

УДК 616-018.74:[616.12-005.4-06:616.441-008.64]-092

*Н.С. Михайловська, Т.В. Олійник, Я.М. Михайловський***КЛІНІКО-ПАТОГЕНЕТИЧНА РОЛЬ ІМУНОЗАПАЛЬНИХ ПОРУШЕНЬ
ТА ЕНДОТЕЛІАЛЬНОЇ ДИСФУНКЦІЇ У ХВОРИХ НА ІШЕМІЧНУ
ХВОРОБУ СЕРЦЯ, КОМОРБІДНУ З ГІПОТИРЕОЗОМ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)**

Запорізький державний медичний університет

Резюме. Представлені сучасні наукові дані щодо клініко-патогенетичної ролі маркерів імунного запалення та ендотеліальної дисфункції у хворих на ішемічну хворобу серця, коморбідну з гіпотиреозом. Обговорюються перспективи використання С-реактивного протеїну, фактора некрозу пухлини- α , неоптерину, ендотеліну як індикаторів ризику виникнення кардіоваскуляр-

них подій при ішемічній хворобі серця в пацієнтів із гіпотиреозом у клінічній практиці.

Ключові слова: стабільна стенокардія напруження, гіпотиреоз, клінічний перебіг, імунозапальні порушення, ендотеліальна дисфункція.

Вступ. Серцево-судинна патологія є основною причиною захворюваності, інвалідизації та смертності населення України. Згідно зі статистичними даними частка смертності від хвороб системи кровообігу в нашій державі за останні роки становить 60-65 %, у Росії – 55-65 %, у США – 36 % [20]. Серед європейських країн, Україна посідає одне з перших місць за показником смертності населення від ішемічної хвороби серця (ІХС). За даними офіційної статистики, в Україні налічується понад 9 млн хворих на ІХС, з яких 36 % – пацієнти зі стенокардією [21]. У зв'язку з цим оптимізація діагностики та лікування ІХС з метою запобігання розвитку ускладненням набувають соціальної та медичної значимості.

На перебіг ІХС, поряд із традиційними факторами ризику, значним чином впливають супутні захворювання, зокрема хвороби ендокринних органів, серед яких одне з провідних місць посідає гіпотиреоз [9].

На сьогодні захворювання щитоподібної залози у т.ч. гіпотиреоз є найбільш поширеною ендокринною патологією після цукрового діабету типу 2 [7]. За даними Фремінгемського дослідження, серед 2139 обстежених (892 чоловіки та 1256 жінок) віком понад 60 років субклінічний гіпотиреоз (СГ) виявлявся у 5,9 % пацієнтів, при цьому серед жінок майже у два рази частіше. За даними Американської асоціації ендокринологів, СГ спостерігають у 3 % чоловіків і 10 % жінок, а у віковій групі старше 60 років – 20 %. Значимість цієї патології зумовлена тим, що протягом одного року в 5-15 % пацієнтів СГ переходить у маніфестний стан, причому в 70 % випадків – з появою симптоматики з боку серцево-судинної системи.

Серед населення України в структурі ендокринних захворювань розповсюдженість тиреоїдної патології становить 51 %, частота виникнення гіпотиреозу серед дорослих та дітей в Україні за останні 10 років зросла відповідно на 7,5 % і 4,3 % проти 0,5 % і 0,12 %, а розповсюдженість субклінічного гіпотиреозу серед жінок репродуктивного віку сягає 13,6-17,4 % [7]. Національний науковий центр «Інститут кардіології ім.

М.Д. Стражеска» НАМН України відзначив наявність різноманітних проявів тиреопатій приблизно у 50 % пацієнтів з серцево-судинними захворюваннями.

Гіпофункція щитоподібної залози розглядається як додатковий фактор ризику серцево-судинних захворювань, оскільки асоціюється з розвитком атерогенної дисліпідемії, діастолічної артеріальної гіпертензії, ремоделюванням міокарда, які, у свою чергу, є предикторами виникнення аритмічних ускладнень, раптової серцевої смерті, серцевої недостатності [2]. За даними Роттердамського дослідження, субклінічний гіпотиреоз є незалежним фактором ризику ішемічної хвороби серця та гострого інфаркту міокарда [32]. У дослідженні TRUST показано, що при високому рівні ТТГ ≥ 10.0 мМО/л спостерігається збільшення кардіоваскулярної смертності та розвитку серцевої недостатності. Ефект замісної терапії в осіб із субклінічним гіпотиреозом щодо запобігання серцево-судинним захворюванням активно вивчається.

На сьогодні чинники прогресування атеросклерозу і дестабілізації перебігу ішемічної хвороби серця у пацієнтів із гіпофункцією щитоподібної залози з'ясовані недостатньо. Потребують детального дослідження патогенетичні механізми, які лежать в основі виникнення несприятливих серцево-судинних подій та пошук шляхів оптимізації лікування означеної категорії осіб.

Мета дослідження. Проаналізувати сучасні дані літератури, що стосуються клініко-патогенетичної ролі імунозапальних порушень та ендотеліальної дисфункції у хворих на ішемічну хворобу серця, коморбідну з гіпотиреозом.

Фундаментальними дослідженнями доведено, що в основі розвитку та прогресування атеросклерозу лежить хронічний персистувальний системний запальний процес та ендотеліальна дисфункція, які асоціюють із секрецією великої кількості прозапальних медіаторів, підвищеною тромбогенністю, локальною експресією матриксних металопротеїназ (MRFIT, CAPTURE, Framingham Heart Study). Вказані чинники сприяють ушкодженню та розриву атеросклеротичної бляшки,

утворенню внутрішньокоронарного тромбу з подальшою клінічною маніфестацією гострого коронарного синдрому [28].

До маркерів імунзапальної реакції належать цитокіни – гормоноподібні імунomodulators, синтез і секреція яких відбувається активованими лімфоцитами, моноцитами/макрофагами та іншими клітинами імунної системи [26]. У патогенезі ІХС у пацієнтів із гіпотиреозом найбільше значення надається фактору некрозу пухлини- α (ФНП- α), який має прозапальну й атерогенну дію [35]. ФНП- α стимулює синтез і експресію молекул адгезії, збільшує ризик тромботичних ускладнень, сприяє підвищенню генерації вільних радикалів, що може стати причиною інтенсифікації процесів апоптозу та інактивації оксиду азоту в ендотелії [26]. Крім того, ФНП- α впливає на функцію міокарда шляхом продукування оксиду азоту, який має від'ємну інотропну дію [26, 35]. ФНП- α є індуктором синтезу білків гострої фази: С-реактивного протеїну, фібриногену, інгібітору тканинного активатора плазміногена [15].

Існують дані щодо впливу ФНП- α на клітини щитоподібної залози та тиреоїдний метаболізм. ФНП- α відіграє важливу роль у стимуляції аутоімунного процесу, розвитку лімфоїдної інфільтрації тканини щитоподібної залози [19]. Підвищення тиреотропного гормону при гіпотиреозі призводить до утворення ФНП- α , який активує цитотоксичні Т-лімфоцити, які викликають подальшу деструкцію клітин щитоподібної залози [4]. На сьогодні дані літератури, що стосуються особливостей впливу тиреоїдних гормонів на концентрацію ФНП- α при ішемічній хворобі серця та супутньому гіпотиреозі, відсутні.

Серед маркерів імунзапальної активації найбільш вивченим та широко доступним є С-реактивний протеїн (СРП) – мультифункціональний білок, який синтезується гепатоцитами, альвеолярними макрофагами та наявними в атеросклеротичній бляшці лімфоцитами під дією ІЛ-6 у відповідь на більшість форм тканинного пошкодження, інфекцію та запалення [10]. Існує чимало даних, які свідчать про роль С-реактивного протеїну в патогенезі атеросклерозу та атеротромбозу [16, 18, 23, 27]. С-реактивний протеїн накопичується в місцях атеросклеротичного ураження артерій, стимулює активність Т- і В-лімфоцитів, макрофагів, збільшує утворення вільних радикалів макрофагами і тучними клітинами [1, 29]. Доведено, що він активує систему комплементу за класичним шляхом, індукуює експресію ендотеліальними клітинами моноцитарного хемоатрактантного протеїну-1 – одного з основних прозапальних хемокінів, а також молекул адгезії, виявляє пряму пошкоджуючу дію на ендотелій, бере участь у реалізації функцій імункомпетентних клітин: стимулює захват макрофагами ліпопротеїдів, посилює адгезію лейкоцитів до ендотелію [16].

Встановлено, що СРП бере активну участь у процесах атеротромбозу за рахунок збільшення

експресії та активності циркулюючого інгібітору активатора плазміногена [10]. Таким чином, СРП вважається важливим патогенетичним фактором системного та судинного запалення [1]. Підвищення рівня високочутливого С-реактивного протеїну вище, ніж 15,5 мг/л у хворих на ішемічну хворобу серця є критерієм високого ризику дестабілізації ішемічної хвороби серця та розвитку інфаркту міокарда. Високий рівень високочутливого С-реактивного білка також асоціює з ризиком розвитку раптової смерті та фібриляції передсердь [16].

На сьогодні існує високочутливий метод визначення плазмової концентрації СРБ (hs-СРБ), точність якого наближається до 0,1 мг/л. Результати багатьох досліджень продемонстрували наявність суттєвої асоціації між кардіоваскулярним ризиком та рівнем hs-СРБ як у загальній, так і вибіркової популяції [1, 29, 30]. CDC та АНА рекомендують монітування рівня hs-СРБ як маркера виразності прозапальної активації та індикатора настання кардіоваскулярних подій у рутинній клінічній практиці [6].

A. Tuzcu і співав. (2005) [31] встановили, що субклінічний гіпотиреоз супроводжується підвищенням рівня СРБ та інсуліну порівняно з еутиреоїдним контролем, і має місце позитивний кореляційний взаємозв'язок цих параметрів у осіб з субклінічним гіпотиреозом. Ці дані свідчать, що підвищення рівня СРБ може бути асоційовано з гіперінсулінемією і запобігати розвитку інсулінорезистентності в пацієнтів із субклінічним гіпотиреозом. Однак у рамках дослідження NHANES не виявлено відмінностей за рівнем СРБ між пацієнтами з еутиреоїдним і субклінічним гіпотиреозом [22]. Таким чином, існують суперечливі наукові дані про взаємозв'язок гіпотиреозу з «новими» факторами ризику атеросклерозу. Можливістю використання СРБ як традиційного запального маркера для оцінки прогнозу хворих на ІХС із супутньою гіпофункцією щитоподібної залози в клінічній практиці не вивчено, що потребує проведення додаткових досліджень.

Іншим маркером клітинного імунітету та моноцитарно-макрофагальної активації є неоптерин – низькомолекулярна гетероциклічна сполука, яка утворюється в клітинах крові (головним чином – моноцитах/макрофагах) із гуанозинтрифосфату під впливом інтерферону- γ [3, 17]. Неоптерин є маркером запалення та інтегральним показником активації імунної системи, що відображає функціональну активність макрофагів у периферичній крові [3].

Біологічна роль неоптерину на сьогодні до кінця не з'ясована. Йому відводиться важлива роль як маркера активації клітинного імунітету [3]. За рахунок прооксидантної дії неоптерин відіграє важливу роль в індукції експресії генів, відповідальних за реакції клітинного імунітету – цитокінів, молекул адгезії тощо [17]. Концентрація неоптерину відображає спільну дію різних цитокінів на популяцію моноцити/макрофаги [3].

Неоптерин має здатність індукувати апоптоз кардіоміоцитів, який розглядається як один з фундаментальних механізмів незворотного порушення скоротливої здатності міокарда [25]. Неоптерин стимулює синтез оксиду азоту в гладеньком'язових клітинах судин шляхом активації фактору транскрипції каппа-В (NF- κ B), утворення TNF- α моноцитами та гладеньком'язовими клітинами судин [17]. Крім того, неоптерин відіграє важливу роль у реалізації механізму цитотоксичної дії активованих макрофагів [14].

Доведено, що рівень неоптерину в сироватці крові корелює зі ступенем розповсюдженості атеросклерозу, ступенем стенозу артерій, рівнями гомоцистеїну, фібриногену, ІЛ-6 сироватки крові та ін. [10]. Концентрація неоптерину в пацієнтів з гострим коронарним синдромом значно вища, ніж у пацієнтів зі стабільними формами ішемічної хвороби серця та у здорових осіб. Вміст неоптерину значно підвищується при патологічних станах, пов'язаних з активацією імунної системи: автоімунних та онкологічних захворюваннях, атеросклерозі, інфаркті міокарда, застійній серцевій недостатності – до 100-250 нМ/л [29]. Високий рівень неоптерину є індикатором активності імуннопатологічного процесу і, зазвичай, передуює клінічним проявам захворювання [10]. Встановлено прямий кореляційний зв'язок між рівнями неоптерину, високочутливого С-реактивного білка в плазмі крові та клінічним перебігом ІХС [8]. Доведено, що підвищений вміст неоптерину в сироватці крові є предиктором розвитку несприятливих коронарних подій у пацієнтів зі стабільною стенокардією [5].

Дослідження неоптерину в біологічних рідинах організму може бути альтернативним підходом до вивчення імунних реакцій, пов'язаних із кількісним аналізом біохімічних змін, індукованих цитокінами [14]. Переваги визначення неоптерину перед дослідженням окремих цитокінів полягають не тільки в тому, що його рівень є інтегральним результатом взаємодії окремих цитокінів, але і в його біологічній стійкості, що робить його методично більш доступним та обґрунтовують доцільність застосування у клінічній практиці [10]. Перспективним є можливість використання неоптерину, як і прогностичного біомаркера серцево-судинних ускладнень у хворих на ІХС, асоційовану з гіпофункцією щитоподібної залози.

На сьогодні важливу увагу при вивченні патогенезу ІХС приділяється дисфункції ендотелію, як найбільш ранньої фази ушкодження судинної стінки [5]. Дисфункція ендотелію, що визначає тромбогенність судинної стінки, запальні зміни, вазореактивність і стабільність атеросклеротичної бляшки, безпосередньо пов'язана з прогресуванням ІХС та її ускладнень [12]. Порушення функціонального стану ендотелію відіграє основну роль у розвитку, прогресуванні та клінічних ускладненнях багатьох захворювань, зокрема артеріальної гіпертензії, порушень ритму серця,

атеросклеротичного ураження судин, ІХС, гіпотиреозу, метаболічного синдрому тощо [13]. ET-1 важливий маркер ендотеліальної дисфункції розглядається як маркер і предиктор тяжкості цих патологічних станів.

Ендотелін-1 має виразну мітогенну активність у відношенні гладеньком'язових клітин судин, здатен активувати експресію адгезивних молекул, стимулювати проліферацію та міграцію клітин у субінтимальні шари судин [24]. Доведено, що ET-1 може індукувати молекулярні механізми, що зумовлюють гіпертрофію серцевого м'яза, у тому числі програми росту на генному рівні [13]. ET-1 здатен пригнічувати фібриноліз за рахунок зменшення вивільнення тканинного активатора плазміногена ендотелієм, збільшує проникність судинної стінки для ліпідів, що сприяє подальшому розвитку атеросклерозу та коронарного тромбозу [8]. Дисфункція ендотелію призводить до продукції цитокінів, кінінів, моноамінів та інших біологічно активних речовин, які відповідають за розвиток та прогресування серцевої недостатності [13, 24].

Доведено, що у хворих на автоімунний тиреоїдит та гіпотиреоз наявність системного запалення низької активності спричинює розвиток ендотеліальної дисфункції та оксидативний стрес [11]. Продемонстровано потовщення інтимомедіального комплексу сонних артерій у жінок з ожирінням та автоімунним тиреоїдитом, що підтверджує важливу участь гіпотиреозу у прогресуванні атеросклеротичного ураження судин [13]. Встановлено, що у хворих на субклінічний гіпотиреоз ендотеліальна дисфункція виникає на тлі дисліпідемії, гіпергомоцистеїнемії та хронічного запалення низької градації [35].

S.Taddei і співавт. (2003) [33] встановили достовірне зниження ендотелійзалежної вазодилатації в пацієнтів із субклінічним гіпотиреозом і відсутність ефекту від уведення N-монометил-L-аргініну, що дозволило зробити висновок про опосередкованість ендотеліальної дисфункції дефектом синтезу NO. Отримані дані дозволяють припустити, що в пацієнтів із субклінічним гіпотиреозом на тлі хронічного автоімунного тиреоїдиту персистувальне системне запалення може сприяти пригніченню продукції NO за ЦОГ-2-залежним шляхом і сприяти розвитку ендотеліальної дисфункції.

Оцінюючи сукупність наведених даних, можна дійти висновку, що гіпотиреоз здатен потенційно підвищувати ризик розвитку атеросклерозу, ішемічної хвороби серця за рахунок стимуляції системного запалення, експресії прозапальних цитокінів та розвитку ендотеліальної дисфункції, що призводить до васкулярного ремоделювання та дестабілізації атеросклеротичної бляшки.

Висновки

1. Міжнародні та вітчизняні наукові дані щодо клініко-патогенетичної ролі імунозапальних порушень, активації неспецифічного генералізованого запалення, збільшення вмісту цитокі-

нів, неоптерину, ендотеліальної дисфункції у хворих на ішемічну хворобу серця, асоційовану з гіпофункцією щитоподібної залози, обмежені та суперечливі, що свідчить про необхідність подальшого вивчення цієї проблеми.

2. Можливості використання означених біомаркерів у рутинній клінічній практиці як сурогатних індикаторів оцінки перебігу ішемічної хвороби серця на тлі гіпотиреозу не визначені, що обґрунтовує доцільність проведення спеціально спланованих клінічних досліджень

Перспективи подальших досліджень: пошук предикторів несприятливого перебігу ішемічної хвороби серця, асоційованої з гіпотиреозом, та розробка критеріїв підбору оптимальних схем лікування цієї категорії хворих є важливим напрямком наступних наукових досліджень.

Література

1. Алекперов Э.З. Современные концепции о роли воспаления при атеросклерозе / Э.З. Алекперов, Р.Н. Наджафов // Кардиология. – 2010. – № 6. – С. 88-91.
2. Выраженность коронарного атеросклероза у больных ишемической болезнью сердца с различным функциональным состоянием щитовидной железы / А.Р.Волкова, С.В. Дора, М.И. Бадмаева [и др.] // Вестн. Санкт-Петербургского ун-та. – 2008. – № 3. – С. 7-13.
3. Дегтярева О.В. Сывороточный неоптерин и С-реактивный белок у больных с разными клиническими вариантами острого коронарного синдрома / О.В. Дегтярева, О.В. Петюнина // Укр. терапевт. ж. – 2008. – № 1. – С. 41-44.
4. Зуева О.М. Возрастные и сезонные характеристики показателей гипофизарно-тиреоидной, липидотранспортной и иммунной систем у здоровых мужчин / О.М. Зуева, Ю.И. Малахова // Омск. науч. вестн. Сер. Ресурсы Земли. Человек. – 2012. – № 2 (114). – С. 113-116.
5. Клиническое и диагностическое значение уровня неоптерина у больных с ишемической болезнью сердца / Л.В. Доржиева, Д.Х. Кушхова, О.В. Орлова [та ін.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2007. – № 5. – С. 88-89.
6. Копица М.П. Запалення та атерогенезу. Прогностичне значення маркера судинного запалення ліпоротеїн-асоційованої фосфоліпази А2 при гострому коронарному синдромі / М.П. Копица, Я.В. Гільова, Н.В. Біла // Вісн. Харків. нац. ун-та ім. В.Н. Каразіна. – 2012. – № 998. – С. 65-71.
7. Кравченко В.І. Динаміка захворюваності на патологію щитоподібної залози в Україні / В.І. Кравченко, С.В. Постол // Междунар. эндокринолог. ж. – 2011. – № 3 (35). – С. 56-59.
8. Марушко Т.В. Роль про- і протизапальних цитокінів у розвитку запального процесу при ювенільному ревматоїдному артриті / Т.В. Марушко, В.В. Бережної, Т.И. Гавриленко [та ін.] // Укр. ревматол. ж. – 2006. – № 23 (1). – С. 33-36.
9. Мітченко О.І. Оптимізація лікування дисліпідемій та порушень вуглеводного обміну у хворих з метаболічним синдромом та дисфункцією щитоподібної залози / О.І. Мітченко, А.О. Логвиненко, В.Ю. Романов // Укр. кардіол. ж. – 2010. – № 1. – С. 73-80.
10. Неспецифические маркеры воспаления в прогнозировании течения ишемической болезни сердца / Ф.Н. Палеев, И.С. Абудеева, О.В. Москалец [и др.] // Кардиология. – 2009. – № 9. – С. 59-65.
11. Роль дисфункции эндотелия в генезе сердечно-сосудистых заболеваний / В.Н. Ельский, Н.Т. Ватулин,

- Н.В. Калинин [та ін.] // Ж. АМН України. – 2008. – Т. 14, № 1. – С. 5-62.
12. Роль неоптерина в прогнозировании сердечной недостаточности у больных, перенесших инфаркт миокарда / Н.П. Копица, Е.И. Литвин, О.В. Петюнина [и др.] // Укр. терапевт. ж. – 2006. – №4. – С. 19-22.
13. Руженцова У.Ю. Взаимосвязь между симпатической нервной системой и эндотелином-1 в капиллярном кровотоке у больных ишемической болезнью сердца - значение GNB3 C825T полиморфизма / У.Ю. Руженцова // Леч. врач. – 2008. – № 1. – С. 87-92.
14. Свиридов А.Е. Неоптерин и его восстановленные формы: биологическая роль и участие в клеточном иммунитете / Е.А. Свиридов, Т.А. Телегина // Усп. биол. химии. – 2005. – Т. 45. – С. 355-390.
15. A crucial role for TNF- α in mediating neutrophil influx induced by endogenously generated or exogenous chemokines, KC/CXCL1 and LIX/CXCL5. / S.M. Vieira, H.P. Lemos, R. Grespan [et al.] // Br. J. Pharmacol. – 2009. – Vol. 158 (3). – P. 779-789.
16. Calabro P. C-reactive protein and the risk of atherosclerosis events / P.Calabro, E. Golia, T.H. Yeh // Seminars in immunopathology. – 2009. – Vol. 31. – P. 79-94.
17. C-reactive protein induces phosphorylation of insulin receptor substrate-1 Ser (307) and Ser (612) in L6 myocytes, thereby impairing the insulin signalling pathway that promotes glucose transport / C.D. Alessandris, R. Lauro, I. Presta [et al.] // Diabetologia. – 2007. – Vol. 50, № 4. – P. 840-849.
18. C-reactive protein levels and coronary artery disease incidence and mortality in apparently healthy men and women: the EPIC-Norfolk prospective population study 1993-2003 / S.M. Boekholdt, C.E. Hack, M.S. Sandhu [et al.] // Atherosclerosis. – 2006. – Vol. 187. – P. 415-422.
19. Endothelial dysfunction, inflammation, and apoptosis in diabetes mellitus / A.M. Inge Oeover, H.G. Raterman, M.T. Nurmohamed [et al.] // Mediators Inflamm. – 2010. – № 15. – P. 79-93.
20. European Cardiovascular Disease in Europe: epidemiological update [Електронний ресурс] / M. Nichols, N. Townsend, P. Scarborough [et al.] // European Heart J. – 2013. – Vol. 34. – P. 3028-3034. – Mode of access: <http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/eh356>.
21. Heron M. Death: Leading Causes for 2009 / M. Heron // National Vital Statistics Reports. – 2012. – Vol. 61, № 7. – P. 3-96.
22. Hueston W.J. Serum biomarkers for cardiovascular inflammation in subclinical hypothyroidism / W.J. Hueston, D.E. King, M.E. Geesey // Clin. Endocrinol. (Oxf). – 2005. – Vol. 63. – P. 582-587.
23. Lourenco P. Higher C-reactive protein predicts worse prognosis in acute heart failure only in noninfected patients / P. Lourenco, J. P.Araujo, C. Paulo // Clin. Cardiol. – 2010. – Vol. 33 (11). – P. 708- 714.
24. Nada S. Effect of moderate-intensity exercise on plasma c-reactive protein and aortic endothelial function in type 2 diabetic mice. [електронний ресурс] / S. Nada, M. Khazaei, I. Laher // Mediators Inflamm. – 2010. – Mode of access: <http://dx.doi.org/10.1155/2010/149678>.
25. Neopterin is associated with plaque inflammation and destabilization in human coronary atherosclerotic lesions / T. Adachi, T. Naruco, A. Itoh [et al.] // Heart. – 2007. – Vol. 93. – P. 1537-1541.
26. Nystrom T. Persistent endothelial dysfunction is related to elevated C-reactive protein levels in type II diabetic patients after acute myocardial infarction / T. Nystrom, A. Nygren, A. Sjöholm // Clin. Science. – 2005. – Vol. 12. – P. 121-128.
27. Ridker P.M. Inflammation, C-reactive protein, and atherothrombosis / P.M. Ridker, J.D. Silvertown // J. of Periodontology. – 2008. – Vol. 79. – P. 1544-1551.
28. Saenger A.K. The use of biomarkers for the evaluation and treatment of patients with acute coronary syndromes /

- A.K. Saenger, A.S. Jaffe // *Med. Clin. North. Am.* – 2007. – Vol. 91. – P. 657-681.
29. Scirica B.M. Is C-reactive protein an innocent bystander or proatherogenic culprit? The verdict is still out / B.M. Scirica, D.A. Morrow // *Circulation.* – 2006. – Vol. 113. – P. 2128-2134.
30. Silva D. High-sensitivity C-reactive protein as a biomarker of risk in coronary artery disease / D. Silva, A.P. de Lacerda // *Revista Portuguesa de Cardiologia.* – 2012. – Vol. 31 (11). – P. 733-745.
31. Subclinical hypothyroidism may be associated with elevated high-sensitive C-reactive protein (low grade inflammation) and fasting hyperinsulinemia / A. Tuzcu, M. Bahceci, D. Gokalp [et al.] // *Endocr J.* – 2005. – Vol. 52. – P. 89-94.
32. Subclinical thyroid dysfunction and cardiovascular outcomes among prospective cohort studies / B. Gencer, T.H. Collet, V. Virgini [et al.] // *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets.* – 2013. – Vol. 13 (1). – P. 4-12.
33. Taddei S. Impaired endothelium-dependent vasodilatation in subclinical hypothyroidism: beneficial effect of levothyroxine therapy / S. Taddei, N. Caraccio, A. Virdis [et al.] // *J Clin Endocrinol Metab.* – 2003. – Vol. 88. – P. 3731-3737.
34. Taddei S. New evidence for endothelial protection. / S. Taddei // *Medicographia.* – 2012. – № 34. – P. 17-24.
35. Valgimigli M. Tirofiban and sirolimus-eluting stent vs abciximab and bare-metal stent for acute myocardial infarction: a randomized trial / M. Valgimigli // *JAMA.* – 2005. – Vol. 293 (17). – P. 2109-2117.

КЛИНИКО-ПАТОГЕНЕТИЧЕСКАЯ РОЛЬ ИММУНОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ НАРУШЕНИЙ И ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ У БОЛЬНЫХ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА, КОМОРБИДНОЙ С ГИПОТИРЕОЗОМ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

Н.С. Михайловская, Т.В. Олейник, Я.М. Михайловский

Резюме. Представлены современные научные данные о клинико-патогенетической роли маркеров иммунного воспаления и эндотелиальной дисфункции у больных ишемической болезнью сердца, коморбидной с гипотиреозом. Обсуждаются перспективы использования С-реактивного протеина, фактора некроза опухоли- α , неоптерина, эндотелина как индикаторов риска возникновения кардиоваскулярных событий при ишемической болезни сердца у пациентов с гипотиреозом в клинической практике.

Ключевые слова: стабильная стенокардия напряжения, гипотиреоз, клиническое течение, иммунновоспалительные нарушения, эндотелиальная дисфункция.

CLINICAL AND PATHOGENETIC ROLE OF IMMUNOINFLAMMATORY DISORDERS AND ENDOTHELIAL DYSFUNCTION IN PATIENTS WITH ISCHEMIC HEART DISEASE COMORBID WITH HYPOTHYROIDISM (REFERENCE REVIEW)

N.S. Mykhailovska, T.V. Oliinyk, Y.M. Mykhailovskyi

Abstract. The paper presents some current scientific evidence on clinical and pathogenetic role of immune markers of inflammation and endothelial dysfunction in patients with coronary heart disease, comorbid with hypothyroidism. The prospects of using C-reactive protein, tumor necrosis factor- α , neopterin, endothelin as indicators of risk of cardiovascular events in coronary artery disease in patients with hypothyroidism in clinical practice are discussed.

Key words: angina pectoris, hypothyroidism, clinical course, immunoinflammatory disorders, endothelial dysfunction.

State Medical University (Zaporizhia)

Рецензент – проф. Л.П. Сидорчук

Buk. Med. Herald. – 2015. – Vol. 19, № 1 (73). – P. 227-231

Надійшла до редакції 15.12.2014 року