

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ЛЬВІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
ІМЕНІ ДАНИЛА ГАЛИЦЬКОГО

Кваліфікаційна наукова праця
на правах рукопису

ОЛЕНИЧ ЛЮБОВ ВОЛОДИМИРІВНА

УДК 616.12-008.331-056.52:616.441-008.64]-036

ДИСЕРТАЦІЯ
ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕБІГУ ГІПЕРТОНІЧНОЇ ХВОРОБИ ЗА УМОВ
ГІПОТИРЕОЗУ ТА ОЖИРІННЯ

222 Медицина

22 Охорона здоров'я

Подається на здобуття наукового ступеня доктора філософії

Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей, результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне джерело



Оленич Л.В.

Науковий керівник:

Радченко Олена Мирославівна,
доктор медичних наук, професор

Львів – 2020

АНОТАЦІЯ

Оленич Л.В. Особливості перебігу гіпертонічної хвороби за умов гіпотиреозу та ожиріння. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису. Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора філософії за спеціальністю 222 – Медицина (22 – Охорона здоров'я). – Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького МОЗ України, Львів, 2020.

Гіпертонічна хвороба (ГХ) виступає провідною медико-соціальною проблемою в Україні та світі. Зростання чисельності людей, що мають підвищений артеріальний тиск (АТ), асоціюється з низкою факторів ризику та коморбідних хвороб, до яких, зокрема, належать ожиріння та гіпотиреоз. Підвищення АТ визначають у понад 50 % хворих на гіпотиреоз, досить часто воно є одним із перших його клінічних проявів. Окрім того, гіпотиреоз також відносять до станів, асоційованих з підвищенням маси тіла. Розповсюдженість надмірної маси тіла та ожиріння щороку зростає і на сьогодні їх діагностовано майже у 25 % працездатного населення. Також встановлені зв'язки ожиріння, артеріальної гіпертензії та функціонального стану щитоподібної залози (ЩЗ) з порушенням адаптаційних можливостей організму та виникненням тривожно-депресивних чи вегетативних розладів, однак ці патологічні стани не розглядались у сукупності. Тому актуальним є вивчення особливостей перебігу ГХ за умов коморбідності з гіпотиреозом та ожирінням, патогенетичних механізмів їх взаємного впливу з врахуванням характеристик стану ліпідного метаболізму та вмісту лептину, системного запалення, ендогенної інтоксикації та адаптаційних процесів, стану нервової системи.

Метою дослідження було підвищення ефективності діагностики ГХ, поєднаної з гіпотиреозом та ожирінням, на підставі вивчення особливостей їх перебігу, ліпідного метаболізму і рівня лептину, активності синдромів запалення, ендогенної інтоксикації та адаптації, тривожності та депресії.

Завданнями дослідження було визначити особливості клінічного перебігу та лабораторно-інструментальні показники ГХ, поєднаної з гіпотиреозом та ожирінням; з'ясувати характеристики гіпотиреозу за умов поєднання з ГХ та

ожирінням; дослідити стан ліпідного метаболізму та вміст лептину у пацієнтів з ГХ, гіпотиреозом та ожирінням; оцінити вираженість синдромів запалення, ендогенної інтоксикації та адаптації у пацієнтів з потрійною коморбідністю; дослідити стан вегетативної нервової системи і вираженість тривожності та депресії за умов поєднання ГХ, гіпотиреозу та ожиріння.

Об'єктом дослідження була гіпертонічна хвороба, поєднана з гіпотиреозом та ожирінням. Предмет дослідження – особливості клінічного перебігу, антропометричні характеристики ожиріння, структурно-функціональний стан серця, показники синдромів запалення, ендогенної інтоксикації та адаптації, рівні ліпідів; вміст гормонів щитоподібної залози, гіпофізу, наднирників та жирової тканини (лептин); вегетативна дисфункція, тривожність, депресія. Застосовані методи: загальноклінічні, анкетно-опитувальні (вегетативна дисфункція, тривожність, депресія), лабораторні (загальні аналізи крові та сечі, біохімічні стандартні показники), імуноферментні (лептин, тиреотропний гормон (ТТГ), вільні тироксин (vT_4) та трийодтиронін (vT_3), кортизол), інструментальні (електрокардіографія, ехокардіографія, ультразвукове дослідження ЩЗ та органів черевної порожнини), спеціальні (характер і тип адаптаційних реакцій, адаптаційний потенціал), розрахункові (інтегральні гематологічні індекси, співвідношення ліпідних фракцій та тиреоїдних гормонів), статистичні (параметричні та непараметричні).

До дослідження включені 229 пацієнтів: 130 пацієнтів основної групи (ОГ) з ГХ, гіпотиреозом та ожирінням та 99 пацієнтів груп контролю (ГК1 – 43 пацієнти з ГХ, ожирінням та збереженою функцією ЩЗ, ГК2 – 36 пацієнтів з гіпотиреозом та ожирінням без ГХ, ГК3 – 20 пацієнтів з ГХ, гіпотиреозом та нормальною масою тіла). Для розробки референтних норм гематологічних параметрів були обстежені 20 здорових осіб (ГЗД) відповідного вікового та гендерного складу.

У результаті дослідження встановлено, що у пацієнтів з ГХ, гіпотиреозом та ожирінням рівні АТ (сistolічного, діастолічного та пульсового) були істотно нижчими, ніж при ГХ та ожирінні, що супроводжувалось частішим виявленням низького та помірного серцево-судинного ризику (19,23 % проти 0 %; 76,15 % проти

43,75 %), нормальної геометрії лівого шлуночка (ЛШ) та ексцентричної гіпертрофії (17,39 % проти 0 %; 26,09 % проти 5,00 %), усі $p < 0,05$. За кореляційними зв'язками, погіршення контролю за АТ при трикомпонентній коморбідності супроводжувалося дилатацією ЛШ з розвитком діастолічної дисфункції (прямі кореляційні зв'язки рівнів систолічного (САТ) та діастолічного (ДАТ) тисків з кінцеводіастолічним розміром лівого шлуночка: $\tau = 0,35$; $p = 0,02$ та $\tau = 0,29$; $p = 0,04$; САТ – з відносною товщиною стінки ЛШ: $\tau = -0,32$; $p = 0,035$; ДАТ – з розміром лівого передсердя: $\tau = 0,32$; $p = 0,029$).

Виявлено, що перебіг ГХ з ожирінням залежав від походження гіпотиреозу. За умов післяопераційного гіпотиреозу спостерігались більша тиреоїдна недостатність, потреба у вищих дозах замісної терапії, значна дисліпідемія, вищий вміст глюкози натще та нижчий вольтаж ЕКГ, ніж за умов гіпотиреозу внаслідок автоімунного тиреоїдиту. За умов трикомпонентної коморбідності поглиблення гіпофункції ЩЗ асоціювалося зі прогресуванням гіпертензії (прямий зв'язок ступеня АГ з відношенням ТТГ/вТ₄: $\tau = 0,22$; $p = 0,049$), зі схильністю до тромбозу (ТТГ з активованим частковим тромбопластиновим часом: $\tau = -0,45$; $p = 0,02$; вільний трийодтиронін з протромбіновим індексом: $\tau = 0,55$; $p = 0,03$), з нирковою дисфункцією (вільний тироксин зі швидкістю клубочкової фільтрації та протеїнурією: $\tau = 0,27$; $p = 0,02$; $\tau = -0,29$; $p = 0,04$) та подовженням електричної систоли серця (ТТГ/вТ₄ з тривалістю інтервалу QT: $\tau = 0,44$; $p = 0,01$).

Поєднання ГХ, гіпотиреозу та ожиріння супроводжувалося вищими антропометричними і кількісними параметрами розподілу жиру в організмі та гіпербеталіпопротеїдемією у порівнянні з показниками аналогічних пацієнтів без ГХ. Абдомінальне ожиріння у пацієнтів з потрійною коморбідністю асоціювалося з довшою тривалістю гіпотиреозу ($\tau = 0,44$; $p = 0,002$) і здовженням атріовентрикулярної провідності ($\tau = 0,36$; $p = 0,03$). Гіперхолестеролемія асоціювалася з поглибленням гіпотиреозу і пригніченням конверсії вільного тироксину у трийодтиронін, свідченням чого є виявлена кореляція рівня загального холестеролу з індексом біологічної конверсії вТ₄/вТ₃ ($\tau = -0,39$; $p = 0,01$), а зменшення холестеролу ліпопротеїнів високої щільності асоціювалося з меншою дозою

левотироксину ($\tau = 0,65$; $p = 0,004$). Рівень лептину у пацієнтів з ГХ, гіпотиреозом та ожирінням істотно перевищував відповідні значення здорових осіб (29,93 проти 12,04 нг/мл, $p < 0,05$), причому він був вищий у пацієнтів з артеріальною гіпертензією 1 ступеня, ніж за наявності АГ 2 та 3 ступенів.

Перебіг ГХ з гіпотиреозом та ожирінням, на відміну від аналогічних пацієнтів без гіпотиреозу, характеризувався зміною активності синдрому системного запалення, що проявлялось нижчим вмістом лейкоцитів та моноцитів з активацією лімфоцитарної ланки та зростанням швидкості осідання еритроцитів (ШОЕ) (усі $p < 0,05$) та асоціювалося з поглибленням гіпотиреозу, зростанням серцево-судинного ризику (істотні кореляції рівня вТ₃ та серцево-судинного ризику з вмістом лейкоцитів, сегментоядерних та паличкоядерних нейтрофілів, лімфоцитів) та дисліпідемією (лейкоцити з тригліцеридами: $\tau = 0,34$; $p = 0,002$; лімфоцити з бета-ліпопротеїдами: $\tau = 0,24$; $p = 0,01$). Поєднання ГХ з гіпотиреозом та ожирінням характеризувалось наявністю синдрому ендогенної інтоксикації за інтегральними гематологічними індексами: лейкоцитарним індексом інтоксикації, показником інтоксикації, ядерним індексом інтоксикації, індексом реактивної відповіді нейтрофілів (ІРВН), які перевищували норму в 1,2 – 3,4 рази. Вираженість ендогенної інтоксикації залежала від стану ЩЗ (ІРВН корелював з тривалістю гіпотиреозу: $\tau = 0,24$; $p = 0,02$ та рівнем вільного трийодтироніну: $\tau = 0,49$; $p = 0,04$).

У пацієнтів з ГХ, гіпотиреозом та ожирінням були змінені адаптаційні процеси, свідченням чого є те, що несприятливі типи адаптаційних реакцій (30,16 %) зустрічались однаково часто зі сприятливою реакцією спокійної активації (34,92 %). За кореляційним аналізом, порушення процесів адаптації чітко корелювало із погіршенням перебігу артеріальної гіпертензії та ожиріння (адаптаційний потенціал – з тривалістю ГХ: $\tau = 0,51$; $p = 0,003$, ступенем гіпертензії: $\tau = 0,43$; $p < 0,001$, стадією ГХ: $\tau = 0,28$; $p = 0,008$, індексом маси тіла: $\tau = 0,24$; $p = 0,02$, масою та об'ємом вісцерального жиру: $\tau = 0,24$, $p = 0,02$, відсотком жиру: $\tau = 0,23$, $p = 0,03$).

Встановлено, що потрійна коморбідність характеризувалася змінами центральної та периферійної нервової системи: вегетативною дисфункцією (96,88 %), помірними ступенями реактивної та особистісної тривожності та синдромом депресії

(70,97 %), що впливає на клінічні прояви. Зокрема, депресивний синдром супроводжувався вищими показниками артеріального тиску, пригніченням синдромів запалення та ендогенної інтоксикації (за кількістю паличкоядерних нейтрофілів, моноцитів, гематологічними інтегральними індексами відношення нейтрофілів до ШОЕ та активності запалення, ядерним індексом інтоксикації), перенапруженням механізмів адаптації (за адаптаційним потенціалом), більшими вегетативною дисфункцією та особистісною тривожністю, гіршою контрольованістю гіпотиреозу (за дозою левотироксину), усі $p < 0,05$.

Наукова новизна роботи полягає у тому, що на основі комплексного клініко-лабораторного та інструментального дослідження ми встановили особливості взаємного обтяження за умов поєднання ГХ з гіпотиреозом та ожирінням, коли поглиблення гіпофункції щитоподібної залози супроводжувалось прогресуванням артеріальної гіпертензії з подовженням електричної систоли серця, схильністю до тромбозу, нирковою дисфункцією, збільшенням вираженості абдомінального ожиріння з поглибленням розладів ліпідного метаболізму. Зокрема, у пацієнтів з потрійною коморбідністю гіперхолестеролемія асоціювалась з поглибленням гіпотиреозу і пригніченням конверсії тироксину у трийодтиронін, а недостатня компенсація гіпотиреозу призводила до погіршення параметрів ліпідного профілю.

Розширені наукові погляди на активність синдромів запалення, ендогенної інтоксикації та адаптації за умов поєднаного перебігу ГХ з гіпотиреозом та ожирінням. Встановлено, що трикомпонентна коморбідність характеризувалася пригніченням нейтрофільного запалення та активацією лімфоцитарної ланки зі зростанням ШОЕ, більш вираженою ендогенною інтоксикацією, ступінь якої був пропорційним вираженості гіпотиреозу та погіршенням процесів адаптації, що передусім пов'язано з прогресуванням АГ та ожиріння.

Вперше показано, що за умов поєднання ГХ, гіпотиреозу та ожиріння у більшості пацієнтів спостерігалися дисфункція вегетативної нервової системи (96,88 %), тривожність та депресія (70,97 %), які асоціювалися з вищими значеннями артеріального тиску та гіршою контрольованістю гіпотиреозу.

Практичне значення дослідження полягає у тому, що доведена потреба контролю за станом ЩЗ у пацієнтів з ГХ та ожирінням із визначенням рівнів ТТГ та гормонів ЩЗ, а за умов навіть латентного гіпотиреозу слід нормалізувати змінні показники та досягати еутиреоїдного стану, що дозволить попередити не тільки несприятливі типи ремоделювання лівого шлуночка, а й тромботичні ускладнення, ниркову дисфункцію, подовження електричної систоли та атріовентрикулярної провідності, більш результативно впливати на зменшення абдомінального ожиріння. Крім того, пацієнтам з потрійною коморбідністю особливо важливо забезпечити належну медикаментозну корекцію відхилень показників ліпідного метаболізму, що своєю чергою сприятиме нормалізації конверсії тироксину у трийодтиронін. У вторинній серцево-судинній профілактиці для таких пацієнтів особливу увагу слід звернути на корекцію маси тіла та абдомінального ожиріння зокрема.

Дослідження показало, що для визначення активності запалення та ендогенної інтоксикації додаткову інформацію несуть інтегральні гематологічні індекси, які не вимагають збільшення обсягу обстеження, є доступними та більш інформативними, ніж звичайна гемограма. Крім того, пацієнтам з поєднанням ГХ, гіпотиреозу та ожиріння необхідно проводити додаткову діагностику депресивних та тривожних розладів, оскільки синдром депресії у них супроводжувався гіршим контролем за показниками артеріального тиску та погіршенням адаптаційних процесів.

Ключові слова: гіпертонічна хвороба, гіпотиреоз, ожиріння, дисліпідемія, лептин, запалення, адаптаційні процеси, вегетативна дисфункція, тривожність, депресія.

ABSTRACT

Olenych L.V. Peculiarities of the course of essential hypertension associated with hypothyroidism and obesity. – Qualifying scientific work on the rights of manuscript. Thesis for a degree of Doctor of Philosophy in 222 – Medicine (22 Healthcare). – Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Ministry of Health of Ukraine, Lviv, 2020.

Hypertension disease (HD) is a major medical and social problem in Ukraine and globally. Growing numbers of people with elevated blood pressure (BP) is associated with a number of risk factors and comorbidities, including in particular obesity and hypothyroidism. Elevated BP is diagnosed in over 50 % of patients with hypothyroidism; it is often one of its first clinical manifestations. Besides, hypothyroidism is a condition associated with overweight. The incidence of overweight and obesity is increasing year by year and for today they have been diagnosed in about 25 % of employable population. The correlations have also been established between obesity, arterial hypertension and functional state of the thyroid gland (TG) with impaired adaptability of the organism and the development of mixed anxiety-depressive disorders or vegetative disturbances. However, these pathological conditions have not been considered together. Therefore, the study of the specific characteristics of HD comorbid with hypothyroidism and obesity and of the pathogenetic mechanisms of their mutual influence taking into consideration the characteristics of lipid metabolism state and leptin levels, systemic inflammation, endogenous intoxication and adaptation processes, state of the nervous system is of topical importance.

The aim of the research was to enhance the efficacy of diagnostics of HD comorbid with hypothyroidism and obesity based on studying the specific features of the course, lipid metabolism and leptin levels, activity of inflammation response syndromes, endogenous intoxication and adaptation, anxiety and depression.

The tasks were to establish the characteristics of the clinical course and determine laboratory and instrumental indicators of HD comorbid with hypothyroidism and obesity; to elucidate the characteristics of hypothyroidism comorbid with HD and obesity; to study the state of lipid metabolism and leptin levels in patients with HD, hypothyroidism and obesity; to assess the activity of inflammation response syndromes, endogenous intoxication and adaptation in patients with the triple comorbidity; to study the state of the vegetative nervous system and severity of anxiety and depression in cases when HD is comorbid with hypothyroidism and obesity.

The object of the research is hypertension disease comorbid with hypothyroidism and obesity. The subject of the research is the specific features of the clinical course,

anthropometric characteristics of obesity, structural and functional state of the heart, indicators of inflammation response syndromes, endogenous intoxication and adaptation, leptin levels; levels of thyroid, pituitary and adrenal hormones and those of the adipose tissue (leptin); vegetative dysfunction, anxiety, depression. The research relied on the application of such methods as general clinical, questionnaire survey method (vegetative dysfunction, anxiety, depression), laboratory (general blood and urine tests, standard biochemical profile), immune enzymometric assay (leptin, thyroid stimulating hormone (TSH), free thyroxine (FT₄) and triiodothyronine (FT₃), cortisol), instrumental methods (electrocardiography, echocardiography, TG and abdominal ultrasound), special methods (character and type of adaptation reactions, adaptation potential), computational methods (integral haematological indices, ratios of lipid fractions or thyroid hormones), statistical methods (parametric and non-parametric tests).

This study followed up a cohort of 229 patients, including 130 patients with HD, hypothyroidism and obesity in the experimental group (EG) and 99 patients in the control groups (CG1 of 43 patients with HD, obesity and preserved TG function, CG2 of 36 patients with hypothyroidism and obesity without HD and CG3 of 20 patients with HD, hypothyroidism and normal body weight). To develop the reference norms for haematological parameters, 20 healthy persons (HG) of the corresponding age and gender.

The study revealed that in patients with HD, hypothyroidism and obesity, BP (systolic, diastolic and pulse) levels were significantly lower than in HD and obesity patients, which was also accompanied by a more frequent detection of low and moderate cardio-vascular risk (19.23 % vs 0 %; 76.15 % vs 43.75 %), normal geometry of the left ventricle (LV) and eccentric hypertrophy (17.39 % vs 0 %; 26.09 % vs 5.00 %), $p < 0.05$. Based on the correlations, poor BP control in case of the triple comorbidity was accompanied by left ventricular dilatation with the development of diastolic dysfunction (direct correlation between the level of systolic (SBP) and diastolic blood pressure (DBP) and the left ventricular end-diastolic diameter: $\tau = 0.35$; $p = 0.02$ and $\tau = 0.29$; $p = 0.04$; SBP was correlated with the relative wall thickness ($\tau = -0.32$; $p = 0.035$) and DBP with left atrial diameter ($\tau = 0.32$; $p = 0.029$).

The course of HD comorbid with obesity was found to depend on the origin of hyperthyroidism. For post-operation hypothyroidism, there were observed more severe thyroid insufficiency, need for higher doses of replacement therapy, pronounced dyslipidaemia, higher fasting blood sugar levels and lower ECG voltage in comparison with hypothyroidism due to autoimmune thyroiditis. In case of the triple comorbidity, the more pronounced TG hypofunction was associated with progressing hypertension (a direct correlation between AH and the ratio TSH/FT₄: $\tau = 0.22$; $p = 0.049$), with a predisposition to thrombosis (TSH with activated partial thromboplastin time: $\tau = -0.45$; $p = 0.02$; free triiodothyronine with prothrombin ratio: $\tau = 0.55$; $p = 0.03$), with renal dysfunction (free thyroxine with glomerular filtration rate and proteinuria: $\tau = 0.27$; $p = 0.02$; $\tau = -0.29$; $p = 0.04$) and prolonged electrical systole (TSH/FT₄ with QT duration: $\tau = 0.44$; $p = 0.01$).

Comorbidity of HD, hypothyroidism and obesity was accompanied by higher anthropometric and quantitative parameters of fat distribution in the organism and by hyperbetalipoproteinaemia in comparison with these same indicators in the patients without HD. Abdominal obesity in the patients with triple comorbidity was associated with a longer duration of hypothyroidism ($\tau = 0.44$; $p = 0.002$) and atrioventricular conductance delay ($\tau = 0.36$; $p = 0.03$). Hypercholesterolemia was associated with more advanced hypothyroidism and suppressed conversion of free thyroxine into triiodothyronine, which is evidenced by the established correlation between the total cholesterol level and the index of biological conversion into FT₄/FT₃ ($\tau = -0.39$; $p = 0.01$), and the reduced levels of high-density lipoprotein cholesterol was associated with a lower dose of levothyroxine ($\tau = 0.65$; $p = 0.004$). The leptin levels in the patients with HD, hypothyroidism and obesity significantly exceeded the corresponding values for the healthy persons (29.93 vs 12.04 ng/ml, $p < 0.05$), and it was higher for the stage 1 arterial hypertension patients as compared to the patients with stage 2 AH and stage 3 AH.

The course of HD comorbid with hypothyroidism and obesity, in contrast to the similar patients without hypothyroidism, featured changed activity of systemic inflammation response syndrome, which manifested itself by lower WBC and monocyte counts with lymphocyte activation and increased erythrocyte sedimentation rate (ESR), ($p < 0.05$) and was associated with advancement of hypothyroidism and increased cardio

vascular risk (significant correlations of the FT₃ levels and cardio vascular risk with WBC count, segmented and band neutrophil count, lymphocyte count) and dyslipidaemia (WBC with triglycerides: $\tau = 0.34$; $p = 0.002$; lymphocytes with beta-lipoproteins: $\tau = 0.24$; $p = 0.01$). Comorbidity of HD with hypothyroidism and obesity was characterized by endogenous intoxication syndrome according to the integral haematological indices: leukocytic intoxication index, intoxication indicator, nuclear index of intoxication, neutrophil reactive response index (NRRI), which exceeded the normal value 1.2 – 3.4-fold. The severity of endogenous intoxication was defined by the TG state (NRRI was correlated with hypothyroidism duration: $\tau = 0.24$; $p = 0.02$ and free triiodothyronine level: $\tau = 0.49$; $p = 0.04$).

In the patients with HD, hypothyroidism and obesity, adaptation processes were changed, which is evidenced by the fact that the unfavourable types of adaptive responses (30.16 %) occurred as frequently as the favourable calm activation responses (34.92 %). According to the correlation analysis, disturbance of adaptive processes was clearly correlated with an aggravated course of arterial hypertension and obesity (adaptive potential with HD duration: $\tau = 0.51$; $p = 0.003$, degree of hypertension: $\tau = 0.43$; $p < 0.001$, HD stage: $\tau = 0.28$; $p = 0.008$, body mass index: $\tau = 0.24$; $p = 0.02$, weight and volume of the visceral fat: $\tau = 0.24$, $p = 0.02$, percentage of fat: $\tau = 0.23$, $p = 0.03$).

It was established that the triple comorbidity is characterized by changes in the central and peripheral nervous systems: vegetative dysfunction (96.88 %), moderate degrees of reactive and personal anxiety and depressive syndrome (70.97 %), which affects the clinical manifestations. In particular, depressive syndrome was accompanied by higher levels of blood pressure, suppression of inflammation response and endogenous intoxication syndromes (based on the assessment of band neutrophils, monocytes, integral haematological indices of neutrophil-to-ESR ratio, inflammation response index, nuclear index of intoxication), overstrain of adaptive mechanisms (based on the adaptive potential), higher levels of vegetative dysfunction and personal anxiety, poorer hypothyroidism control (based on the levothyroxine dose), $p < 0.05$.

The scientific novelty of the research is defined by the fact that based on the comprehensive clinical, laboratory and instrumental study we established the specific

features of mutual aggravation in cases of comorbidity of HD with hypothyroidism and obesity, when the advanced hypofunction of the thyroid gland was accompanied by progressing arterial hypertension with prolonged electrical systole, predisposition to thrombosis, renal dysfunction, increasingly pronounced abdominal obesity with progressing disorders of lipid metabolism. In particular, in patients with the triple comorbidity, hypercholesterolemia was associated with advancement of hypothyroidism and suppressed conversion of thyroxine into triiodothyronine, and inadequate compensation of hypothyroidism resulted in deterioration of the lipid profile parameters.

The research expanded the scholarly views on inflammation response, endogenous intoxication and adaptive response syndromes for cases of HD comorbid with hypothyroidism and obesity. It was established that the triple comorbidity is characterized by suppressed neutrophil inflammation and WBC activation with increased ESR, more pronounced endogenous intoxication, the degree of which was proportional to the severity of hypothyroidism, and weakening of adaptation processes, which was primarily connected with the progression of AH and obesity.

It was for the first time shown that most patients with HD, hypothyroidism and obesity present with the dysfunction of the vegetative nervous system (96.88 %), anxiety and depression (70.97%), and these disorders are significantly associated with higher levels of blood pressure and lower controllability of hypothyroidism.

The practical value of the research consists in proving that it is necessary to monitor the TG state in patients with HD and obesity with assessing the levels of TSH and thyroid hormones, and for latent hypothyroidism the changed indicators should be normalized and the euthyroid state should be achieved, which will allow preventing not only unfavourable types of left ventricular remodelling, but also thrombotic complications, renal dysfunction, prolonged electric systole and atrioventricular conductance delay, as well as managing abdominal obesity in a more efficacious way. In addition, in case of patients with the triple comorbidity, it is important to ensure appropriate medicamentous correction of abnormal values of the lipid metabolism indicators, which in its turn will promote the normalization of thyroxine conversion into triiodothyronine. In the secondary cardio

vascular prophylaxis for such patients, a special focus should be made on the correction of body weight and abdominal obesity, in particular.

The research showed that for assessing the activity of inflammation response and endogenous intoxication, additional information is provided by the integral haematological indices, which do not entail any increase in the volume of testing, are available and more informative than an ordinary haemogram. Besides, patients with HD, hypothyroidism and obesity should be additionally screened for depressive and anxiety disorders, as depressive syndrome in them was accompanied by a worse control of blood pressure levels and disturbed adaptation processes.

Key words: hypertension disease, hypothyroidism, obesity, dyslipidaemia, leptin, inflammation response, adaptation processes, vegetative dysfunction, anxiety, depression.

Список публікацій здобувача за темою дисертації

Наукові праці, в яких опубліковано основні наукові результати дисертації

1. Оленич ЛВ, Радченко ОМ, Бек НС, Оленич ЛМ. Особливості порушення функції нирок у хворих на артеріальну гіпертензію та ожиріння при гіпотиреозі. Буковинський медичний вісник. 2015;19(3):118-120. *(Здобувач здійснила огляд літератури, набір та обстеження хворих, статистичне опрацювання матеріалу, аналіз та узагальнення отриманих результатів і підготувала статтю до друку).*

2. Радченко ОМ, Оленич ЛВ. Функціональний стан нирок у хворих з гіпотиреозом та артеріальною гіпертензією. Актуальні проблеми сучасної медицини: вісник Української медичної стоматологічної академії. 2016;16(3):95-98. *(Здобувач здійснила огляд літератури, набір та обстеження хворих, статистичне опрацювання матеріалу, аналіз та узагальнення отриманих результатів і підготувала статтю до друку).*

3. Радченко ОМ, Оленич ЛВ. Особливості поєданого перебігу артеріальної гіпертензії та гіпотиреозу за кореляційним аналізом. Проблеми ендокринної патології. 2017;2:38-42. *(Здобувач здійснила огляд літератури, набір та обстеження хворих, статистичне опрацювання матеріалу, аналіз та узагальнення отриманих результатів і підготувала статтю до друку).*

4. Olenych LV, Pylypiv LI, Bek NS, Radchenko OM. Correlations between lipid metabolism indices in patients with hypertension and hypothyroidism. Wiadomości Lekarskie. 2018;2(I):281-285. *(Здобувач здійснила огляд літератури, набір та обстеження хворих, статистичне опрацювання матеріалу, аналіз та узагальнення отриманих результатів і підготувала статтю до друку).*

5. Радченко ОМ, Оленич ЛВ. Роль щитоподібної залози у формуванні неспецифічних адаптаційних реакцій. Експериментальна та клінічна фізіологія і біохімія. 2018;3(83):61-65. *(Здобувач здійснила огляд літератури, набір та обстеження хворих, статистичне опрацювання матеріалу, аналіз та узагальнення отриманих результатів і підготувала статтю до друку).*

6. Радченко ОМ, Бек НС, Оленич ЛВ. Особливості вмісту лептину та його кореляційні зв'язки у пацієнтів з гіпертонічною хворобою та гіпотиреозом. Актуальні проблеми сучасної медицини: вісник Української медичної стоматологічної академії. 2019;19(3):68-71. *(Здобувач здійснила огляд літератури, набір та обстеження хворих, статистичне опрацювання матеріалу, аналіз та узагальнення отриманих результатів і підготувала статтю до друку).*

7. Бек НС, Радченко ОМ, Оленич ЛВ. Особливості метаболічних факторів кардіоваскулярного ризику у пацієнтів з есенціальною артеріальною гіпертензією залежно від маси тіла та статі. Український журнал медицини, біології та спорту. 2020;5(1):96-102. *(Здобувач здійснила огляд літератури, набір та обстеження хворих, статистичне опрацювання матеріалу, аналіз та узагальнення отриманих результатів і підготувала статтю до друку).*

Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації

8. Радченко ОМ, Оленич ЛВ. Субклінічне пошкодження органів за умов поєднання артеріальної гіпертензії та гіпотиреозу. Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною «Стратегії профілактики неінфекційних хвороб та шляхи їх реалізації: від постулатів минулого в майбутнє»; 2016 Лист. 4; Харків. Харків: ДУ «Національний інститут терапії ім. Л. Т. Малої НАМНУ»; 2016, с. 171. *(Здобувач здійснила огляд літератури, набір та обстеження хворих, статистичне*

опрацювання матеріалу, аналіз та узагальнення отриманих результатів і підготувала статтю до друку).

9. Радченко ОМ, Оленич ЛВ. Загальні адаптаційні реакції організму у пацієнтів з артеріальною гіпертензією та гіпотиреозом. Збірник наукових праць за матеріалами XIV міжрегіональної наукової конференції «Актуальні питання біології та медицини»; 2016 Груд. 22-23; Старобільськ. Старобільськ: ДЗ «ЛНУ імені Тараса Шевченка»; 2016, с. 117-119. *(Здобувач здійснила огляд літератури, набір та обстеження хворих, статистичне опрацювання матеріалу, аналіз та узагальнення отриманих результатів і підготувала статтю до друку).*

10. Оленич ЛВ, Радченко ОМ. Функціональний стан нирок у хворих на гіпотиреоз з артеріальною гіпертензією. Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю «Щорічні терапевтичні читання: профілактика неінфекційних захворювань на перехресті терапевтичних наук»; 2016 Квіт. 21; Харків. Харків: ДУ «Національний інститут терапії ім. Л. Т. Малої НАМНУ»; 2016, с. 239. *(Здобувач здійснила огляд літератури, набір та обстеження хворих, статистичне опрацювання матеріалу, аналіз та узагальнення отриманих результатів і підготувала статтю до друку).*

11. Радченко ОМ, Оленич ЛВ. Особливості функціонального стану нирок при гіпотиреозі: кореляційний аналіз. Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю «Щорічні терапевтичні читання: медикаментозна та немедикаментозна профілактика неінфекційних захворювань: погляд в майбутнє»; 2017 Квіт. 20; Харків. Харків: ДУ «Національний інститут терапії ім. Л. Т. Малої НАМНУ»; 2017, с. 235. *(Здобувач здійснила огляд літератури, набір та обстеження хворих, статистичне опрацювання матеріалу, аналіз та узагальнення отриманих результатів і підготувала статтю до друку).*

12. Радченко ОМ, Оленич ЛВ. Особливості перебігу первинного гіпотиреозу у жінок з надвагою та ожирінням. Матеріали IV Всеукраїнської наукової конференції студентів та молодих вчених з фізіології з міжнародною участю «Фізіологія – медицині, фармації та педагогіці: актуальні проблеми та сучасні досягнення»; 2017 Трав. 16; Харків: ХНМУ; 2017, с. 101. *(Здобувач здійснила огляд літератури, набір*

та обстеження хворих, статистичне опрацювання матеріалу, аналіз та узагальнення отриманих результатів і підготувала статтю до друку).

13. Радченко ОМ, Оленич ЛВ. Особливості функціонального стану серця у пацієнтів з артеріальною гіпертензією та гіпотиреозом. Матеріали XVIII Національного конгресу кардіологів України; 2017 Вер. 20-22; Київ. Український кардіологічний журнал.2017;3(дод.1):31-32. *(Здобувач здійснила огляд літератури, набір та обстеження хворих, статистичне опрацювання матеріалу, аналіз та узагальнення отриманих результатів і підготувала статтю до друку).*

14. Радченко ОМ, Оленич ЛВ. Ліпідний обмін у хворих на гіпертонічну хворобу та гіпотиреоз. Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю «Щорічні терапевтичні читання. Профілактика неінфекційних захворювань: фокус на коморбідність»; 2017 Лист. 3; Харків. Харків: ДУ «Національний інститут терапії ім. Л. Т. Малої НАМНУ»; 2018, с. 131. *(Здобувач здійснила огляд літератури, набір та обстеження хворих, статистичне опрацювання матеріалу, аналіз та узагальнення отриманих результатів і підготувала статтю до друку).*

15. Оленич ЛВ, Радченко ОМ. Ліпідний обмін у хворих на гіпертонічну хворобу та первинний гіпотиреоз залежно від його компенсації. Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю «Щорічні терапевтичні читання. Профілактика неінфекційних захворювань – пріоритет сучасної науки та практики»; 2018 Квіт. 20; Харків. Харків: ДУ «Національний інститут терапії ім. Л. Т. Малої НАМНУ»; 2018, с. 191. *(Здобувач здійснила огляд літератури, набір та обстеження хворих, статистичне опрацювання матеріалу, аналіз та узагальнення отриманих результатів і підготувала статтю до друку).*

16. Оленич ЛВ. Загальні неспецифічні адаптаційні реакції у пацієнтів з гіпертонічною хворобою та первинним гіпотиреозом. Матеріали всеукраїнської науково-практичної конференції з міжнародною участю «Проблемні питання діагностики та лікування ендокринних захворювань»; 2018 Трав. 31-Черв. 2; Львів. Львів: ЛНМУ ім. Д. Галицького; 2018, с. 45.

17. Оленич ЛВ, Оленич ЛМ. Характеристика адаптаційних реакцій у пацієнтів з гіпертонічною хворобою та гіпотиреозом. Всеукраїнська науково-практична

конференція «Сучасні підходи до терапії та медичної реабілітації хворих із внутрішньою і професійною патологією»; 2018 Вер. 20-21; Запоріжжя. Запоріжжя: ДЗ «ЗМАПО МОЗ України»; 2018, с.12-13. *(Здобувач здійснила огляд літератури, набір та обстеження хворих, статистичне опрацювання матеріалу, аналіз та узагальнення отриманих результатів і підготувала статтю до друку).*

18. Радченко ОМ, Оленич ЛВ. Особливості функціонального стану серця у пацієнтів з артеріальною гіпертензією за умов гіпотиреозу та ожиріння. Матеріали XIX Національного конгресу кардіологів України; 2018 Вер. 26-28; Київ. Український кардіологічний журнал. 2018;дод.1:27. *(Здобувач здійснила огляд літератури, набір та обстеження хворих, статистичне опрацювання матеріалу, аналіз та узагальнення отриманих результатів і підготувала статтю до друку).*

19. Радченко ОМ, Оленич ЛВ. Особливості поєданого перебігу гіпертонічної хвороби та гіпотиреозу за умов його медикаментозної корекції. Міжнародна міждисциплінарна науково-практична конференція «Сучасні аспекти збереження здоров'я людини»; 2019 Квіт. 12-13; Солочин. Солочин: ДВНЗ «Ужгородський національний університет»; 2019, с. 374-376. *(Здобувач здійснила огляд літератури, набір та обстеження хворих, статистичне опрацювання матеріалу, аналіз та узагальнення отриманих результатів і підготувала статтю до друку).*

20. Радченко ОМ, Оленич ЛВ. Аналіз рівня лептину та його кореляційних зв'язків у пацієнтів з гіпертонічною хворобою та гіпотиреозом. Науково-практична конференції з міжнародною участю «Ювілейні терапевтичні читання. Клінічна та профілактична медицина: досвід та нові напрямки розвитку»; 2019 Квіт. 11-12; Харків. Харків: ДУ «Національний інститут терапії ім. Л. Т. Малої НАМНУ»; 2019, с.374-376. *(Здобувач здійснила огляд літератури, набір та обстеження хворих, статистичне опрацювання матеріалу, аналіз та узагальнення отриманих результатів і підготувала статтю до друку).*

21. Оленич ЛВ, Радченко ОМ. Особливості ремоделювання міокарду лівого шлуночка у пацієнтів з гіпертонічною хворобою за умов гіпотиреозу. Матеріали XX Національного конгресу кардіологів України; 2019 Вер. 25-27; Київ. Український кардіологічний журнал. 2019;26(дод.1):17. *(Здобувач здійснила огляд літератури,*

набір та обстеження хворих, статистичне опрацювання матеріалу, аналіз та узагальнення отриманих результатів і підготувала статтю до друку).

22. Оленич ЛВ, Радченко ОМ. Аналіз показників гемограми у пацієнтів з гіпертонічною хворобою та гіпотиреозом за умов ожиріння. Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю «Новітні тенденції в діагностиці та лікуванні внутрішніх хвороб»; 2019 Жов. 15-16; Харків. Харків: ДУ «Національний інститут терапії ім. Л. Т. Малої НАМНУ»; 2019, с.154. *(Здобувач здійснила огляд літератури, набір та обстеження хворих, статистичне опрацювання матеріалу, аналіз та узагальнення отриманих результатів і підготувала статтю до друку).*

23. Оленич ЛВ. Кореляційні зв'язки інтегральних гематологічних індексів у пацієнтів з гіпертонічною хворобою та гіпотиреозом. Тези за матеріалами XIII Всеукраїнської науково-практичної конференції молодих вчених з міжнародною участю «Актуальні питання клінічної медицини»; 2019 Лист. 15; Запоріжжя. Запоріжжя: ДЗ «ЗМАПО МОЗ України»; 2019, с. 119-120.

24. Оленич ЛВ, Радченко ОМ. Інтегральні гематологічні індекси у пацієнтів з гіпертонічною хворобою та гіпотиреозом. Тези доповідей IX з'їзду ендокринологів України, що присвячений 100-річному ювілею ДУ «Інститут проблем ендокринної патології ім. В.Я. Данилевського НАМН України»; 2019 Лист. 19-22; Харків. Проблеми ендокринної патології (спеціальний випуск). 2019;112. *(Здобувач здійснила огляд літератури, набір та обстеження хворих, статистичне опрацювання матеріалу, аналіз та узагальнення отриманих результатів і підготувала статтю до друку).*

Наукові праці, які додатково відображають наукові результати дисертації

25. Оленич ЛВ. Особливості адаптаційних можливостей у хворих на гіпертонічну хворобу та гіпотиреоз. Клінічна ендокринологія та ендокринна хірургія; 2018;4(64):102-103.

26. Радченко ОМ, Оленич ЛВ. Особливості перебігу артеріальної гіпертензії в пацієнтів із гіпотиреозом (огляд літератури та власні дослідження). Практикуючий лікар. 2018;7(2):5-8. *(Здобувач здійснила огляд літератури, набір та обстеження*

хворих, статистичне опрацювання матеріалу, аналіз та узагальнення отриманих результатів і підготувала статтю до друку).

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ	22
ВСТУП.....	25
РОЗДІЛ 1. СУЧАСНІ ПОГЛЯДИ НА ПЕРЕБІГ ГІПЕРТОНІЧНОЇ ХВОРОБИ, ГІПОТИРЕОЗУ ТА ОЖИРІННЯ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)	32
1.1 Гіпертонічна хвороба: актуальні погляди на проблему	32
1.2 Патогенетичні зв'язки гіпертонічної хвороби та гіпотиреозу.....	35
1.3 Ожиріння та ліпідний метаболізм при гіпертонічній хворобі та гіпотиреозі.....	38
1.4 Адаптаційні процеси, системне запалення та стан нервової системи при поєднанні гіпертонічної хвороби, гіпотиреозу та ожиріння	44
РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ.....	49
2.1 Дизайн дослідження.....	49
2.2 Використані методи, методики та розрахунки.....	51
2.3 Статистична обробка результатів.....	58
2.4 Біоетичні принципи виконання роботи	58
2.5 Клінічна характеристика обстежених пацієнтів	59
РОЗДІЛ 3. ХАРАКТЕРИСТИКИ ГІПЕРТЕНЗІЇ ТА ГІПОТИРЕОЗУ ЗА УМОВ ОЖИРІННЯ.....	67
3.1 Особливості перебігу гіпертонічної хвороби при коморбідності з гіпотиреозом та ожирінням	67
3.2 Характеристики гіпотиреозу за умов поєднання з гіпертонічною хворобою та ожирінням.....	80
РОЗДІЛ 4. ЛІПІДНИЙ МЕТАБОЛІЗМ ТА ВМІСТ ЛЕПТИНУ У ПАЦІЄНТІВ З ГІПЕРТОНІЧНОЮ ХВОРОБОЮ, ГІПОТИРЕОЗОМ ТА ОЖИРІННЯМ	89
4.1 Антропометричні характеристики ожиріння у пацієнтів з гіпертонічною хворобою, гіпотиреозом та ожирінням	89
4.2 Параметри ліпідного метаболізму у пацієнтів з гіпертонічною хворобою, гіпотиреозом та ожирінням	94

4.3 Лептин крові у пацієнтів з гіпертонічною хворобою, гіпотиреозом та ожирінням	100
РОЗДІЛ 5. СИНДРОМИ ЗАПАЛЕННЯ, ЕНДОГЕННІ ІНТОКСИКАЦІЇ ТА ПЕРИФЕРІЙНА КРОВ У ПАЦІЄНТІВ З ГІПЕРТОНІЧНОЮ ХВОРОБОЮ, ГІПОТИРЕОЗОМ ТА ОЖИРІННЯМ.....	105
5.1 Активність синдрому запалення у пацієнтів з гіпертонічною хворобою, гіпотиреозом та ожирінням	105
5.2 Вираженість ендокринної інтоксикації у пацієнтів з гіпертонічною хворобою, гіпотиреозом та ожирінням	116
5.3 Гемоглобін та кількість еритроцитів за умов трьохкомпонентної коморбідності	121
РОЗДІЛ 6. СТАН АДАПТАЦІЙНИХ ПРОЦЕСІВ У ПАЦІЄНТІВ З ГІПЕРТОНІЧНОЮ ХВОРОБОЮ, ГІПОТИРЕОЗОМ ТА ОЖИРІННЯМ	128
6.1 Стан адаптаційних процесів в обстежених пацієнтів.....	128
6.2 Особливості перебігу гіпертонічної хвороби, гіпотиреозу та ожиріння за умов порушень адаптаційних процесів.....	133
6.3 Кортизол крові у пацієнтів з гіпертонічною хворобою, гіпотиреозом та ожирінням	138
РОЗДІЛ 7. СТАН НЕРВОВОЇ СИСТЕМИ ЗА УМОВ ПОЄДНАННЯ ГІПЕРТОНІЧНОЇ ХВОРОБИ, ГІПОТИРЕОЗУ ТА ОЖИРІННЯ.....	141
АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ.....	152
ВИСНОВКИ.....	167
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ.....	169
ЛІТЕРАТУРА.....	170
ДОДАТКИ.....	194

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

АГ	– артеріальна гіпертензія
АІТ	– автоімунний тиреоїдит
АЛТ	– аланінамінотрансфераза
АнтиТПО	– антитіла до тиреопероксидази
АП	– адаптаційний потенціал
АР	– адаптаційні реакції
АСТ	– аспартатамінотрансфераза
АТ	– артеріальний тиск
АЧТЧ	– активований частковий тромбопластиновий час
ВОЖ	– вісцеральне ожиріння
вТ ₃	– вільний трийодтиронін
вТ ₄	– вільний тироксин
ВТСЛШ	– відносна товщина стінки лівого шлуночка
ГЕ	– гіпертонічна енцефалопатія
ГЗД	– група здорових
ГІІ	– гематологічний індекс інтоксикації
ГК	– група контролю
ГХ	– гіпертонічна хвороба
ДАТ	– діастолічний артеріальний тиск
ЕІ	– ендогенна інтоксикація
ЕКГ	– електрокардіографія
ЕхоКГ	– ехокардіографія
ЗОЖТ	– загальний об'єм жирової тканини
ЗХС	– загальний холестерол
ІА	– індекс адаптації
ІАЗ	– індекс активності запалення
ІБК	– індекс біологічної конверсії

ІЗЛ	– індекс зсуву лейкоцитів
ІІЗ	– інтегрований індекс запалення
ІММЛШ	– індекс маси міокарда лівого шлуночка
ІМТ	– індекс маси тіла
ІРВН	– індекс реактивної відповіді нейтрофілів
ІТІ	– інтегрований тиреоїдний індекс
ІХС	– ішемічна хвороба серця
КА	– коефіцієнт атерогенності
КДРЛШ	– кінцеводіастолічний розмір лівого шлуночка
Л/ІМТ	– відношення лептину до індексу маси тіла
Л/ТГ	– відношення лептину до тригліцеридів
Л/ШОЕ	– індекс відношення лейкоцитів до ШОЕ
ЛПІ	– лейкоцитарний індекс інтоксикації
ЛП	– ліве передсердя
ЛШ	– лівий шлуночок
МАУ	– мікроальбумінурія
МВЖТ	– маса вісцеральної жирової тканини
ММЛШ	– маса міокарда лівого шлуночка
МТ	– маса тіла
МШП	– міжшлуночкова перетинка
Н/Лі	– індекс відношення нейтрофілів до лімфоцитів
Н/М	– індекс відношення нейтрофілів до моноцитів
Н/ШОЕ	– індекс відношення нейтрофілів до ШОЕ
НН/ШОЕ	– відношення несегментоядерних нейтрофілів до ШОЕ
ОГ	– основна група
ОС	– обвід стегон
ОТ	– обвід талії
ОТР	– особистісна тривожність
ПАТ	– пульсовий артеріальний тиск

ПІ	— показник інтоксикації
ПШ	— правий шлуночок
РТР	— реактивна тривожність
САТ	— систолічний артеріальний тиск
СЗ	— системне запалення
ССР	— серцево-судинний ризик
ТГ	— тригліцериди
ТРГ	— тиреотропін-релізінг гормон
ТТГ	— тиреотропний гормон гіпофізу
УЗД	— ультразвукове дослідження
ФВ	— фракція викиду
ФК	— функціональний клас
ФНП-α	— фактор некрозу пухлин альфа
ФР	— фактор ризику
ХСК	— хвороби системи кровообігу
ХСЛПВЩ	— холестерол ліпопротеїнів високої щільності
ХСЛПНЩ	— холестерол ліпопротеїнів низької щільності
ХСН	— хронічна серцева недостатність
ЦВХ	— церебро-васкулярні хвороби
ЦНС	— центральна нервова система
ЧСС	— частота серцевих скорочень
ШКФ	— швидкість клубочкової фільтрації
ШОЕ	— швидкість осідання еритроцитів
ЩЗ	— щитоподібна залоза
ЯІ	— ядерний індекс інтоксикації
% Ж	— відсоток жиру

ВСТУП

Актуальність теми. Гіпертонічна хвороба (ГХ) є однією із найпоширеніших в Україні та світі, яка виступає провідною причиною захворюваності, інвалідності та смертності [106, 108, 166]. Кожна третя доросла людина має підвищений рівень артеріального тиску (АТ), що зумовлює виникнення близько половини усіх випадків смерті [43, 210]. Небезпека артеріальної гіпертензії зумовлена пошкодженням кровоносних судин органів-мішеней та є прямо пропорційною величині АТ та його неконтрольованості [189, 210, 212].

Ризик виникнення ускладнень та смерті при артеріальній гіпертензії (АГ) зростає відповідно до кількості факторів ризику та коморбідних хвороб [166, 222]. Окрім традиційних факторів ризику, таких як ожиріння, куріння тютюну, дисліпідемія, заслуговує увагу гіпотиреоз, який розвивається повільно, діагностується пізно, супроводжується ще більшим зростанням маси тіла та впливає на перебіг основної патології [47, 140]. За останні 10 років кількість випадків гіпотиреозу зросла на 38,9 %, а в розрахунку на 100 тис. населення – майже на 50 випадків [73, 167]. Серцево-судинні прояви посідають одне з перших місць у симптоматиці гіпотиреозу. Підвищення АТ визначають більш ніж у половини хворих на гіпотиреоз, у 10 % пацієнтів з недостатністю функції щитоподібної залози (ЩЗ) АГ передують клінічним ознакам маніфестного гіпотиреозу [74, 132, 141, 198]. Оскільки найбільша поширеність як АГ так і гіпотиреозу спостерігається у віковій групі понад 50 років, зростає проблема поєднання цих нозологій в осіб старшого віку [132, 205]. Гіпотиреоз також відносять до станів, асоційованих з підвищенням маси тіла. Існує двобічний зв'язок між рівнем гормонів щитоподібної залози і ожирінням: гіпотиреоз може впливати на масу тіла, а жирова тканина може змінювати рівень гормонів ЩЗ. Близько 54 % пацієнтів з первинним гіпотиреозом мають надмірну масу тіла, а первинний гіпотиреоз виявляється у 11,8 % пацієнтів з ожирінням. Рівень тиреотропного гормону гіпофіза (ТТГ) і вільного трийодтироніну (FT_3) при ожирінні часто буває підвищеним, що опосередковано дією лептину [126, 148, 150, 151].

Ожиріння сьогодні вважається найголовнішим обтяжувальним фактором ГХ. Збільшення маси тіла на 1 кг підвищує ризик розвитку хвороб системи кровообігу на 3,1 %, а зростання маси тіла на 10 % супроводжується підвищенням систолічного артеріального тиску (САТ) на 6,5 мм рт. ст., зумовлюючи стійкість гіпертензії до медикаментозної терапії [82, 142]. За даними ВООЗ, розповсюдженість ожиріння та надваги щороку зростає, їх діагностовано у понад 25 % працездатного населення. У більшості розвинених країн Європи, у тому числі і в Україні, від ожиріння страждає 15 – 25 % дорослого населення [33, 77, 129].

Доведена роль ожиріння та артеріальної гіпертензії у порушенні адаптації організму до динамічних змін середовища, до виникнення та поглиблення тривожно-депресивних та вегетативних розладів, які стали досить поширеними в умовах сучасного світу [165] та також асоціюються зі зміною функціонального стану ЩЗ [39].

Тому вивчення особливостей перебігу ГХ за умов коморбідності з гіпотиреозом та ожирінням є актуальним та доцільним, оскільки визначається значним поширенням, невирішеними питаннями щодо патогенетичних механізмів поєднання та недостатньою ефективністю лікування та профілактики.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертаційне дослідження є фрагментом науково-дослідної роботи кафедри внутрішньої медицини № 2 Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького «Метаболічні предиктори перебігу хвороб внутрішніх органів на фоні ожиріння та їх прогностичне значення» (номер державної реєстрації 0117U001081), співвиконавцем якої є здобувач. Тема дисертації затверджена на засіданні факультетської вченої ради Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького (протокол № 4 від 15.11.2016).

Мета дослідження: підвищення ефективності діагностики ГХ, поєднаної з гіпотиреозом та ожирінням, на підставі вивчення клінічних особливостей перебігу, ліпідного метаболізму та рівня лептину, активності синдромів запалення, ендогенної інтоксикації та адаптації, тривожності та депресії.

Завдання дослідження:

1. Визначити особливості клінічного перебігу та лабораторно-інструментальні показники ГХ, поєднаної з гіпотиреозом та ожирінням.
2. З'ясувати характеристики гіпотиреозу за умов поєднання з ГХ та ожирінням.
3. Дослідити стан ліпідного метаболізму та вміст лептину у пацієнтів з ГХ, гіпотиреозом та ожирінням.
4. Оцінити вираженість синдромів запалення, ендогенної інтоксикації та адаптації за умов коморбідного перебігу ГХ, гіпотиреозу та ожиріння.
5. Дослідити стан вегетативної нервової системи, тривожності та депресії за умов поєднання ГХ, гіпотиреозу та ожиріння.

Об'єкт дослідження – гіпертонічна хвороба, поєднана з гіпотиреозом та ожирінням.

Предмет дослідження – особливості клінічного перебігу, антропометричні характеристики, структурно-функціональний стан серця, показники синдрому запалення та ендогенної інтоксикації, рівні ліпідів, гормонів щитоподібної залози, гіпофізу та наднирників, лептину, адаптаційні процеси, вегетативна дисфункція, тривожність, депресія.

Методи дослідження. Загальноклінічні, анкетно-опитувальні (вегетативна дисфункція, тривожність, депресія), лабораторні (загальні аналізи крові та сечі, біохімічні стандартні показники), імуноферментні (лептин, тиреотропний гормон, вільні тироксин та трийодтиронін, кортизол), інструментальні (електрокардіографія, ехокардіографія, ультразвукове дослідження щитоподібної залози та органів черевної порожнини), спеціальні (характер і тип адаптаційних реакцій, адаптаційний потенціал), розрахункові (інтегральні гематологічні індекси, відношення ліпідних фракцій, тиреоїдних гормонів), статистичні (параметричні та непараметричні).

Наукова новизна одержаних результатів. Встановлені особливості взаємного обтяження за умов поєднання ГХ з гіпотиреозом та ожирінням, коли погіршення контролю АТ супроводжувалось дилатацією лівого шлуночка з діастолічною дисфункцією; поглиблення гіпофункції ЩЗ – зростанням ступеня АГ, подовженням електричної систоли, схильністю до тромбозу, нирковою дисфункцією;

збільшення маси тіла та порушення ліпідного метаболізму – сповільненням атріовентрикулярної провідності, поглибленням гіпотиреозу і пригніченням конверсії тироксину у трийодтиронін та недостатнім контролем гіпотиреозу левотироксином.

Вперше доведено, що поєднання ГХ, гіпотиреозу та ожиріння супроводжувалося вищими антропометричними та кількісними параметрами розподілу жиру в організмі, більш вираженими дисліпідемією та гіперлептинемією, ніж поєднання двох нозологій. Показано, що гіперхолестеролемія за умов потрійної коморбідності асоціювалась з поглибленням гіпотиреозу і пригніченням біоконверсії тиреоїдних гормонів.

Розширені наукові погляди на вираженість активності синдромів запалення, ендогенної інтоксикації та адаптації за умов поєданого перебігу ГХ з гіпотиреозом та ожирінням. Показано, що погіршення процесів адаптації чітко асоціювалися із прогресуванням артеріальної гіпертензії та ожиріння.

Вперше встановлено, що при потрійній коморбідності дисфункція вегетативної нервової системи асоціювалась з розвитком депресивного синдрому, поглиблення якого супроводжувалося вищими значеннями артеріального тиску та гіршою контрольованістю гіпотиреозу, що можна пояснити патогенетичним впливом артеріальної гіпертензії та недостатності ЩЗ на активність синдромів запалення, ендогенної інтоксикації та адаптації.

Практичне значення одержаних результатів. Результати дослідження вказують на потребу контролю рівнів ТТГ та гормонів ЩЗ у пацієнтів з ГХ та ожирінням, обґрунтовують необхідність досягнення еутиреоїдного стану, що дозволить попередити несприятливі типи ремоделювання лівого шлуночка, тромботичні ускладнення, ниркову дисфункцію, подовження електричної систоли та атріовентрикулярної провідності.

Практичне значення роботи полягає у доведенні того, що пацієнтам з потрійною коморбідністю особливо важливо забезпечити належну медикаментозну корекцію відхилень показників ліпідного метаболізму, що сприятиме нормалізації

конверсії тироксину у трийодтиронін та у вторинній профілактиці поставити акцент на корекцію маси тіла.

Дослідження показало, що для з'ясування активності запалення та ендогенної інтоксикації слід додатково визначати інтегральні гематологічні індекси, які не вимагають збільшення обсягу обстеження та є достатньо інформативними. Крім того, необхідно проводити додаткову діагностику депресивних та тривожних розладів, оскільки синдром депресії супроводжувався гіршим контролем за показниками артеріального тиску та погіршенням адаптаційних процесів.

Впровадження в практику результатів дослідження. Основні результати дисертаційного дослідження впроваджені у практичну роботу Військово-медичного клінічного центру Західного регіону (м. Львів), комунального закладу «Районна лікарня Калуської районної ради», комунальних некомерційних підприємств «Калуський міський центр первинної медико-санітарної допомоги Калуської міської ради», «Центральна районна лікарня Калуської міської та районної рад Івано-Франківської області», «Судововишнянський центр первинної медико-санітарної допомоги Судововишнянської міської ради Львівської області», приватного підприємства «Діагностичний центр» (м. Луцьк).

Теоретичні положення роботи використовуються в навчальному процесі на кафедрах внутрішньої медицини № 2, пропедевтики внутрішньої медицини № 1, терапії № 1, медичної діагностики та гематології і трансфузіології факультету післядипломної освіти Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького, кафедрі внутрішніх хвороб № 1 Запорізького державного медичного університету.

Особистий внесок здобувача. Дисертаційна робота є самостійною науковою працею. Авторка особисто проаналізувала сучасну наукову літературу за темою дисертації, здійснила патентно-інформаційний пошук, обґрунтувала актуальність теми, визначила мету та сформулювала завдання дослідження. Безпосередньо брала участь у клінічному обстеженні та проспективному спостереженні за пацієнтами основної та контрольних груп, власноруч провела анкетування усіх пацієнтів та діагностику адаптаційних процесів, особисто створила електронну

базу даних, провела статистичний аналіз результатів дослідження, самостійно написала усі розділи дисертації, забезпечила впровадження висновків і результатів у практику, підготувала усі наукові публікації та рукопис дисертації. Запозичень ідей та розробок співавторів у публікаціях не було, конфлікти інтересів відсутні.

Апробація результатів дисертації. Матеріали дисертаційної роботи були представлені на науково-практичних конференціях та конгресах: «Щорічні терапевтичні читання: профілактика неінфекційних захворювань на перехресті терапевтичних наук» (Харків, 2016); «Актуальні питання біології та медицини» (Старобільськ, 2017); «Щорічні терапевтичні читання: профілактика неінфекційних захворювань на перехресті терапевтичних наук» (Харків, 2016); «Щорічні терапевтичні читання: медикаментозна та немедикаментозна профілактика неінфекційних захворювань: погляд в майбутнє» (Харків, 2017); «Фізіологія – медицині, фармації та педагогіці: актуальні проблеми та сучасні досягнення» (Харків, 2017); «Щорічні терапевтичні читання. Профілактика неінфекційних захворювань: фокус на коморбідність» (Харків, 2018); «Щорічні терапевтичні читання. Профілактика неінфекційних захворювань – пріоритет сучасної науки та практики» (Харків, 2018); «Проблемні питання діагностики та лікування ендокринних захворювань» (Львів, 2018); «Сучасні підходи до терапії та медичної реабілітації хворих із внутрішньою і професійною патологією» (Запоріжжя, 2018); «Сучасні аспекти збереження здоров'я людини» (Солочин, 2019); «Ювілейні терапевтичні читання. Клінічна та профілактична медицина: досвід та нові напрямки розвитку» (Харків, 2019); «Новітні тенденції в діагностиці та лікуванні внутрішніх хвороб» (Харків, 2019); «Актуальні питання клінічної медицини» (Запоріжжя, 2019); IX з'їзді ендокринологів України (Харків, 2019); XVIII, XIX, XX Національних конгресах кардіологів України (Київ, 2017, 2018, 2019).

Публікації. За матеріалами дисертації опубліковано 26 друкованих праць, з них 7 статей у фахових виданнях України, 1 стаття у закордонному періодичному виданні, внесеному до бази Scopus, 18 тез у матеріалах конференцій. Зміст проведеного дослідження повністю відображено у публікаціях.

Структура та обсяг дисертації. Дисертаційна робота складається з анотації, вступу, огляду літератури, опису матеріалів і методів дослідження, п'яти розділів власних досліджень, аналізу й узагальнення результатів, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел, додатків. Дисертація викладена на 212 сторінках, основний текст займає 145 сторінок, ілюстрований 60 таблицями та 9 рисунками. Список використаних джерел налічує 227 посилань, з них 122 кирилицею та 105 латиницею.

РОЗДІЛ 1

СУЧАСНІ ПОГЛЯДИ НА ПЕРЕБІГ ГІПЕРТОНІЧНОЇ ХВОРОБИ, ГІПОТИРЕОЗУ ТА ОЖИРІННЯ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

1.1 Гіпертонічна хвороба: актуальні погляди на проблему

Хвороби системи кровообігу (ХСК) є актуальною медико-соціальною проблемою більшості країн світу, оскільки виступають провідною причиною інвалідизації та смертності населення [14, 52, 57, 171, 162, 191, 211]. За прогнозом, до 2030 р. у світі від ускладнень ХСК помре близько 23,3 млн осіб [40, 174]. В Україні ХСК посідають перше місце у структурі неінфекційних хвороб – показник поширеності становить 52924 на 100 тис. населення [104]. Останніми роками спостерігається тенденція до зменшення смертності у розвинених країнах Європи, Америки та Австралії, однак показники смертності від ХСК в Україні перевищують середньоєвропейські приблизно у 2 рази та залишаються стабільно високими [14, 41]. Щорічно інвалідність з приводу ХСК встановлюють у більше ніж 1,5 тис. осіб, серед них близько 1 тис. – працездатного віку [14, 38].

У структурі ХСК в Україні провідними є гіпертонічна хвороба (ГХ; 53,3 %), ішемічна хвороба серця (ІХС; 39,2 %) та церебро-васкулярні хвороби (ЦВХ; 14,9 %), кількість яких невинно зростає [104]. За п'ятнадцятирічний період поширеність ГХ зросла в 2,8, ІХС – в 2,6, а ЦВХ – в 2,2 рази [29, 57], підвищений артеріальний тиск, за різними даними, мають 25 – 43 % дорослих осіб [144, 200, 213]. У світі та в Україні спостерігається зростання частки ХСК у формуванні показника тягаря хвороб (DALYs: disability adjusted life years) у чоловіків на 27 %, у жінок на 33 %, а близько 50 % показника тягаря хвороб DALYs зумовлено підвищеним артеріальним тиском [30, 136].

У 2000 році загальний показник поширеності АГ серед дорослого населення становив 972 млн., тоді як у 2025 році очікується його збільшення до 1560 млн. [201, 223]. У 31,9 % населення США діагностовано ГХ, половина пацієнтів не досягає належного контролю артеріального тиску [145, 213]. Близько третини смертей від

ХСК пов'язують з неконтрольованою гіпертензією, причиною якої можуть бути нераціональне лікування, поганий комплаєнс та невстановлений її вторинний характер [130, 144, 145, 152].

Загалом, близько у половини пацієнтів з АГ не досягнуто належного контролю АТ, через що вони піддаються більшому ризику серцево-судинної смертності, який збільшується удвічі з кожним підвищенням систолічного артеріального тиску на 20 мм рт. ст. та діастолічного артеріального тиску (ДАТ) на 10 мм рт. ст. Зниження АТ на 5 мм рт. ст. може зменшити смертність від інсульту на 14 %, а від ХСК на 9 % [166, 170, 189]. У деяких пацієнтів не вдається досягнути адекватного рівня АТ, не зважаючи на лікування трьома чи більше антигіпертензивними препаратами різних класів у максимально допустимих дозах. Така резистентна АГ спостерігається у 13 % дорослих осіб, що отримують медикаментозну терапію у США [130, 152].

Отже, артеріальна гіпертензія – одна з найпоширеніших проблем у світі та в Україні, що визначає структуру серцево-судинної захворюваності і смертності [106, 108, 166, 186]. Кожна третя доросла людина має підвищений рівень АТ, що стає причиною виникнення близько половини всіх випадків смерті [108, 201]. Згідно з даними Всесвітньої організації охорони здоров'я, внаслідок високого АТ у 54 % випадках виникало гостре порушення мозкового кровообігу, у 47 % – ІХС [166], що співпадає з даними в Україні [29, 43].

Згідно рекомендацій з артеріальної гіпертензії європейського товариства гіпертензії (ESH) та європейського товариства кардіологів (ESC) (2018), АГ визначається при офісному САТ вище 140 мм рт. ст. і/або ДАТ вище 90 мм рт. ст. Серед усіх випадків тільки 10 % припадає на вторинну АГ, тоді як у 90 % діагностують гіпертонічну хворобу (первинна, есенціальна АГ), причина виникнення якої досі остаточно не встановлена [166, 189].

Величина артеріального тиску залежить від серцевого викиду та загального периферійного опору судин. В осіб старшого віку основною причиною зростання АТ стає ендотеліальна дисфункція та підвищена жорсткість судинної стінки, що призводить до виникнення ізольованої систолічної гіпертензії [166, 218]. Основними складовими патогенезу АГ є зміни активності симпатoadреналової, ренін-

ангіотензин-альдостеронової та калікреїн-кінінової систем, обміну простагландинів, функції нирок і водно-сольового обміну, посилення оксидантного стресу [170, 202, 222, 223]. На зростання АТ також впливають генетична схильність та екзогенні фактори (споживання солі, тютюнопаління, алкоголь, низька фізична активність, надмірно калорійна їжа) [46, 166, 189]. Виявлено, що АТ змінюється залежно від сезону, зокрема, в осіб старшого віку, які приймають антигіпертензивне лікування [210]. Певну роль у патогенезі ГХ відіграють генетичні порушення, серед яких називають зміни мікроРНК, мутації генів селектину та греліну, які призводять до виникнення ендотеліальної дисфункції [170, 200, 201, 214], зміни активності ферменту теломерази та довжини теломерів [177], порушення імунної системи [200].

Враховуючи невинне зростання поширеності АГ у світі, важливим є дослідження основних факторів ризику (ФР). У більш ніж 80 % випадків такими факторами виступають нездорове та незбалансоване харчування, фізична гіпоактивність та куріння [166, 222]. Ризик виникнення ускладнень та смерті при АГ зростає відповідно до кількості ФР та коморбідних хвороб [32, 78]. В українській популяції лише у 1 % осіб з підвищеним АТ не виявлено ФР, тоді як у кожного восьмого пацієнта АГ поєднується з одним, у кожного четвертого – з двома, у 61 % – з трьома і більше ФР. У 46 % осіб з підвищеним АТ виявляють ожиріння, у 67 % – гіперхолестеролемію, у кожного четвертого – низький вміст холестеролу ліпопротеїнів високої щільності (ХСЛПВЩ), у кожного п'ятого – гіпертригліцеридемію; 23 % хворих на АГ курять, 83 % вживають алкогольні напої, а 48 % ведуть малорухомий спосіб життя [14, 46]. Тому поряд із медикаментозною корекцією АГ значну увагу слід приділяти модифікації способу життя [81, 166, 212].

Небезпека АГ зумовлена пошкодженням органів-мішеней та є прямо пропорційною величині АТ та його неконтрольованості. Підвищення АТ може спровокувати гостре порушення мозкового кровообігу, ниркову недостатність, інфаркт міокарда, гіпертрофію шлуночків, дилатацію серця з розвитком серцевої недостатності, втрату зору та когнітивні порушення [166, 189, 210, 212, 221]. У кровоносних судинах можуть утворюватися аневризми, що підвищує ризик розвитку тромбозу, обструкції та розриву [43]. Найчастіше спостерігаються порушення функції

нирок (24,1 %), гіпертрофія лівого шлуночка (16,4 %) та мікроальбумінурія (10,7 %) [58]. Патологічна звивистість та стенози сонних і хребтових артерій, збільшення товщини комплексу інтима-медіа, дисфункція ендотелію зумовлюють порушення реактивності судин мозку і розвиток гіпертензивної енцефалопатії (ГЕ) [43].

Отже, ГХ залишається важливою проблемою сучасного суспільства, значна поширеність та часті супутні ускладнення якої можуть бути пов'язані з неврахуванням коморбідності, зокрема, гіпофункції щитоподібної залози та ожиріння.

1.2 Патогенетичні зв'язки гіпертонічної хвороби та гіпотиреозу

Однією з найпоширеніших ендокринопатій у популяції є гіпотиреоз [47, 59, 141]. Гіпотиреоз, зазвичай, розвивається повільно та непомітно, тому часто не вдається вчасно його діагностувати. Початкові симптоми хвороби є неспецифічними, а клінічні прояви можуть імітувати інші хвороби, зокрема системи кровообігу [45, 132, 154, 167]. Первинний гіпотиреоз (вроджений, внаслідок автоімунного ураження ЩЗ, йодного дефіциту, ятрогенії, тиреоїдектомії) є найпоширенішим і становить 95 % усіх випадків гіпофункції ЩЗ. Найчастішою причиною вважається автоімунний тиреоїдит (АІТ) [33, 127]. Дефіцит тиреоїдних гормонів викликає гальмування обміну речовин, теплообміну, порушення функцій різних органів та систем, які залежать від ступеня його важкості [59, 127, 205].

Особлива увага приділяється субклінічному гіпотиреозу, який, як і вся тиреоїдна патологія, частіше буває в жінок – втричі більше, ніж у чоловіків [127, 192]. Загальна захворюваність на субклінічну форму гіпотиреозу в популяції становить близько 7 – 10 % серед жінок і 2 – 3 % серед чоловіків. Поширеність маніфестної форми коливається від 3,7 % у США до 5,3 % в Європі, тоді як недиагностовані випадки становлять близько 5 % [73, 132, 167]. Частота гіпотиреозу серед жінок досягає 2 %, а серед чоловіків – 0,2 % та є найбільшою у віковій групі старше 65 років – 12 % і більше. За іншими даними, серед обстежених осіб без хвороб ЩЗ в анамнезі частка хворих на гіпотиреоз досягла 6 % серед жінок і 2,5 % у чоловіків [55, 125, 127,

139]. Субклінічний гіпотиреоз впродовж року у 5 – 15 % осіб стає маніфестним [132, 198]. Категорія пацієнтів літнього віку є найбільш складною для вчасної діагностики гіпотиреозу, зокрема через особливості психосоматичного стану і коморбідність з іншими хворобами [132, 205].

До факторів ризику розвитку гіпотиреозу можна віднести наявність антитиреоїдних антитіл, ендокринні та інші автоімунні хвороби, будь-які зміни ЩЗ та лікування з їх приводу, опромінення, цукровий діабет, гіперхолестеролемію і гіперліпідемію, вроджені хромосомні аномалії, застосування лікарських препаратів, які впливають на функцію ЩЗ (аміодарон, літій), анемії [9, 154]. Зокрема, підвищений рівень тиреотропного гормону гіпофізу зустрічається у 12,6 % пацієнтів з гіперліпопротеїнеміями [131, 167].

Основним патогенетичним механізмом більшості проявів гіпотиреозу є муцинозний набряк та зміни колоїдної структури тканин, що призводять до набухання колагенових волокон, інфільтрації слизових оболонок, шкіри, підшкірно-жирової клітковини, м'язів, міокарда. При гіпотиреозі також спостерігаються порушення білкового, вуглеводного, жирового обмінів, ендокринний дисбаланс, зміни еритропоезу, імунодефіцит, ендотеліальна дисфункція [27, 205, 216], що може зумовлювати погіршення контролю АТ.

Клінічні симптоми гіпотиреозу дуже різноманітні. Субклінічний перебіг гіпотиреозу часто маскується під інші соматичні чи навіть психічні хвороби [127, 131, 154]. Серцево-судинні прояви є одними з найчастіших внаслідок прямої дії тиреоїдних гормонів на серце та судини. До них належать АГ, аритмії, дисліпідемії, ішемія міокарда, серцева недостатність, кардіоміопатія [54, 74, 132, 141, 157]. Встановлено, що при гіпофункції ЩЗ ризик розвитку інфаркту міокарда зростає вдвічі, тоді як атеросклеротичних змін в аорті – у 1,5 рази [54]. Існують переконливі докази негативного впливу як субклінічного, так і маніфестного гіпотиреозу на структурно-функціональний стан серця в осіб без кардіальної патології [141, 180, 196, 205]. У 30 % пацієнтів із серцевою недостатністю виявляють низький рівень трийодтироніну (синдром низького T_3), який визнано незалежним предиктором серцевої смертності, зокрема при гострому коронарному синдромі [160, 180, 221].

Таким чином, гіпотиреоз супроводжується різноманітними змінами серцево-судинної системи і є розповсюдженим серед кардіологічних хворих.

Доведено, що гормони ЩЗ мають кардіопротективний вплив завдяки дії T_3 на тиреоїдні рецептори $\alpha 1$ та $\beta 1$, які представлені в усіх органах і тканинах, у тому числі, на ендотеліоцитах. Вони забезпечують антиапоптичну, протисклеротичну, протизапальну, регенераторну дію, стимулюють ангіогенез та впливають на мікроРНК шляхом активації факторів росту ендотелію судин (VEGF), фібробластів (FGF2) та ангіопоетину (ANGPT) [164, 169, 180]. Тому їх нестача може призводити до прискороного склерозу судинної стінки та ендотеліальної дисфункції.

Підвищення АТ може бути одним з перших клінічних проявів гіпотиреозу, що реєструють у понад 50 % хворих [37, 119]. У 10 % випадків АГ передують маніфестному гіпотиреозу, передусім, у пацієнтів із спадковою схильністю до підвищення АТ, а дефіцит тиреоїдних гормонів, збільшуючи периферійний опір судин, сприяє її прогресуванню [154, 196]. Оскільки найбільша поширеність як АГ, так і гіпотиреозу спостерігається у віковій групі понад 50 років, зростає проблема поєднання цих нозологій в осіб старшого віку [111, 167].

До цього часу існують різні пояснення причини розвитку АГ у хворих на гіпотиреоз. Вважають, що АГ розвивається самостійно, однак в деяких випадках на фоні замісної терапії тироксином виникає часткова або повна стабілізація АТ [132, 141, 196]. Інші дослідження показують збереження стійкої гіпертензії у 30 % пацієнтів навіть за умов досягнення еутиреоїдного стану, що пояснюється порушенням еластичних властивостей артерій та аорти зокрема [37, 119, 154]. Зі збільшенням віку пацієнтів зростає частка хворих, що мають підвищений АТ поєднаної етіології (гіпотиреоїдної та есенціальної), причому важкість гіпотиреозу корелює передусім зі ступенем підвищення ДАТ [17, 180]. Гіпотиреоз безпосередньо сприяє підвищенню жорсткості артерій, що призводить також до підвищення САТ, однак меншою мірою, ніж діастолічного, внаслідок чого пульсовий тиск залишається нормальним або навіть знижується. Поєднання діастолічної гіпертензії зі збільшенням периферійного судинного опору може призводити до зростання післянавантаження на серце [167, 196].

Прямий зв'язок між гіпотиреозом та АГ, а також включення гіпотиреозу до ФР розвитку АГ, особливо у хворих літнього віку, залишається предметом дискусії. Вважається доведеним, що у пацієнтів з гіпотиреозом АТ з віком підвищується значно частіше, ніж в осіб з нормальною функцією ЩЗ [111, 196]. На рівень АТ впливають компенсація та ступінь важкості гіпотиреозу, тоді як від тривалості гіпотиреозу він не залежить [37, 119]. Прямий зв'язок між АГ і зниженням функції ЩЗ також підтверджує неконтрольованість АТ у таких пацієнтів при застосуванні тільки антигіпертензивних препаратів [17].

Патогенез АГ при гіпотиреозі пов'язують з декількома чинниками. По-перше, відбувається активація симпато-адреналової системи. Рівні адреналіну та норадреналіну крові підвищуються, знижується щільність бета-адренорецепторів, що сприяє підвищенню реакцій на альфа-адреностимуляцію і призводить до периферійної вазоконстрикції [173, 193, 221]. По-друге, для гіпотиреозу притаманна затримка натрію та води в організмі внаслідок зниження секреції передсердного натрій-уретичного фактору і гіперсекреції антидіуретичного гормону. По-третє, у стінці судин відбувається накопичення мукополісахаридів, що призводить до підвищення проникності судинної стінки, порушення її еластичної структури та функції вазодилатації [139, 164, 205]. Окрім цього, у хворих на гіпотиреоз за наявності АГ вміст реніну плазми переважно знижений, тобто діастолічна гіпертензія має гіпореніновий характер з підвищеною секрецією альдостерону внаслідок збільшення продукції тироліберину [164]. Також спостерігаються зміна реологічних властивостей крові та вазоконстрикція через зниження основного обміну і обмеження тепловіддачі [119]. Отже, поєднання гіпофункції ЩЗ та підвищення артеріального тиску пов'язані спільними патогенетичними механізмами, що зумовлює актуальність дослідження клінічних особливостей їх поєданого перебігу в коморбідності з ожирінням.

1.3 Ожиріння та ліпідний метаболізм при гіпертонічній хворобі та гіпотиреозі

Ожиріння та дисліпідемія є одними з найважливіших ФР виникнення ХСК та ГХ зокрема та часто виникають у пацієнтів з гіпофункцією ЩЗ [111, 146, 227]. Ожиріння належить до однієї з найглобальніших проблем сучасного світу та України. За даними ВООЗ, у світі налічується понад 1,7 млрд. людей (близько 30 %), які мають надлишкову масу або ожиріння, серед них осіб з ожирінням налічується близько 20 %. У більшості розвинених країн Європи від ожиріння страждає від 15 до 25 % дорослого населення, в Україні цей показник становить близько 15 % [33, 77, 129]. У всьому світі поширеність ожиріння серед жінок вища, ніж у чоловіків незалежно від соціально-економічного статусу. У нашій країні надмірну масу тіла мають кожна четверта жінка і кожен шостий чоловік (у США, за даними Американської медичної асоціації, кожен третій) [111, 151]. Частка пацієнтів з ожирінням у середньому віці (40 – 59 років) є вищою (39,5 %), ніж у молодому (20 – 39 років) (30,3 %) та старшому (35,4 %). Щорічні витрати на медичну допомогу пацієнтам з ожирінням у США становлять понад 190,2 млрд. доларів [143].

Для діагностики надмірної маси тіла та ожиріння використовують уніфікований ВООЗ показник ІМТ [33, 161, 129]. Встановлено, що люди з незначним ожирінням живуть менше на 3 – 5 років, тоді як виражене ожиріння веде до скорочення тривалості життя до 15 років. У двох із трьох осіб смерть настає від хвороби, яка асоційована з порушенням ліпідного обміну і ожирінням. Якби вдалося ліквідувати ожиріння у пацієнта, це б дало можливість продовжити середню тривалість життя на 4 роки [33, 161].

Недостатність ЩЗ негативно впливає на ліпідний метаболізм та жирову тканину. У жінок підвищення ТТГ на 1 мМО/л супроводжується збільшенням маси тіла на 0,9 кг, індексу маси тіла (ІМТ) – на 0,3 кг/м², а у чоловіків – на 0,8 кг та 0,2 кг/м² відповідно [59]. Збільшення маси тіла супроводжується атерогенними змінами – підвищенням рівня загального холестеролу і холестеролу ліпопротеїнів низької щільності (ХСЛПНЩ), зниженням ХСЛПВЩ [111, 121]. Ці зміни відбуваються внаслідок пригнічення синтезу жирних кислот і гальмування ліполізу, а їх вираженість прямо пропорційна вмісту ТТГ і обернено пропорційна рівню тироксину (Т₄) [123]. Зниження кількості гормонів ЩЗ послаблює активність ліпопротеїніпази

– ферменту, відповідального за синтез тригліцеридів (ТГ), що призводить до підвищення їх рівня при гіпотиреозі [132].

За умов підвищеного рівня ТТГ у пацієнтів з ожирінням експресія рецепторів до ТТГ на адипоцитах стає нижчою, ніж у людей без ожиріння. Це може призводити до зниження стимуляції рецепторів тиреоїдних гормонів і пригнічення дії гормонів ЩЗ, що, своєю чергою, викликає ще більше підвищення рівнів ТТГ і T_3 . Таким чином виникає периферійна резистентність до тиреоїдних гормонів і змінюється біоактивність ТТГ [8, 127]. Встановлено, що навіть незначне зниження функції ЩЗ, що ще знаходиться в межах норми, сприяє зростанню маси тіла (обернена кореляція між вільним T_4 та ІМТ) [204].

Надмірна маса тіла та ожиріння є обтяжуючими факторами виникнення ГХ, ІХС, гострих порушень мозкового кровообігу, цукрового діабету другого типу, раку, хронічної хвороби нирок, нічного апное [22, 143, 159, 179]. Більше ніж 50 % пацієнтів з ГХ мають коморбідне ожиріння, при чому воно являється фактором ризику виникнення ускладнень, зокрема інсультів. Зростання маси тіла на 10 % супроводжується підвищенням САТ приблизно на 6,5 мм рт. ст. [81]. Більше того, ожиріння може бути фактором, що сприяє стійкості гіпертонії до медикаментозної терапії [82, 142]. Дослідження показали, що взаємозв'язок між ІМТ та АТ майже лінійний [159].

Артеріальна гіпертензія у пацієнтів з ожирінням є результатом взаємодії генетичних, поведінкових та екологічних факторів, пов'язана з соціально-економічним статусом людини та способом її життя. Патогенетичні механізми, що пов'язують ГХ та ожиріння, включають дисліпідемію, що призводить до розвитку атерогенних змін у судинній стінці, стискання вісцеральним жиром нирок з активацією ренін-ангіотензинової системи та мінералокортикоїдних рецепторів незалежно від альдостерону, дисфункцію вегетативної нервової системи з активацією її симпатичної складової, а також затримку рідини внаслідок відносного дефіциту натрій-уретичного пептиду [44, 81, 126, 159, 168]. Крім того, адипоцити виробляють низку біологічно активних речовин, які також можуть впливати на рівень АТ, зокрема активні форми кисню, прозапальні та протизапальні цитокіни, ангіогенні фактори

(фактор росту ендотелію судин), сполуки, що модулюють гомеостаз, гострофазові білки запалення [31, 142, 143, 208].

Описано, що незалежно від раси, віку чи статі високий АТ пов'язаний з вісцеральним ожирінням (ВОЖ). Внутрішньочеревний тиск підвищується пропорційно обводу талії, досягаючи за умов ВОЖ рівнів 35 – 40 мм рт. ст., що призводить до стискання ниркових вен, лімфатичних судин, сечоводів та ниркової паренхіми, зростання внутрішньониркового тиску, гіперфільтрації клубочків, підвищення реабсорбції натрію та збільшення секреції реніну, що сприяє підвищенню АТ [129, 159, 208]. Крім того, у вісцеральній жировій тканині синтезується велика кількість адипокінів, таких як фактор некрозу пухлини- α (ФНП- α), інтерлейкін-6, інгібітор активатора плазміногену-1, ангіотензиноген, С-реактивний протеїн, простагландини, резистин, адипонектин, вісфатин, васпін та лептин, інсуліноподібний фактор росту, апенін, оментин, ретинолзв'язувальний протеїн та інші хемокіни (MCP-1, RANTES), які також безпосередньо чи опосередковано впливають на рівень АТ [15, 19, 156]. Встановлено, що концентрація альдостерону в плазмі крові позитивно корелює з кількістю вісцеральної жирової тканини незалежно від активності реніну плазми [138, 142, 168].

Поєднання ГХ та ожиріння супроводжуються змінами серцево-судинної системи (гіпертрофія міокарда лівого шлуночка (ЛШ), зростання артеріальної жорсткості) та нирок внаслідок збільшення об'єму циркулюючої крові та затримки рідини [137, 159]. Зниження маси тіла на 10 % у пацієнтів з ожирінням сприяє зменшенню рівня глюкози натще на 50 %, глікованого гемоглобіну на 15 %, ХСЛПНЩ на 15 %, тригліцеридів на 30 %, САТ та ДАТ на 10 мм рт. ст. та збільшення ХСЛПВЩ на 8 % [12, 22].

Вважається, що поєднання ожиріння та АГ зумовлено певними генетичними факторами. Генетичні дослідження вказують, що існують поліморфізми генів, які кодують ожиріння та гіпертензію. Зокрема, науковці виявили однадерні нуклеотидні поліморфізми (SNPs) у першому інтроні гену жирової тканини та асоційованого з ожирінням (FTO) гену, також відомого як альфа-кетоглутаратзалежна діоксигеназа [129, 159]. Крім цього, деякі дослідники припускають асоціацію гіпертензії,

пов'язаної з ожирінням, зі змінами декількох генів, зокрема кодуєчих ФНП- α , глюкокортикоїдний рецептор, CYP11B2, сироваткової та глюкокортикоїдрегулюючої кінази 1 (SGK1) [142, 168]. Однак питання генної детермінованості АГ, ожиріння та гіпотиреозу залишаються остаточно не встановленими.

Ще один можливий механізм зв'язку між ожирінням та артеріальною гіпертензією – це гіперлептинемія. Лептин – гормон, що виробляється жировою тканиною пропорційно до її маси, який відіграє важливу роль у регуляції АТ при ожирінні [151]. Лептин пришвидшує метаболізм та термогенез, тим самим впливаючи на апетит, відіграє певну роль у стимуляції симпатичної нервової системи та судинного тону, асоціюється з недостатнім контролем АТ [126, 149]. Генні поліморфізми синтезу лептину також можуть бути причиною розвитку ожиріння та гіпертензії. Зокрема, поліморфізм, відомий як C532T, виявився одночасно пов'язаним із підвищенням АТ [159, 172]. Незалежно від статі та мутацій гена синтезу лептину, його дефіцит та/або лептинорезистентність можуть призводити до розвитку ожиріння, гіперінсулінемії та АГ [142, 151]. Зростання рівня лептину у пацієнтів з ожирінням та АГ асоціюється з виникненням серцево-судинних подій. Незалежно від інших ФР лептин сприяє розвитку гіпертрофії ЛШ, ретинопатії та нефропатії [27, 150].

Переважає у жінок вісцерального жиру асоціюється з більшою продукцією адипоцитами лептину та експресією його рецепторів, тому зі збільшенням ІМТ рівень лептину підвищується у жінок значно більше, ніж у чоловіків [128, 219]. Літературні дані свідчать, що у чоловіків активація симпатичної нервової системи асоціюється з лептин-зумовленою АГ [151, 175].

Активація лептинових рецепторів при ожирінні в різних відділах центральної нервової системи (ЦНС) може впливати на діяльність серцево-судинної системи та метаболізм у цілому. Після зв'язування зі своїми рецепторами в ЦНС лептин збільшує активність тирозинкінази (JAK2), що призводить до активації фосфорилювання тирозину та активатора транскрипції (STAT3) в нейронах проопіомеланокортину, що сприяє виділенню протеїнкінази. Саме вплив лептину на STAT3 відіграє важливу роль у регуляції АТ [143, 159, 185].

Функціональний стан ЩЗ також впливає на вміст адипоцитокінів. Спільним для адипокінів та гормонів ЩЗ є їх участь у регуляції теплообміну, вплив на метаболізм глюкози та ліпідів. Оскільки адипоцити на своїй поверхні містять рецептори до ТТГ, то можна припускати, що ТТГ бере участь у регуляції функції адипоцитів, включаючи синтез адипокінів [197]. Вплив ТТГ на рецептори клітин жирової тканини викликає диференціювання преадипоцитів в адипоцити, що, своєю чергою, стимулює адипогенез [121, 204].

Лептин не тільки регулює енергетичний гомеостаз, інформуючи ЦНС про запаси жирової тканини, він також виступає важливим нейроендокринним регулятором вісі гіпоталамус-гіпофіз-ЩЗ, регулюючи експресію гену тиреотропін-рилізінг гормону (ТРГ) у паравентрикулярних ядрах гіпоталамуса [34, 123, 197]. Тому підвищення лептину викликає стимуляцію секреції тироліберину, що веде до зростання рівня ТТГ при нормальному чи навіть дещо підвищеному рівнях T_3 та T_4 . Вчені показали позитивний зв'язок рівня лептину крові з ТТГ та обернений – з T_3 [127]. За умов гіпотиреозу, збільшення маси тіла у хворих супроводжується підвищенням концентрації лептину в сироватці крові, стимуляцією його секреції в жировій тканині під впливом ТТГ [197]. При $IMT > 24,9$ kg/m^2 рівень лептину виявився удвічі вищим ніж за умов нормальної маси тіла [134].

Нещодавно було виявлено, що лептин активує специфічний сигнальний шлях JAK/STAT, завдяки чому підтримується експресія ТРГ у паравентрикулярних ядрах гіпоталамуса і забезпечується нормальний синтез ТТГ та тиреоїдних гормонів [123, 159, 197]. Лептин, ймовірно, діє на ТТГ через зв'язок дугоподібних нейронів гіпофізу з нейронами гіпоталамуса, які мають на своїй поверхні рецептори до лептину. За допомогою лептину відбувається активація гена-промоутера ТРГ. Тому за відсутності лептину порушуються обернені зв'язки між складовими компонентами системи гіпоталамус-гіпофіз-ЩЗ [156, 176].

Гіперлептинемія також підвищує ризик розвитку автоімунних хвороб, стимулюючи прозапальні цитокіни і макрофаги, виключаючи імунні відхилення у бік переваги активності Т-хелперів 1 ($Th1$) [197]. Таким чином, функція ЩЗ та АГ тісно пов'язані зі станом ліпідного метаболізму та рівнем лептину.

1.4 Адаптаційні процеси, системне запалення та стан нервової системи при поєднанні гіпертонічної хвороби, гіпотиреозу та ожиріння

Ще одним фактором серцево-судинного ризику останнім часом вважають системне запалення зі збільшенням продукції прозапальних цитокінів та продуктів перекисного окиснення ліпідів [10, 178, 199]. До запальних маркерів належать СРП, інтерлейкін-6, загальний фібриноген та ФНП-α [53, 113, 178]. Системне запалення (СЗ) характеризується підвищеною реактивністю ендотеліоцитів, плазмових і клітинних елементів крові, сполучної тканини з розвитком мікроциркуляторних розладів [19]. Запалення також стимулює поділ гладком'язових клітин судин, що, своєю чергою, призводить до їх деформації, зростання жорсткості та сприяє підвищенню АТ та посиленню атеросклеротичних процесів [48, 53, 113, 156]. Цитокіни, окрім впливу на запалення, беруть участь в агрегації тромбоцитів, коагуляційному гемостазі, ліпідному метаболізмі, процесах апоптозу, сприяють структурним змінам міокарда з розвитком дисфункції лівого шлуночка [5].

У пацієнтів з гіпотиреозом та аутоімунним тиреоїдитом СЗ сприяє пригніченню продукції NO, розвитку ендотеліальної дисфункції та окислювального стресу [53, 178]. Дослідження останніх років показали, що порушення обміну ліпідів (надлишок вільних жирних кислот в крові, вісцеральне ожиріння) є фактором хронічного неконтрольованого СЗ. При ожирінні жирова тканина переважно синтезує прозапальні цитокіни, зокрема TNF-α, інтерлейкін-6, лептин, вісфатин, резистин, ангіотензин II та інгібітор активатора плазміногену 1 [15]. Системне запалення супроводжується не тільки виділенням цитокінів, але й активацією клітини крові, що веде до підвищення продукції гострофазових білків: загального фібриногену, сіалових кислот, С-реактивного білка, серомукоїдів [112, 113].

Основними факторами, що стимулюють виникнення і прогресування СЗ, окрім ожиріння, виступають хронічний стрес, включаючи психосоціальний, низька фізична активність, гіподинамія, регулярне споживання їжі з високим вмістом насичених жирних кислот, хронічні бактеріальні та вірусні інфекції, в тому числі порушення кишкової мікробіоти та ендогенна інтоксикація. При стресі виникає зниження

протизапальної активності гіпоталамо-гіпофізарно-адренокортикальної системи внаслідок розвитку резистентності глюкокортикоїдних рецепторів до постійно підвищеної активності імунної системи [19, 54].

Окрему увагу слід звернути на синдром ендогенної інтоксикації, який характеризується метаболічними, морфологічними, функціональними порушеннями різних органів та систем і виникає внаслідок дії факторів внутрішнього та зовнішнього середовища, внаслідок накопичення в тканинах і біологічних рідинах продуктів нормального і порушеного обміну речовин. При стресових станах, хворобах спостерігається надмірне надходження ендотоксинів у кровоплин, що призводить до порушення гомеостазу та регуляції виділення цитокінів. Останніми роками встановлено роль ендотоксемії у патогенезі ХСН, метаболічного синдрому, автоімунних хвороб [26, 85]. Тому вивчення синдрому запалення та ендогенної інтоксикації є важливим та актуальним у пацієнтів з ГХ, гіпотиреозом та ожирінням.

Важливим фактором регуляції АТ є здатність організму до адаптації. Несприятливі адаптаційні реакції (АР) створюють умови для тяжчого перебігу хвороб, тоді як сприятливі свідчать про ефективність лікування. Щитоподібна залоза відіграє важливу роль у процесах адаптації [160, 224], оскільки тиреоїдні гормони стимулюють термогенез, посилюють окисні процеси та поглинання кисню тканинами, підвищують основний обмін через $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-АТФазу}$ та взаємодіють з адренергічною нервовою системою [204], регулюють діяльність вищих відділів головного мозку та забезпечують психологічну стійкість. Зміна рівня гормонів ЩЗ може викликати розвиток астенії, когнітивних розладів, тривожності та депресії [103, 163].

Описано, що функціональний стан та морфологічна структура ЩЗ змінюються залежно від типу загальної АР. За умов тиреоїдної патології обмінні процеси в організмі зазнають істотних змін, впливаючи на адаптаційні можливості організму [71, 76, 105]. Зокрема, стрес-реакція та реакція переактивації супроводжуються ознаками пригнічення функціональних властивостей залози [79, 224], за умов реакцій спокійної та підвищеної активації відбувається активація функції ЩЗ [76]. Особливостями стану адаптації за умов гіпотиреозу є переважання реакцій

підвищеної активації та переактивації, що може вказувати на перенапруження регуляторних механізмів, виснаження факторів неспецифічної резистентності. Велика тривалість та тяжкий перебіг гіпотиреозу супроводжуються переходом реакції підвищеної активації у несприятливу реакцію переактивації, яка характеризується надмірною активацією ЦНС, ендокринної та імунної систем [71].

Визначення типу неспецифічних адаптаційних реакцій є також важливим за умов ГХ. Існують дані, що у 25 % осіб виникає понаднормове підвищення АТ при стресі, причому така реакція є частішою у чоловіків. У пацієнтів з ГХ несприятливі та сприятливі типи адаптаційних реакцій (дистрес та еустрес) зустрічаються з однаковою частотою – по 45 %. Однак реакції дистресу у хворих з гіпертензією виникають утричі частіше, ніж в осіб з нормальними значеннями АТ [84].

Від стану ЩЗ значною мірою залежать психічне здоров'я людини та її емоційний стан. При гіпотиреозі можуть спостерігатися сповільнення мислення, загальмованість, сонливість, зниження пам'яті, зміни настрою, тривожність та депресія, когнітивні порушення внаслідок пригнічення анаболічних та енергетичних процесів ЦНС [6, 20, 39, 50]. Описано, що нейропсихіатричні симптоми дисфункції ЩЗ можуть зменшуватися чи повністю зникати за умов замісної терапії тироксином [103, 153, 203]. Зниження рівня тиреоїдних гормонів призводить до зменшення вмісту мікросомальної РНК у нейронах півкуль головного мозку, що обумовлено зниженням активності ферменту РНК-полімерази-1. Крім того, виявлений обернений зв'язок між рівнем тиреоїдних гормонів та активністю транспорту аденозину всередину нейрона, сприйнятливістю аденозинових $\alpha 1$ -рецепторів, яка визначає активність синтезу білків та рівень енергетичного обміну клітини [6, 224].

У 20,5 % пацієнтів з гіпотиреозом діагностовано тривожно-депресивні розлади. Першими симптомами гіпотиреозу у 2 – 12 % випадках були зміни настрою, занепокоєння, погіршення пам'яті, концентрації, уваги, сповільнення мовлення [124, 217]. Більше того, у 52 % пацієнтів із депресією, рефрактерною до лікування, був діагностований субклінічний гіпотиреоз [6]. Частими при гіпотиреозі також є ознаки вегетативної дисфункції, які можуть проявлятися сухістю та блідістю шкіри, гіпо- чи

ангідрозом, брадикардією, онімінням, порушеннями чутливості та болями у кінцівках [43].

Згідно даних Американської психіатричної асоціації, у 2 – 5 % населення планети відмічають наявність депресії в різні періоди життя, п'ята частина таких пацієнтів звертається до сімейного лікаря з множинними скаргами, які часто маскують клініку основної патології [165, 194]. Очікують, що кількість пацієнтів з депресією може перевищити кількість пацієнтів з серцево-судинними та інфекційними хворобами [105, 135].

Згідно літературних даних, тривожно-депресивні розлади є вагомим фактором ризику виникнення та зростання поширеності ХСК. У 47 % пацієнтів з ГХ виявляють підвищення тривожності та депресію, а найчастішими скаргами при гіпертензії являються головний біль, зниження працездатності, запаморочення, погіршення пам'яті та концентрації уваги [75]. Зв'язок тривожно-депресивних розладів із зростанням ХСК зумовлений також поведінковими змінами, що стосуються фізичної активності, куріння, прихильності до лікування ХСК, змінами вегетативної нервової системи зі зменшенням коронарного кровотоку, що збільшує ризик ішемії міокарда [1, 135, 165].

Частим ускладнення ГХ є ГЕ, яка супроводжується погіршенням функціональної активності головного мозку, що відображається змінами психо-емоційного статусу, у тому числі, тривожністю та депресією, дезадаптацією, вегетативним дисбалансом [43, 165].

Описано, що тривожність асоціюється з виникненням серцево-судинних подій. Зокрема, ризик виникнення ІХС та раптової коронарної смерті у здорових людей з тривогою був вищим, незалежно від гендерної приналежності, інших факторів ризику та шкідливих звичок [43, 165]. З другого боку, прогресування хвороби серцево-судинної системи посилювало нерішучість, невпевненість в собі, виникали тривожні переживання та страхи, схильність до депресивних та іпохондричних реакцій. Нормалізація психологічного статусу у пацієнтів з ГХ значно знижує реакцію серцево-судинної системи на стрес та рівень АТ [75].

Отже, ГХ, гіпотиреоз та ожиріння пов'язані спільними патогенетичними механізмами (зміни активності симпатoadреналової та ренін-ангіотензин-альдостеронової систем, ендотеліальна дисфункція, дисліпідемія, гіперлептинемія), однак їх коморбідність недостатньо досліджена, зокрема щодо особливостей перебігу кожної нозології, активності синдрому запалення, вираженості дисліпідемій та гіперлептинемії, стану адаптації та змін психо-емоційної сфери, що зумовило доцільність та актуальність нашого дослідження.

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1 Дизайн дослідження

Робота виконана у Львівському національному медичному університеті імені Данила Галицького як відкрите проспективне обсерваційне дослідження. Набір пацієнтів проводився на базах кафедри внутрішньої медицини № 2 та у Львівському обласному ендокринологічному диспансері у 2016-2019 рр. До дослідження включені 229 пацієнтів: 130 пацієнтів основної групи (ОГ) з ГХ, гіпотиреозом та ожирінням та 99 пацієнтів груп контролю (ГК) (ГК1 – 43 пацієнти з ГХ, ожирінням та збереженою функцією ЩЗ, ГК2 – 36 пацієнтів з гіпотиреозом та ожирінням без ГХ, ГК3 – 20 пацієнтів з ГХ, гіпотиреозом та нормальною масою тіла). Для розробки референтних норм гематологічних параметрів були обстежені 20 здорових осіб відповідного вікового та гендерного діапазону (ГЗД). Дизайн дослідження наведений на рис. 2.1. Діагноз гіпертонічної хвороби встановлювався згідно Наказу МОЗ України від 24.05.2012 р. №384 «Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при артеріальній гіпертензії», клінічних рекомендацій з артеріальної гіпертензії Європейського товариства гіпертензії (ESH) та Європейського товариства кардіологів (ESC) (2018), настанови МОЗ на засадах доказової медицини (Настанова 00069. Гіпертензія: обстеження та стартове лікування, 2017). Діагноз гіпотиреозу встановлювався згідно рекомендацій Американської тиреоїдної асоціації та Українського науково-практичного центру ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України та настанови МОЗ на засадах доказової медицини (Настанова 00514. Гіпотиреоз, 2017). Критерії гіпотиреозу: підвищення тиреотропного гормону гіпофіза понад норму (4,0 мМО/мл), зниження вільного тироксину нижче 10 пмоль/мл, наявність антитіл до тиреопероксидази вище норми, зміни ЩЗ під час ультразвукографічного обстеження. Діагноз ожиріння встановлювався згідно рекомендацій ВООЗ за розрахунком ІМТ.

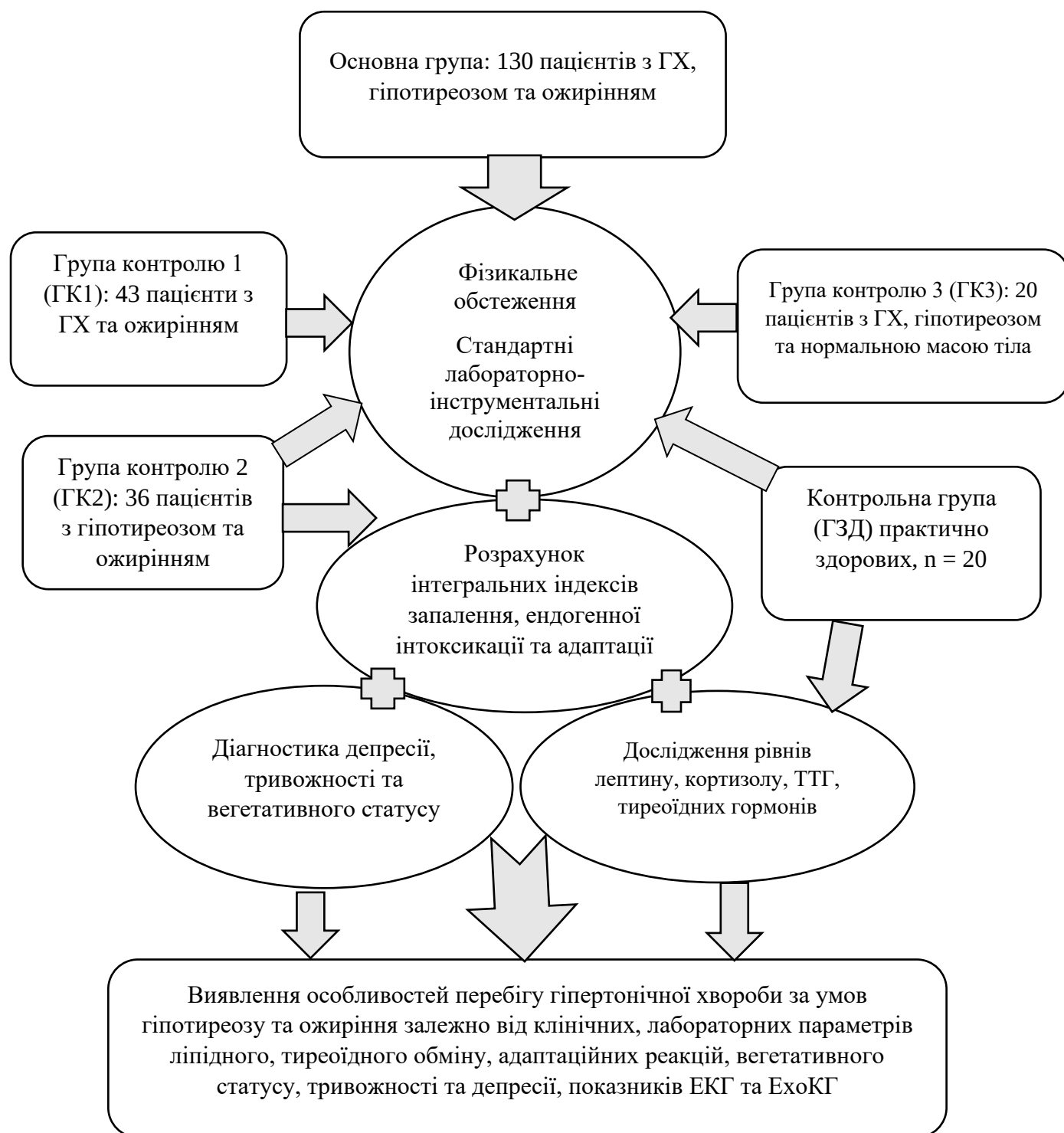


Рисунок 2.1. – Дизайн дослідження

Критеріями включення до дослідження слугували діагнози «гіпертонічна хвороба», «первинний гіпотиреоз» (післяопераційний, на фоні автоімунного тиреоїдиту, гіпоплазія ЩЗ), як субклінічний, так і маніфестний, надмірна маса тіла та

ожиріння аліментарного генезу, відсутність критеріїв виключення, інформована згода пацієнта.

Критерії виключення з дослідження: декомпенсований цукровий діабет, гіпертиреозидизм та тиреотоксикоз, гострий інфаркт міокарда та інші гострі судинні ускладнення, важка серцева, легенева, печінкова та/або ниркова недостатність, вторинний характер ожиріння, онкологічні процеси, активний туберкульоз та саркоїдоз, вагітність, загрозові порушення ритму серця, застосування аміодарону, поганий комплайєнс, відсутність інформованої згоди.

2.2 Використані методи, методики та розрахунки

Усім пацієнтам проведено повне клінічне дослідження (скарги, детальний анамнез, повне фізикальне обстеження) та антропометричні виміри: маса тіла (медичними вагами, кг), зріст (ростоміром, см), обводи талії (ОТ, см), стегон (ОС, см) з визначенням їх відношення (ОТ/ОС) з метою оцінки розподілу жирової тканини. Згідно рекомендацій Української асоціації кардіологів з профілактики та лікування артеріальної гіпертензії (2013, 2018) та Наказу МОЗ № 384 від 24.05.2012, ОТ більше 88 см у жінок та 102 см у чоловіків ми розглядали як фактор кардіоваскулярного ризику та як ознаку центрального абдомінального ожиріння. Таким, що перевищує норму і свідчить про абдомінальний тип ожиріння, вважали відношення ОТ/ОС більше 1,0 у чоловіків та 0,85 у жінок, при показнику $< 0,85$ діагностували феморальне ожиріння. Розраховували індекс маси тіла: $IMT = m/h^2$, де m – маса тіла в кілограмах, h – ріст у метрах. Інтерпретацію проводили відповідно до класифікації ВООЗ: $IMT \leq 18,5$ кг/м² – недостатня маса тіла, 18,5–24,9 кг/м² – нормальна маса тіла, 25,0–29,9 кг/м² – надлишкова маса тіла, 30,0–34,9 кг/м² – ожиріння I ступеня, 35,0–39,9 кг/м² – ожиріння II ступеня, $\geq 40,0$ кг/м² – ожиріння III ступеня.

Антропометричні дані використовували для розрахунків загального об'єму жирової тканини: ЗОЖТ, л = $(1,36 \times \text{маса тіла}) / (\text{зріст} / 100) - 42$; маси вісцеральної

жирової тканини: $\text{МВЖТ, кг} = \text{ЗОЖТ, л} \times 0,923$; відсотку жирової тканини в організмі:
 $\% \text{ ЖТ} = \text{МВЖТ, кг} / \text{маса тала, кг} \times 100 \%$.

Згідно Наказу МОЗ України № 384 від 24.05.2012, вимірювання АТ здійснювалось у спокої, після 5-хвилинного відпочинку аускультативним методом ртутним тонометром у сидячому положенні пацієнта. Вимірювали АТ 2 рази на обох руках з інтервалом в 1 – 2 хвилини, враховували середнє значення. Визначення серцево-судинного ризику (ССР) проводили згідно протоколу та рекомендацій ESH (2013, 2018) з урахуванням рівнів САТ та ДАТ, а також наявності факторів ризику, ураження органів-мішеней. Виділяли низький, помірний, високий та дуже високий ССР.

Усім обстеженим проводився загальний клінічний аналіз крові, загальний аналіз сечі, біохімічний аналіз крові (аланінамінотрансфераза (АЛТ), аспартатамінотрансфераза (АСТ), глюкоза крові натще, загальний білок, альбумін, загальний білірубін та його фракції, креатинін, сечовина, електроліти (натрій, калій, іонізований кальцій), протромбінові час та індекс, загальний фібриноген, серомукоїди) за стандартними методиками. Метаболізм ліпідів оцінювали за рівнями загального холестеролу (ЗХС), тригліцеридів, холестеролу ліпопротеїнів високої та низької щільності, бета-ліпопротеїдів (БЛП), та за розрахунковими параметрами: коефіцієнт атерогенності (КА) та чотири відношення – ТГ/ХСЛПВЩ, ХСЛПВЩ/ЗХС, ХСЛПНЩ/ХСЛПВЩ, ЗХС/ТГ.

Гормональний стан оцінено за рівнями ТТГ, вільних (не зв'язаних з білками-переносниками) тироксину (вТ_4) та трийодтироніну та кортизолу, які визначались за допомогою твердофазного імуноферментного аналізу (ELISA) з використанням іммобілізованих антитіл, кон'югату ферменту з антигеном і нативного антигену сироватки крові (тест-системи фірми «Хема», Росія, імуноферментний аналізатор Sunrise, Тесан, Австрія). Нормальними вважали рівні ТТГ 0,3 – 4,0 мМО/мл, вТ_4 10 – 25 пмоль/л, вТ_3 2,5 – 5,8 пмоль/л, кортизолу 140 – 600 нмоль/л. Додатково розраховували чотири тиреоїдні індекси: відношення ТТГ/ вТ_4 , ТТГ/ вТ_3 , інтегральний тиреоїдний індекс (ІТІ: $(\text{вТ}_4 + \text{вТ}_3) / \text{ТТГ}$), індекс біологічної конверсії (ІБІ: $\text{вТ}_4/\text{вТ}_3$). Підвищення рівня ТТГ більше 4,0 МО/мл і відношення ТТГ/ вТ_4 більше 0,29

розцінювали як критерії субклінічного гіпотиреозу [116]. За значенням ТТГ ми оцінювали ступінь компенсації гіпотиреозу: компенсованим вважали гіпотиреоз при рівні ТТГ 0,4 – 4,0 мМо/мл, субкомпенсованим при 4,1 – 10,0 мМо/мл, декомпенсованим при ТТГ > 10,0 мМо/мл.

Для визначення активності жирової тканини визначали лептин крові методом твердофазового ферментозв'язаного імуносорбентного аналізу (ELISA) (реактив «DRG Лептин ELISA», Німеччина, імуноферментний аналізатор Sunrise, Tecan, Австрія). Метод ґрунтується на зв'язуванні лептину моноклональними антилептиновими антитілами, що нанесені на мікропланшетні комірки. Після інкубації незв'язаний матеріал вимивається і додається кон'югант пероксидази для визначення зв'язаного лептину, інтенсивність утвореного кольору пропорційна концентрації лептину у зразку. Нормою лептину вважали 3,63 – 11,09 нг/мл для жінок та 2,05 – 5,63 нг/мл для чоловіків. З метою визначення секреторної активності адипоцитів додатково розраховували відношення лептин/ІМТ та, як показник лептинорезистентності, лептин/ТГ.

Стан адаптації оцінювали за характером та типом адаптаційних реакцій (АР), адаптаційним потенціалом (АП) та індексом адаптації (ІА). Тип загальних неспецифічних АР визначали за розрахунком відношення лімфоцитів до сегментоядерних нейтрофілів (індекс адаптації) та відносним вмістом лімфоцитів крові. Реакцію стресу діагностували при $IA \leq 0,30$, а кількості лімфоцитів < 20 %. Показник ІА 0,31 – 0,50 і вміст лімфоцитів 20 – 28 % свідчать про реакцію орієнтування, при спокійній активації ІА 0,51 – 0,70, вміст лімфоцитів 29 – 33 %, при підвищеній активації ІА 0,71 – 0,90, лімфоцитів 34 – 45 %, для реакції переактивації $IA > 0,90$, а кількість лімфоцитів > 45 %. За умов лейкопенії менше $4 \times 10^9/\text{л}$ діагностували реакцію неповноцінної адаптації. Усі АР поділяли на два типи: дистрес (стрес, переактивація та неповноцінна адаптація) та еустрес (спокійна та підвищена активації) [99].

Адаптаційний потенціал серцево-судинної системи визначали за Баєвським Р. М. (1987): $АП = 0,0011 (\text{ЧСС}) + 0,014 (\text{САТ}) + 0,008 (\text{ДАТ}) + 0,009 (\text{МТ}) - 0,009 (\text{Р}) + 0,014 (\text{В}) - 0,27$, де ЧСС – частота серцевих скорочень (уд./хв.), САТ – систолічний

артеріальний тиск (мм рт. ст.), ДАТ – діастолічний артеріальний тиск (мм рт. ст.), МТ – маса тіла (кг), Р – ріст (м), В – вік (роки). АП нижче 2,1 трактували як задовільну адаптацію, 2,11 – 3,2 напруження механізмів адаптації, 3,21 – 4,3 незадовільну адаптацію, вище 4,31 – зрив адаптації [2].

Активність синдрому запалення визначали за вмістом загального фібриногену, серомукоїдів, а також низкою розрахованих інтегральних параметрів: індекс зсуву лейкоцитів (ІЗЛ), відношення лейкоцитів до ШОЕ (Л/ШОЕ), нейтрофілів до ШОЕ (Н/ШОЕ) та несегментоядерних нейтрофілів до ШОЕ (НН/ШОЕ), індекс активності запалення (ІАЗ), інтегрований індекс запалення (ІІЗ), відношення нейтрофілів до лімфоцитів (Н/Лі) та нейтрофілів до моноцитів (Н/М).

Індекс зсуву лейкоцитів (ІЗЛ) обчислювали за Н.І. Яблучанським (1983): $ІЗЛ = (Е + Б + С + П + Ю + Мi) / (М + Лі)$, де Е – еозинофіли, Б – базофіли, С – сегментоядерні нейтрофіли, П – паличкоядерні, Ю – юні, Мi – мієлоцити, М – моноцити, Лі – лімфоцити. Нормою вважали 1,5 – 2,2. Розраховували відношення лейкоцитів до ШОЕ: $Л/ШОЕ = Л \times ШОЕ / 10$. За норму вважали значення в межах $1,87 \pm 0,76$. Визначали відношення нейтрофілів та несегментоядерних нейтрофілів до ШОЕ: $Н/ШОЕ = Н \times ШОЕ / 100$; $НН/ШОЕ = НН \times ШОЕ / 10$, де Н – нейтрофіли (%); НН – несегментоядерні нейтрофіли (%) [18]. Відношення нейтрофілів до лімфоцитів (Н/Лі) відображає співрозмірність активності запалення та клітинної ланки імунітету: $Н/Лі = (П + С) / Лі$ [226], відношення нейтрофілів до моноцитів (Н/М) свідчить про стан мікро-макрофагальної системи: $Н/М = (П + С) / М$ [18]. Індекс активності запалення (ІАЗ) за С. І. Ткач та співавт. (1988) обчислювали з урахуванням значень трьох інших запальних індексів: $ІАЗ = Л/ШОЕ + Н/ШОЕ + НН/ШОЕ$ [114]. Інтегрований індекс запалення (ІІЗ) за Ю. І. Ткачем та О. М. Скибинською (2001) визначали з врахуванням частоти серцевих скорочень (ЧСС): $ІІЗ = (ЧСС \times Л) / 100 + (ЧСС \times П) / 100 + (ЧСС \times С) / 1000 + (ЧСС / Лі) + (ЧСС \times ШОЕ / 1000)$ [115]. Значення в межах 5 – 17 свідчило про відсутність активного запального процесу, 18 – 25 про наявність запалення легкого перебігу, 26 – 39 – середньоважкого перебігу, > 40 – важкого перебігу [18].

Ендогенну інтоксикацію (ЕІ) визначали за вмістом креатиніну, сечовини, розрахунком їх відношення та низкою інтегральних гематологічних показників ЕІ:

лейкоцитарний індекс інтоксикації (ЛІІ), гематологічний індекс інтоксикації (ГІІ), показник інтоксикації (ПІ), індекс реактивної відповіді нейтрофілів (ІРВН). Індекс реактивної відповіді нейтрофілів (ІРВН) розраховували за Т. Ш. Хабіровим (2002): $ІРВН = (Мі + Ю + 1) \times П \times С / (Лі + Б + М) \times Е$, де Мі – мієлоцити, Ю – юні нейтрофіли, П – паличкоядерні нейтрофіли, С – сегментоядерні нейтрофіли, Лі – лімфоцити, Б – базофільні гранулоцити, М – моноцити, Е – еозинофільні гранулоцити [118]. Нормою вважали значення 8,5 – 12,7. При компенсованому ступені ендогенної інтоксикації ІРВН підвищується до 15 – 25, при субкомпенсованому – до 26 – 40, при декомпенсованому – понад 40 [18]. Лейкоцитарний індекс інтоксикації (ЛІІ) визначали за Я. Кальф-Каліфом (1941): $ЛІІ = (4Мі + 3Ю + 2П + С)(Пл + 1) / (М + Лі)(Е + 1)$, де Пл – плазмоцити. За норму приймали 0,3 – 1,5. Зростання ЛІІ вказує на ендогенну інтоксикацію та активацію процесів тканинного розпаду [18]. Ядерний індекс інтоксикації (ЯІІ) вираховували за Г.А. Даштаянцом (1978): $ЯІІ = (М + ПН) / С$ [23]. За норму приймали показник 0,05 – 0,1. На його основі можна судити про здатність до компенсаторних процесів, оцінити наявність ендотоксикозу та ступінь його важкості: ЯІІ в межах 0,05 – 0,08 свідчить про задовільний стан хворого, 0,1 – 0,3 – легкий ступінь ендотоксикозу, 0,3 – 1,0 ЕІ середнього ступеня важкості, > 1,0 – важкий ендотоксикоз. Гематологічний індекс інтоксикації (ГІІ) обчислювали у модифікації В. С. Васильєва та В. І. Комара (1983): $ГІІ = ЛІІ \times КЛ \times КШОЕ$, де КЛ та КШОЕ – поправочні коефіцієнти [10]. Показник інтоксикації (ПІ) за Сипливим В. О. та співавт. (2009) вираховували із врахуванням значення вже обчисленого ЛІІ: $ПІ = (ЛІІ \times Л \times ШОЕ) / 100$. Нормальні значення ПІ < 0,1 для чоловіків та 0,2 для жінок. Підвищені значення ПІ свідчать про розвиток явищ ЕІ [107].

Для визначення стану нирок додатково розраховували швидкість клубочкової фільтрації за Cockcroft-Gault (1976): $ШКФ (мл/хв) = (140 - \text{вік, роки}) \times \text{маса тіла, кг} \times (1,23 \text{ для чоловіків або } 1,05 \text{ для жінок}) / \text{креатинін сироватки крові, мкмоль/л}$; за MDRD (1999): $ШКФ (мл/хв/1,73\text{м}^2) = 186 \times (\text{креатинін сироватки крові, мг/дл})^{-1,154} \times (\text{вік, роки})^{-0,208} \times 0,742 \text{ для жінок}$; за СКД-EPI (2009) для жінок: $ШКФ (мл/хв/1,73\text{м}^2) = 144 \times \min(\text{креатинін сироватки крові, мг/дл} / 0,7)^{-0,329} \times \max(\text{креатинін сироватки крові, мг/дл} / 0,7)^{-1,209} \times 0,993^{\text{Вік}}$, для чоловіків: $ШКФ (мл/хв/1,73\text{м}^2) = 141 \times \min$

(креатинін сироватки крові, мг/дл / 0,9) $^{-0,411} \times \max$ (креатинін сироватки крові, мг/дл / 0,9) $^{-1,209} \times 0,993^{\text{Вік}}$ за допомогою онлайн калькуляторів. Норма ШКФ за Cockcroft-Goult для жінок 90 – 130 мл/хв, для чоловіків 100 – 150 мл/хв, за MDRD та CKD-EPI – 110 – 120 мл/хв/1,73м². Для оцінки функціонального стану та встановлення можливого діагнозу хронічної хвороби нирок у пацієнтів з серцево-судинними хворобами згідно рекомендацій Асоціації кардіологів України (2017) та KDIGO (Kidney Disease Improving Global Outcomes, 2012) використовували формули MDRD та CKD-EPI [13, 215].

Якісна оцінка екскреції білка та креатиніну із сечею (мікроальбумінурія та креатинурія) проводилася за допомогою тест-смужок MICROALBU-PHAN® (Чехія). Позитивною вважали реакцію при рівні альбуміну у сечі ≥ 30 мг/л, креатиніну $\geq 2,2$ ммоль/л, які визначали за зміною кольору індикатору за шкалою (рис. 2.2).

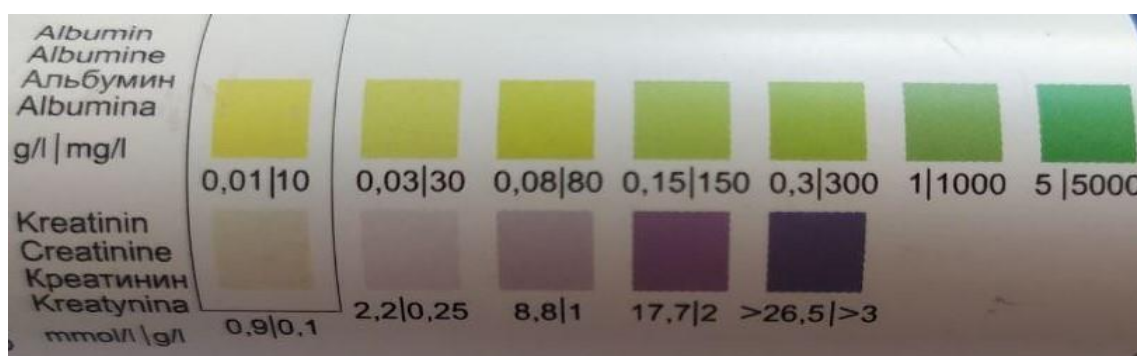


Рисунок 2.2. – Шкала інтерпретації рівня альбуміну та креатиніну сечі

Лабораторні дослідження проводилися в лабораторіях Комунального некомерційного підприємства «1-ша міська клінічна лікарня ім. Князя Лева м. Львова», Львівського обласного ендокринологічного диспансеру та приватного підприємства «ПрімаМЕД», з яким було укладено угоду про співпрацю, стандартними методами з використанням обладнання, реактивів та діагностичних тест-систем, зареєстрованих в Україні.

Електрокардіографія (ЕКГ) у спокої реєструвалась у 12 стандартних відведеннях з визначенням частоти збуджень передсердь і шлуночків, положення електричної осі серця, вольтажу зубців, тривалості інтервалів PQ, QRS, QT,

коригованого QTс, порушень ритму і провідності; оцінювались ознаки гіпертрофії лівого шлуночка (індекси Соколова-Лайона ($S_{V1(V2)} + R_{V5(V6)} > 35$ мм) та Корнелла ($R_{aVL} + S_{V3} > 28$ мм для чоловіків та > 20 мм для жінок), висота $R_{aVL} > 11$ мм) [109].

За даними ехокардіографії (ЕхоКГ) визначали розміри аорти, лівого передсердя (ЛП), правого шлуночка (ПШ), фракцію викиду (ФВ), товщину задньої стінки лівого шлуночка у діастолу (ЗСЛШ) та міжшлуночкової перетинки (МШП), кінцеводіастолічний розмір лівого шлуночка (КДРЛШ). Додатково розраховували масу міокарда лівого шлуночка (ММЛШ), відносну товщину стінки лівого шлуночка (ВТСЛШ), індекс маси міокарда лівого шлуночка (ІММЛШ): $ВТСЛШ$ (мм) = $2 \times ТЗСЛШ / КДРЛШ$; $ММЛШ$ (г) = $0,8 \times \{1,04 \times ([КДРЛШ + ТЗСЛШ + ТМШП]^3 - [КДРЛШ]^3)\} + 0,6$; $ІММЛШ$ (г/м²) = $ММЛШ / ППТ$, де ППТ – площа поверхні тіла, яку визначали за Дюбуа: $ППТ, м^2 = (маса, кг^{0,425} \times зріст, см^{0,725}) / 139,2$.

Гіпертрофованим вважали ЛШ за умов $ІММЛШ > 95$ г/м² у жінок і > 115 г/м² у чоловіків. Геометрію ЛШ вважали нормальною при $ІММЛШ < 115$ г/м² і $ВТСЛШ < 0,42$. За умов нормального значення $ІММЛШ$ і збільшенні $ВТСЛШ$ понад 0,42 діагностували концентричне ремоделювання ЛШ. Гіпертрофію ЛШ розглядали як концентричну при одночасному збільшенні $ІММЛШ$ і $ВТСЛШ$. Ексцентричну гіпертрофію ЛШ з дилатацією порожнини діагностували за умов $ІММЛШ$ більше норми, а $ВТСЛШ < 0,42$ [41].

Проводили ультразвукове дослідження (УЗД) щитоподібної залози, під час якого визначали об'єм часток та загальний об'єм ЩЗ, чіткість контурів, структуру, ехогенність, інтенсивність кровопостачання. Нормальним вважали об'єм ЩЗ до 25 см³ у чоловіків та 18 см³ у жінок [74]. Також з метою скринінгу проводили УЗД органів черевної порожнини, нирок та надниркових залоз. За показаннями проводили рентгенографію черепа (турецького сідла).

Стан вегетативної нервової системи та вираженість її дисфункції ми оцінювали за шкалою О. М. Вейна та співавт. (1998) з 11 питань. Сума балів понад 15 свідчила про вегетативну дисфункцію [120].

Стан особистісної та реактивної тривожності визначали за допомогою опитувальника Ч. Д. Спілбергера у модифікації Ю. Л. Ханіна з 40 питань, 20 з яких

дозволяють оцінити реактивну ситуативну тривожність (РТР) та 20 – особистісну (ОТР). При сумі балів до 30 діагностували низьку тривожність, 31 – 44 помірну, більше 44 – високу [25].

Оцінка тяжкості депресії проводилася згідно наказу МОЗ України від 25.12.2014 №1003 за опитувальником здоров'я пацієнта PHQ-9 (Patient Health Questionnaire) з 9 питань, сума балів за які дозволяє поставити синдромний діагноз депресії та визначити її тяжкість. При сумі балів 0 – 4 депресія відсутня, 5 – 9 легка субклінічна депресія, 10 – 14 помірної важкості, 15 – 19 середньої важкості, 20 – 27 тяжка депресія. За потреби пацієнта скеровувалися на консультацію до психіатра.

2.3 Статистична обробка результатів

Опрацювання цифрових даних проводилося за допомогою пакета програм “Statistica for Windows 10.0” (Statsoft, USA) методами варіаційної статистики. База була створена в редакторі Microsoft Office Excel (2019). Дані перевірені на нормальність розподілу. Частотні параметри оцінені за методом альтернативної мінливості, подані як $(M \pm m) \%$. Оскільки розподіл виявився негаусівським, показники у групах порівнювали за допомогою методів непараметричної статистики. Усі показники подані як медіана [нижній; верхній] кuartилі. Відмінності показників у групах порівнювали між собою за допомогою U-критерію Манн-Вітні. Силу та направленість кореляційних зв'язків між кількісними чи якісними параметрами визначали за допомогою критерію (τ) Кендалла. Різницю між порівнюваними величинами вважали вірогідною при $p < 0,05$.

2.4 Біоетичні принципи виконання роботи

Дослідження виконане з дотриманням Порядку проведення наукових досліджень і експертних розробок із залученням людини Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького, затвердженого 20.02.2018 р., та відповідно до Міжнародного пакту про громадянські і політичні права (1966,

ратифіковано Україною у 1973 р.), Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації «Етичні принципи медичних досліджень за участю людини у якості об'єкта дослідження» (1964) та Закону України «Основи законодавства України про охорону здоров'я» (1992). У пацієнтів з ГХ та гіпотиреозом додатково визначали рівні лептину та кортизолу ($n = 65$) за кошти дослідника. Передбачувані ризик та незручності, пов'язані з участю у дослідженні, включали больові відчуття при проведенні маніпуляції та ймовірність ускладнень, яких не було зафіксовано взагалі впродовж дослідження. Очікувана користь для учасника дослідження полягала у ранньому виявленні гормонального дисбалансу та консультації пацієнтів. Усі учасники дослідження були проінформовані про мету та суть дослідження, про передбачувані ризик та незручності, пов'язані з забором крові для додаткових досліджень, та про збереження конфіденційності особистих даних. Проведення наукового дослідження та форма інформованої згоди для учасників погоджені з комісією з питань етики наукових досліджень, експериментальних розробок і наукових творів у Львівському національному медичному університеті імені Данила Галицького щодо проведення наукових досліджень, експериментальних розробок за участю людини (витяги з протоколів №3 від 14.12.2016 р. та №2 від 17.02.2020 р.).

2.5 Клінічна характеристика обстежених пацієнтів

До основної групи (ОГ) увійшли 130 пацієнтів з ГХ, гіпотиреозом та ожирінням, переважно жінки ($90,00 \pm 2,63$ % проти $10,00 \pm 2,63$ %, $p < 0,05$). Медіана віку в ОГ становила $53,00$ [$48,00$; $61,00$] рр. (чоловіки $52,00$ [$48,00$; $57,00$] рр., жінки $54,00$ [$48,00$; $62,00$] рр., $p > 0,05$). Віковий розподіл пацієнтів згідно рекомендацій ВООЗ показав, що найбільше було пацієнтів середнього віку (44 – 59 років) ($60,00 \pm 4,30$ %), істотно більше, ніж молодого ($10,77 \pm 2,72$ %), похилого ($26,15 \pm 3,85$ %) та старечого віку ($3,08 \pm 1,51$ %), усі $p < 0,05$. Така ж вікова структура зберігалася серед жінок (табл. 2.1).

Таблиця 2.1 – Розподіл хворих основної групи за віком та статтю (% , $M \pm m$)

Вікові групи, роки	Разом, n = 130		Жінки, n = 117		Чоловіки, n = 13	
	n	%	n	%	n	%
Молодий вік, < 44	14	10,77 ± 2,72 ^{1,2,3}	12	10,26 ± 2,80 ^{7,8,9}	2	15,38 ± 10,01 ¹³
Середній вік, 44-59	78	60,00 ± 4,30 ^{1,4,5}	67	57,26 ± 4,57 ^{7,10,11}	11	84,62 ± 10,01 ^{13,14,15}
Похилий вік, 60-74	34	26,15 ± 3,85 ^{3,4,6}	34	29,06 ± 4,20 ^{8,10,12}	0	0 ± 0 ¹⁴
Старечий вік, 75-90	4	3,08 ± 1,51 ^{4,5,6}	4	3,42 ± 1,68 ^{9,11,12}	0	0 ± 0 ¹⁵

Примітка: ¹⁻¹⁵ – p < 0,05

Тривалість ГХ коливалась від 5,0 до 10,0 років. Переважала артеріальна гіпертензія 1 ступеня (58,46 ± 4,32 % пацієнтів), другий ступінь встановлено у 33,85 ± 4,15 %, 3-й ступінь – у 7,69 ± 2,34 % (усі p < 0,05). Відсутність ураження органів-мішеней та I стадія ГХ була у 28,46 ± 3,96 % пацієнтів, II стадія – у 71,54 ± 3,96 %, пацієнти з III стадією ГХ не були включені до дослідження. Серцево-судинний ризик істотно частіше був помірним, ніж низьким (76,15 ± 3,74 % проти 19,23 ± 3,46 %, p < 0,05) чи високим (4,61 ± 1,84 %, p < 0,05), осіб з дуже високим ССР не було.

Тривалість гіпотиреозу в ОГ так само коливалася від 5,0 до 10,0 років. Майже однаково часто зустрічалися післяопераційний гіпотиреоз та зумовлений автоімунним тиреоїдитом (50,93 ± 4,81 % та 40,74 ± 4,73 %, p > 0,05), у 8,33 ± 2,66 % пацієнтів гіпотиреоз був на фоні гіпоплазії ЩЗ (обидва p < 0,05).

Надмірна маса тіла та ожиріння зустрічалися у 53,08 ± 4,38 % та 46,92 ± 4,38 %, p > 0,05. Серед пацієнтів з ожирінням частішим було ожиріння I ступеня, ніж II та III ступенів (28,46 ± 3,96 % проти 14,62 ± 3,10 % та 3,86 ± 1,69 %, обидва p < 0,05) (табл. 2.2).

Таблиця 2.2 – Розподіл хворих основної та контрольних груп за індексом маси тіла (%), M ± m)

Індекс маси тіла, кг/м ²	ОГ, n = 130		ГК1, n = 43		ГК2, n = 36	
	n	%	n	%	n	%
1	2	3	4	5	6	7

Продовження табл. 2.2

1	2	3	4	5	6	7
25-29,9	69	$53,08 \pm 4,38^{1,2,3}$	16	$37,21 \pm 7,37^9$	28	$77,78 \pm 6,93^9$
30-34,9	37	$28,46 \pm 3,96^{1,4,5}$	19	$44,19 \pm 7,57^{10}$	7	$19,44 \pm 6,59^{10}$
35-39,9	19	$14,62 \pm 3,10^{2,4,6,7}$	4	$9,30 \pm 4,42$	1	$2,77 \pm 2,74^7$
≥ 40	5	$3,86 \pm 1,69^{3,5,6,8}$	4	$9,30 \pm 4,42^{11}$	0	$0 \pm 0^{8,11}$

Примітка: $^{1-11} - p < 0,05$

У пацієнтів ОГ ускладненнями були хронічна серцева недостатність (ХСН) ($67,69 \pm 4,10$ %) I ($53,08 \pm 4,38$ %) та II ($14,32 \pm 3,10$ %) функціональних класів (ФК) за NYHA та гіпертензивна енцефалопатія ($39,33 \pm 5,8$ %) чи полінейропатія ($13,48 \pm 3,62$ %), діагностовані невропатологом-консультантом.

Серед супутньої патології найчастішими були хронічні форми ІХС, остеохондроз, хронічні холецистит та панкреатит, ерозивний гастродуоденіт (табл. 2.3). Усі хронічні хвороби були у стадії ремісії та не потребували додаткового медикаментозного лікування.

Таблиця 2.3 – Частота виявлення супутньої патології у пацієнтів основної групи

Супутня патологія	n	%, $M \pm m$
1	2	3
ІХС, хронічні форми	20	$22,47 \pm 4,42$
Цукровий діабет, II тип компенсований	4	$4,49 \pm 2,20$
Предіабет	2	$2,25 \pm 1,57$
Остеохондроз	18	$20,22 \pm 4,26$
Ерозивний гастродуоденіт	6	$6,74 \pm 2,66$
Хронічний холецистит	8	$8,99 \pm 3,03$
Хронічний панкреатит	8	$8,99 \pm 3,03$
Хронічне обструктивне захворювання легень	1	$1,12 \pm 1,11$
Варикозна хвороба нижніх кінцівок	1	$1,12 \pm 1,11$
Деформуючий остеоартроз	4	$4,49 \pm 2,20$
Фіброма матки	3	$3,37 \pm 1,91$

Продовження табл. 2.3

1	2	3
Хронічний пієлонефрит	4	$4,49 \pm 2,20$
Хронічний гломерулонефрит	1	$1,12 \pm 1,11$
Хронічний цистит	1	$1,12 \pm 1,11$
Киста нирки	4	$4,49 \pm 2,20$
Епілепсія	1	$1,12 \pm 1,11$

Медіани показників загального аналізу крові в ОГ не мали відхилень від норми (табл. 2.4).

Таблиця 2.4 – Медіани показників загального аналізу крові у пацієнтів основної групи

Показники, одиниці	Основна група	Норма
1	2	3
Гемоглобін, г/л	133,00 [119,00; 143,00]	ч.: 130,0 – 160,0 г/л ж.: 120,0 – 140,0 г/л
Еритроцити, Т/л	4,55 [4,21; 5,05]	ч.: 4,0 – 5,1 Т/л ж.: 3,7 – 4,7 Т/л
Гематокрит	0,38 [0,34; 0,42]	ч.: 0,40 – 0,48 Т/л ж.: 0,36 – 0,42 Т/л
Лейкоцити, Г/л	6,10 [4,80; 7,40]	4,0 – 9,0 Г/л
Паличкоядерні нейтрофіли, %	5,00 [3,00; 6,00]	1,0 – 6,0 %
Паличкоядерні нейтрофіли, абс	0,28 [0,17; 0,40]	
Сегментоядерні нейтрофіли, %	56,50 [50,00; 63,00]	47,0 – 72,0 %
Сегментоядерні нейтрофіли, абс	3,23 [2,56; 4,20]	
Еозинофіли, %	2,00 [1,00; 4,00]	1,0 – 5,0 %
Еозинофіли, абс	0,11 [0,05; 0,21]	
Лімфоцити, %	34,00 [29,00; 39,00]	18,0 – 37,0 %
Лімфоцити, абс	1,91 [1,71; 2,55]	
Моноцити, %	2,00 [1,00; 5,00]	3,0 – 11,0 %

Продовження табл. 2.4

1	2	3
Моноцити, абс	0,19 [0,06; 0,25]	
Тромбоцити, Г/л	215,00 [196,00; 240,00]	180 – 320 Г/л
ШОЕ, мм/год	12,00 [6,00; 17,00]	ч.: 1 – 10 мм/год ж.: 2 – 15 мм/год

Пацієнти ОГ характеризувалися вищими за норму показниками ліпідного обміну (ХСЛПНЩ та БЛП), а вміст ЗХС у них перевищував цільовий (4,5 ммоль/л) (табл. 2.5).

Таблиця 2.5 – Медіани скринінгових біохімічних маркерів крові в основній групі

Показник, одиниці	Основна група	Норми
1	2	3
Загальний білок, г/л	75,10 [72,00; 80,00]	60 – 80
Альбумін, г/л	43,00 [41,50; 45,00]	34 – 49
Глюкоза натще, ммоль/л	5,00 [4,30; 5,70]	3,3 – 5,5
Загальний холестерол, ммоль/л	5,77 [4,62; 6,70]	3,9 – 5,2
Бета-ліпопротеїди, од	60,00 [47,00; 78,00]	35 – 55
Тригліцериди, ммоль/л	1,60 [0,90; 2,19]	0,45 – 1,7
Холестерол ліпопротеїнів високої щільності (ХСЛПВЩ), ммоль/л	1,17 [0,89; 1,61]	1 – 1,6
Холестерол ліпопротеїнів низької щільності (ХСЛПНЩ), ммоль/л	2,90 [1,90; 3,86]	< 2,6
Коефіцієнт атерогенності, од	2,49 [2,10; 3,30]	< 3
Загальний білірубін, мкмоль/л	11,28 [9,00; 14,00]	8,5 – 20,5
Аланінамінотрансфераза (АЛТ), мкмоль/(год×л)	28,00 [21,30; 35,40]	10 – 68
Аспартатамінотрансфераза (АСТ), мкмоль/(год×л)	28,00 [22,70; 36,40]	10 – 45
Тимолова проба, од	2,65 [2,00; 4,00]	0 – 4
Креатинін, мкмоль/л	77,00 [69,90; 91,10]	44 – 115
Сечовина, ммоль/л	5,30 [4,20; 6,30]	3,23 – 8,3

Продовження табл. 2.5

1	2	3
Протромбіновий час, с	15,00 [15,00; 16,00]	15 – 20
Протромбіновий індекс, %	100,00 [93,00; 100,00]	80 – 100
Активованій частковий тромбопластиновий час, с	27,00 [25,00; 28,00]	35 – 50
Загальний фібриноген, г/л	3,05 [2,40; 3,60]	2 – 4
Калій ⁺ , ммоль/л	4,47 [4,20; 4,80]	3,5 – 5,3
Натрій ⁺ , ммоль/л	144,00 [142,00; 145,00]	135 – 152
Кальцій іонізований, ммоль/л	2,14 [1,79; 2,34]	2,02 – 2,6
Хлор ⁻ , ммоль/л	107,00 [104,00; 108,00]	95 – 105

Медіана ШКФ в ОГ за MDRD становила 72,84 [60,80; 81,86] мл/хв/1,73м², за СКД-EPI 78,34 [64,87; 87,98] мл/хв/1,73м². Найчастіше ШКФ була незначно знижена ($67,57 \pm 4,44$ %), ніж нормальна ($21,62 \pm 3,90$ %) та помірно знижена ($10,81 \pm 2,95$ %, обидва $p < 0,05$). Показники загального аналізу сечі також не виходили за межі норми, хоча помірну лейкоцитурію виявлено у $33,87 \pm 6,01$ %. У $32,76 \pm 6,16$ % пацієнтів ОГ виявлено кристали солей у осаді сечі. Медіана альбуміну сечі становила 150,00 [80,00; 300,00] мг/л, креатиніну – 8,80 [8,80; 17,70] ммоль/л. Низький рівень МАУ (30 – 100 мг/л) було зафіксовано у $26,47 \pm 7,57$ % пацієнтів, помірний (101 – 200 мг/л) – у $41,18 \pm 8,44$ % та високий (201 – 300 мг/л) – $32,35 \pm 8,02$ % (обидва $p > 0,05$).

За даними УЗД органів черевної порожнини, дещо більшим за норму виявився розмір правої частки печінки (152,00 [145,00; 158,00] мм), при чому клінічно збільшена печінка була у $48,57 \pm 8,45$ % пацієнтів. Стоншеною була паренхіма обох нирок (по 16,00 [14,00; 18,00] мм, норма 20 – 23 мм). Конкременти жовчного міхура було виявлено у $42,86 \pm 13,23$ %, явища сладжу – у $44,44 \pm 11,71$ %, холецистектомія була проведена $26,32 \pm 10,10$ % пацієнтам.

Лікування пацієнтів ОГ проводилося згідно Наказу МОЗ України від 24.05.2012 р. №384 «Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при артеріальній гіпертензії», клінічних рекомендацій з артеріальної гіпертензії Європейського товариства гіпертензії (ESH)

та Європейського товариства кардіологів (ESC), настанови на засадах доказової медицини (Настанови 00069. Гіпертензія: обстеження та стартове лікування; 00514. Гіпотиреоз). Серед антигіпертензивних препаратів пацієнти найчастіше приймали інгібітори ангіотензин-перетворювального ферменту (еналаприл, лізіноприл, периндоприл, раміприл, $49,02 \pm 7,00$ %), діуретики (індапамід, гідрохлортіазид, верошпірон $19,61 \pm 5,56$ %), сартани (лозартан, валсартан $11,76 \pm 4,51$ %), бета-блокатори (бісопролол, небіволол $19,61 \pm 5,56$ %), блокатори кальцієвих каналів (амлодипін, ніфедипін $11,76 \pm 4,51$ %). Усі пацієнти для корекції гіпотиреозу отримували замісну терапію левотироксином ($150,00$ [$100,00$; $150,00$] мкг), $50 - 75$ мкг левотироксину приймали $14,63 \pm 3,90$ % пацієнтів, $100 - 150$ мкг $64,63 \pm 5,28$ %, $175 - 250$ мкг $20,73 \pm 4,48$ %. Також $15,69 \pm 5,09$ % пацієнтів приймали гіполіпідемічну терапію (статины), $7,84 \pm 3,76$ % антитромбоцитарні препарати (ацетилсаліцилова кислота), $35,29 \pm 6,69$ % метаболічну терапію (мілдронат, предуктал, тіотріазолін).

До групи контролю 1 (ГК1) включено 43 пацієнти з ГХ, ожирінням та збереженою функцією ЩЗ. Як і в основній групі, за гендерним складом переважали жінки ($76,74 \pm 6,44$ % проти $23,26 \pm 6,44$ %, $p < 0,05$). Медіана віку становила $61,00$ [$64,00$; $67,00$] років. Найбільше було пацієнтів середнього ($37,21 \pm 7,37$ %) та похилого віку ($46,51 \pm 7,61$ %). Тривалість ГХ у ГК1 коливалась від $5,0$ до $15,0$ років ($p_{\text{ОГ-ГК1}} > 0,05$). Пацієнти характеризувалися переважанням АГ 2 ($61,54 \pm 7,79$ %) ($p_{\text{ОГ-ГК1}} > 0,05$) та 3 ступенів ($33,33 \pm 7,55$ %) ($p_{\text{ОГ-ГК1}} < 0,05$), 1 ступінь діагностований у $5,13 \pm 3,53$ % ($p_{\text{ОГ-ГК1}} < 0,05$). Перша стадія ГХ встановлена у $9,09 \pm 5,00$ %, II – у $81,82 \pm 6,71$ %, III – у $9,09 \pm 5,00$ % пацієнтів. Найчастіше ССР був помірний ($43,75 \pm 8,77$ %) та високий ($50,00 \pm 8,84$ %). Надмірна маса тіла зустрічалася у $37,21 \pm 7,37$ %, ожиріння I ступеня – у $44,19 \pm 7,57$ %, а II та III ступенів – по $9,30 \pm 4,42$ % (усі $p_{\text{ОГ-ГК1}} > 0,05$). Тобто, ГК1 була тотожна ОГ, що робить їх порівняння коректним.

Групу контролю 2 (ГК2) становили 36 пацієнтів з гіпотиреозом та ожирінням без АГ віком $44,00$ [$40,00$; $52,50$] років ($p_{\text{ОГ-ГК2}} < 0,05$). Жінок було $94,44 \pm 3,82$ %, чоловіків $5,56 \pm 3,82$ % (обидва $p_{\text{ОГ-ГК2}} > 0,05$). Переважали пацієнти молодого ($47,22 \pm 8,32$ %) та середнього віку ($50,00 \pm 8,33$ %). Тривалість гіпотиреозу коливалась від

6,0 до 10,0 років ($p_{\text{ОГ-ГК2}} > 0,05$). У структурі причин гіпотиреозу в ГК2 переважав післяопераційний гіпотиреоз ($69,44 \pm 7,68 \%$), гіпотиреоз внаслідок автоімунного тиреоїдиту діагностовано у $27,78 \pm 7,47 \%$, гіпоплазією ЩЗ – у $2,78 \pm 2,74 \%$ (усі $p_{\text{ОГ-ГК2}} > 0,05$). Найчастіше маса тіла була надмірною ($77,78 \pm 6,93 \%$) ($p_{\text{ОГ-ГК2}} > 0,05$), ожиріння I ступеня зустрічалось у $19,44 \pm 6,59 \%$ ($p_{\text{ОГ-ГК2}} > 0,05$), II ступеня – у $2,77 \pm 2,74 \%$ ($p_{\text{ОГ-ГК2}} < 0,05$) пацієнтів. Тобто, ГК2 може слугувати коректною групою порівняння.

До групи контролю 3 (ГК3) включено 20 пацієнтів з ГХ, гіпотиреозом та нормальною масою тіла віком $54,00 [50,00; 62,50]$ років ($p_{\text{ОГ-ГК3}} > 0,05$). У групу входили тільки жінки ($p_{\text{ОГ-ГК3}} > 0,05$), частіше середнього ($50,00 \pm 11,18 \%$) та похилого ($25,00 \pm 9,68 \%$) віку (обидва $p_{\text{ОГ-ГК3}} > 0,05$). Тривалість ГХ у ГК3 коливалась від 5,0 до 10,0 років, як і в ОГ ($p_{\text{ОГ-ГК3}} > 0,05$). Частіше діагностовано 1 ступінь АГ ($56,00 \pm 10,95 \%$), рідше 2-й та 3-й ($35,00 \pm 10,67 \%$ та $5,00 \pm 4,87 \%$) (обидва $p_{\text{ОГ-ГК3}} > 0,05$). Також найчастішими були II стадія ГХ ($70,00 \pm 10,25 \%$) та помірний ССР ($80,00 \pm 8,94 \%$) (обидва $p_{\text{ОГ-ГК3}} > 0,05$). Тривалість гіпотиреозу коливалась від 4,5 до 9,0 років, переважали пацієнти з гіпотиреозом, зумовленим АІТ ($50,00 \pm 11,79 \%$), післяопераційний гіпотиреоз мали $38,89 \pm 11,49 \%$, на фоні гіпоплазії ЩЗ – $11,11 \pm 7,41 \%$ (усі $p_{\text{ОГ-ГК3}} > 0,05$). Тобто, ГК3 була співставна з ОГ, що забезпечує адекватність використання її для порівняння.

До групи контролю практично здорових (ГЗД) включено 20 осіб віком $44,00 [32,50; 53,00]$ років ($p_{\text{ОГ-ГЗД}} < 0,05$), переважно жінки ($85,00 \pm 7,98 \%$, $p_{\text{ОГ-ГЗД}} > 0,05$) з пограничною масою тіла ($25,10 [22,70; 28,16] \text{ кг/м}^2$).

РОЗДІЛ 3

ХАРАКТЕРИСТИКИ ГІПЕРТЕНЗІЇ ТА ГІПОТИРЕОЗУ ЗА УМОВ ОЖИРІННЯ

Перебіг ГХ за умов поєднання з гіпотиреозом та ожирінням змінюється внаслідок прямої та опосередкованої дії тиреоїдних гормонів на серце та судини, метаболічним розладам та адипоцитокіновому дисбалансу. Тому ми дослідили особливості АГ у пацієнтів ОГ (ГХ, гіпотиреоз та ожиріння) та порівняли їх з даними ГК1 (ГХ з ожирінням без гіпотиреозу) та ГК3 (ГХ, гіпотиреоз та нормальна маса тіла).

3.1 Особливості перебігу гіпертонічної хвороби при коморбідності з гіпотиреозом та ожирінням

Хоча групи не відрізнялися за тривалістю ГХ, рівні АТ в ОГ були нижчими (САТ 150,0 [140,0; 160,0] мм рт. ст., ДАТ 90,0 [90,0; 100,0] мм рт. ст., ПАТ 60,0 [50,0; 60,0] мм рт. ст.), ніж у ГК1 (САТ 170,0 [160,0; 180,0], ДАТ 100,0 [90,0; 100,0], ПАТ 70,0 [60,0; 80,0] мм рт. ст., усі $p < 0,05$) та аналогічними ГК3 (САТ 150,0 [140,0; 160,0], ДАТ 90,0 [85,0; 98,0], ПАТ 60,0 [55,0; 60,0] мм рт. ст., усі $p > 0,05$). Тобто, у пацієнтів ОГ рівні АТ були нижчими, ніж при ГХ та ожирінні (ГК1), що може бути пов'язане з гальмуванням основного обміну при гіпотиреозі або з замісною терапією левотироксином, який може викликати певне зниження АТ [141].

На відміну від ГК1, у пацієнтів ОГ САТ в межах 140 – 159 мм рт. ст. був істотно частіше ($60,77 \pm 4,28$ % проти $20,00 \pm 6,32$ %, $p < 0,05$), а вище 180 мм рт. ст. значно рідше ($2,31 \pm 1,32$ % проти $32,50 \pm 7,41$ %, $p < 0,05$) (табл. 3.1), з ГК3 відмінностей не виявлено. В основній групі ДАТ в межах 90 – 99 мм рт. ст. та 100 – 109 мм рт. ст. зустрічався з подібною частотою: $39,23 \pm 4,28$ % та $30,77 \pm 4,05$ %, тоді як > 110 мм рт. ст. – істотно рідше ($7,69 \pm 2,34$ %, обидва $p < 0,05$). Нормальний ДАТ виявили у $22,31 \pm 3,65$ % обстежених ОГ, що істотно частіше, ніж у ГК1 ($2,50 \pm 2,47$ %, $p < 0,05$), а частота ДАТ 100 – 109 мм рт. ст. була істотно рідшою, ніж у ГК1 ($30,77 \pm 4,05$ % проти $50,00 \pm 7,91$ %, $p < 0,05$). Порівняння з ГК3 показало, що в ОГ діастолічна

гіпертензія з ДАТ > 110 мм рт. ст. реєструвалася значно частіше ($7,69 \pm 2,34\%$ проти $0 \pm 0\%$, $p < 0,05$). Показник ПАТ в ОГ частіше був вище норми ($74,62 \pm 3,82\%$ проти $25,38 \pm 3,82\%$, $p < 0,05$), що не відрізнялося від пацієнтів ГК3. Нормальний рівень ПАТ в межах 30 – 50 мм рт. ст. в ОГ було виявлено значно частіше, ніж у ГК1 ($25,38 \pm 3,82\%$ проти $10,00 \pm 4,74\%$, $p < 0,05$), а ПАТ > 50 мм рт. ст. – рідше ($74,62 \pm 3,82\%$ проти $90,00 \pm 4,74\%$, $p < 0,05$). Тобто, за умов коморбідності ГХ з гіпотиреозом і ожирінням частіше фіксувалася м'яка гіпертензія і рідше важка.

Таблиця 3.1 – Частота виявлення різних показників артеріального тиску (% , $M \pm m$)

Артеріальний тиск, мм рт. ст.	Основна група	ГК1	ГК3
Систолічний тиск			
140 - 159	$60,77 \pm 4,28^{1,2,4}$	$20,00 \pm 6,32^{4,6}$	$60,00 \pm 10,95^7$
160 - 179	$36,92 \pm 4,23^{1,3}$	$47,50 \pm 7,90^6$	$40,00 \pm 10,95^8$
> 180	$2,31 \pm 1,32^{2,3,5}$	$32,50 \pm 7,41^5$	$0 \pm 0^{7,8}$
Діастолічний тиск			
< 90	$22,31 \pm 3,65^{9,10,13}$	$2,50 \pm 2,47^{13,14,20,21,22}$	$25,00 \pm 9,68^{14,25}$
90 - 99	$39,23 \pm 4,28^{9,11}$	$27,50 \pm 7,06^{20,23}$	$50,00 \pm 11,18^{26}$
100 - 109	$30,77 \pm 4,05^{12,19}$	$50,00 \pm 7,91^{15,19,21,23,24}$	$25,00 \pm 9,68^{15,27}$
> 110	$7,69 \pm 2,34^{10,11,12,17}$	$20,00 \pm 6,32^{16,22,24}$	$0 \pm 0^{16,17,25,26,27}$
Пульсовий тиск			
30 - 50	$25,38 \pm 3,82^{28,31}$	$10,00 \pm 4,74^{29,31}$	$25,00 \pm 9,68^{30}$
> 50	$74,62 \pm 3,82^{28,32}$	$90,00 \pm 4,74^{29,32}$	$75,00 \pm 9,68^{30}$

Примітка: ¹⁻³⁰ – $p < 0,05$

Серед ОГ I стадія ГХ була діагностована у $28,46 \pm 3,96\%$ пацієнтів, II стадія – у $71,54 \pm 3,96\%$. Порівняно з ГК1, I стадія ГХ зустрічалася істотно частіше ($28,46 \pm 3,96\%$ проти $9,09 \pm 5,00\%$, $p < 0,05$), а відмінностей від ГК3 не було (табл. 3.2).

Таблиця 3.2 – Частота різних ступенів та стадій артеріальної гіпертензії (% , $M \pm m$)

Ознака	Основна група	ГК1	ГК3
1	2	3	4

Продовження табл. 3.2

1		2	3	4
Ступінь гіпертензії	1	$58,46 \pm 4,32^{1,2,9}$	$5,13 \pm 3,53^{4,6,9,10}$	$60,00 \pm 10,95^{7,10}$
	2	$33,85 \pm 4,15^{1,3,11}$	$61,54 \pm 7,79^{4,5,11,12}$	$35,00 \pm 10,67^{8,12}$
	3	$7,69 \pm 2,34^{2,3,13}$	$33,33 \pm 7,55^{5,6,13,14}$	$5,00 \pm 4,87^{7,8,14}$
Стадія ГХ	I	$28,46 \pm 3,96^{1,2,9}$	$9,09 \pm 5,00^{4,9}$	$30,00 \pm 10,25^{6,7}$
	II	$71,54 \pm 3,96^{1,3}$	$81,82 \pm 6,71^{4,5}$	$70,00 \pm 10,25^{6,8}$
	III	$0 \pm 0^{2,3}$	$9,09 \pm 5,00^5$	$0 \pm 0^{7,8}$

Примітка: $^{1-14} - p < 0,05$

Серцево-судинний ризик (ССР) істотно частіше був помірним ($76,15 \pm 3,74 \%$), ніж низьким ($19,23 \pm 3,46 \%$, $p < 0,05$) чи високим ($4,61 \pm 1,84 \%$, $p < 0,05$). При порівнянні з ГК1 низький та помірний ССР були істотно частішими ($19,23 \pm 3,46 \%$ проти 0% та $76,15 \pm 3,74 \%$ проти $43,75 \pm 8,77 \%$, обидва $p < 0,05$), тоді як високий зустрічався рідше та був переважним при ГХ та ожирінні (ГК1), ймовірно, за рахунок вищих показників АТ та частіших факторів ризику ($4,61 \pm 1,84 \%$ проти $50,00 \pm 8,84 \%$, $p < 0,05$) (табл. 3.3).

Таблиця 3.3 – Частота різного серцево-судинного ризику в обстежених хворих (%; $M \pm m$)

Серцево-судинний ризик	Основна група	ГК1	ГК3
Низький	$19,23 \pm 3,46^{1,2,3,16}$	$0 \pm 0^{7,8,9,16}$	$15,00 \pm 7,98^{12,14}$
Помірний	$76,15 \pm 3,74^{1,4,5,17}$	$43,75 \pm 8,77^{7,10,6,17}$	$80,00 \pm 8,94^{12,13,15}$
Високий	$4,61 \pm 1,84^{2,4,6,18}$	$50,00 \pm 8,84^{8,11,18}$	$5,00 \pm 4,87^{13}$
Дуже високий	$0 \pm 0^{3,5,6}$	$6,25 \pm 4,28^{9,10,11}$	$0 \pm 0^{14,15}$

Примітка: $^{1-18} - p < 0,05$

Ми дослідили кореляційні зв'язки характеристик АГ у пацієнтів ОГ. Встановили, що довша тривалість ГХ у пацієнтів з гіпотиреозом та ожирінням

асоціювалася зі старшим віком ($\tau = 0,29$; $p = 0,012$), схильністю до тахікардії (за ЧСС: $\tau = 0,32$; $p = 0,008$) та погіршенням стану печінки (за АЛТ: $\tau = 0,40$; $p = 0,009$), нижчим вольтажем ЕКГ ($\tau = -0,52$; $p = 0,007$) (табл. 3.4).

Таблиця 3.4 – Істотні кореляційні зв'язки характеристик артеріальної гіпертензії в основній групі

Друга складова зв'язку	τ	p
1	2	3
Тривалість ГХ		
Вік	0,29	0,012
ЧСС	0,32	0,008
АЛТ	0,40	0,009
Епітелій осаду сечі	0,33	0,020
Розмір хвоста підшлункової залози	-0,51	0,056
Ступінь артеріальної гіпертензії		
Вік	0,15	0,010
Натрій сироватки	0,38	0,011
Фракція викиду	-0,28	0,049
Довжина жовчного міхура	0,53	0,024
Ширина жовчного міхура	0,66	0,005
Стадія гіпертонічної хвороби		
Тривалість гіпотиреозу	0,14	0,036
Тривалість ГХ	0,32	0,006
Тимолова проба	0,25	0,014
Розмір лівого передсердя	0,54	< 0,001
Товщина задньої стінки ЛШ	0,30	0,043
Ширина лівої нирки	0,28	0,042
Серцево-судинний ризик		
Тривалість ГХ	0,23	0,045
Вік	0,13	0,23
ПАТ	0,14	0,018
Лейкоцити осаду сечі	0,18	0,035
Довжина жовчного міхура	0,46	0,049
Ширина жовчного міхура	0,54	0,020
САТ		
Вік	0,22	<0,001
Зріст	-0,13	0,034
ФК ХСН	0,36	<0,001
АСТ	0,21	0,003
Калій сироватки	0,21	0,044

Продовження табл. 3.4

1	2	3
Розмір лівої частки печінки	0,25	0,032
Товщина паренхіми правої нирки	-0,31	0,022
Ширина жовчного міхура	0,60	0,010
ДАТ		
Вік	0,17	0,004
АСТ	0,16	0,018
АЧТЧ	0,35	0,048
Ширина лівої нирки	0,31	0,025
ПАТ		
Тривалість ГХ	0,24	0,041
Білок сечі	0,17	0,043
Лейкоцити осаду сечі	0,22	0,012
Розмір лівої частки печінки	0,23	0,046
Діаметр ворітної вени	-0,34	0,017
Товщина паренхіми правої нирки	-0,37	0,007
Товщина паренхіми лівої нирки	-0,27	0,049

Вищий ступінь АГ в ОГ був за умов старшого віку ($\tau = 0,15$; $p = 0,010$), більших вмісту натрію сироватки ($\tau = 0,38$; $p = 0,011$) та розмірів жовчного міхура (довжина: $\tau = 0,53$; $p = 0,024$, ширина: $\tau = 0,66$; $p = 0,025$). Стадія ГХ корелювала не тільки з тривалістю ГХ ($\tau = 0,32$; $p = 0,006$) та віком пацієнтів ($\tau = 0,25$; $p < 0,001$), а й з тимоловою пробою ($\tau = 0,25$; $p = 0,014$). Зростання серцево-судинного ризику спостерігалось за умов більшої тривалості ГХ ($\tau = 0,23$; $p = 0,045$) та старшого віку ($\tau = 0,13$; $p = 0,023$), погіршення функції нирок (лейкоцити осаду сечі: $\tau = 0,18$; $p = 0,035$) та розтягнення жовчного міхура (довжина: $\tau = 0,46$; $p = 0,049$, ширина: $\tau = 0,54$; $p = 0,020$).

Прямі кореляційні зв'язки САТ та ДАТ встановлено з віком пацієнтів ($\tau = 0,22$; $p < 0,001$ та $\tau = 0,17$; $p = 0,004$) та показником цитолізу АСТ ($\tau = 0,21$; $p = 0,003$ та $\tau = 0,16$; $p = 0,018$). Окрім того, систолічна гіпертензія в ОГ асоціювалася з гіперкаліємією ($\tau = 0,21$; $p = 0,044$), погіршенням стану нирок (за лейкоцитами сечі: $\tau = 0,25$; $p = 0,032$, товщиною паренхіми правої нирки: $\tau = -0,31$; $p = 0,022$) та збільшенням печінки (ліва частка: $\tau = 0,25$; $p = 0,032$). ДАТ в ОГ корелював з

активованим частковим тромбопластиновим часом (АЧТЧ: $\tau = 0,35$; $p = 0,048$) та шириною лівої нирки ($\tau = 0,31$; $p = 0,025$).

Ми виявили прямі кореляції ПАТ з тривалістю ГХ ($\tau = 0,24$; $p = 0,041$) та серцево-судинним ризиком ($\tau = 0,14$; $p = 0,030$). Зростання ПАТ також асоціювалось з погіршенням стану нирок, на що вказували зв'язки з рівнем протеїнурії ($\tau = 0,17$; $p = 0,043$), лейкоцитами осаду сечі ($\tau = 0,22$; $p = 0,012$), товщиною паренхіми обох нирок (правої: $\tau = -0,37$; $p = 0,007$, лівої: $\tau = -0,27$; $p = 0,049$).

Основні показники ЕКГ у пацієнтів ОГ не виходили за межі норми. При порівнянні з групами контролю ми встановили, що тривалість коригованого інтервалу QTc була істотно меншою, ніж у ГК1 (393,82 [360,00; 447,21] мс проти 421,27 [404,54; 465,40] мс, $p < 0,05$), висота зубця R в aVL, яка більше 12 мм є ознакою гіпертрофії ЛШ, дійсно була істотно вищою в ОГ, ніж у ГК2 (6,00 [4,00; 8,00] мм проти 2,00 [2,00; 3,00] мм, $p < 0,05$) (табл. 3.5). Інших відмінностей не спостерігалось.

Таблиця 3.5 – Показники ЕКГ у групах пацієнтів

Показник ЕКГ	Основна група	ГК1	ГК2	ГК3	Норма
1	2	3	4	5	6
ЧСС, уд/хв	70,00 [60,00; 80,00]	80,00 [74,00; 88,00]	60,00 [60,00; 64,00]	67,00 [59,00; 77,50]	60-90/хв
Тривалість інтервалу PQ, с	0,18 [0,16; 0,20]	0,18 [0,17; 0,20]	0,18 [0,16; 0,18]	0,17 [0,14; 0,20]	0,12-0,2 с
Тривалість інтервалу QRS, с	0,08 [0,08; 0,10]	0,08 [0,06; 0,08]	0,09 [0,08; 0,10]	0,08 [0,06; 0,08]	0,06-0,1 с
Тривалість інтервалу QT, с	0,36 [0,36; 0,40]	0,38 [0,34; 0,40]	0,36 [0,35; 0,38]	0,36 [0,33; 0,38]	0,38-0,42 с
Тривалість інтервалу QTc, мс	393,82 [360,00; 447,21] ¹	421,27 [404,54; 465,40] ¹	363,56 [355,36; 393,70]	382,51 [350,84; 420,27]	ж.320-450 мс ч.320-430 мс
R ₁ +R ₂ +R ₃ , мм	16,00 [11,00; 20,00]	15,00 [11,00; 21,00]	20,00 [14,50; 25,00]	17,50 [12,00; 24,00]	15-22 мм
Висота зубця R в aVL, мм	6,00 [4,00; 8,00] ²	5,00 [4,00; 8,00]	2,00 [2,00; 3,00] ²	4,00 [2,00; 5,00]	< 12 мм

Продовження табл. 3.5

1	2	3	4	5	6
Індекс Корнелла, мм	12,00 [9,00; 18,00]	13,00 [9,00; 19,00]	10,00 [7,00; 11,00]	10,00 [9,00; 19,00]	ж. < 20 мм ч. < 28 мм
Індекс Соколова, мм	21,00 [14,00; 24,00]	20,00 [13,00; 25,00]	22,00 [18,50; 27,00]	16,50 [10,00; 22,00]	< 35 мм

Примітка: ¹⁻² – $p < 0,05$

За кореляційним аналізом, зростання ЧСС асоціювалося з довшою тривалістю ГХ ($\tau = 0,32$; $p = 0,008$) та меншим значенням тимолової проби ($\tau = -0,30$; $p = 0,040$). Вольтажність ЕКГ, яка визначається сумою висоти зубців R у стандартних відведеннях і є непрямою ознакою скоротливості міокарда, також знижувалася при довшій тривалості ГХ ($\tau = -0,45$; $p = 0,020$). Ми встановили кореляції тривалості інтервалу PQ з рівнями альбуміну ($\tau = 0,64$; $p = 0,006$) та калію крові ($\tau = 0,38$; $p = 0,018$). Сповільнення внутрішлуночкової провідності (QRS) асоціювалося з цитолізмом (за АСТ: $\tau = 0,32$; $p = 0,005$), погіршенням функції нирок (за питомою вагою сечі: $\tau = -0,29$; $p = 0,010$ та кількістю епітелію в осаді: $\tau = -0,22$; $p = 0,038$). Інтервал QT асоціювався з серцево-судинним ризиком ($\tau = -0,22$; $p = 0,025$), а коригований QTс – з ДАТ ($\tau = -0,21$; $p = 0,047$), розмірами нирок (товщина паренхіми правої нирки: $\tau = -0,50$; $p = 0,035$, лівої: $\tau = -0,45$; $p = 0,011$). Індекс Корнелла прямо корелював зі стадією ГХ ($\tau = 0,70$; $p = 0,005$), альбуміном крові ($\tau = 0,84$; $p = 0,040$) та тимоловою пробою ($\tau = 0,41$; $p = 0,052$), тоді як кореляції індексу Соколова-Лайона з тривалістю ГХ, віком пацієнтів та рівнем калію крові були оберненими (табл. 3.6).

Таблиця 3.6 – Істотні кореляційні зв'язки даних ЕКГ в основній групі

Друга складова зв'язку	τ	p
1	2	3
ЧСС		
Тривалість ГХ	0,32	0,008
Тимолова проба	-0,30	0,040
Епітелій осаду сечі	0,32	0,001
Розмір лівої частки печінки	0,39	0,002

Продовження табл. 3.6

1	2	3
$R_1+R_2+R_3$		
Тривалість ГХ	-0,45	0,020
Тривалість інтервалу PQ		
Альбумін крові	0,64	0,006
Калій сироватки	0,38	0,018
Індекс Корнелла	0,27	0,045
Довжина правої нирки	-0,41	0,014
Тривалість інтервалу QRS		
Тривалість гіпотиреозу	0,28	0,016
АСТ	0,32	0,005
Питома вага сечі	-0,29	0,010
Епітелій осаду сечі	-0,22	0,038
Товщина паренхіми лівої нирки	-0,34	0,043
Тривалість інтервалу QT		
Серцево-судинний ризик	-0,22	0,025
АЛТ	0,28	0,014
Питома вага сечі	-0,27	0,016
Лейкоцити осаду сечі	-0,24	0,026
Товщина паренхіми правої нирки	-0,52	0,002
Тривалість інтервалу QTc		
ДАТ	-0,21	0,047
АЛТ	0,27	0,027
Товщина паренхіми правої нирки	-0,50	0,005
Товщина паренхіми лівої нирки	-0,45	0,011
Зубець R в aVL		
Стадія ГХ	0,42	0,015
Серцево-судинний ризик	0,36	0,036
ФК ХСН	0,35	0,042
Тимолова проба	0,70	0,005
Натрій сироватки	0,78	0,014
Індекс Корнелла		
Стадія ГХ	0,70	0,005
Альбумін крові	0,84	0,040
Тимолова проба	0,41	0,052
Лейкоцити осаду сечі	-0,33	0,027
Індекс Соколова-Лайона		
Тривалість ГХ	-0,38	0,047
Вік	-0,37	0,006
Калій сироватки	-0,50	0,060
Розмір хвоста підшлункової залози	0,52	0,026

Усі показники ЕхоКГ знаходилися в межах норми, окрім ММЛШ (176,00 [147,00; 228,00] г), яка була більшою. На відміну від пацієнтів без гіпотиреозу, в ОГ були істотно меншими розміри МШП, ЗСЛШ та відносна товщина стінок ЛШ (табл. 3.7). Істотних відмінностей з ГК2 та ГК3 не було встановлено. Припускаємо, що кращі показники структурного стану серця можуть бути пов'язані з м'якшим характером артеріальної гіпертензії, описаним раніше.

Таблиця 3.7 – Показники ехокардіографічного обстеження пацієнтів

Ознака, одиниці	Основна група	ГК1	ГК2	ГК3	Норма
Правий шлуночок, см	2,15 [2,00; 2,40]	2,17 [1,85; 2,30]	2,15 [1,95; 2,30]	2,10 [1,80; 2,30]	0,9-2,6
Ліве передсердя, см	3,70 [3,35; 4,05]	4,00 [3,50; 4,10]	3,45 [3,10; 3,80]	3,20 [3,00; 3,60]	1,9-4,0
Аорта, см	3,20 [3,00; 3,40]	3,05 [2,75; 3,50]	2,90 [2,80; 3,10]	3,10 [2,90; 3,20]	2,0-3,7
Міжшлуночкова перетинка, см	1,10 [1,00; 1,20] ¹	1,20 [1,10; 1,30] ¹	1,00 [0,95; 1,30]	1,00 [0,90; 1,10]	0,6-1,1
Товщина задньої стінки ЛШ, см	1,10 [1,00; 1,15] ²	1,20 [1,10; 1,26] ²	0,95 [0,90; 1,25]	1,00 [0,90; 1,10]	0,6-1,1
Фракція викиду лівого шлуночка (ФВ), %	64,00 [60,00; 65,00]	65,00 [63,00; 65,00]	64,00 [63,00; 64,00]	60,00 [60,00; 61,00]	> 55
Кінцеводіастолічний розмір ЛШ, см	4,65 [4,40; 5,10]	4,70 [4,60; 4,85]	4,55 [4,25; 4,75]	4,60 [4,50; 4,80]	3,5-5,7
Маса міокарда лівого шлуночка, г	176,00 [147,00; 228,00]	212,71 [191,36; 235,06]	157,86 [156,46; 203,09]	148,00 [143,00; 156,00]	ж.: 67-162 ч.: 88-224
Індекс маси міокарда лівого шлуночка, г/м ²	95,00 [82,00; 115,00]	102,03 [95,42; 115,38]	88,02 [83,83; 112,96]	93,00 [91,00; 100,00]	ж.: 43-95 ч.: 49-115
Відносна товщина стінки лівого шлуночка	0,43 [0,41; 0,48] ³	0,50 [0,47; 0,56] ³	0,43 [0,39; 0,60]	0,41 [0,40; 0,43]	≤ 0,45

Примітка: ¹⁻³ – $p < 0,05$

Ми проаналізували частоту змін показників ЕхоКГ та виявили, що у пацієнтів ОГ частіше вони були в межах норми, крім ММЛШ та ВТСЛШ (табл. 3.8), що вимагає оцінки типів ремоделювання.

Таблиця 3.8 – Частота нормальних значень та відхилень від норми показників ЕхоКГ в основній групі (% , $M \pm m$)

Показник	Нормальні значення	Вище норми	p
Правий шлуночок	$91,67 \pm 5,64$	$8,33 \pm 5,64$	$< 0,05$
Ліве передсердя	$75,00 \pm 8,84$	$25,00 \pm 8,84$	$< 0,05$
Діаметр кореня аорти	$95,65 \pm 4,25$	$4,35 \pm 4,25$	$< 0,05$
Міжшлуночкова перетинка	$66,67 \pm 9,62$	$33,33 \pm 9,62$	$< 0,05$
Товщина задньої стінки лівого шлуночка	$75,00 \pm 8,84$	$25,00 \pm 8,84$	$< 0,05$
Фракція викиду лівого шлуночка	$92,00 \pm 5,43$	$8,00 \pm 5,43$	$< 0,05$
Кінцеводіастолічний розмір лівого шлуночка	$91,67 \pm 5,64$	$8,33 \pm 5,64$	$< 0,05$
Маса міокарда лівого шлуночка	$39,13 \pm 10,18$	$60,87 \pm 10,18$	$> 0,05$
Індекс маси міокарда лівого шлуночка	$52,17 \pm 10,42$	$47,83 \pm 10,42$	$> 0,05$
Відносна товщина стінки лівого шлуночка	$43,48 \pm 10,34$	$56,52 \pm 10,34$	$> 0,05$

Порівнявши частоту відхилень від норми з контролем, ми встановили, що в ОГ істотно рідше, ніж у ГК1, зустрічалися дилатація лівого передсердя ($25,00 \pm 8,84$ % проти $45,00 \pm 11,12$ %, $p < 0,05$) і потовщення МШП ($33,33 \pm 9,62$ % проти $65,00 \pm 10,66$ %, $p < 0,05$), ЗСЛШ ($25,00 \pm 8,84$ % проти $65,00 \pm 10,66$ %, $p < 0,05$) та відносного значення стінки ЛШ ($56,52 \pm 10,34$ % проти $95,00 \pm 4,87$ %, $p < 0,05$) (табл. 3.9).

Таблиця 3.9 – Частота відхилення від норми показників ЕхоКГ по групах (% , $M \pm m$)

Показник	Основна група	ГК1	ГК2	ГК3
1	2	3	4	5

Продовження табл. 3.9

1	2	3	4	5
Правий шлуночок	$8,33 \pm 5,64$	$15,00 \pm 7,98$	0 ± 0	0 ± 0
Ліве передсердя	$25,00 \pm 8,84^1$	$45,00 \pm 11,12^1$	0 ± 0	0 ± 0
Діаметр кореня аорти	$4,35 \pm 4,25$	$10,00 \pm 6,71$	0 ± 0	$20,00 \pm 17,89$
Міжшлуночкова перетинка	$33,33 \pm 9,62^2$	$65,00 \pm 10,66^2$	$25,00 \pm 21,65$	$40,00 \pm 21,91$
Товщина задньої стінки ЛШ	$25,00 \pm 8,84^3$	$65,00 \pm 10,66^3$	$25,00 \pm 21,65$	0 ± 0
Фракція викиду ЛШ	$8,00 \pm 5,43$	0 ± 0	0 ± 0	0 ± 0
Кінцеводіастолічний розмір ЛШ	$8,33 \pm 5,64$	0 ± 0	0 ± 0	0 ± 0
Маса міокарда ЛШ	$60,87 \pm 10,18$	$80,00 \pm 8,94$	$25,00 \pm 21,65$	$20,00 \pm 17,89$
Індекс маси міокарда ЛШ	$47,83 \pm 10,42$	$65,00 \pm 10,66$	$25,00 \pm 21,65$	$40,00 \pm 21,91$
Відносна товщина стінки ЛШ	$56,52 \pm 10,34^4$	$95,00 \pm 4,87^4$	$50,00 \pm 25,00$	$40,00 \pm 21,91$

Примітка: $^{1-4} - p < 0,05$

Визначення частоти виявлення різних типів ремоделювання ЛШ показало, що в ОГ вона була приблизно однаковою (табл. 3.10). На відміну від ГК1, істотно рідше зустрічалася концентрична гіпертрофія ($26,09 \pm 9,16$ % проти $65,00 \pm 10,67$ %, $p < 0,05$) та частіше нормальна геометрія ЛШ ($17,39 \pm 7,90$ % проти 0 ± 0 %, $p < 0,05$) та ексцентрична гіпертрофія ($26,09 \pm 9,16$ % проти $5,00 \pm 4,87$ %, $p < 0,05$). В ОГ ексцентрична гіпертрофія зустрічалася також істотно частіше, ніж у ГК2, де вона взагалі не реєструвалася ($26,09 \pm 9,16$ % проти 0 ± 0 %, $p < 0,05$).

Таблиця 3.10 – Частота виявлення різних типів ремоделювання ЛШ (%), $M \pm m$

Типи ремоделювання	Основна група	ГК1	ГК2	ГК3
1	2	3	4	5
Нормальна геометрія	$17,39 \pm 7,90^2$	0 ± 0^2	$50,00 \pm 25,00$	$40,00 \pm 21,91$
Концентричне ремоделювання	$30,43 \pm 9,59$	$30,00 \pm 10,25$	$25,00 \pm 21,65$	$20,00 \pm 17,89$

Продовження табл. 3.11

1	2	3	4	5
Концентрична гіпертрофія	$26,09 \pm 9,16^1$	$65,00 \pm 10,67^1$	$25,00 \pm 21,65$	$20,00 \pm 17,89$
Ексцентрична гіпертрофія	$26,09 \pm 9,16^{3,4}$	$5,00 \pm 4,87^3$	0 ± 0^4	$20,00 \pm 17,89$

Примітка: ¹⁻⁴ – $p < 0,05$

Ми встановили, що розмір правого шлуночка корелював з рівнями загального білка ($\tau = 0,43$; $p = 0,039$) та натрію ($\tau = 0,80$; $p = 0,050$) крові, діаметром ворітної вени ($\tau = 0,59$; $p = 0,042$) та ШКФ за Cockcroft-Goult ($\tau = -0,30$; $p = 0,043$) (табл. 3.11). Збільшення розмірів лівого передсердя асоціювалося з вищими стадією ГХ ($\tau = 0,54$; $p < 0,001$) та ФК ХСН ($\tau = 0,33$; $p = 0,024$), з більшим ДАТ ($\tau = 0,32$; $p = 0,029$), а збільшення діаметру кореня аорти – з вкороченням інтервалів QRS ($\tau = -0,55$; $p = 0,026$) та QT ($\tau = -0,60$; $p = 0,016$). Пряма кореляція товщини МШП встановлена з рівнем загального білірубіну ($\tau = 0,47$; $p = 0,027$), а обернена – з протеїнурією ($\tau = -0,47$; $p = 0,024$) та тривалістю інтервалу QT ($\tau = -0,66$; $p = 0,008$). Виявили істотні зв'язки товщини ЗСЛШ зі стадіями ГХ ($\tau = 0,30$; $p = 0,043$) та ФК ХСН ($\tau = 0,33$; $p = 0,025$). Зростання КДРЛШ в основній групі корелювало зі зростанням показників АТ (САТ: $\tau = 0,35$; $p = 0,018$, ДАТ: $\tau = 0,29$; $p = 0,044$). Зниження фракції викиду істотно асоціювалося з вищим ступенем АГ ($\tau = -0,28$; $p = 0,049$), ФК ХСН ($\tau = -0,41$; $p = 0,004$), вкороченням інтервалу QTc ($\tau = 0,52$; $p = 0,035$), розширенням ворітної вени ($\tau = -0,53$; $p = 0,048$). Індекс маси міокарда ЛШ корелював з віком пацієнтів ($\tau = 0,37$; $p = 0,013$), ФК ХСН ($\tau = 0,34$; $p = 0,021$), рівнем білка сечі ($\tau = -0,49$; $p = 0,028$) та тривалістю інтервалу QT ($\tau = -0,56$; $p = 0,034$).

Таблиця 3.11 – Кореляційні зв'язки даних ЕхоКГ в основній групі

Друга складова зв'язку	τ	p
1	2	3
Правий шлуночок		
Загальний білок крові	0,43	0,039
Натрій сироватки	0,80	0,050
ШКФ за Cockcroft-Goult	-0,30	0,043

Продовження табл. 3.11

1	2	3
Ворітна вена, діаметр	0,59	0,042
Ліве передсердя		
ДАТ	0,32	0,029
Стадія ГХ	0,54	< 0,001
ФК ХСН	0,33	0,024
Розмір тіла підшлункової залози	0,73	0,039
Діаметр кореня аорти		
Маса тіла	0,35	0,019
Білок сечі	-0,41	0,050
Тривалість інтервалу QRS	-0,55	0,026
Тривалість інтервалу QT	-0,60	0,016
Міжшлуночкова перетинка		
Загальний білірубін	0,47	0,027
Білок сечі	-0,47	0,024
Тривалість інтервалу QT	-0,66	0,008
Задня стінка лівого шлуночка		
Стадія ГХ	0,30	0,043
ФК ХСН	0,33	0,025
Фракція викиду		
Ступінь АГ	-0,28	0,049
ФК ХСН	-0,41	0,004
Тривалість інтервалу QTc	0,52	0,035
Ворітна вена, діаметр	-0,53	0,048
Кінцеводіастолічний розмір лівого шлуночка		
САТ	0,35	0,018
ДАТ	0,29	0,044
Товщина паренхіми лівої нирки	0,60	0,038
Індекс маси міокарда лівого шлуночка		
Вік	0,37	0,013
ФК ХСН	0,34	0,021
Білок сечі	-0,49	0,028
Тривалість інтервалу QT	-0,56	0,034
Відносна товщина стінки лівого шлуночка		
САТ	-0,32	0,035
Ступінь АГ	-0,33	0,027
Натрій сироватки	-0,80	0,050

3.2 Характеристики гіпотиреозу за умов поєднання з гіпертонічною хворобою та ожирінням

Тривалість гіпотиреозу у пацієнтів ОГ становила 9,0 [5,0; 12,0] років, у ГК2 з гіпотиреозом та ожирінням – 6,0 [3,0; 10,0] років ($p_{\text{ОГ-ГК2}} > 0,05$), у ГК3 з ГХ, гіпотиреозом та нормальною масою тіла – 7,0 [4,5; 9,0] років ($p_{\text{ОГ-ГК3}} > 0,05$). Серед причин гіпотиреозу в ОГ післяопераційний генез та зумовлений автоімунним тиреоїдитом зустрічалися з подібною частотою, рідше гіпотиреоз був зумовлений гіпоплазією ЩЗ (табл. 3.12).

Таблиця 3.12 – Частота причин гіпотиреозу в обстежених хворих (% , $M \pm m$)

Причина гіпотиреозу	Основна група	ГК2	ГК3
Післяопераційний	$50,93 \pm 4,81^{1,3}$	$69,44 \pm 7,68^1$	$38,89 \pm 11,49$
Зумовлений автоімунним тиреоїдитом	$40,74 \pm 4,73^2$	$27,78 \pm 7,47$	$50,00 \pm 11,79$
Гіпоплазія ЩЗ	$8,33 \pm 2,66^{2,3}$	$2,78 \pm 2,74$	$11,11 \pm 7,41$

Примітка: $^{1-3} - p < 0,05$

За рівнем ТТГ в ОГ гіпотиреоз істотно частіше був компенсованим, ніж субкомпенсованим ($39,83 \pm 4,51$ % проти $27,12 \pm 4,09$ %, $p < 0,05$) (табл. 3.13). За умов компенсації гіпотиреозу істотно нижчою була ЧСС ($68,0$ [60,0; 75,0] проти $79,0$ [69,0; 82,5] уд/хв, $p < 0,05$) та меншою підшлункова залоза (тіло: $13,0$ [10,0; 14,00] проти $18,0$ [15,1; 19,0] см, $p < 0,05$), ніж при субкомпенсації, яка, своєю чергою, відрізнялась від декомпенсації істотно нижчим протромбіновим індексом ($91,0$ [86,0; 93,0] проти $100,0$ [99,0; 101,0] %, $p < 0,05$). При порівнянні з групами контролю виявилось, що в ОГ компенсований гіпотиреоз зустрічався частіше, ніж в аналогічних хворих без ГХ (ГК2) ($39,83 \pm 4,51$ % проти $17,14 \pm 6,37$ %, $p < 0,05$).

Таблиця 3.13 – Частота ступенів компенсації гіпотиреозу по групах (% , $M \pm m$)

Ступінь компенсації	Основна група	ГК2	ГК3
1	2	3	4
Компенсований	$39,83 \pm 4,51^{1,2}$	$17,44 \pm 6,37^2$	$25,00 \pm 9,68$

Продовження табл. 3.13

1	2	3	4
Субкомпенсований	27,12 ± 4,09 ¹	40,00 ± 8,28	30,00 ± 10,25
Некомпенсований	33,05 ± 4,33	42,86 ± 8,36	45,00 ± 11,12

Примітка: ¹⁻² – $p < 0,05$

Цілком очікувано у пацієнтів усіх груп (ОГ, ГК2, ГК3) значення ТТГ були вищими, ніж у практично здорових осіб, а гормонів ЩЗ – нижчими (табл. 3.14). В ОГ функція ЩЗ була краще компенсована, ніж у пацієнтів ГК2 без гіпертонії, про що свідчать істотно вищі рівні вільних Т₃ (3,46 [2,74; 4,06] проти 2,08 [1,45; 3,06] пмоль/л) та Т₄ (1,36 [0,88; 7,10] проти 0,91 [0,29; 1,15] пмоль/л), а також ІТІ (2,00 [0,53; 3,52] проти 0,11 [0,07; 0,28]) та нижчі відношення ТТГ/вТ₃ (1,27 [0,67; 3,33] проти 7,66 [7,26; 16,30]) та ТТГ/вТ₄ (2,36 [0,68; 1,47] проти 14,32 [12,87; 162,00]), усі $p < 0,05$. Від значень ГК3 без ожиріння відмінностей не знайдено.

Таблиця 3.14 – Показники стану гіпофізарно-тиреоїдної системи по групах

Показник	Основна група	ГК2	ГК3	Здорові
Тиреотропний гормон гіпофіза (ТТГ), мМо/мл	5,94 [2,60; 12,36] ⁶	9,45 [4,80; 14,25]	7,82 [3,45; 16,49]	1,81 [1,51; 2,89] ⁶
Вільний трийодтиронін (вТ ₃), пмоль/л	3,46 [2,74; 4,06] ²	2,08 [1,45; 3,06] ²	3,16 [1,93; 3,71]	3,66 [3,7; 4,05]
Вільний тироксин (вТ ₄), пмоль/л	1,36 [0,88; 7,10] ^{1,7}	0,91 [0,29; 1,15] ¹	3,60 [1,46; 6,45]	7,93 [7,02; 9,18] ⁷
Відношення ТТГ/вТ ₃	1,27 [0,67; 3,33] ^{3,8}	7,66 [7,26; 16,30] ³	1,60 [0,82; 4,44]	0,57 [0,44; 0,67] ⁸
Відношення ТТГ/вТ ₄	2,36 [0,68; 1,47] ^{4,9}	14,32 [12,87; 162,00] ⁴	0,85 [0,29; 5,17]	0,26 [0,16; 0,39] ⁹
Індекс біологічної конверсії (ІБК)	0,87 [0,34; 256] ¹⁰	0,25 [0,03; 0,53]	1,27 [0,86; 1,53]	2,19 [1,96; 2,51] ¹⁰
Інтегрований тиреоїдний індекс (ІТІ)	2,00 [0,53; 3,52] ^{5,11}	0,11 [0,07; 0,28] ⁵	1,42 [0,42; 4,64]	5,57 [4,06; 8,50] ¹¹

Примітка: ¹⁻¹¹ – $p < 0,05$

Ми оцінили розміри ЩЗ згідно даних ультразвукового обстеження та не виявили істотних відмінностей між групами. Загальний об'єм ЩЗ в ОГ становив 9,60 [4,46; 19,80] см³, об'єм правої частки 4,40 [1,43; 6,82] см³, лівої – 4,70 [1,43; 7,20] см³, перешийка 3,00 [2,30; 5,50] см³.

Кореляційний аналіз показав, що в ОГ збільшення тривалості гіпотиреозу асоціювалося зі зростанням стадії ГХ ($\tau = 0,14$; $p = 0,036$), подовженням інтервалу QRS ($\tau = 0,28$; $p = 0,015$) та більшими розмірами ЩЗ, що, скоріш за все, стосувалося передусім пацієнтів з автоімунним тиреоїдитом (з об'ємом правої частки ЩЗ: $\tau = 0,37$; $p = 0,021$, лівої: $\tau = 0,37$; $p = 0,011$). Необхідність підвищувати дозу замісної терапії виникала при довшій тривалості гіпотиреозу ($\tau = 0,15$; $p = 0,043$) та в осіб молодшого віку ($\tau = -0,21$; $p = 0,004$). Встановлено кореляційні зв'язки дози левотироксину з ЧСС ($\tau = -0,19$; $p = 0,030$), рівнем вільного Т₃ ($\tau = -0,43$; $p = 0,016$), АЧТЧ ($\tau = -0,50$; $p = 0,032$), кількістю загального білірубіну ($\tau = -0,28$; $p = 0,033$), іонізованого кальцію сироватки ($\tau = 0,21$; $p = 0,038$) та розміром печінки (ліва частка: $\tau = -0,35$; $p = 0,013$) (табл. 3.15).

Таблиця 3.15 – Істотні кореляційні зв'язки тривалості гіпотиреозу та дози левотироксину в основній групі

Друга складова зв'язку	τ	p
1	2	3
Тривалість гіпотиреозу		
Вік	0,23	0,001
Стадія ГХ	0,14	0,036
ЧСС	-0,19	0,030
Тривалість інтервалу QRS	0,28	0,015
Об'єм правої частки ЩЗ	0,37	0,021
Об'єм лівої частки ЩЗ	0,37	0,011
Доза левотироксину		
Тривалість гіпотиреозу	0,15	0,043
Вік	-0,21	0,004
ЧСС	-0,19	0,030
Загальний білірубін	-0,28	0,033
Вільний Т ₃	-0,43	0,016
Рівень іонізованого кальцію	0,21	0,038
АЧТЧ	-0,50	0,032

Продовження табл. 3.15

1	2	3
Розмір лівої частки печінки	-0,35	0,013
Ширина правої нирки	0,43	0,005

Зростання рівня ТТГ асоціювалося зі схильністю до тромбоутворення (за АЧТЧ: $\tau = -0,45$; $p = 0,022$), зростанням кількості епітелію в осаді сечі ($\tau = 0,18$; $p = 0,042$). Вільний T_3 корелював з рівнем АСТ ($\tau = 0,56$; $p = 0,004$), протромбіновим індексом ($\tau = 0,55$; $p = 0,026$), товщиною паренхіми лівої нирки ($\tau = 0,73$; $p = 0,039$), а вільний T_4 – з рівнем протеїнурії ($\tau = -0,29$; $p = 0,045$) та ШКФ, причому визначеною за усіма формулами (за Cockcroft-Gault: $\tau = 0,30$; $p = 0,010$, MDRD: $\tau = 0,27$; $p = 0,018$, CKD-EPI: $\tau = 0,29$; $p = 0,011$) (табл. 3.16).

Таблиця 3.16 – Істотні кореляційні зв'язки тиреотропного гормону гіпофіза, гормонів щитоподібної залози та тиреоїдних індексів в основній групі

Друга складова зв'язку	τ	p
1	2	3
Тиреотропний гормон		
АЧТЧ	-0,45	0,022
Епітелій сечі	0,18	0,042
Вільний трийодтиронін		
Доза левотироксину	-0,43	0,016
АСТ	0,56	0,004
Протромбіновий індекс	0,55	0,026
Товщина паренхіми лівої нирки	0,73	0,039
Вільний тироксин		
ШКФ за Cockcroft-Gault	0,30	0,010
ШКФ за MDRD	0,27	0,018
ШКФ за CKD-EPI	0,29	0,011
Білок сечі	-0,29	0,045
Антитіла до тиреопероксидази		
АЛТ	0,53	0,033
Загальний об'єм ЩЗ	0,49	0,036
ТТГ/ vT_3		
Калій сироватки	0,54	0,045
Тривалість інтервалу PQ	0,41	0,021
Тривалість інтервалу QT	0,44	0,014

Продовження табл. 3.16

1	2	3
Ворітна вена, діаметр	0,77	0,029
ТТГ/вТ ₄		
Ступінь АГ	0,22	0,049
ШКФ за Cockcroft-Goult	-0,26	0,025
Еритроцити осаду сечі	0,32	0,045
Індекс біологічної конверсії (ІБК)		
ШКФ за Cockcroft-Goult	0,37	0,028
ШКФ за CKD-EPI	0,37	0,033
Індекс Соколова-Лайона	0,59	0,027
Розмір головки підшлункової залози	0,73	0,039
Інтегрований тиреоїдний індекс (ІТІ)		
ЧСС	-0,36	0,031

Виявлено прямі кореляції відношення ТТГ/вТ₃ з рівнем калію крові ($\tau = 0,54$; $p = 0,045$), тривалістю інтервалів PQ ($\tau = 0,41$; $p = 0,021$) та QT ($\tau = 0,44$; $p = 0,014$), діаметром ворітної вени ($\tau = 0,77$; $p = 0,029$); відношення ТТГ/вТ₄ – зі ступенем АГ ($\tau = 0,22$; $p = 0,049$), еритроцитами осаду сечі ($\tau = 0,32$; $p = 0,045$), зі ШКФ за Cockcroft-Goult ($\tau = 0,26$; $p = 0,027$), а ІТІ, який знижується при гіпотиреозі, – з ЧСС ($\tau = -0,36$; $p = 0,031$). Індекс біологічної конверсії, який відображає процес перетворення тироксину в трийодтиронін і зменшується при гіпофункції ЩЗ, прямо корелював зі ШКФ (за Cockcroft-Goult: $\tau = 0,37$; $p = 0,028$, за CKD-EPI: $\tau = 0,37$; $p = 0,033$), індексом Соколова-Лайона ($\tau = 0,59$; $p = 0,027$) та розміром головки підшлункової залози ($\tau = 0,73$; $p = 0,039$). Зростання антитіл до тиреопероксидази відбувалося паралельно зі збільшенням рівня АЛТ ($\tau = 0,53$; $p = 0,033$).

Отже, поглиблення гіпофункції ЩЗ, можлива декомпенсація гіпотиреозу асоціювалися зі зростанням стадії ГХ та її ступеня, схильністю до тромбоутворення (за АЧТЧ та протромбіновим індексом), нирковою дисфункцією (за ШКФ, білком сечі), подовженням електричної систоли та ймовірністю виникнення фатальних аритмій (за QT).

Враховуючи, що частині пацієнтів ОГ була проведена тотальна або субтотальна резекція ЩЗ, то аналіз кореляційних зв'язків розмірів ЩЗ, стосувався лише пацієнтів ОГ з гіпотиреозом на фоні автоімунного тиреоїдиту і гіпоплазії (табл. 3.17).

Встановлено істотні кореляційні зв'язки загального об'єму ЩЗ з ПАТ ($\tau = 0,17$; $p = 0,030$), рівнями антитіл до ТПО ($\tau = 0,59$; $p = 0,027$), креатиніну та альбуміну сечі ($\tau = 0,52$; $p = 0,049$ та $\tau = 0,71$; $p = 0,008$), кількістю лейкоцитів та епітелію осаду сечі ($\tau = 0,26$; $p = 0,026$ та $\tau = 0,25$; $p = 0,031$), а також з КДРЛШ ($\tau = 0,35$; $p = 0,035$), вольтажем ЕКГ ($\tau = 0,49$; $p = 0,008$), АЧТЧ ($\tau = -0,8$; $p = 0,039$) та тривалістю інтервалу PQ ($\tau = -0,27$; $p = 0,034$).

Таблиця 3.17 – Істотні кореляційні зв'язки розмірів щитоподібної залози

Друга складова зв'язку	τ	p
1	2	3
Загальний об'єм ЩЗ		
ПАТ	0,17	0,030
Антитіла до ТПО	0,49	0,036
АЧТЧ	-0,48	0,039
Мікроальбумінурія	0,71	0,008
Креатинінурія	0,52	0,049
Лейкоцити осаду сечі	0,26	0,026
Епітелій осаду сечі	0,25	0,031
Кінцеводіастолічний розмір ЛШ	0,35	0,035
Тривалість інтервалу PQ	-0,27	0,034
Вольтаж ЕКГ	0,49	0,008
Об'єм правої частки ЩЗ		
Тривалість гіпотиреозу	0,37	0,021
ФК ХСН	-0,29	0,045
Протромбіновий індекс	0,59	0,039
Кінцеводіастолічний розмір ЛШ	0,65	0,040
Вольтаж ЕКГ	0,61	0,009
Об'єм лівої частки ЩЗ		
Тривалість гіпотиреозу	0,37	0,011
Кінцеводіастолічний розмір ЛШ	0,84	0,004
Розмір міжшлуночкової перетинки	0,64	0,026
ММЛШ	0,62	0,051
ІММЛШ	0,71	0,024
Вольтаж ЕКГ	0,47	0,046
Епітелій осаду сечі	0,32	0,040
Розмір перешийка ЩЗ		
Зріст	0,36	0,046
Кінцеводіастолічний розмір ЛШ	0,74	0,010
Тривалість інтервалу QRS	-0,42	0,048

Продовження табл. 3.17

1	2	3
Вольтаж ЕКГ	0,57	0,033
Ширина правої нирки	0,51	0,021
Розмір тіла підшлункової залози	0,64	0,026

Враховуючи майже однакову кількість пацієнтів з післяопераційним гіпотиреозом та зумовленого автоімунним тиреоїдитом, ми порівняли їх між собою і виявили певні відмінності. Пацієнти з післяопераційним гіпотиреозом потребували більшої дози левотироксину (150,0 [125,0; 175,0] мкг проти 100,0 [75,0; 150,0] мкг, $p < 0,05$), у них виявились істотно вищі рівні БЛП (68,00 [49,00; 86,00] од проти 56,00 [41,00; 66,00] од, $p < 0,05$), глюкози крові натще (5,20 [4,60; 5,80] ммоль/л проти 4,60 [4,00; 5,50] ммоль/л, $p < 0,05$) та були нижчими вміст вільного T_3 (1,92 [1,50; 3,16] нг/мл проти 3,77 [3,27; 4,33] нг/мл, $p < 0,05$) та загальний вольтаж ЕКГ (12,5 [11,0; 17,0] проти 18,0 [16,0; 24,0] мм, $p < 0,05$), ніж при автоімунному тиреоїдиті. Отже, післяопераційний гіпотиреоз у пацієнтів з ГХ та ожирінням характеризувався більшою тиреоїдною недостатністю, потребою у вищих дозах замісної терапії, дисліпідемією, гіперглікемією та нижчою скоротливою здатністю міокарда (за вольтажем ЕКГ).

У пацієнтів ОГ з післяопераційним гіпотиреозом ми оцінили причини проведення оперативного втручання. Найчастішою причиною виявився багатовузловий зоб ($56,10 \pm 7,75$ %) та на другому місці – хвороба Грейвса-Базедова (дифузний токсичний зоб) ($36,59 \pm 7,52$ %), істотно рідше – папілярний рак ($7,32 \pm 4,07$ %) (табл. 3.18). Порівняно з ГК2 (гіпотиреоз з ожирінням), в ОГ частка оперативних втручань з приводу хвороби Грейвса-Базедова була істотно більшою ($36,59 \pm 7,52$ % проти $10,00 \pm 6,71$ %, $p < 0,05$), а з приводу багатовузлового зобу – меншою ($56,10 \pm 7,75$ % проти $85,00 \pm 7,98$ %, $p < 0,05$).

Таблиця 3.18 – Частота причин проведення резекції щитоподібної залози у пацієнтів з післяопераційним гіпотиреозом (% , $M \pm m$)

Патологічний стан	Основна група	ГК2	ГК3
Багатовузловий зоб	$56,10 \pm 7,75^{1,3}$	$85,00 \pm 7,98^3$	$33,33 \pm 19,25$
Хвороба Грейвса-Базедова	$36,59 \pm 7,52^{2,4}$	$10,00 \pm 6,71^4$	$66,67 \pm 19,25$
Папілярний рак	$7,32 \pm 4,07^{1,2}$	$5,00 \pm 4,87$	0 ± 0

Примітка: ¹⁻⁴ – $p < 0,05$

В ОГ тотальну резекцію ЩЗ проведено частіше ($66,04 \pm 6,51$ %), ніж субтотальну ($33,96 \pm 6,51$ %, $p < 0,05$). Після тотальної резекції у порівнянні з субтотальною істотно нижчим був рівень ПАТ ($52,5$ [50,0; 60,0] мм рт. ст. проти $60,0$ [60,0; 60,0] мм рт. ст., $p < 0,05$), вищими рівні загального холестеролу ($5,96$ [4,85; 7,00] ммоль/л проти $5,45$ [4,23; 5,95] ммоль/л, $p < 0,05$), сечовини ($6,10$ [4,70; 6,90] ммоль/л проти $4,80$ [4,10; 5,50] ммоль/л, $p < 0,05$) та її відношення до креатиніну ($68,16$ [59,48; 80,15] проти $54,69$ [48,81; 68,71], $p < 0,05$). При порівнянні з ГК2 без гіпертензії, частота резекцій істотно не відрізнялася ($66,04 \pm 6,51$ % проти $62,23 \pm 9,05$ % та $33,96 \pm 6,51$ % проти $30,77 \pm 9,05$ %, обидва $p > 0,05$). На відміну від ГК3 частіше була проведена тотальна резекція ($66,04 \pm 6,51$ % проти $28,57 \pm 17,07$ %, $p < 0,05$), а субтотальна – рідше ($33,96 \pm 6,51$ % проти $71,43 \pm 17,07$ %, $p < 0,05$).

Резюме. У пацієнтів ОГ рівні АТ були нижчими, ніж при ГХ та ожирінні (ГК1) (САТ $150,0$ [140,0; 160,0] мм рт. ст. проти $170,0$ [160,0; 180,0] мм рт. ст., ДАТ $90,0$ [90,0; 100,0] мм рт. ст. проти $100,0$ [90,0; 100,0] мм рт. ст., ПАТ $60,0$ [50,0; 60,0] мм рт. ст. проти $70,0$ [60,0; 80,0] мм рт. ст., усі $p < 0,05$). Це супроводжувалось істотно частішими низьким та помірним ССР ($19,23 \pm 3,46$ % проти 0 ± 0 % та $76,15 \pm 3,74$ % проти $43,75 \pm 8,77$ %, обидва $p < 0,05$), ніж у ГК1. Тривалість коригованого інтервалу QTc була істотно меншою ($393,82$ [360,00; 447,21] мс проти $421,27$ [404,54; 465,40] мс, $p < 0,05$) як і розміри МШП ($1,10$ см проти $1,20$ см, $p < 0,05$), ЗСЛШ ($1,10$ см проти $1,20$ см, $p < 0,05$) та відносна товщина стінок ЛШ ($0,43$ проти $0,50$, $p < 0,05$). Істотно рідше, зустрічалися дилатація лівого передсердя ($25,00 \pm 8,84$ % проти $45,00 \pm 11,12$ %, $p < 0,05$) і потовщення МШП ($33,33 \pm 9,62$ % проти $65,00 \pm 10,66$ %, $p < 0,05$), ЗСЛШ ($25,00 \pm 8,84$ % проти $65,00 \pm 10,66$ %, $p < 0,05$) та відносного значення стінки ЛШ ($56,52 \pm 10,34$ % проти $95,00 \pm 4,87$ %, $p < 0,05$). На відміну від ГК1, істотно рідше зустрічалася концентрична гіпертрофія ($26,09 \pm 9,16$ % проти $65,00 \pm 10,67$ %, $p <$

0,05) та частіше нормальна геометрія ЛШ ($17,39 \pm 7,90$ % проти 0 ± 0 %, $p < 0,05$) та ексцентрична гіпертрофія ($26,09 \pm 9,16$ % проти $5,00 \pm 4,87$ %, $p < 0,05$).

Порівняння з ГКЗ показало, що в ОГ діастолічна гіпертензія з ДАТ > 110 мм рт. ст. реєструвалася значно частіше ($7,69 \pm 2,34$ % проти 0 ± 0 %, $p < 0,05$), інших відмінностей не було встановлено.

За кореляційним аналізом, за умов поєднання ГХ, гіпотиреозу та ожиріння погіршення контролю за АТ супроводжувалось дилатацією ЛШ (САТ-КДРЛШ: $\tau = 0,35$; $p = 0,018$, ДАТ-КДРЛШ: $\tau = 0,29$; $p = 0,044$), зі стоншенням його стінки (САТ-ВТСЛШ: $\tau = -0,32$; $p = 0,035$), діастолічною дисфункцією (ДАТ-ЛП: $\tau = 0,32$; $p = 0,029$) та поглибленням гіпотиреозу (ступінь АГ-ТТГ/вТ₄: $\tau = 0,22$; $p = 0,049$).

Серед причин гіпотиреозу в ОГ у половини він був післяопераційний ($50,93 \pm 4,81$ %), а у $40,74 \pm 4,73$ % зумовлений автоімунним тиреоїдитом. В ОГ компенсований гіпотиреоз зустрічався частіше, ніж в аналогічних хворих без ГХ (ГК2) ($39,83 \pm 4,51$ % проти $17,14 \pm 6,37$ %, $p < 0,05$). Поглиблення гіпофункції ЩЗ за умов поєднання з ГХ та ожирінням асоціювалося зі зростанням ступеня АГ (ТТГ/вТ₄-ступінь АГ: $\tau = 0,22$; $p = 0,049$), схильністю до тромбоутворення (ТТГ-АЧТЧ: $\tau = -0,45$; $p = 0,022$ та вТ₃-протромбіновий індекс: $\tau = 0,55$; $p = 0,026$), нирковою дисфункцією (вТ₄-ШКФ: $\tau = 0,27$; $p = 0,018$ та білком сечі: $\tau = -0,29$; $p = 0,045$), подовженням електричної систоли (QT-ТТГ/вТ₄: $\tau = 0,44$; $p = 0,014$) з ймовірністю фатальних аритмій.

Післяопераційний гіпотиреоз у пацієнтів з ГХ та ожирінням характеризувався більшою тиреоїдною недостатністю (вільний Т₃: $1,92$ [$1,50$; $3,16$] нг/мл проти $3,77$ [$3,27$; $4,33$] нг/мл, $p < 0,05$), потребою у вищих дозах замісної терапії ($150,0$ [$125,0$; $175,0$] мкг проти $100,0$ [$75,0$; $150,0$] мкг, $p < 0,05$), дисліпідемією (БЛП: $68,00$ [$49,00$; $86,00$] од проти $56,00$ [$41,00$; $66,00$] од, $p < 0,05$), вищим вмістом глюкози ($5,20$ [$4,60$; $5,80$] ммоль/л проти $4,60$ [$4,00$; $5,50$] ммоль/л, $p < 0,05$) та нижчим вольтажем ЕКГ ($12,5$ [$11,0$; $17,0$] проти $18,0$ [$16,0$; $24,0$] мм, $p < 0,05$), ніж зумовлений АГТ.

Основні положення розділу дисертації викладені в наукових статтях [62, 89, 91, 98], апробовані на наукових форумах [63, 67, 90, 92, 93, 94, 95].

РОЗДІЛ 4

ЛІПІДНИЙ МЕТАБОЛІЗМ ТА ВМІСТ ЛЕПТИНУ У ПАЦІЄНТІВ З ГІПЕРТОНІЧНОЮ ХВОРОБОЮ, ГІПОТИРЕОЗОМ ТА ОЖИРІННЯМ

Гіпертонічна хвороба та гіпотиреоз патогенетично пов'язані з ожирінням, оскільки зниження рівня тиреоїдних гормонів супроводжується гальмуванням основного обміну, що веде за собою зростання маси тіла і розвиток дисліпідемії, які є факторами ризику підвищення АТ. Окрім того, жирова тканина синтезує адипоцитокіни, зокрема лептин, який визнано важливим регулятором симпатичної нервової системи, активності системного запалення, функції ендотелію, метаболічних процесів. Тому ми дослідили антропометричні характеристики ожиріння, показники ліпідного обміну та рівень лептину у пацієнтів з ГХ, гіпотиреозом та ожирінням.

4.1 Антропометричні характеристики ожиріння у пацієнтів з гіпертонічною хворобою, гіпотиреозом та ожирінням

В ОГ істотно нижчим був ІМТ, ніж у ГК1 (29,58 [27,55; 33,66] кг/м² проти 31,21 [28,52; 34,72] кг/м², $p < 0,05$). Однак, порівняно з ГК2 більшими були маса тіла (82,00 [75,00; 93,00] кг проти 75,00 [69,00; 81,50] кг, $p < 0,05$), зріст (165,00 [164,00; 169,00] см проти 164,00 [159,50; 166,00] см, $p < 0,05$), обвід талії (90,00 [80,00; 95,00] см проти 80,50 [71,50; 90,00] см, $p < 0,05$) та відношення ОТ/ОС (0,82 [0,74; 0,89] проти 0,72 [0,69; 0,77], $p < 0,05$) (табл. 4.1). Частіше в ОГ, ніж у ГК2, було діагностовано ожиріння II ($14,62 \pm 3,10$ % проти $2,77 \pm 2,74$ %, $p < 0,05$) та III ($3,86 \pm 1,69$ % проти 0 %, $p < 0,05$) ступенів. Тобто пацієнти з ГХ, гіпотиреозом та ожирінням характеризувалися суттєво вищими усіма антропометричними характеристиками ожиріння, ніж за відсутності ГХ.

Таблиця 4.1 – Антропометричні ознаки ожиріння у групах пацієнтів

Показники, одиниці	Основна група	ГК1	ГК2
Маса тіла, кг	82,00 [75,00; 93,00] ¹	90,00 [77,00; 100,00]	75,00 [69,00; 81,50] ¹
Зріст, см	165,00 [164,00; 169,00] ²	167,00 [162,00; 172,00]	164,00 [159,50; 166,00] ²
ІМТ, кг/м ²	29,58 [27,55; 33,66] ³	31,21 [28,52; 34,72] ³	27,93 [26,09; 29,67]
Обвід талії, см	90,00 [80,00; 95,00] ⁴	100,00 [80,00; 106,00]	80,50 [71,50; 90,00] ⁴
Обвід стегон, см	110,00 [102,00; 120,00]	109,00 [100,00; 110,00]	105,00 [98,00; 113,50]
Відношення ОТ/ОС	0,82 [0,74; 0,89] ⁵	0,86 [0,74; 1,05]	0,72 [0,69; 0,77] ⁵

Примітка: ¹⁻⁵ – $p < 0,05$

В ОГ тип розподілу жирової тканини істотно частіше був феморальним, ніж абдомінальним ($65,12 \pm 7,27$ % проти $34,88 \pm 7,27$ %, $p < 0,05$), однак частота абдомінального типу була вищою, ніж у ГК2 ($34,88 \pm 7,27$ % проти $12,50 \pm 6,75$ %, $p < 0,05$) (рис. 4.1).

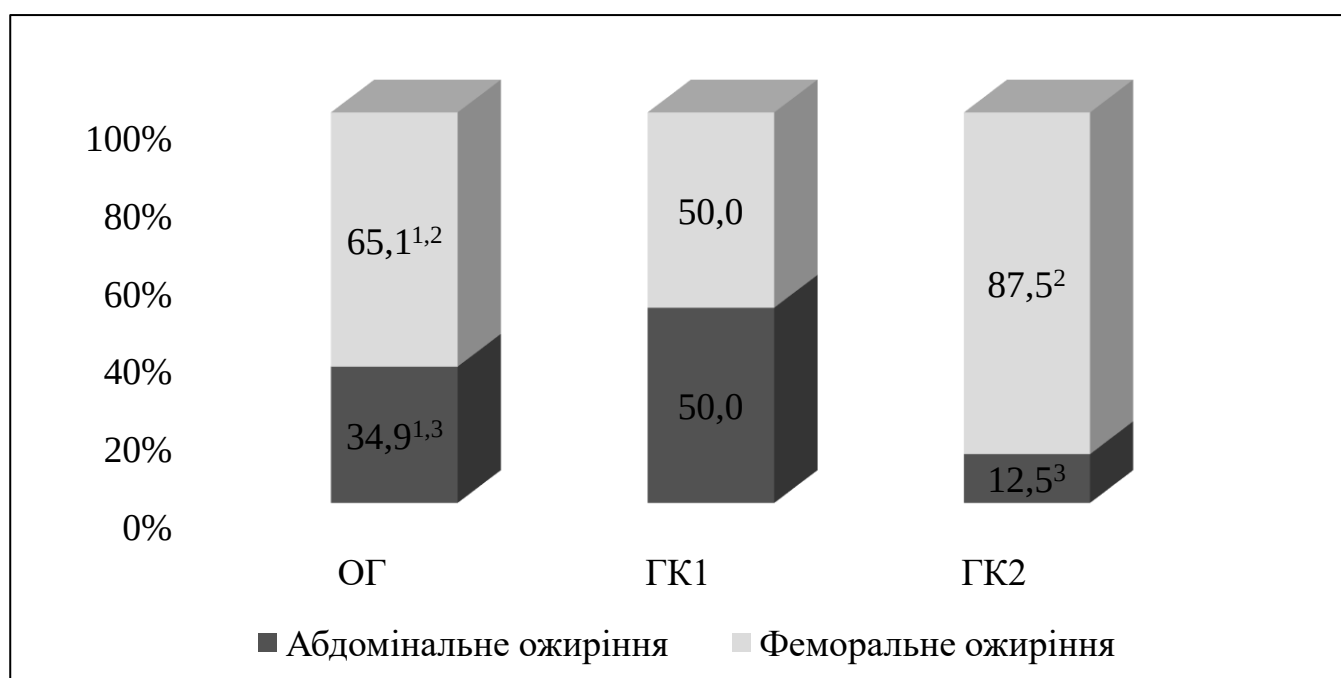


Рисунок 4.1 – Частота типів розподілу жирової тканини у групах пацієнтів

Примітка: ¹⁻³ – $p < 0,05$

Розрахунок загального об'єму жирової тканини (ЗОЖТ), маси вісцеральної жирової тканини (МВЖТ) та відсотку жиру (% Ж) показав певні відмінності (табл. 4.2). У пацієнтів ОГ усі параметри були істотно вищими, ніж у пацієнтів ГК2 без ГХ (ЗОЖТ: 25,17 [19,82; 33,09] л проти 19,82 [16,11; 25,17] л; МВЖТ: 23,23 [18,29; 3,54] кг проти 18,29 [14,87; 23,23] кг; % Ж: 28,13 [24,39; 33,91] % проти 25,16 [21,53; 27,93] %, усі $p < 0,05$), однак нижчими, ніж у ГК1 без гіпотиреозу, окрім % Ж (ЗОЖТ: 25,17 [19,82; 33,09] л проти 30,74 [21,47; 38,00] л; МВЖТ: 23,23 [18,29; 3,54] кг проти 28,38 [19,81; 35,07] кг, обидва $p < 0,05$). Відсоток жиру > 25 %, який вважається морбідним, виявлено у $70,77 \pm 3,99$ % пацієнтів ОГ, що істотно частіше, ніж у ГК2 ($50,00 \pm 8,33$ %, $p < 0,05$). Тобто поєднання ГХ та гіпотиреозу супроводжувалося вищими антропометричними показниками ожиріння та кількісними параметрами розподілу жиру, ніж при гіпотиреозі без коморбідності з ГХ.

Таблиця 4.2 – Показники кількості жирової тканини у групах пацієнтів

Показники, одиниці	Основна група	ГК1	ГК2
Загальний об'єм жирової тканини (ЗОЖТ), л	25,17 [19,82; 33,09] ^{1,2}	30,74 [21,47; 38,00] ¹	19,82 [16,11; 25,17] ²
Маса вісцеральної жирової тканини (МВЖТ), кг	23,23 [18,29; 3,54] ^{3,4}	28,38 [19,81; 35,07] ³	18,29 [14,87; 23,23] ⁴
Відсоток жиру (% Ж)	28,13 [24,39; 33,91] ⁵	30,54 [25,38; 35,17]	25,16 [21,53; 27,93] ⁵

Примітка: ¹⁻⁵ – $p < 0,05$

Ми дослідили кореляційні зв'язки антропометричних показників ожиріння з усіма клінічними та лабораторно-інструментальними параметрами в ОГ (табл. 4.3). Зростання ІМТ асоціювалося з довшою тривалістю ГХ ($\tau = 0,25$; $p = 0,029$), більшими значеннями САТ ($\tau = 0,22$; $p < 0,001$), ДАТ ($\tau = 0,19$; $p = 0,001$) і ПАТ ($\tau = 0,14$; $p = 0,020$), та, відповідно, більшими ступенем АГ та стадією ГХ ($\tau = 0,21$; $p < 0,001$, $\tau = 0,14$; $p = 0,016$), вищими серцево-судинним ризиком ($\tau = 0,18$; $p = 0,003$) та ФК ХСН ($\tau = 0,20$; $p < 0,001$). Крім того, виявлені кореляційні зв'язки ІМТ з рівнем АСТ ($\tau =$

0,17; $p = 0,014$), епітелієм осаду сечі ($\tau = 0,18$; $p = 0,041$), довжиною лівої нирки ($\tau = 0,33$; $p = 0,017$) та з ХСЛПНІЦ ($\tau = 0,49$; $p = 0,036$).

Таблиця 4.3 – Істотні кореляційні зв'язки антропометричних показників в основній групі

Друга складова зв'язку	τ	p
1	2	3
Маса тіла		
Зріст	0,22	< 0,001
Обвід талії	0,55	< 0,001
Обвід стегон	0,53	< 0,001
САТ	0,17	0,004
ДАТ	0,18	0,003
ФК ХСН	0,15	0,014
АСТ	0,17	0,011
Діаметр кореня аорти	0,35	0,019
Довжина лівої нирки	0,28	0,039
ІМТ		
Тривалість ГХ	0,25	0,029
Обвід талії	0,54	< 0,001
Обвід стегон	0,49	< 0,001
САТ	0,22	< 0,001
ДАТ	0,19	0,001
ПАТ	0,14	0,020
Ступінь АГ	0,21	< 0,001
Стадія ГХ	0,14	0,016
Серцево-судинний ризик	0,18	0,003
ФК ХСН	0,20	< 0,001
ХСЛПНІЦ	0,49	0,036
АСТ	0,17	0,014
Епітелій осаду сечі	0,18	0,041
Довжина лівої нирки	0,33	0,017
Обвід талії		
Тривалість гіпотиреозу	0,44	0,002
Маса тіла	0,55	< 0,001
ІМТ	0,54	< 0,001
Обвід стегон	0,30	0,004
ШКФ за Cockcroft-Goult	0,28	0,011
Епітелій осаду сечі	0,35	0,021
Об'єм правої частки ЩЗ	0,89	0,028
Тривалість інтервалу PQ	0,36	0,027

Продовження табл. 4.3

1	2	3
Обвід стегон		
Маса тіла	0,53	< 0,001
ІМТ	0,49	< 0,001
Обвід талії	0,30	< 0,001
Серцево-судинний ризик	0,26	0,012
Креатинін сечі	0,46	0,036
Висота зубця R _{aVL} на ЕКГ	0,57	0,050
Загальний об'єм ЩЗ	0,36	0,007
Відношення ОТ/ОС		
Серцево-судинний ризик	-0,32	0,002
ШКФ за MDRD	0,26	0,018
ШКФ за CKD-EPI	0,22	0,040
Тривалість інтервалу PQ	0,44	0,007
Кількість жирової тканини		
Обвід талії	0,56	< 0,001
Обвід стегон	0,52	< 0,001
САТ	0,20	0,001
ДАТ	0,19	0,001
Ступінь АГ	0,20	0,001
Стадія ГХ	0,12	0,044
Серцево-судинний ризик	0,13	0,028
ФК ХСН	0,17	0,004
АСТ	0,17	0,012
ХСЛПНЦ	0,49	0,036
Епітелій осаду сечі	0,18	0,037
Діаметр кореня аорти	0,32	0,034
Довжина лівої нирки	0,30	0,026

Обвід талії прямо корелював з тривалістю гіпотиреозу ($\tau = 0,44$; $p = 0,002$), об'ємом ЩЗ (права частка: $\tau = 0,89$; $p = 0,028$), тривалістю інтервалу PQ ($\tau = 0,36$; $p = 0,027$) та кількістю епітелію в осаді сечі ($\tau = 0,35$; $p = 0,021$), тоді як обвід стегон – з серцево-судинним ризиком ($\tau = 0,26$; $p = 0,012$), кількістю креатиніну у сечі ($\tau = 0,46$; $p = 0,036$), об'ємом ЩЗ ($\tau = 0,36$; $p = 0,007$) та висотою зубця R_{aVL} ($\tau = 0,57$; $p = 0,050$) – непрямою ознакою гіпертрофії міокарда ЛШ. Отже, збільшення ОТ з розвитком абдомінального ожиріння у пацієнтів з ГХ, гіпотиреозом та ожирінням може асоціюватися з довшою тривалістю гіпотиреозу, здовженням атріо-вентрикулярної

провідності, тоді як ОС – з серцево-судинним ризиком, порушенням функції нирок та гіпертрофією міокарда ЛШ.

4.2 Параметри ліпідного метаболізму у пацієнтів з гіпертонічною хворобою, гіпотиреозом та ожирінням

Ми дослідили основні показники ліпідного обміну та встановили, що у пацієнтів ОГ рівні загального холестеролу, ліпопротеїнів низької щільності та бета-ліпопротеїдів (БЛП) були вище нормальних значень (табл. 4.4). Порівняно з ГК1 без гіпотиреозу, вміст БЛП був істотно вищим (60,00 [47,00; 78,00] од. проти 52,00 [40,00; 60,00] од., $p < 0,05$). На відміну від ГК2 без гіпертонії, рівень ТГ був істотно вищим (1,60 [0,90; 2,19] ммоль/л проти 0,94 [0,75; 1,33] ммоль/л, $p < 0,05$). При порівнянні з ГК3 істотних відмінностей виявлено не було. Тобто, гіпотиреоз у пацієнтів з ГХ та ожирінням асоціювався з гіпербеталіпопротеїдемією, а АГ у пацієнтів з гіпотиреозом та ожирінням – з гіпертригліцеридемією.

Таблиця 4.4 – Біохімічні маркери ліпідного обміну у групах

Показники, одиниці	Основна група	ГК1	ГК2	ГК3	Норми
Загальний холестерол, ммоль/л	5,77 [4,62; 6,70]	5,47 [4,30; 6,10]	5,57 [5,00; 6,17]	5,82 [4,71; 6,75]	3,9 – 5,2
Ліпопротеїни низької щільності, ммоль/л	2,90 [1,90; 3,85] ²	4,33 [3,91; 5,67] ²	3,71 [2,88; 4,07]	1,76 [1,76; 1,76]	< 2,6
Ліпопротеїни високої щільності, ммоль/л	1,17 [0,89; 1,61]	1,58 [1,10; 1,68]	1,70 [1,59; 1,77]	1,09 [1,09; 1,09]	1,0 – 1,6
Бета-ліпопротеїди, од	60,00 [47,00; 78,00] ¹	52,00 [40,00; 60,00] ¹	59,00 [50,00; 77,00]	59,50 [44,50; 78,50]	35 – 55
Тригліцериди, ммоль/л	1,60 [0,90; 2,19] ³	1,61 [1,04; 2,00]	0,94 [0,75; 1,33] ³	1,00 [0,77; 1,57]	0,45 – 1,7
Коефіцієнт атерогенності, од	2,49 [2,10; 3,30] ⁴	3,65 [3,42; 3,88] ⁴	2,18 [2,07; 3,13]	2,63 [2,63; 2,63]	< 3

Примітка: ¹⁻⁴ – $p < 0,05$

Ми порівняли частоти виявлення різних значень показників ліпідограми по групах і встановили, що у пацієнтів ОГ підвищений рівень ЗХС спостерігався істотно частіше, ніж нормальний та низький ($63,64 \pm 4,37$ % проти $26,45 \pm 4,04$ % та $9,92 \pm 2,72$ %, обидва $p < 0,05$), а гранично підвищений та високий вмісти ЗХС зустрічалися з подібною частотою ($29,75 \pm 4,16$ % та $33,88 \pm 4,30$ %, $p > 0,05$). Рівень БЛП також істотно частіше був підвищений ($60,91 \pm 4,65$ % проти $39,09 \pm 4,65$ %, $p < 0,05$). Нормальний та підвищений рівні ТГ зустрічалися з подібною частотою ($53,66 \pm 5,51$ % та $46,34 \pm 5,51$ %, $p > 0,05$) (табл. 4.5). Міжгрупова різниця встановлена за частотою змін тригліцеридів. Високий вміст тригліцеридів був істотно частіше, ніж у ГК1 без гіпотиреозу, де він взагалі не виявлявся ($20,73 \pm 4,48$ % проти 0 ± 0 %, $p < 0,05$), гранично підвищений – частіше, ніж у ГК2 та ГК3 ($25,61 \pm 4,82$ % проти $6,45 \pm 4,41$ % та $7,69 \pm 7,39$ %, обидва $p < 0,05$), а нормальний, відповідно, істотно рідше ($53,66 \pm 5,51$ % проти $80,65 \pm 7,10$ % та $76,92 \pm 11,69$ %, обидва $p < 0,05$) (табл. 4.5).

Таблиця 4.5 – Частота різних рівнів загального холестеролу, бета-ліпопротеїдів та тригліцеридів у групах (% , $M \pm m$)

Показник	Основна група	ГК1	ГК2	ГК3
ЗХС, ммоль/л				
< 3,9 (знижений)	$9,92 \pm 2,72^{1,2,3}$	$17,14 \pm 6,37$	$5,88 \pm 4,04$	$5,26 \pm 5,12$
3,9-5,1 (нормальний)	$26,45 \pm 4,01^1$	$25,71 \pm 7,39$	$23,53 \pm 7,28$	$26,32 \pm 10,10$
5,2 - 6,1 (гранично-підвищений)	$29,75 \pm 4,16^2$	$31,43 \pm 7,85$	$44,12 \pm 8,52$	$31,58 \pm 10,66$
$\geq 6,2$ (високий)	$33,88 \pm 4,30^3$	$25,71 \pm 7,39$	$26,47 \pm 7,57$	$36,84 \pm 11,07$
БЛП, од				
< 55 (норма)	$39,09 \pm 4,65^4$	$58,62 \pm 9,15$	$40,00 \pm 8,94$	$43,75 \pm 12,40$
≥ 55 (підвищений)	$60,91 \pm 4,65^4$	$41,38 \pm 9,15$	$60,00 \pm 8,94$	$56,25 \pm 12,40$
Тригліцериди, ммоль/л				
< 1,7 (нормальний)	$53,66 \pm 5,51^{5,6}$	$50,00 \pm 17,68$	$80,65 \pm 7,10^5$	$76,92 \pm 11,69^6$
1,7 – 2,2 (гранично-підвищений)	$25,61 \pm 4,82^{7,8}$	$50,00 \pm 17,68$	$6,45 \pm 4,41^7$	$7,69 \pm 7,39^8$
2,3 – 5,6 (високий)	$20,73 \pm 4,48^9$	0 ± 0^9	$12,90 \pm 6,02$	$15,38 \pm 10,01$

Примітка: ¹⁻⁹ – $p < 0,05$

За кореляційним аналізом основних параметрів ліпідного обміну, гіперхолестеролемія асоціювалася з довшою тривалістю ГХ ($\tau = 0,27$; $p = 0,025$), вищими стадією ГХ ($\tau = 0,24$; $p < 0,001$) та серцево-судинним ризиком ($\tau = 0,38$; $p < 0,001$), вищими показниками САТ ($\tau = 0,15$; $p = 0,015$), порушенням білоксинтетичної функції печінки (за тимоловою пробою: $\tau = 0,21$; $p = 0,042$) та фільтраційної здатності нирок (за білком сечі: $\tau = 0,22$; $p = 0,012$), а також зі схильністю до гіперглікемії ($\tau = 0,14$; $p = 0,035$) та пригніченням конверсії вТ₄ в вТ₃ (за ІБТ: $\tau = -0,39$; $p = 0,013$), що також може свідчити про поглиблення гіпотиреозу (табл. 4.6).

Таблиця 4.6 – Істотні кореляційні зв'язки параметрів ліпідного обміну в основній групі

Складові зв'язку	τ	p
1	2	3
Загальний холестерол		
Тривалість ГХ	0,27	0,025
САТ	0,15	0,015
Стадія ГХ	0,24	< 0,001
Серцево-судинний ризик	0,38	< 0,001
Тимолова проба	0,21	0,042
Глюкоза крові натще	0,14	0,035
Креатинін сечі	-0,30	0,015
Антитіла до ТПО	-0,52	0,013
Відношення вТ ₄ /вТ ₃	-0,39	0,013
Білок сечі	0,22	0,012
Розмір правої частки печінки	-0,24	0,042
ХСЛПНЦ		
Тривалість інтервалу QRS	0,86	0,016
ХСЛПВЦ		
Доза левотироксину	0,65	0,040
ШКФ за СКД-ЕРІ	-0,51	0,040
Тривалість інтервалу QTc	-0,80	0,050
Діаметр ворітної вени	-0,84	0,040
Тригліцериди		
Тривалість ГХ	0,41	0,007
Стадія ГХ	0,26	< 0,001

Продовження табл. 4.6

1	2	3
Серцево-судинний ризик	0,18	0,017
ФК ХСН	0,20	0,009
Тромбоцити крові	0,18	0,043
Розмір головки підшлункової залози	0,56	0,037
Бета-ліпопротеїди		
Стадія ГХ	0,13	0,044
Серцево-судинний ризик	0,21	0,001
Тимолова проба	0,32	0,003
Епітелій осаду сечі	0,19	0,046
Загальний об'єм ШЗ	-0,24	0,005
Відносна товщина стінки ЛШ	0,35	0,025
Коефіцієнт атерогенності		
Тромбоцити крові	0,73	0,039
Білок сечі	0,73	0,040
Еритроцити осаду сечі	0,77	0,029
Тривалість інтервалу QT	0,86	0,016
Тривалість інтервалу QTc	0,82	0,020

Зростання рівня ХСЛПНЩ асоціювалося з меншими ІМТ ($\tau = -0,49$; $p = 0,036$), ЗОЖТ та МВЖТ (обидва $\tau = -0,49$; $p = 0,036$), подовженням тривалості QRS та ЕКГ ($\tau = 0,86$; $p = 0,016$). Встановлено зв'язок рівня ХСЛПВЩ з дозою левотироксину ($\tau = 0,65$; $p = 0,040$), ШКФ ($\tau = -0,51$; $p = 0,040$), тривалістю інтервалу QTc ($\tau = -0,80$; $p = 0,050$) та діаметром ворітної вени ($\tau = -0,84$; $p = 0,040$).

Прямий кореляційний зв'язок кількості ТГ встановлений з тривалістю ГХ ($\tau = 0,41$; $p = 0,007$), її стадією ($\tau = 0,26$; $p < 0,001$), серцево-судинним ризиком ($\tau = 0,18$; $p = 0,017$), ФК ХСН ($\tau = 0,20$; $p = 0,009$) та з рівнем тромбоцитів периферійної крові ($\tau = 0,18$; $p = 0,0343$), що має важливе значення для кардіологічних пацієнтів. Гіпербеталіпопротеїдемія асоціювалася із зростанням стадії ГХ ($\tau = 0,13$; $p = 0,044$) та серцево-судинного ризику ($\tau = 0,21$; $p = 0,001$), порушенням білоксинтетичної функції печінки (за тимоловою пробою: $\tau = 0,32$; $p = 0,003$), потовщенням міокарда лівого шлуночка ($\tau = 0,35$; $p = 0,025$) та атрофією ШЗ (з об'ємом: $\tau = -0,24$; $p = 0,005$). Зростання атерогенності крові за КА у пацієнтів ОГ корелювало зі здовженням інтервалу QT як звичайного ($\tau = 0,86$; $p = 0,016$), так і коригованого ($\tau = 0,82$; $p =$

0,020), з тромбоцитозом крові ($\tau = 0,73$; $p = 0,039$), збільшенням вмісту білка у сечі та еритроцитів в її осаді ($\tau = 0,73$; $p = 0,040$ та $\tau = 0,77$; $p = 0,029$). Отже, за умов поєднання ГХ з гіпотиреозом та ожирінням гіперхолестеролемія асоціювалася з поглибленням гіпотиреозу і пригніченням конверсії в T_4 в T_3 , а зменшення ХСЛПВЩ – з недостатнім контролем гіпотиреозу левотироксином.

Крім того, в ОГ порівняно з ГК1 істотно нижчими були відношення ХСЛПНЩ/ЗХС, яке свідчить про швидкість перетворення ХСЛПДНЩ у ХСЛПНЩ (0,63 [0,53; 0,68] проти 0,72 [0,69; 0,77], $p < 0,05$), та нижче, на відміну від ГК2, відношення ЗХС/ТГ, яке вказує на синтез ЗХС (3,55 [2,78; 6,22] проти 5,81 [3,63; 7,30], $p < 0,05$) (табл. 4.7).

Таблиця 4.7 – Показники відношень ліпідних фракцій у групах

Показник	Основна група	ГК1	ГК2	ГК3
ХСЛПНЩ/ЗХС	0,63 [0,53; 0,68] ¹	0,72 [0,69; 0,77] ¹	0,63 [0,58; 0,66]	0,44 [0,44; 0,44]
ХСЛПВЩ/ЗХС	0,29 [0,23; 0,32]	0,23 [0,20; 0,26]	0,31 [0,24; 0,33]	0,28 [0,28; 0,28]
ХСЛПНЩ/ХСЛПВЩ	2,21 [1,71; 3,51]	3,38 [2,65; 3,69]	2,00 [1,63; 2,73]	1,61 [1,61; 1,61]
ЗХС/ТГ	3,55 [2,78; 6,22] ²	4,02 [3,18; 7,37]	5,81 [3,63; 7,30] ²	5,81 [4,60; 6,13]
ТГ/ХСЛПВЩ	1,04 [0,65; 2,12]	1,02 [0,58; 1,64]	0,78 [0,39; 0,89]	3,37 [3,37; 3,37]

Примітка: ¹⁻² – $p < 0,05$

За кореляційним аналізом, зростання відношення ХСЛПНЩ/ЗХС асоціювалося з подовженням тривалості інтервалів QRS та QT на ЕКГ ($\tau = 0,70$; $p = 0,048$ та $\tau = 0,83$; $p = 0,020$), зростанням білка сечі ($\tau = 0,73$; $p = 0,040$) та меншим розміром лівої нирки ($\tau = -0,95$; $p = 0,020$). Обернені кореляції відношення ХСЛПВЩ/ЗХС виявлені з рівнями тромбоцитів крові ($\tau = -0,73$; $p = 0,039$), білка сечі ($\tau = -0,73$; $p = 0,040$) та еритроцитів в її осаді ($\tau = -0,77$; $p = 0,029$), тривалостями інтервалів QRS та QT на

ЕКГ ($\tau = -0,86$; $p = 0,016$ та $\tau = -0,83$; $p = 0,020$). Відношення ХСЛПНЩ/ХСЛПВЩ було нижчим при вищому рівні ДАТ ($\tau = -0,48$; $p = 0,039$), а також прямо корелювало з рівнем білка сечі ($\tau = 0,73$; $p = 0,040$) та еритроцитів в її осаді ($\tau = 0,77$; $p = 0,029$), тривалостями інтервалів QRS та QT та ЕКГ ($\tau = 0,86$; $p = 0,016$ та $\tau = 0,97$; $p = 0,006$), розміром печінки (ліва частка: $\tau = 0,95$; $p = 0,020$) та нирок (товщина паренхіми: $\tau = -0,95$; $p = 0,020$). Виявлено обернені кореляції відношення ЗХС/ТГ з тривалістю ГХ ($\tau = -0,33$; $p = 0,028$), її стадією ($\tau = -0,18$; $p = 0,018$) та ФК ХСН ($\tau = -0,17$; $p = 0,021$), відношенням ОТ/ОС ($\tau = -0,27$; $p = 0,041$), рівнями АЛТ ($\tau = -0,21$; $p = 0,015$), антиТПО ($\tau = -0,64$; $p = 0,009$), протромбінового часу ($\tau = -0,80$; $p = 0,050$) та тривалістю інтервалу QTс ($\tau = -0,35$; $p = 0,009$). Зростання відношення ТГ/ХСЛПВЩ асоціювалося з тромбоцитозом ($\tau = 0,73$; $p = 0,039$), синдромом цитолізу (за АЛТ: $\tau = 0,51$; $p = 0,040$), порушенням концентраційної здатності нирок (за питомою вагою: $\tau = -0,95$; $p = 0,020$) та збільшенням діаметру ворітної вени ($\tau = 0,84$; $p = 0,040$). Отже, дисліпідемія за відношеннями ліпідних фракцій у пацієнтів з ГХ, гіпотиреозом та ожирінням асоціювалася з подовженням електричної систоли серця, схильністю до гіперкоагуляції (за кількістю тромбоцитів та протромбіновим часом), порушенням фільтраційної здатності нирок та печінковою дисфункцією (табл. 4.8).

Таблиця 4.8 – Кореляційні індексованих маркерів ліпідного обміну в основній групі

Друга складова зв'язку	Основна група	
1	2	3
	τ	p
ХСЛПНЩ/ЗХС		
Білок сечі	0,73	0,040
Тривалість інтервалу QRS	0,70	0,048
Тривалість інтервалу QT	0,83	0,020
Ширина лівої нирки	-0,95	0,020
ХСЛПВЩ/ЗХС		
Тромбоцити	-0,73	0,039
Білок сечі	-0,73	0,040
Еритроцити осаду сечі	-0,77	0,029
Тривалість інтервалу QRS	-0,86	0,016
Тривалість інтервалу QT	-0,83	0,020

Продовження табл. 4.8

1	2	3
ХСЛПНЦ/ХСЛПВЦ		
ДАТ	-0,48	0,039
Білок сечі	0,73	0,040
Еритроцити осаду сечі	0,77	0,029
Тривалість інтервалу QRS	0,86	0,016
Тривалість інтервалу QT	0,97	0,006
Розмір лівої частки печінки	0,95	0,020
Товщина паренхіми лівої нирки	-0,95	0,020
ЗХС/ТГ		
Тривалість ГХ	-0,33	0,028
Відношення ОТ/ОС	-0,27	0,041
Стадія ГХ	-0,18	0,018
ФК ХСН	-0,17	0,021
Бета-ліпопротеїди	-0,17	0,039
АЛТ	-0,21	0,015
Антитіла до ТПО	-0,64	0,009
Протромбіновий час	-0,80	0,050
Тривалість інтервалу QTc	-0,35	0,009
ТГ/ХСЛПВЦ		
Тромбоцити	0,73	0,039
АЛТ	0,51	0,040
Питома вага сечі	-0,95	0,020
Діаметр ворітної вени	0,84	0,040

4.3 Лептин крові у пацієнтів з гіпертонічною хворобою, гіпотиреозом та ожирінням

Вміст основного адипоцитокіну лептину у пацієнтів з ГХ, гіпотиреозом та ожирінням становив 29,93 [14,04; 59,36] нг/мл та був істотно вищим у порівнянні зі здоровими (12,04 [5,64; 21,20] нг/мл, $p < 0,05$) та дещо нижчим, ніж у ГК1 (29,93 [20,31; 56,97] нг/мл проти 41,17 [22,26; 60,26] нг/мл, $p > 0,05$). Рівень лептину в ОГ не відрізнявся від значень ГК2 (29,93 [20,31; 56,97] нг/мл проти 20,05 [10,34; 52,99] нг/мл) та ГК3 (29,93 [20,31; 56,97] нг/мл проти 21,04 [11,67; 31,60] нг/мл, обидва $p > 0,05$), однак виявлена тенденція до його зростання у ОГ порівняно з пацієнтами без ГХ. Гіперлептинемія в ОГ спостерігалася у $84,21 \pm 8,37$ %, без істотних відмінностей

з групами контролю (ГК1: $96,30 \pm 3,63$ %, ГК2: 100 %, ГК3: $75,00 \pm 21,65$ %, усі $p > 0,05$).

Рівень лептину в ОГ залежав від ступеня гіпертензії. У пацієнтів з АГ 1 ступеня він був у 2,9 разів вищий, ніж з АГ 2 ступеня ($60,16$ [$56,97$; $69,32$] нг/мл проти $20,40$ [$14,04$; $45,07$] нг/мл, $p < 0,05$) та у 1,9 рази вищий, ніж при АГ 3 ступеня ($30,97$ [$22,72$; $39,22$] нг/мл, $p > 0,05$) (рис. 4.2), при чому це не було зумовлено масою жирової тканини, адже ІМТ у пацієнтів з 1 ступенем АГ був нижчим ($28,65$ [$26,78$; $32,51$] кг/м²), ніж з 2 ($30,84$ [$27,95$; $34,69$] кг/м²) та 3 ($32,08$ [$29,05$; $39,78$] кг/м², обидва $p < 0,05$) ступенями. Отже, артеріальна гіпертензія сама по собі асоціювалася з гіперлептинемією, однак зростання ступеня АГ супроводжувалося зниженням лептину.

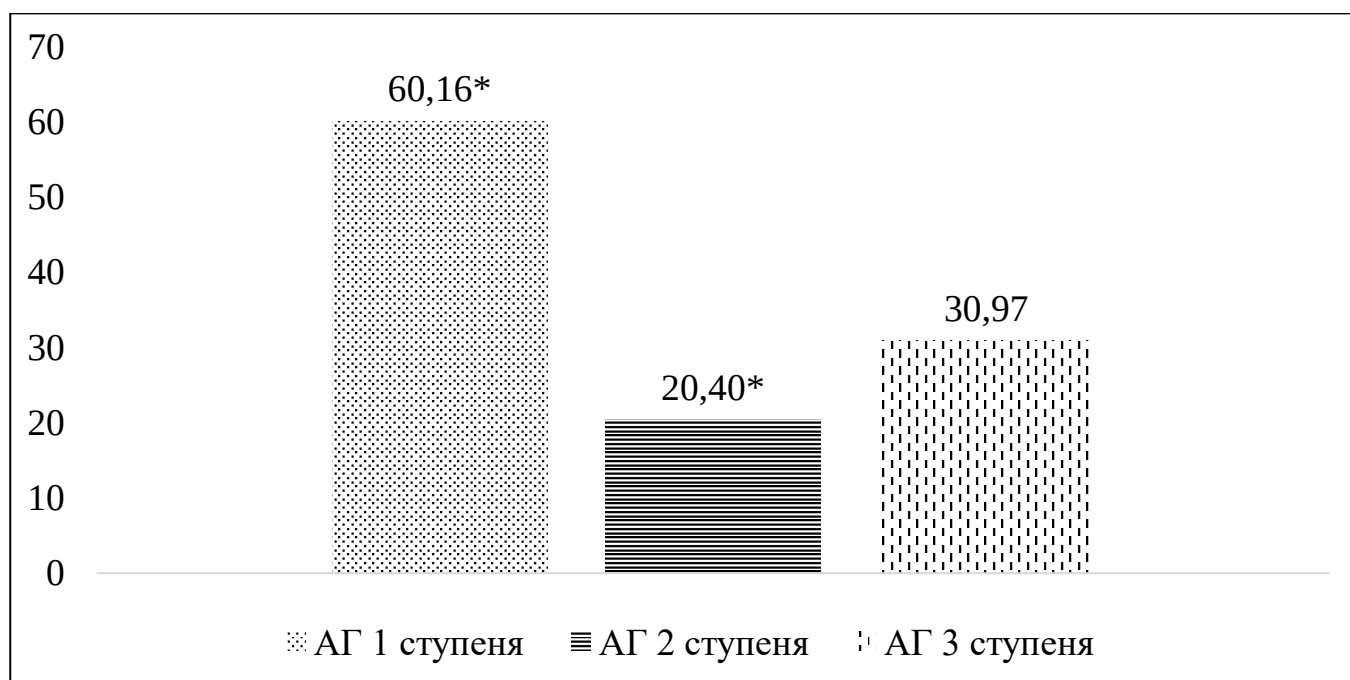


Рис. 4.2 – Рівень лептину крові залежно від ступеня АГ

Примітка: * - розбіжність істотна ($p < 0,05$) між пацієнтами з АГ 1 та 2 ступенів

За ранговим кореляційним аналізом Кендалла, зростання лептину асоціювалося з нижчим ступенем АГ ($\tau = -0,40$, $p = 0,024$) та меншими рівнями ПАТ ($\tau = -0,45$, $p = 0,025$), загального білка ($\tau = -0,51$, $p = 0,053$) та глюкози крові ($\tau = -0,68$, $p = 0,002$), порушенням функції нирок (за білком сечі: $\tau = 0,80$, $p = 0,001$, еритроцитами осаду

сечі: $\tau = 0,61$, $p = 0,022$), гіпертрофією ЛШ (ЗСЛШ: $\tau = 0,95$, $p = 0,020$), меншими розміром нирок (довжина лівої нирки: $\tau = -0,95$, $p = 0,020$) (табл. 4.9).

Таблиця 4.9 – Істотні кореляційні зв'язки лептину в основній групі

Друга складова зв'язку	τ	p
Ступінь гіпертензії	-0,40	0,024
ПАТ	-0,45	0,025
Загальний білок крові	-0,51	0,053
Глюкоза крові	-0,68	0,002
Білок сечі	0,80	0,001
Еритроцити осаду сечі	0,61	0,022
ЗСЛШ	0,95	0,020
Індекс Корнелла	-0,57	0,048
Довжина лівої нирки	-0,95	0,020

Відомо, що зростання рівня лептину крові переважно зумовлено лептинорезистентністю, яка діагностується за збільшенням відношенням лептину до тригліцеридів (Л/ТГ) понад 2,7 [110, 112]. В ОГ показник лептинорезистентності становив 27,82 [12,41; 57,37], причому він не відрізнявся від показника ГК1 (29,13 [26,20; 37,46], $p > 0,05$).

З метою визначення секреторної активності адипоцитів ми розраховували відношення лептину до ІМТ (Л/ІМТ) та встановили, що у пацієнтів ОГ воно було істотно вищим, ніж у здорових осіб (1,09 [0,51; 2,07] проти 0,81 [0,23; 0,41], $p < 0,05$), але не відрізнялося від груп контролю (ГК1: 1,41 [0,71; 7,83], ГК2: 0,72 [0,37; 1,63], обидва $p > 0,05$). Маса тіла істотно не впливала на секреторну активність адипоцитів – Л/ІМТ у ГК3 без ожиріння суттєво не відрізнявся також (0,96 [0,59; 1,32], $p > 0,05$).

Цілком очікувано, що найвищі показники відношення Л/ІМТ ми виявили при АГ 1 ступня, коли максимальним був вміст лептину (1,27 [0,74; 1,99]), тоді як при 2 та 3 ступенях АГ секреторна активність адипоцитів знижувалася та становила 0,47 [0,76; 0,65] та 0,62 [0,52; 0,98] ($p_{1-2} < 0,05$; $p_{1-3} > 0,05$), що підтверджувалося оберненою кореляцією між відношенням Л/ІМТ та ступенем АГ ($\tau = -0,36$, $p = 0,022$). Тобто, з прогресуванням АГ секреторна активність адипоцитів (за Л/ІМТ) зменшувалися.

Резюме. В ОГ істотно вищими були антропометричні характеристики ожиріння, ніж за умов відсутності ГХ (маса тіла (82,0 [75,0; 93,0] кг проти 75,0 [69,0; 81,5] кг), обвід талії (90,0 [80,0; 95,0] см проти 80,5 [71,5; 90,0] см) та відношення ОТ/ОС (0,82 [0,74; 0,89] проти 0,72 [0,69; 0,77]), загальний об'єм жирової тканини (25,17 [19,82; 33,09] л проти 19,82 [16,11; 25,17] л), маса вісцеральної жирової тканини (23,23 [18,29; 3,54] кг проти 18,29 [14,87; 23,23] кг), відсоток жиру (28,13 [24,39; 33,91] % проти 25,16 [21,53; 27,93] %), усі $p < 0,05$. Нижчими, ніж у ГК1 без гіпотиреозу були ІМТ (29,58 [27,55; 33,66] кг/м² проти 31,21 [28,52; 34,72] кг/м²), ЗОЖТ (25,17 [19,82; 33,09] л проти 30,74 [21,47; 38,00] л), МВЖТ (23,23 [18,29; 3,54] кг проти 28,38 [19,81; 35,07] кг), усі $p < 0,05$. В ОГ тип розподілу жирової тканини істотно частіше був феморальним, ніж абдомінальним ($65,12 \pm 7,27$ % проти $34,88 \pm 7,27$ %, $p < 0,05$), однак частота абдомінального ожиріння була вищою, ніж у ГК2 без ГХ ($12,50 \pm 6,75$ %, $p < 0,05$). Тобто, поєднання ГХ та гіпотиреозу супроводжувалося вищими антропометричними показниками ожиріння та кількісними параметрами розподілу жиру в організмі, ніж при гіпотиреозі без коморбідності з ГХ. Розвиток абдомінального ожиріння (за ОТ) у пацієнтів з ГХ, гіпотиреозом та ожирінням асоціювалося з довшою тривалістю гіпотиреозу ($\tau = 0,44$; $p = 0,002$) і здовженням атріовентрикулярної провідності (PQ: $\tau = 0,36$; $p = 0,027$).

Порівняно з ГК1 без гіпотиреозу, вміст БЛП був істотно вищим (60,00 [47,00; 78,00] од. проти 52,00 [40,00; 60,00] од., а ХСЛПНЩ та КА нижчі (2,90 [1,90; 3,85] проти 4,33 [3,91; 5,67] ммоль/л та 2,49 [2,10; 3,30] проти 3,65 [3,42; 3,88]), усі $p < 0,05$). На відміну від ГК2 без гіпертонії, рівень ТГ був істотно вищим (1,60 [0,90; 2,19] ммоль/л проти 0,94 [0,75; 1,33] ммоль/л, $p < 0,05$). При порівнянні з ГК3 істотних відмінностей виявлено не було. Тобто, гіпотиреоз у пацієнтів з ГХ та ожирінням асоціювався з гіпербеталіпопротеїдемією, а АГ у пацієнтів з гіпотиреозом та ожирінням – з гіпертиргліцеридемією та зростанням атерогенності крові.

За умов поєднання ГХ, гіпотиреозу та ожиріння гіперхолестеролемія асоціювалась з поглибленням гіпотиреозу і пригніченням конверсії вТ₄ у вТ₃ (ХЗС-ІБТ: $\tau = -0,39$; $p = 0,013$), а зменшення ХСЛПВЩ – з недостатнім контролем гіпотиреозу левотироксином (ХСЛПВЩ-доза левотироксину: $\tau = 0,65$; $p = 0,004$).

Дисліпідемія за відношеннями ліпідних фракцій асоціювалася з внутрішньоплуночковою провідністю (ХСЛПНЩ/ЗХС-QRS: $\tau = 0,70$; $p = 0,040$; ХСЛПВЩ/ЗХС-QRS: $\tau = -0,86$; $p = 0,015$), схильністю до гіперкоагуляції (ХСЛПВЩ/ЗХС-тромбоцити: $\tau = -0,73$; $p = 0,039$; ЗСХ/ТГ-протромбіновий час: $\tau = -0,80$; $p = 0,050$), порушенням фільтраційної здатності нирок та печінковою дисфункцією.

Рівень лептину у пацієнтів з ГХ, гіпотиреозом та ожирінням становив 29,93 [14,04; 59,36] нг/мл, істотно вищий у порівнянні зі здоровими (12,04 [5,64; 21,20] нг/мл, $p < 0,05$). Показник лептинорезистентності Л/ТГ у 10 разів перевищував норму (27,82 [12,41; 57,37] проти 2,7), а секреторна активність адипоцитів за Л/ІМТ – у 1,3 рази (1,09 [0,51; 2,07] проти 0,81 [0,23; 0,41], $p < 0,05$). У пацієнтів з АГ 1 ступеня рівень лептину був вищий, ніж з АГ 2 (60,16 [56,97; 69,32] нг/мл проти 20,40 [14,04; 45,07] нг/мл, $p < 0,05$) та 3 ступенів (30,97 [22,72; 39,22] нг/мл, $p > 0,05$). З прогресуванням АГ секреторна активність адипоцитів зменшувалася (ступінь АГ-Л/ІМТ: $\tau = -0,36$, $p = 0,022$).

Основні положення розділу дисертації викладені в наукових статтях [83, 91, 187], апробовані на наукових форумах [66, 86, 88].

РОЗДІЛ 5

СИНДРОМИ ЗАПАЛЕННЯ, ЕНДОГЕННІ ІНТОКСИКАЦІЇ ТА ПЕРИФЕРІЙНА КРОВ У ПАЦІЄНТІВ З ГІПЕРТОНІЧНОЮ ХВОРОБОЮ, ГІПОТИРЕОЗОМ ТА ОЖИРІННЯМ

Активация синдрому запалення є чинником ендотеліальної дисфункції та порушень ліпідного обміну. Синдром ендогенної інтоксикації (EI) зумовлює клінічні прояви, дозволяє виявити субклінічні ознаки і спрогнозувати перебіг патологічного процесу. Тому ми вивчили особливості синдромів запалення та ендогенної інтоксикації при ГХ, гіпотиреозі та ожирінні.

5.1 Активність синдрому запалення у пацієнтів з гіпертонічною хворобою, гіпотиреозом та ожирінням

Ми проаналізували стандартні гематологічні параметри, інтегральні гематологічні індекси та сироваткові маркери запалення в ОГ та контролі. Пацієнти ОГ не відрізнялися від ГК2 та ГК3, однак мали низку істотних відмінностей порівняно з ГК1 (табл. 5.1). Зокрема, нижчою була кількість лейкоцитів (5,90 [4,70; 7,40] Г/л проти 7,20 [5,30; 9,20] Г/л) за рахунок сегментоядерних нейтрофілів (56,50 [50,00; 62,00] % проти 64,50 [60,00; 66,00] %), еозинофілів (2,00 [1,00; 3,50] % проти 3,00 [2,00; 4,00] %) та моноцитів (2,00 [1,00; 5,00] % проти 3,00 [2,00; 5,00] %), що супроводжувалося істотно вищими лімфоцитами (34,50 [29,00; 38,50] % проти 25,00 [21,00; 30,00] %) та ШОЕ (13,00 [7,00; 19,00] проти 7,00 [5,00; 10,00] мм/год), усі $p < 0,05$. Тобто, поєднання ГХ, гіпотиреозу та ожиріння характеризувалось пригніченням нейтрофільного та активацією лімфоцитарного імунного запалення зі зростанням ШОЕ.

Таблиця 5.1 – Показники загального аналізу крові у пацієнтів основної групи та у контролі (гіпертонічна хвороба з ожирінням без гіпотиреозу)

Показники, одиниці	Основна група	ГК1	p
Лейкоцити, Г/л	5,90 [4,70; 7,40]	7,20 [5,30; 9,20]	< 0,05
Паличкоядерні нейтрофіли, %	4,50 [3,00; 6,00]	4,00 [2,00; 6,00]	> 0,05
Паличкоядерні нейтрофіли, абс	0,25 [0,15; 0,37]	0,27 [0,13; 0,53]	> 0,05
Сегментоядерні нейтрофіли, %	56,50 [50,00; 62,00]	64,50 [60,00; 66,00]	< 0,05
Сегментоядерні нейтрофіли, абс	3,22 [2,52; 4,19]	4,72 [3,45; 5,72]	< 0,05
Еозинофіли, %	2,00 [1,00; 3,50]	3,00 [2,00; 4,00]	< 0,05
Еозинофіли, абс	0,10 [0,05; 0,20]	0,19 [0,14; 0,34]	< 0,05
Лімфоцити, %	34,50 [29,00; 38,50]	25,00 [21,00; 30,00]	< 0,05
Лімфоцити, абс	1,94 [1,71; 2,56]	1,88 [1,30; 2,63]	> 0,05
Моноцити, %	2,00 [1,00; 5,00]	3,00 [2,00; 5,00]	< 0,05
Моноцити, абс	0,18 [0,06; 0,25]	0,25 [0,19; 0,34]	< 0,05
Тромбоцити, Г/л	218,50 [201,00; 247,00]	294,50 [232,00; 357,00]	> 0,05
ШОЕ, мм/год	13,00 [7,00; 19,00]	7,00 [5,00; 10,00]	< 0,05

Ми оцінили показники загального аналізу крові в ОГ з врахуванням статі та віку. На відміну від жінок, у чоловіків була нижчою ШОЕ (4,00 [2,00; 5,00] проти 13,00 [8,00; 19,00] мм/год, $p < 0,05$), що відповідає загальним тенденціям популяції. Пацієнти середнього віку мали істотно нижчі абсолютні вмісти паличкоядерних нейтрофілів (0,21 [0,13; 0,35] проти 0,34 [0,24; 0,44] Г/л), моноцитів (0,07 [0,05; 0,16] проти 0,22 [0,06; 0,40] Г/л) та еозинофілів (0,09 [0,05; 0,16] проти 0,21 [0,06; 0,40] Г/л), ніж особи старечого віку, усі $p < 0,05$.

Проаналізувавши відмінності гемограми залежно від причини гіпотиреозу, ми виявили, що у пацієнтів з післяопераційним гіпотиреозом були істотно нижчими рівні лейкоцитів (5,30 [4,20; 6,10] проти 6,90 [5,10; 7,70] Г/л) та абсолютне число моноцитів (0,07 [0,05; 0,23] проти 0,21 [0,07; 0,46] Г/л), ніж на фоні автоімунного тиреоїдиту. Крім того, у пацієнтів після тотальної резекції ЩЗ у порівнянні з субтотальною істотно вищим був рівень паличкоядерних нейтрофілів (5,00 [3,00; 6,00] % проти 3,00 [1,00; 4,00] %, $p < 0,05$). Наявність ожиріння та його ступінь не впливали на показники гемоцитограми.

Провели визначення кореляційних зв'язки показників лейкоцитарної формули з усіма іншими вивченими параметрами (табл. 5.2). Лейкоцитоз асоціювався з тахікардією (ЧСС: $\tau = 0,21$; $p = 0,041$), синдромом цитолізу (АЛТ: $\tau = 0,22$; $p = 0,033$ та АСТ: $\tau = 0,30$; $p = 0,044$), дисліпідемією (за ТГ: $\tau = 0,34$; $p = 0,002$, за ЗХС/ТГ: $\tau = -0,36$; $p = 0,001$), тромбоцитозом ($\tau = 0,30$; $p = 0,05$) та зростанням титру антитіл до ТПО ($\tau = 0,64$; $p = 0,026$), тоді як лейкоцитопенія може виникати при прогресуванні гіпотиреозу (за вТ₃: $\tau = 0,41$; $p = 0,043$).

Таблиця 5.2 – Істотні кореляційні зв'язки показників лейкоцитарної формули з іншими параметрами в основній групі

Друга складова зв'язку	τ	p
1	2	3
Лейкоцити		
ЧСС	0,21	0,041
Тромбоцити	0,30	0,005
Тригліцериди	0,34	0,002
ЗХС/ТГ	-0,36	0,001
АЛТ	0,22	0,033
АСТ	0,30	0,004
Вільний Т ₃ (вТ ₃)	0,41	0,043
Антитіла до ТПО	0,64	0,026
Епітелій осаду сечі	0,24	0,039
Сегментоядерні нейтрофіли		
ПАТ	-0,19	0,028
Серцево-судинний ризик	-0,21	0,021
Загальний білок крові	0,34	0,036
ЗХС/ТГ	-0,32	0,003
Тригліцериди	0,32	0,004
АСТ	0,25	0,017
АЛТ	0,24	0,023
Антитіла до ТПО	0,84	0,004
Вільний Т ₃ (вТ ₃)	0,41	0,043
Питома вага сечі	-0,25	0,028
Білок сечі	-0,28	0,011
Товщина паренхіми лівої нирки	-0,35	0,035
Розмір головки підшлункової залози	-0,46	0,047
Паличкоядерні нейтрофіли		
Тривалість гіпотиреозу	0,20	0,036

Продовження табл. 5.2

1	2	3
Обвід стегон	0,45	0,016
ПАТ	0,23	0,010
Серцево-судинний ризик	0,24	0,007
Глюкоза крові натще	-0,28	0,003
АСТ	0,22	0,035
Вільний Т ₃ (вТ ₃)	0,41	0,040
Протромбіновий індекс	0,35	0,028
Білок сечі	0,28	0,012
Епітелій сечі	0,26	0,032
Тривалість інтервалу QT	-0,26	0,048
Індекс Соколова-Лайона	-0,49	0,049
Відносна товщина стінки ЛШ	0,44	0,045
Фракція викиду	0,43	0,033
Базофільні гранулоцити		
Обвід стегон	0,45	0,015
Серцево-судинний ризик	0,19	0,031
Рівень іонізованого кальцію	-0,28	0,026
Розмір правого шлуночка	-0,47	0,025
Еозинофільні гранулоцити		
Вік пацієнтів	0,21	0,016
ДАТ	-0,21	0,019
ПАТ	0,21	0,015
Ступінь АГ	-0,23	0,010
ФК ХСН	-0,19	0,035
ЗХС/ТГ	0,22	0,040
АСТ	-0,21	0,049
Рівень натрію сироватки	0,39	0,029
Питома вага сечі	0,27	0,018
Білок сечі	0,23	0,036
Лейкоцити сечі	0,28	0,022
Розмір правого шлуночка	0,42	0,048
Довжина тіла підшлункової залози	0,50	0,044
Лімфоцити		
ПАТ	0,19	0,031
Ступінь АГ	-0,21	0,021
Серцево-судинний ризик	-0,21	0,021
Тригліцериди	0,22	0,049
ЗХС/ТГ	0,34	0,002
Бета-ліпопротеїди	0,24	0,010
Вільний Т ₃ (вТ ₃)	-0,41	0,041

Продовження табл. 5.2

1	2	3
Питома вага сечі	0,26	0,024
Епітелій осаду сечі	0,29	0,017
Об'єм перешийка ЦЗ	-0,34	0,039
Довжина правої нирки	0,34	0,032
Моноцити		
Вік пацієнтів	0,19	0,033
САТ	0,24	0,007
ПАТ	0,21	0,018
АСТ	0,21	0,042
Глюкоза крові натще	-0,23	0,012
Питома вага сечі	-0,30	0,007
Білок сечі	0,25	0,030
Діаметр ворітної вени	-0,47	0,008
ШОЕ		
Обвід стегон	0,37	0,047
ПАТ	0,18	0,033
Гемоглобін	-0,29	0,001
Еритроцити крові	-0,22	0,018
Гематокрит	-0,33	0,011
Паличкоядерні нейтрофіли, %	0,28	0,019
Паличкоядерні нейтрофіли, абс	0,19	0,036
Сегментоядерні нейтрофіли, %	-0,18	0,042
Сегментоядерні нейтрофіли, абс	-0,18	0,048
Моноцити, %	0,25	0,005
Моноцити, абс	0,18	0,043
Ширина жовчного міхура	0,75	0,018
Довжина тіла підшлункової залози	-0,52	0,035

Кількість сегментоядерних нейтрофілів істотно корелювала з рівнями тригліцеридів ($\tau = 0,32$; $p = 0,004$), трансаміназ (АЛТ: $\tau = 0,24$; $p = 0,023$, АСТ: $\tau = 0,25$; $p = 0,017$), білка сироватки ($\tau = 0,34$; $p = 0,036$). Крім того, пригнічення нейтрофільного запалення за сегментоядерними нейтрофілами асоціювалося з вищою артеріальною жорсткістю судин (за ПАТ: $\tau = -0,19$; $p = 0,028$), серцево-судинним ризиком ($\tau = -0,21$; $p = 0,021$), нижчим рівнем вільного T_3 ($\tau = 0,41$; $p = 0,043$) та антитіл до ТПО ($\tau = 0,84$; $p = 0,004$), погіршенням структурно-функціонального стану нирок (за білком сечі: $\tau = -0,28$; $p = 0,011$, питомою вагою: $\tau = -0,25$; $p = 0,028$, товщиною

паренхіми лівої нирки: $\tau = -0,25$; $p = 0,025$). Тобто, пригнічення нейтрофільного запалення у пацієнтів ОГ виникало паралельно з поглибленням гіпотиреозу (сегменти-вТ₃: $\tau = 0,41$; $p = 0,043$), зростанням серцево-судинного ризику (сегменти-ССР: $\tau = -0,21$; $p = 0,021$), гіпопротеїнемією (сегменти-білок крові: $\tau = 0,34$; $p = 0,036$) та порушенням функції нирок (сегменти-білок сечі: $\tau = -0,28$; $p = 0,011$, сегменти-питома вага: $\tau = -0,25$; $p = 0,028$).

Збільшення кількості паличкоядерних нейтрофілів асоціювалося з довшою тривалістю гіпотиреозу ($\tau = 0,20$; $p = 0,036$), зростанням ОС ($\tau = 0,45$; $p = 0,016$), артеріальної жорсткості судин (за ПАТ: $\tau = 0,23$; $p = 0,010$) та серцево-судинного ризику ($\tau = 0,24$; $p = 0,007$), АСТ ($\tau = 0,22$; $p = 0,035$), схильністю до гіпокоагуляції (за протромбіновим індексом: $\tau = 0,35$; $p = 0,028$), порушення функції нирок (за білком сечі: $\tau = 0,28$; $p = 0,012$, епітелієм: $\tau = 0,26$; $p = 0,032$). Тоді як їх зменшення відбувалось паралельно з прогресуванням гіпофункції ЩЗ (за Т₃: $\tau = -0,41$; $p = 0,040$), зростанням рівня глюкози крові ($\tau = -0,28$; $p = 0,003$), здовженням інтервалу QT ($\tau = -0,26$; $p = 0,048$), гіпертрофією міокарда ЛШ (за індексом Соколова-Лайона: $\tau = -0,49$; $p = 0,049$) та зниженням скоротливої функції серця (за ФВ: $\tau = 0,43$; $p = 0,033$) (табл. 5.2).

Ми встановили кореляційні зв'язки рівня базофільних гранулоцитів з ОС ($\tau = 0,45$; $p = 0,015$), серцево-судинним ризиком ($\tau = 0,19$; $p = 0,031$), рівнем іонізованого кальцію сироватки ($\tau = -0,28$; $p = 0,026$) та розміром правого шлуночка ($\tau = -0,47$; $p = 0,025$). Нижча кількість еозинофільних гранулоцитів асоціювалася з діастолічною гіпертензією (ДАТ: $\tau = -0,21$; $p = 0,019$), вищими ступенем АГ ($\tau = -0,23$; $p = 0,010$) та ФК ХСН ($\tau = -0,19$; $p = 0,035$), з вищим рівнем АСТ ($\tau = -0,21$; $p = 0,049$). Прямі кореляції виявлено з віком пацієнтів ($\tau = 0,21$; $p = 0,016$), рівнем ПАТ ($\tau = 0,21$; $p = 0,016$), кількістю натрію сироватки ($\tau = 0,39$; $p = 0,029$), питомою вагою сечі ($\tau = 0,27$; $p = 0,018$), білком сечі ($\tau = 0,23$; $p = 0,036$) та лейкоцитами сечі ($\tau = 0,28$; $p = 0,022$), а також з розміром правого шлуночка ($\tau = 0,42$; $p = 0,048$). Моноцити були прямо пов'язані з віком пацієнтів ($\tau = 0,19$; $p = 0,033$), САТ ($\tau = 0,24$; $p = 0,007$), ПАТ ($\tau = 0,24$; $p = 0,007$), АСТ ($\tau = 0,21$; $p = 0,042$) та білком сечі ($\tau = 0,25$; $p = 0,030$), а також з

рівнем глюкози крові натще ($\tau = -0,23$; $p = 0,012$) та питомою вагою сечі ($\tau = -0,30$; $p = 0,007$) (табл. 5.2).

Рівень лімфоцитів прямо корелював з ПАТ ($\tau = 0,19$; $p = 0,031$), тригліцерідами ($\tau = 0,22$; $p = 0,049$), відношенням ЗХС/ТГ ($\tau = 0,34$; $p = 0,002$), бета-ліпопротеїдами ($\tau = 0,24$; $p = 0,010$), питомою вагою та кількістю епітелію сечі ($\tau = 0,26$; $p = 0,024$ та $\tau = 0,29$; $p = 0,017$), зі ступенем АГ ($\tau = -0,21$; $p = 0,021$) та серцево-судинним ризиком ($\tau = -0,21$; $p = 0,021$), рівнем вТ₃ ($\tau = -0,41$; $p = 0,041$), об'ємом перешийка ЩЗ ($\tau = -0,34$; $p = 0,039$).

Прискорення ШОЕ у пацієнтів ОГ асоціювалося з більшими обводом стегон ($\tau = 0,37$; $p = 0,047$), артеріальною жорсткістю судин (за ПАТ: $\tau = 0,18$; $p = 0,033$), дилатацією жовчного міхура ($\tau = 0,75$; $p = 0,018$).

Отже, у пацієнтів з ГХ, гіпотиреозом та ожирінням виявлені нами зменшення кількості лейкоцитів (за рахунок сегментоядерних нейтрофілів) та збільшенням лімфоцитів асоціювалися з поглибленням гіпотиреозу (за вТ₃), довшою його тривалістю та дисліпідемією (за ТГ та БЛП).

Ми проаналізували інтегральні гематологічні індекси запалення: індекс зсуву лейкоцитів (ІЗЛ), індекс активності запалення (ІАЗ), інтегрований індекс запалення (ІІЗ) та відношення лейкоцитів до ШОЕ (Л/ШОЕ), нейтрофілів до ШОЕ (Н/ШОЕ), несегментоядерних нейтрофілів до ШОЕ (НН/ШОЕ), нейтрофілів до лімфоцитів (Н/Лі), нейтрофілів до моноцитів (Н/М), більшість з яких були вищі норми (табл. 5.3). Отже, індекси ІЗЛ, Л/ШОЕ, Н/М та ІАЗ можуть слугувати маркерами активності запалення за умов трьохкомпонентної коморбідності.

Таблиця 5.3 – Інтегральні гематологічні індекси запалення у пацієнтів з гіпертонічною хворобою, гіпотиреозом та ожирінням

Індекс	Основна група	Норма
1	2	3
Індекс зсуву лейкоцитів (ІЗЛ)	1,70 [1,38; 2,08]	1,33-1,67
Відношення лейкоцитів до ШОЕ (Л/ШОЕ)	6,88 [3,90; 11,40]	1,10-2,62
Відношення нейтрофілів до ШОЕ (Н/ШОЕ)	7,41 [4,62; 11,39]	9,36

Продовження табл. 5.3

1	2	3
Відношення несементоядерних нейтрофілів до ШОЕ (НН/ШОЕ)	5,40 [1,80; 10,20]	7,20
Відношення нейтрофілів до лімфоцитів (Н/Лі)	1,72 [1,33; 2,23]	1,34-2,26
Відношення нейтрофілів до моноцитів (Н/М)	24,33 [11,25; 59,00]	10,52-13,14
Індекс активності запалення (ІАЗ)	16,44 [10,72; 28,39]	1,00-3,40
Інтегрований індекс запалення (ІІЗ)	14,82 [11,85; 18,05]	5,00-17,00

Виявилося, що величини індексів запалення залежали від генезу гіпотиреозу: за умов післяопераційного гіпотиреозу знайдені істотно нижчі значення Л/ШОЕ та ІІЗ, ніж на фоні АІТ (5,52 [2,70; 9,95] проти 7,10 [5,25; 14,40] та 12,13 [10,94; 15,55] проти 16,13 [13,84; 18,97], обидва $p < 0,05$). Після тотальної резекції у порівнянні з субтотальною істотно вищими були Л/ШОЕ (7,94 [3,97; 11,03] проти 4,32 [2,25; 7,70]), НН/ШОЕ (6,50 [2,90; 9,75] проти 1,30 [0,80; 2,60]) та ІАЗ (91,05 [48,13; 115,43] проти 42,95 [14,12; 79,56]), усі $p < 0,05$. Тобто, автоімунний тиреоїдит супроводжувався більш вираженим запаленням за інтегральними індексами.

Пацієнти ОГ на відміну від ГК1 характеризувалися нижчими значеннями індексів: ІЗЛ (1,70 [1,38; 2,08] проти 2,44 [2,13; 2,85]), Н/Лі (1,72 [1,33; 2,23] проти 2,76 [2,20; 3,25]), ІІЗ (14,82 [11,85; 18,05] проти 17,69 [14,42; 23,25]), однак вищими Н/ШОЕ (7,41 [4,62; 11,39] проти 4,69 [3,77; 6,54]), НН/ШОЕ (5,40 [1,80; 10,20] проти 2,80 [1,40; 4,80]) та ІАЗ (16,44 [10,72; 28,39] проти 13,25 [9,42; 17,52]), усі $p < 0,05$ (табл. 5.4). На нашу думку, це відображає дисбаланс активності різних ланок запалення, описаний нами вище. При порівнянні ОГ з ГК2 (з гіпотиреозом та ожирінням) істотно вищим був тільки інтегрований індекс запалення (14,82 [11,85; 18,05] проти 12,43 [10,35; 14,91]), а з ГК3 відмінностей не було. Припускаємо, що саме АГ може зумовлювати активацію запального синдрому при поєднаному перебігу з гіпотиреозом та ожирінням.

Таблиця 5.4 – Інтегральні гематологічні індекси запалення у групах пацієнтів

Індекс	Основна група	ГК1	ГК2	ГК3
1	2	3	4	5

Продовження табл. 5.4

1	2	3	4	5
ІЗЛ	1,70 [1,38; 2,08] ¹	2,44 [2,13; 2,85] ¹	1,86 [1,44; 2,23]	1,17 [1,27; 2,23]
Л/ШОЕ	6,88 [3,90; 11,40]	5,04 [3,79; 6,65]	6,80 [4,77; 11,70]	4,12 [3,80; 5,76]
Н/ШОЕ	7,41 [4,62; 11,39] ²	4,69 [3,77; 6,54] ²	6,97 [4,80; 9,60]	4,71 [3,47; 7,04]
НН/ШОЕ	5,40 [1,80; 10,20] ³	2,80 [1,40; 4,80] ³	4,90 [1,70; 9,00]	2,60 [1,80; 5,80]
Н/Лі	1,72 [1,33; 2,23] ⁴	2,76 [2,20; 3,25] ⁴	1,97 [1,49; 2,39]	1,74 [1,37; 2,83]
Н/М	24,33 [11,25; 59,00]	21,17 [12,80; 31,50]	23,75 [15,25; 34,00]	16,33 [8,00; 38,00]
ІАЗ	16,44 [10,72; 28,39] ⁵	13,25 [9,42; 17,52] ⁵	21,00 [12,48; 28,40]	10,94 [10,01; 19,01]
ІІЗ	14,82 [11,85; 18,05] ^{6,7}	17,69 [14,42; 23,25] ⁶	12,43 [10,35; 14,91] ⁷	13,83 [12,86; 19,50]

Примітка: ¹⁻⁷ – $p < 0,05$

Ми проаналізували кореляційні зв'язки інтегральних гематологічних індексів активності запалення в ОГ та встановили, що зростання індексу зсуву лейкоцитів корелювало з тригліцеридемією ($\tau = 0,22$; $p = 0,043$) та розтягненням жовчного міхура ($\tau = 0,68$; $p = 0,031$) (табл. 5.5).

Таблиця 5.5 – Істотні кореляційні зв'язки інтегральних індексів запалення в основній групі

Друга складова зв'язку	τ	p
1	2	3
Індекс зсуву лейкоцитів (ІЗЛ)		
Тригліцерида	0,22	0,043
ЗХС/ТГ	-0,33	0,002
Ширина жовчного міхура	0,68	0,031
Відношення лейкоцитів до ШОЕ (Л/ШОЕ)		
ПАТ	0,26	0,002
Білок сечі	0,26	0,017
Довжина правої нирки	-0,33	0,037
Відношення нейтрофілів до ШОЕ (Н/ШОЕ)		
Глюкоза крові натще	-0,20	0,020
АЛТ	-0,20	0,047

Продовження табл. 5.5

1	2	3
Протромбіновий час	0,58	0,019
Товщина ЗСЛШ	-0,42	0,037
Довжина правої нирки	-0,39	0,013
Ширина жовчного міхура	0,78	0,014
Довжина правої нирки	-0,29	0,044
Відношення несементоядерних нейтрофілів до ШОЕ (НН/ШОЕ)		
Обвід стегон	0,50	0,007
ПАТ	0,23	0,010
Серцево-судинний ризик	0,21	0,018
Глюкоза крові натще	0,23	0,011
Білок сечі	0,23	0,043
Товщина ЗСЛШ	-0,42	0,046
Довжина правої нирки	-0,38	0,017
Ширина жовчного міхура	0,78	0,014
Відношення нейтрофілів до лімфоцитів (Н/Лі)		
ЗХС/ТГ	-0,30	0,007
Вільний Т ₃	0,43	0,033
Загальний об'єм ЦЗ	0,23	0,038
Об'єм перешийка ЦЗ	0,33	0,045
Відношення нейтрофілів до моноцитів (Н/М)		
Білок сечі	-0,25	0,030
Індекс активності запалення (ІАЗ)		
Глюкоза крові натще	0,20	0,027
Товщина ЗСЛШ	-0,42	0,046
Довжина правої нирки	-0,38	0,016
Ширина жовчного міхура	0,68	0,031
Інтегрований індекс запалення (ІІЗ)		
ПАТ	0,27	0,010
ЗХС/ТГ	-0,28	0,024
АСТ	0,27	0,039
Глюкоза крові натще	0,26	0,013
Загальний об'єм ЦЗ	0,31	0,012
Об'єм перешийка ЦЗ	0,39	0,030

Відношення лейкоцитів до ШОЕ прямо корелювало з рівнем ПАТ ($\tau = 0,26$; $p = 0,002$), білком сечі ($\tau = 0,26$; $p = 0,017$) та довжиною правої нирки ($\tau = -0,33$; $p = 0,037$). Відношення Н/ШОЕ асоціювалося з протромбіновим часом ($\tau = 0,58$; $p = 0,019$), рівнем глюкози капілярної крові ($\tau = -0,20$; $p = 0,020$) та товщиною ЗСЛШ ($\tau = -0,42$;

$p = 0,037$). Зростання НН/ШОЕ у пацієнтів з ОГ було можливе при більших обводі стегон ($\tau = 0,50$; $p = 0,07$), ПАТ ($\tau = 0,23$; $p = 0,010$), серцево-судинному ризику ($\tau = 0,21$; $p = 0,018$), вмісті білка в сечі ($\tau = 0,23$; $p = 0,043$) та зміні глюкози крові ($\tau = 0,23$; $p = 0,011$) і ЗСЛШ ($\tau = -0,42$; $p = 0,046$) (табл. 5.5).

Єдиним інтегральним маркером запалення, безпосередньо пов'язаним з функціональним станом ЩЗ, виявився індекс Н/Лі, який, згідно даних літератури, вважається системним предиктором серцево-судинних хвороб [184]. За нашими даними, він був істотно нижчим, ніж у ГК1 без гіпотиреозу, тобто гіпотиреоз може маскувати ризик ХСК, визначений за Н/Лі. Встановлено пряму кореляцію відношення Н/Лі з рівнем вільного T_3 ($\tau = 0,43$; $p = 0,033$) та загальним об'ємом ЩЗ ($\tau = 0,23$; $p = 0,038$) (табл. 5.5). Індекс активності запалення корелював з обводом стегон ($\tau = 0,37$; $p = 0,044$), глюкозою крові ($\tau = 0,20$; $p = 0,027$) та товщиною ЗСЛШ ($\tau = -0,42$; $p = 0,046$). Зростання інтегрованого індексу запалення асоціювалося з вищими значеннями ПАТ ($\tau = 0,27$; $p = 0,010$), АСТ ($\tau = 0,27$; $p = 0,039$), більшим об'ємом ЩЗ ($\tau = 0,31$; $p = 0,012$) та глюкози крові ($\tau = 0,26$; $p = 0,013$).

До сироваткових маркерів активності запального процесу належать загальний фібриноген та серомукоїди, за рівнями яких не було істотних різниць між ОГ та контрольними групами. Рівень загального фібриногену становив у пацієнтів ОГ $3,05 [2,40; 3,60]$ г/л. За кореляційним аналізом, кількість загального фібриногену асоціювалася з рівнем загального білірубіну ($\tau = 0,39$; $p = 0,014$), діаметром кореня аорти ($\tau = 0,55$; $p = 0,041$), внутрішньощуночковою провідністю (з QRS: $\tau = 0,38$; $p = 0,013$), електричною систолою (з QT: $\tau = 0,32$; $p = 0,041$), а також розмірами нирок (довжиною правої нирки: $\tau = -0,34$; $p = 0,046$, шириною лівої нирки: $\tau = -0,39$; $p = 0,024$ та її довжиною: $\tau = -0,51$; $p = 0,004$), з відношеннями Л/ШОЕ ($\tau = 0,35$; $p = 0,021$), Н/ШОЕ ($\tau = 0,36$; $p = 0,023$) та ІАЗ ($\tau = 0,31$; $p = 0,049$).

Рівень серомукоїдів в усіх досліджуваних групах був вище норми ($0,13 - 0,20$ од) (ОГ: $0,40 [0,38; 0,42]$ од, ГК1: $0,44 [0,23; 0,56]$ од, ГК2: $0,37 [0,37; 0,37]$ од, ГК3: $0,55 [0,48; 0,62]$ од, усі $p > 0,05$. Кореляційні зв'язки вмісту серомукоїдів встановлено з тривалістю ГХ ($\tau = 0,71$; $p = 0,026$), рівнем вільного T_4 ($\tau = 0,73$; $p = 0,039$), вмістом сечовини ($\tau = -0,80$; $p = 0,003$), відношенням Л/ШОЕ ($\tau = -0,78$; $p = 0,014$), відносною

товщиною стінки лівого шлуночка ($\tau = -0,73$; $p = 0,039$), рівнем протеїнурії ($\tau = -0,53$; $p = 0,047$) та шириною лівої нирки ($\tau = -0,57$; $p = 0,049$).

5.2 Вираженість ендогенної інтоксикації у пацієнтів з гіпертонічною хворобою, гіпотиреозом та ожирінням

Для оцінки вираженості ЕІ ми проаналізували інтегральні гематологічні маркери ЕІ: лейкоцитарний індекс інтоксикації (ЛІІ), гематологічний індекс інтоксикації (ГІІ), показник інтоксикації (ПІ), індекс реактивної відповіді нейтрофілів (ІРВН), а також рівні креатиніну, сечовини та їх відношення, які свідчать про ЕІ [85]. Інтегральні гематологічні маркери ЕІ, окрім ІРВН у ОГ були вище норми (в 1,2 – 3,4 рази), причому найбільше зростав ЛІІ (табл. 5.6).

Таблиця 5.6 – Гематологічні індекси ендогенної інтоксикації в основній групі

Показник	Основна група	Норма
Індекс реактивної відповіді нейтрофілів (ІРВН)	11,79 [5,40; 24,00]	8,50-12,70
Лейкоцитарний індекс інтоксикації (ЛІІ)	5,06 [3,23; 7,68]	0,30-1,50
Ядерний індекс інтоксикації (ЯІІ)	0,12 [0,08; 0,19]	0,05-0,10
Показник інтоксикації (ПІ)	0,36 [0,15; 0,64]	ч. < 0,1 ж. < 0,2

Порівняно з особами з ГК1 без гіпотиреозу, пацієнти ОГ характеризувалися істотно нижчими значеннями ІРВН (11,79 [5,40; 24,00] проти 19,91 [14,79; 50,00]) та ЛІІ (5,06 [3,23; 7,68] проти 9,49 [7,30; 12,43], обидва $p < 0,05$), з ГК2 та ГК3 не знайдено розбіжностей (табл. 5.7).

Таблиця 5.7 – Гематологічні маркери ендогенної інтоксикації у групах пацієнтів

Показник	Основна група	ГК1	ГК2	ГК3
1	2	3	4	5

Продовження табл. 5.7

1	2	3	4	5
ІРВН	11,79 [5,40; 24,00] ¹	19,91 [14,79; 50,00] ¹	9,03 [4,16; 6,11]	15,67 [12,39; 25,30]
ЛП	5,06 [3,23; 7,68] ²	9,49 [7,30; 12,43] ²	5,32 [3,53; 7,20]	6,77 [6,00; 9,82]
ЯП	0,12 [0,08; 0,19]	0,12 [0,10; 0,15]	0,10 [0,06; 0,14]	0,16 [0,15; 0,21]
П	0,36 [0,15; 0,64]	0,46 [0,32; 0,81]	0,43 [0,24; 0,58]	0,38 [0,30; 0,52]

Примітка: ¹⁻² – $p < 0,05$

За ІРВН ми оцінили частоту виявлення різних ступенів ЕІ. В ОГ синдром ЕІ можна діагностувати у $46,30 \pm 6,79$ % пацієнтів, істотно частіше компенсований, ніж субкомпенсований ($24,07 \pm 5,81$ % проти $9,26 \pm 3,94$ %, $p < 0,05$), декомпенсований виявлено у $12,96 \pm 4,57$ %. Порівняно з ГК1 у пацієнтів ОГ частіше ЕІ була відсутня ($53,70 \pm 6,79$ % проти $19,35 \pm 7,09$ %, $p < 0,05$) та рідше зустрічався компенсований ступінь ЕІ ($24,07 \pm 5,81$ % проти $45,16 \pm 8,94$ %, $p < 0,05$). Відмінностей від з ГК2 та ГК3 не було виявлено (табл. 5.8). Оцінили важкість ендотоксикозу також за ЯП. Ендотоксикоз легкого ступеня було діагностовано у $51,56 \pm 6,25$ % пацієнтів ОГ, ЕІ середнього ступеня важкості істотно частіше зустрічалася, ніж у ГК1 ($10,93 \pm 3,90$ % проти $2,94 \pm 2,90$ %, $p < 0,05$), а відсутність ЕІ була виявлена істотно частіше, ніж у ГК3 ($37,50 \pm 6,05$ % проти $11,11 \pm 10,48$ %, $p < 0,05$) (табл. 5.8).

Таблиця 5.8 – Частота ступенів ендогенної інтоксикації у групах пацієнтів

Ступінь ЕІ	Рівень ІРВН	Основна група	ГК1	ГК2	ГК3
1	2	3	4	5	6
Відсутня	< 15	$53,70 \pm 6,79^{1,2,3,5}$	$19,35 \pm 7,09^5$	$70,00 \pm 10,25$	$33,33 \pm 15,71$
Компенсований	15-25	$24,07 \pm 5,81^{1,4,6}$	$45,16 \pm 8,94^6$	$10,00 \pm 6,71$	$44,44 \pm 16,56$
Субкомпенсований	26-40	$9,26 \pm 3,94^{2,4}$	$6,45 \pm 4,41$	$10,00 \pm 6,71$	$11,11 \pm 10,46$
Декомпенсований	> 40	$12,96 \pm 4,57^3$	$29,03 \pm 8,15$	$10,00 \pm 6,71$	$11,11 \pm 10,46$

Продовження табл. 5.8

1	2	3	4	5	6
	Рівень ЯП				
Відсутня	0,05-0,08	37,50 ± 6,05 ⁴	26,47 ± 7,57	52,38 ± 10,90	11,11 ± 10,48 ⁴
Легка	0,1-0,3	51,56 ± 6,25	70,59 ± 7,81	47,61 ± 10,90	88,89 ± 10,48
Середньої важкості	0,3-1,0	10,93 ± 3,90 ^{5,6}	2,94 ± 2,90 ⁵	4,76 ± 4,64	0 ± 0 ⁶

Примітка: ¹⁻⁶ – $p < 0,05$

Ми встановили зв'язки ІРВН з тривалістю гіпотиреозу ($\tau = 0,24$; $p = 0,021$), віком пацієнтів ($\tau = 0,27$; $p = 0,005$), ПАТ ($\tau = 0,32$; $p = 0,001$), рівнем вТ₃ ($\tau = 0,49$; $p = 0,036$) та білка в сечі ($\tau = 0,35$; $p = 0,005$), зі функціональним класом хронічної серцевої недостатності ($\tau = -0,19$; $p = 0,046$), вмістом глюкози крові ($\tau = 0,34$; $p = 0,041$) та довжиною правої нирки ($\tau = -0,34$; $p = 0,041$). Лейкоцитарний індекс інтоксикації асоціювався з віком пацієнтів ($\tau = 0,18$; $p = 0,045$) та зі ступенем ГХ ($\tau = -0,18$; $p = 0,043$). Ядерний індекс інтоксикації (ЯП) корелював з обводом стегон ($\tau = 0,44$; $p = 0,017$), САТ ($\tau = 0,20$; $p = 0,021$) та ПАТ ($\tau = 0,26$; $p = 0,004$), кількістю білка сечі ($\tau = 0,30$; $p = 0,007$), ШКФ за СКД-ЕРІ ($\tau = -0,18$; $p = 0,048$), вмістом глюкози крові натще ($\tau = 0,26$; $p = 0,005$), тривалістю електричної систоли серця (QT: $\tau = -0,32$; $p = 0,018$) та діаметром ворітної вени ($\tau = -0,61$; $p = 0,001$). Виявлено кореляції показника інтоксикації (ПІ) з ПАТ ($\tau = 0,28$; $p = 0,002$), рівнем глюкози крові натще ($\tau = 0,23$; $p = 0,009$), білка сечі ($\tau = 0,23$; $p = 0,034$) та відносною товщиною стінки ЛШ ($\tau = 0,46$; $p = 0,029$) (табл. 5.9).

Таблиця 5.9 – Істотні кореляційні зв'язки гематологічних індексів ендокринної інтоксикації в основній групі

Друга складова зв'язку	τ	p
1	2	3
Індекс реактивної відповіді нейтрофілів (ІРВН)		
Тривалість гіпотиреозу	0,24	0,021
Вік	0,27	0,005
ПАТ	0,32	0,001

Продовження табл. 5.9

1	2	3
ФК ХСН	-0,19	0,046
Глюкоза крові натще	0,23	0,017
Вільний T ₃	0,49	0,036
Білок сечі	0,35	0,005
Довжина правої нирки	-0,34	0,041
Ширина жовчного міхура	0,95	0,20
Лейкоцитарний індекс інтоксикації (ЛІІ)		
Вік	0,18	0,045
Ступінь АГ	-0,18	0,043
Ядерний індекс інтоксикації (ЯІІ)		
Обвід стегон	0,44	0,017
САТ	0,20	0,021
ПАТ	0,26	0,004
ШКФ за СКD-EPI	-0,18	0,048
Глюкоза крові натще	0,26	0,005
Тривалість інтервалу QT за ЕКГ	-0,32	0,018
Білок сечі	0,30	0,007
Ворітна вена, діаметр	-0,61	0,001
Показник інтоксикації (ПІІ)		
ПАТ	0,28	0,002
Глюкоза крові натще	0,23	0,009
Білок сечі	0,23	0,034
Відносна товщина стінки ЛШ	0,46	0,029

Про вираженість ендотоксикозу можуть також свідчити параметри азотного обміну – сечовина та креатинін та їх відношення. У пацієнтів ОГ показники були істотно вищими, ніж у ГК1 (сечовина 5,30 [4,20; 6,30] ммоль/л проти 4,40 [3,50; 5,50] ммоль/л, креатинін 77,00 [69,90; 91,10] мкмоль/л проти 71,65 [63,41; 76,35] мкмоль/л), обидва $p < 0,05$ (табл. 5.10). Відношення сечовини до креатиніну перевищувало норму в усіх групах, причому в ОГ воно було істотно вищим, ніж у ГК2 без гіпертензії (65,85 [54,56; 78,43] проти 54,64 [45,87; 64,95], $p < 0,05$). Можна припустити, що саме артеріальна гіпертензія за умов коморбідності з гіпотиреозом та ожирінням може бути провідним фактором ендотоксикозу.

Таблиця 5.10 – Сироваткові параметри ендогенної інтоксикації по групах

Показник	Основна група	ГК1	ГК2	ГК3	Норма
Сечовина, ммоль/л	5,30 [4,20; 6,30] ¹	4,40 [3,50; 5,50] ¹	4,50 [3,85; 5,35]	5,50 [4,50; 6,80]	2,5-6,7 ммоль/л
Креатинін, мкмоль/л	77,00 [69,90; 91,10] ²	71,65 [63,41; 76,35] ²	83,00 [73,90; 96,80]	78,00 [68,50; 89,00]	53-115 мкмоль/л
Відношення сечовини до креатиніну	65,85 [54,55; 78,43] ³	60,69 [54,43; 74,83]	54,64 [45,87; 64,95] ³	69,45 [55,12; 87,14]	25-40

Примітка: ¹⁻³ – $p < 0,05$

Ми дослідили кореляційні зв'язки сироваткових параметрів ЕІ та виявили істотні зв'язки сечовини, креатиніну та їх відношення з рівнем вільного тироксину ($\tau = -0,26$; $p = 0,033$, $\tau = -0,37$; $p = 0,002$, $\tau = -0,23$; $p = 0,049$), а сечовини та відношення її до креатиніну з інтегральним тиреоїдним індексом ($\tau = -0,44$; $p = 0,006$, $\tau = -0,52$; $p = 0,002$) та відношенням ТТГ/вТ₄ ($\tau = 0,41$; $p = 0,001$, $\tau = 0,32$; $p = 0,008$), а також сечовини – з відношенням вТ₄/вТ₃ ($\tau = -0,46$; $p = 0,005$) (табл. 5.11). Тобто посилення ендотоксемії асоціювалося з поглибленням гіпотиреозу та порушенням дейодування тироксину (за вТ₄/вТ₃). Крім того, наростання креатиніну асоціювалося зі зменшенням протромбінового індексу та схильністю до гіпокоагуляції ($\tau = -0,59$; $p = 0,005$), зростанням числа еритроцитів периферійної крові ($\tau = 0,25$; $p = 0,002$) та розміру правого шлуночка ($\tau = 0,30$; $p = 0,045$).

Таблиця 5.11 – Істотні кореляційні зв'язки рівнів сечовини, креатиніну та їх відношення в основній групі

Друга складова зв'язку	τ	p
1	2	3
Сечовина		
Зріст	0,15	0,023
Стадія ГХ	0,16	0,014
ФК ХСН	0,14	0,041
Креатинін крові	0,26	<0,001
ШКФ за Cockcroft-Goult	-0,17	0,009
ШКФ за MDRD	-0,30	<0,001
ШКФ за CKD-EPI	-0,29	<0,001

Продовження табл. 5.11

1	2	3
Тимолова проба	-0,21	0,044
Вільний T ₄ (вT ₄)	-0,37	0,002
ТТГ/вT ₄	0,41	0,001
вT ₄ /вT ₃	-0,46	0,005
Інтегральний тиреоїдний індекс	-0,44	0,006
Білок сечі	0,32	<0,001
Креатинін		
Тривалість ГХ	-0,28	0,022
Зріст	0,24	<0,001
Сечовина	0,26	<0,001
Вільний T ₄ (вT ₄)	-0,26	0,033
Об'єм правої частки ЩЗ	-0,31	0,044
Протромбіновий час	-0,59	0,005
Правий шлуночок, розмір	0,30	0,045
Розмір лівої частки печінки	-0,25	0,046
Товщина паренхіми правої нирки	0,40	0,005
Відношення сечовина/креатинін		
ПАТ	0,14	0,031
Стадія ГХ	0,16	0,018
Еозинофільні гранулоцити	0,18	0,044
ЛПНЩ/ЗХС	0,56	0,025
Вільний T ₄ (вT ₄)	-0,23	0,049
ТТГ/вT ₄	0,32	0,008
Інтегральний тиреоїдний індекс	-0,52	0,002
Білок сечі	0,25	0,007
Серомукоїди крові	-0,87	0,001

5.3 Гемоглобін та кількість еритроцитів за умов трьохкомпонентної коморбідності

За показниками червоного паростка крові пацієнти ОГ не відрізнялися від ГК2 та ГК3, однак ми виявили у них істотно нижчий рівень гемоглобіну, ніж у ГК1 без гіпотиреозу (131,50 [119,00; 141,00] проти 140,00 [133,00; 146,00] г/л, $p < 0,05$) (табл. 5.12).

Таблиця 5.12 – Показники червоного паростка крові у пацієнтів по групах

Показники, одиниці	Основна група	ГК1	ГК2	ГК3
Гемоглобін, г/л	131,50 [119,00; 141,00]*	140,00 [133,00; 146,00]*	131,00 [116,00; 135,00]	135,50 [126,00; 141,00]
Еритроцити, Т/л	4,41 [4,11; 4,84]	4,30 [4,00; 4,50]	4,43 [4,31; 4,72]	4,31 [4,10; 4,58]
Гематокрит	0,38 [0,34; 0,42]	0,42 [0,38; 0,44]	0,39 [0,38; 0,43]	0,36 [0,35; 0,40]

Примітка: * – $p < 0,05$

У чоловіків ОГ були зафіксовані істотно вищі рівні гемоглобіну (152,00 [149,00; 152,00] проти 127,50 [117,50; 139,50] г/л), еритроцитів (5,14 [4,84; 5,31] проти 4,39 [4,10; 4,64] Т/л) та гематокриту (0,44 [0,43; 0,46] проти 0,37 [0,34; 0,40]), ніж у жінок, усі $p < 0,05$. Вища кількість еритроцитів була більш притаманна пацієнтам середнього віку, ніж старечого (4,61 [4,25; 4,97] проти 4,21 [3,94; 4,45] Т/л, $p < 0,05$) та за умов післяопераційного гіпотиреозу порівняно з автоімунним тиреоїдитом (4,62 [4,38; 5,19] проти 4,31 [4,10; 4,61] Т/л).

Враховуючи дані літератури про можливий розвиток анемії у пацієнтів з гіпотиреозом [132], ми оцінили частоту відхилень від норми кількості гемоглобіну та еритроцитів з врахуванням статі в ОГ та контролі. В ОГ нормальний рівень гемоглобіну зустрічався істотно частіше, ніж понижений ($73,73 \pm 4,42$ % проти $26,26 \pm 4,42$ %, $p < 0,05$), причому анемію легкого ступеня було виявлено у $17,17 \pm 3,79$ % пацієнтів, середнього – у $9,09 \pm 2,89$ % ($p < 0,05$). При порівнянні з ГК1 встановлено, що в ОГ анемія зустрічалася істотно частіше ($26,26 \pm 4,42$ % проти $5,13 \pm 3,53$ %, $p < 0,05$), а нормальний рівень гемоглобіну – відповідно істотно рідше ($73,73 \pm 4,42$ % проти $94,87 \pm 3,53$ %, $p < 0,05$) (рис. 5.1). При порівнянні з ГК2 та ГК3 відмінностей не було виявлено.

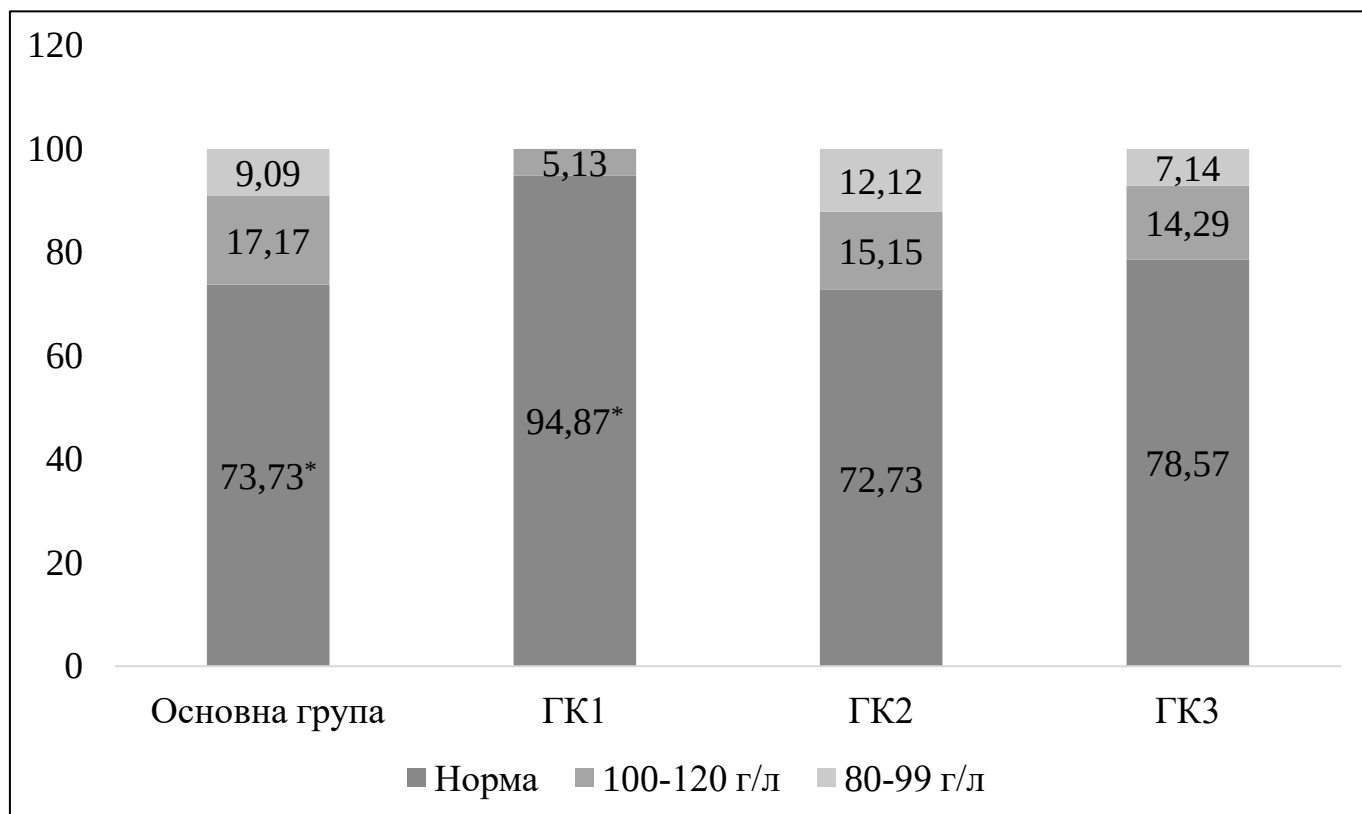


Рисунок 5.1 – Частота різних рівнів гемоглобіну у групах пацієнтів, %

Нормальний вміст еритроцитів периферійної крові в ОГ виявлено у $83,72 \pm 3,98$ %, що істотно частіше ніж понижений ($3,49 \pm 1,98$ %) чи підвищений ($12,79 \pm 3,60$ %, обидва $p < 0,05$). В ОГ частота еритроцитозу перевищувала значення контролю (ГК1: $2,86 \pm 2,82$ %, ГК2: $3,45 \pm 3,89$ %, ГК3: 0 ± 0 %, усі $p < 0,05$) (табл. 5.13).

Таблиця 5.13 – Частота різних рівнів еритроцитів у групах пацієнтів (%), $M \pm m$

Еритроцити, Г/л	Основна група	ГК1	ГК2	ГК3
Норма	$83,72 \pm 3,98^{1,2}$	$94,29 \pm 3,92$	$89,66 \pm 5,66$	$100,0 \pm 0$
ч. $> 5,4$ ж. $> 5,2$	$12,79 \pm 3,60^{1,3,4,5}$	$2,86 \pm 2,82^3$	$3,45 \pm 3,39^4$	0 ± 0^5
ч. $< 4,2$ ж. $< 3,5$	$3,49 \pm 1,98^2$	$2,86 \pm 2,82$	$6,89 \pm 4,71$	0 ± 0

Примітка: $^{1-5} - p < 0,05$

В ОГ ми виявили обернений зв'язок рівня еритроцитів з величиною ПАТ ($\tau = -0,25$; $p = 0,007$), що може свідчити про високу ймовірність розвитку анемії у пацієнтів

з підвищеною артеріальною жорсткістю судин або навпаки. Крім того, зниження кількості еритроцитів відбувалося паралельно зі збільшенням рівня АСТ ($\tau = -0,27$; $p = 0,013$), прискоренням ШОЕ ($\tau = -0,22$; $p = 0,018$), протеїнуриєю ($\tau = -0,28$; $p = 0,016$). Важливо, що ще більше пригнічення функціональної активності ЩЗ виявилось пов'язане з розвитком еритроцитозу (за $вТ_3$: $\tau = -0,45$; $p = 0,032$, за дозою левотироксину: $\tau = 0,25$; $p = 0,018$) (табл. 5.14).

Таблиця 5.14 – Істотні кореляційні зв'язки рівнів еритроцитів, гемоглобіну, та гематокриту у пацієнтів основної групи

Друга складова зв'язку	τ	p
1	2	3
Еритроцити		
Доза левотироксину	0,25	0,018
ПАТ	-0,25	0,007
АСТ	-0,27	0,013
Вільний T_3 ($вТ_3$)	-0,45	0,032
ШОЕ	-0,22	0,018
Відношення лейкоцитів до ШОЕ	-0,28	0,002
Відношення нейтрофілів до ШОЕ	-0,20	0,035
Відношення несегментоядерних нейтрофілів до ШОЕ	-0,25	0,009
Індекс активності запалення	-0,24	0,013
Індекс реактивної відповіді нейтрофілів	-0,24	0,023
Показник інтоксикації	-0,21	0,028
Білок сечі	-0,28	0,016
Довжина правої нирки	0,49	0,003
Товщина паренхіми лівої нирки	0,35	0,049
Довжина тіла підшлункової залози	0,48	0,055
Гемоглобін		
САТ	-0,18	0,034
Бета-ліпопротеїди	0,21	0,023
ТТГ/ $вТ_4$	0,36	0,041
Інтегрований тиреоїдний індекс	-0,43	0,034
Рівень іонів хлору сироватки	-0,39	0,050
Лімфоцити, абс	0,19	0,035
ШОЕ	-0,29	0,001
Відношення лейкоцитів до ШОЕ	-0,25	0,004
Відношення нейтрофілів до ШОЕ	-0,27	0,001
Відношення несегментоядерних нейтрофілів до ШОЕ	-0,25	0,005
Індекс активності запалення	-0,31	0,001

Продовження табл. 5.14

1	2	3
Довжина правої нирки	0,41	0,010
Довжина тіла підшлункової залози	0,67	0,007
Гематокрит		
Доза левотироксину	0,29	0,041
САТ	-0,29	0,025
Паличкаоядерні нейтрофіли, %	-0,36	0,007
ШОЕ	-0,33	0,011
Відношення лейкоцитів до ШОЕ	-0,28	0,035
Відношення нейтрофілів до ШОЕ	-0,36	0,006
Відношення несегментоядерних нейтрофілів до ШОЕ	-0,40	0,003
Індекс активності запалення	-0,44	0,001
Ядерний індекс інтоксикації	-0,34	0,010
Загальний білірубін	-0,58	0,004
Вільний T ₄ (вT ₄)	-0,83	0,020
ТТГ/вT ₄	0,83	0,020
Загальний об'єм ЩЗ	-0,32	0,040
Довжина правої нирки	0,72	0,002

Зниження гемоглобіну асоціювалося з систолічною гіпертензією (САТ: $\tau = -0,18$; $p = 0,034$), прискоренням ШОЕ ($\tau = -0,29$; $p = 0,001$) та зростанням іонів хлору у сироватці ($\tau = -0,39$; $p = 0,050$). Виявлені також зв'язки кількості гемоглобіну з функціональним станом ЩЗ (за інтегрованим тиреоїдним індексом: $\tau = -0,43$; $p = 0,034$, за відношенням ТТГ/вT₄: $\tau = 0,36$; $p = 0,041$). Еритроцити та гемоглобін корелювали з розмірами нирок (довжиною правої: $\tau = 0,49$; $p = 0,005$ та $\tau = 0,41$; $p = 0,010$; еритроцити з товщиною паренхіми лівої: $\tau = 0,35$; $p = 0,049$) та підшлункової залози (з довжиною тіла: $\tau = 0,48$; $p = 0,055$ та $\tau = 0,67$; $p = 0,007$) (табл. 5.14). Зростання гематокриту, яке можливе при еритроцитозі, асоціювалося з поглибленням гіпофункції ЩЗ, на що вказували його кореляції з вT₄ ($\tau = -0,83$; $p = 0,020$) та загальним об'ємом ЩЗ ($\tau = -0,32$; $p = 0,040$), відношенням ТТГ/вT₄ ($\tau = 0,83$; $p = 0,020$) та з дозою левотироксину ($\tau = 0,29$; $p = 0,041$).

Резюме. Пацієнти з ГХ, гіпотиреозом та ожирінням, на відміну від ГК1 без гіпотиреозу характеризувались нижчим вмістом лейкоцитів та пригніченням нейтрофільного запалення (сегментоядерні нейтрофіли (56,5 % проти 64,5 %),

еозинофіли (2,00 % проти 3,00 %) та моноцити (2,00 % проти 3,00 %)) з активацією лімфоцитарного запалення (34,50 % проти 25,00 %) зі зростанням ШОЕ (13,00 мм/год проти 7,00 мм/год), усі $p < 0,05$. Це асоціювалося з поглибленням гіпотиреозу (сегментоядерні нейтрофіли-вТ₃: $\tau = 0,41$; $p = 0,043$, лімфоцити-вТ₃: $\tau = -0,41$; $p = 0,041$, Н/Лі-вТ₃: $\tau = 0,43$; $p = 0,033$), зростанням серцево-судинного ризику: $\tau = -0,20$; $p = 0,022$) та дисліпідемією (лейкоцити-ТГ: $\tau = 0,34$; $p = 0,002$, лімфоцити-ТГ: $\tau = 0,22$; $p = 0,049$, лімфоцити-БЛП: $\tau = 0,24$; $p = 0,010$).

Пацієнти ОГ на відміну від ГК1 без гіпотиреозу характеризувалися істотно нижчими індексами ІЗЛ (1,70 проти 2,44), Н/Лі (1,72 проти 2,76), ІІЗ (14,82 проти 17,69) та вищими Н/ШОЕ (7,41 проти 4,69), НН/ШОЕ (5,40 проти 2,80) та ІАЗ (16,44 проти 13,25), усі $p < 0,05$, а від з ГК2 (з гіпотиреозом та ожирінням) відрізнялись вищим інтегрованим індексом запалення (14,82 проти 12,43). В ОГ запалення характеризувалося збільшенням серомукоїдів понад норму (0,40 [0,38; 0,42] од), що корелювало з тривалістю ГХ, вТ₄ і товщиною стінки ЛШ.

У пацієнтів з ГХ, гіпотиреозом та ожирінням можна діагностувати синдром ЕІ за збільшенням відношення сечовини до креатиніну (65,85 при нормі до 40) та інтегральними індексами ЛПІ, ПІ, ЯПІ, які перевищували норму в 1,2 – 3,4 рази, а ІРВН корелював з тривалістю гіпотиреозу ($\tau = 0,24$; $p = 0,021$) та рівнем вТ₃ ($\tau = 0,49$; $p = 0,036$). На відміну від ГК1 без гіпотиреозу, індекси ІРВН та ЛПІ були нижчими (11,79 проти 19,91 та 5,06 проти 9,49, обидва $p < 0,05$), але вміст сечовини і креатиніну істотно вищими (5,30 ммоль/л проти 4,40 ммоль/л та 77,00 мкмоль/л проти 71,65 мкмоль/л, обидва $p < 0,05$).

Посилення ендотоксемії асоціювалося з поглибленням гіпотиреозу (сечовина-вТ₄: $\tau = -0,26$; $p = 0,033$, креатинін-вТ₄: $\tau = -0,37$; $p = 0,002$) та порушенням дейодування тироксину (сечовина-вТ₄/вТ₃: $\tau = -0,46$; $p = 0,005$). Крім того, наростання креатиніну асоціювалося зі зменшенням протромбінового індексу та схильністю до гіпокоагуляції ($\tau = -0,59$; $p = 0,005$), зростанням числа еритроцитів периферійної крові ($\tau = 0,25$; $p = 0,002$) та розміру правого шлуночка ($\tau = 0,30$; $p = 0,045$).

В ОГ виявлено істотно нижчий рівень гемоглобіну, ніж у ГК1 без гіпотиреозу (131,5 проти 140,0 г/л, $p < 0,05$), при чому і анемія зустрічалася істотно частіше (26,26

$\pm 4,42$ % проти $5,13 \pm 3,53$ %, $p < 0,05$), і еритроцитоз ($12,79 \pm 3,60$ % проти ГК1: $2,86 \pm 2,82$ %, ГК2: $3,45 \pm 3,89$ %, ГК3: 0 ± 0 %, усі $p < 0,05$). Рівні еритроцитів та доза левироксину істотно корелювали з vT_3 ($\tau = -0,45$; $p = 0,032$ та $\tau = 0,25$; $p = 0,018$), а гемоглобін та гематокрит – з відношенням ТТГ/ vT_4 ($\tau = 0,83$; $p = 0,020$ та $\tau = 0,83$; $p = 0,020$).

Основні положення розділу дисертації викладені в науковій статті [91], апробовані на наукових форумах [64, 65, 69].

РОЗДІЛ 6

СТАН АДАПТАЦІЙНИХ ПРОЦЕСІВ У ПАЦІЄНТІВ З ГІПЕРТОНІЧНОЮ ХВОРОБОЮ, ГІПОТИРЕОЗОМ ТА ОЖИРІННЯМ

Відповіддю організму на сукупність чинників зовнішнього і внутрішнього середовища є загальні неспецифічні адаптаційні реакції (АР) – стрес, орієнтування, спокійна та підвищена активація, переактивація, неповноцінна адаптація, розвиток яких залежить від основних регуляторних систем організму: ендокринної, нервової, імунної [16, 99]. Вісь «гіпоталамус-гіпофіз-щитоподібна залоза-наднирники» належить до провідних у формуванні загального адаптаційного синдрому. Своєчасне виявлення дезадаптаційних механізмів набуває особливої актуальності при порушенні секреції тиреоїдних гормонів, зокрема, в осіб з ГХ та ожирінням. Тому ми оцінили стан адаптації у пацієнтів за індексом адаптації, адаптаційним потенціалом, характером та типами адаптаційних реакцій, рівнем кортизолу.

6.1 Стан адаптаційних процесів в обстежених пацієнтів

Найчастіше в ОГ зустрічалася сприятлива реакція спокійної активації (34,92 %), яка за поширеністю переважала інші АР. На другому місці за частотою виявилась нейтральна реакція орієнтування (22,22 %), однак досить часто реєструвались і несприятливі реакції – неповноцінна адаптація (14,29 %) і переактивація (12,70 %). Найрідше виявлялась стрес-реакція (3,13 %) (табл. 6.1). Отже, у пацієнтів з ГХ, гіпотиреозом та ожирінням зустрічалися усі типи АР, переважними були реакція спокійної активації та орієнтування, однак і несприятливі типи діагностувались досить часто (30,16 %).

Таблиця 6.1 – Частота різних типів адаптаційних реакцій по групах (% , $M \pm m$)

АР	Основна група	ГК1	ГК2	ГК3
1	2	3	4	5

Продовження табл. 6.1

1	2	3	4	5
Стрес	$3,17 \pm 2,21^{1,2,3,4,5}$	$14,71 \pm 6,07^{9,10}$	$4,55 \pm 4,44^{17,18}$	$10,00 \pm 9,49$
Орієнтування	$22,22 \pm 5,24^{1,25}$	$58,82 \pm 8,44^{9,11,12,13,14,25}$	$27,27 \pm 9,49^{17,19,20}$	$30,00 \pm 14,49^{23}$
Спокійна активація	$34,92 \pm 6,01^{2,6,7,8,26}$	$17,65 \pm 6,54^{11,15,16}$	$40,91 \pm 10,48^{18,21,22}$	$10,00 \pm 9,49^{26}$
Підвищена активація	$12,70 \pm 4,19^{3,6}$	$2,94 \pm 2,90^{12,15}$	$4,55 \pm 4,44^{19,21}$	$10,00 \pm 9,49$
Переактивація	$12,70 \pm 4,19^{4,7,27,28}$	$0 \pm 0^{10,13,16,27,29}$	$18,18 \pm 8,22^{29,30}$	$0 \pm 0^{23,24,28,30}$
Неповноцінна адаптація	$14,29 \pm 4,41^{5,8}$	$3,13 \pm 2,17^{14,31}$	$4,55 \pm 4,44^{20,22,32}$	$15,49 \pm 15,49^{24,31,32}$

Примітка: ¹⁻³² – $p < 0,05$

Порівняно з ГК1 без гіпотиреозу, в ОГ істотно частіше зустрічалася реакція переактивації ($12,70 \pm 4,19$ % проти 0 %, $p < 0,05$) та рідше орієнтування ($22,22 \pm 5,24$ % проти $58,82 \pm 8,44$ %, $p < 0,05$). Виявлено відсутність відмінностей між поширеністю адаптаційних реакцій з ГК2 без ГХ. Порівняно з ГК3, реакції спокійної активації та переактивації формувалися істотно частіше ($34,92 \pm 6,01$ % проти $10,00 \pm 9,49$ % та $12,70 \pm 4,19$ % проти 0 %, обидва $p < 0,05$).

Ми встановили, що індекс адаптації в ОГ, ГК2 та ГК3 відповідав реакції спокійної активації (0,61 [0,45; 0,78]; 0,55 [0,43; 0,82] та 0,60 [0,37; 0,81] відповідно), тоді як у ГК1 – реакції орієнтування (0,38 [0,33; 0,50]). В основній групі ІА не залежав від віку та статі. Значення ІА у пацієнтів ОГ було істотно вищим, ніж у ГК1 (0,61 [0,45; 0,78] проти 0,38 [0,33; 0,50], $p < 0,05$), однак не відрізнялося від значень ГК2 та ГК3 (0,55 [0,43; 0,82] і 0,60 [0,37; 0,8], обидва $p > 0,05$).

Індекс адаптації в ОГ корелював з рівнем БЛП ($\tau = 0,20$, $p = 0,035$), відношенням ЗХС/ТГ ($\tau = 0,33$, $p = 0,002$), питомою вагою сечі ($\tau = 0,23$, $p = 0,042$), кількістю лейкоцитів ($\tau = -0,22$, $p = 0,014$) і тромбоцитів периферійної крові ($\tau = -0,25$, $p = 0,022$), рівнем антитіл до ТПО ($\tau = -0,57$, $p = 0,048$) та об'ємом перешийка ЩЗ ($\tau = -0,34$, $p = 0,039$). Крім того, він змінювався протилежно інтегральним гематологічним індексам запалення та ендогенної інтоксикації: ІЗЛ ($\tau = -0,89$, $p < 0,001$), Н/Лі ($\tau = -0,92$, $p <$

0,001) та Н/М ($\tau = -0,30$, $p = 0,001$), ІЗ ($\tau = -0,22$, $p = 0,027$), ЛІІ ($\tau = -0,24$, $p = 0,007$) (табл. 5.2). Тобто, за умов поєднання ГХ, гіпотиреозу та ожиріння зростання індексу адаптації та наближення його до значень реакції переактивації буде асоціюватися з підвищенням атерогенності крові (за БЛП), а зменшення ІА та наближення його значення до стресового – активацією запалення (за лейкоцитами та інтегральними індексами запалення), схильністю до тромбоутворення (за тромбоцитами) та зростання автоімунних проявів тиреоїдиту (за антитілами до ТПО).

Таблиця 6.2 – Істотні кореляційні зв'язки індексу адаптації в основній групі

Друга складова зв'язку	τ	p
Бета-ліпопротеїди	0,20	0,035
Відношення ЗХС/ТГ	0,33	0,002
АнтиТПО	-0,57	0,048
Лейкоцити крові	-0,22	0,014
Тромбоцити	-0,25	0,022
Індекс зсуву лейкоцитів (ІЗЛ)	-0,89	<0,001
Відношення нейтрофілів до лімфоцитів (Н/Лі)	-0,92	<0,001
Відношення нейтрофілів до моноцитів (Н/М)	-0,30	0,001
Інтегрований індекс запалення (ІІЗ)	-0,22	0,027
Лейкоцитарний індекс інтоксикації (ЛІІ)	-0,24	0,007
Ядерний індекс інтоксикації (ЯІІ)	0,19	0,032
Питома вага сечі	0,23	0,042
Об'єм перешийка ЩЗ	-0,34	0,039

Пацієнти ОГ характеризувалися переважанням еустресу над дистресом ($47,62 \pm 6,29$ % проти $30,16 \pm 5,78$ %, $p < 0,05$) (табл. 6.3). У них еустрес був більш поширеним, ніж у ГК1 ($20,59 \pm 6,93$ %, $p < 0,05$) та не відрізнявся за частотою від ГК2 та ГК3. Відмінностей між частотою виникнення еу- та дистресу при поділі пацієнтів ОГ за віком та статтю не було виявлено.

Таблиця 6.3 – Частота еустресу та дистресу по групах (% , $M \pm m$)

АР	Основна група	ГК1	ГК2	ГК3
Еустрес	$47,62 \pm 6,29^{1,2}$	$20,59 \pm 6,93^2$	$45,45 \pm 10,62$	$20,00 \pm 12,65$
Дистрес	$30,16 \pm 5,78^1$	$20,59 \pm 6,93$	$27,27 \pm 9,49$	$50,00 \pm 15,81$

Примітка: ¹⁻² – $p < 0,05$

Медіана адаптаційного потенціалу (АП) в ОГ становила 3,53 [3,22; 3,72] і відповідала незадовільній адаптації. Адаптаційний потенціал був істотно нижчим, ніж у ГК1 без гіпотиреозу (3,85 [3,66; 4,44]) та вищим, ніж у ГК2 та ГК3 (2,36 [2,22; 2,58] та 3,00 [2,84; 3,35]), усі $p < 0,05$ (рис. 6.1). В ОГ адаптаційний потенціал не залежав від типу утвореної АР (стрес 3,54 [3,32; 3,75], орієнтування 3,46 [3,17; 3,77], спокійна активація 3,53 [3,23; 3,75], підвищена активація 3,54 [3,54; 3,59], переактивація 3,60 [3,30; 3,70], неповноцінна адаптація 3,35 [3,12; 3,46], усі $p > 0,05$), однак максимальним він був за умов несприятливої реакції переактивації.

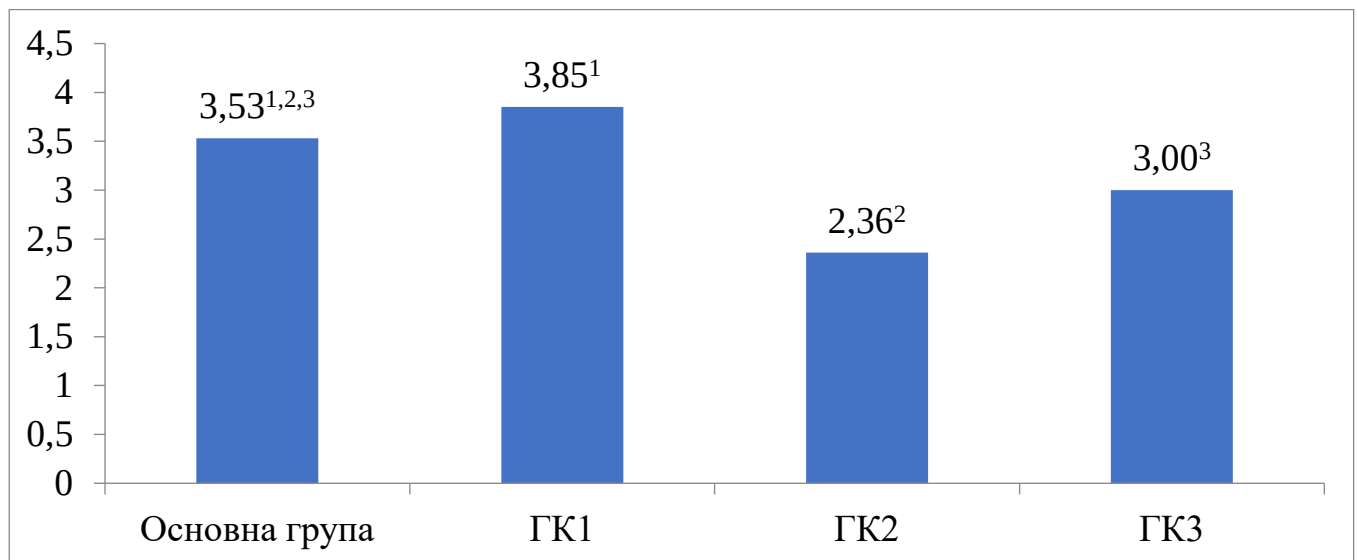


Рисунок 6.1 – Адаптаційний потенціал у групах пацієнтів

Примітка: ¹⁻⁴ – $p < 0,05$

За величиною адаптаційного потенціалу (АП) найчастіше в ОГ зустрічався незадовільний стан адаптації ($67,69 \pm 5,80$ %), який істотно переважав над усіма іншими. На другому місці за частотою виявився напружений стан адаптації ($29,23 \pm 5,64$ %), перенапруження механізмів адаптації виявлено у $3,08 \pm 2,14$ % пацієнтів, а задовільна адаптація не була зафіксована взагалі (табл. 6.4). Отже, у пацієнтів з ГХ, гіпотиреозом та ожирінням частіше стан адаптації серцево-судинної системи був незадовільним.

Таблиця 6.4 – Частота різних станів адаптації у групах пацієнтів (%), $M \pm m$

Стан адаптації	Основна група	ГК1	ГК2	ГК3
Задовільний	$0 \pm 0^{1,2,20}$	$0 \pm 0^{6,7,21}$	$16,00 \pm 7,33^{11,12,13,20,21,22}$	$0 \pm 0^{16,17,22}$
Напружений	$29,23 \pm 5,64^{1,3,4,23,26}$	$4,00 \pm 3,92^{8,9,23,24,27}$	$84,00 \pm 7,33^{11,14,15,24,25}$	$55,00 \pm 11,12^{16,18,25,26,27}$
Незадовільний	$67,69 \pm 5,80^{2,3,5,28}$	$68,00 \pm 9,33^{6,8,10,29}$	$0 \pm 0^{12,14,28,29,30}$	$45,00 \pm 11,12^{17,19,30}$
Перенапружений, зрив адаптації	$3,08 \pm 2,14^{4,5,31}$	$28,00 \pm 8,98^{7,9,10,31,32,33}$	$0 \pm 0^{13,15,32}$	$0 \pm 0^{18,19,33}$

Примітка: $^{1-33} - p < 0,05$

Напружений стан адаптації в ОГ діагностовано істотно частіше, ніж в ГК1 без гіпотиреозу ($29,23 \pm 5,64$ % проти $4,00 \pm 3,92$ %, $p < 0,05$), а зрив адаптації – рідше, ніж у ГК1 ($3,08 \pm 2,14$ проти $28,00 \pm 8,98$ %, $p < 0,05$). На відміну від ГК2, в ОГ задовільний стан адаптації взагалі не зустрічався, де він був на другому місці за частотою (0 % проти $16,00 \pm 7,33$ %, $p < 0,05$), напруження механізмів адаптації було виявлено істотно рідше ($29,23 \pm 5,64$ % проти $84,00 \pm 7,33$ %, $p < 0,05$), а незадовільний стан адаптації – частіше ($67,69 \pm 5,80$ % проти 0 ± 0 %, $p < 0,05$). Порівняння з пацієнтами ГК3 без ожиріння показало, що в ОГ істотно рідше був напружений стан адаптації ($29,23 \pm 5,64$ % проти $55,00 \pm 11,12$ %, $p < 0,05$) (табл. 6.5).

Ми провели аналіз кореляційних зв'язків АП і встановили, що його зростання із погіршенням процесів адаптації асоціювалося зі старшим віком пацієнта ($\tau = 0,32$; $p = 0,003$), збільшенням тривалості ГХ ($\tau = 0,51$; $p = 0,003$), ступеня АГ, її стадії, ССР, ФК ХСН, зростанням ІМТ ($\tau = 0,24$; $p = 0,019$) та МВЖТ, об'єму жирової тканини ($\tau = 0,24$, $p = 0,021$), відсотку жиру в організмі ($\tau = 0,23$, $p = 0,029$), активацією запалення (за інтегрованим індексом запалення: $\tau = 0,33$, $p = 0,002$), збільшенням об'єму перешийка ЩЗ при АІТ ($\tau = 0,48$; $p = 0,005$) та розміру жовчного міхура ($\tau = 0,68$; $p = 0,031$) (табл. 6.5). Тобто, погіршення процесів адаптації за АП чітко корелювало із прогресуванням АТ та ожиріння.

Таблиця 6.5 – Істотні кореляційні зв'язки адаптаційного потенціалу з іншими параметрами в основній групі

Друга складова зв'язку	τ	p
Вік пацієнтів	0,32	0,003
Тривалість ГХ	0,51	0,003
ПАТ	0,30	0,004
Ступінь АГ	0,43	< 0,001
Стадія ГХ	0,28	0,008
Серцево-судинний ризик	0,31	0,003
ФК ХСН	0,38	< 0,001
ІМТ	0,24	0,019
ЗОЖТ	0,24	0,021
МВЖТ	0,24	0,021
% жиру	0,23	0,029
Калій сироватки	0,44	0,003
Інтегрований індекс запалення	0,33	0,002
Об'єм перешийка ЩЗ	0,48	0,005
Ширина жовчного міхура	0,68	0,031

6.2 Особливості перебігу гіпертонічної хвороби, гіпотиреозу та ожиріння за умов порушень адаптаційних процесів

Ми оцінили відмінності усіх проаналізованих клінічних, лабораторних та інструментальних показників ОГ за умов дистресу та еустресу. Основні виявлені відмінності стосувались активності запалення, стану ЩЗ, печінки та нирок. При дистресі спостерігалися істотно вища кількість еритроцитів (4,61 [4,40; 4,87] проти 4,37 [4,09; 4,61] Т/л, $p < 0,05$) та лімфоцитів (46,00 [34,50; 49,00] % проти 35,50 [32,00; 37,00] %, $p < 0,05$) і менша кількість сегментоядерних нейтрофілів (43,50 [41,00; 58,50] % проти 54,50 [52,00; 59,00] %, $p < 0,05$), ніж при еустресі (табл. 6.6). Тобто, за умов дистресу запалення супроводжувалось активацією лімфоцитарної ланки, а при еустресі – мало переважно нейтрофільний характер. На це вказують також істотно нижчі рівні індексу зсуву лейкоцитів (1,06 [0,92; 1,78] проти 1,63 [1,50; 1,78], $p < 0,05$), Н/Лі (1,05 [0,95; 1,77] проти 1,69 [1,58; 1,88], $p < 0,05$) та суттєво більший

лімфоцитарно-гранулоцитарний індекс (ЛГІ: 8,93 [5,40; 10,21] проти 5,71 [5,16; 6,21], $p < 0,05$).

Таблиця 6.6 – Істотні розбіжності клінічно-лабораторних та інструментальних параметрів у пацієнтів основної групи з еустресом та дистресом (усі $p < 0,05$)

Показники, одиниці	Дистрес	Еустрес
Еритроцити, Т/л	4,61 [4,40; 4,87]	4,37 [4,09; 4,61]
Сегментоядерні нейтрофіли, %	43,50 [41,00; 58,50]	54,50 [52,00; 59,00]
Лімфоцити, %	46,00 [34,50; 49,00]	35,50 [32,00; 37,00]
Індекс зсуву лейкоцитів (ІЗЛ)	1,06 [0,92; 1,78]	1,63 [1,50; 1,78]
Відношення нейтрофілів до лімфоцитів (Н/Лі)	1,05 [0,95; 1,77]	1,69 [1,58; 1,88]
Лімфоцитарно-гранулоцитарний індекс (ЛіГІ)	8,93 [5,40; 10,21]	5,71 [5,16; 6,21]
Інтегральний тиреоїдний індекс (ІТІ)	1,01 [0,21; 1,81]	2,67 [2,29; 5,83]
Розмір лівої частки печінки	67,00 [63,50; 75,50]	59,65 [58,50; 64,00]

Суттєва різниця стосувалася функціонального стану ЩЗ – провідної залози адаптаційного синдрому. Не зважаючи на відсутність істотних відмінностей в абсолютних рівнях гормонів (ТТГ, вТ₃, вТ₄), та об'ємі ЩЗ, комплексний параметр – інтегральний тиреоїдний індекс (ІТІ), зниження якого вказує на пригнічення функції ЩЗ, був істотно нижчим за умов дистресу (1,01 [0,21; 1,81] проти 2,67 [2,29; 5,83], $p < 0,05$). Тобто, дистрес-реакції супроводжувались достовірним поглибленням гіпотиреозу (за ІТІ).

Ми порівняли основні клінічні, лабораторні та інструментальні параметри за умов еу- та дистресу в ОГ та контролі, при чому показники, за якими проводилося формування контрольних групи (гормони ЩЗ для ГК1, АТ для ГК2 та антропометричні показники ожиріння для ГК3), до уваги не бралися.

Найбільшу кількість істотних відмінностей ми встановили між ОГ та ГК1, які відрізнялися лише за наявності гіпотиреозу. За умов дистресу в ОГ на відміну від ГК1 був істотно нижчим рівень ПАТ (60,00 проти 70,00 мм. рт. ст., $p < 0,05$), вищими кількості еритроцитів (4,61 проти 4,14 Т/л, $p < 0,05$), лімфоцитів (46,00 проти 20,00 %, $p < 0,05$).

$p < 0,05$), БЛП (69,00 проти 54,00 од, $p < 0,05$), загального білірубіну (13,00 проти 9,00 ммоль/л, $p < 0,05$), тимолова проба (3,00 проти 0,50 од, $p < 0,05$) та креатинін (77,50 проти 63,32 мкмоль/л, $p < 0,05$) (табл. 6.7). Істотно нижчими були відношення нейтрофілів до лімфоцитів (Н/Лі: 1,05 проти 3,65, $p < 0,05$), індекс зсуву лейкоцитів (ІЗЛ: 1,06 проти 3,55, $p < 0,05$) та лейкоцитарний індекс інтоксикації (ЛІІ: 4,64 проти 12,43, $p < 0,05$). Отже, пацієнти з ГХ, гіпотиреозом та ожирінням з дистресом відрізнялись меншою артеріальною жорсткістю (за ПАТ), нижчою активністю запалення (за Н/Лі, ІЗЛ, ЛІІ), ніж без гіпотиреозу.

Таблиця 6.7 – Істотні розбіжності клінічних та лабораторно-інструментальних параметрів за умов дистресу між основною групою та пацієнтами без гіпотиреозу (усі $p < 0,05$)

Показники, одиниці	Основна група	ГК1
ПАТ	60,00 [50,00; 60,00]	70,00 [60,00; 80,00]
Ступінь АГ	1,00 [1,00; 2,00]	2,00 [2,00; 2,00]
Еритроцити, Т/л	4,61 [4,40; 4,87]	4,14 [3,90; 4,50]
Сегментоядерні нейтрофіли, %	43,50 [41,00; 58,50]	67,00 [67,00; 69,00]
Лімфоцити, %	46,00 [34,50; 49,00]	20,00 [18,00; 23,00]
Індекс зсуву лейкоцитів	1,06 [0,92; 1,78]	3,55 [2,70; 3,55]
Відношення нейтрофілів до лімфоцитів	1,05 [0,95; 1,77]	3,65 [3,09; 4,17]
Лейкоцитарний індекс інтоксикації	4,64 [2,85; 7,83]	12,43 [8,11; 21,55]
Індекс адаптації	1,02 [0,59; 1,22]	0,29 [0,25; 0,33]
Адаптаційний потенціал	3,46 [3,30; 3,70]	3,82 [3,50; 3,90]
Загальний білірубін, мкмоль/л	13,00 [10,80; 15,75]	9,00 [8,10; 10,25]
Бета-ліпопротеїди, од	69,00 [56,00; 80,00]	54,00 [46,00; 56,00]
Тимолова проба, од	3,00 [2,50; 3,65]	0,50 [0,50; 1,50]
Креатинін, мкмоль/л	77,50 [74,00; 92,60]	63,32 [60,50; 64,30]
Товщина паренхіми правої нирки, мм	17,00 [16,00; 17,00]	14,90 [14,00; 15,00]
Довжина жовчного міхура, мм	64,40 [56,00; 74,00]	65,00 [53,00; 76,00]

Від ГК2 без ГХ основна група з дистрес-реакціями відрізнялася не тільки наявністю АГ, а й вищими вмістом паличкоядерних нейтрофілів (5,00 проти 1,00 %), індексом реактивної відповіді нейтрофілів (ІРВН: 10,77 проти 2,18, $p < 0,05$), ядерним індексом інтоксикації (ЯІ: 0,16 проти 0,07), адаптаційним потенціалом (АП: 3,46 [3,30; 3,70] проти 2,58 [2,45; 2,75]), однак нижчою протеїнурією (0,0 проти 0,07 г/л), усі $p < 0,05$. Тобто, у пацієнтів з ГХ, гіпотиреозом та ожирінням, на відміну від гіпотиреозу з ожирінням, діагностовані більш виражені запальний та інтоксикаційний синдроми та ще гірша адаптаційна здатність організму (за АП). В порівнянні з ГК3 без ожиріння, пацієнти ОГ за умов дистресу відрізнялись тільки вищим рівнем еритроцитів (4,61 проти 4,10 Т/л, $p < 0,05$).

На відміну від ГК1 без гіпотиреозу в ОГ за умов еустресу спостерігалися істотно менші ОТ (81,0 см проти 105,0 см, $p < 0,05$), серцево-судинний ризик (ОГ – помірний, ГК1 – високий: 2,0 проти 3,0, $p < 0,05$), гемоглобін (130,0 проти 140,0 г/л, $p < 0,05$), однак вищими виявилися маркери активності запалення, зокрема, індекси відношень нейтрофілів до ШОЕ (Н/ШОЕ: 7,65 проти 4,27, $p < 0,05$) та несегментоядерних нейтрофілів до ШОЕ (НН/ШОЕ: 5,80 проти 2,40, $p < 0,05$), а також рівні тимолової проби (3,70 проти 1,75 од, $p < 0,05$), креатиніну (80,00 проти 64,75 мкмоль/л, $p < 0,05$) та сечовини (5,30 проти 3,60 ммоль/л, $p < 0,05$), а нижчими – АЛТ (23,70 проти 29,00 мкмоль/(год×л), $p < 0,05$) та ШКФ за MDRD (70,02 проти 85,60 мл/хв/1,73м², $p < 0,05$) (табл. 6.8). Тобто, еустрес при гіпотиреозі на відміну від аналогічних пацієнтів з нормальною функцією ЩЗ, асоціювався з меншою вираженістю абдомінального ожиріння, активацією запалення (за Н/ШОЕ, НН/ШОЕ) та ендогенної інтоксикації (за креатиніном, сечовиною), зниженням функціональної здатності нирок (за ШКФ) та білоксинтетичної функції печінки (за тимоловою пробою).

Таблиця 6.8 – Істотні розбіжності показників в основній групі та аналогічних пацієнтів без гіпотиреозу за умов еустресу (усі $p < 0,05$)

Показники, одиниці	Основна група	ГК1
Обвід талії, см	81,00 [75,00; 85,00]	105,00 [100,00; 110,00]
Гемоглобін, г/л	130,00 [119,00; 139,00]	140,00 [135,00; 151,00]
Відношення нейтрофілів до ШОЕ	76,50 [61,00; 102,40]	42,70 [37,80; 64,00]
Відношення несементоядерних нейтрофілів до ШОЕ	5,80 [1,90; 10,40]	2,40 [1,60; 3,90]
Адаптаційний потенціал	3,54 [3,26; 3,71]	3,77 [3,69; 4,39]
АЛТ, мкмоль/(год×л)	23,70 [17,30; 28,00]	29,00 [28,00; 110,00]
Тимолова проба, од	3,70 [2,20; 5,60]	1,75 [1,25; 2,50]
Сечовина, ммоль/л	5,30 [4,40; 6,10]	3,60 [3,20; 4,10]
Креатинін, мкмоль/л	80,00 [72,00; 86,90]	64,75 [62,50; 70,20]
ШКФ за MDRD, мл/хв/1,73м ²	70,02 [62,62; 78,42]	85,60 [76,07; 89,21]
Епітелій сечі	0,00 [0,00; 3,00]	4,00 [4,00; 5,00]
Загальний об'єм ЩЗ	9,05 [3,00; 16,70]	16,75 [11,20; 24,70]
Розмір правої частки печінки, мм	152,50 [146,00; 156,50]	177,00 [154,00; 181,00]
Розмір лівої частки печінки, мм	59,65 [58,50; 64,00]	84,00 [78,00; 91,00]
Ширина правої нирки, см	10,10 [9,00; 10,50]	11,10 [10,80; 11,50]
Ширина лівої нирки, см	10,30 [9,90; 11,50]	11,50 [10,40; 12,70]
Довжина жовчного міхура, мм	70,00 [56,00; 96,00]	67,00 [56,00; 72,00]
Ширина жовчного міхура, мм	28,00 [25,00; 37,00]	29,00 [27,00; 32,00]
Тіло підшлункової залози, мм	10,50 [10,00; 12,00]	16,00 [14,20; 17,50]

Від ГК2 ОГ за умов еустресу відрізнялась істотно нижчими рівнями креатиніну (80,00 [72,00; 86,90] проти 94,30 [86,40; 101,70] мкмоль/л, $p < 0,05$), відношення ЗХС/ТГ (3,38 [2,76; 4,95] проти 5,59 [4,37; 7,35], $p < 0,05$) та вищою тимоловою пробою (3,70 [2,20; 5,60] проти 1,90 [1,70; 2,00] од, $p < 0,05$). Від ГК3 відмінним був тільки рівень креатиніну (80,00 [72,00; 86,90] проти 63,00 [56,00; 70,00] мкмоль/л, $p < 0,05$). Тобто, припускаємо, що при еустресі саме наявність ГХ негативно впливала на

функціональну здатність нирок та печінки при поєднанні з гіпотиреозом (за креатиніном та тимоловою пробою).

6.3 Кортизол крові у пацієнтів з гіпертонічною хворобою, гіпотиреозом та ожирінням

Провідну роль у адаптаційних процесах організму відіграє гіпофізарно-наднирникова система, тому ми оцінили рівень кортизолу сироватки крові та встановили, що медіана в ОГ була в межах норми і становила 291,54 [201,82; 393,71] нмоль/л, що дещо нижче, ніж у контролі (ГК1: 393,71 [215,78; 508,81] нмоль/л, ГК2: 557,63 [188,03; 559,31] нмоль/л, ГК3: 434,10 [420,44; 501,77] нмоль/л, усі $p > 0,05$). За умов еу- та дистресу рівень кортизолу істотно не відрізнявся (296,62 [81,50; 427,83] нмоль/л проти 271,69 [251,84; 291,54] нмоль/л, $p > 0,05$).

Встановили прямі кореляційні зв'язки рівня кортизолу крові з віком пацієнтів ($\tau = 0,40$, $p = 0,037$), рівнем антитіл до ТПО ($\tau = 0,73$, $p = 0,039$), тривалістю інтервалу QRS ($\tau = 0,57$, $p = 0,015$), шириною правої нирки ($\tau = 0,80$, $p = 0,050$), обернені – з дозою левотироксину ($\tau = -0,65$, $p = 0,005$), кількістю паличкоядерних нейтрофілів ($\tau = -0,56$, $p = 0,037$) та ядерним індексом інтоксикації (ЯІІ: $\tau = -0,56$, $p = 0,037$). Тобто, активація кори наднирників у пацієнтів з ГХ, гіпотиреозом та ожирінням асоціювалася з автоімунною причиною гіпотиреозу, меншою дозою левотироксину, пригніченням синдромів запалення та ендогенної інтоксикації, подовженням електричної систоли серця.

Резюме. У пацієнтів з ГХ, гіпотиреозом та ожирінням зустрічалися усі типи АР, найчастіше спокійна активація (34,92 %) та орієнтування (22,22 %), однак і несприятливі типи (стрес, неповноцінна адаптація, переактивація) діагностувалися досить часто (30,16 %). В ОГ істотно частіше, ніж у ГК1 без гіпотиреозу, зустрічалася реакція переактивації ($12,70 \pm 4,19$ % проти 0 %, $p < 0,05$) та рідше орієнтування ($22,22 \pm 5,24$ % проти $58,82 \pm 8,44$ %, $p < 0,05$). Порівняно з ГК3 без ожиріння реакції спокійної активації та переактивації формувалися істотно частіше ($34,92 \pm 6,01$ % проти $10,00 \pm 9,49$ % та $12,70 \pm 4,19$ % проти 0 %, обидва $p < 0,05$).

За умов поєднання ГХ, гіпотиреозу та ожиріння зростання індексу адаптації та наближення його до значень реакції переактивації асоціювалося з підвищенням атерогенності крові (з БЛП: $\tau = 0,20$, $p = 0,035$), а зменшення ІА та наближення його значень до стресового – з активацією запалення (з лейкоцитами: $\tau = -0,22$, $p = 0,014$ та інтегральними індексами запалення: ІЗЛ, Н/Лі, Н/М, ІІЗ, ЛП), схильністю до тромбоутворення (з тромбоцитами: $\tau = -0,25$, $p = 0,022$) та зростанням аутоімунних проявів тиреоїдиту (з антитілами до ТПО: $\tau = -0,57$, $p = 0,048$).

Медіана адаптаційного потенціалу в ОГ становила 3,53 [3,22; 3,72] і відповідала незадовільній адаптації. Адаптаційний потенціал був істотно нижчим, ніж у ГК1 без гіпотиреозу (3,85 [3,66; 4,44], $p < 0,05$) та вищим, ніж у ГК2 та ГК3 (2,36 [2,22; 2,58] та 3,00 [2,84; 3,35], обидва $p < 0,05$). Погіршення процесів адаптації за АП чітко корелювало із прогресуванням АТ (ступень АГ: $\tau = 0,43$, $p < 0,001$, стадія ГХ: $\tau = 0,23$, $p = 0,008$, ССР: $\tau = 0,31$, $p = 0,003$, ФК ХСН: $\tau = 0,38$, $p < 0,001$) та ожиріння (ІМТ: $\tau = 0,24$; $p = 0,019$, МВЖТ та об'єму жирової тканини: $\tau = 0,24$, $p = 0,021$, відсотку жиру в організмі: $\tau = 0,23$, $p = 0,029$).

У пацієнтів з ГХ, гіпотиреозом та ожирінням дистрес-реакції супроводжувались істотним поглибленням гіпотиреозу (за ІТІ: 1,01 [0,21; 1,81] проти 2,67 [2,29; 5,83]). На відміну від ГК1 дистрес супроводжувався меншою артеріальною жорсткістю (за ПАТ: (60,00 проти 70,00 мм. рт. ст.), нижчою активністю запалення (за Н/Лі: 1,05 проти 3,65, ІЗЛ: 1,06 проти 3,55, ЛП: 4,64 проти 12,43), вищим рівнем БЛП (69,00 проти 54,00 од), усі $p < 0,05$. На відміну від ГК2 з гіпотиреозом та ОЖ, у пацієнтів ОГ діагностовані більш виражені запальний та інтоксикаційний синдроми (паличкоядерні нейтрофіли: 5,00 проти 1,00 %, ІРВН: 10,77 проти 2,18, ЯП: 0,16 проти 0,07, та гірша адаптаційна здатність організму за АП (3,46 проти 2,58), усі $p < 0,05$. В порівнянні з ГК3 без ожиріння, пацієнти ОГ за умов дистресу відрізнялись тільки вищим рівнем еритроцитів (4,61 проти 4,10 Т/л, $p < 0,05$).

Еустрес при гіпотиреозі на відміну від аналогічних пацієнтів з нормальною функцією ЩЗ, асоціювався з меншою вираженістю абдомінального ожиріння (ОТ: 81,0 см проти 105,0 см), активацією запалення (за Н/ШОЕ: 7,65 проти 4,27, НН/ШОЕ: 5,80 проти 2,40) та ендогенної інтоксикації (за креатиніном: 80,00 проти 64,75

мкмоль/л, сечовиною: 5,30 проти 3,60 ммоль/л), зниженням функціональної здатності нирок (за ШКФ: 70,02 проти 85,60 мл/хв/1,73м²) та білоксинтетичної функції печінки (за тимоловою пробою: 3,70 проти 1,75 од), усі $p < 0,05$.

Активация синтезу кортизолу у пацієнтів з ГХ, гіпотиреозом та ожирінням асоціювалося зі старшим віком пацієнтів ($\tau = 0,40$, $p = 0,037$), автоімунною причиною гіпотиреозу (антиТПО: $\tau = 0,73$, $p = 0,039$), меншою дозою левотироксину ($\tau = -0,65$, $p = 0,005$), пригніченням синдромів запалення (паличкаядерні нейтрофіли: $\tau = -0,56$, $p = 0,037$) та ендогенної інтоксикації (ЯП: $\tau = -0,56$, $p = 0,037$), подовженням електричної систоли серця (QRS: $\tau = 0,57$, $p = 0,015$).

Основні положення розділу дисертації викладені в науковій статті [90], апробовані на наукових форумах [61, 68, 70, 87].

РОЗДІЛ 7

СТАН НЕРВОВОЇ СИСТЕМИ ЗА УМОВ ПОЄДНАННЯ ГІПЕРТОНІЧНОЇ ХВОРОБИ, ГІПОТИРЕОЗУ ТА ОЖИРІННЯ

Стан нервової системи є важливим для нормального функціонування серцево-судинної та ендокринної систем як здорової людини, так і при хворобах внутрішніх органів. Гіпотиреоз належить до хвороб, які асоціюється з низькою стресостійкістю і разом з ГХ призводить до виникнення тривожних станів та депресії, що впливає на клінічні прояви. Тому ми оцінили стан нервової системи за частотою гіпертензивної енцефалопатії, нейропатії та вегетативними, тривожними та депресивними розладами у пацієнтів з ГХ, гіпотиреозом та ожирінням.

Гіпертензивна енцефалопатія була діагностована невропатологом-консультантом у $39,33 \pm 5,18$ %, полінейропатія у $13,48 \pm 3,62$ % пацієнтів ОГ. Вегетативну дисфункцію в ОГ (> 15 балів за анкету Вейна) виявлено у $96,88 \pm 3,08$ %, що не відрізнялося від контролю (ГК1: $95,65 \pm 4,25$ %, ГК2: 100 ± 0 %, ГК3: 100 ± 0 %, усі $p > 0,05$). Із найчастіших симптомів можна відмітити приступи головного болю та оніміння кінцівок (по $85,19 \pm 6,84$ %), зниження працездатності ($81,48 \pm 7,48$ %), зміну кольору обличчя під час хвилювання ($77,78 \pm 8,00$ %), серцебиття або «завмирання» серця ($77,78 \pm 8,00$ %), порушення сну ($74,07 \pm 8,43$ %), відчуття важкості при диханні та порушення функції шлунково-кишкового тракту ($62,96 \pm 9,29$ %) (табл. 7.1).

Таблиця 7.1 – Частота симптомів вегетативної дисфункції (%), $M \pm m$

Симптом	Основна група	ГК1	ГК2	ГК3
1	2	3	4	5
Схильність до почервоніння або блідості обличчя при хвилюванні	$77,78 \pm 8,00^1$	$82,61 \pm 7,90$	$100,00^1$	$100,00$
Оніміння або похолодання пальців кистей, стоп чи кистей і стоп в цілому	$85,19 \pm 6,84$	$69,56 \pm 9,59$	$85,71 \pm 13,23$	$87,50 \pm 11,69$

Продовження табл. 7.1

1	2	3	4	5
Зміна забарвлення пальців кистей, стоп чи кистей і стоп в цілому	55,56 ± 9,56 ²	21,74 ± 8,60 ²	57,14 ± 18,70	50,00 ± 17,68
Підвищена пітливість («постійна» або «при хвилюванні»)	48,15 ± 9,62 ³	65,22 ± 9,93	0 ± 0 ³	50,00 ± 17,68
Відчуття серцебиття, «завмирання», «зупинки серця»	77,78 ± 8,00	86,96 ± 7,02	57,14 ± 18,70	75,00 ± 15,31
Відчуття важкості при диханні (відчуття нестачі повітря, часте дихання)	62,96 ± 9,29	82,61 ± 7,90	57,14 ± 18,70	62,50 ± 17,12
Порушення функції шлунково-кишкового тракту (схильність до закрепів, проносів, здуття живота, біль в животі)	62,96 ± 9,29	56,52 ± 10,34	85,71 ± 13,23	75,00 ± 15,31
Напади непритомності чи відчуття втрати свідомості	25,93 ± 8,43	30,43 ± 9,59	14,29 ± 13,23	12,50 ± 11,69
Напади головного болю (дифузний біль або біль половини голови, частини голови, біль стискаючого або пульсуючого характеру)	85,19 ± 6,84 ^{4,5}	65,22 ± 9,93	100,00 ⁴	100,00 ⁵
Зниження працездатності, швидка втомлюваність	81,48 ± 7,48 ⁶	69,57 ± 9,59	100,00 ⁶	75,00 ± 15,31
Порушення сну (важкість засинання, поверхневий сон із частими пробудження, відчуття втоми при пробудженні вранці)	74,07 ± 8,43	73,91 ± 9,16	85,71 ± 13,23	75,00 ± 15,31

Примітка: ¹⁻⁶ – $p < 0,05$

На відміну від ГК1 без гіпотиреозу, в ОГ істотно частіше відмічали зміну забарвлення пальців кистей та/або стоп (55,56 % проти 21,74 %, $p < 0,05$). При порівнянні з ГК2 без ГХ, частішою була підвищена пітливість (48,15 ± 9,62 % проти 0 %) і рідшими – зміна кольору обличчя (77,78 ± 8,00 % проти 100 %), головний біль (85,19 ± 6,84 % проти 100 %), зниження працездатності та швидка втомлюваність

($81,48 \pm 7,48$ % проти 100 %), усі $p < 0,05$. Від ГК3 без ожиріння ОГ відрізнялись рідшими приступи головного болю ($85,19 \pm 6,84$ % проти 100 %, $p < 0,05$).

Розвиток дисфункції вегетативної нервової системи (зростання суми балів за анкетною Вейна) асоціювався з гіпоальбумінемією ($\tau = -0,48$, $p = 0,023$), гіпербеталіпопротеїдемією ($\tau = 0,30$, $p = 0,025$), зростанням рівня ТТГ ($\tau = 0,37$, $p = 0,006$), зменшенням кількості паличкоядерних нейтрофілів та моноцитів ($\tau = -0,30$, $p = 0,043$ та $\tau = -0,39$, $p = 0,007$), пригніченням запалення та ендогенної інтоксикації за індексами (Н/ШОЕ: $\tau = -0,34$, $p = 0,019$, Н/М: $\tau = 0,39$, $p = 0,008$, ЯП: $\tau = -0,43$, $p = 0,003$), гіпертрофією міокарда ЛШ (за висотою R_{aVL} : $\tau = 0,55$, $p = 0,039$).

Сума балів анкети Спілбергера-Ханіна для оцінки реактивної ситуативної тривожності (РТР), яка характеризує поведінку пацієнта у стресовій ситуації, в ОГ групі відповідала помірній РТР (37,0 [34,0; 38,0]), що було істотно менше, ніж у ГК1 без гіпотиреозу (42,0 [37,0; 46,0] балів, $p < 0,05$), однак подібним до ГК2 та ГК3 (рис. 7.1).

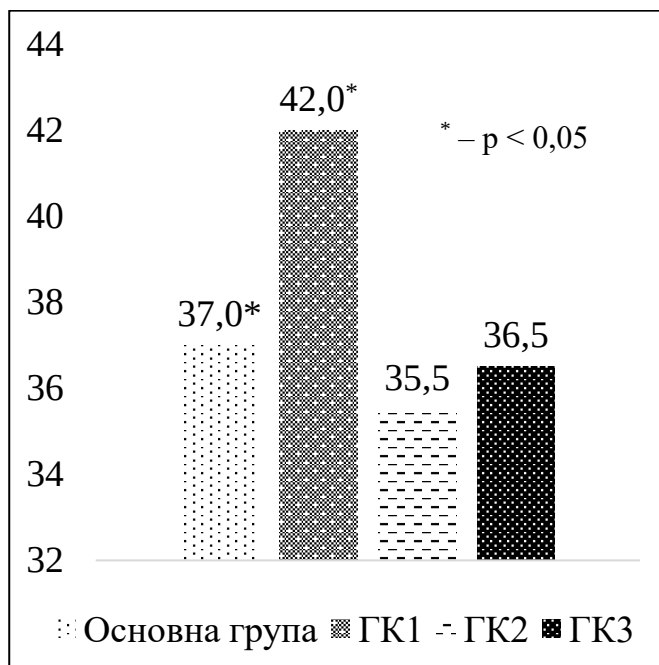


Рисунок 7.1 – Вираженість реактивної тривожності в групах пацієнтів

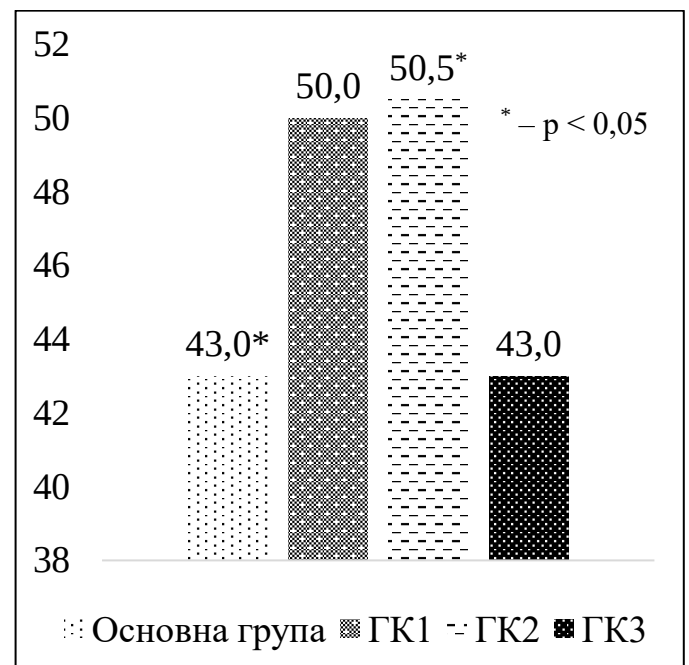


Рисунок 7.2 – Вираженість особистісної тривожності в групах пацієнтів

В ОГ переважно виявили помірну реактивну тривожність ($93,33 \pm 4,55 \%$), а низьку та високу – істотно рідше (по $3,33 \pm 3,28 \%$, обидва $p < 0,05$) (табл. 7.2). Порівняно з ГК1, у пацієнтів ОГ рідше можна було діагностувати високу РТР ($3,33 \pm 3,28 \%$ проти $26,32 \pm 10,10 \%$, $p < 0,05$). З іншими групами контролю відмінностей не було.

Таблиця 7.2 – Частота реактивної тривожності у групах пацієнтів ($\%$, $M \pm m$)

Бали	Реактивна тривожність	Основна група	ГК1	ГК2	ГК3
До 30	Низька	$3,33 \pm 3,28^1$	0 ± 0	0 ± 0	0 ± 0
31-45	Помірна	$93,33 \pm 4,55^{1,2}$	$73,68 \pm 10,10$	$87,50 \pm 11,69$	$62,50 \pm 17,12$
≥ 46	Висока	$3,33 \pm 3,28^{2,3}$	$26,32 \pm 10,10^3$	$12,50 \pm 11,69$	$37,50 \pm 17,20$

Примітка: $^{1-3} - p < 0,05$

Виявлені кореляційні зв'язки РТР з тривалістю гіпотиреозу ($\tau = 0,35$, $p = 0,010$), антропометричними показниками (масою тіла та ІМТ: $\tau = 0,27$, $p = 0,034$ та $\tau = 0,29$, $p = 0,023$, обводом талії: $\tau = 0,33$, $p = 0,029$), об'ємом жирової тканини та відсотком жиру в організмі ($\tau = 0,30$, $p = 0,019$ та $\tau = 0,29$, $p = 0,023$), кількістю сегментоядерних нейтрофілів ($\tau = 0,32$, $p = 0,039$), лімфоцитів ($\tau = -0,35$, $p = 0,034$), рівнем вТ₄ ($\tau = 0,51$, $p = 0,016$) та відношенням ТТГ/вТ₄ ($\tau = -0,53$, $p = 0,011$), калієм сироватки ($\tau = -0,46$, $p = 0,009$), ІЗЛ ($\tau = 0,34$, $p = 0,028$), відношенням Н/Лі ($\tau = 0,33$, $p = 0,029$), індексом адаптації ($\tau = -0,37$, $p = 0,019$), еритроцитами сечі ($\tau = -0,45$, $p = 0,009$) та розміром лівої частки печінки ($\tau = 0,46$, $p = 0,030$) (табл. 7.3). Отже, зростання реактивної тривожності в ОГ асоціювалося з довшою тривалістю гіпотиреозу, більшою масою тіла та абдомінальним ожирінням, активацією нейтрофільної та пригніченням лімфоцитарної ланок запалення, але вищим вмістом гормонів ЩЗ (за вТ₄), що, проте, може призводити до швидкого її виснаження.

Таблиця 7.3 – Істотні кореляційні зв'язки реактивної тривожності в основній групі

Друга складова зв'язку	τ	p
Тривалість гіпотиреозу	0,35	0,010
Маса тіла	0,27	0,034
ІМТ	0,29	0,023
Обвід талії	0,33	0,029
Загальний об'єм жирової тканини	0,30	0,019
Маса вісцеральної жирової тканини	0,30	0,019
Відсоток жиру	0,29	0,023
Сегментоядерні нейтрофіли	0,32	0,039
Лімфоцити	-0,35	0,034
Вільний T ₄	0,51	0,016
ТТГ/вT ₄	-0,53	0,011
Калій сироватки	-0,46	0,009
Індекс зсуву лейкоцитів	0,34	0,028
Відношення нейтрофілів до лімфоцитів	0,33	0,029
Індекс адаптації	-0,37	0,019
Еритроцити осаду сечі	-0,45	0,009
Розмір лівої частки печінки	0,46	0,030

Рівень особистісної тривожності за анкетною Спілбергера-Ханіна (ОТР) у пацієнтів ОГ також був помірним (43,0 [37,0; 50,0] балів), істотно нижчим ніж у ГК2 (50,50 [47,00; 54,00] балів, $p < 0,05$), та аналогічним ГК1 та ГК3 (рис.7.2). Серед пацієнтів ОГ майже з однаковою частотою виявлено помірну ($53,33 \pm 9,11$ %) та високу ОТР ($46,67 \pm 9,11$ %), випадків низької тривожності не було зафіксовано (табл. 7.4). Порівняно з ГК1 та ГК2, в ОГ істотно рідше зустрічалася висока ОТР ($63,16 \pm 11,07$ % та $87,50 \pm 11,69$ %, обидва $p < 0,05$). Отже, пацієнти з потрійною коморбідністю характеризувалися меншою особистісною тривожністю, ніж аналогічні пацієнти без АГ.

Таблиця 7.4 – Частота особистісної тривожності у групах пацієнтів (%), $M \pm m$

Бали	Реактивна тривожність	Основна група	ГК1	ГК2	ГК3
До 30	Низька	$0 \pm 0^{1,2}$	$5,26 \pm 5,12$	0 ± 0	0 ± 0
31-45	Помірна	$53,33 \pm 9,11^{1,3}$	$31,58 \pm 10,66$	$12,50 \pm 11,69^3$	$62,50 \pm 17,12$
≥ 46	Висока	$46,67 \pm 9,11^{2,4,5}$	$63,16 \pm 11,07^4$	$87,50 \pm 11,69^5$	$37,50 \pm 17,12$

Примітка: ¹⁻³ – $p < 0,05$

Встановлено прямі кореляційні зв'язки ОТР з кількістю сегментоядерних нейтрофілів ($\tau = 0,35$, $p = 0,019$), ІАЗ ($\tau = -0,46$, $p = 0,037$), розміром правого шлуночка ($\tau = 0,75$, $p = 0,018$), тривалістю інтервалу QRS ($\tau = 0,35$, $p = 0,025$), вегетативною дисфункцією (за шкалою Вейна: $\tau = 0,34$, $p = 0,006$), довжиною правої нирки ($\tau = 0,52$, $p = 0,026$), а обернені – з товщиною задньої стінки ЛШ ($\tau = -0,72$, $p = 0,024$), індексом Соколова-Лайона ($\tau = -0,59$, $p = 0,007$), питомою вагою сечі ($\tau = -0,48$, $p = 0,003$). Тобто, зростання особистісної тривожності асоціювалося з активацією нейтрофільної ланки запалення, здовженням внутрішньошлуночкової провідності, вегетативною дисфункцією.

Враховуючи майже однакову кількість пацієнтів з помірною та високою ОТР, ми перевірили відмінності між ними за усіма вивченими показниками. Встановили, що у пацієнтів з високою особистісною тривожністю істотно вищими були кількість сегментоядерних нейтрофілів крові (58,00 [54,00; 64,00] % проти 49,00 [38,00; 54,00] %, $p < 0,05$), індекс відношення нейтрофілів до моноцитів (Н/М: 14,71 [10,76; 36,50] проти 10,00 [6,33; 12,00], $p < 0,05$) та вегетативна дисфункція (49,00 [47,00; 56,00] балів проти 42,00 [31,00; 46,00] балів, $p < 0,05$), однак нижчим – показник інтоксикації (ПІ: 0,68 [0,34; 1,95] проти 2,20 [1,37; 4,58], $p < 0,05$).

Визначення рівня депресії за опитувальником PHQ-9 з 9 питань, рекомендованим Наказом МОЗ України № 1003 (2014) показало, що в ОГ медіана балів опитувальника становила 8,0 [4,0; 13,0], що загалом відповідало легкій субклінічній депресії. Не встановлено істотної різниці у вираженості синдрому депресії залежно від віку, статі, причин гіпотиреозу, ступеня АГ та стадії ГХ. При порівнянні з групами контролю значущих відмінностей також не було знайдено (ГК1: 9,0 [5,0; 12,0]; ГК2: 9,0 [7,0; 15,0]; ГК3: 9,5 [5,0; 11,5] балів, усі $p > 0,05$). Тобто, наявність гіпотиреозу та ожиріння не впливали на вираженість депресії у пацієнтів з ГХ.

Загалом депресію було діагностовано у $70,97 \pm 8,15$ % пацієнтів, що істотно частіше, ніж її відсутність $29,03 \pm 8,15$ %, $p < 0,05$. При порівнянні з групами контролю істотної різниці за поширеністю синдрому депресії не було встановлено. Найчастіше в ОГ можна було діагностувати депресію помірної важкості ($38,71 \pm 8,75$

%), істотно частіше, ніж середньої важкості ($9,68 \pm 5,31$ %, $p < 0,05$) та важку ($6,45 \pm 4,41$ %, $p < 0,05$) (табл. 7.5). Однак вираженість синдрому депресії залежала від рівня ОТР, так у пацієнтів з високою ОТР ступінь депресії був істотно вищим ($12,00$ [8,0; 15,00] балів (помірна депресія) проти $6,50$ [3,00; 11,00] балів (легка депресія), $p < 0,05$).

Таблиця 7.5 – Частота різних ступенів депресії у групах пацієнтів (%), $M \pm m$

Бали	Ступінь депресії	Основна група	ГК1	ГК2	ГК3
0-4	Відсутня	$29,03 \pm 8,15$	$22,22 \pm 9,80$	$14,29 \pm 13,23$	$14,29 \pm 13,23$
5-9	Легка	$22,58 \pm 7,51$	$38,89 \pm 11,49$	$42,86 \pm 18,70$	$28,57 \pm 17,07$
10-14	Помірної важкості	$38,71 \pm 8,75^{1,2}$	$16,67 \pm 8,78$	$14,29 \pm 13,23$	$42,86 \pm 18,70$
15-19	Середньої важкості	$9,68 \pm 5,31^1$	$11,11 \pm 7,41$	$14,29 \pm 13,23$	$14,29 \pm 13,23$
20-27	Важка	$6,45 \pm 4,41^2$	$5,56 \pm 5,40$	$14,29 \pm 13,23$	0 ± 0

Примітка: ^{1,2} – $p < 0,05$

За кореляційним аналізом, збільшення вираженості депресії за анкетною PHQ-9 асоціювалося з гіпоальбумінемією ($\tau = -0,45$, $p = 0,041$), вищим рівнем глюкози крові натще ($\tau = 0,29$, $p = 0,021$), зменшенням кількості паличкоядерних нейтрофілів ($\tau = -0,49$, $p = 0,001$) та моноцитів ($\tau = -0,41$, $p = 0,006$), більшими розмірами правого шлуночка ($\tau = 0,59$, $p = 0,040$), лівого передсердя ($\tau = 0,62$, $p = 0,032$) та дилатацією ЛШ (за КДР: $\tau = 0,59$, $p = 0,040$), однак меншими індексом Соколова-Лайона ($\tau = -0,51$, $p = 0,020$) та шириною жовчного міхура ($\tau = -0,89$, $p = 0,029$), вегетативною дисфункцією ($\tau = 0,42$, $p = 0,001$) та рівнем ОТР ($\tau = 0,38$, $p = 0,003$). Слід звернути увагу на зв'язок рівня депресії з гематологічними індексами запалення та ендогенної інтоксикації (рис. 7.3): з індексами відношення нейтрофілів до ШОЕ (Н/ШОЕ: $\tau = -0,55$, $p = 0,019$), несегментоядерних нейтрофілів до ШОЕ (НН/ШОЕ: $\tau = -0,46$, $p = 0,003$), активності запалення (ІАЗ: $\tau = -0,70$, $p = 0,003$), реактивної відповіді нейтрофілів (ІРВН: $\tau = -0,39$, $p = 0,020$), ядерним індексом інтоксикації (ЯІ: $\tau = -0,46$;

$p = 0,002$), показником інтоксикації (ПІ: $\tau = -0,81$, $p = 0,005$) та з відношенням нейтрофілів до моноцитів (Н/М: $\tau = 0,37$, $p = 0,015$).

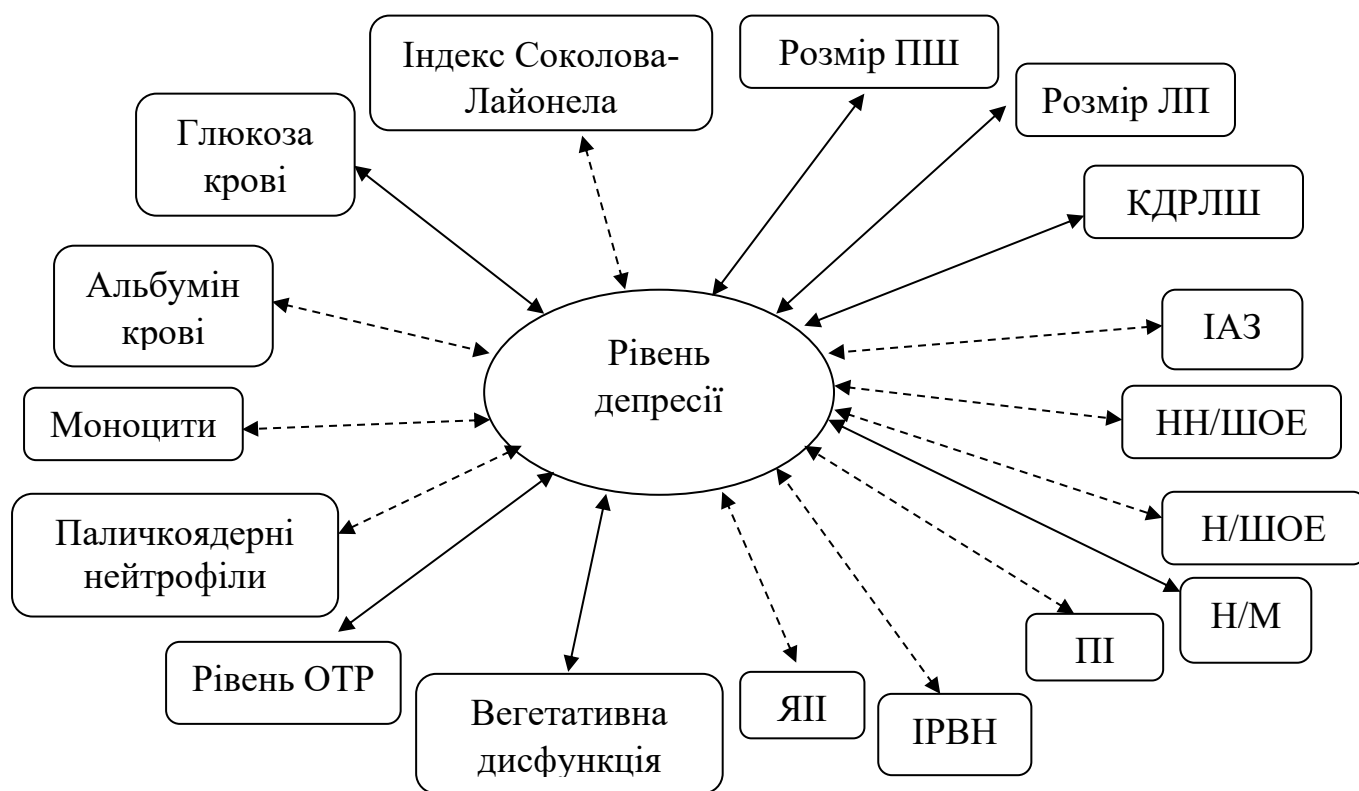


Рисунок 7.3 – Істотні кореляційні зв'язки ступеня депресії з іншими параметрами в основній групі ($\longleftrightarrow$ – прямий кореляційний зв'язок, $\dashrightarrow$ – обернений кореляційний зв'язок)

Отже, посилення депресії можливе паралельно з розвитком гіпоальбумінемії, яка притаманна гіпотиреозу, порушенням толерантності до глюкози, дилатацією камер серця та пригніченням синдромів запалення та ендогенної інтоксикації.

Ми провели порівняння клінічних та лабораторно-інструментальних параметрів у пацієнтів ОГ з ознаками депресії (сума балів за анкетною PHQ-9 ≥ 5) та без неї та виявили низку істотних відмінностей (табл. 7.6). Пацієнти з синдромом депресії приймали меншу дозу замісної терапії левотироксином (100,00 мкг проти 150,00 мкг, $p < 0,05$), у них істотно нижчими були кількість паличкоядерних нейтрофілів (4,00 % проти 7,50 %, $p < 0,05$), моноцитів (3,00 % проти 7,00 %, $p < 0,05$),

відношення Н/ШОЕ (6,80 проти 13,57, $p < 0,05$), НН/ШОЕ (3,10 проти 16,10, $p < 0,05$), ІАЗ (16,40 проти 43,36, $p < 0,05$) та ЯІІ (0,15 проти 0,32, $p < 0,05$), істотно вищими виявилися рівень САТ (160,00 мм рт. ст. проти 150,00 мм рт. ст., $p < 0,05$), кількість сегментоядерних нейтрофілів (59,00 % проти 47,00 %, $p < 0,05$), відношення Н/М (14,75 проти 7,88, $p < 0,05$), адаптаційний потенціал (3,71 (незадовільна адаптація) проти 3,35, $p < 0,05$), вегетативний дисбаланс (47,00 балів проти 25,00 балів, $p < 0,05$) та ОТР (47,00 балів проти 38,00 балів, $p < 0,05$). Тобто, у пацієнтів з ГХ, гіпотиреозом та ожирінням та синдромом депресії, спостерігалися вищі показники САТ, пригнічення синдрому запалення та ендогенної інтоксикації, перенапруження механізмів адаптації з посиленням вегетативної дисфункції та більшою особистісною тривожністю, окрім того вони приймали меншу дозу левотироксину.

Таблиця 7.6 – Істотні розбіжності клінічно-лабораторних та інструментальних параметрів у пацієнтів основної групи з депресією та без неї (усі $p < 0,05$)

Показники, одиниці	Відсутня депресія	Депресія
Доза левотироксину, мкг	150,00 [112,50; 150,00]	100,00 [75,00; 100,00]
Рівень САТ, мм рт. ст.	150,00 [140,00; 160,00]	160,00 [155,00; 160,00]
Паличкоядерні нейтрофіли, %	7,50 [5,00; 10,00]	4,00 [3,00; 6,00]
Сегментоядерні нейтрофіли, %	47,00 [41,00; 54,00]	59,00 [51,00; 64,00]
Моноцити, %	7,00 [5,00; 8,00]	3,00 [2,00; 5,00]
Відношення Н/ШОЕ	135,70 [78,20; 190,00]	68,00 [39,00; 98,80]
Відношення НН/ШОЕ	16,10 [9,00; 37,00]	3,10 [2,55; 9,95]
Відношення Н/М	7,88 [6,33; 10,00]	14,75 [10,40; 33,50]
Індекс активності запалення	165,49 [98,77; 273,00]	77,60 [47,76; 115,14]
Ядерний індекс інтоксикації	0,32 [0,25; 0,34]	0,15 [0,10; 0,17]
Адаптаційний потенціал	3,35 [3,07; 3,54]	3,71 [3,45; 3,78]
Вегетативний статус за Вейном	25,00 [18,00; 37,00]	47,00 [43,00; 52,00]
Особистісна тривожність за Спілбергером-Ханіним	38,00 [37,00; 42,00]	47,00 [40,00; 52,00]

Резюме. В ОГ гіпертензивна енцефалопатія виявлена у $39,33 \pm 5,18$ %, полінейропатія у $13,48 \pm 3,62$ %, вегетативна дисфункція у $96,88 \pm 3,08$ %. Істотно

частіше, ніж у ГК1 без гіпотиреозу пацієнти відмічали зміну забарвлення пальців (55,56 % проти 21,74 %, $p < 0,05$). На відміну від ГК2 без ГХ, частішою була пітливість (48,15 % проти 0 %, $p < 0,05$), а рідшими – зміна кольору обличчя (77,78 % проти 100 %, $p < 0,05$), головний біль ($85,19 \pm 6,84$ % проти 100 %, $p < 0,05$), зниження працездатності (81,48 % проти 100 %, $p < 0,05$), від ГК3 без ожиріння відрізняли істотно рідші приступи головного болю (85,19 % проти 100 %, $p < 0,05$).

Дисфункція вегетативної нервової системи (> 15 балів за шкалою А. Вейна) асоціювалася з гіпоальбумінемією ($\tau = -0,48$, $p = 0,023$), гіпербеталіпопротеїдемією ($\tau = 0,30$, $p = 0,025$), поглибленням гіпотиреозу (ТТГ: $\tau = 0,37$, $p = 0,006$), пригніченням запалення (зменшенням кількості паличкоядерних нейтрофілів та моноцитів ($\tau = -0,30$, $p = 0,043$ та $\tau = -0,39$, $p = 0,007$, Н/ШОЕ: $\tau = -0,34$, $p = 0,019$) та ендогенної інтоксикації (ІАЗ: $\tau = -0,35$, $p = 0,019$, ЯП: $\tau = -0,43$, $p = 0,003$), активацією імунної ланки (Н/М: $\tau = 0,39$, $p = 0,008$), гіпертрофією міокарда ЛШ (з R_{aVL} : $\tau = 0,55$, $p = 0,039$).

В ОГ групі реактивна тривожність за сумою анкети Спілбергера-Ханіна була помірною (37,0 [34,0; 38,0]), істотно меншою, ніж у ГК1 без гіпотиреозу (42,0 [37,0; 46,0] балів, $p < 0,05$), однак подібною до ГК2 та ГК3. Зростання РТР у ОГ асоціювалося з довшою тривалістю гіпотиреозу ($\tau = 0,35$, $p = 0,010$), ожирінням (за ІМТ: $\tau = 0,29$, $p = 0,023$, ЗОЖТ: $\tau = 0,30$, $p = 0,019$ та % Ж: $\tau = 0,29$, $p = 0,023$), зокрема абдомінальним (ОТ: $\tau = 0,33$, $p = 0,029$), активацією нейтрофільної (сегментоядерні нейтрофіли: $\tau = 0,32$, $p = 0,039$) та пригніченням лімфоцитарної ($\tau = -0,35$, $p = 0,034$) ланок запалення, активацією гормонів ЩЗ (vT_4 : $\tau = 0,51$, $p = 0,016$, ТТГ/ vT_4 : $\tau = -0,53$, $p = 0,011$).

Рівень особистісної тривожності у пацієнтів ОГ також був помірним (43,0 [37,0; 50,0] балів), істотно нижчим, ніж у ГК2 (50,50 [47,00; 54,00] балів, $p < 0,05$) та аналогічним ГК1 та ГК3. Порівняно з ГК1 та ГК2, в ОГ істотно рідше зустрічалася висока ОТР ($46,67 \pm 9,11$ % проти $63,16 \pm 11,07$ % та $87,50 \pm 11,69$ %, обидва $p < 0,05$). Отже, пацієнти з потрійною коморбідністю характеризувалися меншою особистісною тривожністю, ніж аналогічні пацієнти без АГ. Особистісна тривожність так само асоціювалася з активацією нейтрофільної ланки запалення (за сегментоядерними нейтрофілами: $\tau = 0,35$, $p = 0,019$) та вегетативною дисфункцією ($\tau = 0,34$, $p = 0,006$).

За анкетною PHQ-9 у 70,97 % пацієнтів з ГХ, гіпотиреозом та ожирінням виявлено депресію, частіше помірну (38,71 %) та легку (22,58 %). У пацієнтів з ГХ, гіпотиреозом та ожирінням та синдромом депресії, спостерігалися вищі показники САТ (160,00 мм рт. ст. проти 150,00 мм рт. ст.), пригнічення синдрому запалення та ендогенної інтоксикації (за паличкоядерними нейтрофілами, моноцитами, відношеннями Н/ШОЕ, НН/ШОЕ, ІАЗ, ЯП), перенапруження механізмів адаптації (за АП), більша вегетативна дисфункція та особистісна тривожність і вони приймали меншу дозу левотироксину (усі $p < 0,05$). Окрім того, з поглибленням депресії асоціювалися гіпоальбумінемія ($\tau = -0,45$, $p = 0,041$), яка притаманна для гіпотиреозу, порушення толерантності до глюкози ($\tau = 0,29$, $p = 0,021$), дилатація камер серця (КДРЛШ: $\tau = 0,59$, $p = 0,040$, ПШ: $\tau = 0,59$, $p = 0,040$, ЛП: $\tau = 0,62$, $p = 0,032$), пригнічення нейтрофільної ланки запалення (за відношеннями Н/ШОЕ: $\tau = -0,55$, $p = 0,019$, НН/ШОЕ: $\tau = -0,46$, $p = 0,003$, ІАЗ: $\tau = -0,70$, $p = 0,003$, ІРВН: $\tau = -0,39$, $p = 0,020$) та активація імунної (Н/М: $\tau = 0,37$, $p = 0,015$).

Основні положення розділу дисертації викладені в науковій статті [89], апробовані на наукових форумах [90, 97].

АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

Гіпертонічна хвороба залишається однією з найпоширеніших хвороб системи кровообігу у світі незважаючи на сучасні досягнення у її діагностиці та лікуванні. Значну поширеність та часті супутні ускладнення ГХ можна пов'язати з численними факторами ризику (генетична схильність, вік, гіподинамія, ожиріння, дисліпідемія, куріння, хронічний стрес), неконтрольованістю АТ через неправильне лікування, поганим комплаєнсом, невстановленим вторинним характером АГ [166, 222]. Окрім того частим є неврахування коморбідності, зокрема, гіпофункції щитоподібної залози та ожиріння.

Вплив недостатності гормонів ЩЗ на серцево-судинну систему проявляється зменшенням серцевого викиду, підвищенням системного опору судин, електролітними порушеннями, активацією симпато-адреналової системи, вазоконстрикцією через зниження основного обміну і обмеження тепловіддачі [132, 141], що призводить до підвищення АТ. При гіпофункції ЩЗ досить важко встановити характер артеріальної гіпертензії (первинний чи вторинний), оскільки існують дослідження, що вказують на можливе підвищення АТ вже при субклінічному гіпотиреозі [132, 141, 196], однак найчастіше АГ виникає задовго до клінічно маніфестного гіпотиреозу і не залежить від нього. Також гіпотиреоз асоціюється зі зростанням маси тіла та атерогенними змінами в судинах внаслідок дисліпідемії, що виступають додатковими факторами ризику розвитку атеросклерозу та гіпертензії.

Можна стверджувати, що ГХ, гіпотиреоз та ожиріння пов'язані спільними патогенетичними механізмами, що обумовлює потребу у вивченні особливостей перебігу ГХ за умов коморбідності. Окрему увагу слід звернути на адипоцитокіни, зокрема, лептин та системне запалення, вплив яких на перебіг ГХ при гіпотиреозі та ожирінні вивчений недостатньо. Не викликає сумніву, що підвищений АТ, гіпофункція ЩЗ та ожиріння впливають на процеси адаптації та нервову систему, однак їх зміни за умов коморбідності потребують уточнення. Отже, це все обґрунтовує доцільність та актуальність нашого дослідження.

Оцінивши результати клінічного та лабораторно-інструментального обстеження 130 пацієнтів ОГ з ГХ, гіпотиреозом та ожирінням, ми встановили певні відмінності при порівнянні з контролем (ГК1 з ГХ та ожирінням, ГК2 з гіпотиреозом та ожирінням, ГК3 з ГХ та гіпотиреозом без ожиріння). Зокрема, у пацієнтів ОГ рівні АТ були нижчими, ніж при ГХ та ожирінні (ГК1) (САТ, ДАТ, ПАТ, усі $p < 0,05$), що супроводжувалось істотно частішими низьким та помірним ССР ($19,23 \pm 3,46$ % проти 0 ± 0 % та $76,15 \pm 3,74$ % проти $43,75 \pm 8,77$ %, обидва $p < 0,05$). На нашу думку, це можна пояснити м'якшим характером гіпертензії при гіпотиреозі, особливо на початковому етапі хвороби, або внаслідок застосування левотироксину, за умови прийому якого можлива часткова нормалізація АТ [141, 196]. Відомо, що патогенетичною основою виникнення ГХ є активація симпатoadреналової, ренін-ангіотензин-альдостеронової та калікреїн-кінінової систем, зміна водно-сольового обміну, посилення оксидантного стресу. За умов ожиріння до патогенезу долучаються атеросклеротичні зміни в судинах, зростання їх жорсткості, посилена продукція адипоцитокінів, що також сприяють ендотеліальній дисфункції. При гіпотиреозі недостатність тиреоїдних гормонів призводить до порушенням релаксації гладкої мускулатури судинної стінки та зменшення виділення оксиду азоту ендотелієм, що викликає зростання жорсткості судин, підвищення їх периферійного опору та зниження серцевого викиду. На молекулярному рівні знижується експресія Ca^{2+} -АТФази саркоплазматичного ретикулуму та посилюється експресії фосфоламбану, що пригнічує АТФазу. Саме тому при гіпотиреозі найперше зростає ДАТ, а САТ та ПАТ знижуються або не змінюються, однак з довшою тривалістю гіпотиреозу асоціюється підвищення САТ [221, 222, 223]. Описано, що головними чинниками, які впливають на показники АТ у хворих на гіпотиреоз, є вік (аналогічно особам без порушення тиреоїдної функції) та стан компенсації гіпотиреозу [34]. У нашому дослідженні встановлено зростання ступеня АГ з поглибленням гіпотиреозу (ступінь АГ-ТТГ/вТ₄: $\tau = 0,22$; $p = 0,049$), що збігається з даними літератури: у хворих на АГ та гіпотиреоз визначався достовірно вищий рівень ДАТ, порівняно з хворими на АГ без порушень функції ЩЗ [119], або одночасно ДАТ та САТ [139].

Внаслідок підвищеного АТ спостерігаються структурно-функціональні зміни серця, які проявляються гіпертрофією міокарда ЛШ, зниженням його скоротливості та діастолічною дисфункцією [3]. Під впливом недостатності гормонів ЩЗ зміни пов'язані з порушенням релаксації ЛШ, дилатацією, діастолічною та систолічною дисфункцією. Вони виникають внаслідок зниження активності Na-, K-АТФази, порушення транспорту глюкози і кальцію через клітинну мембрану і зниження синтезу АТФ у мітохондріях, інтерстиційного муцинозного набряку, порушення процесів розслаблення міокарда [55], що призводить до зменшення діастолічного наповнення обох шлуночків, збільшення КДРЛШ та псевдогіпертрофії міокарда, міогенної дилатації порожнин, збільшення товщини міжшлуночкової перетинки і задньої стінки лівого шлуночка, а також розвитку кардіосклерозу [72, 164]. У нашому дослідженні, тривалість коригованого інтервалу QTc в ОГ була істотно меншою (393,82 [360,00; 447,21] мс проти 421,27 [404,54; 465,40] мс, $p < 0,05$), ніж при ГХ та ожирінні, що на перший погляд суперечить даним літератури, адже при гіпотиреозі тривалість інтервалу QT часто є подовженою через тривалий потенціал дії шлуночків [221]. Однак слід звернути увагу на те, що медіани обох QTc знаходилися в межах норми, що може пояснювати таку відмінність. Меншими також були товщини МШП (1,10 см проти 1,20 см, $p < 0,05$), ЗСЛШ (1,10 см проти 1,20 см, $p < 0,05$) та відносна товщина стінок ЛШ (0,43 проти 0,50, $p < 0,05$), істотно рідше зустрічалися дилатація лівого передсердя ($25,00 \pm 8,84$ % проти $45,00 \pm 11,12$ %, $p < 0,05$) та зростання відносного значення стінки ЛШ ($56,52 \pm 10,34$ % проти $95,00 \pm 4,87$ %, $p < 0,05$). Однак, згідно кореляційного аналізу, погіршення контролю за АТ за умов трикомпонентної коморбідності буде супроводжуватись дилатацією ЛШ (САТ-КДРЛШ: $\tau = 0,35$; $p = 0,018$, ДАТ-КДРЛШ: $\tau = 0,29$; $p = 0,044$) зі стоншенням його стінки (САТ-ВТСЛШ: $\tau = -0,32$; $p = 0,035$) та діастолічною дисфункцією (ДАТ-ЛП: $\tau = 0,32$; $p = 0,029$). Такі зміни можна пов'язати з впливом недостатності тиреоїдних гормонів на серце.

На відміну від ГК1, в ОГ істотно рідше зустрічалася концентрична гіпертрофія (26,09 % проти 65,00 %) та частіше ексцентрична гіпертрофія (26,09 % проти 5,00 %) та нормальна геометрія ЛШ (17,39 % проти 0 ± 0 %), усі $p < 0,05$. За даними

Фремінгемського дослідження, при ГХ найчастішою зміною геометрії ЛШ виступає концентрична гіпертрофія міокарда, яке є прогностично несприятливішою, ніж ексцентрична гіпертрофія, концентричне ремоделювання та нормальна геометрія [42, 182]. Описано, що при гіпотиреозі найчастіше спостерігалися нормальна геометрія серця (46,92 %) та ексцентрична гіпертрофія (38,27 %), рідше концентрична гіпертрофія (13,58 %) та концентричне ремоделювання (1,23 %) [21], однак у цьому дослідженні не приймалися до уваги ГХ та ожиріння. Ремоделювання у хворих на ГХ з супутнім субклінічним гіпотиреозом в іншому дослідженні характеризувалося дилатацією лівого передсердя та порожнини ЛШ, збільшенням індексу маси міокарда на відміну від хворих на ГХ без субклінічного гіпотиреозу [106].

У нашому дослідженні серед причин гіпотиреозу ОГ у половини пацієнтів він був післяопераційним (50,93 %), а у 40,74 % зумовлений автоімунним тиреоїдитом, ЩО відповідає літературним даним, які свідчать, що найчастішими причинами гіпотиреозу є автоімунний тиреоїдит, дефіцит йоду та оперативні втручання на ЩЗ [100, 132].

Післяопераційний гіпотиреоз у пацієнтів з ГХ та ожирінням характеризувався більшою тиреоїдною недостатністю (vT_3 : 1,92 нг/мл проти 3,77 нг/мл), потребою у вищих дозах замісної терапії левотироксином (150,0 мкг проти 100,0 мкг), дисліпідемією (БЛП: 68,00 од проти 56,00 од), вищим вмістом глюкози (5,20 ммоль/л проти 4,60 ммоль/л) та нижчим вольтажем ЕКГ (12,5 проти 18,0 мм), усі $p < 0,05$, ніж зумовлений АІТ. Такі зміни, ймовірно, пов'язані з повною відсутністю ендогенних тиреоїдних гормонів після резекції ЩЗ та більш вираженою тиреоїдною недостатністю, ніж при АІТ. Можна стверджувати, що післяопераційний гіпотиреоз є прогностично несприятливішим, оскільки супроводжується розвитком синдрому низького T_3 , дисліпідемією, зростанням глікемії та зниженням скоротливої функції міокарда, що у пацієнтів з ГХ та ожирінням сприяє зростанню серцево-судинного ризику.

У хворих на АГ можуть спостерігатися посилення агрегації тромбоцитів і підвищення густини крові, особливо при супутній дисліпідемії [102]. У пацієнтів з гіпотиреозом, у тому числі субклінічним, описують гіперкоагуляцію та підвищення

тромбоцитарної активності крові, активацію коагуляційного гемостазу, дефіцит чинників фібринолізу, зниження функцій ендотелію та структурно-функціональних властивостей еритроцитів і тромбоцитів [73, 207]. У нашому дослідженні поглиблення гіпофункції ЩЗ за умов поєднання з ГХ та ожирінням асоціювалося зі схильністю до тромбоутворення (ТТГ-АЧТЧ: $\tau = -0,45$; $p = 0,022$ та вТ₃-протромбіновий індекс: $\tau = 0,55$; $p = 0,026$), що свідчить, що за умов коморбідності ризик тромботичних ускладнень зростає. Когортне дослідження Segna D. та співавторів (2016), яке тривало 7,5 років показало, що гіпотиреоз пов'язаний із підвищеним ризиком венозних тромбоемболій, однак спостерігалася незначна тенденція його зниження у пацієнтів, які отримували замісну терапію тироксином [207]. За іншими даними при маніфестному гіпотиреозі може виникати гіпокоагуляція внаслідок зниження кількості тромбоцитів, порушення їх агрегації та аглютинації, активності факторів Віллебранда, VIII, IX, XI, VII та активатора плазміногену-1 [190]. Elbers L. Зі співавторами (2018) стверджують, що низькі рівні вільного тироксину призводять до гіпокоагуляційного стану, а високі – до стану гіперкоагуляції [147].

Поглиблення гіпотиреозу при ГХ та ожирінні асоціювалося з нирковою дисфункцією (вТ₄-ШКФ: $\tau = 0,27$; $p = 0,018$ та вТ₄-білок сечі: $\tau = -0,29$; $p = 0,045$), що співпадає з даними літератури, оскільки при гіпотиреозі спостерігається зменшення ниркового кровотоку та ШКФ внаслідок підвищення периферійного опору судин, внутрішньониркової вазоконстрикції, зниження експресії ренальних вазодилататорів [28]. Описаний кореляційний зв'язок ТТГ з ШКФ ($\tau = -0,78$, $p = 0,01$) [27].

Згідно даних літератури, ожиріння, найчастіше абдомінальне, є фактором ризику виникнення ГХ [159]. Гіпотиреоз також часто супроводжується зростанням маси тіла, перш за все внаслідок гальмування основного обміну та набрякових процесів, зниження ліполізу жирової тканини та окиснення жирних кислот у печінці [123, 204]. У дослідженні Pekgor S. (2018) наводяться істотно вищі показники ІМТ та індексу вісцерального жиру у пацієнтів з гіпотиреозом порівняно з еутиреозом [195]. Ми встановили, що при ГХ, гіпотиреозі та ожирінні істотно вищими були антропометричні характеристиками ожиріння, ніж за умов відсутності ГХ: маса тіла

(82,0 кг проти 75,0 кг), обвід талії (90,0 см проти 80,5 см) та відношення ОТ/ОС (0,82 проти 0,72), загальний об'єм жирової тканини (25,17 л проти 19,82 л), маса вісцеральної жирової тканини (23,23 кг проти 18,29 кг), відсоток жиру (28,13 % проти 25,16 %). Однак, на відміну від ГК1 без гіпотиреозу, нижчими були ІМТ (29,58 кг/м² проти 31,21 кг/м²), ЗОЖТ (25,17 л проти 30,74 л), МВЖТ (23,23 кг проти 28,38 кг), усі $p < 0,05$. Окрім того, розвиток абдомінального ожиріння у пацієнтів ОГ асоціювалося з довшою тривалістю гіпотиреозу (за ОТ: $\tau = 0,44$; $p = 0,002$). Тобто, поєднання ГХ та гіпотиреозу супроводжувалося вищими показниками ожиріння, ніж при гіпотиреозі без коморбідності з ГХ.

Одним з найчастіших ускладнень гіпотиреозу та фактором ризику ГХ є порушення ліпідного обміну. Механізми розвитку дисліпідемії при гіпотиреозі пов'язані зі зниженням активності білка, що транспортує ефіри холестеролу, та печінкової ліпази, збільшенням рівня фосфоліпідів, порушенням структури ХСЛПНЦ і апо-А1, що призводить до порушення зворотного транспорту ЗХС, зменшення кількості та чутливості рецепторів ХСЛПНЦ у печінці із зниження печінкової екскреції ЗХС, уповільнення швидкості кліренсу ХСЛПНЦ; наслідками цього є зростання загального холестеролу, тригліцеридів та ХСЛПНЦ в крові [121, 204, 209]. Описано вплив підвищеного рівня ТТГ на розвиток атерогенної дисліпідемії та кореляції ТТГ з рівнями ЗХС ($r = 0,59$; $p < 0,01$) та ХСЛПНЦ ($r = 0,55$; $p < 0,01$) [56]. Chen Y. (2016) встановив, що пацієнти з гіпотиреозом мають значно вищі рівні сироваткового холестеролу, тригліцеридів, ХСЛПНЦ, інсуліну натще, резистину та лептину, ніж здорові [134]. Нами встановлено, що в ОГ порівняно з ГК1 без гіпотиреозу, вміст БЛП був істотно вищим (60,00 од. проти 52,00 од.), а ХСЛПНЦ та КА нижчі (2,90 проти 4,33 ммоль/л та 2,49 проти 3,65), усі $p < 0,05$. На відміну від ГК2 без гіпертонії, рівень ТГ був істотно вищим (1,60 ммоль/л проти 0,94 ммоль/л, $p < 0,05$), що, на нашу думку, можна пов'язати з вищими характеристиками ожиріння у цих пацієнтів. Тобто, гіпотиреоз у пацієнтів з ГХ та ожирінням асоціювався передусім з гіпербеталіпопротеїдемією, а АГ у пацієнтів з гіпотиреозом та ожирінням – з гіпертригліцеридемією та зростанням атерогенності крові.

Важливо, що за умов поєднання ГХ, гіпотиреозу та ожиріння гіперхолестеролемія асоціювалась з поглибленням гіпотиреозу і пригніченням конверсії вТ₄ у вТ₃ (ЗХС-ІБК: $\tau = -0,39$; $p = 0,013$), а зменшення ХСЛПВЩ – з недостатнім контролем гіпотиреозу левотироксином (ХСЛПВЩ-доза левотироксину: $\tau = 0,65$; $p = 0,004$). Існують дані, що вказують на активацію біологічної конверсії вТ₄ у вТ₃ при ожирінні з метою забезпечення термогенезу, однак паралельно знижується експресія рецепторів до ТТГ на адипоцитах, що призводить до зниження стимуляції рецепторів тиреоїдних гормонів та виникнення периферійної резистентності до тиреоїдних гормонів і змін біоактивності ТТГ [8, 127]. Встановлено, що збільшення кількості вісцерального жиру є причиною підвищення ТТГ, рівень якого прямо корелював з ІМТ незалежно від інсулінорезистентності, а замісна терапія левотироксином приводила до зниження рівня окисненого ХСЛПНЩ, сприяла гальмуванню атеросклеротичних змін та стимулювала активність 5-дейодинази другого типу гладком'язових клітин, які забезпечують конверсію Т₄ в активний Т₃ та сприяють релаксації судин [183]. Аналізуючи отримані нами результати, можна припустити потребу у підвищенні дози замісної терапії при ожирінні та, ймовірно, корекції дози гіполіпідемічних препаратів.

Лептин – адипоцитокін, який забезпечує гомеостатичну регуляцію енергетичного балансу та обміну речовин гуморальним та нейронним шляхом. Лептин діє на нейрони в гіпоталамусі, гіпокампі і стовбурі головного мозку та регулює споживання їжі, термогенез, енерговитрати, метаболізм глюкози та ліпідів. За умов гіпотиреозу, збільшення маси тіла у хворих супроводжується підвищенням концентрації лептину в сироватці крові та стимуляцією його секреції під впливом ТТГ [197]. Нещодавно встановлено, що підвищення лептину в крові асоціюється з активацією симпатичної нервової системи та може спричиняти підвищення АТ [133]. Тому, цілком очікувано, що у наших пацієнтів з ГХ, гіпотиреозом та ожирінням рівень лептину був істотно вищий, ніж у здорових (29,93 нг/мл проти 12,04 нг/мл, $p < 0,05$). Показник лептинорезистентності Л/ТГ у 10 разів перевищував норму (27,82 [12,41; 57,37] проти 2,7), що свідчить про зниження чутливості до лептину, яке асоціюється зі збільшенням споживання їжі, енерговитрат та маси тіла. За

попередніми дослідженнями нашої кафедри, лептинорезистентність у хворих на ГХ з ожирінням перевищувала норму у 3,6 рази та була пов'язана з індексом маси тіла. Ще вищий показник у нашому дослідженні можна пояснити наявністю гіпотиреозу. Цікавими є дані, що зростання рівня лептину плазми понад 25 нг/мл не супроводжувало зростанням вмісту у головному мозку та спинномозковій рідині, що і може сприяти виникненню лептинорезистентності [49, 158]. Також вищою, ніж у здорових, за нашими даними, була секреторна активність адипоцитів за Л/ІМТ у 1,3 рази (1,09 проти 0,81, $p < 0,05$).

Хоча деякі дослідження вказують на прямий зв'язок лептину та АТ у пацієнтів з АГ [126, 155], ми встановили, що рівень АТ при поєднанні ГХ, гіпотиреозу та ожиріння не залежав від рівня лептину, оскільки у пацієнтів з АГ 1 ступеня рівень лептину був вищий, ніж з АГ 2 (60,16 нг/мл проти 20,40 нг/мл, $p < 0,05$) та 3 (30,97 нг/мл, $p > 0,05$) ступенів, а з прогресуванням АГ секреторна активність адипоцитів зменшувалась (ступінь АГ-Л/ІМТ: $\tau = -0,36$, $p = 0,022$).

Встановлено, що при гіпотиреозі формується синдром вторинної імунної недостатності, виникає активація процесів перекисного окиснення ліпідів, гіперхолестеринемія та ендотеліальна дисфункція, які при коморбідності з ожирінням та гіпертензією сприяє атеросклерозу [53]. Важливу роль у цих процесах відіграє системне запалення, яке є незалежним фактором високого серцево-судинного ризику. Пусковим механізмом системного запалення є надходження в системний кровотік цитокінів та інших медіаторів, зокрема синтезованих жировою тканиною [19]. Виникнення СЗ можуть провокувати хронічний стрес, гіподинамія, вісцеральне ожиріння, ендотоксемія [24]. Ми встановили, що пацієнти з ГХ, гіпотиреозом та ожирінням, на відміну від аналогічних хворих без гіпотиреозу характеризувались нижчим вмістом лейкоцитів та пригніченням нейтрофільного запалення (сегментоядерні нейтрофіли (56,5 % проти 64,5 %), еозинофіли (2,00 % проти 3,00 %) та моноцити (2,00 % проти 3,00 %), однак активацією лімфоцитарної імунної ланки (34,50 % проти 25,00 %) зі зростанням ШОЕ (13,00 мм/год проти 7,00 мм/год), усі $p < 0,05$. Це асоціювалося з поглибленням гіпотиреозу (сегментоядерні нейтрофіли-вТ₃: $\tau = 0,41$; $p = 0,043$, лімфоцити-вТ₃: $\tau = -0,41$; $p = 0,041$, Н/Лі-вТ₃: $\tau = 0,43$; $p = 0,033$),

зростанням серцево-судинного ризику (сегментоядерні нейтрофіли-ССР: $\tau = -0,20$; $p = 0,022$) та дисліпідемією (лейкоцити-ТГ: $\tau = 0,34$; $p = 0,002$, лімфоцити-ТГ: $\tau = 0,22$; $p = 0,049$, лімфоцити-БЛП: $\tau = 0,24$; $p = 0,010$).

Пацієнти ОГ на відміну від ГК1 без гіпотиреозу характеризувалися істотно нижчими індексами ІЗЛ (1,70 проти 2,44), Н/Лі (1,72 проти 2,76), ІІЗ (14,82 проти 17,69) і вищими Н/ШОЕ (7,41 проти 4,69), НН/ШОЕ (5,40 проти 2,80) та ІАЗ (16,44 проти 13,25), усі $p < 0,05$, а від з ГК2 (з гіпотиреозом та ожирінням) відрізнялись вищим інтегрованим індексом запалення (14,82 проти 12,43). В ОГ запалення характеризувалося збільшенням серомукоїдів понад норму (0,40 [0,38; 0,42] од), вміст яких корелював з тривалістю ГХ, вТ₄ і товщиною стінки ЛШ. Отримані нами дані свідчать про дисбаланс різних ланок синдрому запалення за умов ГХ, гіпотиреозу та ожиріння. Остаточного механізму цього не встановлено, хоча деякі автори зазначають, що при гіпотиреозі за умов гіпертензії та ожиріння в умовах окисного стресу знижується активність ендотеліальної NO-синтетази, що веде до підвищення синтезу ендотеліну-1 та ангіотензину II; активується поглинання макрофагами ХСЛПНЩ, зв'язаного з СРП, та синтез ними TNF- α , IL-6, які підтримують хронічне неспецифічне запалення [11, 178, 181]. Встановлено, що продукція IL-6 і TNF- α макрофагами індукує також синтез лептину, який активує В-лімфоцити, поліморфоядерні нейтрофіли, моноцити та природні кілери [15]. Однак в експериментально змодельованому гіпотиреозі спостерігалися істотно нижчий рівень TNF- α та вищий IL-6, ніж при еутиреозі [51]. Ймовірно, тут були втрачені фактори АГ та ожиріння.

У пацієнтів з ГХ, гіпотиреозом та ожирінням ми діагностували синдром ЕІ за збільшенням відношення сечовини до креатиніну (65,85 при нормі до 40) та інтегральними індексами ЛП, ПП, ЯП, які перевищували норму в 1,2 – 3,4 рази і корелювали з тривалістю гіпотиреозу (ІРВН: $\tau = 0,24$; $p = 0,021$), рівнем вТ₃ (ІРВН: $\tau = 0,49$; $p = 0,036$). На відміну від ГК1 без гіпотиреозу індекси ІРВН та ЛП були нижчими (11,79 проти 19,91 та 5,06 проти 9,49, обидва $p < 0,05$), але вміст сечовини і креатиніну істотно вищими (5,30 ммоль/л проти 4,40 ммоль/л та 77,00 мкмоль/л проти 71,65 мкмоль/л, обидва $p < 0,05$). Синдром ЕІ може виникати внаслідок

накопичення продуктів метаболічних процесів (нормальних та патологічних), токсинів. Можна припустити, що при гіпотиреозі внаслідок підвищення у крові рівня білків, ліпопротеїдів, фосфоліпідів можливе накопичення продуктів їх деградації, які відіграють роль ендотоксинів, і знаходяться у крові як молекули середньої маси. В умовах експериментального гіпотиреозу та механічного пошкодження тканин було виявлено істотно більший вміст молекул середньої маси, ніж при еутиреозі [26]. Саме тому, на нашу думку, за умов потрійної коморбідності зростає ендотоксикоз.

Це підтверджується проведенням нами кореляційним аналізом. Посилення ендотоксемії асоціювалося з поглибленням гіпотиреозу (сечовина-вТ₄: $\tau = -0,26$; $p = 0,033$, креатинін-вТ₄: $\tau = -0,37$; $p = 0,002$) та порушенням дейодування тироксину (сечовина-вТ₄/вТ₃: $\tau = -0,46$; $p = 0,005$). Крім того, наростання креатиніну, що вважається фактором ризику розвитку фатальних кардіоваскулярних подій [28], асоціювалося в наших пацієнтів зі зменшенням протромбінового індексу та схильністю до гіпокоагуляції ($\tau = -0,59$; $p = 0,005$), зростанням числа еритроцитів периферійної крові ($\tau = 0,25$; $p = 0,002$) та розміру правого шлуночка ($\tau = 0,30$; $p = 0,045$).

Ми виявили в ОГ істотно нижчий рівень гемоглобіну, ніж у ГК1 без гіпотиреозу (131,5 проти 140,0 г/л, $p < 0,05$), при чому і анемія зустрічалася істотно частіше ($26,26 \pm 4,42$ % проти $5,13 \pm 3,53$ %, $p < 0,05$), і еритроцитоз ($12,79 \pm 3,60$ % проти ГК1: $2,86 \pm 2,82$ %, ГК2: $3,45 \pm 3,89$ %, ГК3: 0 ± 0 %, усі $p < 0,05$). Рівні еритроцитів істотно корелювали з вТ₃ та дозою левотироксину ($\tau = -0,45$; $p = 0,032$ та $\tau = 0,25$; $p = 0,018$), гемоглобін та гематокрит – з відношенням ТТГ/вТ₄ ($\tau = 0,83$; $p = 0,020$ та $\tau = 0,83$; $p = 0,020$). Літературні дані свідчать, що гіпотиреозу більш властивий розвиток анемії внаслідок зменшення синтезу еритропоєтину [221] та трансферину, послаблення абсорбції заліза, вітаміну В₁₂ та фолієвої кислоти в кишківнику [117, 216]. У дослідженні Н. Yu (2014) встановлений обернений кореляційний зв'язок гемоглобіну та еритроцитів з ТТГ [225], тоді як S. Omar (2010) та R. Schindhelm (2013) виявили позитивні кореляції цих показників з вТ₄ [188, 206]. Можливо, виникнення еритроцитозу за умов потрійної коморбідності зумовлене саме застосуванням левотироксину, який сприяє відновленню нормального гемопоезу.

Функціональний стан ЩЗ та серцево-судинної системи впливають на виникнення різних типів адаптаційних реакцій. За умов тиреоїдної патології обмінні процеси в організмі зазнають істотних змін, впливаючи на адаптаційні можливості організму та визначаючи ступінь його реактивності. У відповідь на гострий стрес відбувається мобілізація організму, зумовлена підвищенням вмісту тиреоїдних гормонів поряд із катехоламінами та кортикостероїдами. Тривала дія стрес-факторів спричиняє зниження секреторної функції ЩЗ [79]. Отже, в умовах стресу ЩЗ піддається активації з поступовим виснаженням при тривалому впливі стресогенного чинника. В обстежених нами пацієнтів з ГХ, гіпотиреозом та ожирінням зустрічалися усі типи АР, найчастіше спокійна активація (34,92 %) та орієнтування (22,22 %), однак і несприятливі типи (стрес, неповноцінна адаптація, переактивація) діагностувалися досить часто (30,16 %). В ОГ істотно частіше, ніж у ГК1 без гіпотиреозу, зустрічалася реакція переактивації (12,70 % проти 0 %, $p < 0,05$) та рідше орієнтування (22,22 % проти 58,82 %, $p < 0,05$). Створюється враження, що саме гіпофункція ЩЗ у пацієнтів з ГХ та ОЖ може виступати чинником формування несприятливої реакції переактивації. Порівняно з ГК3 без ожиріння реакції спокійної активації та переактивації формувалися істотно частіше (34,92 % проти 10,00 % та 12,70 % проти 0 %, обидва $p < 0,05$), тобто, наявність ожиріння у пацієнтів з гіпотиреозом так само може виступати додатковим чинником частішого формування реакції переактивації.

За умов поєднання ГХ, гіпотиреозу та ожиріння зростання індексу адаптації та наближення його до значень реакції переактивації асоціювалося з підвищенням атерогенності крові (з БЛП: $\tau = 0,20$, $p = 0,035$), а зменшення ІА та наближення його значень до стресового – з активацією запалення (з лейкоцитами: $\tau = -0,22$, $p = 0,014$ та інтегральними індексами запалення: ІЗЛ, Н/Лі, Н/М, ІЗ, ЛІ), схильністю до тромбоутворення (з тромбоцитами: $\tau = -0,25$, $p = 0,022$) та зростання автоімунних проявів тиреоїдиту (з антитілами до ТПО: $\tau = -0,57$, $p = 0,048$). Тобто, для поєданого перебігу ГХ, гіпотиреозу та ожиріння несприятливими виявились як збільшення, так і зменшення ІА, наявна U-подібна залежність.

Медіана адаптаційного потенціалу в ОГ становила 3,53 і відповідала незадовільній адаптації, він був істотно нижчим, ніж у ГК1 без гіпотиреозу (3,85, $p < 0,05$) та вищим, ніж у ГК2 та ГК3 (2,36 та 3,00, обидва $p < 0,05$). Тобто, за оцінкою АП також підтверджується, що гіпотиреоз виступає негативним фактором погіршення адаптації. Погіршення процесів адаптації згідно АП чітко корелювало із прогресуванням АГ (ступінь АГ: $\tau = 0,43$, $p < 0,001$, стадія ГХ: $\tau = 0,23$, $p = 0,008$), з серцево-судинним ризиком ($\tau = 0,31$, $p = 0,003$), функціональним класом серцево-судинної недостатності ($\tau = 0,38$, $p < 0,001$) та наростанням ожиріння (ІМТ: $\tau = 0,24$; $p = 0,019$, МВЖТ та об'єм жирової тканини: $\tau = 0,24$, $p = 0,021$, відсоток жиру в організмі: $\tau = 0,23$, $p = 0,029$). Отже, у пацієнтів з ГХ, гіпотиреозом та ожирінням механізми адаптації серцево-судинної системи частіше були незадовільними.

Пацієнти ОГ характеризувалися переважанням еустресу над дистресом ($47,62 \pm 6,29$ % проти $30,16 \pm 5,78$ %, $p < 0,05$), у них еустрес був більш поширеним, ніж у ГК1 ($47,62 \pm 6,29$ % проти $20,59 \pm 6,93$ %, $p < 0,05$) та не відрізнявся за частотою від ГК2 та ГК3. Оскільки гіпофункція ЩЗ пов'язана зі зниженням факторів резистентності та адаптаційних резервів організму [60], це підтверджує нашу думку про те, що зниження функції ЩЗ призводить до більш виражених порушень адаптаційних процесів.

Вегетативна нервова система забезпечує адаптацію організму до змін зовнішнього і внутрішнього середовища, а її зміни безпосередньо залежать від функціонального стану ЩЗ та серцево-судинної системи. В умовах зриву адаптації в організмі порушується функція регулювання, посилюється активність одного з відділів вегетативної НС без змін іншого [120, 220]. В ОГ вегетативна дисфункція у виявлена у $96,88 \pm 3,08$ % та вона чітко асоціювалася зі зростанням рівня ТТГ ($\tau = 0,37$, $p = 0,006$), гіпоальбумінемією ($\tau = -0,48$, $p = 0,023$), гіпербеталіпопротеїдемією ($\tau = 0,30$, $p = 0,025$), пригніченням запалення (за паличкоядерними нейтрофілами та моноцитами: $\tau = -0,30$, $p = 0,043$ та $\tau = -0,39$, $p = 0,007$, Н/ШОЕ: $\tau = -0,34$, $p = 0,019$, ІА3: $\tau = -0,35$, $p = 0,019$), активацією імунної ланки (Н/М: $\tau = 0,39$, $p = 0,008$), гіпертрофією міокарда ЛШ (за висотою R_{aVL} : $\tau = 0,55$, $p = 0,039$).

Головний мозок надзвичайно чутливий до дефіциту тиреоїдних гормонів, тому вже при субклінічному гіпотиреозі спостерігаються загальмованість, повільність, сонливість, апатія, пригнічений настрій, депресія, знижується пізнавальна функція, погіршуються пам'ять і увага, знижується інтелект [100]. Ще важчі когнітивні розлади у хворих асоціюються з набутою недостатністю ЩЗ [122]. Реактивність визначає адаптивні можливості людини та є мірою її пристосувальних можливостей. При цьому особливості реактивності визначають, насамперед, нейроендокринні функціональні системи: гіпоталамус-гіпофіз-ендокринні залози (наднирники, щитоподібна залоза) та гіпоталамус-автономна (вегетативна) нервова система-внутрішні органи [103].

У наших пацієнтів реактивна тривожність була помірною (37,0 балів), істотно меншою, ніж у ГК1 без гіпотиреозу (42,0 бали, $p < 0,05$), однак подібною до ГК2 та ГК3. Важливо, що зростання реактивної тривожності асоціювалося з довшою тривалістю гіпотиреозу ($\tau = 0,35$, $p = 0,010$), ожирінням (з масою тіла: $\tau = 0,29$, $p = 0,023$, ЗОЖТ: $\tau = 0,30$, $p = 0,019$ та % Ж: $\tau = 0,29$, $p = 0,023$), зокрема абдомінальним (ОТ: $\tau = 0,33$, $p = 0,029$), активацією нейтрофільної (сегментоядерні нейтрофіли: $\tau = 0,32$, $p = 0,039$) та пригніченням лімфоцитарної ($\tau = -0,35$, $p = 0,034$) ланок запалення, певною активацією гормонів ЩЗ (вТ₄: $\tau = 0,51$, $p = 0,016$, ТТГ/вТ₄: $\tau = -0,53$, $p = 0,011$). За даними літератури у всіх пацієнтів з гіпотиреозом визначали тривожний стан, а за умов компенсації зафіксований високий рівень і реактивної, й особистісної тривожності [122].

Рівень особистісної тривожності у пацієнтів ОГ також був помірним (43,0 бали), істотно нижчим, ніж у ГК2 (50,50 балів, $p < 0,05$), та аналогічними ГК1 та ГК3. Отже, пацієнти з потрійною коморбідністю характеризувалися меншою особистісною тривожністю, ніж аналогічні пацієнти без АГ. Зростання особистісної тривожності асоціювалося з активацією нейтрофільної ланки запалення (за сегментоядерними нейтрофілами: $\tau = 0,35$, $p = 0,019$) та вегетативною дисфункцією (бали за шкалою Вейна: $\tau = 0,34$, $p = 0,006$).

Взаємозв'язок стресу, тривоги та депресії значно погіршує перебіг усіх хвороб, призводить до зниження працездатності, збільшення частоти звернення за медичною

допомогою, а також зниження якості життя пацієнта. Описано, що наявність вже субклінічного гіпотиреозу негативно впливає на психоемоційний стан у пацієнтів з АГ та асоціюється зі збільшенням частоти депресії, вегетативної дисфункції, що погіршує якість контролю АТ [80]. За анкетною PHQ-9 у 70,97 % пацієнтів з ГХ, гіпотиреозом та ожирінням ми виявили депресію, частіше помірної важкості (38,71 %) та легкої (22,58 %). У пацієнтів з ГХ, гіпотиреозом та ожирінням та синдромом депресії, спостерігалися вищі показники САТ (160,0 проти 150,0 мм рт. ст.), пригнічення синдрому запалення та ендогенної інтоксикації (паличкаядерні нейтрофіли: 4,0 % проти 7,5 %, моноцити: 3,0 % проти 7,0 %, Н/ШОЕ: 6,80 проти 13,57, НН/ШОЕ: 3,10 проти 16,10, ІАЗ: 16,40 проти 43,36 та ЯП: 0,15 проти 0,32), перенапруження механізмів адаптації (АП: 3,71 проти 3,35) з прогресуванням вегетативної дисфункції (47,00 балів проти 25,00 балів, $p < 0,05$) та більшою особистісною тривожністю (47,0 проти 38,0 балів), окрім того вони приймали меншу дозу левотироксину (100,0 проти 150,0 мкг), усі $p < 0,05$. Причому, прогресування депресії корелювало з гіпоальбумінемією ($\tau = -0,45$, $p = 0,041$), яка притаманна гіпотиреозу, порушенням глікемії ($\tau = 0,29$, $p = 0,021$), дилатацією камер серця (КДРЛШ: $\tau = 0,59$, $p = 0,040$, ПШ: $\tau = 0,59$, $p = 0,040$, ЛП: $\tau = 0,62$, $p = 0,032$) та пригніченням синдромів запалення (за Н/ШОЕ: $\tau = -0,55$, $p = 0,019$, НН/ШОЕ: $\tau = -0,46$, $p = 0,003$, ІАЗ: $\tau = -0,70$, $p = 0,003$, ІРВН: $\tau = -0,39$, $p = 0,020$) та ендогенної інтоксикації (ЯП: $\tau = -0,46$; $p = 0,002$, ПП: $\tau = -0,81$, $p = 0,005$, Н/М: $\tau = 0,37$, $p = 0,015$). Тобто, у пацієнтів з ГХ, гіпотиреозом та ожирінням депресія була частим несприятливим проявом, оскільки спостерігалися вищі значення АТ, пригнічення синдромів запалення та ендогенної інтоксикації, перенапруження механізмів адаптації з прогресуванням вегетативної дисфункції та більша особистісна тривожність. Окрім того, такі пацієнти приймали недостатню дозу левотироксину. Ми припускаємо, що саме поганим контролем функції ЩЗ і може бути зумовлена депресія.

Таким чином, виявлені нами клінічно-лабораторні та функціональні особливості перебігу ГХ при гіпотиреозі та ожирінні обумовлені перш за все гальмуванням обмінних процесів при недостатності ЩЗ, механічним впливом

жирової тканини, що призводять до змін гемодинамічних параметрів, ліпідного обміну, адаптаційних процесів та нервової системи. Врахування цих особливостей дозволяє підвищити ефективність діагностики ГХ, поєднаної з гіпотиреозом та ожирінням, провести корекцію змін ліпідного метаболізму і рівня лептину із врахуванням активності синдромів запалення, ендогенної інтоксикації та адаптації, тривожності та депресії, на що слід звертати увагу практикуючому лікарю.

ВИСНОВКИ

У дисертаційній роботі вирішене конкретне наукове завдання – підвищення ефективності діагностики гіпертонічної хвороби, поєднаної з гіпотиреозом та ожирінням на підставі вивчення особливостей їх поєданого перебігу, стану ліпідного метаболізму та рівня лептину, активності синдромів запалення, ендогенної інтоксикації та адаптації, вираженості тривожності та депресії.

1. У пацієнтів з поєднанням ГХ, гіпотиреозу та ожиріння рівні артеріального тиску (САТ, ДАТ, ПАТ) були істотно нижчими, ніж при ГХ та ожирінні, що супроводжувалось частішим виявленням низького та помірного серцево-судинного ризику (19,23 % проти 0 %; 76,15 % проти 43,75 %), нормальної геометрії ЛШ та ексцентричної гіпертрофії (17,39 % проти 0 %; 26,09 % проти 5,00 %), усі $p < 0,05$. Погіршення контролю за АТ за умов трикомпонентної коморбідності супроводжувалося дилатацією ЛШ (САТ-КДРЛШ: $\tau = 0,35$; $p = 0,02$, ДАТ-КДРЛШ: $\tau = 0,29$; $p = 0,04$) зі стоншенням його стінки (САТ-ВТСЛШ: $\tau = -0,32$; $p = 0,03$) та діастолічною дисфункцією (ДАТ-ЛП: $\tau = 0,32$; $p = 0,03$).

2. Поглиблення гіпофункції ЩЗ асоціювалося зі зростанням ступеня АГ (ТТГ/вТ₄-ступінь АГ: $\tau = 0,22$; $p = 0,049$), схильністю до тромбозу (ТТГ-АЧТЧ: $\tau = -0,45$; $p = 0,02$; вТ₃-протромбіновий індекс: $\tau = 0,55$; $p = 0,03$), нирковою дисфункцією (вТ₄-ШКФ: $\tau = 0,27$; $p = 0,02$; вТ₄-протеїнурія: $\tau = -0,29$; $p = 0,04$), подовженням електричної систоли (ТТГ/вТ₄-QT: $\tau = 0,44$; $p = 0,01$). Перебіг ГХ з ожирінням та післяопераційним гіпотиреозом характеризувався більшою тиреоїдною недостатністю, потребою у вищих дозах замісної терапії, виразнішою дисліпідемією, вищим вмістом глюкози натще та нижчим вольтажем ЕКГ, ніж за наявності гіпотиреозу внаслідок АІТ гіпотиреоз після автоімунного тиреоїдиту.

3. Поєднання ГХ, гіпотиреозу та ожиріння супроводжувалося вищими антропометричними та кількісними параметрами розподілу жиру в організмі, гіпербеталіпопротеїдемією, ніж в аналогічних пацієнтів без ГХ. Абдомінальне ожиріння за умов трикомпонентної коморбідності асоціювалося з довшою тривалістю гіпотиреозу ($\tau = 0,44$; $p = 0,002$) і здовженням атріовентрикулярної провідності ($\tau =$

0,36; $p = 0,027$); гіперхолестеролемія – з поглибленням гіпотиреозу і пригніченням конверсії вТ₄ у вТ₃ ($\tau = -0,39$; $p = 0,013$), а зменшення ХСЛПВЩ – з недостатнім контролем гіпотиреозу левотироксином ($\tau = 0,65$; $p = 0,004$). Рівень лептину у пацієнтів з ГХ, гіпотиреозом та ожирінням істотно перевищував значення здорових осіб (29,93 нг/мл проти 12,04 нг/мл, $p < 0,05$). У пацієнтів з артеріальною гіпертензією 1 ступеня рівень лептину був вищий, ніж при 2 та 3 ступенях ($p < 0,05$).

4. Перебіг ГХ з гіпотиреозом та ожирінням, на відміну від аналогічних пацієнтів без гіпотиреозу, характеризувався нижчим вмістом лейкоцитів та моноцитів з активацією лімфоцитарної ланки та зростанням ШОЕ (усі $p < 0,05$), що асоціювалося з поглибленням гіпотиреозу (за вТ₃), зростанням серцево-судинного ризику ($\tau = -0,20$; $p = 0,021$) та дисліпідемією (за ТГ: $\tau = 0,34$; $p = 0,002$, за БЛП: $\tau = 0,24$; $p = 0,01$). Трикомпонентна коморбідність характеризувалась наявністю синдрому ендогенної інтоксикації за індексами ЛП, ПП, ЯП, ІРВН, які перевищували норму в 1,2 – 3,4 рази і корелювали з тривалістю гіпотиреозу (ІРВН: $\tau = 0,24$; $p = 0,02$) та рівнем вТ₃ ($\tau = 0,49$; $p = 0,04$). У пацієнтів з ГХ, гіпотиреозом та ожирінням однаково часто зустрічались спокійна активація (34,92 %) та несприятливі типи адаптаційних реакцій (30,16 %). Погіршення процесів адаптації за адаптаційним потенціалом чітко корелювало із прогресуванням артеріальної гіпертензії (ступенем АГ, стадією ГХ, серцево-судинним ризиком, класом серцевої недостатності) та ожиріння (за ІМТ: $\tau = 0,24$; $p = 0,019$, з МВЖТ та об'єму жирової тканини: $\tau = 0,24$, $p = 0,021$, з відсотком жиру: $\tau = 0,23$, $p = 0,029$).

5. При потрійній коморбідності діагностовано дисфункцію вегетативної нервової системи (96,88 %); помірні реактивну та особистісну тривожність, депресію (70,97 %). Депресивний синдром супроводжувався вищими показниками тиску, пригніченням нейтрофільного запалення та активацією імунної ланки (за паличкоядерними нейтрофілами, моноцитами, лімфоцитами, інтегральними індексами: Н/ШОЕ, НН/ШОЕ, ІАЗ, ЯП), перенапруженням механізмів адаптації (за адаптаційним потенціалом), більш вираженими вегетативною дисфункцією та особистісною тривожністю, гіршою контрольованістю гіпотиреозу (за дозою левотироксину), усі $p < 0,05$.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Оскільки погіршення контролю за АТ за умов трикомпонентної коморбідності супроводжувалося дилатацією лівого шлуночка зі стоншенням його стінки та діастолічною дисфункцією, більш суворий контроль рівняв АТ дозволить попередити несприятливі типи ремоделювання лівого шлуночка.

2. Пацієнти з потрійною коморбідністю потребують досягнення еутиреоїдного стану, оскільки встановлено, що поглиблення гіпофункції ЩЗ асоціювалося зі зростанням ступеня АГ, схильністю до тромбозу, нирковою дисфункцією, подовженням електричної систоли серця.

3. Пацієнтам з потрійною коморбідністю дуже важливо зменшити масу тіла, зокрема абдомінальне відкладення жиру, оскільки наявність такого ожиріння асоціювалося у них зі здовженням атріовентрикулярної провідності.

4. Медикаментозна корекція гіперхолестеролемії та низького вмісту ліпопротеїнів високої щільності у пацієнтів з потрійною коморбідністю дозволить не тільки нормалізувати ліпідний метаболізм, а й покращити тиреоїдний статус шляхом нормалізації конверсії вТ₄ у вТ₃.

5. Для визначення активності запалення та ендогенної інтоксикації доцільно контролювати інтегральні гематологічні індекси, які не вимагають збільшення обсягу обстеження та є достатньо інформативними.

6. Пацієнти з ГХ, гіпотиреозом та ожирінням потребують додаткової діагностики депресивних та тривожних розладів за анкетами Спілбегера-Ханіна та PHQ-9, оскільки синдром депресії супроводжувався гіршим контролем за показниками артеріального тиску, погіршенням адаптаційних процесів та гіршою контрольованістю гіпотиреозу.

ЛІТЕРАТУРА

1. Авраменко ГЮ, Сидорчук ЛП. Неспецифічні адаптаційні реакції хворих на гострий інфаркт міокарда. Буковинський медичний вісник. 2019;23(4):3-8.
2. Баевский РМ. Оценка эффективности профилактических мероприятий на основе измерения адаптационного потенциала системы кровообращения. Здравоохранение Российской Федерации. 1987;8:6-10.
3. Барабаш ОС, Іванів ЮА, Тумак ІМ, Барабаш ЯР. Вплив ремоделювання лівого шлуночка на позовжню міокардіальну кінетику обох шлуночків серця у хворих з артеріальною гіпертензією і факторами серцево-судинного ризику. Український кардіологічний журнал. 2019;26(3):27-34.
4. Бек НС, Радченко ОМ, Оленич ЛВ. Особливості метаболічних факторів кардіоваскулярного ризику у пацієнтів з есенціальною артеріальною гіпертензією залежно від маси тіла та статі. Український журнал медицини, біології та спорту. 2020;5(1):96-102.
5. Бідзіля ПП. Вміст цитокінів при хронічній серцевій недостатності на тлі надлишкової маси тіла та ожиріння. Світ медицини та біології. 2017;2(60):12-17.
6. Білоус І, Павлович ЛБ. Особливості ураження нервової системи при первинному гіпотиреозі (огляд літератури). Міжнародний ендокринологічний журнал. 2018;2(14):168-172.
7. Бобирьова ЛЄ, Городинська ОЮ. Функціонально-адаптивний стан серцево-судинної системи при гіпотиреозі, ішемічній хворобі серця та в умовах коморбідності. Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії. 2018;2(62):16-20.
8. Бобрик МИ. Взаимное влияние тиреоидного и углеводного обмена. Парадигмы и парадоксы. Международный эндокринологический журнал. 2015;3(67):127-132.
9. Булдигіна ЮВ, Терехова ГМ, Паньків ВІ. Коментарі до клінічних рекомендацій 2018 року Європейської тиреоїдної асоціації щодо аміодарон-

асоційованої дисфункції щитоподібної залози. Міжнародний ендокринологічний журнал. 2018;14(3):258-269.

10. Васильев ВС, Комар ВИ. Критерии оценки тяжести болезни и выздоровления при скарлатине. Здоровоохранение Белоруссии. 1983;2:38-40.

11. Вацеба ТС. Вплив метформіну на кардіоваскулярний ризик у хворих на гіпотиреоз із ожирінням та порушенням вуглеводного обміну на стадії предіабету. Буковинський медичний вісник. 2017;21(2): 3-7.

12. Величко ВІ, Колотвіна ЛІ, Гур'єв АМ, Колотвін АО. Ожиріння й неалкогольна жирова хвороба печінки з позиції кардіоваскулярного ризику в практиці сімейного лікаря. Медицина транспорту України. 2014;1:79-82.

13. Воронков ЛГ, Амосова КМ, Дзяк ГВ, Жарінов ОЙ, Коваленко ВМ, Коркушко ОВ, та ін. Рекомендації Асоціації кардіологів України з діагностики та лікування хронічної серцевої недостатності (2017). Український кардіологічний журнал. 2018;3:11-65.

14. Гандзюк ВА, Дячук ДД, Кондратюк НЮ. Динаміка захворюваності та смертності внаслідок хвороб системи кровообігу в Україні (регіональний аспект). Вісник проблем біології і медицини. 2017;2 (136):319-323.

15. Гарапко ТВ. Морфологічні особливості компонентів тканин і органів при ожирінні. Вісник проблем біології і медицини. 2018;2(143):12-16.

16. Гаркави ЛХ, Квакина ЕБ, Кузьменко ТС. Антистрессорные реакции и активационная терапия. М.: Книга по Требованию; 2015. 559 с.

17. Гарміш ІП., Курята ОВ. Ефективність комбінованої антигіпертензивної терапії у пацієнтів з хронічною хворобою нирок у поєднанні з субклінічним гіпотиреозом. Сімейна медицина. 2017;3(71):44-48.

18. Годлевський АІ, Саволук СІ. Діагностика та моніторинг ендотоксикозу у хірургічних хворих: монографія. Вінниця: Нова Книга; 2015. 230 с.

19. Гоженко АІ, Гришко ЮМ, Граматюк СМ. Роль системного запалення в патогенезі метаболічних порушень. Частина І. Концепція системного запалення та його патогенез. Вісник морської медицини. 2019;3(84):91-100.

20. Гончарова ОА. Гіпотиреоз як суттєвий чинник ризику депресії. Ендокринологія. 2017;22(3):267-271.
21. Городинська ОЮ, Бобирьова ЛС, Весніна ЛЕ, Ізмайлова ОВ, Баранова АФ. Особливості ремоделювання міокарда лівого шлуночка при гіпотиреозі й ішемічній хворобі серця на тлі хронічного системного запалення. Міжнародний ендокринологічний журнал. 2019;15(2):68-72.
22. Гряділь ТІ, Чубірко КІ, Чопей ІВ, Гечко ММ, Михалко ЯО, Пулик ОР. Діагностика, лікування та профілактика ожиріння. Україна. Здоров'я нації. 2015;1(33):96-100.
23. Даштаянц ГА. Клиническая гематология: монография. Киев: Здоров'я; 1978. 288 с.
24. Дегтярь НИ, Герасименко НД, Расин МС. Эндотелий и системное воспаление: роль ядерных транскрипционных факторов и терапевтические возможности (обзор литературы). Артериальная гипертензия. 2016;4(48):21–25. Doi: 10.22141/2224-1485.4.48.2016.76991.
25. Дерманова ИБ. Диагностика эмоционально-нравственного развития. СПб: Речь; 2002. 171 с.
26. Дзецюх ТІ. Показники ендогенної інтоксикації у щурів з гострим пародонтитом на тлі мерказоліліндукованого гіпотиреозу. Медична та клінічна хімія. 2013;15(1):120-124.
27. Дідушко ОМ. Діагностика уражень нирок у хворих на первинний гіпотиреоз. Клінічна та експериментальна патологія. 2016;1(55):51-54.
28. Дідушко ОМ. Ендотеліальна дисфункція як фактор розвитку порушення функції нирок у хворих на гіпотиреоз. Міжнародний ендокринологічний журнал. 2016;3(75):114-119.
29. Дроздова ІВ, Бабець АА, Степанова ЛГ, Омельницька ЛВ. Захворюваність, поширеність та інвалідність унаслідок гіпертонічної хвороби: підходи до аналізу й прогнозування. Український кардіологічний журнал. 2017;1:85-93.

30. Дроздова ІВ, Бабець АА, Степанова ЛГ, Омельницька ЛВ. Хвороби системи кровообігу в Україні як одна з характеристик суспільного здоров'я. Український терапевтичний журнал. 2017;1:5-14.
31. Ємченко ЯО. Роль PPAR в патогенезі псоріазу та ожиріння. Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії. 2019; 2(66):224-229.
32. Єна ЛМ, Артеменко ВО, Ахаладзе МГ. Специфічні підходи до лікування артеріальної гіпертензії в старості. Журнал неврології ім. Б.М. Маньковського. 2019; 7(3-4):17-23.
33. Єрмоленко НО, Зарудна ОІ, Голик ІВ. Ожиріння – проблема сучасності. Медсестринство. 2016;1:23-6.
34. Журавлева ЛВ, Моисеєнк ТА. Тиреоидный статус у больных ожирением разной степени. Ендокринологія. 2016;21(1):26-32.
35. Зелінська НБ, Ларін ОС. Патологія щитоподібної залози у дитячого населення України. Клінічна ендокринологія та ендокринна хірургія. 2016;3(55):12-17.
36. Зелінська НБ. Перикардіальний випіт у хворих на гіпотиреоз. Клінічна ендокринологія та ендокринна хірургія. 2009;4:54-56.
37. Зубкова СТ, Михайленко ОЮ. Ремодельовання серця та судин у хворих на гіпотиреоз, асоційований з артеріальною гіпертензією. Ендокринологія. 2016;21(2):131-136.
38. Іпатов АВ, Лисунець ОМ, Ханюкова ІЯ, Ткаченко ЮВ, Овдій МО, Зубко ІМ та ін. Первинна інвалідність внаслідок провідних хвороб системи кровообігу в Україні (2015-2016рр.). Буковинський медичний вісник. 2017;2(82)ч.1:197-202. Doi:10.24061/2413-0737/XXI.2.82.1.2017.43.
39. Карвацька НС, Русіна СМ, Курик ВІ, Карвацька ТГ, Нікоряк РА. Особливості адаптаційних можливостей серцево-судинної системи у хворих на шизофренію. Клінічна та експериментальна патологія. 2017;XVI(1):79-82.

40. Клименко ВІ, Кремсарь ІМ, Коваленко АВ. Ресурсне забезпечення центрів первинної медико-санітарної допомоги та профілактика хвороб системи кровообігу. Україна. Здоров'я нації. 2017;4(45):56-62.

41. Коваленко ВМ., Лутай МІ., Сіренко ЮМ., Сичова ОС. Серцево-судинні захворювання. Класифікація, стандарти діагностики та лікування. 2-ге вид. Київ: МОРІОН; 2016.192 с.

42. Коваленко ВМ, Несукай ОГ, Тітов ЄЮ, Поленова НС, Даниленко ОО. Особливості структурно-функціонального стану лівих відділів серця у пацієнтів з гіпертонічною хворобою з різними типами ремоделювання. Український кардіологічний журнал. 2014;5:44-49.

43. Коваленко ОС, Литвин ОВ. Хронічна ішемія мозку у хворих з артеріальною гіпертензією та гіпотиреозом. Міжнародний ендокринологічний журнал. 2017;13(1):95-99.

44. Кожем'яка ГВ, Ковальова ОМ, Ащеулова ТВ, Гончарь ОВ. Вплив ожиріння на формування змін геометрії міокарда у хворих на гіпертонічну хворобу. Сучасні проблеми медицини. 2016;4:29-34.

45. Кононенко ОА. Фактори ризику та особливості системної гемодинаміки і функціонального стану серця у літніх пацієнтів з артеріальною гіпертензією при субклінічному гіпотиреозі та різному рівні тиреотропного гормону. Проблемы старения и долголетия. 2015;24(1):32-44.

46. Корнацький ВМ. Вплив медико-соціальних факторів на розвиток та перебіг хвороб системи кровообігу, ефективність їх лікування та профілактики. Український кардіологічний журнал. 2016;дод1:4-11.

47. Корчагіна ДА. Аналіз показників добового профілю артеріального тиску у хворих на артеріальну гіпертензію із супутнім гіпотиреозом залежно від ступеня його компенсації. Артеріальна гіпертензія. 2019;3-4(65-66):140-143. Doi: 10.22141/2224-1485.3-4.64-65.2019.177856.

48. Кудря ІП, Шевченко ТІ, Шапошник ОА. Низькоінтенсивне системне запалення як базис добових коливань артеріального тиску у хворих на ішемічну хворобу серця в поєднанні з гіпертонічною хворобою. Актуальні проблеми сучасної

медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії. 2016;2(54):113-116.

49. Кулик ОЮ. Особливості активності лептину у хворих з метаболічним синдромом в залежності від статі, ступеню ожиріння та порушень вуглеводного обміну [дисертація]. Київ: Державна установа «Національний науковий центр «Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска»; 2016. 173 с.

50. Лесів МІ, Гриб ВА, Дорошенко ОО, Коваль МВ, Максимчук ЛТ. Когнітивно-мнестичні функції у хворих на гіпертонічну хворобу, коморбідну з гіпотиреозом. Прикарпатський вісник НТШ. Пульс. 2017;7(43):56-61.

51. Любович ОЄ, Кліщ ІМ. Особливості цитокінового профілю крові щурів в динаміці іммобілізаційного стресу на тлі гіпотиреозу. Вісник проблем біології і медицини. 2019;1(148):140-144.

52. Максимець ТА, Файник АФ, Склярів ЄЯ. Метаболічний профіль пацієнтів з ішемічною хворобою серця та коморбідним ожирінням. Клінічні перспективи. 2018;XXIII(1):51-56.

53. Михайловська НС, Олійник ТВ, Михайловський ЯМ. Клініко-патогенетична роль імунзапальних порушень та ендотеліальної дисфункції у хворих на ішемічну хворобу серця, коморбідну з гіпотиреозом (огляд літератури). Буковинський медичний вісник. 2015;19(1):227-231.

54. Михайловська НС, Олійник ТВ. Особливості ремоделювання міокарда у хворих на ішемічну хворобу серця залежно від функціонального стану щитовидної залози. Патологія. 2015;2(34):17-21.

55. Мітченко ОІ, Романов ВЮ, Гвоздик МВ. Ранні маркери атеросклерозу та серцево-судинний ризик у жінок із гіпертонічною хворобою на тлі гіпотиреозу. Ендокринологія. 2017;22(1):10-17.

56. Мітченко ОІ, Романов ВЮ, Гвоздик МВ. Ранні маркери атеросклерозу в жінок з гіпертонічною хворобою та метаболічним синдромом на тлі субклінічного гіпотиреозу. Український кардіологічний журнал. 2014;1:42-49.

57. Навчук ІВ, Навчук ГВ, Навчук ДІ. Вивчення зв'язку між захворюваністю та смертністю від хвороб системи кровообігу. The scientific heritage. 2017;11(11);44-46.

58. Несукай ОГ, Гіреш ЙЙ. Динаміка показників деформації лівих відділів серця у хворих на гіпертонічну хворобу при довготривалому лікуванні. Український кардіологічний журнал. 2017;6:89-95.

59. Нечипорук ВМ, Корда ММ. Метаболізм при гіпо- та гіпертиреозі. Вісник наукових досліджень. 2015;3:4-7.

60. Нурметова ІК. Функціональне значення гормонів щитоподібної залози в процесах адаптації. Досягнення біології та медицини. 2013;2(22):68-71.

61. Оленич ЛВ, Оленич ЛМ. Характеристика адаптаційних реакцій у пацієнтів з гіпертонічною хворобою та гіпотиреозом. Всеукраїнська науково-практична конференція «Сучасні підходи до терапії та медичної реабілітації хворих із внутрішньою і професійною патологією»; 2018 Вер. 20-21; Запоріжжя. Запоріжжя: ДЗ «ЗМАПО МОЗ України»; 2018, с.12-13.

62. Оленич ЛВ, Радченко ОМ, Бек НС, Оленич ЛМ. Особливості порушення функції нирок у хворих на артеріальну гіпертензію та ожиріння при гіпотиреозі. Буковинський медичний вісник. 2015;19(3):118-120.

63. Оленич ЛВ, Радченко ОМ. Особливості ремоделювання міокарду лівого шлуночка у пацієнтів з гіпертонічною хворобою за умов гіпотиреозу. Матеріали XX Національного конгресу кардіологів України; 2019 Вер. 25-27; Київ. Український кардіологічний журнал. 2019;26(дод.1):17.

64. Оленич ЛВ, Радченко ОМ. Аналіз показників гемограми у пацієнтів з гіпертонічною хворобою та гіпотиреозом за умов ожиріння. Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю «Новітні тенденції в діагностиці та лікуванні внутрішніх хвороб»; 2019 Жов. 15-16; Харків. Харків: ДУ «Національний інститут терапії ім. Л. Т. Малої НАМНУ»; 2019, с.154.

65. Оленич ЛВ, Радченко ОМ. Інтегральні гематологічні індекси у пацієнтів з гіпертонічною хворобою та гіпотиреозом. Тези доповідей IX з'їзду ендокринологів України, що присвячений 100-річному ювілею ДУ «Інститут проблем ендокринної

патології ім. В.Я. Данилевського НАМН України»; 2019 Лист 19-22; Харків. Проблеми ендокринної патології (спеціальний випуск). 2019:112.

66. Оленич ЛВ, Радченко ОМ. Ліпідний обмін у хворих на гіпертонічну хворобу та первинний гіпотиреоз залежно від його компенсації. Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю «Щорічні терапевтичні читання. Профілактика неінфекційних захворювань – пріоритет сучасної науки та практики»; 2018 Квіт 20; Харків. Харків: ДУ «Національний інститут терапії ім. Л. Т. Малої НАМНУ»; 2018, с. 191.

67. Оленич ЛВ, Радченко ОМ. Функціональний стан нирок у хворих на гіпотиреоз з артеріальною гіпертензією. Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю «Щорічні терапевтичні читання: профілактика неінфекційних захворювань на перехресті терапевтичних наук»; 2016 Квіт 21; Харків. Харків: ДУ «Національний інститут терапії ім. Л. Т. Малої НАМНУ»; 2016, с. 239.

68. Оленич ЛВ. Загальні неспецифічні адаптаційні реакції у пацієнтів з гіпертонічною хворобою та первинним гіпотиреозом. Матеріали всеукраїнської науково-практичної конференції з міжнародною участю «Проблемні питання діагностики та лікування ендокринних захворювань»; 2018 Трав 31-Черв. 2; Львів. Львів: ЛНМУ ім. Д. Галицького; 2018, с. 45.

69. Оленич ЛВ. Кореляційні зв'язки інтегральних гематологічних індексів у пацієнтів з гіпертонічною хворобою та гіпотиреозом. Тези за матеріалами XIII Всеукраїнської науково-практичної конференції молодих вчених з міжнародною участю «Актуальні питання клінічної медицини»; 2019 Лист 15; Запоріжжя. Запоріжжя: ДЗ «ЗМАПО МОЗ України»; 2019, с. 119-120.

70. Оленич ЛВ. Особливості адаптаційних можливостей у хворих на гіпертонічну хворобу та гіпотиреоз. Клінічна ендокринологія та ендокринна хірургія; 2018;4(64):102-103.

71. Оленович ОА. Неспецифічні адаптаційні реакції організму хворих на гіпотиреоз за інтегральними гематологічними показниками. Клінічна та експериментальна патологія. 2014;XII(1):89-93.

72. Олійник ТВ. Оптимізація діагностики та лікування ішемічної хвороби серця, коморбідної з гіпотиреозом, на підставі визначення клініко-патогенетичної ролі нейрогуморальних та імунзапальних порушень [дисертація]. Запоріжжя: Запорізький державний медичний університет; 2017. 162 с.

73. Паньків ВІ, Юзвенко ТЮ, Паньків ІВ. Особливості артеріального тиску та дисфункції ендотелію у хворих на цукровий діабет 2 типу і первинний гіпотиреоз. Клінічна ендокринологія та ендокринна хірургія. 2018;2(62):28-33. [https://doi.org/10.24026/1818-1384.2\(62\).2018.135456](https://doi.org/10.24026/1818-1384.2(62).2018.135456).

74. Паньків ВІ, Юзвенко ТЮ. Взаємозв'язок субклінічної дисфункції щитоподібної залози і метаболічного синдрому. Клінічна ендокринологія та ендокринна хірургія. 2016;3(55):54-59.

75. Пастернак НІ, Юрценюк ОС. Тривожні та депресивні розлади хворих на артеріальну гіпертензію (огляд літератури). Клінічна та експериментальна патологія. 2016;XV(1):201-205.

76. Пилипака ЮІ, Романюк ВЛ. Стрес як загальний адаптаційний синдром та психічне здоров'я особистості. Психологія: реальність і перспективи. 2016;6:177-182.

77. Питецька НІ. Артеріальна гіпертензія та ожиріння у хворих літнього віку. Проблеми старіння і довголіття. 2016;25(1):98-104.

78. Плігова ВМ. Клінічні симптоми у хворих на гіпертонічну хворобу, ожиріння при коморбідному гіпотиреозі. Ліки України. 2015;2(23):80-82.

79. Побігун НГ. Зміни морфофункціонального стану щитоподібної залози у гіпотиреоїдних щурів за умов впливу довготривалого стресу очікування. Medical science of Ukraine. 2019;15(1-2):20-24.

80. Приходько ВЮ, Кононенко ОА. Фактори кардіоваскулярного ризику у хворих на артеріальну гіпертензію при різному рівні тиреотропного гормону. Міжнародний ендокринологічний журнал. 2016;1(73):70-80.

81. Псарьова ВГ, Кириченко НМ, Кочуєва ММ, Рогожин АВ. Ефективність антигіпертензивної терапії при коморбідності гіпертонічної хвороби та ожиріння залежно від фізичної активності пацієнтів. Міжнародний медичний журнал. 2019;3:5-9.

82. Псарьова ВГ. Формування резистентності до антигіпертензивної терапії у пацієнтів з гіпертонічною хворобою та ожирінням. Сімейна медицина. 2019;4(84):73-77.
83. Радченко ОМ, Бек НС, Оленич ЛВ. Особливості вмісту лептину та його кореляційні зв'язки у пацієнтів з гіпертонічною хворобою та гіпотиреозом. Актуальні проблеми сучасної медицини: вісник Української медичної стоматологічної академії. 2019;19(3):68-71.
84. Радченко ОМ, Кіт ЗМ, Радченко ЛМ. Артеріальна гіпертензія та лептин. Буковинський медичний вісник. 2013;4(68):117-120.
85. Радченко ОМ, Кондратюк МО. Синдром ендогенної інтоксикації в клініці внутрішніх хвороб (огляд літератури та власні спостереження). Медична гідрологія та реабілітація. 2009;7(3):25-32.
86. Радченко ОМ, Оленич ЛВ. Аналіз рівня лептину та його кореляційних зв'язків у пацієнтів з гіпертонічною хворобою та гіпотиреозом. Науково-практична конференції з міжнародною участю «Ювілейні терапевтичні читання. Клінічна та профілактична медицина: досвід та нові напрямки розвитку»; 2019 Квіт. 11-12; Харків. Харків: ДУ «Національний інститут терапії ім. Л. Т. Малої НАМНУ»; 2019, с.374-376.
87. Радченко ОМ, Оленич ЛВ. Загальні адаптаційні реакції організму у пацієнтів з артеріальною гіпертензією та гіпотиреозом. Збірник наукових праць за матеріалами XIV міжрегіональної наукової конференції «Актуальні питання біології та медицини»; 2016 Груд. 22-23; Старобільськ. Старобільськ: ДЗ «ЛНУ імені Тараса Шевченка»; 2016, с. 117-119.
88. Радченко ОМ, Оленич ЛВ. Ліпідний обмін у хворих на гіпертонічну хворобу та гіпотиреоз. Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю «Щорічні терапевтичні читання. Профілактика неінфекційних захворювань: фокус на коморбідність»; 2017 Лист. 3; Харків. Харків: ДУ «Національний інститут терапії ім. Л. Т. Малої НАМНУ»; 2018, с. 131.

89. Радченко ОМ, Оленич ЛВ. Особливості перебігу артеріальної гіпертензії в пацієнтів із гіпотиреозом (огляд літератури та власні дослідження). Практикуючий лікар. 2018;7(2):5-8.

90. Радченко ОМ, Оленич ЛВ. Особливості перебігу первинного гіпотиреозу у жінок з надвагою та ожирінням. Матеріали IV Всеукраїнської наукової конференції студентів та молодих вчених з фізіології з міжнародною участю «Фізіологія – медицині, фармації та педагогіці: актуальні проблеми та сучасні досягнення»; 2017 Трав. 16; Харків: ХНМУ; 2017, с. 101.

91. Радченко ОМ, Оленич ЛВ. Особливості поєднаного перебігу артеріальної гіпертензії та гіпотиреозу за кореляційним аналізом. Проблеми ендокринної патології. 2017;2:38-42.

92. Радченко ОМ, Оленич ЛВ. Особливості поєднаного перебігу гіпертонічної хвороби та гіпотиреозу за умов його медикаментозної корекції. Міжнародна міждисциплінарна науково-практична конференція «Сучасні аспекти збереження здоров'я людини»; 2019 Квіт. 12-13; Солочин. Солочин: ДВНЗ «Ужгородський національний університет»; 2019, с. 374-376.

93. Радченко ОМ, Оленич ЛВ. Особливості функціонального стану нирок при гіпотиреозі: кореляційний аналіз. Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю «Щорічні терапевтичні читання: медикаментозна та немедикаментозна профілактика неінфекційних захворювань: погляд в майбутнє»; 2017 Квіт. 20; Харків. Харків: ДУ «Національний інститут терапії ім. Л. Т. Малої НАМНУ»; 2017, с. 235.

94. Радченко ОМ, Оленич ЛВ. Особливості функціонального стану серця у пацієнтів з артеріальною гіпертензією та гіпотиреозом. Матеріали XVIII Національного конгресу кардіологів України; 2017 Вер. 20-22; Київ. Український кардіологічний журнал. 2017;3(дод.1):31-32.

95. Радченко ОМ, Оленич ЛВ. Особливості функціонального стану серця у пацієнтів з артеріальною гіпертензією за умов гіпотиреозу та ожиріння. Матеріали XIX Національного конгресу кардіологів України; 2018 Вер. 26-28; Київ. Український кардіологічний журнал. 2018;дод.1:27.

96. Радченко ОМ, Оленич ЛВ. Роль щитоподібної залози у формуванні неспецифічних адаптаційних реакцій. Експериментальна та клінічна фізіологія і біохімія. 2018;3(83):61-65.

97. Радченко ОМ, Оленич ЛВ. Субклінічне пошкодження органів за умов поєднання артеріальної гіпертензії та гіпотиреозу. Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною «Стратегії профілактики неінфекційних хвороб та шляхи їх реалізації: від постулатів минулого в майбутнє»; 2016 Лист 4; Харків. Харків: ДУ «Національний інститут терапії ім. Л. Т. Малої НАМНУ»; 2016, с. 171.

98. Радченко ОМ, Оленич ЛВ. Функціональний стан нирок у хворих з гіпотиреозом та артеріальною гіпертензією. Актуальні проблеми сучасної медицини: вісник Української медичної стоматологічної академії. 2016;16(3):95-98.

99. Радченко ОМ. Адаптаційні реакції в клініці внутрішніх хвороб. Львів: Лігапрес, 2004. 232 с.

100. Репецька ОМ. Функціональні зміни в організмі при гіпотиреозі. Український журнал медицини, біології та спорту. 2017;4(1):35-40.

101. Риндіна НГ. Маркери системної запальної відповіді, оксидативного стресу та ендотеліальної дисфункції у хворих на артеріальну гіпертензію в поєднанні з ревматоїдним артритом з діастолічною дисфункцією лівого шлуночка. ScienceRise: Medical Science. 2019;5(32):4-10.

102. Родіонова ВВ, Хмель ОС. Порушення коагуляційної ланки гемостазу у хворих на артеріальну гіпертензію в поєднанні з остеоартрозом. Запорізький медичний журнал. 2016;3(96):20-23.

103. Романюк ВЛ, Пилипака ЮІ. Реактивність та психічне здоров'я особистості. Психологія: реальність і перспективи. 2016;7:182-188.

104. Рудень ВВ, Дячишин ВІ, Процюк РГ. Про загальне число і рейтингові показники їх структури та поширеності серед населення незалежної України. Львівський медичний часопис. 2019;XXV(1):61-67.

105. Савченко ІП, Степова МВ, Мазур ЛМ. Вивчення тривожно-депресивних розладів та оцінка якості життя у хворих на тиреопатію. Медсестринство. 2019;1:24-26.

106. Сиволап ВВ, Новіков ЄВ. Особливості кардіоваскулярного ремоделювання у хворих на гіпертонічну хворобу високого додаткового ризику з супутнім субклінічним гіпотиреозом. Запорізький медичний журнал. 2019;1(112):13-20.

107. Сипливий ВО, Робак ВІ, Конь КВ, Євтушенко ОВ, Доценко ВВ, 2011 Використання показника інтоксикації в прогнозуванні перебігу важких форм гострого панкреатиту. Науковий вісник Ужгородського університету, серія «Медицина». 2011;2(41):81-3.

108. Сіренко ЮМ, Крушинська НА, Рековець ОЛ. Артеріальна гіпертензія, синдром обструктивного апное сну та серцево-судинний ризик. Артеріальна гіпертензія. [Інтернет]. 2018. [цитовано 2020 Квіт 21];1(57). Доступно на: <http://ir.library.nmu.com/handle/123456789/1147>.

109. Скибчик ВА, Скибчик ЯВ. Електрокардіографічна діагностика і лікування в невідкладній кардіології. 2-е видання, доповнене. Л: Простір-М,; 2016. 154 с.

110. Соколенко АА, Сидорчук ЛП, Соколенко МО. Зміни секреторної активності адипоцитів та вмісту ліпідів під впливом лікування хворих на артеріальну гіпертензію і ожиріння. Роль поліморфізму генів. Буковинський медичний вісник. 2014;18(4):141-147.

111. Стаднюк ЛА, Кононенко ОА, Олійник МВ, Давидович ОВ, Мікропуло ІР. Кардіоваскулярний ризик та стан органів мішеней у хворих на артеріальну гіпертензію різного віку при високо- та низьконормальному рівнях тиреотропного гормону. Сімейна медицина. 2019;1(81):71-75.

112. Стрільчук ЛМ. Особливості адипоцитокінової регуляції в осіб із гіпертонічною хворобою та підвищеною масою тіла. Артеріальна гіпертензія. [Інтернет]. 2017 [цитовано 2020 Квіт 21];3(53). Доступно на: http://www.mif-ua.com/archive/article_print/44841.

113. Стрільчук ЛМ. Рівень загального фібриногену як фактор кардіоваскулярного ризику у пацієнтів із гіпертонічною хворобою та підвищеною масою тіла. Буковинський медичний вісник. 2015;19(2):189-192.

114. Ткач СИ, Ткач ЮІ, Макотченко ВМ, изобретатели, патентообладатели. Способ определения активности туберкулезного процесса при пневмокониозе. Авторское свидетельство № 1394139. 1988 Май 07.

115. Ткач ЮІ, Скибинська ОМ, винахідники. Харківська медична академія післядипломної освіти, патентовласник. Спосіб діагностики запалення легенів. Патент України № 39740. 2001 Чер 15.

116. Турчина СІ, Плехова ОІ, Костенко ІП, Косовцова ГВ. Ефективність монотерапії препаратами калію йодиду дифузного нетоксичного зоба з різним прогнозом перебігу у пацієнтів підліткового віку. Український журнал дитячої ендокринології. 2015;1:19-23.

117. Фейса СВ. Патологія щитоподібної залози та неалкогольна жирова хвороба печінки. Україна. Здоров'я нації. 2016;1-2(37-38):198-202.

118. Хабилов ТШ, Киреев СА, Рязанов АС, Еременко НН. Уровень реактивного ответа нейтрофилов как ХОБЛ в сочетании с метаболическим синдромом: особенности клинических проявлений и лабораторные показатели системного воспаления. Биомедицина. 2010;4:40-5.

119. Целуйко ВЙ, Корчагіна ДА, Матузок ОЕ. Клініко-анамнестична характеристика хворих на артеріальну гіпертензію у поєднанні з гіпотиреозом. Ліки України. 2019;5(231):34-38.

120. Шейко НІ, Фекета ВП. Можливості використання стандартизованого опитувальника для визначення автономних дисфункцій в осіб молодого віку. Здобутки клінічної і експериментальної медицини. 2019;2:170-174.

121. Юзвенко ТЮ. Взаємозв'язок між гіпотиреозом та ожирінням. Міжнародний ендокринологічний журнал. 2016;8(80):11-14.

122. Юрценюк ОС. Емоційно-особистісні порушення при гіпотиреозі. Міжнародний ендокринологічний журнал. 2018;14(4):433-434.

123. Aiceles V, Da Fonte Ramos C. A link between hypothyroidism, obesity and male reproduction. Horm Mol Biol Clin Investig. 2016;25(1):5-13.

124. Bathla M, Singh M, Relan P. Prevalence of anxiety and depressive symptoms among patients with hypothyroidism. Indian J Endocrinol Metab. 2016;20(4):468-74.

125. Bekkering GE, Agoritsas T, Lytvyn L, Heen AF, Feller M, Moutzouri E, et al. Thyroid hormones treatment for subclinical hypothyroidism: A clinical practice guideline. *BMJ*. 2019;365:1-9.
126. Bell BB, Rahmouni K. Leptin as a Mediator of Obesity-Induced Hypertension. *Curr Obes Rep* [Internet]. 2016;5(4):397-404. Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s13679-016-0231-x>.
127. Biondi B, Cappola AR, Cooper DS. Subclinical Hypothyroidism: A Review. *JAMA – J Am Med Assoc*. 2019;322(2):153-60.
128. Borgeraas H, Barstad LH, Størdal Lund R, Fredheim JM, Hertel JK, Hjelmessaeth J. Association of time of obesity onset with comorbidities in treatment-seeking men and women with severe obesity. *Obes Sci Pract*. 2018;4(5):427-36.
129. Bray GA, Heisel WE, Afshin A, Jensen MD, Dietz WH, Long M, et al. The science of obesity management: An endocrine society scientific statement. *Endocr Rev*. 2018;39(2):79-132.
130. Casiglia E, Tikhonoff V. Essential hypertension: The specialist as part of therapeutic intervention comment. *Hypertens Res* [Internet]. 2018;41(5):323–5. <http://dx.doi.org/10.1038/s41440-018-0031-7>.
131. Chahine J, Ala CK, Gentry JL, Pantalone KM, Klein AL. Pericardial diseases in patients with hypothyroidism. *Heart*. 2019;105(13):1027-33.
132. Chaker L, Bianco AC, Jonklaas J, Peeters RP. Hypothyroidism. *Lancet*. 2017;390(10101):1550-62.
133. Chen H, Luo M, Huang J, Xu H, Xie N, Zheng H. Leptin is associated with heart rate recovery in Chinese hypertensive patients. *Clin Exp Hypertens* [Internet]. 2017;39(3):241–5. Available from: <http://dx.doi.org/10.1080/10641963.2016.1246560>.
134. Chen Y, Wu X, Wu R, Sun X, Yang B, Wang Y, et al. Changes in profile of lipids and adipokines in patients with newly diagnosed hypothyroidism and hyperthyroidism. *Sci Rep* [Internet]. 2016;6(May):1-7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/srep26174>.
135. Cohen BE, Edmondson D, Kronish IM. State of the art review: Depression, stress, anxiety, and cardiovascular disease. *Am J Hypertens*. 2015;28(11):1295-302.

136. De Backer G, Jankowski P, Kotseva K, Mirrakhimov E, Reiner Ž, Rydén L. Management of dyslipidaemia in patients with coronary heart disease: Results from the ESC-EORP EUROASPIRE V survey in 27 countries. *Atherosclerosis*. 2019 Jun;285:135-146. Doi: 10.1016/j.
137. De Simone G, Mancusi C, Esposito R, De Luca N, Galderisi M. Echocardiography in Arterial Hypertension. *High Blood Press Cardiovasc Prev* [Internet]. 2018;25(2):159-66. <https://doi.org/10.1007/s40292-018-0259-y>.
138. De Simone G, Mancusi C, Izzo R, Losi MA, Aldo Ferrara L. Obesity and hypertensive heart disease: Focus on body composition and sex differences. *Diabetol Metab Syndr*. 2016;8(1):1-9.
139. Decandia F. Risk factors for cardiovascular disease in subclinical hypothyroidism. *Ir J Med Sci*. 2018;187(1):39-43.
140. Delitala AP, Orrù M, Filigheddu F, Pilia MG, Delitala G, Ganau A et al. Serum free thyroxine levels are positively associated with arterial stiffness in the SardiNIA study. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2015 Apr; 82(4):592-597.
141. Delitala AP, Scuteri A, Maioli M, Mangatia P, Vilardi L, Erre GL. Subclinical hypothyroidism and cardiovascular risk factors. *Minerva Med*. 2019 Dec;110(6):530-545. Doi: 10.23736/S0026-4806.19.06292-X.
142. Dlamini Z, Hull R, Makhafola TJ, Mbele M. Regulation of alternative splicing in obesity-induced hypertension. *Diabetes, Metab Syndr Obes Targets Ther*. 2019;12:1597-615.
143. Do Carmo JM, da Silva AA, Wang Z, Fang T, Aberdein N, de Lara Rodriguez CEP, et al. Obesity-Induced Hypertension: Brain Signaling Pathways. *Curr Hypertens Rep* [Internet]. 2016;18(7). Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s11906-016-0658-1>
144. Doroszko A, Janus A, Szahidewicz-Krupska E, Mazur G, Derkacz A. Resistant hypertension. *Adv Clin Exp Med*. 2016;25(1):173-83.
145. Düsing R, Waeber B, Destro M, Santos Maia C, Brunel P. Triple-combination therapy in the treatment of hypertension: A review of the evidence. *J Hum Hypertens* [Internet]. 2017;31(8):501–10. <http://dx.doi.org/10.1038/jhh.2017.5>.

146. Dutka R, Chmyr N, Svitlyk H, Leontieva Z. Prolactin, cortisol, free thyroxine and thyroid-stimulating hormone-markers of staging of metabolic syndrome as a risk factor of coronary artery disease and type 2 diabetes mellitus. *Georgian Medical News*. 2019;297:80-83.
147. Elbers LPB, Fliers E, Cannegieter SC. The influence of thyroid function on the coagulation system and its clinical consequences. *J Thromb Haemost*. 2018 Apr;16(4):634-645. Doi: 10.1111/jth.13970.
148. Esler M, Lambert G, Schlaich M, Dixon J, Sari CI, Lambert E. Obesity Paradox in Hypertension: Is This because Sympathetic Activation in Obesity-Hypertension Takes a Benign Form? *Hypertension*. 2018;71(1):22-33.
149. Esler M. Mental stress and human cardiovascular disease. *Neurosci Biobehav Rev* [Internet]. 2017;74:269-76. Available from: <http://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2016.10.011>.
150. Fantin F, Giani A, Zoico E, Rossi AP, Mazzali G, Zamboni M. Weight Loss and Hypertension in Obese Subjects. *Nutrients*. 2019 Jul 21;11(7). Pii: E1667. Doi: 10.3390/nu11071667.
151. Faulkner JL, Belin De Chantemèle EJ. Sex Differences in Mechanisms of Hypertension Associated with Obesity. *Hypertension*. 2018;71(1):15-21.
152. Ferdinand KC, Nasser SA. Management of Essential Hypertension. *Cardiol Clin* [Internet]. 2017;35(2):231-46. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ccl.2016.12.005>.
153. Fischer S, Ehlert U. Hypothalamic–pituitary–thyroid (HPT) axis functioning in anxiety disorders. A systematic review. *Depress Anxiety*. 2018;35(1):98-110.
154. Floriani C, Gencer B, Collet TH, Rodondi N. Subclinical thyroid dysfunction and cardiovascular diseases: 2016 update. *Eur Heart J*. 2018;39(7):503-7.
155. Fujita Y, Kouda K, Ohara K, Nakamura H, Iki M. Leptin mediates the relationship between fat mass and blood pressure: The Hamamatsu School-based health study. *Medicine (Baltimore)*. 2019 Mar;98(12):e14934. Doi: 10.1097/MD.00000000000014934.

156. Gairolla J, Kler R, Modi M, Khurana D. Leptin and adiponectin: Pathophysiological role and possible therapeutic target of inflammation in ischemic stroke. *Rev Neurosci*. 2017;28(3):295-306.
157. Gencer B, Rodondi N. Should we screen for hypothyroidism in patients with cardiovascular disease? *Eur Heart J*. 2016;37(26):2066-8.
158. Gorska E, Popko K, Stelmaszczyk-Emmel A, Ciepiela O, Kucharska A, Wasik M. Leptin receptors. *Eur J Med Res*. 2010 Nov 4;15 Suppl 2:50-4.
159. Hall JE, Do Carmo JM, Da Silva AA, Wang Z, Hall ME. Obesity-Induced Hypertension: Interaction of Neurohumoral and Renal Mechanisms. *Circ Res*. 2015;116(6):991-1006.
160. Hayashi T, Hasegawa T, Kanzaki H, Funada A, Amaki M, Takahama H, et al. Subclinical hypothyroidism is an independent predictor of adverse cardiovascular outcomes in patients with acute decompensated heart failure. *ESC Hear Fail*. 2016;3(3):168-176.
161. Hebebrand J, Holm JC, Woodward E, Baker JL, Blaak E, Durrer Schutz D, et al. A Proposal of the European Association for the Study of Obesity to Improve the ICD-11 Diagnostic Criteria for Obesity Based on the Three Dimensions Etiology, Degree of Adiposity and Health Risk. *Obes Facts*. 2017;10(4):284-307. Doi: 10.1159/000479208.
162. Huang Y, Gulshan K, Nguyen T, Wu Y. Biomarkers of Cardiovascular Disease. *Dis Markers*. 2017;2017:2-4.
163. Ittermann T, Völzke H, Baumeister SE, Appel K, Grabe HJ. Diagnosed thyroid disorders are associated with depression and anxiety. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol*. 2015;50(9):1417-25.
164. Jabbar A, Pingitore A, Pearce SHS, Zaman A, Iervasi G, Razvi S. Thyroid hormones and cardiovascular disease. *Nat Rev Cardiol* [Internet]. 2016;14(1):39–55. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/nrcardio.2016.174>.
165. Johnson HM. Anxiety and Hypertension: Is There a Link? A Literature Review of the Comorbidity Relationship Between Anxiety and Hypertension. *Curr Hypertens Rep*. 2019;21(9):22-6.
166. Jordan J, Kurschat C, Reuter H. Arterial hypertension-diagnosis and treatment. *Dtsch Arztebl Int*. 2018;115(33–34):557-8.

167. Kalra S, Das AK, Bajaj S, Saboo B, Khandelwal D, Tiwaskar M, et al. Diagnosis and Management of Hypothyroidism: Addressing the Knowledge–Action Gaps. *Adv Ther* [Internet]. 2018;35(10):1519-34. Available from: <https://doi.org/10.1007/s12325-018-0744-7>.
168. Kawarazaki W, Fujita T. The role of aldosterone in obesity-related hypertension. *Am J Hypertens*. 2016;29(4):415-23.
169. Klein I, Danzi S. Thyroid Disease and the Heart. *Curr Probl Cardiol* [Internet]. 2016;41(2):65-92. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cpcardiol.2015.04.002>.
170. Klimczak D, Jazdzewski K, Kuch M. Regulatory mechanisms in arterial hypertension: role of microRNA in pathophysiology and therapy. *Blood Press*. 2017;26(1):2-8.
171. Kokubo Y, Matsumoto C. Hypertension Is a Risk Factor for Several Types of Heart Disease: Review of Prospective Studies. *Adv Exp Med Biol*. 2017;956:419-426. Doi:10.1007/5584_2016_99.
172. Lahera V, de las Heras N, López-Farré A, Manucha W, Ferder L. Role of Mitochondrial Dysfunction in Hypertension and Obesity. *Curr Hypertens Rep* [Internet]. 2017;19(2). Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s11906-017-0710-9>.
173. Laugesen E, Moser E, Sikjaer T, Poulsen PL, Rejnmark L. Arterial Stiffness and Central Hemodynamics in Thyroidectomized Patients on Long-Term Substitution Therapy with Levothyroxine. *Thyroid*. 2016 Jun;26(6):779-84. Doi: 10.1089/thy.2015.0600.
174. Leonard EA, Marshall RJ. Cardiovascular Disease in Women. *Prim Care*. 2018 Mar;45(1):131-141. Doi: 10.1016/j.pop.2017.10.004.
175. Liu J., Yang X., Yu S., Zheng R. The Leptin Resistance. *Adv Exp Med Biol*. 2018;1090:145-163. Doi: 10.1007/978-981-13-1286-1_8.
176. Lozanov LB, Gorcheva D, Lozanov BS, Argirova R, Koleva V, Kostova B, et al. Role of Thyroid Deficiency on Adiponectin, Leptin, and Metabolic Status in Visceral Obesity: A Cross-Sectional Study. *Horm Metab Res*. 2017;49(9):667-72.
177. Ma L, Li Y, Wang J. Telomeres and essential hypertension. *Clin Biochem*. 2015 Nov;48(16-17):1195-9. Doi: 10.1016/j.clinbiochem.2015.07.013.

178. Mancini A, Di Segni C, Raimondo S, Olivieri G, Silvestrini A, Meucci E, et al. Thyroid Hormones, Oxidative Stress, and Inflammation. *Mediators Inflamm.* 2016;2016:6757154. Doi: 10.1155/2016/6757154.
179. Mandviwala T, Khalid U, Deswal A. Obesity and Cardiovascular Disease: a Risk Factor or a Risk Marker? *Curr Atheroscler Rep.* 2016;18:21. Doi:10.1007/s11883-016-0575-4.
180. Martinez F. Thyroid hormones and heart failure. *Heart Fail Rev.* 2016;21(4):361-364.
181. Mikoś H, Mikoś M, Obara-Moszyńska M, Niedziela M. The role of the immune system and cytokines involved in the pathogenesis of autoimmune thyroid disease (AITD). *Endokrynol Pol.* 2014;65(2):150-5. Doi: 10.5603/EP.2014.0021.
182. Muiesan M.L., Salvetti M., Monteduro C. Et al. Left ventricular concentric geometry during treatment adversely affects cardiovascular prognosis in hypertensive patients. *Hypertension.* 2004;43:731-738.
183. Muscogiuri G, Sorice GP, Mezza T, Prioletta A, Lassandro AP, Pirroni T et al. High-normal TSH values in obesity: is it insulin resistance or adipose tissue's guilt? *Obesity (Silver Spring).* 2013 Jan;21(1):101-6. Doi: 10.1002/oby.20240.
184. Nam SH, Kang SG, Song SW. The Neutrophil-Lymphocyte Ratio Is Associated with Coronary Artery Calcification in Asymptomatic Korean Males: A Cross-Sectional Study. *Biomed Res Int.* 2017;2017: 1989417. Doi: 10.1155/2017/1989417.
185. Nowzari Z, Masoumi M, Nazari-Robati M, Akbari H, Shahrokhi N, Asadikaram G. Association of polymorphisms of leptin, leptin receptor and apelin receptor genes with susceptibility to coronary artery disease and hypertension. *Life Sci [Internet].* 2018;207(April):166-71. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2018.06.007>.
186. O'Shea PM, Griffin TP, Fitzgibbon M. Hypertension: The role of biochemistry in the diagnosis and management. *Clin Chim Acta [Internet].* 2017;465:131-43. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cca.2016.12.014>.
187. Olenych LV, Pylypiv LI, Bek NS, Radchenko OM. Correlations between lipid metabolism indices in patients with hypertension and hypothyroidism. *Wiadomości Lekarskie.* 2018;2(I):281-285.

188. Omar S, Hadj Taeib S, Kanoun F, Hammami MB, Kamoun S, Ben Romdhane N et al. Erythrocyte abnormalities in thyroid dysfunction. *Tunis Med.* 2010 Nov;88(11):783-8.
189. Oparil S, Acelajado MC, Bakris GL, Berlowitz DR, Cífková R, Dominiczak AF, et al. Hypertension. *Nat Rev Dis Prim.* 2018;4:1-21.
190. Ordookhani A, Burman KD. Hemostasis in Hypothyroidism and Autoimmune Thyroid Disorders. *Int J Endocrinol Metab.* 2017 Mar 9;15(2):e42649. Doi: 10.5812/ijem.42649.
191. Otto CM. Heartbeat: Cardiovascular disease risk and reproductive factors in women. *Heart.* 2018;104(13):1045-1047.
192. Papaleontiou M, Gay BL, Esfandiari NH, Hawley ST, Haymart MR. The impact of age in the management of hypothyroidism: Results of a nationwide survey. *Endocr Pract.* 2016;22(6):708-15.
193. Pappachan JM, Buch HN. Endocrine Hypertension: A Practical Approach. *Adv Exp Med Biol.* 2017;956:215-237. Doi: 10.1007/5584_2016_26.
194. Park SY, Park SE, Jung SW, Jin HS, Park IB, Ahn SV et al. Free triiodothyronine/free thyroxine ratio rather than thyrotropin is more associated with metabolic parameters in healthy euthyroid adult subjects. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2017 Jul;87(1):87-96. Doi: 10.1111/cen.13345.
195. Pekgor S, Duran C, Kutlu R, Solak I, Pekgor A, Eryilmaz MA. Visceral Adiposity Index Levels in Patients with Hypothyroidism. *J Natl Med Assoc.* 2018 Dec;110(6):606-613. Doi: 10.1016/j.jnma.2018.03.009.
196. Piantanida E, Gallo D, Veronesi G, Pariani N, Masiello E, Premoli P, et al. Masked hypertension in newly diagnosed hypothyroidism: a pilot study. *J Endocrinol Invest.* 2016;39(10):1131-8.
197. Poddar M, Chetty Y, Chetty VT. How does obesity affect the endocrine system? A narrative review. *Clin Obes.* 2017;7(3):136-44.
198. Redford C, Vaidya B. Subclinical hypothyroidism: Should we treat? *Post Reprod Heal.* 2017;23(2):55-62.

199. Reilly SM, Saltiel AR. Adapting to obesity with adipose tissue inflammation. *Nat Rev Endocrinol*. 2017 Nov;13(11):633-643. Doi: 10.1038/nrendo.2017.90.
200. Rodriguez-Iturbe B, Pons H, Johnson RJ. Role of the immune system in hypertension. *Physiol Rev*. 2017;97(3):1127-64.
201. Rossi GP, Ceolotto G, Caroccia B, Lenzini L. Genetic screening in arterial hypertension. *Nat Rev Endocrinol* [Internet]. 2017;13(5):289–98. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/nrendo.2016.196>.
202. Rossier BC, Bochud M, Devuyst O. The hypertension pandemic: An evolutionary perspective. *Physiology*. 2017;32(2):112–25.
203. Samuels MH. Subclinical Hypothyroidism and Depression: Is There a Link? *J Clin Endocrinol Metab*. 2018;103(5):2061-4.
204. Sanyal D, Raychaudhuri M. Hypothyroidism and obesity: An intriguing link. *Indian J Endocrinol Metab*. 2016;20(4):554-7.
205. Sara JD, Zhang M, Gharib H, Lerman LO, Lerman A. Hypothyroidism Is Associated With Coronary Endothelial Dysfunction in Women. *J Am Heart Assoc*. 2015;4(8):1-11.
206. Schindhelm RK, ten Boekel E, Heima NE, van Schoor NM, Simsek S. Thyroid hormones and erythrocyte indices in a cohort of euthyroid older subjects. *Eur J Intern Med*. 2013 Apr;24(3):241-4. Doi: 10.1016/j.ejim.2012.12.004. Epub 2012 Dec 28.
207. Segna D, Méan M, Limacher A, Baumgartner C, Blum MR, Beer JH, Kucher N et al. Association between thyroid dysfunction and venous thromboembolism in the elderly: a prospective cohort study. *J Thromb Haemost*. 2016 Apr;14(4):685-94. Doi: 10.1111/jth.13276.
208. Seravalle G, Grassi G. Obesity and hypertension. *Pharmacol Res* [Internet]. 2017;122:1-7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.phrs.2017.05.013>
209. Sinha RA, Singh BK, Yen PM. Direct effects of thyroid hormones on hepatic lipid metabolism. *Nat Rev Endocrinol*. 2018 May;14(5):259-269. Doi: 10.1038/nrendo.2018.10.
210. Sirenko Y, Sirenko O. 29th congress of the European Society of Hypertension and cardiovascular protection (Milan, Italy). *Hypertension*. 2019;3-4(64-65):110-117.

211. Sirenko YN, Radchenko HD, Mishchenko LA. Classification and standards of providing medical care for patients with arterial hypertension of the Ukrainian Association of Cardiology. *Hypertension*. 2018;4(60):26-47. Doi: 10.22141/2224-1485.4.60.2018.141955.
212. Solomon CG, Park LT, Zarate CA. Depression in the primary care setting. *N Engl J Med*. 2019;380(6):559-68.
213. Solomon CG, Taler SJ. Initial treatment of hypertension. *N Engl J Med*. 2018;378(7):636-44.
214. Srivastava K, Chandra S, Narang R, Bhatia J, Saluja D. E-selectin gene in essential hypertension: a case-control study. *Eur J Clin Invest*. 2018 Jan;48(1). Doi: 10.1111/eci.12868.
215. Stevens PE, Levin A, Bilous RW, Coresh J, de Francisco AL, de Jong P et al. Kidney Disease: Improving Global Outcomes Chronic Kidney Disease Guideline Development Work Group Members. Evaluation and management of chronic kidney disease: synopsis of the kidney disease: improving global outcomes 2012 clinical practice guideline. *Ann Intern Med*. 2013 Jun 4;158(11):825-30. Doi: 10.7326/0003-4819-158-11-201306040-00007.
216. Szczepanek-Parulska E, Hernik A, Ruchała M. Anemia in thyroid diseases. *Polish Arch Intern Med*. 2017;127 127(5 5):352-60.
217. Talaei A, Rafee N, Rafei F, Chehrei A. TSH cut off point based on depression in hypothyroid patients. *BMC Psychiatry*. 2017;17(1):1-5.
218. Taylor DA. Hypertensive Crisis: A Review of Pathophysiology and Treatment. *Crit Care Nurs Clin North Am* [Internet]. 2015;27(4):439-47. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cnc.2015.08.003>.
219. Taylor PN, Albrecht D, Scholz A, Gutierrez-Buey G, Lazarus JH, Dayan CM, et al. Global epidemiology of hyperthyroidism and hypothyroidism. *Nat Rev Endocrinol*. 2018;14(5):301-16.
220. Tonhajzerova I, Mestanik M, Mestanikova A, Jurko A. Respiratory sinus arrhythmia as a non-invasive index of 'brain-heart' interaction in stress. *Indian J Med Res*. 2016 Dec;144(6):815-822. Doi: 10.4103/ijmr.IJMR_1447_14.

221. Udovcic M, Pena RH, Patham B, Tabatabai L, Kansara A. Hypothyroidism and the heart. *Methodist Debaquey Cardiovasc J*. 2017 Apr-Jun;13(2):55-59. Doi: 10.14797/mdcj-13-2-55.
222. Wermelt JA, Schunkert H. Management of arterial hypertension. *Herz*. 2017;42(5):515-26.
223. Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, Burnier M, et al. 2018 Practice guidelines for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and the European Society of Cardiology (ESC). *Blood Press [Internet]*. 2018;27(6):314-40. <https://doi.org/10.1080/08037051.2018.1527177>
224. Yu D, Zhou H, Yang Y, Jiang Y, Wang T, Lv L, et al. The bidirectional effects of hypothyroidism and hyperthyroidism on anxiety- and depression-like behaviors in rats. *Horm Behav [Internet]*. 2015;69:106-15. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.yhbeh.2015.01.003>.
225. Yu HM, Park KS, Lee JM. The value of red blood cell distribution width in subclinical hypothyroidism. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2014 Feb;58(1):30-6.
226. Yu X, Xue Y, Bian B et al. NLR-A Simple Indicator of Inflammation for the Diagnosis of Left Ventricular Hypertrophy in Patients with Hypertension. *Int Heart J*. 2020 Mar 28;61(2):373-379. Doi: 10.1536/ihj.19-138.
227. Zhao M, Liu L, Wang F, Yuan Z, Zhang X, Xu C, et al. A Worthy Finding: Decrease in Total Cholesterol and Low-Density Lipoprotein Cholesterol in Treated Mild Subclinical Hypothyroidism. *Thyroid*. 2016;26(8):1019-29.

ДОДАТКИ

Додаток А

Список публікацій здобувача за темою дисертації

Наукові праці, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації

1. Оленич ЛВ, Радченко ОМ, Бек НС, Оленич ЛМ. Особливості порушення функції нирок у хворих на артеріальну гіпертензію та ожиріння при гіпотиреозі. Буковинський медичний вісник. 2015;19(3):118-120. *(Здобувач здійснила огляд літератури, набір та обстеження хворих, статистичне опрацювання матеріалу, аналіз та узагальнення отриманих результатів і підготувала статтю до друку).*

2. Радченко ОМ, Оленич ЛВ. Функціональний стан нирок у хворих з гіпотиреозом та артеріальною гіпертензією. Актуальні проблеми сучасної медицини: вісник Української медичної стоматологічної академії. 2016;16(3):95-98. *(Здобувач здійснила огляд літератури, набір та обстеження хворих, статистичне опрацювання матеріалу, аналіз та узагальнення отриманих результатів і підготувала статтю до друку).*

3. Радченко ОМ, Оленич ЛВ. Особливості поєданого перебігу артеріальної гіпертензії та гіпотиреозу за кореляційним аналізом. Проблеми ендокринної патології. 2017;2:38-42. *(Здобувач здійснила огляд літератури, набір та обстеження хворих, статистичне опрацювання матеріалу, аналіз та узагальнення отриманих результатів і підготувала статтю до друку).*

4. Olenych LV, Pylypiv LI, Bek NS, Radchenko OM. Correlations between lipid metabolism indices in patients with hypertension and hypothyroidism. Wiadomości Lekarskie. 2018;2(I):281-285. *(Здобувач здійснила огляд літератури, набір та обстеження хворих, статистичне опрацювання матеріалу, аналіз та узагальнення отриманих результатів і підготувала статтю до друку).*

5. Радченко ОМ, Оленич ЛВ. Роль щитоподібної залози у формуванні неспецифічних адаптаційних реакцій. Експериментальна та клінічна фізіологія і біохімія. 2018;3(83):61-65. *(Здобувач здійснила огляд літератури, набір та*

обстеження хворих, статистичне опрацювання матеріалу, аналіз та узагальнення отриманих результатів і підготувала статтю до друку).

6. Радченко ОМ, Бек НС, Оленич ЛВ. Особливості вмісту лептину та його кореляційні зв'язки у пацієнтів з гіпертонічною хворобою та гіпотиреозом. Актуальні проблеми сучасної медицини: вісник Української медичної стоматологічної академії. 2019;19(3):68-71. *(Здобувач здійснила огляд літератури, набір та обстеження хворих, статистичне опрацювання матеріалу, аналіз та узагальнення отриманих результатів і підготувала статтю до друку).*

7. Бек НС, Радченко ОМ, Оленич ЛВ. Особливості метаболічних факторів кардіоваскулярного ризику у пацієнтів з есенціальною артеріальною гіпертензією залежно від маси тіла та статі. Український журнал медицини, біології та спорту. 2020;5(1):96-102. *(Здобувач здійснила огляд літератури, набір та обстеження хворих, статистичне опрацювання матеріалу, аналіз та узагальнення отриманих результатів і підготувала статтю до друку).*

Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації

8. Радченко ОМ, Оленич ЛВ. Субклінічне пошкодження органів за умов поєднання артеріальної гіпертензії та гіпотиреозу. Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною «Стратегії профілактики неінфекційних хвороб та шляхи їх реалізації: від постулатів минулого в майбутнє»; 2016 Лист. 4; Харків. Харків: ДУ «Національний інститут терапії ім. Л. Т. Малої НАМНУ»; 2016, с. 171. *(Здобувач здійснила огляд літератури, набір та обстеження хворих, статистичне опрацювання матеріалу, аналіз та узагальнення отриманих результатів і підготувала статтю до друку).*

9. Радченко ОМ, Оленич ЛВ. Загальні адаптаційні реакції організму у пацієнтів з артеріальною гіпертензією та гіпотиреозом. Збірник наукових праць за матеріалами XIV міжрегіональної наукової конференції «Актуальні питання біології та медицини»; 2016 Груд. 22-23; Старобільськ. Старобільськ: ДЗ «ЛНУ імені Тараса Шевченка»; 2016, с. 117-119. *(Здобувач здійснила огляд літератури, набір та*

обстеження хворих, статистичне опрацювання матеріалу, аналіз та узагальнення отриманих результатів і підготувала статтю до друку).

10. Оленич ЛВ, Радченко ОМ. Функціональний стан нирок у хворих на гіпотиреоз з артеріальною гіпертензією. Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю «Щорічні терапевтичні читання: профілактика неінфекційних захворювань на перехресті терапевтичних наук»; 2016 Квіт. 21; Харків. Харків: ДУ «Національний інститут терапії ім. Л. Т. Малої НАМНУ»; 2016, с. 239. *(Здобувач здійснила огляд літератури, набір та обстеження хворих, статистичне опрацювання матеріалу, аналіз та узагальнення отриманих результатів і підготувала статтю до друку).*

11. Радченко ОМ, Оленич ЛВ. Особливості функціонального стану нирок при гіпотиреозі: кореляційний аналіз. Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю «Щорічні терапевтичні читання: медикаментозна та немедикаментозна профілактика неінфекційних захворювань: погляд в майбутнє»; 2017 Квіт. 20; Харків. Харків: ДУ «Національний інститут терапії ім. Л. Т. Малої НАМНУ»; 2017, с. 235. *(Здобувач здійснила огляд літератури, набір та обстеження хворих, статистичне опрацювання матеріалу, аналіз та узагальнення отриманих результатів і підготувала статтю до друку).*

12. Радченко ОМ, Оленич ЛВ. Особливості перебігу первинного гіпотиреозу у жінок з надвагою та ожирінням. Матеріали IV Всеукраїнської наукової конференції студентів та молодих вчених з фізіології з міжнародною участю «Фізіологія – медицині, фармації та педагогіці: актуальні проблеми та сучасні досягнення»; 2017 Трав. 16; Харків: ХНМУ; 2017, с. 101. *(Здобувач здійснила огляд літератури, набір та обстеження хворих, статистичне опрацювання матеріалу, аналіз та узагальнення отриманих результатів і підготувала статтю до друку).*

13. Радченко ОМ, Оленич ЛВ. Особливості функціонального стану серця у пацієнтів з артеріальною гіпертензією та гіпотиреозом. Матеріали XVIII Національного конгресу кардіологів України; 2017 Вер. 20-22; Київ. Український кардіологічний журнал.2017;3(дод.1):31-32. *(Здобувач здійснила огляд літератури,*

набір та обстеження хворих, статистичне опрацювання матеріалу, аналіз та узагальнення отриманих результатів і підготувала статтю до друку).

14. Радченко ОМ, Оленич ЛВ. Ліпідний обмін у хворих на гіпертонічну хворобу та гіпотиреоз. Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю «Щорічні терапевтичні читання. Профілактика неінфекційних захворювань: фокус на коморбідність»; 2017 Лист. 3; Харків. Харків: ДУ «Національний інститут терапії ім. Л. Т. Малої НАМНУ»; 2018, с. 131. *(Здобувач здійснила огляд літератури, набір та обстеження хворих, статистичне опрацювання матеріалу, аналіз та узагальнення отриманих результатів і підготувала статтю до друку).*

15. Оленич ЛВ, Радченко ОМ. Ліпідний обмін у хворих на гіпертонічну хворобу та первинний гіпотиреоз залежно від його компенсації. Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю «Щорічні терапевтичні читання. Профілактика неінфекційних захворювань – пріоритет сучасної науки та практики»; 2018 Квіт. 20; Харків. Харків: ДУ «Національний інститут терапії ім. Л. Т. Малої НАМНУ»; 2018, с. 191. *(Здобувач здійснила огляд літератури, набір та обстеження хворих, статистичне опрацювання матеріалу, аналіз та узагальнення отриманих результатів і підготувала статтю до друку).*

16. Оленич ЛВ. Загальні неспецифічні адаптаційні реакції у пацієнтів з гіпертонічною хворобою та первинним гіпотиреозом. Матеріали всеукраїнської науково-практичної конференції з міжнародною участю «Проблемні питання діагностики та лікування ендокринних захворювань»; 2018 Трав. 31-Черв. 2; Львів. Львів: ЛНМУ ім. Д. Галицького; 2018, с. 45.

17. Оленич ЛВ, Оленич ЛМ. Характеристика адаптаційних реакцій у пацієнтів з гіпертонічною хворобою та гіпотиреозом. Всеукраїнська науково-практична конференція «Сучасні підходи до терапії та медичної реабілітації хворих із внутрішньою і професійною патологією»; 2018 Вер. 20-21; Запоріжжя. Запоріжжя: ДЗ «ЗМАПО МОЗ України»; 2018, с.12-13. *(Здобувач здійснила огляд літератури, набір та обстеження хворих, статистичне опрацювання матеріалу, аналіз та узагальнення отриманих результатів і підготувала статтю до друку).*

18. Радченко ОМ, Оленич ЛВ. Особливості функціонального стану серця у пацієнтів з артеріальною гіпертензією за умов гіпотиреозу та ожиріння. Матеріали XIX Національного конгресу кардіологів України; 2018 Вер. 26-28; Київ. Український кардіологічний журнал. 2018;дод.1:27. *(Здобувач здійснила огляд літератури, набір та обстеження хворих, статистичне опрацювання матеріалу, аналіз та узагальнення отриманих результатів і підготувала статтю до друку).*

19. Радченко ОМ, Оленич ЛВ. Особливості поєданого перебігу гіпертонічної хвороби та гіпотиреозу за умов його медикаментозної корекції. Міжнародна міждисциплінарна науково-практична конференція «Сучасні аспекти збереження здоров'я людини»; 2019 Квіт. 12-13; Солочин. Солочин: ДВНЗ «Ужгородський національний університет»; 2019, с. 374-376. *(Здобувач здійснила огляд літератури, набір та обстеження хворих, статистичне опрацювання матеріалу, аналіз та узагальнення отриманих результатів і підготувала статтю до друку).*

20. Радченко ОМ, Оленич ЛВ. Аналіз рівня лептину та його кореляційних зв'язків у пацієнтів з гіпертонічною хворобою та гіпотиреозом. Науково-практична конференції з міжнародною участю «Ювілейні терапевтичні читання. Клінічна та профілактична медицина: досвід та нові напрямки розвитку»; 2019 Квіт. 11-12; Харків. Харків: ДУ «Національний інститут терапії ім. Л. Т. Малої НАМНУ»; 2019, с.374-376. *(Здобувач здійснила огляд літератури, набір та обстеження хворих, статистичне опрацювання матеріалу, аналіз та узагальнення отриманих результатів і підготувала статтю до друку).*

21. Оленич ЛВ, Радченко ОМ. Особливості ремоделювання міокарду лівого шлуночка у пацієнтів з гіпертонічною хворобою за умов гіпотиреозу. Матеріали XX Національного конгресу кардіологів України; 2019 Вер. 25-27; Київ. Український кардіологічний журнал. 2019;26(дод.1):17. *(Здобувач здійснила огляд літератури, набір та обстеження хворих, статистичне опрацювання матеріалу, аналіз та узагальнення отриманих результатів і підготувала статтю до друку).*

22. Оленич ЛВ, Радченко ОМ. Аналіз показників гемограми у пацієнтів з гіпертонічною хворобою та гіпотиреозом за умов ожиріння. Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю «Новітні тенденції в діагностиці та

лікуванні внутрішніх хвороб»; 2019 Жов. 15-16; Харків. Харків: ДУ «Національний інститут терапії ім. Л. Т. Малої НАМНУ»; 2019, с.154. *(Здобувач здійснила огляд літератури, набір та обстеження хворих, статистичне опрацювання матеріалу, аналіз та узагальнення отриманих результатів і підготувала статтю до друку).*

23. Оленич ЛВ. Кореляційні зв'язки інтегральних гематологічних індексів у пацієнтів з гіпертонічною хворобою та гіпотиреозом. Тези за матеріалами XIII Всеукраїнської науково-практичної конференції молодих вчених з міжнародною участю «Актуальні питання клінічної медицини»; 2019 Лист. 15; Запоріжжя. Запоріжжя: ДЗ «ЗМАПО МОЗ України»; 2019, с. 119-120.

24. Оленич ЛВ, Радченко ОМ. Інтегральні гематологічні індекси у пацієнтів з гіпертонічною хворобою та гіпотиреозом. Тези доповідей IX з'їзду ендокринологів України, що присвячений 100-річному ювілею ДУ «Інститут проблем ендокринної патології ім. В.Я. Данилевського НАМН України»; 2019 Лист. 19-22; Харків. Проблеми ендокринної патології (спеціальний випуск). 2019:112. *(Здобувач здійснила огляд літератури, набір та обстеження хворих, статистичне опрацювання матеріалу, аналіз та узагальнення отриманих результатів і підготувала статтю до друку).*

Наукові праці, які додатково відображають наукові результати дисертації

25. Оленич ЛВ. Особливості адаптаційних можливостей у хворих на гіпертонічну хворобу та гіпотиреоз. Клінічна ендокринологія та ендокринна хірургія; 2018;4(64):102-103.

26. Радченко ОМ, Оленич ЛВ. Особливості перебігу артеріальної гіпертензії в пацієнтів із гіпотиреозом (огляд літератури та власні дослідження). Практикуючий лікар. 2018;7(2):5-8. *(Здобувач здійснила огляд літератури, набір та обстеження хворих, статистичне опрацювання матеріалу, аналіз та узагальнення отриманих результатів і підготувала статтю до друку).*

Додаток Б

Відомості про апробацію результатів дисертації

1. Радченко ОМ, Оленич ЛВ. Субклінічне пошкодження органів за умов поєднання артеріальної гіпертензії та гіпотиреозу. Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною «Стратегії профілактики неінфекційних хвороб та шляхи їх реалізації: від постулатів минулого в майбутнє»; 2016 Лист 4; Харків. Харків: ДУ «Національний інститут терапії ім. Л. Т. Малої НАМНУ»; 2016, с. 171.
2. Радченко ОМ, Оленич ЛВ. Загальні адаптаційні реакції організму у пацієнтів з артеріальною гіпертензією та гіпотиреозом. Збірник наукових праць за матеріалами XIV міжрегіональної наукової конференції «Актуальні питання біології та медицини»; 2016 Груд 22-23; Старобільськ. Старобільськ: ДЗ «ЛНУ імені Тараса Шевченка»; 2016, с. 117-119.
3. Оленич ЛВ, Радченко ОМ. Функціональний стан нирок у хворих на гіпотиреоз з артеріальною гіпертензією. Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю «Щорічні терапевтичні читання: профілактика неінфекційних захворювань на перехресті терапевтичних наук»; 2016 Квіт 21; Харків. Харків: ДУ «Національний інститут терапії ім. Л. Т. Малої НАМНУ»; 2016, с. 239.
4. Радченко ОМ, Оленич ЛВ. Особливості функціонального стану нирок при гіпотиреозі: кореляційний аналіз. Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю «Щорічні терапевтичні читання: медикаментозна та немедикаментозна профілактика неінфекційних захворювань: погляд в майбутнє»; 2017 Квіт 20; Харків. Харків: ДУ «Національний інститут терапії ім. Л. Т. Малої НАМНУ»; 2017, с. 235.
5. Радченко ОМ, Оленич ЛВ. Особливості перебігу первинного гіпотиреозу у жінок з надвагою та ожирінням. Матеріали IV Всеукраїнської наукової конференції студентів та молодих вчених з фізіології з міжнародною участю «Фізіологія – медицині, фармації та педагогіці: актуальні проблеми та сучасні досягнення»; 2017 Трав 16; Харків: ХНМУ; 2017, с. 101.

6. Радченко ОМ, Оленич ЛВ. Особливості функціонального стану серця у пацієнтів з артеріальною гіпертензією та гіпотиреозом. Матеріали XVIII Національного конгресу кардіологів України; 2017 Вер 20-22; Київ. Український кардіологічний журнал. 2017;3(дод.1):31-32.

7. Радченко ОМ, Оленич ЛВ. Ліпідний обмін у хворих на гіпертонічну хворобу та гіпотиреоз. Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю «Щорічні терапевтичні читання. Профілактика неінфекційних захворювань: фокус на коморбідність»; 2017 Лист 3; Харків. Харків: ДУ «Національний інститут терапії ім. Л. Т. Малої НАМНУ»; 2018, с. 131.

8. Оленич ЛВ, Радченко ОМ. Ліпідний обмін у хворих на гіпертонічну хворобу та первинний гіпотиреоз залежно від його компенсації. Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю «Щорічні терапевтичні читання. Профілактика неінфекційних захворювань – пріоритет сучасної науки та практики»; 2018 Квіт 20; Харків. Харків: ДУ «Національний інститут терапії ім. Л. Т. Малої НАМНУ»; 2018, с. 191.

9. Оленич ЛВ. Загальні неспецифічні адаптаційні реакції у пацієнтів з гіпертонічною хворобою та первинним гіпотиреозом. Матеріали всеукраїнської науково-практичної конференції з міжнародною участю «Проблемні питання діагностики та лікування ендокринних захворювань»; 2018 Трав 31-Черв. 2; Львів. Львів: ЛНМУ ім. Д. Галицького; 2018, с. 45.

10. Оленич ЛВ, Оленич ЛМ. Характеристика адаптаційних реакцій у пацієнтів з гіпертонічною хворобою та гіпотиреозом. Всеукраїнська науково-практична конференція «Сучасні підходи до терапії та медичної реабілітації хворих із внутрішньою і професійною патологією»; 2018 Вер 20-21; Запоріжжя. Запоріжжя: ДЗ «ЗМАПО МОЗ України»; 2018, с.12-13.

11. Радченко ОМ, Оленич ЛВ. Особливості функціонального стану серця у пацієнтів з артеріальною гіпертензією за умов гіпотиреозу та ожиріння. Матеріали XIX Національного конгресу кардіологів України; 2018 Вер 26-28; Київ. Український кардіологічний журнал. 2018;дод.1:27.

12. Радченко ОМ, Оленич ЛВ. Особливості поєднаного перебігу гіпертонічної хвороби та гіпотиреозу за умов його медикаментозної корекції. Міжнародна міждисциплінарна науково-практична конференція «Сучасні аспекти збереження здоров'я людини»; 2019 Квіт 12-13; Солочин. Солочин: ДВНЗ «Ужгородський національний університет»; 2019, с. 374-376.

13. Радченко ОМ, Оленич ЛВ. Аналіз рівня лептину та його кореляційних зв'язків у пацієнтів з гіпертонічною хворобою та гіпотиреозом. Науково-практична конференції з міжнародною участю «Ювілейні терапевтичні читання. Клінічна та профілактична медицина: досвід та нові напрямки розвитку»; 2019 Квіт 11-12; Харків. Харків: ДУ «Національний інститут терапії ім. Л. Т. Малої НАМНУ»; 2019, с.374-376.

14. Оленич ЛВ, Радченко ОМ. Особливості ремоделювання міокарду лівого шлуночка у пацієнтів з гіпертонічною хворобою за умов гіпотиреозу. Матеріали XX Національного конгресу кардіологів України; 2019 Вер 25-27; Київ. Український кардіологічний журнал. 2019;26(дод.1):17.

15. Оленич ЛВ, Радченко ОМ. Аналіз показників гемограми у пацієнтів з гіпертонічною хворобою та гіпотиреозом за умов ожиріння. Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю «Новітні тенденції в діагностиці та лікуванні внутрішніх хвороб»; 2019 Жов 15-16; Харків. Харків: ДУ «Національний інститут терапії ім. Л. Т. Малої НАМНУ»; 2019, с.154.

16. Оленич ЛВ. Кореляційні зв'язки інтегральних гематологічних індексів у пацієнтів з гіпертонічною хворобою та гіпотиреозом. Тези за матеріалами XIII Всеукраїнської науково-практичної конференції молодих вчених з міжнародною участю «Актуальні питання клінічної медицини»; 2019 Лист. 15; Запоріжжя. Запоріжжя: ДЗ «ЗМАПО МОЗ України»; 2019, с. 119-120.

17. Оленич ЛВ, Радченко ОМ. Інтегральні гематологічні індекси у пацієнтів з гіпертонічною хворобою та гіпотиреозом. Тези доповідей IX з'їзду ендокринологів України, що присвячений 100-річному ювілею ДУ «Інститут проблем ендокринної патології ім. В. Я. Данилевського НАМН України»; 2019 Лист 19-22; Харків. Проблеми ендокринної патології (спеціальний випуск). 2019:112.

Додаток В

Акти впровадження у лікувальний процес

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Головний лікар
Комунального закладу
"Районна лікарня Калуської районної ради"
Гудим М.Г.

М.П. «03» _____ 2019р.



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Найменування пропозиції для впровадження:

Визначення рівня креатиніну та ліпідного спектру крові у пацієнтів з артеріальною гіпертензією та гіпотиреозом за умов ожиріння.

2. Ким запропоновано, адреса, виконавець:

Кафедра внутрішньої медицини №2 Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького, 79010, м. Львів, вул. Пекарська, 69, Радченко О.М., Оленич Л.В.

3. Автори впровадження:

Радченко О.М., Оленич Л.В.

4. Джерело інформації:

Радченко О. М. Функціональний стан нирок у хворих з гіпотиреозом та артеріальною гіпертензією / О. М. Радченко, Л. В. Оленич

// Актуальні проблеми сучасної медицини: вісник Української медичної стоматологічної академії. – 2016. – Том. 16, №3(55). - С. 95-98.

5. Впроваджено у роботу терапевтичного відділення.

6. Термін впровадження:

2018-2019 рр.

7. Загальна кількість спостережень:

30 хворих на артеріальну гіпертензію та гіпотиреоз.

8. Ефективність впровадження відповідно до критеріїв наведених в джерелі інформації:

Показник	Результати	
За умов артеріальної гіпертензії та гіпотиреозу істотно частіше показник швидкості клубочкової фільтрації був нижче норми	автора, що пропонує	установи, що впровадила
	61,5%	62%

9. Зауваження і пропозиції:

немає.

Відповідальний за впровадження:

«03» _____ 2019р.



«ЗАТВЕРДЖУЮ»
 Головному лікарю
 Комунального некомерційного підприємства
 «Калуський міський центр
 первинної медико-санітарної допомоги»
 Калуської міської ради



10 2019р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Найменування пропозиції для впровадження:

Моніторинг рівня артеріального тиску, стану ліпідного обміну, показників ехокардіографічного обстеження «серця» у пацієнтів з артеріальною гіпертензією та гіпотиреозом за умов ожиріння.

2. Ким запропоновано, адреса, виконавець:

Кафедра внутрішньої медицини №2 Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького, 79010, м. Львів, вул. Пекарська, 69, Радченко О.М., Оленич Л.В.

3. Автори впровадження: Радченко О.М., Оленич Л.В.

4. Джерело інформації: Радченко О.М. Особливості поєднаного перебігу артеріальної гіпертензії та гіпотиреозу за кореляційним аналізом / О.М. Радченко, Л.В. Оленич // Проблеми ендокринної патології – 2017. – №2. – С. 38-42.

5. Впроваджено у роботу Калуського міського центру первинної медико-санітарної допомоги.

6. Термін впровадження: 2018-2019 рр.

7. Загальна кількість спостережень: 25 хворих на артеріальну гіпертензію, гіпотиреоз та ожиріння.

8. Ефективність впровадження відповідно до критеріїв наведених в джерелі інформації. Виявлення прогресування артеріальної гіпертензії, дисліпідемії, тромбоцитопенії та дилатації камер серця за умов гіпотиреозу дало можливість оптимізувати лікувально-діагностичний процес на 90%.

9. Зауваження і пропозиції: немає.

Відповідальний за впровадження:

« 03 » 10 2019р.

«ЗАТВЕРДЖУЮ»
 Завідуючий відділенням
 ВМУ
 «10» _____ 2020р.



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Найменування пропозиції для впровадження:

Визначення рівня креатиніну та ліпідного спектру крові у пацієнтів з артеріальною гіпертензією та гіпотиреозом за умов ожиріння.

2. Ким запропоновано, адреса, виконавець:

Кафедра внутрішньої медицини №2 Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького, 79010, м. Львів, вул. Пекарська, 69, Радченко О.М., Оленич Л.В.

3. Джерело інформації: Оленич Л.В. Особливості порушення функції нирок у хворих на артеріальну гіпертензію та ожиріння при гіпотиреозі / Л. В. Оленич, О. М. Радченко, Н. С. Бек, Л. М. Оленич // Буковинський медичний вісник. – 2015. – Том. 19, №3 (75). – С. 118-120.

4. Впроваджено у роботу відділення реанімації та інтенсивної терапії кардіологічної клініки Військово-медичного клінічного центру Західного регіону

5. Термін впровадження: 2018-2019 рр.

6. Загальна кількість спостережень: 20 хворих на артеріальну гіпертензію та гіпотиреоз.

7. Ефективність впровадження відповідно до критеріїв наведених в джерелі інформації: виявлення зростання показників ліпідного обміну та антропометричних показників паралельно зі зростанням рівня креатиніну сечі дозволило оптимізувати лікувально-діагностичну роботу на 92 % у пацієнтів з артеріальною гіпертензією та гіпотиреозом за умов ожиріння.

8. Зауваження і пропозиції: немає.

Відповідальний за впровадження:

Завідувач відділення реанімації
та інтенсивної терапії кардіологічної
клініки Військово-медичного клінічного
центру Західного регіону

полковник Стадник С. М.

«10» _____ 2020р.

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Генеральний директор
КНП «Центральна районна лікарня
Калуської міської та районної рад
Івано-Франківської області»

І.О. Красійчук

М.П. «25»

2019р.



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Найменування пропозиції для впровадження:

Діагностика типу адаптаційної реакції у хворих на гіпотиреоз з метою оптимізації діагностично-лікувального процесу.

2. Ким запропоновано, адреса, виконавець:

Кафедра внутрішньої медицини №2 Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького, 79010, м. Львів, вул. Пекарська, 69, Радченко О.М., Оленич Л.В.

3. Автори впровадження: Радченко О.М., Оленич Л.В.

4. Джерело інформації: Радченко О. М. Роль щитоподібної залози у формуванні неспецифічних адаптаційних реакцій / О. М. Радченко, Л. В. Оленич // Експериментальна та клінічна фізіологія і біохімія – 2018. – №3(83). – С.61-65.

5. Впроваджено у роботу терапевтичного та ендокринологічного відділення.

6. Термін впровадження: 2018-2019 рр.

7. Загальна кількість спостережень: 25 хворих на гіпотиреоз.

8. Ефективність впровадження відповідно до критеріїв наведених в джерелі інформації. Виявлення дистрес-реакції дозволило оптимізувати діагностично-лікувальну тактику у 92% хворих на гіпотиреоз.

9. Зауваження і пропозиції: немає.

Відповідальний за впровадження:

«25» 09 2019р.



«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Директор приватного підприємства
«Діагностичний центр»

А.Ю. Кошановський

М.П. «20»

січня

2020р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Найменування пропозиції для впровадження:

Визначення рівня лептину та ліпідного спектру крові у пацієнтів з гіпертонічною хворобою та гіпотиреозом.

2. Ким запропоновано, адреса, виконавець:

Кафедра внутрішньої медицини №2 Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького, 79010, м. Львів, вул. Пекарська, 69, Радченко О.М., Оленич Л.В.

3. Автори впровадження: Радченко О.М., Оленич Л.В.

4. Джерело інформації: Радченко О. М. Особливості вмісту лептину та його кореляційні зв'язки у пацієнтів з гіпертонічною хворобою та гіпотиреозом / О. М. Радченко, Н.С. Бек, Л. В. Оленич // Актуальні проблеми сучасної медицини: вісник Української медичної стоматологічної академії. – 2019. – Том. 1, №3(67). - С. 68-71

5. Впроваджено у лікувальну та діагностичну роботу приватного підприємства «Діагностичний центр».

6. Термін впровадження: 2019-2020 рр.

7. Загальна кількість спостережень: 20 хворих на гіпертонічну хворобу та гіпотиреоз.

8. Ефективність впровадження відповідно до критеріїв наведених в джерелі інформації виявлено, що секреторна активність адипоцитів не залежала від маси тіла, однак знижувалась при зростанні ступеня ГХ. Зростання показника пов'язане з формуванням гіпертрофії лівого шлуночка, прогресуванням ураження нирок та гіпоглікемією дало можливість оптимізувати лікувально-діагностичний процес на 92 %.

9. Зауваження і пропозиції: немає.

Відповідальний за впровадження:

Височка Н.А.



«20» січня 2020р.

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Головний лікар
 Комунального некомерційного
 Підприємства «Судово-вишнянський центр
 первинної медико-санітарної допомоги»
 Судово-вишнянської міської ради
 Львівської області



Ю.І. Макаруха

М.П.

«02»

02.

2020р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Найменування пропозиції для впровадження:

Визначення рівня лептину та ліпідного спектру крові у пацієнтів з гіпертонічною хворобою та гіпотиреозом.

2. Ким запропоновано, адреса, виконавець:

Кафедра внутрішньої медицини №2 Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького, 79010, м. Львів, вул. Пекарська, 69, Радченко О.М., Оленич Л.В.

3. Автори впровадження: Радченко О.М., Оленич Л.В.

4. Джерело інформації: Радченко О. М. Особливості вмісту лептину та його кореляційні зв'язки у пацієнтів з гіпертонічною хворобою та гіпотиреозом / О. М. Радченко, Н.С. Бек, Л. В. Оленич // Актуальні проблеми сучасної медицини: вісник Української медичної стоматологічної академії. – 2019. – Том. 1, №3(67). - С. 68-71

5. Впроваджено у роботу Судово-вишнянського центру первинної медико-санітарної допомоги.

6. Термін впровадження: 2019-2020 рр.

7. Загальна кількість спостережень: 20 хворих на гіпертонічну хворобу та гіпотиреоз.

8. Ефективність впровадження відповідно до критеріїв наведених в джерелі інформації виявлення зниження скоротливої функції міокарда лівого шлуночка та здовження електричної систоли серця, порушення фільтраційної функції нирок та гіпоглікемією за умов гіперлептинемії дало можливість оптимізувати лікувально-діагностичний процес на 90%.

9. Зауваження і пропозиції: немає.

Відповідальний за впровадження:

Макаруха Ю.І.



«02» 02 2020р.

Додаток Г

Акти впровадження у навчальний процес



«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Проректор з науково-педагогічної роботи
Запорізького державного
медичного університету
д.мед.н, проф. Візір В.А.

М.П. «12» січня 2020р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Найменування пропозиції: діагностика типу адаптаційної реакції у хворих на гіпотиреоз з метою оптимізації діагностично-лікувального процесу.

2. Ким і коли запропоновано

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, 79010, м. Львів, вул. Пекарська, 69, кафедра внутрішньої медицини №2, Радченко О.М., Оленич Л.В.

3. Джерело інформації

Радченко О.М. Роль щитоподібної залози у формуванні неспецифічних адаптаційних реакцій / О.М. Радченко, Л.В. Оленич // Експериментальна та клінічна фізіологія і біохімія – 2018. – №3(83). – С.61-65.

4. Де та коли впроваджено. Результати дослідження ролі щитоподібної залози у формуванні неспецифічних адаптаційних реакцій за період 01.02.2019 по 01.09.2019р. на кафедрі внутрішніх хвороб №1 Запорізького державного медичного університету.

5. Ефективність впровадження за критеріями, висловленими в джерелі інформації (п.3): результати дослідження впроваджено в лекційні матеріали, практичні заняття, самостійну роботу студентів.

6. Зауваження, пропозиції. Немає

«12» січня 2020р.

Відповідальний за впровадження:

завідувач кафедри внутрішніх хвороб №1
Запорізького державного
медичного університету
д.мед.н., професор

Сиволап В.Д.

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Перший проректор

з науково-педагогічної роботи

член-кореспондент НАМН України

проф. М.Р. Гжегоцький

М.П. «04» 06 2020р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Найменування пропозиції (метод профілактики, діагностики): визначення рівня гормонів щитоподібної залози та тиреотропного гормону гіпофізу, системи гемостазу пацієнтам з гіпертонічною хворобою та ожирінням.

2. Ким і коли запропоновано

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, 79010, м. Львів, вул. Пекарська, 69, Радченко О.М., Оленич Л.В.

3. Джерело інформації

Радченко О. М. Особливості поєднаного перебігу артеріальної гіпертензії та гіпотиреозу за кореляційним аналізом / О. М. Радченко, Л. В. Оленич // Проблеми ендокринної патології. – 2017. – №2. – С. 38-42.

4. Де та коли впроваджено. Результати дослідження особливостей поєднаного перебігу артеріальної гіпертензії та гіпотиреозу за період 01.02.2018 по 01.09.2018рр. на кафедрі внутрішньої медицини №2 Львівського національного медичного університету ім. Д. Галицького.

5. Ефективність впровадження за критеріями, висловленими в джерелі інформації (п.3)

Показники	За даними	
	Розробників	Організації, яка впроваджує
Клінічна інформативність	100 %	100 %

6. Зауваження, пропозиції. Немає

Відповідальна за впровадження

«04» 06 2020

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Перший проректор
з науково-педагогічної роботи
член-кореспондент НАМН України
проф. М.Р. Гжегоцький

М.П. «30» 05 2019р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

результатів дисертаційної роботи очного денного аспіранта Оленич Л.В.
«Особливості перебігу гіпертонічної хвороби за умов гіпотиреозу та
ожиріння»

Ми, члени комісії у складі: доц. Івасівки Р.С. та
доц. Невзюда А.А.

склали даний акт про те, що на кафедрі пропедевтики внутрішньої медицини №1 впроваджені в навчальний процес результати дисертаційної роботи очного денного аспіранта Оленич Л.В.

У курс лекцій, семінарів та практичних занять студентів, які навчаються на кафедрі впроваджені наступні дані:

- Поєднання гіпертонічної хвороби та гіпотиреозу характеризується збільшенням випадків дисліпідемії.
- Прогресування гіпотиреозу асоціюється із збільшенням маси тіла, підвищенням артеріальної жорсткості судин та ступеня гіпертензії.
- У хворих з гіпертонічною хворобою та гіпотиреозом ожиріння є несприятливим фактором розвитку дисфункції міокарду лівого шлуночка.

Голова комісії:

Дутка Р.Я.

проф. Дутка Р.Я.

Члени комісії:

Івасівки Р.С.
Невзюда А.А.

доц. Івасівки Р.С.
доц. Невзюда А.А.

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Перший проректор
з науково-педагогічної роботи
член-кореспондент НАМН України
проф. М.Р. Гжегоцький

М.П. « 27 » 05 2019р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

результатів дисертаційної роботи очного денного аспіранта Оленич Л.В.
«Особливості перебігу гіпертонічної хвороби за умов гіпотиреозу та
ожиріння»

Ми, члени комісії у складі: доц. Садовий І.С.,
доц. Канушківська О.С.

склали даний акт про те, що на кафедрі терапії №1 та медичної діагностики
ФПДО впроваджені в навчальний процес результати дисертаційної роботи
очного денного аспіранта Оленич Л.В.

У курс лекцій, семінарів та практичних занять студентів, які навчаються
на кафедрі впроваджені наступні дані:

- У пацієнтів з гіпотиреозом та гіпертонічною хворобою гіперхолестеринемія асоціюється з погіршення контролю за артеріальним тиском та наростанням маси тіла до розвитку ожиріння.
- Гіперхолестеринемія та гіпербеталіпопротеїнемія у пацієнтів з гіпертонічною хворобою та гіпотиреозом може виступати чинником ризику підвищеної кровоточивості та активації кори наднирників.
- Поєднання гіпертонічної хвороби та гіпотиреозу характеризується зростанням рівня тригліцеридів, що асоціюється зі діастолічною дисфункцією лівого шлуночка та розвитком печінкової дисфункції.

Голова комісії:

Члени комісії:

Скляров Є.Я.
професор

проф. Скляров Є.Я.

Садовий Ігор Степанович
кандидат медичних наук
доцент

доц. Садовий І.С.

доц. Канушківська О.С.