ.

Для цього з використанням математичних методів у пацієнтів із ГХ, ожирінням та АІТ із СГ були додатково проаналізовані визначені показники на предмет встановлення достовірних залежностей із показниками ТКІМ та вирішення питання доцільності проведення ЗГТ задля гальмування розвитку атеросклерозу. Оцінювались взаємозв’язки між антропометричними показниками (ІМТ, ОТ), параметрами інструментальних досліджень (ТМШП, ТЗСЛШ, ТКІМ лівої та правої ЗСА), рівні ліпідного спектра сироватки крові (ЗХС, ТГ, ЛПВЩ, ЛПНЩ), метаболічні показники (рівень сечової кислоти, глікемія, вчСРП), а також САТ та ДАТ.

Для визначення впливу ТТГ, що змінюється на 2 рівнях (до 10 мМО/л і більше 10 мМО/л), на фактори ризику ССЗ пацієнтів групи обстеження використовувався дисперсійний аналіз, що дозволяв визначити силу, напрямок, закономірності впливу факторів на результат у генеральній або вибірковій сукупності.

Був проведений дисперсійний аналіз за традиційною схемою. Гомогенність (однорідність) дисперсії між вибірками була однією з основних передумов для можливості проведення дисперсійного аналізу. Перевірку гіпотези про гомогенності дисперсій статистичних популяцій проводили з використанням тесту Левіна – аналізу взаємозв’язку якісних та кількісних змінних. Проводили розрахунок середніх значень залежної змінної з урахуванням впливу на неї незалежної змінної.

Були проаналізовані зміни лабораторних та інструментальних показників у підгрупах з базовими рівнями ТТГ до 10 мМО/л та більше 10 мМО/л, та динаміка змін цих показників залежно від рівня ТТГ. Було встановлено, що лікування з додатковим призначенням малих доз ЗГТ у пацієнтів із ГХ, ожирінням та АІТ із СГ у пацієнтів з ТТГ до 10 мМО/л та ТТГ більше 10 мМО/л характеризується позитивними змінами, причому різниця між лабораторними показниками практично рівноважна та не має достовірних різниць. Тобто до підвищення рівня ТТГ до 10 мМО/л призначення ЗГТ у даної категорії хворих можна не починати.

Вставлений рівень підвищення ТТГ при СГ до 10 мМО/л, до досягнення якого ще не потрібна ЗГТ, є дуже важливим чинником для практичного лікаря, бо дає змогу не посилювати можливого негативного впливу ЗГТ на ССС за рахунок стимуляції її роботи та розвитку ішемічних та метаболічних порушень, а проводити динамічне спостереження за станом хворого з СГ, а коли рівень ТТГ значно підвищиться – за даними нашого дослідження до 10 мМО/л, тільки тоді розпочинати ЗГТ.

Таким чином досягається потрібний баланс між можливими побічними та небажаними результатами ЗГТ, та значною користю від її призначення, що проявляється гальмуванням розвитку атеросклерозу та зниженням сумарного ризику ССЗ, особливо у пацієнтів високого кардіоваскулярного ризику, до яких відносяться хворі з ГХ, ожирінням та АІТ із тиреоїдною недостатністю.

Таким чином, отриманий завдяки математичним розрахункам показник «ТТГ 10 мМО/л» можна використовувати як критерій прийняття рішення доцільності проведення ЗГТ у пацієнтів з ГХ, ожирінням та АІТ із СГ.

Для об’єктивізації прогнозування перебігу хвороби застосували метод дискримінантних функцій. Даний метод математичного аналізу має такі переваги: враховується варіабельність параметру, розглядається сукупність усіх клінічних та параклінічних ознак, узятих зі своїми коефіцієнтами, які вказують питому вагу впливу кожної ознаки на формування тяжкості хвороби**.**

Для визначення істотних факторів, що впливають на формування розвитку тяжкості СГ у пацієнтів із ГХ, ожирінням та АІТ, було проаналізовано 28 ознак:

1) антропометричні дані: зріст, маса тіла, ІМТ, ОТ, ОС, та їх співвідношення (ОТ/ОС);

2) дослідження рівня гормонів ЩЗ: ТТГ, Т4віл, АТ-ТПО;

3) дослідження показників ліпідного спектра крові: ЗХС, ТГ, ЛПВЩ, ЛПНЩ;

4) дослідження показників вуглеводного обміну: глюкоза натще, ПГТТ, вміст інсуліну з розрахунком індексу НОМА-IR;

5) метаболічні показники: вчСРП, урикемія;

6) інструментальні дані УЗД серця: КСР, КСО, КДР, КДО, ТЗСЛШ, ТМШП, ФВ, ММЛШ;

7) визначення ТКІМ лівої та правої ЗСА.

Усі ознаки були закодовані та поставлені у відповідність 28-мірному вектору, що враховує відсутність, наявність, спрямованість і величину кожної ознаки. У 28-мірному просторі при діагностиці 2 станів одержали 3 ділянки: крапки, що властиві тільки для пацієнтів з ТТГ до 10 мМО/л, тільки для пацієнтів із ТТГ більше 10 мМО/л та перехідна ділянка.

На основі значень дискримінантної функції побудовані розподіли значень дискримінантної функції для груп «ТТГ до 10 мМО/л» та «ТТГ більше 10 мМО/л»

Точність прогнозування розвитку СГ у пацієнтів з ГХ, ожирінням та АІТ відповідно до побудованої моделі оцінена на підставі порівняння збігу прогнозованої та фактичної груп.

Аналіз отриманих даних показав, що розроблена математична модель коректно класифікує 80,62% усіх хворих.

Таким чином, запропонований спосіб підвищує якість діагностики визначення тяжкості СГ у хворих з ГХ, ожирінням та АІТ, а також дозволяє своєчасно визначити необхідність проведення ЗГТ.

Таким чином, було отримано інформативні критерії рівнів ТТГ, які вказують на ступень важкості СГ, що дає можливість підвищити якість діагностики пацієнта та сформувати такий підхід до лікування, який не тільки сприятиме компенсації гіпотиреозу, а й зменшить СС ризик.

**ВИСНОВКИ**

У дисертаційній роботі проведено теоретичне узагальнення щодо визначення особливостей метаболічних порушень при різних ступенях тиреоїдної недостатності. Запропоноване практичне вирішення наукового завдання – персоніфікація застосування ЗГТ у хворих високого кардіоваскулярного ризику з коморбідною патологією – ГХ, ожирінням та АІТ із СГ.

1. У пацієнтів з ГХ, ожирінням та АІТ наявність клінічних ознак, специфічних для гіпотиреозу, залежить від ступеня тиреоїдної недостатності, але має місце ще на доклінічній стадії захворювання. При МПГ специфічні для гіпотиреозу скарги домінують над проявами АГ та ожиріння, а при СГ домінують знакі АГ, тому потрібно додаткове опитування хворих, що потрібно враховувати для ранньої діагностики субклінічних форм захворювання.

2. Зміни метаболічного стану – вуглеводного, ліпідного, пуринового обмінів, системного запалення були виявлені у пацієнтів з ГХ, ожирінням та АІТ незалежно від тиреоїдного статусу, але від стану тиреоїдної дисфункції напряму залежать частота розвитку та вагомість метаболічних порушень: чим наявнішою була тиреоїдна недостатність, тим вагомішими були метаболічні зміни.

3. На тлі тиреоїдної дисфункції у хворих з ГХ, ожирінням та АІТ як при наявних ознаках МПГ, так і при СГ відбуваються прогностично несприятливі зміни морфо-функціональних параметрів серця порівняно з показниками хворих без тиреоїдних розладів. Отримані дані свідчать про суттєвий вплив тиреоїдного статусу на ремоделювання серця та погіршення кардіогемодинаміки.

4. Встановлений тісний зв’язок між показниками ТТГ та ТКІМ СА у хворих з ГХ, ожирінням та АІТ з тиреоїдною недостатністю та показниками ліпідного спектра сироватки крові, що виявляється ще на субклінічній стадії захворювання та дає можливість ранньої діагностики та лікування.

5. Розроблена модель впливу ТТГ на ТКІМ СА при СГ у хворих з ГХ, ожирінням і АІТ та доведено, що при ТТГ вище за 10 мОд/л відбувається достовірне потовщення ТКІМ, що можна розглядати як ранній маркер розвитку атеросклерозу в цих хворих.

6. Обґрунтована доцільність призначення хворим з ГХ, ожирінням та СГ ЗГТ L-тироксином в індивидуально подібраних дозах, яка призводить не тільки до компенсації тиреоїдної дисфункції, але й до нормалізації у більшості хворих рівнів атерогених ліпідних фракцій.

7. Підвищення ТТГ вище за 10 мОд/л на стадії СГ у хворих з ГХ, ожирінням та АІТ можливо розглядати як критерій призначення ЗГТ, яка в комплексі з традиційним лікуванням сприяє гальмуванню ССС ускладнень, підвищує ефективність лікування, зменшує кардіоваскулярний ризик та покращує прогноз.

**ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ**

1. Хвори з коморбідним перебігом ГХ, ожирінням та АІТ рекомендується проводити комплексну оцінку стану ліпідного, вуглеводного, пуринового обмінів для діагностики метаболічних розладів та проведення їх корекції.

2. При поєднанні ГХ, ожиріння та АІТ рекомендується проведення ЕхоКГ з метою своєчасної діагностики структурно-функціональних та кардіогемодинамічних порушень у серці, які посилюються при тиреоїдній недостатності.

3. Хворим високого кардіоваскулярного ризику з ГХ, ожирінням та АІТ (особливо жінки старше 50 років) рекомендовано скринінговє УЗД ЩЗ та дослідження її функції з вимірюванням гормонів ТТГ, Т4віл і визначенням АТ-ТПО з метою раннього виявлення тиреоїдної дисфункції.

4. Хворим з ГХ, ожирінням та АІТ рекомендується проведення УЗД СА, задля виявлення ранніх ознак атеросклерозу й визначення подальшої тактики лікування.

5. Хворим з ГХ, ожирінням та АІТ при ТТГ вище за 10 мОд/л ще на стадії СГ рекомендується поряд зі стандартним лікуванням призначати ЗГТ L-тироксином в індивидуально подібраних дозах з метою запобігання прогресуванню захворювання та розвитку ускладнень.

**СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ**

1. Альтшулер Н. Э. Сравнительный анализ концентрации гормонов жировой ткани, показателей липидного обмена и инсулинорезистентности при субклиническом гипотиреозе в зависимости от наличия/отсутствия заместительной терапии левотироксином. / Н. Э. Альтшулер, Н. А. Петунина, А. П. Николаев, Т. В. Чернышова // Клиническая и экспериментальная тиреоидология. – 2011. – № 3. – С. 53–58.
2. Аметов А. С. Сердечно-сосудистая система при тиреотоксикозе / А. С. Аметов, М. Ю. Кониева, И. В. Лукьянова // Фармакотерапия в кардиологии. – 2003. – Т. 5, № 11. – С. 89–101.
3. Амосова К. Н. Структурно-функциональные изменения желудочков сердца у больных с гипотиреозом / К. Н. Амосова // Ліки України. – 2004. – № 9. – С. 6–9.
4. Аронов Д. М. Лечение и профилактика атеросклероза / Д. М. Аронов. – 2000. – 37 с.
5. Балабанов А. Сердечно-сосудистая система при эндокринной патологии / А. Балабанов, Г. А. Котова, М. В. Герасимов. // Проблемы эндокринологии. – 1995. – Т. 41, № 5. – С.41–46
6. Балаболкин М. И. Фундаментальная и клиническая эндокринология : учеб. пособие / М. И. Балаболкин, Е. И. Клебанова. – М.: Медицина, 2007. – 816 с.
7. Балаболкин М. И. Диабетология / М. И. Балаболкин. – М.: Медицина. – 2000. – 74 c.
8. Брабант Г. Новый референсный интервал для ТТГ? / Г. Брабант; пер. В. В. Фадеева // Проблемы эндокринологии. – 2007. – № 4. – C. 15–26.
9. Браверман Л. И. Болезни щитовидной железы / Л. И. Браверман. – М.: Медицина, 2000.
10. Братусь В. В. Ожирение, инсулинорезистентность, метаболический синдром: фундаментальные и клинические аспекты / В. В. Братусь, Т. В. Талаева, В. А. Шумаков ; под редакцией В. М. Коваленко. – К.: Четверта хвиля, 2009. – 415 с.
11. Будневский А. В. Гипотиреоз и сердечно–сосудистая патология / А. В. Будневский, В. Т. Бурлачук // Медицинский научный и учебно-методический журнал 2. – 2007. – № 38. – С. 85–105
12. Быстрова Т. В. Состояние сердечно-сосудистой системы при субклиническом тиреотоксикозе / Т. В. Быстрова, Е. А. Трошина, Ф. М. Абдулхабирова // Болезни сердца и сосудов. – 2006. – Т. 1, № 3. – 5 с.
13. Ванин Л. Н. Изучение функции щитовидной железы у больных с нарушениями ритма сердца : автореф. дис…к.м.н. – М., 1987. – 22 с.
14. Ванин Л. Н. «К вопросу о возможности диагностики нарушений функции щитовидной железы у больных сердечно – сосудистой патологией в клинической практике» / Л. Н. Ванин, Г. А. Котова, С. Ф. Соколов // Материалы Юбилейной конференции, посвященной 200-летию Российской военно-медицинской академии. – Томск, 1999. – C. 357–358.
15. Варварина Г. Н. Особенности артериальной гипертонии при гипотиреозе / Г. Н. Варварина, Н. Н. Боровков, А. А. Шутова, А. В. Казаков // Актуальные проблемы современной эндокринологии. СПб., 2000. – С. 278.
16. Варламов О. М. Морфофункциональные особенности миокарда при гипотиреозе / О. М. Варламов, Р. О. Гришина, С. И. Рощин, Н. Г. Колонойская // XIII съезд терапевтов Украины: тези докл. – К., 1992. – Т. 1. – 104 с.
17. Ветшев П. С. Заболевания щитовидной железы / П. С. Ветшев, Г. А. Мельниченко, Н. С. Кузнецов и др. ; под ред. И. И. Дедова. М. : АО «Медицинская газета». – 1996. – С. 126–128.
18. Волков В. С. Взаимосвязь циркадного ритма артериального давления и вторичных изменений сердца у больных гипертонической болезнью / В. С. Волков // Кардиология. – 2000. – № 3. – С. 27–30.
19. Воронцов В. Л. Особенности течения атеросклероза у больных, страдающих гипотиреозом / В. Л. Воронцов, О. И. Смирнова // Клин. вестник. – 1997. – № 2. – C. 64–67.
20. Воронцов В. Л. Гипотиреоз и атеросклероз. / В. Л. Воронцов, О. И. Смирнова, В. С. Гасимен // Клинический вестник. – 1996. – № 4. – C. 51–53.
21. Гайдаев Ю. О. Стан ендокринологічної служби України в 2006 р. та підходи до розв’язання проблемних питань / Ю. О. Гайдаев, Р. О. Моісеенко // Международный эндокринологический журнал. – 2(8). – 2007. – С. 13–17.
22. Герасимов Г. А. Заболевания щитовидной железы / Г. А. Герасимов, Н. А. Петунина. – М. : Издательский дом журнала «Здоровье». – 1998. – С. 38.
23. Гершман Д. Гипотиреоз и тиреотоксикоз. Эндокринология / Д. Гершман / пер. с англ. ; под ред. И Лавина. – М. : Практика. – 1999. – С. 550–570.
24. Голунов А. И. Изменения сердечно-сосудистой системы у лиц с патологией щитовидной железы, выявленных при скрининговом обследовании населения Херсонской области: матеріали V конгресу кардіологів України / А. И. Голунов, В. В. Фисун, В. И. Ярошенко // Укр. кардіол. журн. – 1996. – № 3 (додаток). – С. 224.
25. Данилова. Л. И. Болезни щитовидной железы и ассоциированные с ними заболевания / Л. И. Данилова. – Минск : Нагасаки, 2005. – 470 с.
26. Дедов И. И. Эндокринология (учебник для студентов медицинских вузов) / И. И. Дедов, Г. А. Мельниченко, В. В. Фадеев. – М. : Медицина. – 2000.
27. Дедов И. И. Эндокринология / И. И. Дедов, Г. А. Мельниченко,   
    В. В. Фадеев. – М. : Изд-во «Гэотар-медиа», 2007. – 645 с.
28. Добровольская Л. М. Взаимосвязь между показателями артериального давления и секрецией инсулина у больных гипотиреозом / Л. М. Добровольская, Ю. Ш. Халимов // Артериальная гипертензия. – 1997. – № 1. – С. 24.
29. Заяц Р. Г. Биологическая химия / Р. Г. Заяц, В. Э. Бутвиловский, И. В. Рачковская, В. В. Давыдов. – Ростов-на-Дону : Феникс, 2002. – 320 с.
30. Зелінска Н. Б. Гіпотиреоз і артеріальна гіпертензія. Вплив ожиріння / Н. Б. Зелінска // Одеський медичний журнал. – 2002. – Т. 74, № 6. – С. 53–54.
31. Зелінська Н. Б. Стан серцевої геодинаміки при гіпотиреозі /   
    Н. Б. Зелінска // Буковинський медичний вісник. – 2002. – Т. 6, № 3. – С. 42–45.
32. Зелінська Н. Б. Геодинаміка малого кола кровообігу за гіпотиреозу. Вплив замісної терапії / Н. Б. Зелінска // Проблеми ендокринної патології. –2009. – № 4. – С. 32–37.
33. Зубкова С. Т. Сердце при эндокринных заболеваниях / С. Т. Зубкова, Н. Д. Тронько. – К. : Библиотечка практикующего врача, 2006. – 200 с.
34. Зубкова С. Лечение больних с тиреоидной патологией / С. Зубкова // Журнал «Эндокринология». – № 2. – 2008. – С. 27–29.
35. Каминский А. И. Болезни щитовидной железы / А. И. Каминский // Проблемы эндокринологии. – 2007. – Т. 51, № 7. – С. 7–23
36. Каратнони М. Анализ степени тяжести артериальной гипертензии и состояния липидного спектра крови при тиреотоксикозе и гипотиреозе / М. Каратнони, П. Х. Джанашия, Г. Б. Селиванова // Российский кардиологический журнал. – 2004. – № 4. – С. 345–351
37. Ковалева О. Н. Влияние инсулинорезистентности на течение артериальной гипертензии / О. Н. Ковалева // Украинский кардиологический журнал. –2004. – № 6. – С. 42–44.
38. Коваленко В. М. Руководство з кардіології / В. М. Коваленко. – К. : Моріон, 2008. – 1424 с.
39. Коваленко В. М. Динаміка показників стану здоров’я населення України за 1995–2005 роки (Аналітично-статистичний посібник) / В. М. Коваленко. – К., 2010. – С. 12–31.
40. Котова Г. А. Синдром гипотиреоза. Болезни эндокринной системы / Г. А. Котова ; под ред. И. И. Дедова // М. : Медицина, 2000. – С. 277–290.
41. Кэттайл У. М. Патофизиология эндокринной системы /   
    У. М. Кэттайл, Р. А. Арки. ; пер. с англ. ; под ред. Н. А. Смирнова. – М. : Изд-во Binom publisher., СПб. : Невский диалект, 2001. – 354 с.
42. Левіна Л. І. Серце при ендокринних захворюваннях / Л. І. Левіна // Журнал «Проблеми ендокринології». – 2004. – № 2. – С. 18–26
43. Левченко И. А. Субклинический гипотиреоз / И. А. Левченко, В. В. Фадеев // Пробл. эндокринол. – 2002. – Т. 48, № 2. – С. 13–22.
44. Левченко И. А. Субклінічний гіпотиреоз (обзор літератури) / И. А. Левченко, В. В. Фадеев // Журнал «Проблеми ендокринології». – 2002. – № 2. – С. 17–25
45. Макдермотта М. Т. Секреты эндокринологии / М. Т. Макдермотта. – М. : Бином, 2001. – 328 с.
46. Маньковський Б. Н. Сердечно–сосудистые заболевания у больных сахарным диабетом: что важно знать кардиологу, эндокринологу, неврологу /   
    Б. Н. Маньковський, О. Н. Барна // Ліки України. – 2010. – № 4 (140). – С. 25–28.
47. Митченко Е. И. Результаты многоцентрового исследования по выявлению гиперхолестеринемии на основаниии анализа данных областных липидных центров / Е. И. Митченко, В. Н. Коваленко // УКЖ. – Додаток 2. – 2008. – С. 45–52.
48. Мітченко О. І. Дисліпідемії: діагностика, профілактика та лікування. Методичні рекомендації Робочої групи з проблем метаболічного синдрому, діабету те серцево-судинних захворювань та Робочої групи з проблем атеросклерозу та хронічних форм ІХС Української асоціації кардіологів / О. І. Мітченко, М. І. Лутай. – К., 2007. – С. 3–4, 13–15.
49. Мельниченко Г. А. Гипотиреоз. / Г. А. Мельниченко // Рус. мед. журн. – 1999. – № 7 (7). – С. 302–8.
50. Мельниченко Г. А. Стандартные подходы к лечению синдромов тиреотоксикоза и гипотиреоза / Г. А. Мельниченко, С. В. Лесникова // Consilium Medicum. 2000. – 2 (5). – С. 221–226.
51. Мельниченко Г. А. Алгоритмы диагностики и лечения заболеваний щитовидной железы / Г. А. Мельниченко // РМЖ. – 1999. – Т. 7, № 3. – С. 5–6.
52. Нейко Е. М. «Гипотиреозное» сердце / Е. М. Нейко, Л. В. Глушко, В. I. Боцюрко, Ю. В. Боцюрко // Укр. кардiол. журнал. – 1996. – № 1. – С. 71–77.
53. Некрасова Т. А. Особенности перекисного окисления липидов и белков при аутоиммунном тиреоидите без и с минимальной тиреоидной дисфункцией / [Т.А. Некрасова, Т. Г. Щербатюк, Д. В. Давыденко и др.] // Клиническая и экспериментальная тиреоидология. – 2011. – № 4. – C. 38–43.
54. Окороков А. Н. Лечение болезней внутренних органов: практическое руководство: в 3 т. / А. Н. Окороков. – Т. 3., кн. 2. – Мн. : Выш. шк., Витебск: Белмедкніга, 1997. – 480 с.
55. Окороков О. М. Гипотиреоз / О. М. Окороков // М. :. Медицинская литература, 2001. – 350 с.
56. Орлова Ю. А. Гипотиреоз и артериальная гипертензия / Ю. А. Орлова // Журнал «Эндокринология». – № 3. – 2008. – С. 17–19.
57. Панченкова Л. А. «Особенности кардиологического статуса больных ИБС с наличием субклинического гипотиреоза» / [Л. А. Панченкова, Е. В. Трошина, Т. Н. Юркова и др.] // Компьютерная электрокардиография на рубеже столетий XX–XXI. – М., 1999. – С. 39–41.
58. Панченкова Л. А. Тиреоидный статус и сердечно-сосудистая система (обзор литературы) / Л. А. Панченкова, Е. В. Трошина, Т. Н. Юркова, М. О. Соловьева // Журнал Российские медицинские вести. – 2000. – № 1. – С. 18–25.
59. Паньків В. І. Захворювання щитовидної залози: навч. посіб. / В. І. Паньків. – Чернівці : БДМА, 2003. – 258 с.
60. Паньків В. І. Субклінічний гіпотиреоз: стан проблеми та лікування / В. І. Паньків // Ендокринологія. – № 22/1. – 2006. – С. 25–31
61. Паньків В. І. Практична тиреоїдологія / В. І. Паньків // Монографія. – Д. : видавець Заславський О. Ю., 2011. – 244 с.
62. Петунина Н. А. Особенности терапии заболеваний щитовидной железы у пациентов с кардиальной патологией / Н. А. Петунина // Российский медицинский журнал. – 2005. – Т. 13, № 28. – С. 1927–1932.
63. Петунина Н. А. Субклинический гипотиреоз / Н. А. Петунина // Проблемы эндокринологии. – 2003. – № 3. – С. 2–9.
64. Петунина Н. А. Сердечно-сосудистая система при заболеваниях щитовидной железы / Н. А. Петунина // Сердце. – 2003. – Т. 2, № 6. – С.272–279.
65. Петунина Н. А. Использование препаратов гормонов щитовидной железы в клинической практике: ч. 1 / Н. А. Петунина // Мед. науч. учебно-метод. журнал. – 2003. – № 12. – С. 99–113.
66. Петунина Н. А. К вопросу о состоянии сердечно-сосудистой системы при нарушении функции щитовидной железы / Н. А. Петунина // Міждународний ендокр. журнал. – 2007. – 4 (10). – С. 97–102.
67. Подзолков А. В. Оценка динамики показателей липидного спектра и ранних предикторов эндотелиальной дисфункции при первичном гипотиреозе в зависимости от уровня ТТГ в пределах референсного диапазона / А. В. Подзолков, В. В. Фадеев // Клиническая и экспериментальная тиреоидология. – 2010. – № 3. – С. 54–59.
68. Рыков А. А. Справочник врача / А. А. Рыков, И. В. Сидорова // Лабораторные тесты. – К., 2008. – С. 32–39.
69. Селиванова Г. Б. Эндокринно метаболические механизмы влияния тиреоидной патологии / Г. Б. Селиванова // Российский кардиологический журнал. – 2004. – № 3. – С. 95–101.
70. Семенов В. Д. Анализ эхоструктурных изменений и роль сонографии в диагностике тиреоидной патологии у лиц, применявших в лечении ИБС бета–адреноблокаторы / В. Д. Семенов, Н. В. Иванова // Материалы 4-го съезда РАСУДМ. – 2007. – С. 25–33.
71. Сердюк С. Е. Состояние липидного спектра крови у больных гипотиреозом, вызванным длительным применением амиодарона. Влияние заместительной терапии L-тироксином / [С. Е. Сердюк, С. А. Бакалов, С. П. Голицин и др.] // Кардиология. – № 2. – 2005. – С. 22–27.
72. Сиренко Ю. М. Диагностика и лечение артериальной гипертензии эндокринного генеза / Ю. М. Сиренко //Ліки України. – 2004. – № 9. – С. 6–9.
73. Сіренко Ю. М. Артеріальні гіпертензії при ендокринних захворюваннях / Ю. М. Сіренко, Б. Н. Маньковский. – К.: Четверта хвиля. – 2004. – С. 79–80.
74. Сіренко Ю. М. Ураження серця при артеріальній гіпертензії / Ю. М. Сіренко // Здоров’я України. – 2009. – № 12/1. – С. 50–52.
75. Сіренко Ю. М. Артеріальні гіпертензії при ендокринних захворюваннях / Ю. М. Сіренко, Б. Н. Маньковский. – К. : Четверта хвиля. – 2010. – 225 с.
76. Соколов Е. И. Гемодинамические механизмы снижения физической работоспособности при гипотиреозе и тиреотоксикозе / [Е. И. Соколов, А. П. Заев, Р. П. Ольха и др.] // Кардиология. – 1988. – № 8. – С. 63–67.
77. Терещенко И. В. Состояние сердца у больных гипотиреозом по результатам эхокардиографии / И. В. Терещенко, Т. П. Голдырева // Клин. мед. – 2000. – № 1. – С. 28–30.
78. Трошина Е. А. Синдром гипотиреоза в практике интерниста: метод. пособие / Е. А. Трошина, Г. Ф. Александрова, Ф. М. Абдулхабирова, Н. В. Мазурина ; под. ред. Г. А. Мельниченко. – М., 2003.
79. Фадеев В. В. Гипотиреоз: рук-во для врачей / В. В. Фадеев, Г. А. Мельниченко. – М. : «РКИ Северо пресс», 2002.
80. Фадеев В. В. Функциональное состояние щитовидной железы у беременных женщин в условиях легкого йодного дефицита / В. В. Фадеев, С. В. Лесникова, Г. А. Мельниченко // Пробл. эндокринол. – 2003. – № 6. – С. 23–28.
81. Фадеев В. В. Заболевания щитовидной железы / В. В. Фадеев, Г. А. Мельниченко // Проблемы эндокринологии. – 2001. – Т. 47, № 4. – С. 7–14
82. Фадеев В. В. Гипотиреоз: руководство для врачей / В. В. Фадеев, Г. А. Мельниченко. – М. : РКИ Соверо пресс, 2002. – 216 с.
83. Фадеев В. В. Современные концепции диагностики и лечения гипотиреоза у взрослых / В. В. Фадеев // Пробл. эндокринол. – 2004. – № 2. – С. 47–53.
84. Чернобров А. Д. Стандарты диагностики и лечения эндокринных заболеваний / А. Д. Чернобров ; под ред. М. Д. Тронька. – К. : Здоровье Украины, 2005. – 312 с.
85. Чихладзе Н. М. Вторичные формы артериальной гипертонии эндокринного генеза / Н. М. Чихладзе, И. Е. Чазова // Сердце. – 2003. – № 3 (Т. 2). – С. 132–136.
86. Эгарт Ф. М. Гипотиреоз / Ф. М. Эгарт, Т. Старкова // Сердце. – 2006. – № 4. – С. 46–59.
87. Al-Hakeim H. K. Serum levels of lipids, calcium and magnesium in women with hypothyroidism and cardiovascular diseases / H. K. Al–Hakeim // J Lab Physicians. – 2009. – № 1. – Р. 49–52.
88. Alevizaki M. Free thyroxine is an independent predictor of subcutaneous fat in euthyroid individuals / [M. Alevizaki, K. Saltiki, P. Voidonikola, et al.] // Eur J. Endocrinol. – 2009. – № 161. – Р. 459–465.
89. Ambrosi B. Relationship of thyroid function with body mass index and insulin–resistance in euthyroid obese subjects / [B. Ambrosi, B. Masserini, L. Iorio et al.] // J Endocrinol Invest.– 2010. – № 33. – P. 640–643.
90. Asvold B. O. Association of serum TSH with high body mass differs between smokers and never-smokers / B. O. Asvold, T. Bjøro, L.J. Vatten // J Clin Endocrinol Metab.– 2009. – № 94. – Р. 5023–5027
91. Atzmon G. Extreme longevity is associated with increased serum thyrotropin / [G. Atzmon, N. Barzilai, J. G. Hollowell et al.] // J Clin Endocrinol Metab. – 2009. – № 94. – Р. 1251–1254.
92. Azam H. D. Subclinical hypothyroidism in patients with non specific symptoms / H. D. Azam, Z. Hayat, Z. Fida, I. J. Khan // Med Sci. – 2010. – № 18. – P. 191–193.
93. Baqi L. Thyrotropin versus thyroid hormone in regulating bone density and turnover in premenopausal women / [L. Baqi, J. Payer, Z. Killinger et al.] // Endocr Regul. – 2010. – № 44 – P. 57–63.
94. Biondi B. Left ventricular diastolic dysfunction in patients with subclinical hypothyroidism / [B. Biondi, S. Fazio, E. A. Palmieri et al.] // J Clin Endocrinol Metab. – 1999. – № 84. – Р. 2064–2067.
95. Biondi B. Mechanisms in endocrinology: heart failure and thyroid dysfunction / B. Biondi // Eur J Endocrinol. – 2012. – № 167. – Р. 609–618.
96. Biondi B. The clinical significance of subclinical thyroid dysfunction / B. Biondi, D. S. Cooper // Endocr Rev. – 2008. – № 29. – Р. 76–131.
97. Boekholdt S. M. Initial thyroid status and cardiovascular risk factors: the EPIC–Norfolk prospective population study / [S. M. Boekholdt, S. M. Titan, W. M. Wiersinga et al.] // Clin Endocrinol (Oxf). – 2010. – № 72. – Р. 404–410.
98. Boelaert K. Prevalence and relative risk of other autoimmune diseases in subjects with autoimmune thyroid disease / [K. Boelaert, P. R. Newby, M. J. Simmonds et al.] // Am J Med. – 2010. – № 123. – Р. 183–183.
99. Bolk N. Effects of evening vs. morning levothyroxine intake: a randomized double-blind crossover trial / [N. Bolk, T. J. Visser, J. Nijman et al.] // Arch Intern Med. – 2010. – № 170. – Р. 1996–2003.
100. Bremner A. P. Age-related changes in thyroid function: a longitudinal study of a community-based cohort / [A. P. Bremner, P. Feddema, P. J. Leedman et al.] // J Clin Endocrinol Metab. – 2012. – № 97. – Р. 1554–1562.
101. Canaris G. J. The Colorado thyroid disease prevalence study / G. J. Canaris, N. R. Manowitz, G. Mayor, E. C. Ridgway // Arch Intern Med. – 2000. – № 160. – Р. 526–534.
102. Cheng J. P. Fasting glucagon-like peptide-1 in patients with overt hyperthyroidism and euthyroid congenital hypothyroidism / [J. P. Cheng, H. N. Yue, G. S. Ma et al. ] // J Pediatr Endocrinol Metab. – 2013. – № 6. – P.1–6.
103. Chiamolera M. I. Minireview: Thyrotropin-releasing hormone and the thyroid hormone feedback mechanism / M. I. Chiamolera, F. E. Wondisford // Endocrinology. – 2009. – № 150 (3). – Р. 1091–1096.
104. Choi S. H. Retinol binding protein-4 elevation is associated with serum thyroid–stimulating hormone level independently of obesity in elderly subjects with normal glucose tolerance / [S. H. Choi, Y. J. Lee, Y. J. Park et al.] // J Clin Endocrinol Metab. – 2008. – № 93. – Р. 2313–2318.
105. Christ-Crain M. Elevated C–reactive protein and homocysteine values: cardiovascular risk factors in hypothyroidism? A cross–sectional and a double–blind, placebo–controlled trial / [M. Christ-Crain, C. Meier, M. Guglielmetti et al.] // Atherosclerosis. – 2003. – № 166 (2). – Р. 379–386.
106. Cikim A. S. Evaluation of endothelial function in subclinical hypothyroidism and subclinical hyperthyroidism / [A. S. Cikim, H. Oflaz, N. Ozbey et al.] // Thyroid. – 2004. – № 14. – Р. 605–609.
107. Cooper D. S. Clinical practice. Subclinical hypothyroidism / D. S. Cooper // N Engl J Med. – 2001. – № 345 (4). – Р. 260–265.
108. Cooper D. S. Subclinical thyroid disease / D. S. Cooper, B. Biondi // Lancet. – 2012. – № 379. – P.1142–1154.
109. Cooper D. S. Subclinical hypothyroidism / D. S. Cooper // N Engl J Med. – 2001. – № 345. – P. 260–265.
110. Dall'Asta C. Weight loss through gastric banding: effects on TSH and thyroid hormones in obese subjects with normal thyroid function. / [C. Dall'Asta, M. Paganelli, A. Morabito et al.] // Obesity (Silver Spring). – 2010. – № 18. – Р. 854–857.
111. De Moura Souza A. Association between serum TSH concentration within the normal range and adiposity / A. De Moura Souza, R. Sichieri // Eur J Endocrinol. – 2011. – № 165. – Р. 11–15.
112. Díez J. J. Relationship between thyrotropin and body mass index in euthyroid subjects / J. J. Díez, P. Iglesias // Exp Clin Endocrinol Diabetes. – 2011. – № 119. – P. 144–150.
113. Díez J. J. Spontaneous normalization of thyrotropin concentrations in patients with subclinical hypothyroidism / J. J. Díez, P. Iglesias, K. D. Burman // J Clin Endocrinol Metab. – 2005. – № 90. – Р. 4124–4127.
114. Díez J. J. Spontaneous subclinical hypothyroidism in patients older than 55 years: An analysis of natural course and risk factors for the development of overt thyroid failure / J. J. Díez, P. Iglesias // J Clin Endocrinol Metab. – 2004. – № 89. – Р. 4890–4897.
115. Duntas L. H. Cardiovascular risk and subclinical hypothyroidism: Focus on lipids and new emerging risk factors: What is the evidence? / L. H. Duntas, L. Wartofsky // Thyroid.– 2007. – № 17. – Р. 1075–1084.
116. Duntas L. H. The effect of thyroid disorders on lipid levels and metabolism / L. H. Duntas, G. Brenta; Med Clin North Am. – 2012. – № 96. – P. 269–281.
117. Duntas L. H. Thyroid disease and lipids / L. H. Duntas // Thyroid. – 2002. – № 12. – Р. 287–293.
118. El Gawad S. S. Plasma levels of resistin and ghrelin before and after treatment in patients with hyperthyroidism. / S. S. El Gawad, F. El Kenawy, A. A. Mousa , A. A. Omar // Endoc Pract. – 2012. – V. 18, № 3. – P. 376–381.
119. Erdogan M. Metabolic syndrome prevalence in subclinic and overt hypothyroid patients and the relation among metabolic syndrome parameters / M. Erdogan, A. Canataroglu, S. Ganidagli, M. Kulaksızoglu // J Endocrinol Invest.– 2011. – № 34. – P. 488–492.
120. Fabbrini E. Subclinical hypothyroidism and hyperthyroidism have opposite effects on hepatic very-low-density lipoprotein-triglyceride kinetics / [E. Fabbrini, F. Magkos, B. W. Patterson et al.] // J Clin Endocrinol Metab. – 2012. – № 93. – P. 414–418.
121. Fatourechi V. Factors influencing clinical decisions to initiate thyroxine therapy for patients with mildly increased serum thyrotropin (5.1–10.0 mIU/L) /   
     [V. Fatourechi, M. Lankarani, P. G. Schryver et al.] // Mayo Clin Proc.– 2003. – № 78. – Р. 554–560.
122. Fatourechi V. Subclinical hypothyroidism: An update for primary care physicians / V. Fatourechi // Mayo Clin Proc. – 2009. – № 84. – Р. 65–71.
123. Flegal K. M. Association of all–cause mortality with overweight and obesity using standard body mass index categories: a systematic review and meta-analysis. / K. M. Flegal, B. K. Kit, H. Orpana, B. I. Graubard // JAMA. – 2013. – № 309. – P. 71–82
124. Flynn R. W. Serum thyroid–stimulating hormone concentration and morbidity from cardiovascular disease and fractures in patients on long-term thyroxine therapy / [R. W. Flynn, S. R. Bonellie, R. T. Jung et al.] // J Clin Endocrinol Metab. – 2010. – № 95. – Р. 186–193.
125. Fox C. S. Relations of thyroid function to body weight: cross-sectional and longitudinal observations in a community-based sample. / [C. S. Fox, M. J. Pencina, R. B. D'Agostino et al.] // Arch Intern Med. – 2008. – № 168. – Р. 587–592
126. Garber J. R. American Association of Clinical Endocrinologists and American Thyroid Association Taskforce on Hypothyroidism in Adults. Clinical practice guidelines for hypothyroidism in adults: cosponsored by the American Association of Clinical Endocrinologists and the American Thyroid Association / [J. R. Garber, R. H. Cobin, H. Gharib et al.] // Endocr Pract. – 2012. – № 18. – P. 988–1028.
127. Garber J. R. Clinical practice guidelines for hypothyroidism in adults: cosponsored by the American Association of Clinical Endocrinologists and the American Thyroid Association / [J. R. Garber, R. H. Cobin, H. Gharib et al.] // Thyroid. – 2012. – № 22. – P. 1200–1235.
128. Gencer B. Subclinical thyroid dysfunction and the risk of heart failure events: an individual participant data analysis from six prospective cohorts / [B. Gencer, T. H. Collet, V. Virgini, et al.] // Circulation. – 2012. – № 126. – Р. 1040–1049.
129. Gkotsina M. Improved levothyroxine pharmacokinetics after bariatric surgery / [M. Gkotsina, M. Michalaki, I. Mamali et al.] // Thyroid. – 2013. – № 23. – Р. 414–419.
130. Gotto A. M. Jr Low high–density lipoprotein cholesterol as a risk factor in coronary heart disease: A working group report / A. M. Gotto // Circulation. – 2001. – № 103. – Р. 2213–2218.
131. Guyatt G. H. GRADE Working Group GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations / G. H. Guyatt, A. D. Oxman, G. E. Vist // BMJ. – 2008. – № 336. – Р. 924–926.
132. Hak A. E. Subclinical hypothyroidism is an independent risk factor for atherosclerosis and myocardial infarction in elderly women: the Rotterdam Study / [A. E. Hak, H. A. Pols, T. J. Vissr та ін.] // Ann Intern Med.– 2000. – V. 132, № 4. – P. 270–278.
133. Hari Kumar K. V. Obesity and thyrotropinemia / K. V. Hari Kumar, A. Verma, J. Muthukrishnan, K. D. Modi // Indian J Pediatr. – 2009. – № 76. – Р. 933–935.
134. Herrick B. Subclinical hypothyroidism / B. Herrick // Am Fam Physician. – 2008. – № 77. – Р. 953–955.
135. Hollowell J. G. Serum TSH, T4, and thyroid antibodies in the United States population (1988 to 1994): National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III) / [J. G. Hollowell, N. W. Staehling, W. D. Flanders et al.] // J Clin Endocrinol Metab. – 2002. – № 87. – Р. 489–499.
136. Huber G. Prospective study of the spontaneous course of subclinical hypothyroidism: Prognostic value of thyrotropin, thyroid reserve, and thyroid antibodies / [G. Huber, J. J. Staub, C. Meier et al.] // J Clin Endocrinol Metab. – 2002. – № 87. – Р. 3221–3226.
137. Hueston W. J. Serum biomarkers for cardiovascular inflammation in subclinical hypothyroidism / W. J. Hueston, D. E. King, M. E. Geesey // Clin Endocrinol (Oxf). – 2005. – № 63 (5). – Р. 582–587.
138. Hueston W. J. Treatment of Hypothyroidism / W. J. Hueston // Am Fam Physician. – 2001. – № 64. – Р. 1717–1724.
139. Hyland K. A. Persistent subclinical hypothyroidism and cardiovascular risk in the elderly: the Cardiovascular Health Study / [K. A. Hyland, A. M. Arnold, J. S. Lee et al.] // J Clin Endocrinol Metab. – 2013. – № 98. – Р. 533–540.
140. Iervasi G. Association between increased mortality and mild thyroid dysfunction in cardiac patients / [G. Iervasi, S. Molinaro, P. Landi et al.] // Arch Intern Med. – 2007. – № 167. – Р. 1526–1532.
141. Iglesias P. Serum concentrations of adipocytokines in patients with hyperthyroidism and hypothyroidism before and after control of thyroid function / P. Iglesias, P. Alvarez Fidalgo, R. Codoceo, J. J. Diez // Clin Endocrinol (Oxf). – 2003. – № 59 (5). – Р. 621–629.
142. Imaizumi M. Risk for ischemic heart disease and all–cause mortality in subclinical hypothyrodism / [M. Imaizumi, M. Akahoshi, S. Ichimaru et al.] // J Clin Endocrinol Metab. – 2004. – № 89. – Р. 3365–3370.
143. Iqbal A. Thyroid stimulating hormone and left ventricular function / [A. Iqbal, H. Schirmer, P. Lunde et al.]. // J Clin Endocrinol Metab. – 2007. – № 92. – Р. 3504–3510.
144. Ittermann T. Are serum TSH levels associated with oxidized low–density lipoprotein? Results from the Study of Health in Pomerania / [T. Ittermann, S. E. Baumeister, H. Völzke et al.] // Clin Endocrinol (Oxf). – 2012. – № 76. – P. 526–532.
145. Jeffrey R. G. Clinical Practice Guidelines for Hypothyroidism in Adults / [R. G. Jeffrey, H. C. Rhoda, G. Hossein та ін.] // Thiroid. – 2012. – V. 18, № 6 – Р. 988–1028.
146. Joffe R. T. Subclinical hypothyroidism, mood, and cognition in older adults: a review / [R. T. Joffe, E. N. Pearce, J. V. Hennessey, et al.] // Int J Geriatr Psychiatry. – 2013. – № 28. – P. 111–118.
147. Kadiyala R. Thyroid dysfunction in patients with diabetes: clinical implications and screening strategies / R. Kadiyala, R. Peter, O. E. Okosieme // Int J Clin Pract. – 2010. – № 64. – Р. 1130–1139.
148. Kahaly G. J. Polyglandular autoimmune syndrome type 2 / G. J. Kahaly // Presse Med. – 2012. – № 41. – Р. 663–670.
149. Karmisholt J. Variation in thyroid function in subclinical hypothyroidism: importance of clinical follow-up and therapy / J. Karmisholt, S. Andersen, P. Laurberg // Eur J Endocrinol. – 2011. – № 164. – P. 317–323.
150. Karmisholt J. Weight loss after therapy of hypothyroidism is mainly caused by excretion of excess body water associated with myxoedema / J. Karmisholt, S. Andersen, P. Laurberg // J Clin Endocrinol Metab. – 2011. – № 96. – P. 99 – 103.
151. Khan A. Thyroid disorders, etiology and prevalence / A. Khan, M. M. Khan, S. Akhtar // Pak J Med Sci. – 2002. – № 2. – Р. 89–94.
152. Khandelwal D. Overt and subclinical hypothyroidism: Who to treat and how / D. Khandelwal, N. Tandon // Drugs. – 2012. – V. 1, № 72. – P. 17–33.
153. Klein I. Subclinical hypothyroidism – just a high serum thyrotropin concentration or something else? / I. Klein // J Clin Endocrinol Metab. – 2013. – № 98 – P. 508–510.
154. Knapp M. Myocardial perfusion and intima–media thickness in patients with subclinical hypothyroidism / M. Knapp, A. Lisowska, B. Sobkowicz, A. Tycińska, R. Sawicki, W. Musiał // Adv Med Sci. – 2013. – № 58. – P.44–49.
155. Knudsen N. Small differences in thyroid function may be important for body mass index and the occurrence of obesity in the population / [N. Knudsen, P. Laurberg, L. B. Rasmussen et al.] // J Clin Endocrinol Metab. – 2005. – № 90. – Р. 4019–4024.
156. Kvetny J. Subclinical hypothyroidism is associated with a low-grade inflammation, increased triglyceride levels and predicts cardiovascular disease in males below 50 years / J. Kvetny, P. E. Heldgaard, E. M. Bladbjerg, J. Gram // Clin Endocrinol (Oxf). – 2004. – № 61(2). – Р. 232–238.
157. Lai Y. The relationship between serum thyrotropin and components of metabolic syndrome / [Y. Lai, J. Wang, F. Jiang et al.] // Endocr J. – 2011. – № 58. – P. 23–30.
158. Lee W. Y. Plasma CRP, apolipoprotein A–1, apolipoprotein B and Lpa levels according to thyroid function status / [W. Y. Lee, J. Y. Suh, E. J. Rhee et al.] // Arch Med Res. – 2004. – № 35. – Р. 540–545.
159. Lee M. W. The biochemical prognostic factors of subclinical hypothyroidism / [M. W. Lee, D. Y. Shin, K. J. Kim et al.] // Endocrinol Metab (Seoul) – 2014. – № 29. – P. 154–162.
160. Lindsay R.S. Hypothyroidism / R.S. Lindsay, A.D. Toft // Lancet. – 1997. – № 6. – Р. 349–413.
161. Loh T. P. Macro-thyrotropin: A case report and review of literature / [T. P. Loh, S. L. Kao, D. J. Halsall et al.] // J Clin Endocrinol Metab. – 2012. – № 97. – P. 1823–1828.
162. Luboshitzky R. Cardiovascular risk factors in middle–aged women with subclinical hypothyroidism / R. Luboshitzky, P. Herer // Neuro Endocrinol Lett. – 2004. – № 25 (4). – Р. 262–266.
163. Lutsey P. L. Serum magnesium, phosphorus, and calcium are associated with risk of incident heart failure: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study / [P. L. Lutsey , A. Alonso, E. D. Michos et al.] // Am J Clin Nutr. – 2014. – № 100. – P. 756–764.
164. Makino Y. Exacerbation of renal failure due to hypothyroidism in a patient with ischemic nephropathy / [Y. Makino, T. Fujii, S. Kuroda et al.] // Nephron. – 2000. – № 4. – Р. 267–269.
165. Manninen V. Lipid alterations and decline in the incidence of coronary heart disease in the Helsinki Heart Study. / [V. Manninen, M. O. Elo, M. H. Frick et al.] // JAMA. – 1988. – № 260. – Р. 641–651.
166. Maratou E. Studies of insulin resistance in patients with clinical and subclinical hypothyroidism / [E. Maratou, D. J. Hadjidakis, A. Kollias et al.] // Eur J Endocrinol. – 2009. – № 160. – Р. 785–790.
167. Mehran L. Association between serum TSH concentration and body mass index in euthyroid subjects: the role of smoking / L. Mehran, A. Amouzegar, H. Delshad, F. Azizi // Arch Iran Med. – 2012. – № 15. – P. 400–403.
168. Meier C. TSH-controlled L-thyroxine therapy reduces cholesterol levels and clinical symptoms in subclinical hypothyroidism: A double blind, placebo-controlled trial (Basel Thyroid Study) / [C. Meier, J. J. Staub, C. B. Roth et al.] // J Clin Endocrinol Metab. – 2001. – № 86. – Р. 4860–4866.
169. Menicucci D. Minimal changes of thyroid axis activity influence brain functions in young females affected by subclinical hypothyroidism / [D. Menicucci, L. Sebastiani, A. Comparini, A. Pingitore, B. Ghelarducci, A. L’abbate et al.] // Arch Ital Biol. – 2013. – № 151. – P. 1–10.
170. McQuade C. Hypothyroidism and moderate subclinical hypothyroidism are associated with increased all-cause mortality independent of coronary heart disease risk factors: A PreCIS database study / [C. McQuade, M. Skugor, D. M. Brennan et al.] // Thyroid. – 2011. – № 21. – P. 837–843.
171. Mooijaart S. P. IEMO 80-plus Thyroid Trial Collaboration Subclinical thyroid disorders / S. P. Mooijaart // Lancet. – 2012. – № 380. – 335 p.
172. Moon M. K. Subclinical hypothyroidism has little influences on muscle mass or strength in elderly people / [M. K. Moon, Y. J. Lee, S. H. Choi et al.] // J Korean Med Sci. – 2010. – № 25. – P. 1176–1178.
173. Nanchen D. PROSPER Group Subclinical thyroid dysfunction and the risk of heart failure in older persons at high cardiovascular risk / D. Nanchen, J. Gussekloo, R. G. Westendorp // J Clin Endocrinol Metab. – 2012. – № 97. – Р. 852–861.
174. Neves C. Thyroid diseases, dyslipidemia and cardiovascular pathology / C. Neves, M. Alves, J. L. Medina, J. L. Delgado // Rev Port Cardiol. – 2008. – № 27. – Р. 1211–1236.
175. Nyrnes A. Serum TSH is positively associated with BMI / A. Nyrnes, R. Jorde, J. Sundsfjord // Int J Obes (Lond). – 2006. – № 30. – Р. 100–105
176. Ochs N. Meta-analysis: subclinical thyroid dysfunction and the risk for coronary heart disease and mortality / [N. Ochs, R. Auer, D. C. Bauer et al.] // Ann Intern Med. – 2008. – № 148. – Р. 832–845.
177. Okosieme O. E. Adequacy of thyroid hormone replacement in a general population / [O. E. Okosieme, G. Belludi, K. Spittle et al.] // QJM. – 2011. – № 104. – Р. 395–401.
178. Owen P. J. Subclinical hypothyroidism, arterial stiffness, and myocardial reserve / [P. J. Owen, C. Rajiv, D. Vinereanu et al.] // J Clin Endocrinol Metab. – 2006. – № 91. – Р. 2126–2132.
179. Park Y. J. Subclinical hypothyroidism (SCH) is not associated with metabolic derangement, cognitive impairment, depression or poor quality of life in elderly subjects / Y. J. Park, E. J. Lee, Y. J. Lee // Arch Gerontol Geriatr. – 2010. – № 50. – P. 68–73.
180. Parle J. A randomized controlled trial of the effect of thyroxine replacement on cognitive function in community–living elderly subjects with subclinical hypothyroidism: the Birmingham Elderly Thyroid Study / [J. Parle, L. Roberts, S. Wilson et al.] // J Clin Endocrinol Metab. – 2010. – № 95. – Р. 3623–3632.
181. Pasqualetti G. Is subclinical hypothyroidism a cardiovascular risk factor in the elderly?/ [G. Pasqualetti, S. Tognini, A. Polini et al.] // J Clin Endocrinol Metab. – 2013. – № 98. – Р. 2256–2266.
182. Pearce E. N. Update in lipid alterations in subclinical hypothyroidism. / E. N. Pearce // J Clin Endocrinol Metab. – 2012. – № 97. – Р. 326–333.
183. Pearce Simon H. S. 2013 ETA Guideline: Management of Subclinical Hypothyroidism / [Pearce Simon H. S., G. Brabant, L. H. Duntas et al.] // Eur Thyroid J. – 2013. – V. 2, № 4. – P. 215–228.
184. Pedersen O. M. The value of ultrasonography in predicting autoimmune thyroid disease / [O. M. Pedersen, N. P. Aardal, T. B. Larssen et al.] // Thyroid. – 2000. – № 10. – Р. 251–259.
185. Peleg R. K. The effect of levothyroxine on arterial stiffness and lipid profile in patients with subclinical hypothyroidism / [R. K. Peleg, S. Efrati, C. Benbassat et al.] // Thyroid. – 2008. – № 18 (8). – Р. 825–830.
186. Pepys M. B. C–reactive protein: a critical update / M. B. Pepys, G. M. Hirschfield // J Clin Invest. – 2003. – № 111(12). – Р. 1805–1812.
187. Raza S. A.Subclinical hypothyroidism: controversies to consensus / S A. Raza, N. Mahmood // Indian J Endocrinol Metab. – 2013. – № 17 (Suppl 3). – P. 636–642.
188. Razvi S. Levothyroxine treatment of subclinical hypothyroidism, fatal and nonfatal cardiovascular events and mortality. / [S. Razvi, J. U. Weaver, T. J. Butler et al.] // Arch Intern Med. – 2012. – № 172. – Р. 811–818.
189. Razvi S. The influence of age on ischemic heart disease and mortality in subclinical hypothyroidism – a meta–analysis / [S. Razvi, A. Shakoor, J. U. Weaver et al.] // J Clin Endocrinol Metab. – 2008. – № 93. – Р. 2998–3007.
190. Razvi S. The incidence of ischemic heart disease and mortality in people with subclinical hypothyroidism: re-analysis of the Whickham Survey cohort / [S. Razvi, J. U. Weaver, M. P. Vanderpump et al.] // J Clin Endocrinol Metab. – 2010. – № 95. – Р. 1734–1740.
191. Reiner Z. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias / [Zeljko Reiner, L. C. Alberico, Guy De Backer et al.]. // Eur Heart J. – 2011. – V. 32, № 14. – Р. 1769–1818.
192. Risal P. Variation of total serum cholesterol among the patient with thyroid dysfunction / [P. Risal, B. R. Maharjan, R. Koju et al.] // Kathmandu Univ. Med J.– 2010. – № 8. – P. 265 – 268.
193. Rix M. Elevated thyroid-stimulating hormone level in a euthyroid neonate caused by macro thyrotropin-IgG complex / M. Rix, P. Laurberg, C. Porzig, S. R. Kristensen // Acta Paediatr. – 2011. – № 100. – P. 135–137.
194. Rizos C. V. Effects of thyroid dysfunction on lipid profile / C. V. Rizos, M. S. Elisaf, E. N. Liberopoulos // Open Cardiovasc Med J. – 2011. – № 5. – P.76–84.
195. Roelfsema F. Thyrotropin secretion in mild and severe primary hypothyroidism is distinguished by amplified burst mass and basal secretion with increased spikiness and approximate entropy / [F. Roelfsema, A. M. Pereira, R. Adriaanse et al.] // J Clin Endocrinol Metab. – 2010. – № 95. – P. 928–934.
196. Roelfsema F. Thyrotropin secretion profiles are not different in men and women / [F. Roelfsema, A. M. Pereira, J. D. Veldhuis et al.] // J Clin Endocrinol Metab. – 2009. – № 94. – Р. 3964–3967.
197. Rodondi N. Studies Collaboration Subclinical hypothyroidism and the risk of coronary heart disease and mortality / [N. Rodondi, W. P. den Elzen, D. C. Bauer et al.] // JAMA. – 2010. – № 304. – Р. 1365–1374.
198. Rodondi N. Subclinical thyroid dysfunction, cardiac function, and the risk of heart failure. The Cardiovascular Health study / [N. Rodondi, D. C. Bauer, A. R. Cappola et al.] // J Am Coll Cardiol. – 2008. – № 52. – Р. 1152–1159.
199. Roos A. Thyroid function is associated with components of the metabolic syndrome in euthyroid subjects / [A. Roos, S. J. Bakker, T. P. Links et al.] // J Clin Endocrinol Metab. – 2007. – № 92. – Р. 491–496.
200. Rozing M. P. Familial longevity is associated with decreased thyroid function / [M. P. Rozing, J. J. Houwing-Duistermaat, P. E. Slagboom et al.] // J Clin Endocrinol Metab. – 2010. – № 95. – Р. 4979–4984.
201. Ruhla S. A high normal TSH is associated with the metabolic syndrome / [S. Ruhla, M. O. Weickert, A. M. Arafat et al.] // Clin Endocrinol (Oxf). – 2010. – № 72. – P. 696–701.
202. Saini V. Correlation of creatinine with TSH levels in overt hypothyroidism. A requirement for monitoring of renal function in hypothyroid patients? / [ V. Saini, A. Yadav, M. R. Arora et al.] // J. Clin Biochem. – 2012. – № 45. – P. 212–214.
203. Shakoor S. K. Endothelial progenitor cells in subclinical hypothyroidism: the effect of thyroid hormone replacement therapy / [S. K. Shakoor, A. Aldibbiat, L. E. Ingoe et al.] // J Clin Endocrinol Metab. – 2010. – № 95. – Р. 319–322.
204. Sharma R. Subclinical hypothyroidism and its association with cardiovascular risk factors / [R. Sharma, T. K. Sharma, G. G. Kaushik et al.] // Clin Lab. – 2011. – V. 57, № 9–10. – P. 719–724.
205. Shivaleela M. B. Serum calcium and phosphorus levels in thyroid dysfunction / M. B. Shivaleela, R. T.Poornima, D. S. Jayaprakash // Indian Journal of Fundamental and Applied Life Sciences. – 2012. – №2. – P.179–183.
206. Skarulis M. C. Thyroid hormone induced brown adipose tissue and amelioration of diabetes in a patient with extreme insulin resistance. /   
     [M. C. Skarulis, F. S. Celi, E. Mueller, et al.] // J Clin Endocrinol Metab. – 2010. – №95. – Р. 256–262.
207. Somwaru L. L. The natural history of subclinical hypothyroidism in the elderly: the cardiovascular health study. / L. L. Somwaru, C. M. Rariy, A. M. Arnold, A. R. Cappola // J Clin Endocrinol Metab. – 2012. – № 97. – P. 1962–1969.
208. Soriguer F. Thyroid hormone levels predict the change in body weight: a prospective study / [F. Soriguer, S. Valdes, S. Morcillo et al.] // Eur J Clin Invest. – 2011. – № 41. – P. 1202–1209.
209. Souza Ade M. Relationship between body mass index and thyrotropin in euthyroid women: differences by smoking, race and menopausal status / M. Souza Ade, R. Sichieri // Obes Facts. – 2011. – № 4. – P. 175–179.
210. Stein J. H. Use of carotid ultrasound to identify subclinical vascular disease and evaluate cardiovascular disease risk: a consensus statement from the American Society of Echocardiography Carotid Intima-Media Thickness Task Force / J. H. Stein // J. Am. Soc. Echocardiography. – 2008. – № 21. – Р. 93–111.
211. Stepien M. Serum concentrations of adiponectin, leptin, resistin, ghrelin and insulin and their association with obesity indices in obese normo- and hypertensive patients – pilot study.Archives of medical science: AMS / [M. Stepien, R. N. Wlazel, M. Paradowski et al.]. – 2012. – V. 8, № 3. – P. 431–436.
212. Stepien M. Waist circumference, ghrelin and selected adipose tissue–derived adipokines as predictors of insulin resistance in obese patients: preliminary results / [M. Stepien, K. Rosniak–Bak, M. Paradowski et al.] // Med Sci Monit. – 2011. – V. 17, № 11. – P. 13–18.
213. Strait J. B. Aging-associated cardiovascular changes and their relationship to heart failure / J. B.Strait, E. G. Lakatta // Heart Fail. Clin. – 2012. – № 8. – P. 143–164.
214. Surks M. I. Age-specific distribution of serum thyrotropin and antithyroid antibodies in the US population: Implications for the prevalence of subclinical hypothyroidism / M. I. Surks, J. G. Hollowell // J Clin Endocrinol Metab. – 2007. – № 92. – Р. 4575–4582.
215. Surks M. I. Drugs and thyroid function / M. I. Surks, R. N. Sievert // Engl J Med. – 1995. – № 333. – P. 1688–1694.
216. Surks M. I. Subclinical thyroid disease: Scientific review and guidelines for diagnosis and management / [M. I. Surks, E. Ortiz, G. H. Daniels et al.] //JAMA. – 2004. – № 291. – Р. 228–238.
217. Svare A. Serum TSH related to measures of body mass: longitudinal data from the HUNT Study, Norway / [A. Svare, T. I. Nilsen, T. Bjoro et al.] // Clin Endocrinol (Oxf). – 2011. – № 74. – P. 769–775.
218. Teixeira P. F. Lipid profile in different degrees of hypothyroidism and effects of levothyroxine replacement in mild thyroid failure / [P. F. Teixeira, V. S. Reuters, M. M. Ferreira et al.] // Transl Res. – 2008. – № 151. – Р. 224–231.
219. Tetè S. Endothelial cells, cholesterol, cytokines, and aging / [S. Tetè, D. Tripodi, M. Rosati et al.] // Int J Immunopathol Pharmacol. – 2012. – № 25. – Р. 355–363.
220. Tognini S. Age and gender substantially influence the relationship between thyroid status and the lipoprotein profile: results from a large cross–sectional study / [S. Tognini, A. Polini, G. Pasqualetti et al.] // Thyroid. – 2012. – № 22. – Р. 1096–1103.
221. Topliss D. J. Diagnosis and management of hyperthyroidism and hypothyroidism / D. J. Topliss, C. J. Eastman // Med J Aust. – 2004. – № 93. – Р. 180–186.
222. Toruner F. Risk factors for cardiovascular disease in patients with subclinical hypothyroidism / [F. Toruner, A. E. Altinova, A. Karakoc et al.] // Adv Ther. – 2008. – № 25 (5). – Р. 430–37.
223. Tseng F. Y. Subclinical hypothyroidism is associated with increased risk for all-cause and cardiovascular mortality in adults / [F. Y. Tseng, W. Y. Lin, C. C. Lin et al.] // J Am Coll Cardiol. – 2012. – № 60. – Р. 730–737.
224. Tuzcu A. Subclinical hypothyroidism may be associated with elevated high-sensitive c-reactive protein (low grade inflammation) and fasting hyperinsulinemia / [A. Tuzcu, M. Bahceci, D. Gokalp et al.] // Endocr J. – 2005. – № 52 (1). – Р. 89–94.
225. Tzotzas T. Changes in lipoprotein(a) levels in overt and subclinical hypothyroidism before and during treatment / T. Tzotzas, G. E. Krassas, T. Konstantinidis, M. Bougoulia // Thyroid. – 2000. – № 10. – Р. 803–808
226. Vanderpump M. P. Epidemiology and prevention of clinical and subclinical hypothyroidism / M. P. Vanderpump, W. M. Tunbridge // Thyroid. – 2002. – № 12. – Р. 839–847.
227. Vanderpump M. P. The incidence of thyroid disorders in the community: A twenty year follow-up of the Whickham Survey / [M. P. Vanderpump, W. M. Tunbridge, J. M. French et al.] // Clin Endocrinol (Oxf). – 1995. – № 43. – Р. 55–68.
228. Verloop H. Risk of hypothyroidism following hemithyroidectomy: systematic review and meta-analysis of prognostic studies / [H. Verloop, M. Louwerens, J. W. Schoones et al.] // J Clin Endocrinol Metab. – 2012. – № 97. – Р. 2243–2255.
229. Villar H. C. Thyroid hormone replacement for subclinical hypothyroidism / H. C. Villar, H. Saconato, O. Valente, A. N. Atalllah // Cochrane Database Sys Rev. – 2007. – CD003419.
230. Walsh J. P. Subclinical thyroid dysfunction as a risk factor cardiovascular disease / [J. P. Walsh, A. P. Bremmner, M. K. Bulsara та ін.] // Arch Intern Med. – 2005. – V. 165, № 1 – P. 2467–2472.
231. Wang C. Y. Associations between subclinical thyroid disease and metabolic syndrome / C. Y. Wang, T. C. Chang, M. F. Chen // Endocr J. – 2012. – № 59. – P. 911–917.
232. Ward L. S. The difficult patient: drug interaction and the influence of concomitant diseases on the treatment of hypothyroidism / L. S. Ward // Arq Bras Endocrinol Metabol. – 2010. – № 54. – P. 435–442.
233. Westerink J. The relation between thyroid–stimulating hormone and measures of adiposity in patients with manifest vascular disease / J. Westerink, Y. van der Graaf, D. R. Faber, F. L. Visseren // Eur J Clin Invest. – 2011. – № 41. – P. 159–166
234. Wiersinga W. M. 2012 ETA Guidelines: the use of L–T4 + L–T3 in the treatment of hypothyroidism / [W. M. Wiersinga, L. Duntas, V. Fadeyev et al.] // Eur Thyroid J. – 2012. – № 1. – Р. 55–71
235. Yeap B. B. Higher free thyroxine levels are associated with frailty in older men: the Health In Men Study. / [B. B.Yeap, H. Alfonso, S. A.Chubb et al.]// Clin Endocrinol (Oxf). – 2012. – № 76. – P. 741–748.
236. Zhang J. Relationship between serum TSH level with obesity and NAFLD in euthyroid subjects / [J. Zhang, H. Sun, L. Chen et al.] // J Huazhong Univ Sci Technolog Med Sci. – 2012. – № 32. – P. 47–52.