

Державна установа «Національний інститут терапії імені Л.Т. Малої
Національної академії медичних наук України»
Харківський національний медичний університет
Міністерство охорони здоров'я України

Кваліфікаційна наукова
праця на правах рукопису

Пивовар Сергій Миколайович

УДК 616.12-008.46-037-085:616-005.4:616.43/45

ДИСЕРТАЦІЯ

Оптимізація прогнозування перебігу та ефективності лікування серцевої
недостатності у хворих на ішемічну хворобу серця з супутньою
тиреоїдною патологією

14.01.02 – внутрішні хвороби

Подається на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук

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

_____ С. М. Пивовар

Науковий консультант:

доктор медичних наук, старший науковий співробітник

Рудик Юрій Степанович

м. Харків – 2020

АНОТАЦІЯ

Пивовар С.М. Оптимізація прогнозування перебігу та ефективності лікування серцевої недостатності у хворих на ішемічну хворобу серця з супутньою тиреоїдною патологією. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю 14.01.02 – внутрішні хвороби. – Державна установа «Національний інститут терапії імені Л.Т. Малої НАМН України», Харків.

Захист дисертації відбудеться у Харківському національному медичному університеті МОЗ України, Харків, 2020.

Актуальність проблеми оптимізації прогнозування перебігу серцевої недостатності (СН) та підвищення ефективності лікування у хворих на ішемічну хворобу серця (ІХС) із супутньою тиреоїдною патологією (ТП), визначається великою поширеністю як самої СН, так і захворювань щитоподібної залози (ЩЗ) в Україні та світі. Зміни гормонального та цитокінового профілю є основними факторами, що впливають на прогресування патології серця, опосередковують реакції на застосування β -адреноблокаторів (β -АБ), за даних умов і, як наслідок, несприятливий прогноз. Із накопиченням знань про формування змін, притаманних СН та патології ЩЗ, стає більш очевидним, що мінливість патологічних ознак у окремих індивідуумів великою мірою залежить від генетичної основи. З урахуванням науково обґрунтованих механізмів генетичного та гормонального контролю схильності до серцево-судинних захворювань, вирішення цієї проблеми, ймовірно, лежить у площині вивчення взаємозв'язків цих факторів, що дозволить досягти підвищення якості прогнозування перебігу СН та оптимізації існуючих схем лікування з урахуванням фармакогенетичного та гормонального профілів.

У зв'язку з вищезазначеним окреслено мету дослідження: удосконалення прогнозування перебігу та оптимізація лікування серцевої недостатності у хворих на ішемічну хворобу серця у поєднанні з тиреоїдною патологією на підставі вивчення гормональних та генетичних факторів.

Відповідно до мети та завдань дослідження проведено комплексне обстеження 381 хворого із СН, що виникла на фоні ІХС, післяінфарктного кардіосклерозу. Усі хворі в період включення до дослідження знаходилися на лікуванні у кардіологічних відділеннях ДУ «Національний інститут терапії ім. Л.Т. Малої НАМН України». Медіана віку хворих становила 58,00 [54,00 – 67,00] років. Серед них, 261 (68,50 %) хворий – чоловічої статі. До контрольної групи увійшло 55 практично здорових осіб, котрі співпадають за розподілом статі та віку з хворими із СН.

За дизайном дослідження хворі з СН, були розподілені на дві групи: до основної увійшли пацієнти з СН та супутньою тиреоїдною патологією ($n = 218$) (92 хворих із нетоксичним зобом та 126 пацієнтів із автоімунним тиреоїдитом); до групи порівняння – 163 хворих з СН без тиреоїдної патології. Групи були співставні за віком. Серед пацієнтів із СН та коморбідною тиреоїдною патологією, порівняно з хворими без зазначеної коморбідності, був більшим відсоток жінок, ніж чоловіків (відповідно 42,7 % проти 16,6 %, при $p = 0,001$).

Верифікацію діагнозів ІХС, СН та тиреоїдної патології (нетоксичний зоб та автоімунної патології) проводили відповідно до чинних критеріїв. Пацієнтам основної групи та групи порівняння було проведено комплексне клінічне обстеження (згідно з наказом МОЗ України № 436 від 03.07.2006 (зі змінами і доповненнями, внесеними наказом Міністерства охорони здоров'я України від 24 травня 2012 року № 384) «Про затвердження клінічних протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю «Кардіологія»; № 152 від 02.03.2016 «Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги «Стабільна ішемічна хвороба серця»); № 356 від 22.05.2009 «Про затвердження протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю "Ендокринологія"» та з урахуванням рекомендацій Європейського товариства кардіологів (2016) й Асоціації кардіологів України та Української асоціації фахівців із серцевої недостатності (2017) з діагностики та лікування СН; рекомендацій Американської тиреоїдної асоціації: «Настанова з діагностики та лікування дорослих із вузлами щитоподібної залози та з дифере-

нційованим раком щитоподібної залози» (2015) та «Ведення хворих з гіпотиреозом» (2014), «Ведення хворих з тиреоїдитами» (2018); рекомендації Європейської тиреоїдної асоціації «Діагностика та лікування ендемічного субклінічного гіпотиреозу» (2015)). Виконували антропометричне дослідження – за даними зросту та маси тіла, розраховували індекс маси тіла (ІМТ). Проводили клінічний аналіз крові, визначали біохімічні показники ліпідного обміну (рівні загального холестерину, тригліцеридів, холестерину ліпопротеїдів високої, низької та дуже низької щільності). Здійснювали імуноферментні дослідження: визначали концентрацію тиреотропного гормону (ТТГ), вільного трийодтироніну (T_{3v}), вільного тетрайодтироніну (T_{4v}), зворотного (реверсивного) трийодтироніну (T_{3r}), N-термінального фрагменту попередника мозкового натрійуретичного пептиду (NT-proBNP), фактора некрозу пухлин- α (ФНП- α), інтерлейкінів (ІЛ), зокрема ІЛ-1 β , ІЛ-4, ІЛ-6; також визначали титри антитіл до тиреоїдної пероксидази та тиреоглобуліну. Проводили генетичні дослідження шляхом використання методу полімеразної ланцюгової реакції, які включали визначення алельних поліморфізмів генів β_1 -адренорецепторів (β_1 -АР) (rs1801253; с.1165G>C; р.Gly389Arg) та (rs1801252; с.145A>G; р.Ser49Gly), β_2 -адренорецепторів (β_2 -АР) (rs1042714; с.79C>G; р.Gln27Glu) та гена β_3 -субдиниці G-протеїну (GN β_3) (rs5443; с.825C>T; р.Ser275). Використовували інструментальні методи обстежень (електро- та ехокардіографія, ультразвукове дослідження ЩЗ). Спостереження за хворими проводили протягом двох років, враховуючи частоту повторної госпіталізації (ПГ) з приводу декомпенсації СН, смертність та досягнення комбінованої кінцевої точки (ККТ), як поєднання ПГ та смерті. Виконано статистичну обробку даних.

Наукова новизна полягає у розробці концепції прогнозування перебігу СН у хворих з ішемічною хворобою серця та супутньою тиреоїдною патологією (на підставі оптимізації діагностики синдрому низького трийодтироніну (СНТ $_3$), урахування клінічних, генетичних факторів) та в удосконаленні схеми титрування дози бісопрололу.

Уперше обґрунтовано доцільність виділення перебігу серцевої недостат-

ності з синдромом низького трийодтироніну як окремого класифікаційного варіанта з урахуванням: значущого впливу наявності зазначеного синдрому на перебіг серцевої недостатності; спільних генетичних факторів, асоційованих зі зростанням ризику несприятливого перебігу патології серця та розвитку синдрому низького трийодтироніну (алель G поліморфізму Gln27Glu гена β_2 -адренорецепторів); нівелювання ефекту бісопрололу у міру збільшення його дози, якщо вона перевищує 5 мг, у хворих даної категорії.

Уперше встановлено, що СН у хворих на ІХС із супутньою ТП має більш важкий перебіг, що зумовлено великою частотою СНТ₃ у цих пацієнтів. Частота СНТ₃ серед хворих з СН складає 7,3 %, при поєднанні СН з ТП – 38,4 %. Ризик повторної госпіталізації хворих із СН, за даними ROC-аналізу вірогідно збільшується при рівні $T_{3в} \leq 2,07$ пмоль/л. Хворі з СНТ₃ мають більш важкий перебіг СН: більший відсоток пацієнтів із IV функціональний клас, вищий рівень NT-proBNP; виразніша дилатація порожнини лівого шлуночка та зниження систолічної функції міокарда, порушення його розслаблення; вищий ризик ПГ та ККТ.

Продовжено вивчення асоціацій поліморфізмів генів системи β -адренорецепції з перебігом СН та ефективністю застосування β -адреноблокаторів. Продемонстровано, що носійство алелі A поліморфізму Ser49Gly гена β_1 -АР веде до зниження ризику досягнення ККТ. Тоді як, носійство алелі G поліморфізму Gln27Glu гена β_2 -АР підвищує ризик ККТ. Пацієнти з СН та з генотипом G/C поліморфізму Gly389Arg гена β_1 -АР мають нижчий ризик фібриляції передсердь. Призначення бісопрололу в дозі > 5 мг призводить до зменшення ризику ККТ за наявності генотипу G/A поліморфізму Ser49Gly гена β_1 -АР. Застосування бісопрололу в цій дозі також веде до зменшення ризику повторної госпіталізації (ПГ) та ККТ за наявності гомозиготного генотипу (C/C) поліморфізму Gln27Glu гена β_2 -АР.

Уперше продемонстровано зв'язок поліморфізмів генів системи β -адренорецепції з ризиком розвитку СНТ₃ у хворих із СН. Так, імовірність вказаного синдрому зростає при гомозиготному G/G генотипі поліморфізму

Gln27Glu гена β_2 -АР та за наявності С/Т поліморфізму Ser275 гена GN β_3 . Генотип С/С поліморфізму Gln27Glu гена β_2 -АР асоційований зі зниженням ризику СНТ₃.

Уперше виявлено, що ризик підвищення рівнів ФНП- α та ІЛ-1 β зростає за наявності гетерозиготного поліморфізму Ser49Gly (с,145А>G) гена β_1 -АР та гомозиготного (С / С) поліморфізму Ser275 гена GN β_3 .

На основі багатфакторного регресійного аналізу пропорційних ризиків Кокса вперше виділено фактори, що зумовлюють несприятливий перебіг СН у хворих із супутньою тиреоїдною патологією. Описано прогностичну модель оцінки ймовірності повторної госпіталізації цих хворих.

Одержало подальшого вдосконалення вивчення ефективності бісопрололу при СН у хворих із різною коморбідністю. Так, застосування зазначеного препарату у хворих із СН та ТП не має дозозалежного позитивного впливу. Застосування β -адреноблокатора у хворих із ТП, але без СНТ₃, призводить до вірогідного зниження ризику ПГ та ККТ. Частота ПГ у групі хворих із СН без СНТ₃ є вищою при застосування бісопрололу у дозі $\leq 5,0$ мг, порівняно з більшою дозою. У хворих із СН зі зниженою фракцією викиду лівого шлуночка із супутнім СНТ₃ при титруванні дози бісопрололу > 5 мг у динаміці спостереження відмічено зростання ризику ПГ, зменшення сироваткового рівня Т₃ та підвищення Т₄, зменшення величини співвідношення Т_{3в} / Т_{4в}; збільшення розмірів порожнини серця.

Доведено, що застосування левотироксину у хворих з СН на фоні ІХС із супутньою ТП має дозозалежний позитивний вплив на величину фракції викиду лівого шлуночка та на перебіг серцевої недостатності. Максимальна фракція викиду лівого шлуночка спостерігається у хворих, що приймали препарат у дозі $> 1,2$ мкг/кг. Застосування препарату у дозі $> 0,53$ мкг/кг призводить до вірогідного зниження частоти повторної госпіталізації протягом 2 років у зв'язку з декомпенсацією патології.

Встановлено, що з метою оптимізації прогнозування перебігу СН у хворих із ІХС та супутньою ТП доцільно розраховувати коефіцієнт відношення ризиків

(BP) за рівнянням прогностичної моделі оцінки ймовірності ПГ. Ризик несприятливого перебігу зростає при величині $BP > 0,043$.

Розроблено спосіб діагностики СНТ₃ у хворих із СН. Доведено, що при верифікації даного стану доцільним є використання сироваткового рівня $T_{3в} \leq 2,07$ пмоль/л. Це підвищує прогностичну цінність діагностики синдрому.

Оптимізовано схему титрування дози бісопрололу у хворих із СН та супутньою ТП: перед призначенням препарату доцільним є виключення наявності СНТ₃. У разі діагностики синдрому не слід титрувати дозу препарату > 5 мг та термін досягнення 5 мг повинен бути більшим 63 днів.

Розроблено спосіб прогнозування перебігу СН у хворих на ІХС за генетичними чинниками, згідно з яким доцільним є визначення поліморфізмів генів системи β -адренорецепції.

З метою покращення прогнозу у хворих із СН на фоні ІХС та супутнім автоімунним тиреоїдитом з розвитком гіпотиреозу можливе тривале застосування левотироксину у дозі $> 0,53$ мкг/кг.

Ключові слова: серцева недостатність, нетоксичний зоб, автоімунний тиреоїдит, синдром низького трийодтироніну, прогнозування, перебіг, бісопролол, β -адренорецептори, гени, поліморфізм.

ANNOTATION

Pyvovar S.M. Optimisation of prognosis of the clinical outcome and effectiveness of heart failure treatment in patients with coronary artery disease with concomitant thyroid pathology. – The qualifying thesis as a manuscript.

Thesis for a scientific degree of Doctor of Medical Science in specialty 14.01.02 – Internal Medicine. – Government Institution “L.T. Malaya Therapy National Institute of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine”, Ukraine, Kharkiv.

Dissertation defense will take place in Kharkiv National Medical University of The Ministry of the Public Health of Ukraine, Kharkiv 2020.

The topicality of the problem of optimising the prognosis of the heart failure (HF) clinical outcome and improving the effectiveness of treatment in patients with coronary artery disease (CAD) with concomitant thyroid pathology (TP) is determined by the high spread of both HF and thyroid disease (TD) in Ukraine and in the world. The changes in hormonal and cytokine balance are the main factors that influence heart pathology progression, mediate the response to β -adrenoblockers (β -AB) treatment under these conditions and, as a consequence, an unfavourable longtime clinical outcome. With the accumulation of knowledge about the formation of changes related to HF and the thyroid pathologies, it is becoming more obvious that variability of pathological features in individuals largely depends on the genetic basis. Taking into consideration the scientifically based mechanisms of genetic and hormonal control of susceptibility to cardiovascular disease, the solution to this problem probably lies in the study of the relationships between these factors, which will help to increase the quality of predicting the clinical outcome of HF and optimize the existing treatment regimens taking into account pharmacogenetic and hormonal profiles.

In connection with the above, the aim of the study is to improve the prognosis of the clinical outcome and optimize the treatment of heart failure in patients with coronary artery disease in combination with thyroid pathology on the basis of hormonal and genetic parameters study.

In accordance with the aim and objectives of the study, a comprehensive examination was carried out. It involved 381 patients with HF, which developed on the background of coronary artery disease and post-infarction atherosclerosis. In the study period, all the patients underwent treatment in cardiology departments of the Government Institution “L.T. Malaya Therapy National Institute of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine”. The median age of patients was 58.00 [54.00 – 67.00] years. Among those 261 (68.50%) patients were male. The control group included 55 practically healthy individuals who matched the sex and age distribution with patients with HF.

According to the study design, patients with HF were divided into two groups: the main group consisted of patients with HF and concomitant thyroid disease

(n = 218) (92 patients with diffuses nontoxic goiter (NG) and 126 patients with autoimmune thyroiditis (AIT)); the comparison group included 163 patients with HF without thyroid pathology. The groups were matched by age. The group of patients with HF with concomitant thyroid pathology, compared to patients without TP, included a higher percentage of women than men (42.7% versus 16.6%, respectively, at $p = 0.001$).

The diagnoses of coronary artery disease, HF and thyroid disease (nontoxic goiter and autoimmune thyroiditis) were verified in accordance with the valid criteria. Patients of the main and the comparison group were subjected to a comprehensive clinical examination (in accordance with the order of the Ministry of Healthcare of Ukraine No. 436 of 03.07.2006 (as amended by the order of the Ministry of Healthcare of Ukraine of 24.05.2012 No. 384) "On approval of clinical protocols of providing medical care in "Cardiology" specialty; № 152 dated from 02.03.2016 "Unified clinical protocol of primary, secondary (specialized) and tertiary (highly specialized) medical care "Stable coronary artery disease"); No. 356 of 22.05.2009 "On approval of protocols for the provision of medical care in the specialty "Endocrinology" and taking into account the European Society of Cardiology (2016) and the Ukrainian Society of Cardiologists and Ukrainian Association of Heart Failure Specialists (2017) guidelines for diagnosis and treatment of heart failure; Guidelines of the American Thyroid Association: "Guidelines for the diagnosis and treatment of adults with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer" (2015) and "The clinical management of patients with hypothyroidism" (2013 and 2017), "The clinical management of patients with thyroiditis" (2018); Guidelines of the European Thyroid Association "Diagnosis and treatment of endogenous subclinical hypothyroidism" (2015)).

Anthropometric examination was carried out: taking into account height and weight, body mass index (BMI) was calculated. Clinical blood test was carried out, biochemical investigation (indicators of lipid metabolism: levels of total cholesterol, triglycerides, cholesterol, lipoprotein high, low and very high density) were performed. Enzyme-linked immunosorbent assay was conducted: levels of free triiodothyronine (T_{3f}), free tetraiodothyronine (T_{4f}), reversible triiodothyronine (T_{3r}),

N-terminal fragment of the brain natriuretic peptide precursor (NT-proBNP), tumor necrosis factor- α , interleukins (IL) IL-1 β , IL-4, IL-6, as well as thyroid peroxidase and thyroglobulin antibody titers were evaluated. Genetic studies were conducted by using polymerase chain reaction method, which included determination of allelic polymorphisms of β_1 -adrenoreceptor (β_1 -AR) genes (rs1801253, p.Ser49Gly; c.1165G>C; p.Gly389Arg); and (rs1801252; c.145A>G; p.Ser49Gly), β_2 -AR (rs1042714; c.79C>G; p.Gln27Glu) and the G-protein subunit gene (GN β_3) (rs5443; c.825C>T; p.Ser275). Instrumental (electro- and echocardiography, ultrasound of thyroid gland) methods were used. Patients were observed for two years, taking into account the frequency of re-hospitalisation (RH) due to HF decompensation, mortality, and reaching the combined endpoint (CE) as a combination of RH and death. Statistical data was processed.

The scientific novelty is in the development of the concept of predicting the HF clinical outcome in patients with coronary artery disease with comorbid thyroid pathology (based on optimization of diagnosis of “low triiodothyronine” syndrome (LT₃S), taking into account clinical, genetic profile) and optimisation of the dose titration scheme of bisoprolol.

For the first time the expediency of distinguishing heart failure with “low triiodothyronine” syndrome as a separate classification option has been substantiated, taking into account the following: the significant effect of “low triiodothyronine” syndrome on the clinical outcome of HF; common genetic factors associated with an increased risk of adverse cardiac pathology and development of “low triiodothyronine” syndrome; neutralising the effect from bisoprolol with its dosage increase to more than 5 mg in patients of this category.

For the first time, it has been found out that HF in patients with coronary artery disease with concomitant TP has a more severe clinical outcome, due to the high frequency of LT₃S in these patients. The frequency of LT₃S among patients with HF is 7.3%, but if HF is combined with TP, it constitutes 38.4%. The risk of re-hospitalization of patients with HF, according to ROC-analysis, certainly increases at the level of $T_{3f} \leq 2.07$ pmol / l. Patients with LT₃S have a more severe clinical out-

come of heart failure: a higher percentage of patients with functional class IV, higher levels of NT-proBNP; more pronounced dilatation of the left ventricular cavity and decreased systolic function of the myocardium, violation of its relaxation; higher risk of RH and CE.

The study of associations of β -adrenoreceptor system gene polymorphisms with the clinical outcome of HF and the effectiveness of β -adrenoblockers has been continued. It has been demonstrated that carrier state of the A allele of the Ser49Gly (c.145A > G) polymorphism of the β_1 -AR gene leads to a decrease in CE. At the same time, the carrier state of the G allele of the Gln27Glu (c.79C > G) polymorphism of the β_2 -AR gene increases the risk of CE. Patients with HF and with the G/C genotype of the Gly389Arg polymorphism of the β_1 -AR gene have a lower risk of atrial fibrillation.

Administration of bisoprolol at a dose of > 5 mg leads to a reduction of the risk of the combined endpoint, provided the G/A genotype of the Ser49Gly (c.145A > G) polymorphism of the β_1 -AR gene is present. The use of bisoprolol at this dose also reduces the risk of re-hospitalisation and combined endpoint, provided the homozygous genotype (C/C) of the Gln27Glu (c.79C > G) polymorphism of the β_2 -AR gene is present.

It is the first time when the connection of polymorphisms of genes of the β -adrenoreceptor system with the risk of LT₃S development in patients with HF has been demonstrated. Thus, the probability of the syndrome increases with the homozygous G/G genotype of the Gln27Glu polymorphism of the β_2 -AR gene and in the presence of the C/T polymorphism of the Ser β 75 GN β_3 gene. The genotype C/G of the Gln27Glu polymorphism of the β_2 -AR gene is associated with a decreased risk of LT₃S.

For the first time it has been found out that the risk of elevated levels of TNF- α and IL-1 β increases in the presence of the heterozygous Ser49Gly (c, 145A > G) polymorphism of the β_1 -AR gene and the homozygous (C/C) polymorphism of the Ser375 gene of the β_3 subunit of the G protein.

On the basis of multivariate regression analysis of Cox proportional hazards,

factors causing the unfavourable clinical outcome of HF in patients with concomitant thyroid pathology have been identified for the first time. A prognostic model for estimating the probability of re-hospitalization of these patients has been described.

The study of the effectiveness of bisoprolol in heart failure in patients with different comorbidities has been further improved. Thus, the use of bisoprolol in patients with HF in combination with TP has no dose-dependent positive effect. The use of bisoprolol in patients with TP but without LT₃S leads to a possible reduction of the risk of re-hospitalization and combined endpoint. The re-hospitalisation frequency in the group of patients with HF without LT₃S is higher at a dose of bisoprolol ≤ 5.0 mg, compared to higher doses. In patients with HF with decreased left ventricular ejection fraction with concomitant LT₃S an increased risk of re-hospitalization, a decrease in serum T_{3f} level, an increase in T_{4f} level, a decrease in the T_{3f} / T_{4f} ratio as well as enlargement of heart cavities were observed, when titration of bisoprolol dose > 5 mg occurred.

It has been proved that the use of levothyroxine in patients with HF on the background of coronary artery disease with concomitant TP has a dose-dependent positive effect on the left ventricular ejection fraction and on the clinical outcome of the heart pathology. The maximum left ventricular ejection fraction is observed in patients who received the drug at a dose of > 1.2 $\mu\text{g} / \text{kg}$. Administration of the drug at a dose of > 0.53 $\mu\text{g} / \text{kg}$ leads to a possible reduction of re-hospitalization rate within 2 years due to decompensation of the pathology.

It has been found out that in order to optimize the prognosis of HF in patients with coronary artery disease and concomitant TP, it is advisable to calculate the hazard risk (HR) by the equation of the prognostic model for the assessment of re-hospitalization probability. The risk of adverse clinical outcome increases with $\text{HR} > 0.043$.

A method for the diagnosis of LT₃S in patients with HF has been developed. It has been proved that for verification of this syndrome it is expedient to use values of serum T_{3f} level ≤ 2.07 pmol / l. It increases the predictive value of this syndrome.

The bisoprolol dose titration scheme in patients with HF and concomitant TP

has been optimized: before the administration of bisoprolol, it is advisable to exclude the presence of LT₃S. If this syndrome is diagnosed, a dose of bisoprolol > 5 mg should not be titrated, and the time to reach 5 mg dosage should exceed 63 days.

A method for predicting the clinical outcome of HF in patients with coronary artery disease by genetic factors has been developed, according to which it is expedient to determine the polymorphisms of β -adreno-receptors genes.

In order to improve the prognosis for patients with HF on the background of coronary artery disease and concomitant autoimmune thyroiditis with development of hypothyroidism, a long-term use of levothyroxine at a dose > 0.53 μ g/kg may be appropriate.

Key words: heart failure, nontoxic goiter, autoimmune thyroiditis, low triiodothyronine syndrome, prognosis, longtime clinical outcome, bisoprolol, β -adreno-receptors, genes, polymorphism.

Перелік публікацій здобувача:

Наукові праці, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації:

1. Пивовар С.Н., Рудык Ю.С., Высоцкая Е.В., Страшненко А.Н. Модель развития фибрилляции предсердий при сердечной недостаточности. *Український терапевтичний журнал*. 2014;1:42-45. (Здобувачем проведено відбір хворих, статистичне опрацювання та аналіз отриманих результатів, написано статтю, підготовлено її до друку).
2. Пивовар С.Н., Рудык Ю.С., Попович А.С., Высоцкая Е.В., Страшненко А.Н. Поліморфізм С825Т (rs5443) гена β_3 -субодиниці G-протеїну та перебіг серцевої недостатності. *Український терапевтичний журнал*. 2016;2:46-52. (Здобувачем проведено відбір хворих, статистичне опрацювання та аналіз отриманих результатів, написано статтю, підготовлено її до друку).
3. Пивовар С.М. Залежність перебігу серцевої недостатності від поліморфізму Gln27Glu гена β_2 -адренорецепторів. *Український терапевтичний журнал*. 2016;3:50-55.
4. Пивовар С.М. Синдром „низького трийодтироніну” та його частота при сер-

- цевій недостатності. *Український терапевтичний журнал*. 2018;1: 46-51.
5. Пивовар С.М. Вплив комбінованих гаплотипів генів β_1 - та β_2 -адренорецепторів на перебіг серцевої недостатності. *Український терапевтичний журнал*. 2018;3-4:48-55.
 6. Пивовар С.М., Рудик Ю.С., Кравченко І.Г., Лозик Т.В. Віддалений прогноз хворих з серцевою недостатністю та поліморфізм Gln27Glu гену β_2 -адренорецепторів. *ScienceRise. Medical Science*. 2018;6(26):4-10. (Здобувачем проведено відбір хворих, статистичне опрацювання та аналіз отриманих результатів, написано статтю, підготовлено її до друку).
 7. Pivovarov S.M., Rudyk Yu.S., Lozyk T.V., Galchinska V.Yu. Polymorphism of C825T (RS5443) G-protein β_3 -subunit gene and the long-term prognosis for patients with heart failure. *World of medicine and biology*. 2019;1(67):88-93. (Здобувачем проведено відбір хворих, статистичне опрацювання та аналіз отриманих результатів, написано статтю, підготовлено її до друку).
 8. Пивовар С.М., Рудик Ю.С., Бондар Т.О., Лозик Т.В. Деякі аспекти впливу поліморфізму гена β_1 -адренорецепторів на перебіг серцевої недостатності. *Журнал Академії медичних наук України*. 2019;25(2):139-48. (Здобувачем проведено відбір хворих, статистичне опрацювання та аналіз отриманих результатів, написано статтю, підготовлено її до друку).
 9. Пивовар С.М., Рудик Ю.С., Лозик Т.В., Гальчинська В.Ю., Ченчик Т.О. Особливості визначення синдрому «низького трийодтироніну» при серцевій недостатності та його вплив на перебіг захворювання. *Запорозький мед. журнал*. 2019;4(4);липень – серпень):437-443. (Здобувачем проведено відбір хворих, статистичне опрацювання та аналіз отриманих результатів, написано статтю, підготовлено її до друку).
 10. Пивовар С.М., Рудик Ю.С., Лозик Т.В., Гальчинська В.Ю., Ченчик Т.О. Синдром «низького трийодтироніна» и течение сердечной недостаточности. *Georgian Medical News*. 2019;4(289):79-85. (Здобувачем проведено відбір хворих, статистичне опрацювання та аналіз отриманих результатів, написано статтю, підготовлено її до друку).

11. Пивовар С.М., Рудик Ю.С., Кротова О.Б. Реверсивний трийодтиронін та серцева недостатність. *Український терапевтичний журнал*. 2019;1:63-69. (Здобувачем проведено відбір хворих, статистичне опрацювання та аналіз отриманих результатів, написано статтю, підготовлено її до друку).
12. Пивовар С.М. Особливості перебігу серцевої недостатності у хворих з нетоксичним зобом: клінічні аспекти. *Український терапевтичний журнал*. 2019;2:33-39.
13. Pyvovar S.M., Rudyk I.S., Kopytsya N.P. Lozyk T.V., Galchinskaya V.Yu., Bondar T.M. The association of polymorphisms of β -adrenergic receptors genes with the low triiodothyronine syndrome in patients with the heart failure. *Pol Med J*. 2019;XLVII(281):170-176. (Здобувачем проведено відбір хворих, статистичне опрацювання та аналіз отриманих результатів, написано статтю, підготовлено її до друку).
14. Пивовар С.М. Модель несприятливого перебігу серцевої недостатності з урахуванням тиреоїдного статусу хворих. *Медицина сьогодні і завтра*. 2019;1(82):23-29.
15. Пивовар С.М., Рудик Ю.С., Лозик Т.В., Гальчінська В.Ю., Бондар Т.М. Поліморфізми генів системи бета-адренорецепції та ризик розвитку фібриляції передсердь у хворих з серцевою недостатністю. *ScienceRise. Medical Science*. 2019;6(33):11-19. (Здобувачем проведено відбір хворих, статистичне опрацювання та аналіз отриманих результатів, написано статтю, підготовлено її до друку).
16. Пивовар С.М., Рудик Ю.С., Лозик Т.В., Гальчінська В.Ю., Бондар Т.М. Асоціація поліморфізмів генів бета-адренорецепції з перебігом серцевої недостатності. *Український терапевтичний журнал*. 2019;4:97-105. (Здобувачем проведено відбір хворих, статистичне опрацювання та аналіз отриманих результатів, написано статтю, підготовлено її до друку).
17. Пивовар С.М., Рудик Ю.С., Исаева А.С., Лозик Т.В., Гальчинська В.Ю., Бондар Т.М. Эффективность применения бисопрола у больных с сердечной недостаточностью, с учетом полиморфизмов генов β_1 - и β_2 -адренорецепторов.

- Georgian Medical News*. 2019;10(295):76-84. (Здобувачем проведено відбір хворих, статистичне опрацювання та аналіз отриманих результатів, написано статтю, підготовлено її до друку).
18. Пивовар С.М., Рудик Ю.С., Лозик Т.В., Гальчінська В.Ю., Ченчик Т.О. Прогнозування перебігу серцевої недостатності у хворих з нетоксичним зобом з урахуванням функції щитоподібної залози. *ScienceRise. Medical Science*. 2020;1(34):4-9. (Здобувачем проведено відбір хворих, статистичне опрацювання та аналіз отриманих результатів, написано статтю, підготовлено її до друку).
 19. Pyvovar S.M., Rudyk I.S., Lozyk T.V., Galchinskaya V.Yu., Bondar T.M. Association of β -adrenoreception system gene polymorphisms and non-toxic goiter in patients with heart failure. *Проблеми екології та медицини*. 2019;5-6(23):30-35. (Здобувачем проведено відбір хворих, статистичне опрацювання та аналіз отриманих результатів, написано статтю, підготовлено її до друку).
 20. Пивовар С.М., Рудик Ю.С., Лозик Т.В., Гальчінська В.Ю., Ченчик Т.О. Вплив β -адреноблокаторів на перебіг серцевої недостатності у хворих з нетоксичним зобом. *Вісник проблем біології і медицини*. 2019;4(1);(153):142-148. (Здобувачем проведено відбір хворих, статистичне опрацювання та аналіз отриманих результатів, написано статтю, підготовлено її до друку).
 21. Pyvovar S.M., Rudyk I.S., Lozyk T.V., Galchinskaya V.Yu., Radziejowska M., Radziejowski P. The effect of liothyronine on the course of heart failure in patients with non-toxic goiter. *Проблеми ендокринної патології*. 2020;1(71):58-64. (Здобувачем проведено відбір хворих, статистичне опрацювання та аналіз отриманих результатів, написано статтю, підготовлено її до друку).
 22. Пивовар С.М., Рудик Ю.С., Лозик Т.В., Гальчінська В.Ю., Бондар Т.М. Поліморфізм генів системи бета-адренорецепції та вплив лівотироксину на перебіг серцевої недостатності у хворих з нетоксичним зобом. *Вісник проблем біології і медицини*. 2020;4(2);(154):181-188. (Здобувачем проведено відбір хворих, статистичне опрацювання та аналіз отриманих результатів, написано статтю, підготовлено її до друку).

23. Пивовар С.М., Рудик Ю.С., Лозик Т.В., Кротова О.Б., Гальчінська В.Ю., Бондар Т.М. Асоціація поліморфізмів генів системи β -адренорецепції та рівнів інтерлейкінів у хворих з серцевою недостатністю та нетоксичним зобом. *Український терапевтичний журнал*. 2020;1:61-69. (Здобувачем проведено відбір хворих, статистичне опрацювання та аналіз отриманих результатів, написано статтю, підготовлено її до друку).
24. Пивовар С.М., Рудик Ю.С., Лозик Т.В., Кротова О.Б., Гальчінська В.Ю., Ченчик Т.О. Асоціація клінічного перебігу серцевої недостатності з рівнями інтерлейкінів у хворих з нетоксичним зобом. *Вісник проблем біології і медицини*. 2020;1(3);(155):187-193. (Здобувачем проведено відбір хворих, статистичне опрацювання та аналіз отриманих результатів, написано статтю, підготовлено її до друку).
25. Pyvovar S.M., Rudyk I.S., Lozyk T.V., Galchinskaya V.Yu., Chenchik T.O. The effect of beta-blockers on a course of chronic heart failure in patients with a low triiodothyronine syndrome. *Wiadomosci Lekarskie*. 2020;73(7):1402-1409. (Здобувачем проведено відбір хворих, статистичне опрацювання та аналіз отриманих результатів, написано статтю, підготовлено її до друку).

Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації:

26. Пивовар С.М., Рудик Ю.С., Лозик Т.В., Попович А.С. Вплив поліморфізму генів β_1 - та β_2 -адренорецепторів на перебіг серцевої недостатності. *Щорічні терапевтичні читання: лікувально-діагностичні технології сучасної терапії*. Матеріали наук.-практ. конф. з міжнародною участю. (м. Харків, 25-26 квітня 2013 р.). Харків; 2013:266. (Здобувач здійснив відбір тематичних хворих, статистичну обробку результатів та підготовку тез до друку).
27. Рудик Ю.С., Пивовар С.М., Удовиченко М.М. Аналіз п'ятирічної виживаності пацієнтів із серцевою недостатністю залежно від типу поліморфізму гена β_1 -адренорецепторів. XVII Національний конгрес України. *Український кардіологічний журнал*. 2016;3 (Матеріали XVII Національного конгресу України, Україна м. Київ, 21-23 вересня 2016):254. (Здобувач здійснив відбір те-

- матичних хворих, статистичну обробку результатів та підготовку тез до друку).*
28. Пивовар С.М. Поліморфізм с825t (rs5443) гена β_3 -субодиниці g-протеїну та перебіг серцевої недостатності. XVII Національний конгрес України. *Український кардіологічний журнал*. 2016;3(Матеріали XVII Національного конгресу України, Україна м.Київ, 21-23 вересня 2016):200. (Здобувач здійснив відбір тематичних хворих, статистичну обробку результатів та підготовку тез до друку).
 29. Пивовар С.М. Синдром "низкого трийодтироніна" и его частота при сердечной недостаточности. *Щорічні терапевтичні читання. Профілактика неінфекційних захворювань - пріоритет сучасної науки та практики*. Матеріали науково-практичної конференції за участю міжнародних спеціалістів. (м. Харків, 20 квітня 2018 р.). Харків; 2018:35. (Здобувач здійснив відбір тематичних хворих, статистичну обробку результатів та підготовку тез до друку).
 30. Medentseva O., Rudyk I.S., Udovychenko M.M., Kravchenko I.G., Pivovarov S.N., Bolotskykh G.V., Lozyk T.V., Ovrakh T.G., Bondar T.N. M235T polymorphism of ATG: prognostic marker of cardiovascular events in diabetic patients with heart failure with preserved ejection fraction, a 2 year follow up. *European Heart Journal*. 2018;39(Supplement):1389-1390(Abstract). (Здобувач приймав участь у статистичній обробці результатів та підготовці тез до друку).
 31. Pivovarov S.M., Rudyk Yr.S., Lozyk T.V., Krotova O.B. The syndrome of "low T₃" and its frequency with a heart failure. XIX Національний конгрес України. *Український кардіологічний журнал*. 2018;Додаток 1(Матеріали XIX Національного конгресу України, м. Київ, 26-28 вересня 2018):173. (Здобувач здійснив відбір тематичних хворих, статистичну обробку результатів та підготовку тез до друку).
 32. Пивовар С.Н., Рудык Ю.С., Высоцкая Е.В., Страшненко А.Н. Модель развития фибрилляции предсердий при сердечной недостаточности. *I Міжнародна науково-практична конференція «Інформаційні системи та технології в*

- медицині» (ISM-2018). Збірник наукових праць. ХНУРЕ. - Харків.:«Друкарня Мадрид»;2018:231-233. (Здобувач здійснив відбір тематичних хворих, статистичну обробку результатів та підготовку тез до друку).
33. Пивовар С.М., Рудик Ю.С. Синдром «низького трийодтироніну» при серцевій недостатності та його вплив на перебіг захворювання. *Досягнення та перспективи експериментальної і клінічної ендокринології (Вісімнадцяті Данілевські читання)*. Матеріали науково-практичної конференції (м. Харків, 28 лютого - 1 березня 2019 р). Харків; 2019:101-102. (Здобувач здійснив відбір тематичних хворих, статистичну обробку результатів та підготовку тез до друку).
34. Пивовар С.М., Рудик Ю.С. Синдром низького трийодтироніну та застосування β -адреноблокаторів при серцевій недостатності. *Новітні тенденції в діагностиці та лікуванні внутрішніх хвороб*. Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю, присвяченої 100-річчю від дня народження академіка Л. Т. Малої. (м. Харків, 15-16 жовтня 2019 р.). м. Харків; 2019:170-171. (Здобувач здійснив відбір тематичних хворих, статистичну обробку результатів та підготовку тез до друку).
35. Пивовар С.М. Клінічні аспекти плинущої серцевої недостатності у хворих з не-токсичним зобом. *Інформаційні системи та технології в медицині. ISM-2019*. Матеріали міжнародної науково-практичної конференції. (м. Харків, 28 – 29 листопада 2019 р.). Харків; 2019:151-152.
36. Pyvovar S., Rudyk I.S., Medentseva O.O., Galchinskaya V.Y., Chenchik T.A. Influence of low triiodothyronine syndrome on the course of heart failure in patients with a history of myocardial infarction. (HFA Discoveries 2020). *European Journal of Heart Failure*. 2020;22(Suppl. S1):55-56. Abstract: P372. doi:10.1002/ejhf.1963 (Здобувач здійснив відбір тематичних хворих, статистичну обробку результатів та підготовку тез до друку).

Наукові праці, які додатково відображають наукові результати дисертації:

37. Пивовар С.Н., Рудык Ю.С., Белецкая О.М. Кардиопротективные механизмы гормонов щитовидной железы. *Український терапевтичний журнал*.

- 2013;3:95-102. *(Здобувачем проведено збір даних літератури, їх аналіз, написання статті).*
38. Пивовар С.Н., Рудык Ю.С. Прикладное значение фармакогенетики в лечении больных с сердечной недостаточностью. *Український терапевтичний журнал*. 2013;1:84-92. *(Здобувачем проведено збір даних літератури, їх аналіз, написання статті).*
39. Патент на корисну модель 132922, Україна, МПК: A61B 8/02 (2006.1), G01N 33/48 (2006/01). Спосіб прогнозування перебігу серцевої недостатності з урахуванням виявлення синдрому «низького трийодтироніну / Пивовар С.М., Рудик Ю.С. (винахідники). Державна установа «Національний інститут терапії імені Л.Т.Малої НАМН України» (патентовласник). № u201900562; заявл. 21.01.2019; опубл. 11.03.2019, Бюл. № 5. *(Здобувачем особисто проведено патентно-інформаційний пошук, діагностичне дослідження, оформлено заявку).*
40. Патент на корисну модель 133653, Україна, МПК: G01N 33/48 (2006/01), A61B 8/02 (2006.01). Спосіб визначення синдрому «низького трийодтироніну» при серцевій недостатності та його вплив на перебіг захворювання / Пивовар С.М., Рудик Ю.С. (винахідники). Державна установа «Національний інститут терапії імені Л.Т.Малої НАМН України» (патентовласник). № u201901461; заявл. 14.02.2019; опубл. 10.04.2019, Бюл. № 7. *(Здобувачем особисто проведено патентно-інформаційний пошук, діагностичне дослідження, оформлено заявку).*
41. Патент на корисну модель 134129, Україна, МПК: G01N 33/50 (2006.01). Спосіб віддаленого прогнозування перебігу хронічної серцевої недостатності за допомогою генетичних маркерів / Пивовар С.М., Рудик Ю.С. (винахідники). Державна установа «Національний інститут терапії імені Л.Т.Малої НАМН України» (патентовласник). № u201901834; заявл. 25.02.2019; опубл. 25.04.2019, Бюл. № 8. *(Здобувачем особисто проведено патентно-інформаційний пошук, діагностичне дослідження, оформлено заявку).*

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ.....	24
ВСТУП.....	27
РОЗДІЛ 1. ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ.....	38
1.1 Вплив супутньої тиреоїдної патології на перебіг серцевої недостатності з огляду на роль гормонів щитоподібної залози у регуляції функції серцево-судинної системи.....	38
1.2 Асоціації поліморфізмів генів β -адренорецепторів із перебігом серцевої недостатності та з розвитком тиреоїдної патології.....	52
1.3 Зв'язок цитокінів із перебігом серцевої недостатності у хворих на ішемічну хворобу серця й тиреоїдну патологію та їх асоціації з системою β -адренорецепції.....	63
1.4 Застосування β -адреноблокаторів у хворих із серцевою недостатністю: невирішені питання.....	70
1.5 Дилема застосування гормонів щитоподібної залози у хворих із серцевою недостатністю.....	75
РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ.....	82
2.1 Клінічна характеристика хворих.....	82
2.2 Методи дослідження.....	92
2.3 Лікування.....	100
2.4 Статистичні методи обробки отриманих даних.....	104
РОЗДІЛ 3. ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕБІГУ СЕРЦЕВОЇ НЕДОСТАТНОСТІ У ХВОРИХ НА ІШЕМІЧНУ ХВОРОБУ СЕРЦЯ ТА СУПУТНЮ ТИРЕОЇДНУ ПАТОЛОГІЮ.....	106
3.1 Перебіг серцевої недостатності у хворих на ішемічну хворобу серця та супутню тиреоїдну патологію.....	106
3.2 Вплив синдрому низького трийодтироніну на перебіг серцевої недостатності.....	122

3.3	Особливості перебігу серцевої недостатності у хворих із субклінічним гіпотиреозом.....	150
РОЗДІЛ 4. ВПЛИВ ПОЛІМОРФІЗМІВ ГЕНІВ β_1 -, β_2 -АДРЕНОРЕЦЕПТОРІВ ТА β_3 -СУБОДИНИЦІ G-ПРОТЕЇНУ НА ПЕРЕБІГ СЕРЦЕВОЇ НЕДОСТАТНОСТІ У ХВОРИХ НА ІШЕМІЧНУ ХВОРОБУ СЕРЦЯ ТА СУПУТНЮ ТИРЕОЇДНУ ПАТОЛОГІЮ.....		
4.1	Асоціація поліморфізмів генів системи β -адренорецепції з перебігом серцевої недостатності.....	156
4.2	Асоціація поліморфізмів генів системи β -адренорецепції з синдромом низького трийодтироніну та з субклінічним гіпотиреозом у хворих із серцевою недостатністю.....	176
4.3	Поліморфізми генів системи β -адренорецепції та ризик розвитку фібриляції передсердь у хворих з серцевою недостатністю.....	187
РОЗДІЛ 5. ЗВ'ЯЗОК РІВНІВ ЦИТОКІНІВ ІЗ ПЕРЕБІГОМ СЕРЦЕВОЇ НЕДОСТАТНОСТІ У ХВОРИХ ІЗ СУПУТНЬОЮ ТИРЕОЇДНОЮ ПАТОЛОГІЄЮ.....		
5.1	Асоціація перебігу серцевої недостатності з рівнями цитокінів у хворих із тиреоїдною патологією.....	192
5.2	Асоціація поліморфізмів генів системи β -адренорецепції та рівнів цитокінів у хворих з серцевою недостатністю та супутньою тиреоїдною патологією.....	200
РОЗДІЛ 6. ОСОБЛИВОСТІ ЗАСТОСУВАННЯ БІСОПРОЛОЛУ У ХВОРИХ З СЕРЦЕВОЮ НЕДОСТАТНІСТЮ ТА З СУПУТНЬОЮ ТИРЕОЇДНОЮ ПАТОЛОГІЄЮ.....		
6.1	Вплив бісопрололу на перебіг серцевої недостатності у хворих із супутньою тиреоїдною патологією.....	206
6.2	Особливості застосування бісопрололу у хворих із серцевою недостатністю із супутнім синдромом низького трийодтироніну.....	218

6.3	Асоціації ефективності бісопрололу з поліморфізмами генів системи β -адренорецепції у хворих із серцевою недостатністю.....	230
РОЗДІЛ 7. ВПЛИВ ЛЕВОТИРОКСИНУ НА ПЕРЕБІГ СЕРЦЕВОЇ НЕДОСТАТНОСТІ У ХВОРИХ ІЗ СУПУТНЬОЮ ТИРЕОЇДНОЮ ПАТОЛОГІЄЮ.....		
		236
7.1	Застосування левотироксину при серцевій недостатності у хворих із супутньою тиреоїдною патологією.....	236
7.2	Поліморфізми генів системи β -адренорецепції та вплив левотироксину на перебіг серцевої недостатності у хворих із супутньою тиреоїдною патологією.....	242
РОЗДІЛ 8. ПРОГНОЗУВАННЯ НЕСПРИЯТЛИВОГО ПЕРЕБІГУ СЕРЦЕВОЇ НЕДОСТАТНОСТІ У ХВОРИХ ІЗ СУПУТНЬОЮ ТИРЕОЇДНОЮ ПАТОЛОГІЄЮ.....		
		247
8.1	Аналіз кумулятивного ризику повторної госпіталізації хворих із серцевою недостатністю та супутньою тиреоїдною патологією.....	247
8.2	Модель несприятливого перебігу серцеві недостатності.....	254
8.3	Фактори несприятливого перебігу серцевої недостатності у хворих із супутньою тиреоїдною патологією.....	255
8.4	Перевірка моделі несприятливого перебігу серцевої недостатності з урахуванням наявності коморбідної тиреоїдної патології.....	262
АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ		265
ВИСНОВКИ.....		316
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ.....		319
ПЕРЕЛІК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ.....		320
Додаток А.....		376

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ

АГ	– артеріальна гіпертензія
АІТ	– автоімунний тиреоїдит
АТ	– антитіла
ВР	– відносний ризик
ВШ	– відношення шансів
ГЩЗ	– гормони щитоподібної залози
ДАТ	– діастолічний артеріальний тиск
ДІ	– довірчий інтервал
ДЙ	– дейодиназа
ДНК	– дезоксірибонуклеїнова кислота
ЕКГ	– електрокардіографія
Ехо-КГ	– ехокардіографія
ІЛ	– інтерлейкін
ІМ	– інфаркт міокарда
ІММ	– індекс маси міокарда
ІМТ	– індекс маси тіла
ІНФ	– інтерферон
ІХС	– ішемічна хвороба серця
КДО	– кінцево-діастолічний об'єм
КДР	– кінцево-діастолічний розмір
ККТ	– комбінована кінцева точка
КСО	– кінцево-сistolічний об'єм
КСР	– кінцево-сistolічний розмір
ЛП	– ліве передсердя
ЛТ	– левотироксин
ЛШ	– лівий шлуночок
ММ	– маса міокарда
НА	– норадреналін

НОАК	– нові оральні антикоагулянти
НЗ	– нетоксичний зоб
ПГ	– повторна госпіталізація
САС	– симпато-адреналова система
САТ	– систолічний артеріальний тиск
СКГ	– субклінічний гіпотиреоз
СН	– серцева недостатність
СНзіЗФВ	– серцева недостатність зі збереженою фракцією викиду
СНТ ₃	– синдром низького трийодтироніну
ССЗ	– серцево-судинні захворювання
ССС	– серцево-судинна система
T _{3г}	– трийотиронін зворотній
T _{3в}	– трийодтиронін вільний
T _{4в}	– тетрайодтиронін вільний
ТГД	– тригліцериди
ТГ	– тиреоглобулін
ТЗГ	– тироксин-зв’язуючий глобулін
ТЗСЛШ	– товщина задньої стінки лівого шлуночка
ТМШП	– товщина міжшлуночкової перетинки
ТП	– тиреоїдна патологія
ТПО	– тиреопероксидаза
ТРГ	– тиреотропін-релізінговий гормон
ТТГ	– тиреотропний гормон
ТФР	– трансформуючий фактор росту
УЗД	– ультразвукове дослідження
ФВ	– фракція викиду
ФК	– функціональний клас
ФНПа	– фактор некрозу пухлин-α
ФП	– фібриляція передсердь
ХС	– холестерин

ХС ЛПВЩ	– холестерин ліпопротеїдів високої щільності
ХС ЛПДНЩ	– холестерин ліпопротеїдів дуже низької щільності
ХС ЛПНЩ	– холестерин ліпопротеїдів низької щільності
ЦД	– цукровий діабет
ЦН	– цитокіни
ЧСС	– частота серцевих скорочень
ЩЗ	– щитоподібна залоза
GN β_3	– β_3 -субодиниця G-протеїну
NT-proBNP	– N-термінальний фрагмент мозкового натрійуретичного пептиду
NYHA	– New-York Heart Association
β_1 -AP	– β_1 -адренорецептор
β_2 -AP	– β_2 -адренорецептор
β -AB	– β -адреноблокатор
BFGF	– основний фактор росту фібробластів
Ca ²⁺	– кальцій
ERK1 / 2	– позаклітинна регульована кіназа 1 і 2 типів
HCM- α	– важкі ланцюги міозину- α
mitoK-АТФ	– мітохондріальні АТФ-залежні калієві канали
MMP	– матриксні металопротенази
mtTFA	– мітохондріальний транскрипційний фактор
PGC-1 α	– γ -рецептори коактиватора 1 α
PI3K	– фосфатидилінозитол-3`кінази
PLB	– фосфоламбан
SERCA	– кальцієва АТФаза саркоплазматичного ретикулума
TIMPs	– тканинні інгібітори
TR	– рецептори до тиреоїдних гормонів
VEGF	– судинний ендотеліальний фактор росту

ВСТУП

Актуальність теми. Середній показник розповсюдженості СН, за даними різних країн, складає від 1,5 до 5,5 % [310, 390]. З віком поширеність зазначеної патології прогресивно зростає, сягаючи 10 % і більше серед осіб старших за 70 років [372]. Найбільш частим етіологічним чинником СН у Європі та США на сьогоднішній день є ІХС, яку, за даними епідеміологічних та багатоцентрових клінічних досліджень, діагностують у 60-75 % таких хворих. Прогноз пацієнтів із клінічними проявами СН є несприятливим, більше половини хворих помирає протягом 5 років [9, 310]. Незважаючи на очевидні успіхи останніх десятиліть в області вивчення патогенезу та шляхів лікування СН, ця патологія залишається однією із найважчих і прогностично несприятливих [4, 9, 418].

Прогнозування перебігу СН є актуальним завданням кардіології. Щоб стратифікація за групами ризику була клінічно значущою, вона має одночасно враховувати внесок різних чинників прогресування хвороби [2, 9]. Це особливо важливо при СН, оскільки пацієнти нерідко мають кілька супутніх захворювань [21]. Попри те, що ураження серця є перманентним чинником прогресування СН, суттєву клінічну роль при цьому синдромі відіграють розлади інших органів, зокрема нирок, печінки, судин, скелетних м'язів, ЩЗ, головного мозку. Поряд із цим, зазначені порушення можуть бути наслідком уже існуючої коморбідності [3, 9]. Правильне розуміння природи та механізмів таких порушень є корисним у реалізації стратегії персоніфікованого лікування СН [9]. В Україні спостерігається зростання числа хворих із різною патологією органів ендокринної системи та, зокрема, ЩЗ [12, 29, 65].

Дифузний нетоксичний зоб та автоімунний тиреоїдит – найпоширеніші захворювання ЩЗ [434, 486]. Чинники їхнього розвитку включають: генетично зумовлені порушення росту тиреоцитів, синтезу та метаболізму гормонів ЩЗ, зміни автоімунітету; вживання продуктів та лікарських засобів, котрі містять речовини, що інгібують синтез тиреоїдних гормонів; дефіцит чи надлишок йоду та селену [201, 434]. Проблема впливу НЗ та АІТ на перебіг СН полягає у тому,

що хворі з зазначеною ТП тривалий час мають еутиреоїдний стан, частина пацієнтів – суб- чи клінічний гіпотиреоз [201].

За останні десятиліття стався віртуальний «вибух» нових знань у багатьох біомедичних сферах. Серед них важливе місце займають дані про фізіологічні / патофізіологічні відносини, що існують між ЩЗ і ССС та включають у себе регулювання ключових процесів, пов'язаних із підтриманням скоротливості міокарда, електрофізіологічних функцій та структури серця, відкриттям колатералей, неоангіогенезу [387]. Наявні дані показують, що рівень T_3 значно знижується на фоні гострих (ІМ, пневмонія) та важких хронічних захворювань (СН, лейкоз, лімфома, хронічна ниркова недостатність), як у людей, так і у дослідженнях за участі тварин, у зв'язку зі зменшенням перетворення T_4 у T_3 і збільшенням конверсії T_4 у «реверсивний» T_3 за допомогою ДЙ [182, 214, 239]. Цей стан визначається як синдром низького трийодтироніну. Існують дані щодо ролі дефіциту селену та генетичних чинників у розвитку як СНТ₃ так і НЗ та АІТ [464].

Патогенез СН є складним каскадом нейрогуморальних та імунних (завдяки участі цитокінів) реакцій, кожна з яких, відіграючи окрему роль, взаємодіє з іншими та сприяє прогресуванню захворювання [9, 21].

На даний час велика увага приділяється вивченню молекулярно-генетичних основ розвитку СН. Дослідження геному людини забезпечили можливість ранньої досимптомної діагностики не лише спадкових, а й багатьох коморбідних захворювань [82]. Генетичні фактори, безсумнівно, відіграють важливу роль у патогенезі СН, але відомостей про механізми генетичного контролю схильності до ССЗ недостатньо [82]. Наявні дані клінічних досліджень про поліморфізм генів, що відповідають за розвиток ССЗ, є суперечливими [15]. Не вивчено прогностичну цінність виявлених поліморфізмів генів у хворих із СН ішемічного генезу та у поєднанні з коморбідною патологією [15]. Гіперкатехолемія, що притаманна СН, реалізує свої ефекти через систему β -адренорецепції. β -АР – протеїни, що знаходяться на мембранах клітин усього організму, включаючи кардіоміоцити, гладенькі міоцити судин та позасудинні клітини паренхі-

матозних органів, у тому числі й ЩЗ, печінки, а також Т-хелперів, моноцитів, нейтрофілів, клітин паренхіми селезінки [270, 346]. На рівні β -АР відбувається зв'язок симпатичного відділу нервової та імунної систем [180]. Показано наявність експресії β -АР у людських мононуклеарних лейкоцитів, які при стимуляції катехоламінами викликали збільшення продукції інтерлейкінів [180]. Катехоламіни, через β -АР регулюють функціональну здатність і ЩЗ та, зокрема, активність ДЙ, як у самій залозі, так й у печінці та жировій тканині [407].

З урахуванням вищезазначеного є актуальним дослідження ролі генетичних детермінант зміни гормонального та цитокінового профілю у прогресуванні СН із подальшим аналізом предикторності, що може відіграти провідну роль у прогнозуванні ускладнень і підвищенні ефективності лікування хворих на ішемічну хворобу серця із супутньою тиреоїдною патологією.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертаційна робота виконана в межах науково-дослідних робіт відділу клінічної фармакології та фармакогенетики неінфекційних захворювань ДУ «Національний інститут ім. Л.Т. Малої НАМН України»: «Встановити особливості застосування β -адреноблокаторів в лікуванні хворих з серцевою недостатністю у поєднанні з цукровим діабетом 2 типу на основі вивчення поліморфізму генів β -адренорецепторів» (державний реєстраційний номер 0113U001141) (2013-2015 рр.), «Розробити методи профілактики несприятливого перебігу хронічної серцевої недостатності з урахуванням фармако-генетичного профілю хворих та супутньої патології» (державний реєстраційний номер 0116U003038) (2016-2018 рр.), «Розробити фармакогенетичні методи профілактики декомпенсації серцевої недостатності у хворих на ішемічну хворобу серця та дисфункцію щитоподібної залози» (державний реєстраційний номер 0119U001071) (2019-2021 рр.). Здобувач є відповідальним виконавцем зазначених НДР. Дисертантом проведено аналіз наукової літератури за проблемою, виконано патентно-інформаційні пошуки, подано запити щодо фінансування. Він брав участь у відборі тематичних хворих, обстеженні, формуванні бази даних для статистичної обробки, аналізі отриманих результатів, їх впровадженні у роботу закладів

практичної охорони здоров'я.

Мета дослідження: удосконалення прогнозування перебігу та оптимізація лікування серцевої недостатності у хворих на ішемічну хворобу серця у поєднанні з тиреоїдною патологією на підставі вивчення гормональних та генетичних чинників.

Завдання дослідження:

1. Дослідити особливості перебігу серцевої недостатності у хворих на ішемічну хворобу серця у поєднанні з тиреоїдною патологією.
2. Встановити частоту синдрому низького трийодтироніну у хворих з серцевою недостатністю на фоні ішемічної хвороби серця у поєднанні з тиреоїдною патологією.
3. Дослідити асоціації поліморфізмів генів системи β -адренорецепції (β_1 - та β_2 -адренорецептори, G-протеїн (β_3 -субодиниця)) з перебігом серцевої недостатності у хворих на ішемічну хворобу серця з коморбідною тиреоїдною патологією.
4. Вивчити асоціації поліморфізмів генів системи β -адренорецепції (β_1 - та β_2 -адренорецептори, G-протеїн (β_3 -субодиниця)) із ризиком розвитку синдрому низького трийодтироніну при серцевій недостатності у хворих на ішемічну хворобу серця у поєднанні з тиреоїдною патологією.
5. Визначити асоціації цитокінів (ФНПа, ІЛ-1 β , ІЛ-6, ІЛ-4) з перебігом серцевої недостатності у хворих на ішемічну хворобу серця у поєднанні з тиреоїдною патологією.
6. Дослідити асоціації поліморфізмів генів системи β -адренорецепції та рівнів інтерлейкінів у хворих з серцевою недостатністю та супутньою тиреоїдною патологією.
7. Встановити предиктори несприятливого перебігу та опрацювати прогностичну модель серцевої недостатності у хворих на ішемічну хворобу серця у поєднанні з тиреоїдною патологією з урахуванням гормональних, генетичних факторів.
8. Дослідити вплив левотироксину на перебіг серцевої недостатності у хворих

із супутньою тиреоїдною патологією.

9. Розробити диференційовані схеми лікування хворих з серцевою недостатністю на фоні ішемічної хвороби серця у поєднанні з тиреоїдною патологією з урахуванням гормональних та генетичних профілів.

Об'єкт дослідження: серцева недостатність, що виникла на фоні ішемічної хвороби серця у поєднанні з супутньою тиреоїдною патологією (дифузний нетоксичний зоб та автоімунний тиреоїдит).

Предмет дослідження: показники систолічної функції лівого шлуночка; сироваткові рівні вільних трийодтироніну та тироксину, реверсивного трийодтироніну, ТТГ, цитокінів (ФНП- α , ІЛ-1 β , ІЛ-4, ІЛ-6), поліморфізми генів β_1 -адренорецепторів (rs1801253, p.Ser49Gly; c.1165G>C; p.Gly389Arg), β_2 -адренорецепторів (rs1042714; c.79C>G; p.Gln27Glu) і гена β_3 -субодиниці G-протеїну (GN β_3) (rs5443; c.825C>T; p.Ser275); ризик несприятливого перебігу серцевої недостатності, ефективність застосування β -адреноблокаторів та левотироксину.

Методи дослідження: клінічні, інструментальні, біохімічні, імуноферментні, генетичні, статистичні.

Наукова новизна отриманих результатів. Розроблена концепція прогнозування перебігу СН, що розвинулася в результаті післяінфарктного ремоделювання міокарда на фоні тиреоїдної патології (на підставі оптимізації діагностики СНТ₃, урахування клінічних, генетичних факторів) та в удосконалено схему титрування дози бісопрололу.

Уперше обґрунтовано доцільність виділення перебігу СН із СНТ₃ як окремого класифікаційного варіанту з урахуванням: значущого впливу наявності зазначеного синдрому на перебіг СН; спільних генетичних факторів, асоційованих зі зростанням ризику несприятливого перебігу патології серця та розвитку СНТ₃ (алель G поліморфізму Gln27Glu гена β_2 -АР); нівелювання ефекту бісопрололу у міру збільшення його дози, якщо вона перевищує 5 мг, у хворих даної категорії. Розширення існуючої класифікації СН шляхом виділення зазначеного варіанту перебігу, дасть можливість стратифікувати хворих високого

ризика більш несприятливого перебігу патології серця та оптимізувати призначення їм бісопрололу.

Уперше встановлено, що СН у хворих на ІХС із супутньою ТП має важчий перебіг: частіше реєструється ІV ФК за NYHA, вищий рівень NT-proBNP, більші розміри ЛШ та менша його скоротлива здатність, великий відсоток хворих із ФВ ЛШ $< 40\%$ та з II типом ДД; вищі ризики ПГ. У динаміці спостереження у групі хворих із ТП відбувається подальше вірогідне зниження рівня ІЛ-6, величини ФВ ЛШ та погіршення параметрів, що характеризують діастолічну функцію міокарда. Несприятливий перебіг СН зумовлений великою частотою СНТ₃.

Продемонстровано, що частота СНТ₃ серед хворих із СН складає 7,3 %, при поєднанні СН із ТП – 38,4 %. Ризик ПГ хворих із СН, за даними ROC-аналізу, збільшується при рівні $T_{3b} \leq 2,07$ пмоль/л. Хворі з СНТ₃ мають важчий перебіг серцевої недостатності: більший відсоток пацієнтів із ІV ФК. У них – вищий вміст NT-proBNP; виразніші дилатація порожнини ЛШ та зниження систолічної функції міокарда, порушення його розслаблення; вищі ризики ПГ та досягнення ККТ незалежно від статі та величини ФВ ЛШ.

Виявлено, що підвищений рівень T_{3r} мають 20,8 % хворих з СН під час госпіталізації. У хворих з підвищеним рівнем T_{3r} спостерігаються: підвищення гранулоцитів, зменшення відносного вмісту моноцитів (на 7,1 %), підвищений вміст ТТГ (на 35,0 %) з конкордатним підвищенням T_{4b} (на 17,0 %) та T_{3b} (на 11,7 %); менша ФВ ЛШ, збільшення розміру лівого та правого передсердь.

Продемонстровано, що генетичні відмінності у шляхах β -адренорецепції можуть бути асоційовані з перебігом СН, зокрема: носійство алелі А поліморфізму Ser49Gly (с.145A>G) гена β_1 -АР веде до зниження ризику ККТ (відношення шансів (ВШ) = 0,52 (0,28-0,96), $p = 0,032$, домінантна модель спадковості; ВШ = 0,51 (0,28-0,92), $p = 0,02$ при лог-адитивній моделі). Водночас, носійство алелі G поліморфізму Gln27Glu (с.79C>G) гена β_2 -АР підвищує ризик ККТ (ВШ = 1,76 (1,04-2,96), $p = 0,032$, домінантна модель спадковості та ВШ = 1,75 (1,06-2,90), $p = 0,029$ при надмірно-домінантній моделі). Пацієнти з СН та з генотипом G/C

поліморфізму Gly389Arg гена β_1 -АР мають нижчий ризик ФП (ВШ = 0,14 (0,03-0,61), $p = 0,004$, ко-домінантна модель спадковості та ВШ = 0,23 (0,08-0,69), $p = 0,003$, домінантна модель).

Встановлено, що генетичні відмінності у шляхах β -адренорецепції асоціюються з ефективністю лікування хворих СН бісопрололом. Так, призначення бісопрололу у дозі > 5 мг призводить до зменшення ризику ККТ за наявності генотипу G/A поліморфізму Ser49Gly (с.145A>G) гена β_1 -АР (ВШ = 0,18 (0,04-0,84), при $p = 0,014$). Застосування бісопрололу у цій дозі також веде до зменшення ризику ПГ та ККТ, за наявності гомозиготного генотипу (C/C) поліморфізму Gln27Glu (с.79C>G) гена β_2 -АР (ВШ = 0,09 (0,02-0,46), при $p = 0,018$ та ВШ = 0,14 (0,04-0,58), при $p = 0,006$, відповідно).

Також виявлено, що ризик СНТ₃ у хворих із СН зростає при гомозиготному G/G генотипові поліморфізму Gln27Glu гена β_2 -АР та за наявності C/T поліморфізму Ser275 гена GN β_3 ; генотип C/G поліморфізму Gln27Glu гена β_2 -АР асоційований зі зниженням ризику розвитку СНТ₃. Ризик підвищення рівнів ФНП- α та ІЛ-1 β зростає за наявності гетерозиготного поліморфізму Ser49Gly (с.145A>G) гена β_1 -АР та гомозиготного (C / C) поліморфізму Ser275 гена GN β_3 .

Уперше встановлено, що ризик підвищення рівнів ФНП- α та ІЛ-1 β зростає за наявності гетерозиготного поліморфізму Ser49Gly (с.145A>G) гена β_1 -АР та гомозиготного (C / C) поліморфізму Ser275 гена β_3 -субодиниці G-протеїну.

На основі багатфакторного регресійного аналізу пропорційних ризиків Кокса розроблено прогностичну модель оцінки ймовірності повторної госпіталізації хворих із СН на фоні ІХС та супутньою ТП, яка включає у себе сироваткові рівні: вільного трийодтироніну, холестерину ліпопротеїдів низької щільності, ІЛ-4. Встановлено, що ризик несприятливого перебігу СН за наявності ТП зростає при значенні коефіцієнта відношення ризиків $> 0,043$ (ВШ = 11,9595 (3,74 – 38,21); $p = 0,0001$).

Уперше продемонстровано, що застосування бісопрололу у хворих із СН на фоні ІХС у поєднанні з ТП не має дозозалежного позитивного впливу. Причиною цього є велика частота поширення СНТ₃. Застосування зазначеного пре-

парату у хворих із СН на фоні ІХС та супутньою ТП, але без СНТ₃, призводить до вірогідного зниження частоти ПГ та ризику ККТ. Частота повторної госпіталізації у групі хворих із СН без СНТ₃ є вищою при дозі бісопрололу $\leq 5,0$ мг, порівняно з застосуванням більших доз. При СНТ₃ у хворих із зниженою ФВ ЛШ титрація дози бісопрололу > 5 мг призводить до зростання ризику ПГ на фоні зменшення рівня сироваткового трийодтироніну, підвищення тироксину та зменшення співвідношення $T_{3в} / T_{4в}$; збільшення розмірів порожнин серця у динаміці спостереження.

Наукова новизна дисертаційної роботи підтверджена 3 патентами України на корисну модель.

Практичне значення отриманих результатів. Розрахунок коефіцієнта відношення ризиків (HR) за рівнянням прогностичної моделі оцінки ймовірності повторної госпіталізації дозволить лікарям загальної практики – сімейної медицини та кардіологам – своєчасно стратифікувати групу високого ризику несприятливого перебігу серцевої недостатності у хворих із поєднаним перебігом ішемічної хвороби серця та тиреоїдної патології.

Розроблений спосіб діагностики СНТ₃ у хворих із СН, дозволить лікарям загальної практики – сімейної медицини та кардіологам – підвищити прогностичну цінність верифікації даного синдрому.

Обґрунтовано доцільність визначення поліморфізму Gly389Arg (с,1165G>C) гена β_1 -АР та поліморфізму Gln27Glu (с,79C>G) гена β_2 -АР, що дозволить лікарям загальної практики – сімейної медицини та кардіологам мати можливість раннього прогнозування перебігу СН за генетичними чинниками.

Оптимізована схема титрування бісопрололу дозволить лікарям закладів охорони здоров'я суттєво підвищити ефективність та безпечність лікування хворих із СН зі зниженою ФВ ЛШ та супутньою ТП. Відповідно до неї, перед призначенням зазначеного препарату, доцільним є виключення наявності СНТ₃. У разі його діагностики не слід титрувати дозу бісопрололу > 5 мг та термін досягнення вказаної дози повинен бути більший ніж 63 дні. Це дає можливість запобігти несприятливому перебігу СН.

Запропонований спосіб дозування левотироксину при серцевій недостатності у хворих на ІХС із супутньою тиреоїдною патологією дає змогу лікарям загальної практики – сімейної медицини та кардіологам – знизити ризик несприятливого перебігу захворювання.

Результати дослідження впроваджено у роботу ДУ «Національний інститут терапії ім. Л. Т. Малої НАМН України», ДУ «Інститут проблем ендокринної патології ім. В. Я. Данилевського НАМН України», кардіологічне відділення КНП «Черкаський обласний кардіологічний центр Черкаської обласної ради», кардіологічне відділення КНП «Закарпатський обласний клінічний центр кардіології та кардіохірургії», відділення кардіоревматології КНП «Обласна клінічна лікарня Івано-Франківської обласної ради» (клінічна база кафедри внутрішньої медицини Івано-Франківського національного медичного університету), КНП «Тернопільська університетська лікарня Тернопільської обласної ради», КНП ЛОР Львівський обласний спеціалізований центр радіаційного захисту населення, КУ Запорізької обласної ради «Запорізька обласна клінічна лікарня», КНП Харківської обласної ради "Обласна клінічна лікарня", КНП «Луцька міська клінічна лікарня». Матеріали дисертаційної роботи включено до навчальної програми підготовки студентів кафедри внутрішньої медицини №1 Харківського національного медичного університету МОН України; підготовки лікарів кафедри терапії, ревматології та клінічної фармакології Харківської медичної академії післядипломної освіти МОЗ України.

Особистий внесок здобувача. Дисертантом визначено напрямки та розроблено дизайн дослідження, сформульовано мету та завдання дисертаційної роботи, розроблено план та методологію. Особисто здійснено клінічний етап дослідження, який передбачав відбір хворих на підставі критеріїв включення, комплексне клінічне обстеження, курацію хворих у стаціонарі та подальше їх спостереження на амбулаторному етапі; оформлено первинну медичну документацію, сформовано електронну базу даних. Особисто здобувачем проведена статистична обробка та аналіз отриманих результатів дослідження; оцінено зміни показників у динаміці на тлі лікування. На підставі отриманих даних обґрун-

товано висновки та розроблено практичні рекомендації, підготовлено та оформлено матеріали до друку. Здобувач особисто представляв основні положення дисертації на наукових конференціях різних рівнів, забезпечив впровадження результатів дослідження у практичну роботу закладів охорони здоров'я і у навчальний процес кафедри внутрішньої медицини №1 Харківського національного медичного університету МОН України та кафедри терапії, ревматології та клінічної фармакології Харківської медичної академії післядипломної освіти МОЗ України.

Апробація матеріалів дисертації. Основні положення та результати дисертаційної роботи представлено й обговорено на науково-практичних конференціях з міжнародною участю: «III конференція Української асоціації фахівців із серцевої недостатності» (25-26 квітня 2013 року, м. Київ, Україна), «XIV Національний конгрес кардіологів України» (18-20 вересня 2013 року, м. Київ, Україна), «IV конференція Української асоціації фахівців із серцевої недостатності» (10-11 квітня 2014 року, м. Київ, Україна), «XVII Національний конгрес кардіологів України» (21-23 вересня 2016 року, м. Київ, Україна), «Щорічні терапевтичні читання: «Профілактика неінфекційних захворювань – пріоритет сучасної науки та практики» (Секційне засідання «Молекулярно-генетичні маркери в кардіології») (20 квітня 2018 року, м. Харків, Україна), «Щорічні терапевтичні читання: «Профілактика неінфекційних захворювань – пріоритет сучасної науки та практики» (Друге пленарне засідання) (20 квітня 2018 року, м. Харків, Україна), ESC Congress 2018 (Munich, Germany, 25-29 серпня 2018), «XIX Національний конгрес кардіологів України» (26-28 вересня 2018, м. Харків, Україна), «I Міжнародна науково-практична конференція «Інформаційні системи та технології в медицині» (ISM-2018)» (28-30 листопада 2018 року, м. Харків, Україна), «Досягнення та перспективи експериментальної і клінічної ендокринології» (Вісімнадцяті Данилевські читання) (28 лютого – 1 березня, 2019 року, м. Харків, Україна), «Ювілейні терапевтичні читання, присвячені 100-річчю від дня народження академіка Л.Т. Малої, клінічна та профілактична медицина: досвід та нові напрямки розвитку» (11-12 квітня 2019

року, м. Харків, Україна), «XX Національний конгрес України» (25 - 27 вересня 2019 року, м. Київ, Україна), «Інформаційні системи та технології в медицині» ISM–2019 (28 - 29 листопада 2019 року, м. Харків, Україна), «Новітні тенденції в діагностиці та лікуванні внутрішніх хвороб, присвячена 100-річчю від дня народження академіка Л.Т. Малої» (15-16 жовтня 2019 року, м. Харків, Україна), «HFA Discoveries 2020 – ePosters» (June 2020).

Публікації. За матеріалами дисертації опубліковано 41 наукову працю, із них 27 статей, у тому числі 23 – у фахових виданнях України (5 – одноосібно) та 4 – в іноземних виданнях; із них – 7 публікацій у виданнях, що індексуються у базах SCOPUS та Web of Science; отримано 3 державні патенти України на корисну модель; 11 тез у матеріалах міжнародних та вітчизняних науково-практичних форумів.

Структура та обсяг дисертації. Дисертаційна робота викладена на 383 сторінках друкованого тексту. Дисертація складається з анотації, вступу, 9 розділів (огляд літератури, клінічна характеристика обстежених хворих та методи дослідження, 6 розділів власних досліджень, аналіз та узагальнення результатів дослідження), висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел та додатку. Робота проілюстрована 127 таблицями та 11 рисунками. Перелік літератури складається із 489 джерел, з яких 75 – кирилицею і 414 – латиницею.

РОЗДІЛ 1

ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

1.1 Вплив супутньої тиреоїдної патології на перебіг серцевої недостатності з огляду на роль гормонів щитоподібної залози у регуляції функції серцево-судинної системи

СН є потенційно фатальною стадією, частіше всього післяінфарктного ремоделювання серця, відрізняється збільшенням поширеності, високою соціальною значимістю та величезним фінансовим навантаженням на систему охорони здоров'я [4, 413]. Масштаб проблеми СН у розвинених країнах світу настільки великий, що в останні десятиліття про неї говорять як про епідемію, котра поглинає щонайменше половину економічних ресурсів, витрачених на первинне звернення і госпіталізацію [132]. Незважаючи на те, що у розвинених країнах світу не менше 3 % усіх госпіталізацій безпосередньо пов'язані з вперше виявленою або гострою СН [202], щорічний показник смертності від гострої СН та декомпенсації СН, за даними EuroHeart Failure Survey II, коливається у межах 16–23 % [202]. Із урахуванням смерті від кардіогенного шоку, цей показник зростає до 53 % [91]. Приблизно 50-57 % усіх пацієнтів із СН гинуть протягом перших 5 років після верифікації діагнозу [91]. При цьому серед пацієнтів у віці старше 75 років цей показник перевищує 10 % і продовжує прогресивно збільшуватися [336].

На СН страждають майже 5,8 млн. жителів США та більше 23 млн. громадян в усьому світі [287]. Поширеність СН у країнах Європейської спільноти варіює від 1 до 2 % (5-10 чоловік на 1000 населення), збільшуючись з віком до 10% і більше серед осіб старше 70 років [372]. В Україні точних даних щодо поширеності СН немає, але передбачається, що вона може досягати 11,7 % з варіабельністю у різних регіонах [17]. До 2050 р. прогнозується зростання кількості випадків СН саме у країнах із менш розвиненою економікою [63].

Економічні витрати, пов'язані з СН, оцінюються у мільярди доларів на рік

[287]. Результати сучасного фармакоекономічного аналізу показують, що частка витрат на лікування СН у країнах Європи та США становить від 1 до 2 % бюджету охорони здоров'я, що у 5 разів перевищує витрати, спрямовані на лікування усіх форм злоякісних новоутворень, при цьому частота госпіталізації хворих із СН досить висока та продовжує неухильно зростати. Збільшення тривалості життя населення, поліпшення лікування ССЗ, а також збільшення факторів ризику розвитку ІХС, особливо у країнах із перехідною економікою, пояснює зростання захворюваності та поширеності СН в усьому світі [294]. Витрати на стаціонарне лікування декомпенсованих хворих досягають 3/4 усіх витрат на охорону здоров'я в Україні, пов'язаних з СН [111]. Висока потреба у повторних госпіталізаціях, внаслідок декомпенсації СН у значній мірі збільшує фінансові витрати на лікування цих пацієнтів [287]. Таким чином, незважаючи на усі досягнення сучасної медицини, СН є важким тягарем витрат на охорону здоров'я в Україні та світі.

Наявність великої кількості факторів ризику призводить до швидкого розвитку причин СН, що стає базисом для раннього формування патології у вікових групах до 60 років з достовірно гіршим прогнозом для життя хворих у наступні десятиліття [294]. За даними європейських досліджень, одним з перших етіологічних чинників розвитку СН є перенесений ІМ [294].

У багатоцентрових дослідженнях (CONSENSUS, SOLVD, ATLAS, CIBIS-II, COPERNICUS, SENIORS-SHF, MERIT-HF, NETWORK, GISSI-HF, Val-HeFT, DIG, CHECK-HF, OPERA-HF, SEE-HF) продемонстровано, що провідною причиною розвитку СН є ІХС, яка реєструється у середньому у 64 % пацієнтів із СН. При цьому виживаність хворих із СН ішемічного генезу істотно нижча, ніж хворих із СН іншої етіології, що зумовлено виразнішим несприятливим перебігом основного патологічного процесу [76, 108, 122, 244, 264, 282, 394, 291, 399, 414, 430, 462].

Для сучасного хворого характерна множинність супутніх захворювань - поліморбідність (незалежне поєднання різних хвороб у одного пацієнта), які можуть мати взаємовплив на перебіг і клінічні прояви (принцип суперпозиції).

Зі збільшенням віку пацієнтів зростає і частота хронічних хвороб і їх поєднань, що викликає труднощі для лікаря загальної практики у своєчасній діагностиці та підборі адекватного комплексного лікування [15].

Попри те, що ураження серця є перманентним чинником прогресування СН, суттєву клінічну роль при цьому відіграють і структурно-функціональні порушення з боку інших органів, зокрема нирок, печінки, судин, скелетних м'язів, ЩЗ, головного мозку. Поряд з цим, зазначені розлади можуть бути наслідком передіснуючої системної патології (коморбідності) [9]. Очевидно, що правильне розуміння природи та механізмів таких розладів є корисним у реалізації стратегії персоніфікованого лікування СН [9].

Питання коморбідності наразі залишається мало дослідженим. Згідно сучасних уявлень – це не просто поєднання двох або більше захворювань, але й нові механізми, клінічні прояви та ускладнення, що не властиві основній патології, гірший перебіг останньої та негативний вплив на тривалість і якість життя [13]. До частих коморбідностей слід віднести й поєднання СН та ТП [13]. Проблема ТП сьогодні є актуальною у зв'язку з високою розповсюдженістю, доведеним зв'язком з економічними негараздами, негативним впливом на стан нервової та серцево-судинної систем [12].

НЗ – найпоширеніша патологія ЩЗ, що часто розвивається у пубертатному віці, під час вагітності та у менопаузальному періоді. Причини його розвитку саме у ці періоди життя залишаються невідомими. Чинники розвитку НЗ включають: вроджене порушення вироблення гормонів ЩЗ; вживання продуктів та застосування лікарських препаратів (наприклад, аміодарон, або інші йодовмісні препарати, літій), які містять речовини, що інгібують синтез тиреоїдних гормонів; дефіцит йоду [97]. У регіонах з дефіцитом йоду поширеність НЗ може бути досить високою [97]. Проте, захворюваність на зоб у районах з достатнім споживанням йоду також була задокументована у декількох дослідженнях [242, 461]. Регулярні обстеження з використанням чутливих методів візуалізації дають значно більшу частоту. Так у трьох проспективних дослідженнях частота діагностики зобу за допомогою ультразвукового дослідження становила 16 – 67

% [120]. Харків та Харківська область, де проводилося дане дисертаційне дослідження, відносяться до регіонів України зі слабкою йодною недостатністю [66].

Теорія розвитку НЗ була запропонована Marine D. (1924) [303] та доповнена Taylor S. (1953) [427] і може вважатися однією з класичних у цій галузі. Сучасна патогенетична теорія НЗ припускає, що клітини багатьох органів та систем, у тому числі й ЩЗ, часто є поліклональними, а не моноклональними за походженням. З функціонального аспекту, ймовірно, через процеси розвитку епітеліальні клітини ЩЗ, що утворюють фолікули є поліклональними та мають різні властивості відносно численних біохімічних процесів проліферації, поглинання йоду, синтезу тиреоїдних гормонів тощо. Змінені властивості можуть бути передані наступним поколінням. Це було продемонстровано при трансплантації тиреоцитів з мутованими біохімічними процесами у ЩЗ мишей без НЗ [366]. Іншим фактором може бути надбана неадекватна відповідь на дію ТТГ. Ці зміни передаються далі молодим клітинам у результаті мітозу материнської клітини [242]. Зміни можуть також бути пов'язані з мутаціями в онкогенах. Часто це не призводить до злоякісних новоутворень ЩЗ, але може змінити ріст та функцію паренхіми ЩЗ [207].

На відміну від спорадичного НЗ, спричиненого спонтанною рецесивною зміною геному у більшості випадків, сімейний НЗ представляє аутосомно-домінантний тип наслідування [242]. Взаємодія генів, чи генів та різних інших чинників (тобто синергічні ефекти декількох варіантів, чи поліморфізмів та не-геномних факторів), підвищує складність розуміння патогенезу НЗ та, можливо, пояснює його генетичну гетерогенність [261]. Дефекти у генах, що регулюють фізіологічні процеси в ЩЗ, можуть призводити до розвитку НЗ за умов граничного чи явного йодного дефіциту [261].

Частота АІТ у структурі ТП становить 16 % [463]. В Україні фактична розповсюдженість АІТ до цього часу не відома: коливання показників навіть у суміжних регіонах є значними, різниця сягає декількох порядків [11]. Таке становище пов'язують з тим, що діагностика АІТ є складною, у зв'язку з низькою специфічністю лабораторних та інструментальних методів дослідження, відсут-

ністю специфічної клінічної симптоматики захворювання. Не виключно, що саме з цих причин на сьогодні не створено міжнародної класифікації АІТ. За цих обставин на національному рівні розробляються критерії діагностики захворювання, що також не можуть бути специфічними, а вважатимуться діючими тільки за умов комплексного обстеження хворого [11].

АІТ – це хронічне, повільно прогресуюче захворювання, що виникає у результаті автоімунної агресії до тканин ЩЗ у генетично детермінованих хворих після впливу тригерних (екзогенних) чинників [11]. Не дивлячись на те, що сучасний період розвитку людства характеризується значними успіхами імунології, у т. ч. у дослідженні автоімунітету, спостерігається суттєвий розрив між цими досягненнями та прогресом у вивченні автоімунних захворювань, особливо АІТ. Втім у 2012 році виповнилося 100 років від часу, коли Н. Hashimoto вперше описав АІТ. А у 2011 році виповнилося 55 років від часу, коли Deborah Dornach та Ivan Roitt повідомили про відкриття антитіл до тиреоглобуліну, започаткувавши новий напрямок у дослідженні автоімунітету.

З приводу розповсюдженості АІТ епідеміологічні дослідження оперують даними відносно частоти гіпотиреозу та носійства антитиреоїдних антитіл. Так, у клініко-епідеміологічному дослідженні NHANES при вивченні рівнів ТТГ, АТ-ТПО та АТ-ТГ у загальній популяції регіонів США без йододефіциту ($n=17353$) наявність гіпотиреозу становила 4,6 %, а титри вищевказаних АТ були підвищені у 11,3 % та 10,4 %, відповідно [156]. Проте такі результати не охоплюють когорту еутиреоїдних хворих на АІТ, з одного боку, і не виділяють пацієнтів із підвищенням антитиреоїдних АТ саме при АІТ [11]. У цьому дослідженні було також встановлено, що частота збільшення рівня ТТГ підвищувалася з віком: у когорті 30-39 років вона становила 2 %, у віці 50-59 років – 5 %, а у 70-79 років – 12 % [156]. Частота підвищення рівнів АТ також збільшувалася з віком і зустрічалася у жінок удвічі частіше [156].

За результатами популяційних досліджень, проведених у різних географічних регіонах Туреччини, маніфестний гіпотиреоз було виявлено у 1,1 % (1,4 % жінок і 0,5 % чоловіків), СКГ – у 3,4 %. Найчастішою ТП був виявився

АІТ – 10 % [233].

В Україні, за даними державної статистики, спостерігається неухильне зростання поширеності АІТ. Так, за 12 років (2001-2011 рр.) цей показник зріс на 93,6 % (з 179,6 до 347,7 на 100 тис. населення), а захворюваність – на 32,2 %, причому кожний з цих статистичних показників щорічно мав значну варіабельність за регіонами України [70]. Важливо зазначити, що АІТ у осіб із генетичною схильністю може бути ініційований негенетичними (екзогенними) факторами. До останніх відносять надлишок йоду, інфекції (вірусні і бактеріальні), вагітність, терапію ЦН [12].

У контексті розгляду даної проблеми слід звернути увагу, на те, що за останнє десятиліття стався віртуальний «вибух» нових знань у багатьох біомедичних сферах. Зокрема, важливе місце займають дані про фізіологічні / патофізіологічних відносини, що існують між ЩЗ і ССС та передбачають регулювання ключових процесів, пов'язаних із підтримкою скоротливості міокарда, електрофізіологічних функцій та структури серця [151].

Відомо, що гормони ЩЗ відіграють важливу роль у пренатальному розвитку міокарда [356]. У неонатальному періоді підвищення плазмового рівня T_3 модулює трансформацію фетальних міокардіальних білків (важкі ланцюги міозину) у зрілу форму (ізоформи α і β). На ранніх етапах ураження міокарда відбувається активація генів, відповідальних за синтез фетальних протеїнів, що активує диференціацію клітин [356].

Підвищення у межах норми рівня T_3 забезпечує активацію внутрішньоклітинних сигнальних кіназ. За умов експерименту було продемонстровано, що дія T_3 зменшує розвиток апоптозу клітин під впливом стресу [141]. Одним з основних кардіопротективних ефектів є активація PI3K і ERK1/2. Доведено, що додавання T_3 у сироватку культури міоцитів запобігає розвитку індукованого ішемією апоптозу шляхом PI3K-опосередкованого механізму. Очевидно, що T_3 може пригнічувати ініціювання апоптозу кардіоміоцитів після гострого ІМ. На моделі ішемії-реперфузії серця щурів Лангендорф продемонстровано, що застосування T_3 значно посилює відновлення функціональної здатності зі зниженням апопто-

зу міоцитів шляхом активації PI3K та ERK1 / 2 [142].

Кардіопротективні ефекти ГЩЗ реалізуються також шляхом регулювання функціональної здатності мітохондрій. Зокрема, внесок ГЩЗ у забезпечення реалізації біоенергетичних процесів на рівні мітохондрій полягає у безпосередній участі у регулюванні потоку кальцію через мембрани ішемізованих міоцитів, а також у підтриманні балансу про- та антиоксидантних процесів [183]. Тож не дивно, що мітохондріальна дисфункція відіграє вирішальну роль у виникненні та розвитку СН [85].

ГЩЗ давно відомі як модулятори мітохондріального біогенезу на рівні різних органів і тканин. Відомо, що зміни статусу ЩЗ асоціюються з біоенергетичним ремоделюванням міокардіальних мітохондрій, вираженими трансформаціями біохімічних процесів кардіоміоцитів, що врешті відображається на морфофункціональному стані міокарда у цілому. У модельних дослідженнях встановлено, що раннє застосування T_3 запобігає ремоделюванню серця та зменшує інтенсивність апоптозу кардіоміоцитів шляхом відновлення функціональної здатності мітохондрій при ішемічній СН [173]. Механізми, що лежать в основі цього кардіопротективного ефекту T_3 , пов'язані з регуляцією mtTFA, проліферацією пероксисом, внаслідок активації PGC-1 α та відкриттям захисних mitoK-АТФ [173].

Як відомо, СН може також бути спричинена перевантаженням мітохондрій кальцієм під час ішемії [328]. Порушення гомеостазу Ca^{2+} є універсальним механізмом СН у людей і значною мірою опосередкований зниженням експресії SERCA, або її пригніченням PLB. Дисфункція SERCA при захворюваннях серця призводить до перевантаження цитозолю Ca^{2+} , з подальшим зниженням скоротливості міоцитів, порушенням функціональної здатності мітохондрій, врешті призводить – до загибелі клітини.

Встановлено, що ГЩЗ є потужними регуляторами експресії SERCA2a-помпи і скоротливості кардіоміоцитів. Існує тісний кореляційний зв'язок між швидкістю поглинання кальцію саркоплазматичним ретикуломом і співвідношенням PLB до SERCA2a у міоцитах при гіпотиреозі та еутиреозі, що визначає

інотропну функцію серця. Водночас низька експресія SERCA при гіпотиреозі може бути відновлена корекцією гормонального статусу шляхом застосування ГЩЗ. До того ж дослідження, проведені за участі людей (біопсія міокарда), показали, що застосування T_3 у фізіологічних дозах у гострий період ІМ призводить до відновлення рівня кальцію у зоні ішемії, на відміну від пацієнтів, які не отримували екзогенний T_3 [173].

Доведена важлива роль мікроРНК у пригніченні мітохондріально-опосередкованого шляху апоптозу кардіоміоцитів [455]. Зокрема, мікроРНК-30 активно експресується у кардіоміоцитах, проте її рівень значно знижується у відповідь на окислювальний стрес, або під час ішемії / реперфузії [181, 278]. Як продемонстровано за умов експерименту на моделі ішемії / реперфузії міокарда щурів, триденне застосування фізіологічних доз T_3 здатне підтримувати скоротливість міокарда та функціонування мітохондрій у пограничній ділянці ішемічного ушкодження. Цей ефект також пов'язаний з підтриманням належних рівнів експресії мікроРНК-30 [181].

Поряд з кардіоміоцитами, у серці є багато інших «неміокардіальних» клітин, таких як фібробласти, ендотеліоцити, гладеньких міоцити судин та клітини імунної системи, що можуть бути задіяні у реалізації як фізіологічних, так патологічних процесів за різних умов.

Під час пошкодження міокарда кардіофібробласти перестають бути так званими клітинами «спокою», що беруть участь у підтриманні позаклітинного матричного гомеостазу, а натомість стають «активними» клітинами, що відіграють важливу роль у репарації зони некрозу. Цей метаморфоз кардіофібробластів асоціюється із декількома різними фенотиповими стадіями, як-то проліферація клітин, хемоатактична міграція, ремоделювання екстрацелюлярного матриксу. Ці процеси координуються продукцією специфічних ЦН: інтерлейкінів (наприклад, IL-1 і IL-6), хемокінів і факторів росту (наприклад ФНП- α і TGF- β) [424].

Серед основних ефектів репарації екстрацелюлярного матриксу виділяють безперервний синтез і депонування інтерстиціального колагену, що пов'язано з

дерегуляцією MMP та відповідних TIMPs. Ці зміни погіршують діастолічну функцію міокарда, що поряд зі зниженням скоротливої здатності, веде до прогресування СН [424]. Передбачається, що ГЩЗ відіграють важливу роль у гомеостазі екстрацелюлярного матриксу. Це було доведено на моделях з гіпо / гіпертиреозом. Синтез мРНК колагену I типу, основного фібрильного колагену у серці, пригнічується ГЩЗ. В аналогічних дослідках з індукованою ГЩЗ міокардіальною гіпертрофією було виявлено збільшення активності MMP першого та другого типів без ознак міокардіального фіброзу, або реакції запалення [189]. Т₃ також може пригнічувати активацію деяких факторів транскрипції, зокрема, активаторного протеїну-1, індуктора MMP, та експресію гена колагену.

Гіпотиреїдний стан призводить до посилення експресії попередників колагену у культурі кардіофібробластів щурів. Застосування ГЩЗ інвертує цей ефект тільки у присутності TR_α та TR_β [455]. Експериментально підтверджено, що ГЩЗ можуть вибірково пригнічувати формування кардіофіброзу, а також відіграють важливу роль в ініціюванні його регресії. Однак даних стосовно ефективності клінічного застосування фізіологічних доз ГЩЗ щодо ремоделювання екстрацелюлярного матриксу за умов оксидативного стресу на сьогодні не опубліковано. G. Nicolini та інш. припускають, що вивчення цього важливого питання може мати вирішальне значення в аспекті нового терапевтичного підходу у лікуванні СН ГЩЗ [335].

Недавні дослідження продемонстрували, що експресія деяких типів мікроРНК, котрі відіграють безпосередню чи опосередковану роль у регуляції серцевого фіброгенезу змінюється при ІМ або інших патологіях [436]. Відомо, що родина мікроРНК-29 може бути задіяна у реалізації механізмів регуляції антифібротичних процесів. Спостерігали також зниження експресії при проведенні модельних досліджень за умов ішемії та гіпертрофії міокарда [181]. МікроРНК-29 складається з мікроРНК-29а, 29b і 29с, які переважно експресуються у кардіофібробластах. Блокування мікроРНК-29 призводить до ініціювання фіброзу. Це дозволяє припустити, що мікро РНК-29 є інгібуючим фактором міокардіофіброзу. Експериментально доведено, що застосування Т₃ при моделюванні ішемії /

реперфузії міоцитів індукує експресію мікроРНК-29с [335].

Окрім міокардіоцитів та кардіофіброblastів важливу роль у регуляції та забезпеченні функціональної активності серця відіграють ендотеліальні клітини мікросудин. Недостатність ангиогенезу є однією з причин дисфункції міокарда. Про це свідчить зменшення щільності капілярів у міокарді при таких захворюваннях, як аортальний стеноз, дилатаційна та ішемічна кардіоміопатії [234]. Задokumentовано ефект стимуляції ангиогенезу ГЩЗ [143, 320, 404]. Зокрема, індуковане ГЩЗ проростання ендотеліальних клітин реєстрували при експериментальному моделюванні за різних умов: на хоріон-алантоїдній мембрані та в культурі тканини лівого шлуночка [123]. Відомо, що молекулярні механізми проангиогенної дії ГЩЗ зумовлені негеномними трансмембранними взаємодіями з інтегринами $\alpha\beta_3$. Трансдукція сигналів ГЩЗ опосередкована мітогенактивованою протеїнкіназою $ERK_{1/2}$, що призводить до транскрипцій декількох відповідальних за ангиогенез генів, таких як BFGF та VEGF [89]. Цей проангиогенний ефект може бути посилений шляхом перехресної взаємодії інтегринів між рецепторами ГЩЗ і рецепторами VEGF, а також BFGF [290]. Передбачається, що T_3 здатен стимулювати ангиогенез через посилення експресії індукованого гіпоксією фактора 1α (HIF- 1α), транскрипційного фактора, що відіграє важливу роль у розвитку колатералей за умов ішемії [159, 173]. Даний механізм охоплює взаємодію гормону з TR_β у цитоплазмі й активацію сигнальної PI_3K [178].

ГЩЗ впливають й на судинні міоцити. Передбачається, що T_3 -індукована дилатація артеріол – негеномний ефект – ймовірно пов'язана з підвищенням синтезу оксиду азоту [134]. Локальне перетворення T_4 у T_3 , мабуть, є одним з основних вазодилатаційних механізмів дії тироксину [134]. Продemonстровано, що ГЩЗ також реалізують і TR_α -залежний (геномний) релаксаційний механізм. Миші генетичної лінії з блокованим TR_α -фактором мають підвищений тонус коронарних артерій. Дослідження гладком'язових клітин стінки коронарних судин цих мишей *in vitro* за умов ішемії дало змогу виявити певні закономірності впливу ГЩЗ. Застосування даних гормонів призводить до зниження тонуусу міоцитів внаслідок активації K^+ – каналів [298]. Окрім того, застосування T_3 супро-

воджується зменшенням експресії цитокінів та, проліферації судинних гладких клітин, як було продемонстровано на експериментальній моделі коронарного атеросклерозу. Цей ефект принаймні частково залежить від пригнічення синтезу ангіотензину II [177].

При гіпотиреозі, як відомо, спостерігаються порушення коронарного кровотоку, зменшення щільності артеріол та виражені зміни морфофункціонального стану серця [284]. Загалом, це й підтверджує роль ГЩЗ у забезпеченні функціонування ССС.

Гіпертрофія міоцитів є найчастішою формою ремоделювання серця під час прогресування ССЗ. Патологічна гіпертрофія серця описана як один з найважливіших незалежних чинників підвищення смертності. На початкових етапах гіпертрофія міокарда розвивається як адаптивна відповідь при дії стресових факторів. Сигнальні шляхи гіпертрофії (наприклад, надмірна нейрогормональна стимуляція і оксидативний стрес) жорстко регулюються для підтримання кардіального гомеостазу та запобігання розвитку патологічного ремоделювання серця [297]. Патологічна гіпертрофія асоціюється з порушенням росту капілярів у міокарді, несприятливими змінами в екстраміокардіальному матриксі, розвитком фіброзу. Даний стан підтримується високими рівнями ангіотензину II, ФНП- α і катехоламінами у плазмі та, можливо, пов'язаний зі зниженням активності C-Jun кінази і p38. Навпаки, фізіологічна гіпертрофія міокарда характеризується паралельним розростанням судинної мережі, відсутністю фіброзу; не відбувається перепрограмування генів на фетальний шлях метаболізму [297].

ГЩЗ індукують багато сигнальних шляхів, що активуються під час фізіологічної гіпертрофії, у тому числі й такі, як PI3K / AKT / mTOR і GSK3 β осі. Доведено, що ГЩЗ спричиняють фізіологічну гіпертрофію міокарда шляхом регуляції специфічних генів, що кодують структурні та функціональні білки. У кардіоміоцитах ГЩЗ активують SERCA2, α -МНС, Na / K⁺-АТФази; пригнічують активність K⁺ каналів, β -МНС, PLB, TR α 1 і Na⁺ / Ca²⁺ потоки [250].

Таким чином, ГЩЗ регулюють експресію специфічних генів, що відігра-

ють роль у забезпеченні інотропній функції міокарда, а також запобігають активації фетальних генів, відповідальних за патологічну гіпертрофію [252].

Механізми, за допомогою яких ГЩЗ регулюють транскрипційну активність гена НСМ- α інтенсивно вивчали. Встановлено, що T_3 впливає на даний ген через епігеномні фактори та мікроРНК. Зокрема, у дослідженнях на моделі гіпотиреозу щурів виявлено, що застосування тріхостатину (інгібітора гістонового деацетилювання) у поєднанні з T_3 значно збільшує транскрипцію ТСМ- α , демонструючи у такий спосіб потенційну роль гістонів як кофакторів T_3 у регуляції транскрипції кардіальних ТСМ- α [141]. Представники родини мікроРНК (мікроРНК-208А, мікроРНК-208b, і мікроРНК-499), локалізованої у локусах генів важких ланцюгів α -міозину, утворюють складну регуляторну мережу. Саме вони беруть безпосередню участь у розвитку гіпертрофії міокарда за умов підвищення навантаження. Водночас фізіологічні рівні мікроРНК-208а необхідні для нормальної електричної провідності міокарда. Гіпертрофія серця мишей асоціюється з чотириразовим збільшенням мікроРНК-208А. За цих умов відбувається пригнічення експресії білка міостатину-1, функціонально пов'язаного з T_3 . Відомо, що за певних умов міостатин-1 може пригнічувати процес гіпертрофії [113]. Своєю чергою порушення передачі сигналів від ГЩЗ при захворюваннях серця призводить до зниження співвідношення НСМ- β / miRNA-208a. Зазначених змін цієї величини не виявлено за нормальних умов після застосування ГЩЗ *in vitro* [113].

Отже, дія у фізіологічних концентраціях ГЩЗ є необхідною умовою підтримання оптимальних рівнів мікроРНК і властивостей важких ланцюгів міозину. Зокрема, ефекти T_3 асоціюються із фізіологічною гіпертрофією міокарда та, можливо, будуть позитивно впливати на післяінфарктне ремоделювання й перебіг СН [179].

Класична нейрогормональної модель СН базується на теорії надекспресії нейрогормональних різної природи. Водночас за даних умов спостерігається порушення різноманітних сигнальних каскадів, опосередкованих нейрогуморальними впливами.

Серед нейрогормональних чинників, задіяних у розвиток СН: гормон росту, його тканинний посередник - інсуліно-подібний фактор росту-1, ГЩЗ (зокрема, T_3 з розвитком СНТ₃) й анаболічні стероїди [155].

СНТ₃ (low T_3 (triiodothyronine) syndrome, euthyroid sick syndrome або nonthyroidal illness syndrome), вперше був описаний у 1970-х роках. Такі зміни рівнів T_3 за визначенням не відносяться до патології ЩЗ та до порушень гіпоталамо-гіпофізарно-ЩЗ осі, але радше характеризуються дисбалансом у конверсії T_4 у T_3 ензимами периферичних органів [313, 333]. Ознакою цього синдрому є зниження сироваткового рівня T_3 , яке іноді може супроводжуватися незначним зниженням також концентрації T_4 . Сироватковий рівень ТТГ зазвичай залишається нормальним, але може бути трохи збільшеним, або навіть зменшеним [232]. Розпізнавання даного стану є важливим. Це дозволяє уникнути помилкового діагностування первинних дисфункцій ЩЗ та неправильного призначення, часто неефективного лікування [333].

Як свідчать експериментальні та клінічні дані, у гострій фазі важкої патології відхилення рівнів гормонів ЩЗ мають двофазний характер. На початковій фазі відбувається сповільнення периферичної конверсії T_4 у T_3 . Потім – дисбаланс синтезу самих гормонів [361]. У пацієнтів із хронічною патологією, не асоційованою з ЩЗ, що перебувають на амбулаторному спостереженні, часто наявні компоненти обох фаз. Зниження рівня T_3 трапляється доволі часто. Зазвичай також спостерігається підвищення рівня зворотнього рівня T_3 (rT_3). Зниження співвідношення T_3/rT_3 вважається найчутливішим параметром для діагностики СНТ₃ [361]. Хоча це дещо складно у рутинній клінічній практиці, оскільки rT_3 не входить до стандарту обстеження хворих. Значення рівня вільного T_4 при СНТ₃ спричиняє дискусії, оскільки на результати сильно впливає застосований лабораторний метод / набір реактивів [232, 487]. Важливо, що асоціація між рівнем СНТ₃ та прогнозом можливого клінічного випадку зберігається при різних некритичних станах [232, 487].

Периферична конверсія T_4 у T_3 (активний гормон) визначається активністю трьох селеновмістких дейодиназ (ДЙ₁, ДЙ₂ і ДЙ₃) що каталізують взаємопе-

ретворення різних йодотиронінів. Дослідження за участі хворих з критичними патологіями продемонстрували зниження активності ДЙ₁ у печінці та скелетних м'язах [362]. Водночас спостерігали підвищення активності ДЙ₂ та ДЙ₃ у скелетних м'язах [312] у пацієнтів з гострою фазою ІМ та тяжким перебігом СН [392]. Зменшення метаболічного перетворення Т₄ у Т₃ у результаті зниження активності ДЙ₁ при збільшенні синтезу rТ₃ внаслідок високої активності ДЙ₃ є класичною схемою СНТ₃, пояснюючи в такий спосіб, за деяких умов може бути збільшеною концентрація Т₄ [323].

На сироваткові рівні загальних Т₃ та Т₄ також може впливати й концентрація ТЗГ. Зазвичай пацієнти з СНТ₃ мають низький рівень ТЗГ [95]. У деяких випадках, таких як нефротичний синдром, концентрація ТЗГ може бути низькою (через втрати білка, що робить складною інтерпретацію результатів дослідження ГЩЗ [218]. Визначення сироваткової концентрації вільного Т₃ майже усуває дану проблему, оскільки навіть за умови високого рівня ТЗГ, рівень Т₃ при СНТ₃ буде низьким [218].

Відомо, що СНТ₃ найчастіше характеризується низьким рівнем гіпоталамічного тиреотропін-релізінг-гормону (тироліберину), що пояснюється інгібуючим впливом прозапальних цитокінів [172]. Водночас за даних умов є високою активність гіпофізарної ДЙ₂ [312]. Збільшена локальна конверсія Т₄ у Т₃ може зробити гіпофіз «еутиреоїдним» навіть за умов генералізованого гіпотиреоїдного стану, з низьким рівнем циркуляції Т₃ [164, 480].

У клінічних дослідженнях продемонстровано, що у гострій фазі ІМ відбувається зниження рівнів Т₃, іноді Т₄ та ТТГ, при зростанні rТ₃. Величина співвідношення rТ₃ / Т₃ корелювала з важкістю ІМ [222]. Сироваткові рівні загального та вільного Т₃ були також нижчими у хворих, які пережили зупинку серця, порівняно з пацієнтами, які мали неускладнений перебіг ІМ. Окрім того, пацієнти, які пережили тривалу зупинку серця, мали виразніше зниження концентрацій Т₃, порівняно з хворими, які мали коротку реанімацію [222]. Повторні динамічні визначення рівнів ГЩЗ продемонстрували, що рівень Т₃ нормалізувався за 2 тижні у хворих із повним одужанням [222]. Оксидативний стрес, ймовірно,

відіграє головну роль у патофізіології порушень секреції ГЩЗ при ІМ. Про це свідчать результати невеликого клінічного дослідження, у якому застосування N-ацетилцистеїну дало змогу запобігти розвитку СНТ₃ [447].

При СН поширеність СНТ₃ становить приблизно 18 %, але може досягати 23 % [345]. У пацієнтів із III-IV ФК СН за NYHA зниження T₃ є виразнішим. Було встановлено, що низькі концентрації T₃ пов'язані з вищим рівнем смертності пацієнтів, госпіталізованих внаслідок декомпенсації СН. Водночас концентрація T₃ була значущим предиктором несприятливого перебігу, порівняно з такими факторами ризику, як ЛПНЩ, вік та ФВ ЛШ [221].

Таким чином, дані експериментальних та клінічних досліджень підтверджують фундаментальну роль гормонів щитоподібної залози у забезпеченні серцево-судинного гомеостазу як за фізіологічних, так і патологічних умов. Дисбаланс гормонів щитоподібної залози асоціюються із патологічним ремоделюванням серця та серцевою недостатністю. Нетоксичний зоб та автоімунний тиреоїдит, із властивими морфо-функціональними змінами, належать до патології щитоподібної залози, що трапляється найчастіше. Великий відсоток таких хворих мають субклінічний гіпотиреоз чи синдром низького трийодтироніну. За останні десятиліття накопичено багато даних про те, що даний синдром є сильним та незалежним предиктором смертності хворих із серцевою недостатністю. Усе вищезазначене обґрунтовує актуальність проведення подальших досліджень з метою поглибленого вивчення патогенетичних основ СН, що сформувалась на фоні ІХС та супутньої тиреоїдної патології.

1.2 Асоціації поліморфізмів генів β -адренорецепторів із перебігом серцевої недостатності та з розвитком тиреоїдної патології

Сьогодні у багатьох країнах світу ведуться дослідження з вивчення молекулярно-генетичних факторів розвитку СН, пошуку генів схильності й аналізу взаємозв'язку їхніх поліморфізмів із ризиком несприятливого перебігу та коморбідною патологією [229]. У клінічній практиці дослідження геному людини

частіше проводять шляхом молекулярного тестування з метою виявлення так званих генів схильності, чи генів-кандидатів [229]. Спадкові (поліморфні) варіанти яких порівняно незначно впливають на функцію кодованих ними білків (ферментів). Їх функціонування сумісне з життям, але у поєднанні з дією несприятливих зовнішніх факторів може бути причиною різних захворювань [72].

Найчастіше причиною відмінностей у структурі генів є точкові мутації – заміни поодиноких нуклеотидів, або так званий поліморфізм поодиноких нуклеотидів (single-nucleotide polymorphism (SNP)). Рідше зустрічаються інші генетичні зміни, наприклад, різна кількість повторень однакових коротких ділянок гена, а також делеції нуклеотидів або невеликих фрагментів гена. Частота появи замін нуклеотидів у результаті редуплікації становить більше 1 %. Отже, з огляду на наявність у геномі людини приблизно 3 млрд. нуклеотидів, у конкретного індивідуума можлива присутність декількох мільйонів SNP.

Накопичено багато даних про те, що саме SNP шляхом формування специфічних алелей генів до вироблення комплексу фенотипових відмінностей між людьми. Сюди відносять також персональні особливості розвитку захисних реакцій та схильність до цілої низки захворювань [96].

Дослідженню асоціацій поліморфізмів генів із найбільш поширеними ССЗ та з ефективністю відповідної терапії присвячено чимало робіт. Згідно аналізу вітчизняних та зарубіжних досліджень у цій галузі найбільше уваги приділяється вивченню поліморфізмів генів, що кодують білки – структурні компоненти ферментів, гормонів, рецепторів нейрогуморальних систем, задіяних у розвитку та прогресуванні більшості ССЗ, у тому числі й СН. До таких систем насамперед слід віднести гени β -адренорецепції.

При порушеннях перфузії життєво важливих органів, або за необхідності посиленого кровопостачання, наприклад, під час фізичного навантаження чи стресу, організм реагує активацією САС [184]. Збільшення серцевого викиду відбувається внаслідок активації β -АР на мембрані кардіоміоцитів. САС забезпечує адаптивну відповідь серця на дію короточасних (гострих) потреб (подразників), що відповідає закону "боротьба чи втеча" [184]. Водночас надмірна ак-

тивації відповідної регуляторної системи за умов дії хронічного стресу може призвести до патологічних наслідків.

Для СН характерною рисою є висока активність САС – це насамперед підвищення концентрації НА внаслідок його посиленого вивільнення з пресинаптичних терміналей аксонів, що інервують серце. При хронічній активації β -АР серце працює у посиленому режимі – надмірному збільшенні частоти та сили скорочень, що призводить до виснаження метаболічних резервів, зокрема, зниження скоротливої здатності та врешті до декомпенсації хворих з СН. β -АБ, як виявилось, мають позитивну дію при СН, порушуючи цей цикл, антагонізуючи ефекти НА щодо міокардіальних β -АР [184]. За умови коректного титрування β -АБ відбувається покращення серцевої енергетики, зменшуються кардіотоксичні ефекти хронічної стимуляції β -АР, відбувається так звана «зворотна реконструкція» процесів, що зумовили зниження інотропної функції міокарда. За цих умов прослідковуються також зміни на рівні експресії генів. Це в решті-решт призводить до нормалізації роботи серця, збільшення відсотку виживання хворих [300]. З покращенням функціонування серця відновлюється перфузія життєво-важливих органів та систем, що веде до зниження активності САС та концентрації НА [184]. Згодом відбувається відновлення чутливості β -АР кардіоміоцитів [101].

Дійсно, експресія та функції β -АР кардіоміоцитів при СН знаходяться у динамічному процесі, на котрий впливає гемодинамічний статус та ефекти лікування [184]. β -АР – парні трансмембранні протеїни. На сьогодні добре досліджені три підтипи β -АР (β_1 -, β_2 - та β_3 -АР). Вважається, що ці рецептори знаходяться на практично усіх клітинах організму. β_1 - та β_2 -АР широко представлені на мембранах кардіоміоцитів. Катехоламіни, реалізують свої позитивні інотропний іно-, хроно-, дромо-, батмотропний ефекти, переважно через β_1 -АР. При СН знижується чутливість та кількість β_1 -АР, водночас експресія β_2 -АР залишається відносно стабільною. Проте, функціональна взаємодія β_2 -АР з G-протеїнами при СН знижується [184]. Відомо, що зниження чутливості β_1 -АР, спричиненої ви-

соким рівнем НА, може частково компенсуватися посиленою експресією G-протеїну (посередника між β -АР та цАМФ) [203]. Згодом виразність цього компенсаторного механізму вичерпується. Однак, зниження чутливості β -АР кардіоміоцитів за умов хронічної гіперкатехолемії є недостатньою. Залишається невирішеним питання медикаментозного впливу на зазначені процеси.

Знайдено два поширені несинонімічні SNP у нуклеотидах 145 (A / G), що призводить до кодування амінокислот Ser (основна алель), або Gly у 49 позаклітинній послідовності β_1 -АР, а при поліморфізмі у нуклеотиді 1165 (G / C), відбувається кодування або амінокислоти Arg (основна алель), або Gly у 389 послідовності інтрацелюлярної частини рецептора. Амінокислота Gly у положенні 389 була першою знайдена при клонуванні β_1 -АР людини. Вказану алель називали «диною», але вона є менш поширеною серед населення. Однак, серед афроамериканців Gly приблизно так само поширений як і алель Arg. Саме тому, у сучасній літературі зазвичай утримуються від використання терміну "дикий тип" для будь-якого варіанта, а позначають їх, як β_1 Arg389 чи β_1 Gly389 [184].

Варіація амінокислот Gly/Arg у положенні 389 знаходиться у межах четвертої внутрішньоклітинної петлі, утвореної 12 амінокислотами. Доведено, що за аналогією з іншими рецепторами, пов'язаними з G-білками, поліморфізм зазначеної алелі також проявляється і щодо активності β_1 -АР [184]. У дослідженнях конкурентоспроможності, виконаних на частково очищених клітинних мембранах фібробластів китайського хом'яка (клітини CHW), продемонстровано більшу активність β_1 -АР при поліморфізмі Arg389, порівняно з β_1 Gly389 [306].

Подібні результати були отримані іншою групою дослідників, які вивчали відповідні процеси на моделі клітин яєчників китайського хом'яка. Ними продемонстровано, що при поліморфізмі Arg389 β_1 -АР мають більшу спорідненість до Gs-типу білку, ніж при Gly389 [228]. Саме за наявності алелі Arg389 β_1 -АР авторами виявлено 30-разове збільшення синтезу цАМФ при стимуляції β_1 -АР ізопротеренолом, на противагу моделі при поліморфізмі β_1 Gly389 [228].

При застосуванні β -АБ, зокрема метопрололу, бісопрололу та пропрано-

лолу, ні при Gly поліморфізмі, ні при Arg відмінностей у чутливості β_1 -АР не було виявлено [391]. Але при застосуванні карведилолу, чутливість β_1 Arg389 була більшою, порівняно з β_1 Gly389 [391]. Ці дані складно інтерпретувати, але вони дають змогу припустити, що існують конкретні сполуки / фенотипи для позиції β_1 389 [422].

Rathz D.A. та співавт., (2003) продемонстрували, що при поліморфізмі β_1 Arg389 відбувається швидше (на 50 %) зменшення чутливості рецепторів за умов хронічної стимуляції, ніж при поліморфізмі Gly389 [385]. Однак, у дослідженнях на моделях фібробластів китайських хом'яків та клітин ембріональної нирки людини цими вченими не було виявлено відмінностей агоніст-стимульованої взаємодії β_1 -АР з аденілатциклазою за наявності іншого поліморфізму (β_1 Ser49 та β_1 Gly49) [385]. Водночас, інша група дослідників інформує про збільшення базальної та стимульованої активності цАМФ при поліморфізмі Gly49, що було виявлено на моделі клітин ембріональної нирки людини [277]. Вказаний поліморфізм β_1 -АР локалізується на позаклітинному сайті рецептора. За даними електрофорезу у поліакриламідному гелі, було встановлено, що рецептор β_1 Ser49 має змінене глікозування, на відміну від рецепторів з поліморфізмом Gly49 [184]. Оскільки глікозування впливає на дрейф рецепторів, ці дані можуть пояснювати відмінності між їхньою чутливістю [184]. β_1 Gly49 змінює фенотип серця при СН внаслідок підвищеної здатності до понижуючої регуляції у відповідь на стимуляцію (зниження чутливості) [277].

У дослідженні Gerald W. та співавт. (2009) продемонстровано, що у трансгенних мишей у віці 3 місяців базальна і максимальна стимульована добутамінном скоротливість сердець була вищою при поліморфізмі β_1 Arg389, на відміну від такої у групі з поліморфізмом β_1 Gly389 [184]. Автори також відзначили, що у віці 6 місяців, у мишей із поліморфізмом β_1 Arg389 зберігалась підвищена базальна скоротливість серця, але була відсутня реакція на стимуляцію добутамінном [184]. Зазначена десенсибілізація на шостому місяці життя мишей була спричинена зниженням чутливості рецептора, спряженого з «S»-формою

G-протеїну. Це приводило до зниження систолічної функції міокарда до 9 місяців. Цей феномен автори назвали β_1 AR-опосередкованою кардіоміпатією [184]. Але, у людей на кінцевій стадії СН суттєвих відмінностей скоротливої здатності міокарда, залежно від генотипу (Arg чи Gly) не виявлено [184].

Після проведення додаткових експериментів з трансгенними мишами були отримані перші докази того, що може існувати диференційована відповідь на застосування β -АБ, залежно від генотипу [318]. За умов гострої інфузії пропранололу у серце на моделі *ex vivo* продемонстровано дозозалежне зниження скоротливості міокарда при генотипі β_1 Arg389. Водночас при поліморфізмі β_1 Gly389 зниження інотропної функції спостерігалось тільки при застосуванні максимальної концентрації пропранололу. У дослідженнях *in vivo* при додаванні пропранололу до питної води мишей у продовж 1 місяця відмічено зниження ЧСС лише за наявності генотипу Arg389 [318].

З метою подальшої оцінки значення алелей у положенні 389 у контексті СН у людини було проведено низку досліджень з фізіологічними кінцевими точками за участі відносно невеликої кількості хворих. В одному з таких досліджень було виконано поетапне тестування толерантності до фізичного навантаження у 263 хворих з СН III / IV ФК. Основним результатом було визначення максимальної швидкості споживання кисню (VO_2) [449]. Встановлено вірогідну відмінність показника VO_2 між гомозиготами Arg389 та Gly389 ($17,7 \pm 0,4$ проти $14,5 \pm 0,6$ мл/кг/хв, $p = 0,006$). Значення VO_2 у гетерозигот (Arg389Gly) відповідало середнім величинам гомозиготних хворих ($16,9 \pm 0,6$ мл/кг/хв.) [449].

Подальша стратифікація хворих за поліморфізмом у 49 положенні (β_1 Ser49Gly) показала, що гомозиготні хворі (Ser49) мали вищі значення VO_2 , порівняно з носіями Gly49 (гомозиготи та гетерозиготи). Автори припустили, що ймовірно, ця відмінність була зумовлена поліморфізмом β_1 Arg389 внаслідок високої нерівноваги за зчепленням спадковості між 49 та 389 алелями [449]. Це дослідження продемонструвало «гіпердинамічний» тип гемодинаміки при поліморфізмі β_1 Arg389 у людей [449]. Зазначенні результати реакції на фізичне на-

вантаження були відтворені іншою групою авторів у клінічному дослідженні за участю хворих з СН [403]. Водночас не вдалося встановити подібні результати при вивченні здорових людей (без СН) [275]. Однак, при аналізі зміни серцевої функції у відповідь на інфузію добутаміну у здорових добровольців було виявлено більший приріст ЧСС та скоротливої здатності міокарда, а також встановлено, що стимульована добутаміном активність реніну у плазмі були значно вищою при генотипі β_1 Arg389, порівняно з гомозиготами за алеллю Gly389 [106].

Продемонстровано вплив вказаного поліморфізму на активність β_1 -АР у нирках [106]. Встановлено, що бісопролол знижує добутамін-стимульовану реакцію серця та рівень реніну у хворих з β_1 Arg389 генотипом, на відмінну від осіб з Gly389 [106]. В іншому дослідженні оцінювали вплив карведилолу у 224 хворих з СН на приріст величини ФВ ЛШ протягом 6 місячного лікування [318]. Після титрування доза карведилолу була однаковою у хворих із Arg389 та Gly389 генотипами. Гомозиготи за Arg389 алеллю мали більший приріст величини ФВ ЛШ, порівнюючи з гомозиготами Gly389. Гетерозиготи продемонстрували покращення, подібне до гомозигот Arg389 ($7,02 \pm 1,5\%$) [318].

Результати комплексних досліджень на мембранах клітин трансгенних мишей, *ex vivo* на людському серці, а також аналізу фізичного стану хворих із СН та здорових добровольців, продемонстрували, що генотип β_1 Arg389 має вищий сигнальний потенціал, порівнюючи з β_1 Gly389, та забезпечує формування виразнішої відповіді на застосування β_1 -АБ [184]. Зазначена відмінність може мати важливе фізіологічне та фармакологічне значення при реалізації різноманітних ефектів впливу на β -АР у хворих із СН [184]. Цю версію було апробовано при проведенні багатоцентрових дослідженнях. В рамках проекту «Blocker Evaluation of Survival Trial» (BEST) проведено генотипування за поліморфізмом β_1 Arg389 [161]. Однак, дослідження було достроково завершено, оскільки не отримано вірогідних відмінностей між групами хворими, яким застосовували буциндолол чи плацебо [161]. Водночас є важливі підсумки цього дослідження.

Зокрема, хворі із СН, котрі були гомозиготними за генотипом $\beta_1\text{Arg389}$ та отримували буциндолол, мали краще виживання, порівняно з пацієнтами з даним поліморфізмом, але без застосування буциндололу [161]. На противагу, носії $\beta_1\text{Gly389}$ генотипу мали однакову летальність, незалежно від прийому плацебо чи зазначеного препарату [161]. Є припущення, що існувало декілька проблем у дослідженні BEST. Перша – невелика, але достовірна різниця частоти алелі Gly серед афроамериканців, порівняно з пацієнтами європеїдної раси. Смертність у когорті з буциндололом у афроамериканців була більшою. Припускається, що у цих хворих летальність була пов'язана з наявністю не $\beta_1\text{Gly389}$, а якогось іншого африканського гена [184]. Друга вада дослідження – фармакологічні властивості самого буциндололу. Препарат має досить сильну симпатолітичну властивість (зниження рівня норепінефрину), котра за виразністю подібна до ефекту агоніста центральних імідазолінових рецепторів – моксонідину [133]. Окрім того, в експерименті на препаратах серця людини було продемонстровано, що буциндолол діє як зворотній агоніст за наявності $\beta_1\text{Arg389}$ генотипу, на відміну від $\beta_1\text{Gly389}$ [279].

У генетичному субдослідженні трайлу MERIT-HF вивчали вплив поліморфізму $\beta_1\text{AP}$ (Arg389Gly) при СН [460]. Аналіз даних продемонстрував, що у хворих СН та генотипом $\beta_1\text{Gly389}$ застосування метопрололу не мало впливу на перебіг захворювання [460].

β_2 -АР експресуються у багатьох тканинах, включно з клітинами гладеньких м'язів судин, бронхів, нирок, серця, ЩЗ, печінки [249]. Ген, що кодує β_2 -АР, не містить інтронів, розташований у хромосомі 5q31-32 та має декілька поліморфних сайтів: щонайменше 51 варіантів вже було ідентифіковано [204]. П'ять із них є несинонімічними одонуклеотидними замінами в ділянці, що кодує β_2 -АР та, зустрічаються у положеннях 46 (позаклітинний амінно-кінець; Gly16Arg), 79 (позаклітинний аміно-кінець; Gln27Glu), 100 (1-й трансмембранний домен; Val34Met), 491 (4-й домен; Thr164Ile) 659 (5-й домен; Ser220Cys). Одонуклеотидні поліморфізми у положенні 46 (Gly16Arg) та 79 (Gln27Glu) є

найпоширенішими, з частотами алелей у білій популяції приблизно 0,4 % (Arg16, Glu27), водночас Thr164Ile, Val34Met та Ser220Cys зустрічаються дуже рідко [204]. Дані поліморфізми знаходяться у сильному нерівномірному зчепленні, ймовірно тому, що людський вид є відносно молодим [158].

Щоб вивчити функціональні наслідки поліморфізму β_2 Gln27Glu було проведено дослідження *in vitro* у рекомбінантних системах [209]. Встановлено, що ні зв'язування агоніста, ні блокада G-протеїну, що приводить до зміни аденілатциклазної активності, не залежали від наявності поліморфізму β_2 Gln27Glu. Заміна глутамінової кислоти на глутамін у 27 положенні (Glu27) асоціюється зі стійкістю до десенсибілізації [209].

Основним ефектом β_2 -АР у судинах вважається вазодилатація [209]. Після активації β_2 -АР задіюється цАМФ-опосередкований механізм розслаблення гладких міоцитів [209]. Також відомо, що стимуляція β_2 -АР супроводжується вивільненням оксиду азоту (NO) з ендотелію судин. Припускають, що вказаний механізм посилює (на ~ 30 -50%) реакції дилататора у відповідь на інфузію β_2 -агоніста, а також на функціональне навантаження [162]. Виявлено виразнішу артеріальну дилатацію за наявності генотипу β_2 Glu27, порівняно з Gln27 [131]. Варіант β_2 Glu27 розглядають як мутацію з підсиленням функції [209].

Дослідження із застосуванням β_2 -агоністів *in vivo* продемонстрували, що у суб'єктів, котрі були гомозиготними за Glu27 алеллю, десенситизація відбувалася повільніше, на відміну від тих котрі були гомозиготами за Arg16 + Glu27 [105]. Ці результати загалом узгоджуються з іншими дослідженнями, в яких варіант β_2 Glu27 пов'язують зі стійкістю до десенситизації [209].

У дослідженні за участі хворих із АГ було продемонстровано, що найбільше зростання середнього артеріального тиску, при збільшенні вживання солі, відбувається за наявності β_2 Arg16 та β_2 Gln27 генотипів (окремо та й у комбінації) [370]. Водночас наявність комбінації генотипів β_2 Arg16 + β_2 Gln27 була пов'язана з низькореніною формою АГ, більшим рівнем альдостерону в плазмі та меншим рівнем калію [370].

Є багато доказів того, що варіабельність гена β_2 -АР суттєво впливає на клінічний перебіг ССЗ [209]. У дослідженні CHS упродовж 10-річного періоду спостереження оцінювали дані 4441 хворих європеїдної раси та 808 афроамериканців. Було встановлено, що незалежно від раси, носії β_2 Glu27 генотипу мали нижчий ризик коронарних подій, порівнюючи з Gln27 [205]. Подальший аналіз даних CHS продемонстрував більший ризик раптової серцевої смерті у гомозигот (Gln27) [417]. Подібні результати були продемонстровані й дослідниками іншого трайлу – CABS, що також представлено у даній публікації [417]. У другому дослідженні було оцінено вісім поліморфізмів генів структур симпатичної нервової та ренін-ангіотензинової систем у 227 пацієнтів із СН. Із них диплотип β_2 Arg16+Gln27 був єдиним генетичним маркером підвищеного ризику смерті чи трансплантації серця [410].

Генетична мінливість β_2 -АР може мати вплив на ефективність застосування терапевтичних схем [215]. У вісімдесяти генотипованих хворих із СН, котрі отримували карведилол, гомозиготні за β_2 Gln27 генотипом становили значно меншу частку так званих «гарних» респондерів (покращення функції ЛШ), ніж гомозиготні чи гетерозиготні за поліморфізмом Glu27 [238].

Катехоламіни реалізують свою дію через β -АР. Активація внутрішньоклітинних процесів відбувається за участі цитозольного G-протеїну – гетеротримера, що складається з трьох субодиниць: α , β та γ . Відомо, що G-протеїни експресуються в усіх клітинах людського організму. Найчастіше зустрічається поліморфізм C825T гена β_3 -субодиниці (GNB3), що пов'язаний з підвищенням активності сигнальних шляхів. На системному рівні, наявність зазначеного поліморфізму первинно визначає реактивність судин та функціонування кардіоміоцитів [409]. Дослідження *in vivo* продемонстрували, що у носіїв GNB3 825T генотипу відбувається посилення реактивності судинної стінки при стимуляції коронарних α_2 -АР [87]. Аналогічно, нейтрофіли носіїв GNB3 825T генотипу проявляють підвищену хемотаксичну відповідь [448].

Т-алель має велику поширеність серед представників негроїдної раси, порівняно з європеїдами [311]. Приблизно 50 % африканців є гомозиготами за

GNB3 ТТ генотипом. Поширеність «мутованої» Т-алелі серед європейців становить 38 % [395]. У генетичному дослідженні АНеFT встановлено, що гомозиготи за Т алеллю (GNB3 ТТ) мають найнесприятливіший перебіг СН та водночас отримують найбільшу користь від терапії [311].

Незважаючи на те, що Т поліморфізм є функціонально неактивним, його наявність призводить до альтернативного сплайсингу екзону 9 (GNB3) і врешті-решт до „усіченої” β_3 -субодиниці G-протеїну. Така субодиниця підвищує α -адренергічну активацію. Нерідко ця мутація є причиною ранньої маніфестації (з 17 років) низькоренінового варіанта АГ у афроамериканців [117].

В іншому дослідження продемонстровано, що Т-алель GNB3 може асоціюватися зі збільшенням аритмічних подій у хворих із СН [121]. У роботі Schmitz B, et al (2014) показано, що мутація гена GNB3 пов'язана зі зворотнім ремоделюванням після імплантації ресинхронізуючого приладу у хворих із СН [406]. Chemello D, et al. (2010) продемонстрували, що генетичний поліморфізм T825 гена β_3 -субодиниці G-протеїну асоціюється з більшою частотою розряду у хворих із СН, котрим був імплантований кардіовертер-дефібрилятор з приводу шлуночкової тахікардії [121].

Поліморфізми генів β_1 -, β_2 -адренорецепторів та β_3 -субодиниці G-протеїну, ймовірно відіграють важливу роль у становленні та прогресуванні серцевої недостатності та формуванні відповіді на терапію β -адреноблокаторами, можливо, у функціонуванні щитоподібної залози, а також у реалізації ефектів гормонів щитоподібної залози щодо ССС. Адже відомо, що вплив катехоламінів, через β -адренорецепторів визначає характер структурно-функціональних змін щитоподібної залози [116], а також активність периферичних ДЙ у печінці та жировій тканині [411].

Припущення щодо асоціацій поліморфізмів генів системи β -адренорецепції та функції серцево-судинної системи отримані на основі даних до- та клінічних досліджень. Ймовірно, що кожні з цих серій досліджень на різних рівнях: клітинному, органному в експерименті з трансгенними мишами, ex-vivo серце людини, мають свої обмеження [184]. Водночас при проведенні ком-

плексного аналізу, вони можуть стати аргументами на користь причинно-наслідкового зв'язку поліморфізму та фенотипу фармакотерапії [184].

1.3 Зв'язок цитокінів із перебігом серцевої недостатності у хворих на ішемічну хворобу серця й тиреоїдну патологію та їх асоціації з системою β -адренорецепції

Цитокіни та інші медіатори запалення можуть бути асоційовані зі становленням та прогресуванням СН [267]. Однак, цей шлях патогенезу залишається недостатньо вивченим.

У декількох дослідженнях було продемонстровано збільшення експресії та вивільнення прозапальних ЦН, таких як ФНП α , ІЛ-1, ІЛ-6, ІЛ-18, кардіотрофіну-1 та ліганд Fas, а також декількох хемокінів у хворих із СН [84, 140, 439]. Рівні прозапальних ЦН та хемокінів у плазмі найчастіше підвищенні, прямо пропорційно до погіршення ФК за NYHA та зниженню ФВ ЛШ [84, 439]. Підсилена експресія медіаторів запалення була доведена у зоні гострого некрозу міокарда (наприклад, молекули адгезії, ФНП, пов'язані з ІЛ-6 інші цитокіни та хемокіни) [99, 139]. Деякі з цих медіаторів дають прогностичну цінність, котра перевершує за точністю традиційні маркери ризику [149].

Патогенетична роль прозапальних ЦН при СН підтверджена під час проведення досліджень на різних моделях трансгенних мишей. Системне введення експериментальним тваринам ФНП α у концентраціях, що відповідають таким у плазмі хворих із СН, індукує дилатаційну кардіоміопатію [226]. Дослідження на генно-модифікованих мишах також показали зв'язок між розвитком СН та ІЛ-6, його рецепторною субодиницею глікопротеїну (gp) 130, котра є спільною для декількох ЦН у родини ІЛ-6, а також для різних хемокінів (наприклад, MCP-1) та CXCL13 [168]. Прозапальні ЦН можуть модулювати функції міокарда із залученням різних механізмів. Серед них – стимуляція розвитку гіпертрофії та фіброзу шляхом прямої дії на кардіоміоцити та фібробласти, порушення скоротливої здатності міокарда внаслідок безпосереднього впливу на внутріклітинний

транспорт Ca^{2+} та передачу сигналу через β -АР, індукцію апоптозу та активацію низки генів у кардіоміоцитах, що відповідають за ремоделювання серця [301]. Медіатори запалення також можуть мати опосередкований вплив на прогресування СН шляхом порушення функції кісткового мозку з розвитком вторинної анемії; спричиняти неадекватну активацію ендотеліальних клітин та порушення функції периферичних м'язів із індукцією системного запалення [301].

Під час гострої фази ІМ продукція ЦН є, власне, відповіддю на пошкодження. Тригерами вивільнення ЦН (як-от ФНП α , ІЛ-6 та ІЛ-1 β) при ІМ є ішемія, активні форми кисню, що в надлишку утворюються при ішемії-реперфузії, спричиняють пошкодження мембран, а також стимулюють синтез асоційованих з небезпекою молекулярних патернів, до яких відносять, АТФ, сечову кислоту, мітохондріальну ДНК і білки теплового шоку [371]. Цей процес запалення є передумовою для загоєння ран, утворення рубців і розвитку компенсаторної гіпертрофії. Дослідження також показали, що ці прозапальні ЦН ініціюють кардіопротективний сигнальний каскад, відомий як «шлях виживання» [272]. Однак, хоча помірна цитокінова відповідь може бути захисною, невідповідна та стійка реакція запалення може призвести до формування «дезадаптивної» ситуації [301]. Окрім того, експерименти за участі тварин продемонстрували, що при великому розмірі ІМ експресія генів ЦН може залишатися значно підвищеною протягом тривалого часу, особливо у неінфарктній зоні. Рівні пізньої активації ЦН корелюють із КДР ЛШ, що було продемонстровано через 20 тижнів після ІМ у щурів [344].

Залишається відкритим питання, чи можуть запальні процеси бути залучені до патогенезу СН із збереженою ФВ. Хоча посилення запалення є загальновідомою особливістю СН при низькій ФВ ЛШ, цей процес недостатньо вивчений при даistolічній СН. Проте, є дані, які показують, що у пацієнтів із ЦД та АГ з ознаками діастолічної дисфункції, як у пацієнтів зі зниженою ФВ, часто підвищуються рівні ФНП α , ІЛ-1 β і ІЛ-6 у крові [153]. Доведено важливу роль Т-клітин у ремоделюванні міокарда, включаючи підвищення активності ферменту лізілоксидази, що в наслідок змін властивостей колагену впливає на підви-

щення жорсткості міокарда [485]. На моделях мишей із АГ та метаболічним синдромом були пов'язані з індукцією запального фенотипу Т-хелперів І типу (тобто підвищення рівнів ФНП α , інтерферону- γ і ІЛ-18) і підвищеним рівнем ТФР, що потенційно сприяє розвитку фіброзу міокарда [475]. Окрім того, відомо, що інфузія ІЛ-6 у щурів призводить до концентричної гіпертрофії ЛШ, збільшення об'ємної частки колагену та підвищення жорсткості міокарда [314]. Було показано, що ІЛ-18 збільшує експресію і продукцію остеопонтину, який стимулює формування інтерстиціального фіброзу [476], і ТФР, що збільшує синтез колагену та пригнічує деградацію матриксу шляхом зниження активності ММР [459]. Збільшена продукція та зменшена деградація колагену й збільшена активація лізілоксидази-1, яка обумовлює утворення нерозчинного колагену, можуть, своєю чергою, з часом призвести до діастолічної дисфункції ЛШ. Ці взаємодії можуть відігравати певну роль при несприятливому ремоделюванні міокарду у хворих із СН та зниженою ФВ ЛШ. Результати досліджень, що стосуються рівнів ЦН при СН зі збереженою ФВ, вказують швидше на складну дизрегуляцію цитокінової мережі, ніж на звичайний дисбаланс між продукцією цитокінів Т-хелперами І та ІІ типів. Це може включати підвищене утворення медіаторів, що беруть участь як у запаленні, так і у фіброгенезі [145]. Серед них – галектин-3, посилена активація Т-хелперів, що передбачає гіперпродукцію ІЛ-6 та розвиток фіброзу міокарда [86], а водночас відсутність загальної регуляції імунної відповіді внаслідок порушення функції регуляторних Т-клітин [473].

ІЛ-4 продукується імунними клітинами, включаючи CD4 + Т-хелперні (Th) лімфоцити [469] та опасисті клітини. Серед безлічі біологічних ефектів слід виділити наступні: ІЛ-4 при патологічних процесах сприяє розвитку фіброзу легень [452], шкіри [489], та печінки. Дослідження показали позитивну кореляцію між рівнями системного ІЛ-4 та фіброзним ремоделюванням серця як у пацієнтів [118, 393], так і у тварин в експерименті [125, 276]. Окрім того, попередніми дослідженнями встановлено, що у мишей генетичної лінії Balb/c, які характеризуються високим рівнем циркулюючого ІЛ-4, виявлено підвищене відкладення колагену в серці, збільшення розмірів ЛШ та зниження ФВ (фіброзна кардіомі-

опатія). Введення нейтралізуючих антитіл до ІЛ-4 значно зменшує фіброзне ремоделювання серця у мишей C57BL/6 із коарктацією аорти [230]. Судинні ендотеліоцити експресують α -рецептори до ІЛ-4 [260]. У легенях ІЛ-4 активує ендотеліоцити, індукуючи вироблення ендотеліну-1, що веде до розвитку легеневої гіпертонії [260].

Фіброз міокарда може призвести до систолічної дисфункції декількома механізмами, включаючи порушення генерування сили міоцитами, нормальної координації електромагнітного спряження, а також асинхронне скорочення міокарда [104]. Було відмічено, що після блокування рецепторів до ІЛ-4 спостерігається уповільнення розвитку фіброзу та покращення скоротливої здатності міокарда [230].

У роботі Peng H. та співавт. (2015) продемонстровано, що ІЛ-4 асоційовані зі збільшенням кількості опасистих клітин у серці [363]. При патологічних станах ці клітини можуть активуватися цитокінами, зокрема ІЛ-4, що призводить до посилення секреції низки медіаторів, відповідальних за розвиток фіброзу [230, 432]. Peng H. та співавт. (2015) також виявили позитивний взаємозв'язок між функціонуванням опасистих клітин та формуванням фіброзу міокарда [363].

Науковцями з Польщі було продемонстровано, що тиреоцити людини можуть самі синтезувати цитокіни, котрі активують Т та В лімфоцити [98]. Автори продемонстрували, що у хворих з НЗ спостерігається підвищення концентрації ІЛ-6 та ІЛ-8 та інших ЦН [98].

Єдиною специфічною ознакою АІТ на теперішній час вважається певний комплекс морфологічних змін ЩЗ. Це дало підставу виділити дане захворювання як окрему нозологію [11]. В основі патогенезу АІТ лежить автоімунний процес, і саме він призводить до часткової або повної деструкції ЩЗ із розвитком характерних морфологічних змін і секреторної недостатності.

Експериментальний АІТ може бути індукований у мишей ін'єкцією мишиного Тг (mTg). Захворювання характеризується лімфоїдною інфільтрацією ЩЗ, збільшенням продукції mTg-специфічних антигенів та фолікулярною деструкцією [479]. Хоча механізми, за допомогою яких $CD4^+$ Т-клітини спричи-

няють деструкцію ЩЗ за АІТ, не повністю вивчені, припускають, що за даних умов важливу роль відіграє продукція ЦН Т-хелперами І типу. Комбінація ІНФ- γ та ФНП- α , що продукуються ЩЗ, а також підвищення синтезу ІНФ- γ лімфоцитами, можуть сприяти апоптозу тиреоїдних фолікулярних клітин, внаслідок активації каспаз. Активність АІТ може посилитись після введення ІЛ-12. Відомо також, що застосування ІЛ-4 може запобігти розвитку цих проявів [419].

Існує припущення, що ЦН відіграють певну роль й у генезі СНТ₃ [77]. Зокрема відомо, що ІНФ- α та ІЛ-6 підвищують ризик розвитку СНТ₃ у хворих із гострим ІМ та з операціями на серці [246, 416]. Прозапальні ІЛ часто підвищені при СНТ₃ та зворотно корелюють із рівнями ГЩЗ [324, 451]. Крім того, ЦН, ймовірно, беруть участь у пригніченні осі гіпоталамус-гіпофіз, що часто спостерігається при СНТ₃ [333]. Це може бути другим, після дії локальних ДЙ, поясненням зниження продукції мРНК ТРГ гіпоталамуса при СНТ₃ [172]. Зв'язок між прозапальними ЦН та рівнями ГЩЗ було продемонстровано у хворих із обструктивними захворюваннями легень та при ЦД [232, 323, 324].

Gullestad L. та співавтори припустили, що незважаючи на те, що «занадто багато» цих медіаторів є дезадаптивними, «занадто мало» із них може бути шкідливими, ілюструючи проблеми імуномодуючої терапії при СН [200]. З огляду на центральну роль ФНП α у патогенезі СН, терапевтична модуляція, націлена на цей інтерлейкін, отримала особливо велику увагу. Зважаючи на результати низки досліджень було зроблено припущення, що гальмування ФНП α рекомбінантним химерним sTNFR2 (етанерцепт) може мати позитивний клінічний ефект у пацієнтів із СН [148]. Однак, згодом було проведено клінічне рандомізоване дослідження Etanercept Worldwide (RENEWAL), метою якого було оцінити вплив етанерцепта на захворюваність і смертність пацієнтів із СН. На підставі аналізу даних 1500 хворих із симптомами СН і ФВ ЛШ ≥ 30 %, констатували відсутність впливу препарату на смертність, госпіталізацію або динаміку ФК [302]. Результати субаналізу дослідження дозволили припустити наявність взаємозв'язку поміж дозою препарату та результатами, оскільки зменшилася кількість випадків госпіталізації / смерті серед пацієнтів, що приймали найнижчу

дозу, порівняно з тими, хто отримував вищу дозу препарату. Іншою серією досліджень, орієнтованих на ФНП, був трайл АТТАСН з химерними моноклональними антитілами проти ФНП (інфліксимаб) у 150 хворих із СН, яке було плацебо-контрольованим випробуванням II фази при СН і ФВ ЛШ $\leq 35\%$. Дане клінічне випробування було зупинене на ранній стадії, оскільки було зареєстровано вищі показники смертності та госпіталізації в активній групі при застосуванні високих доз препарату [129]. Можливим поясненням цього несприятливого результату є те, що інфліксимаб зв'язується безпосередньо з трансмембранної формою рецепторів ФНП, що в решті-решт призводить до індукції апоптозу кардіоміоцитів, котрі презентують ці рецептори [289]. Хоча такі механізми можуть бути корисні при деяких захворюваннях, наприклад таких як запальні патології кишечника [289], однак, вони призводять до розвитку шкідливих ефектів при СН. З іншого боку, ще слід визначити, чи може анти-ФНО-терапія позитивно впливати на СН зі збереженою ФВ ЛШ, для котрої характерні гіпертрофія міокарда та фіброз.

Невдача анти-ФНП-терапії підвищила інтерес до системного підходу стосовно проведення імуномодуючої терапії з метою не тільки блокувати шкідливі ефекти запальних цитокінів, але й також збільшити синтез протизапальних ЦН для відновлення відповідного балансу при розвитку запального процесу. В рамках проведеного подвійного сліпого плацебо-контрольованого дослідження було продемонстровано, що внутрішньовенне введення імуноглобуліну (IVIg) збільшує величину ФВ ЛШ на 5 одиниць, водночас, у групі плацебо не спостерігається жодних істотних змін [196].

Не було доведено позитивної дії у хворих із СН ні імуносорбції [269, 326], ні талідоміду [200], а ні повторного введення аутологічної крові [438].

Усе більше з'являється доказів зв'язку між двома регуляторними системами – автономною нервовою та імунною [405]. Різні дослідження показали наявність симпатичної іннервації лімфатичних судин, вузлів та паренхіми лімфатичних органів [247, 296, 364, 401]. Водночас імунна відповідь може змінювати локальну та системну адренергічну реакцію. Наприклад, інтрацеребровентрикуля-

рне введення ІЛ-1, ІЛ-6 та ФНП призводить до активації центрального відділу симпатичної нервової системи та підвищення метаболізму НА. Периферичне введення ІНФ- α або ІЛ-1 спричиняє тривале підвищення симпатичного тону на рівні тканин селезінки [236]. Роль такої петлі зворотного зв'язку може бути регуляторною, що впливає на специфічну форму імунної відповіді. Усі підкласи Т-лімфоцитів, за винятком Т-хелперів 2 типу, мають β_2 -АР [400]. Стимуляція β_2 -АР відіграє важливу роль у проліферації клітин $CD4^+$. Хоча дані суперечливі, більшість досліджень зводяться до того, що стимуляція β_2 -АР інгібує проліферацію $CD4^+$ Т-лімфоцитів [78]. Зазначений ефект можна спостерігати за умов збільшення рівнів цАМФ і протеїн-кінази-А (ПК-А) у Т-лімфоцитах [78] це дозволяє зробити припущення, що гальмування проліферації Т-клітин β_2 АР відбувається через систему цАМФ / ПК-А. Стимуляція β_2 АР зрілих клітин у процесі активації призводить до пригнічення клітинного імунітету [78].

Існує невелика кількість досліджень стосовно ролі β_2 -АР у регуляції диференціювання та функції В-лімфоцитів [235]. Більшість досліджень проводилося на мишах. Було встановлено, що стимуляція β_2 -АР серед інших факторів супроводжується збільшенням утворення IgG_1 та IgM . Водночас при зниженні концентрації НА у плазмі крові мишей з імунodefіцитом та супутньому введенні імунізованій Т-хелперів 2 типу та В лімфоцитів, Kohm A. та Sanders V. Було показано, що недостатня стимуляція β_2 АР призводить до значного зниження утворення IgG_1 [257].

ІЛ-4, що продукується активованими Т-хелперами 2 типу, зв'язується зі своїми рецепторами (ІЛ-4R) на поверхні В-лімфоцитів для здійснення подальшої регуляції утворення антитіл. Стимуляція β_2 -АР В-лімфоцитів модулює цей процес шляхом задіяння декількох механізмів. β_2 -АР на активованих В-лімфоцитах через систему цАМФ / ПК-А підвищує рівень протеїну IgG_1 . До того ж, стимуляція β_2 -АР призводить до підвищення експресії $CD86$ [256]. Активація β_2 -АР також супроводжується зниженням вироблення ІЛ-12, змінюючи умови, сприятливі для диференціювання Т-лімфоцитів 1 типу. Відомо, що сти-

муляція β_2 -АР модулює імунну відповідь, знижуючи активність процесів регуляції клітинного імунітету з посиленням регуляторного впливу гуморальної ланки імунітету.

Було встановлено зв'язок між зниженням щільності β_2 -адренорецепторів на В-лімфоцитах і наявністю хронічних ревматичних захворювань [450]. Стимуляція β_2 -адренорецепторів нейтрофілів впливає на хемотаксис цих клітин, апоптоз і виділення медіатора [304]. Дослідження *in vitro* показали, що стимуляція β_2 -адренорецепторів моноцитів знижує утворення про-запальних цитокінів ІЛ-1, ФНП α , ІЛ-6 та ІЛ-8 цими клітинами [481]. При 24 годинній інфузії адреналіну 30 нг / кг / хв спостерігається зменшення утворення моноцитами ФНП α та підвищення синтезу ІЛ-10 [444]. Отримані дані свідчать про важливу роль β_2 -адренорецепторів у модуляції імунної відповіді.

Хоча було проведено декілька досліджень на тваринних моделях, у яких доведено протизапальну дію іАПФ та β -адреноблокаторів, ефект цих імуномодуючих препаратів при серцевій недостатності у людей виглядає досить скромним. Не дивлячись на те, що високі дози еналаприлу значно знижували біологічну активність ІЛ-6 при серцевій недостатності зі збереженою фракції викиду лівого шлуночка, цей препарат не впливав на інші прозапальні цитокіни [197]. Вплив β -адреноблокаторів на розвиток запалення при серцевій недостатності у людей неоднозначний і невизначений [199, 341].

Таким чином, дослідження рівня цитокінів у хворих із серцевою недостатністю та коморбідною тиреоїдною патологією залишається актуальним. Також недостатньо вивченими є асоціації сироваткових концентрацій цитокінів з поліморфізмами генів системи β -адренорецепції.

1.4 Застосування β -адреноблокаторів у хворих із серцевою недостатністю: невирішені питання

β -АБ є наріжним каменем лікування СН [388]. У сучасних рекомендаціях щодо застосування β -АБ, заснованих на рандомізованих клінічних контрольова-

них дослідженнях, відзначається зниження рівня смертності $> 35\%$ при застосуванні цього класу препаратів [103, 309, 472]. При СН зі зниженою ФВ ЛШ концентрації катехоламінів у плазмі підвищуються, тоді як кількість та чутливість β -АР у серці знижується [273]. β -АБ парадоксальним чином протидіють цим змінам, підвищуючи чутливість β -АР до катехоламінів.

При СН зі збереженою ФВ ЛШ концентрації катехоламінів у плазмі не збільшуються; але навіть за відсутності ураження епікардіальних коронарних артерій у цієї категорії хворих зазвичай не спостерігається збільшення величини ФВ ЛШ у відповідь на фізичне навантаження або β -адренергічну стимуляцію, що свідчить про десенситизацію β -АР [368, 443].

Застосування β -АБ, на відміну від інших стандартних препаратів, таких як іАПФ, антагоністи альдостерону, що застосовуються для лікування хворих із СН, забезпечує істотне підвищення ФВ ЛШ з розвитком антиішемічного ефекту та зниженням ризику раптової серцевої смерті [273].

Ефективність β -АБ у хворих із СН зі зниженою ФВ ЛШ було доведено у 4 ключових дослідженнях: CIBIS II, COPENNICUS і MERIT-HF та SENIORS [171, 350, 351, 460, 462].

Пацієнти із СН зі збереженою ФВ ЛШ нерідко мають важку коморбідну патологію, що сама впливає на перебіг хвороби серця [273]. Застосування β -АБ у цієї категорії хворих може бути корисним завдяки зниженню артеріального тиску, зменшенню виразності гіпертрофії ЛШ, покращенню діастолічної функції міокарда та зниженню ЧСС [292]. Наявні дані, що підтверджують ефективність застосування β -АБ при лікуванні хворих зі збереженою ФВ ЛШ дуже обмежені та неоднозначні [467]. Дослідження SWEDIC показало, що лікування карведилолом призвело до значного поліпшення співвідношення діастолічних швидкостей (V_e/V_a) трансмітрального кровоплину у пацієнтів із СН [90]. Однак, ці ехокардіографічні показники доплерографії мають багато обмежень для оцінки діастолічної функції ЛШ. Тому важко зробити переконливі висновки на основі результатів дослідження SWEDIC [467].

J-DHF дослідження, що проводилося у Японії, було проспективним, рандомізованим, відкритим, із засліпленими кінцевими точками, дало змогу припустити, що карведилол є ефективним у хворих зазначеної категорії [471]. Однак, інше дослідження показало, що використання карведилолу у пацієнтів із збереженою ФВ ЛШ, пов'язане з нижчою загальною смертністю, але не з ККТ [292]. Дані досліджень також свідчать про те, що серед госпіталізованих пацієнтів із СН зі збереженою систолічною функцією ЛШ, котрі мали ЧСС > 70 ск / хв, використання β -АБ у високій дозі асоційоване зі зменшенням ризику розвитку всіх причин смертності, але не з ПГ у результаті декомпенсації [263].

Ці дані вказували на те, що використання β -АБ сприятливо впливає на пацієнтів із СН зі збереженою ФВ ЛШ. Однак інші дослідження демонструють, що використання β -АБ чинить негативний вплив на процес лікування пацієнтів із СН даної категорії. Хоча дослідження OPTIMIZE-HF [208] показало, що використання β -АБ пов'язане зі зменшенням ризику смерті та ПГ у пацієнтів літнього віку з СН. Водночас, у пацієнтів зі збереженою ФВ ЛШ β -АБ не суттєво вплинули на ризики смертності та ПГ. Можна стверджувати, що хворі з СН зі збереженою ФВ ЛШ у дослідженні OPTIMIZE-HF отримували низькі дози β -АБ, і що відсутність сприятливих ефектів зазначеного класу препаратів на перебіг СН у процесі дослідження OPTIMIZE-HF частково може бути пояснено недотитрацією дози β -АБ [208]. Середня тривалість цього дослідження становила лише 2,2 роки [360].

Інше дослідження продемонструвало, що переваги β -АБ у пацієнтів із СН з'являються при спостереженні щонайменше протягом 3 років, але не 1 року [408]. Таким чином, доза та тривалість спостереження за хворими під час терапії β -АБ можуть бути ключовими детермінантами впливу цих препаратів на клінічні події у пацієнтів із СН зі збереженою ФВ ЛШ [469].

Залишається також дискусійним питання стосовно того, що є важливішим при застосуванні β -АБ у хворих із СН: цільова доза препарату, чи цільове значення ЧСС? Нині існуючі рекомендації щодо лікування хворих із СН радять підвищувати титрування β -АБ до цільової дози [372, 472]. Однак, як свідчать ре-

зультати багатьох досліджень, чіткий контроль ЧСС є важливішим, ніж доза β -АБ. Безпосередні докази взаємозв'язку між клінічними ефектами та ЧСС були отримані в дослідженні CIBIS-II [462] та у великому мета-аналізі за участі > 19000 хворих із СН [308]. Інший мета-аналіз підтвердив, що ЧСС є важливішою, ніж цільова доза β -АБ для прогнозування поліпшення результату [170].

Причина того, що зниження ЧСС може бути важливішим порівняно з дозою β -АБ, ймовірно пов'язане з фармакогенетичною гетерогенністю препаратів цього класу [138, 194]. Тому інформація стосовно фармакогеномного профілю хворого може допомогти адаптувати лікування СН [425].

Серед поліморфізмів гена β_1 -АР найповніше досліджено Arg389Gly [343]. In vitro поліморфізм β_1 -АР Arg389 демонструє посилене сполучення з G білками, на відмінну від Gly389, завдяки чому β_1 -АР є активнішим [167]. Водночас, Gly389 поліморфізм знижує чутливість рецепторів таким чином, що вони нібито частково заблоковані [106, 279, 280, 391]. Дані дослідження HF-ACTION свідчать про те, що пацієнтам із СН з генотипом Arg389Arg потрібна більша доза β -АБ, щоб досягти реакції на лікування, порівнюючи з такою для хворих, котрі мають поліморфізм Gly389 [169].

Відповідь на метопролол, що має високу селективну блокуючу активність щодо β_1 -АР, була краща у пацієнтів з генотипом Arg389Arg, що призводило до збільшення величини ФВ ЛШ та більшого зниження ЧСС [281, 429].

Генотип Arg389Arg β_1 -АР асоціювався зі збільшенням смертності у пацієнтів, які отримували карведилолом (неселективний блокатор β_1 - та β_2 -АР) [367]. Аналогічно, пацієнти із СН та генотипом Arg389Arg, які отримували низьку дозу (<25 мг щодня) карведилолу, мали ризик смерті у 2 рази нижчий, порівняно з хворими, які приймали препарат у дозі > 25 мг на добу. Цього ефекту не спостерігалось у групі хворих, що приймали карведилол та мали генотип Gly389 [169].

Важливим питанням терапії β -АБ у реальній клінічній практиці є те, що пацієнтів зазвичай лікують значно нижчою дозою, ніж та, що підтверджена у клінічних випробуваннях. У дослідженні IMPROVE-HF, котре включала 7605 пацієнтів з СН та зниженою ФВ ЛШ, було продемонстровано, що лише 20,5 %

хворих отримували β -АБ у цільовій дозі при візиті рандомізації, а через 24 місяці лише 30,3 % [187]. Однак, у більшості великих досліджень пацієнтів із СН продемонстровано, що β -АБ добре переносяться хворими, а досліджувані препарати відмінюються не частіше, ніж плацебо. Мета-аналіз 9 рандомізованих клінічних досліджень з використання β -АБ при СН продемонстрував їхню реальну переносимість у популяції [255]. У пацієнтів, які отримували терапію β -АБ, спостерігалися вища частота запаморочення (21,5 проти 16,7%; RR, 1,37) та брадикардії (5,7 проти 1,8%; RR, 3,61), порівняно з плацебо, хоча більшість пацієнтів виходили з дослідження з групи плацебо, ніж із групи тих, кому застосовували β -АБ (18 проти 16%; RR, 0,89). Окрім того, мета-аналіз підтвердив зниження смертності за всіма причинами (RR, 0,73; 95% ДІ: 0,62-0,85) у групі β -АБ.

Залишається невирішеним питання стосовно впливу β -АБ на активність периферичних ДЙ та рівень T_{3v} у хворих із СНТ₃ [221].

β -АБ здавна застосовуються при лікуванні хворих на тиреотоксикоз. Препарати блокують позатиреоїдний метаболізм гормонів ЩЗ, інгібуючи активність ДЙ [423]. Зазначений ефект більшою мірою притаманний неселективним β -АБ, але властивий і селективним препаратам [224, 365]. Водночас прояви синдрому відміни β -АБ пов'язують з підвищенням рівня T_3 на фоні зростання активності ДЙ [441].

Доведено, що у при гострому ІМ відбувається зниження активності периферичних ДЙ та рівнів T_3 як у сироватці крові, так і у міокарді з поступовим відновленням до 12 тижня [342]. Seara F.A.C. та співавт. у 2019 р продемонстрували, що застосування пропранололу блокує процеси відновлення рівня T_3 у зазначений термін [407].

Zhang K. та співавт. (2018) на моделі ІМ у щурів продемонстрували, що застосування малих доз T_3 призводить до вірогідного покращення показників внутрішньосерцевої гемодинаміки, порівняно із введенням селективного β_1 -АБ метопрололу [482]. Автори пов'язують негативну дію метопрололу на тканинний (міокардіальний) рівень T_3 пригніченням активності ДЙ [482].

У клінічному дослідженні було показано, що інший селективний β_1 -АБ атенолол призводить до зменшення рівня T_3 у сироватці крові через 7 днів його застосування у хворих з помірним тиреотоксикозом [332]. Подібні результати було отримано й при застосуванні бісопрололу [446].

Andjelković M. та співавт. (2016) продемонстрували, що селективні β_1 -АБ можуть підвищувати сироватковий рівень ТТГ у хворих, яким проводилася замісна терапія левотироксином з приводу струмектомії [81].

Таким чином, при застосуванні β -АБ у хворих із СН залишаються ще багато не вирішених питань: що є кращим орієнтиром при титруванні препаратів – доза чи ЧСС; які ефекти зазначені препарати чинять при СН зі збереженою ФВ ЛШ? Як впливають β -АБ на перебіг СН у хворих із коморбідною ТП з урахуванням їх фармакологічних властивостей та впливу на активність периферійних дейодиназ?

1.5 Дилема застосування гормонів щитоподібної залози у хворих із серцевою недостатністю

На даний час патогенез СН розглядається як унікальний сценарій зміни системного гомеостазу, при якому дисфункція міокарда, периферичних органів та порушення роботи нейроендокринної та імунної систем формують хронічні перехресні зв'язки між стресовими стимулами з постійною активацією стресової реакції [186]. Інтерес до ролі ГЩЗ при СН збільшився за останні десятиліття [186]. Pantos S. і співавт. опублікували серію досліджень на тваринах щодо впливу ГЩЗ на серце, особливо під час ішемії або ІМ [352, 353, 354, 355, 357]. Вони показали, що як короткочасне, так і тривале застосування комбінації T_3 та T_4 у щурів із ІМ призводить до поліпшення функції ЛШ і запобігає патологічному ремоделюванню міокарда. Слід відзначити, що ця група дослідників не спостерігала будь-яких пов'язаних з лікуванням ГЩЗ змін у ремоделюванні рубців у зоні некрозу [186]. Втручання, що впливають на ремоделювання рубця після ІМ, можуть призвести до аневризми або розриву серця. Відомо, що ГЩЗ

мають антифіброзний ефект, однак, лікування даними препаратами не призводить до зростання ризику даних ускладнень [186].

Слід відзначити, що замісна терапія T_3 і / або T_4 ніколи не тестувалася на людях після ІМ, незважаючи на існування чіткого взаємозв'язку між низькою функцією ЩЗ і поганим прогнозом після ІМ. У багатьох дослідженнях на тваринах, було продемонстровано аналогічні зміни й поліпшення при лікуванні ГЩЗ. На сьогодні проблема використання T_3 та T_4 , або їх комбінації у повному обсязі описана, залежно від конкретних клінічних ситуацій. Наприклад, здається логічним, що лікування T_4 може працювати краще при первинному гіпотиреозі, але не при порушенні периферичного перетворення T_4 у T_3 (CHT_3), коли застосування T_3 видається кориснішим.

Відомо, що лікування хом'яків генетичної лінії кардіоміопатії (ТО-2) із СКГ комбінацією T_4 та T_3 у віці від 4 до 6 місяців запобігало прогресуванню фібронекрозу і подальшій втраті міоцитів серця (апоптозу), а також призвело до послаблення прогресування дилатації ЛШ та його дисфункції [241, 262]. Автори виявили, що застосування ГЩЗ у хом'яків ТО-2 лінії призводить до нормалізації кровотоку коронарними артеріями як у спокої, так і при навантаженні [241, 262]. Це було перше дослідження, яке продемонструвало потенційні переваги лікування ГЩЗ при СКГ на тваринній моделі СН [241]. Є припущення, що пацієнти із СН можуть отримати користь від лікування ГЩЗ.

У дослідженнях на щурах було встановлено, що концентрації ГЩЗ у сироватці можуть бути нормальними, разом з тим вміст цих гормонів у тканині серця – значно нижчим [283]. Автори припускають, що концентрації ГЩЗ у міокарді є надійнішими показниками функції ЛШ, ніж рівні гормонів у сироватці крові [283]. Це піднімає важливе питання: якою мірою шлуночкова дисфункція у пацієнтів із ССЗ, яким поставлений діагноз еутиреозу, насправді зумовлена низьким рівнем гормонів у тканинах? Нестача ГЩЗ на тканинному рівні може посилюватися в наслідок зниження активності ядерних рецепторів до цих гормонів, що зустрічається при СН [248].

Хоча більшість досліджень, що стосується застосування ГЩЗ при СН була

зосереджена переважно на вивченні поліпшення інотропної та люзітропної функції міокарду без збільшення ЧСС, є дані щодо сприятливого впливу гормонів на ремоделювання міокарда, що має важливе значення [186]. У доклінічних дослідженнях продемонстровано, що індукція гіпертиреозу у щурів без СН призводить до збалансованого зростання довжини та ширини міоцитів [186], що схоже з фізіологічним ростом. Гіпотиреоз, спричинений пропілтіоурацилом у щурів, спершу призводить до атрофії міоцитів [426]. Однак за умов тривалого гіпотиреозу відбувається індукція подовження міоцитів в наслідок побудови нових серій саркомерів [426]. Це спостерігається й у хворих із СН [186].

Було проведено дослідження впливу комбінації T_3 та T_4 на розміри ЛШ і ремоделювання міоцитів у старіючих щурів із АГ, що наближалися до дилатації ЛШ та розвитку СН [433]. Встановлено позитивний вплив застосування ГЩЗ на величину співвідношення діаметра камери до товщини стінки, незважаючи на наявність стійкої гіпертонії. Ця зміна структури камери пояснюється специфічною модифікацією форми міоцитів, а саме збільшенням діаметра міоцита та зменшенням його довжини [433]. Результати іншого дослідження на щурах, які отримували препарат T_3 після перенесеного ІМ, також засвідчили сприятливі зміни форми міоцитів [220]. Можливо, що порушення поперечного росту під час прогресування дилатації ЛШ пов'язано з низькою тканинною концентрацією ГЩЗ [186]. Серцево-судинні симптоми, виявлені при тиреотоксикозі, подібні до таких, як при гіперкатехолемії. Водночас, було продемонстровано, що концентрація катехоламінів у крові зазвичай є нормальною, чи навіть зниженою [412]. Щоб пояснити ці спостереження, було запропоновано гіпотезу, що ГЩЗ підвищують чутливість, чи кількість β -АР на міокардіоцитах [152].

У левовій частині робіт продемонстровано, що ГЩЗ збільшують кількість β -АР [116]. Повідомлялося також про підвищення активності аденілатциклази [245]. У іншому дослідженні було виявлено тимчасове збільшення афінності β -АР до адреналіну на мембранні кардіоміоцитів щурів при застосуванні левотироксину з подальшою її нормалізацією через місяць застосування препарату [212].

Водночас є дослідження у яких не було зафіксовано змін кількості та чутливості β -АР при застосуванні ГЩЗ [340]. T_3 підвищує експресію β_1 -АР та рівень транскрипції відповідного гену [245].

У часто цитованих класичних профільних роботах як наукова гіпотеза розвивається положення стосовно адренергічної гіперреактивності міокарда при гіпертиреозі, пояснюване збільшенням кількості β -АР [210, 488]. Хоча на підставі результатів досліджень з трансгенними мишами з надмірною експресією β -АР, було встановлено, що незважаючи на 400 кратне збільшення оверекспресії рецепторів, пропорційного збільшення сайтів зв'язування чи рецептор-стимульованого підвищення продукції цАМФ не відбувається. Це дозволяє припустити, що при гіпертиреозі розвиваються зміни в інших компонентах каскаду системи β -адренорецепції [116].

Дискусія щодо можливості застосування ГЩЗ у хворих із СН триває вже декілька десятиліть. Клінічні дані стосовно цього питання обмежені лише декількома дослідженнями [218, 322, 339, 373, 383]. Сильним аргументом на користь застосування ГЩЗ при СН є те, що у міокарді при порушенні його функції спостерігаються зміни експресії генів, подібні до таких при гіпотиреозі [250], з усіма відхиленнями у метаболізмі, що водночас є зворотними при проведенні замісної терапії. Дія ГЩЗ на периферичні тканини-мішені, такі як серце, недостатньо вивчена. Основним обмеженням є оцінка рівня ГЩЗ у тканинах на основі концентрації гормонів у крові. Питання дозування, строки початку та припинення застосування ГЩЗ у пацієнтів з СКГ до цього часу залишаються незрозумілими. Біомаркер внутрішньосерцевої передачі сигналів ГЩЗ був би корисний, але до цього часу не ідентифікований. При відсутності такого маркера раціональний, обережний терапевтичний підхід може полягати у відновленні й підтримці протягом тривалого часу біохімічного еутиреозу, що підтверджується нормальними рівнями циркулюючих ТТГ, $T_{4в}$ та $T_{3в}$.

Існує декілька аргументів на користь того, що нові терапевтичні стратегії в основі ефектів ГЩЗ, можуть бути реалізовані не тільки на ранніх, але й на кінцевих стадіях перебігу СН [223]. Зокрема відомо, що лікування фізіологічними

дозами T_3 здатне відновити експресію Ca^{+2} у міоциті, а також скоротливу функцію серця. Це було продемонстровано на моделі СН у тварин [223]. Застосування трийодтироніну здатне стимулювати самоорганізацію первинних неонатальних білків міокарда, що призводить до підвищення швидкості скорочення та відновлення розслаблення [240].

У низці доклінічних досліджень тестувалися аналоги лівообертаючих ізомерів тироксину та трийодтироніну, а також була проведена замісна терапія, заснована на застосуванні дійодтиропропіонової кислоти (DITPA) пацієнтам із СН [191, 218, 299, 322, 369]. Синтетичні левотироксин та левотрийодтиронін покращували функцію лівого шлуночка у спокої та під час фізичної активності, також було відзначено зниження загального периферичного опору судин. Водночас, протоколи застосування T_3 пацієнтам із СН у таких дослідженнях сильно відрізнялися. Незалежно від режиму застосування левотрийодтиронін, на відмінну від DITPA, добре переносився хворими, не було зареєстровано небажаних побічних ефектів (аритмії, ішемії міокарда або гемодинамічної нестабільності). В одному із вказаних клінічних досліджень поліпшення серцевої діяльності, спричиненої застосуванням T_3 , не призводило до збільшення споживання кисню міокардом [369]. У вищезгаданих дослідженнях [369, 389] вплив замісної терапії ГЩЗ на функцію серця і морфологію міокарда оцінювали за допомогою МРТ серця, що в даний час вважається золотим стандартом для оцінки розмірів та регіональної й глобальної функції ЛШ. Висока якість зображення та 3-мірний алгоритм МРТ дозволили досить точно оцінити перебіг післяішемічного ремоделювання ЛШ із високою відтворюваністю, дозволяючи меншим розмірам вибірки досягати статистичної значимості.

Декілька клінічних досліджень довели потенційні переваги застосування ГЩЗ хворим із гострою СН. У хворих, які перенесли хірургічні операції на серці з дисфункцією міокарда ЛШ, чи без неї, введення T_3 знижувало частоту післяопераційної ФП [253], покращувало гемодинамічні показники, забезпечувало зменшення тропоніну I. У комплексі – це знижувало потребу в інотропних препаратах [383]. Лікування T_3 також зменшувало хірургічну смертність хворих

високого периопераційного ризику під час інтервенції на відкритому серці [338]. При трансплантації серця, застосування T_3 індукувало швидше досягнення гемодинамічної стабілізації, що дозволяло значно зменшити інотропну підтримку донорського органу, забезпечувало відмінну гемодинамічну функцію у реципієнтів після проведення алопластики [339]. Подібні ефекти були отримані й при застосуванні T_3 у додаток до добутаміну хворим з гострим міокардитом та гемодинамічною нестабільністю [102]. Водночас, слід відзначити, що у сучасних міжнародних та національних стандартах лікування хворих із СН застосування ГЩЗ за відсутності гіпотиреозу не передбачено [8, 372].

У 1972 році було опубліковано результати дослідження Coronary Drug Project [431], де йшлося про застосування в надмірно високої дози «неактивного» право-обертаючого ізомеру тироксину ($D-T_4$). Пізніше стало зрозуміло, що це призводить до накопичення в організмі активного левотироксину у токсичних концентраціях [474]. Застосування великих доз $D-T_4$ було вмотивоване зниженням рівня холестерину у сироватці крові [431]. Результати цього дослідження продемонстрували незначне збільшення частоти розвитку аритмії та смертності [431]. У іншому клінічному випробуванні II фази із застосуванням аналога ДІТРА ГЩЗ при СН було продемонстровано деякі поліпшення гемодинаміки, але не було вірогідного покращення толерантності до фізичного навантаження [191]. Є припущення, що у даному випадку також використовувалася надмірна доза, оскільки у пацієнтів, які лікувались, було підвищення ЧСС, зменшення маса тіла та діарея [191].

У двох дослідженнях синтетичний ЛТ ($L-T_4$) застосовувався перорально у «фізіологічній» дозі – 100 мкг / добу протягом коротких термінів (1 тиждень) та 3-місяців поспіль [322] пацієнтам із не ішемічною кардіоміопатією. У обох дослідженнях ЛТ добре переносився і спричинив поліпшення систолічної функції серця та толерантності до фізичного навантаження й зниження загального периферичного опору судин. Цікаво, що низькодозове застосування добутаміну (10 мкг / кг на хв.) у групі ЛТ призводило до вірогідно більшого підвищення ФВ та ЧСС, ніж у пацієнтів, які отримували плацебо замість ГЩЗ [322]. Це може

вказувати на посилення адренергічної чутливості міокарда, згідно експериментальних даних про вплив ГЩЗ на експресію β_1 -АР на мембрані міоцитів [100].

Корисні гемодинамічні ефекти внутрішньовенного введення ЛТ (20 мкг / год.) було зафіксовано у 10 пацієнтів із кардіогенним шоком, які не реагували на застосування звичайних фармакологічних інотропних препаратів та внутрішньоаортальну балонну контрапульсацію [299]. У цьому дослідженні більшість хворих мали СНТ₃ до застосування ЛТ, але про рівні Т₃ та Т₄ після інфузії препарату не повідомлялося [186]. Серцево-судинні ефекти безперервної інфузії ЛТ зберігалися досить тривалий час [299].

На закінчення слід відмітити, що терапія ГЩЗ за умов СН на даний час все ще є «відкритою книгою». Залишається декілька питань без відповіді: режим, дози та графік застосування препаратів, наслідки такої терапії. Великі клінічні дослідження зможуть дати інформацію щодо впливу ГЩЗ на довготривалий прогноз у хворих із СН [186]. Водночас, наявність коморбідної ТП, що потребує призначення левотироксину, дозволяє частково відповісти на це питання.

Таким чином, СН можна характеризувати як кінцевий етап розвитку багатьох серцево-судинних захворювань, передусім ІХС. Розуміння нових патофізіологічних механізмів формування серцевої недостатності сприятиме розробці ефективніших терапевтичних стратегій. Дані експериментальних та клінічних досліджень підтверджують значущу роль гормонів щитоподібної залози у забезпеченні серцево-судинного гомеостазу як за фізіологічних, так і патологічних умов. Коморбідна тиреоїдна патологія є досить поширена серед пацієнтів із серцевою недостатністю. Великий відсоток таких хворих мають субклінічну дисфункцію залози чи синдром низького трийодтироніну. За останні десятиліття накопичено багато даних про те, що даний синдром є сильним та незалежним предиктором смертності хворих із серцевою недостатністю. Усе вищезазначене обґрунтовує актуальність проведення подальших досліджень з метою поглибленого вивчення патогенетичних основ серцевої недостатності, що сформувалась на фоні ішемічної хвороби серця та супутньої тиреоїдної патології, а також впливу β -адреноблокаторів на відділений прогноз у хворих даної категорії.

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1 Клінічна характеристика хворих

Відповідно до мети та завдань дослідження проведено комплексне обстеження 381 хворого із СН, що виникла на фоні ІХС післяінфарктного кардіосклерозу. До дослідження були включені пацієнти кардіологічного відділення – клінічної бази відділу клінічної фармакології та фармакогенетики неінфекційних захворювань ДУ «Національний інститут терапії ім. Л.Т. Малої НАМН України». Обстеження проведені у період госпіталізації для лікування у зв'язку з декомпенсацією СН.

Перед проведенням процедур дослідження усім пацієнтам була надана інформація щодо мети та методів обстеження, переваг, ризиків і можливих побічних ефектів. Також було повідомлено, що вони можуть узяти участь у цьому дослідженні, якщо самі цього забажають. Було акцентовано увагу на можливість відмовитися взагалі або припинити участь у дослідженні у будь-який час без втрат переваг. Хворі мали достатньо часу для ознайомлення з інформацією. Після цього вони приймали рішення. У разі позитивного волевиявлення – вони підписували інформовану згоду та були включенні до дослідження.

Дане дослідження проведено відповідно до вимог Гельсінської декларації прав людини (1964), Конференції з гармонізації належної клінічної практики (ICH GCP E6(R2), 2016) [288], Конвенції Ради Європи щодо захисту прав і гідності людини у зв'язку з використанням досягнень біології та медицини (Конвенція про права людини та біомедицину) (ETS-164), включаючи додатковий протокол до Конвенції про біомедичні дослідження від 25.01.2005 р., та законодавства України.

Спостереження за хворими у рамках зазначеного дослідження тривало 24 місяці.

При підборі пацієнтів до дослідження, згідно до поставленої мети та за-

вдань, визначили наступні критерії включення:

- 1) підписання інформованої згоди;
- 2) інфаркт міокарда в анамнезі (щонайменше за 3 міс до включення у дослідження);
- 3) верифікований діагноз СН – II–IV ФК за NYHA;
- 4) діагноз нетоксичного зобу чи автоімунного тиреоїдиту (для частини хворих), підтверджений за допомогою УЗД, лабораторних методів дослідження та консультації ендокринолога;
- 5) європеїдна раса.

Критерії виключення:

- 1) не підписання інформованої згоди;
- 2) гострий коронарний синдром протягом 3 місяців до включення у дослідження;
- 3) гостре порушення мозкового кровообігу протягом 3 місяців до включення у дослідження;
- 4) гемодинамічно значущі клапанні вади серця;
- 5) тиреосупресивне лікування;
- 6) клінічний гіпотиреоз без компенсації левотироксином;
- 7) гіпертиреоз;
- 8) цукровий діабет 1 типу;
- 9) вторинно інсулін-залежний цукровий діабет 2 типу;
- 10) цукровий діабет 3 типу;
- 11) запальні захворювання;
- 12) хронічне обструктивне захворювання легень II–IV ст;
- 13) супутні онкологічні захворювання, або наявність будь-якого злоякісного захворювання упродовж попередніх 5 років до включення у дослідження;
- 14) наявність в анамнезі лімфопроліферативного захворювання, включаючи лімфому;
- 15) системні захворювання сполучної тканини;

16) наявність в анамнезі трансплантації;

17) імуносупресивна терапія.

Діагноз СН встановлювали на підставі скарг, факторів судинного ризику, кардіологічного анамнезу хвороби, об'єктивного обстеження (враховували такі симптоми СН: набухання вен шиї, тахіпное, двобічні вологі хрипи у нижніх відділах легень, розширення перкуторних меж серця, тахікардія, III протодіастолічний тон, акцент II тону на легеневій артерії, збільшення розмірів печінки, двобічні периферичні набряки, асцит); клініко-лабораторних та клініко-інструментальних методів дослідження, що включали: електрокардіографію (ЕКГ) у стандартних відведеннях, рентгенологічне обстеження органів грудної клітки з визначенням ознак венозного застою у легенях; усім пацієнтам проводили ехокардіографію. При діагностиці СН й формуванні клінічних груп використовувалась класифікація Нью-Йоркської асоціації серця (NYHA, 1964) із урахуванням рекомендацій Асоціації кардіологів України та Української асоціації фахівців із серцевої недостатності (2017) [8, 61] і рекомендацій Європейського товариства кардіологів (2016) [372].

Діагноз ІХС встановлювали на підставі клінічних, електрокардіографічних критеріїв, відповідно до рекомендацій експертів ВООЗ і Європейського товариства кардіологів, стандартів діагностики та лікування Асоціації кардіологів України, Наказу Міністерства охорони здоров'я України від 02.03.2016 № 152 «Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги «Стабільна ішемічна хвороба серця». Була використана наступна класифікація ІХС [18]:

1. Раптова коронарна смерть.

- 1.1. Раптова клінічна коронарна смерть з успішною реанімацією (рубрика 146.0).

- 1.2. Раптова коронарна смерть, у разі розвитку на фоні гострої коронарної недостатності або гострого ІМ (рубрика 124.8 або 122 за МКХ-10).

2. Стенокардія (рубрика 120 за МКХ-10).

- 2.1.1. Стабільна стенокардія напруження (із зазначенням I-IV ФК за кла-

сифікацією Канадської асоціації кардіологів), у пацієнтів з IV ФК стенокардія малого напруження може клінічно проявлятися як стенокардія спокою (рубрика 120.8 за МКХ-10).

2.1.2. Стабільна стенокардія напруження при ангіографічно інтактних судинах (кардіальний синдром Х, рубрика 120.8 за МКХ-10).

2.2. Вазоспастична стенокардія (ангіоспастична, спонтанна, варіантна, Принцметала, рубрика 120.1 за МКХ-10).

3. Нестабільна стенокардія (рубрика 120.0 за МКХ-10).

3.1. Стенокардія, що вперше виникла. Діагноз виставляється протягом 28 діб від появи першого ангінозного нападу з прогресуванням класу стенокардії до III ФК.

3.2. Прогресуюча стенокардія (поява стенокардії спокою, нічних ангінозних нападів у хворого зі стенокардією напруження, підвищення ФК стенокардії, щонайменше до III ФК, прогресуюче зниження толерантності до фізичного навантаження, транзиторні зміни на ЕКГ у стані спокою).

3.3. Рання постінфарктна стенокардія (від 72 годин до 28 діб, рубрика 123.8).

4. Гострий інфаркт міокарда (рубрика 121 за МКХ-10).

4.1. Гострий ІМ із наявністю патологічного зубця Q (рубрика 121.0-121.3 за МКХ-10).

4.2. Гострий ІМ без патологічного зубця Q (рубрика 121.4 за МКХ-10).

4.3. Гострий ІМ (невизначений, рубрика 121.9 за МКХ-10).

4.4. Рецидивуючий ІМ (до 28 діб, діагностується за умови повторного підвищення з наступним закономірним зниженням рівня кардіоспецифічних ферментів, рубрика 122 за МКХ-10).

4.5. Повторний ІМ (після 28 діб, рубрика 122 за МКХ-10).

4.6. Гострий коронарний синдром. Попередній діагноз – елевация чи депресія сегмента ST, відображає ішемію до розвитку некрозу міокарда, або раптової коронарної смерті (строк до 3 діб, рубрика 124.8 за МКХ-10).

4.7. Ускладнення гострого ІМ вказують за часом їхнього виникнення

(рубрика 123 за МКХ-10): ГСН (I-IV класи за Killip, рубрика 150.1 за МКХ-10); порушення серцевого ритму та провідності (рубрика 144, 145, 146, 147, 148, 149 за МКХ-10); розрив серця зовнішній (із гемоперикардом – рубрика 123.0 за МКХ-10; без гемоперикарда – рубрика 123.3 за МКХ-10) і внутрішній (дефект міжпередсердної перетинки – рубрика 123.1 за МКХ-10); дефект міжшлуночкової перетинки (рубрика 123.2 за МКХ-10); розрив сухожильної хорди (рубрика 123.4 за МКХ-10); розрив папілярного м'яза (рубрика 123.5 за МКХ-10); тромбоемболії різної локалізації (рубрика 123.8 за МКХ-10); тромбоутворення у порожнинах серця (рубрика 123.6 за МКХ-10); гостра аневризма серця (рубрика 123.8 за МКХ-10); синдром Дресслера (рубрика 124.1 за МКХ-10); епістенокардитичний перикардит; постінфарктна стенокардія (від 72 годин до 28 діб, рубрика 120.0 за МКХ-10).

5. Кардіосклероз.

5.1. Вогнищевий кардіосклероз.

5.1.1. Постінфарктний кардіосклероз із зазначенням форми та стадії СН, характеру порушення ритму і провідності, кількості перенесених інфарктів, їхньої локалізації та часу виникнення (рубрика 125.2 за МКХ-10).

5.1.2. Аневризма серця хронічна (рубрика 125.3 за МКХ-10).

5.2. Дифузний кардіосклероз із зазначенням форми і стадії СН, порушення ритму та провідності (рубрика 125.1 за МКХ-10).

6. Безбольова форма ІХС (рубрика 125.6 за МКХ-10).

З метою стратифікації дифузного нетоксичного зобу використовували наступні рубрики МКХ-10:

(E00-E07) Хвороби щитоподібної залози:

(E04) Інші різновидності нетоксичного зобу

(E04.0) Нетоксичний дифузний зоб

(E04.1) Нетоксичний одиничний тиреоїдний вузлик

(E04.2) Нетоксичний багатовузликовий зоб

(E04.8) Інший уточнений нетоксичний зоб

(E04.9) Нетоксичний зоб, не уточнений

Нетоксичний зоб діагностували за ультразвуковими критеріями [135] за відсутності лабораторних ознак порушення функції ЩЗ та підвищеного титру АТ до ТПО й АТ до ТГ [254].

З метою стратифікації автоімунного тиреоїдиту використовували наступні рубрики МКХ-10:

(E06) Тиреоїдит

(E06.0) Гострий тиреоїдит

(E06.1) Підгострий тиреоїдит

(E06.2) Хронічний тиреоїдит із скороминучим токсикозом

(E06.3) Автоімунний тиреоїдит

(E06.4) Медикаментозний тиреоїдит

(E06.5) Тиреоїдит

(E06.9) Тиреоїдит неуточнений.

Автоімунний тиреоїдит діагностували за наступними критеріями [11, 319].

Основні:

- АТ до ТПО > 250 Од / мл або АТ до ТГ > 500 Од/ мл;
- ТТГ > 10,0 мОд / л;
- Гіпоехогенність і гетерогенність тканини ЩЗ за даними УЗД.

Додаткові:

- АТ до ТПО (60 - 250) Од / мл або АТ до ТГ (60 - 500) Од/ мл;
- ТТГ – (4 - 9,99) мОд / л;
- Ущільнення ЩЗ при пальпації.

АВТ діагностується за наявності не менше двох основних критеріїв.

Діагноз автоімунний тиреоїдит є ймовірним:

- якщо виявлено один головний і хоча б один додатковий критерій;
- або не менше двох додаткових критеріїв.

Синдром низького трийодтироніну (СНТ₃) діагностували як стан, при якому рівень Т_{3в} є меншим за нижню межу норми (2,5 пмоль/л), при нормальних рівнях Т_{4в} та ТТГ [182, 390, 435]. Субклінічний гіпотиреоз (СКГ) діагностували при рівні ТТГ у межах від 4,0 мМО/л до 9,9 мМО/л, при нормальних рівнях Т_{4в}

та T_{3B} [93, 420].

У табл. 2.1 надані відомості про пацієнтів, які взяли участь у дослідженні.

Таблиця 2.1

Клінічні показники пацієнтів, відібраних для участі у дослідженні

Показники, одиниці вимірювання	Усі хворі з СН (n = 381)
Вік, роки	58,00 [54,00 – 67,00]
Жінки, n (%)	120 (31,50)
Чоловіки, n (%)	261 (68,50)
I ФК СН, n (%)	0
II ФК СН, n (%)	157 (41,20)
III ФК СН, n (%)	186 (48,82)
IV ФК СН, n (%)	38 (9,97)
АГ, n (%)	33 (79,53)
Цукровий діабет 2 типу, n (%)	99 (25,98)
Паління, n (%)	204 (53,54)
САТ, мм рт. ст.	140,00 [130,00 – 160,00]
ДАТ, мм рт. ст.	90,00 [80,00 – 98,75]
ЧСС, за 1 хв.	75,00 [68,00 – 82,00]
ІМТ, кг/м ²	27,68 [25,51 – 31,16]
ФВ ЛШ < 40 %, n (%)	239 (62,73)
II тип ДФ, n (%)*	117 (33,24)
Тиреоїдна патологія, n (%):	218 (57,22)
- нетоксичний зоб, n (%)	92 (24,15)
- АІТ, n (%)	126 (33,07)
СНТ ₃ , n (%)	142 (37,3)
СКГ, n (%)	23 (6,04)

Примітка. * – % обчислювали від зазначеної кількості хворих, котрі мали синусовий ритм.

Як видно з представлених даних (див. табл. 2.1), популяція пацієнтів із СН представлена переважно чоловіками (68,00 %) середнього віку з II ФК (41,20 %) та III ФК (48,82 %) за NYHA. 62,73 % пацієнтів мали ФВ ЛШ $< 40,00$ %, 33,24% хворих мали II типи діастолічної дисфункції ЛШ.

339 (88,98 %) із СН мали ознаки раніше перенесеного Q-інфаркту міокарда, а саме: наявність патологічного зубця Q у трьох та більше підтверджуючих один-одного відведеннях стандартної ЕКГ або епікриз із інфарктного відділення із зазначенням топіки перенесеного інфаркту міокарда з зубцем Q за даними ЕКГ у гострий період, чи перенесена тромболітична процедура/ангіопластика, а також дані візуалізації (переважно Ехо-КГ), що свідчили про наявність сегментарної дисфункції міокарда ЛШ (3 та більше сегментів) у гострий період. 102 пацієнти із СН мали докази субклінічного або клінічно значущого атеросклерозу за даними коронарної ангіографії чи комп'ютерної коронаро-ангіографії, а також мали підтвердження про перенесений інфаркт міокарда без зубця Q (виписка з карти стаціонарного хворого, позитивні результати вимірювання серцевих тропонинів або інших маркерів некрозу, дані ЕКГ) [217].

Серед зареєстрованих традиційних факторів кардіоваскулярного ризику 79,53 % хворих мали артеріальну гіпертензію, 53,54 % пацієнтів палили; цукровий діабет – 25,98 % (див. табл. 2.1).

При дослідженні пацієнтів із СН були враховані такі критерії як наявність задишки, слабкість та швидкість втомлюваності при фізичних навантаженнях, кашель при фізичному навантаженні та/або у спокої, наявність нічного пароксизмального диспное, ортопное, олігурії та інших суб'єктивних симптомів поряд із такими об'єктивними клінічними ознаками, як наявність периферичних набряків, гепатомегалія, збільшення набрякання та пульсації яремних вен, асцит та гідроторакс, наявність крепітації при аускультатії легень, тахіпное, розширення меж серця, тахісистолія, тахіаритмія, наявність альтернуючого пульсу, поява ритму галопу (III протодіастолічний тон), акцент II тону над легеневою артерією та поява IV пресистолічного тону, зміни нутритивного статусу. В окремих пацієнтів зустрічалися різні комбінації вищеназваних проявів захворювання.

Остаточний діагноз визначався з урахуванням даних додаткових методів дослідження.

Акроціаноз виявлено у 303 (79,53 %) хворих. Дрібнопухирчасті вологі симетричні хрипи, із локалізацією переважно у базальних відділах легень визначалися у 219 (57,48 %) хворих. Рідина у плевральній порожнині була виявлена у 59 (115,48 %) пацієнтів.

Зсув верхівкового поштовху нижче лівого V міжребір'я до передньої аксиллярної лінії визначався у 327 (85,86 %) хворих. При перкусії серця виявлялися розширення правої та лівої меж було визначено у 306 (80,31 %) і 356 (93,44 %) пацієнтів, відповідно.

При аускультатії серця ослаблення першого та другого тонів відзначалися в усіх пацієнтів, акцент II тону над легеневою артерією був виявлений у 224 (58,79 %) пацієнтів, відповідно. Поява III тону та формування ритму галопу було відзначено у 56 (14,70 %) хворих. Систолічний шум на верхівці був верифікований у 221 (58,00 %) пацієнтів.

У всіх обстежених хворих живіт при пальпації був м'яким і брав участь в акті дихання. Вільна рідина у черевній порожнині виявлена у 58 (15,22 %) пацієнтів. При пальпації збільшення розмірів печінки було у 205 (53,81 %) пацієнтів. Селезінка пальпувалася у 29 (7,61 %) хворих. Симптом Пастернацкого у поперековій області був негативним в усіх обстежених хворих. Набряки гомілок і стоп визначалися у 364 (95,54 %) хворих.

Під час реєстрації ЕКГ було виявлено, що суправентрикулярна та шлуночкова екстрасистолія присутні у 158 (41,47%) та 135 (35,43 %) хворих із СН, відповідно. Повна блокада лівої ніжки пучка Гіса діагностовано у 43 пацієнтів (11,29 %).

Фібриляція передсердь в анамнезі була у 32 (8,40 %) хворих.

Коморбідну тиреоїдну патологію мали 57,22 % хворих із СН. З них 92 (24,15 %) пацієнтів мали нетоксичний зоб; 126 (33,07 %) хворих – автоімунний тиреоїдит. У 142 пацієнтів (37,3 %) діагностували синдром низького трийодтироніну, у 26 (6,82 %) – субклінічний гіпотиреоз (див. табл. 2.1).

Серед хворих, що мали тиреоїдну патологію, тільки 16 із 218 (7,34 %) повідомляли про візуальну зміну розміру та контуру шиї у ділянці ЩЗ. 11 із 218 (5,05 %) відзначали наявність «кому у горлі». Інших специфічних скарг виявлено не було. При огляді шиї було виявлено зміну контуру ділянки над ЩЗ у 62 із 218 пацієнтів (28,44 %). При пальпації збільшення ЩЗ було виявлено у 79 із 218 пацієнтів з нетоксичним зобом (36,24 %). У 91 хворого з НЗ із 218 (41,74 %) вдалося пропальпувати вузлові зміни у щитоподібній залозі.

До контрольної групи увійшло 55 практично здорових волонтерів з медіаною віку – 57,00 [52,00 - 65,00]. У 28 осіб, що увійшли до групи контролю було визначено поліморфізми генів системи β -адренорецепції.

Хворі з СН не відрізнялися від контрольної за розподілом статі та віком (табл. 2.2).

Таблиця 2.2

Характеристика популяції, що вивчалася

Параметри	Контрольна група (n = 55)	Хворі з СН (n = 381)	χ^2 ; p
Вік, роки	57,00 [52,00 - 65,00]	58,00 [54,00 – 67,00]	0,134
Чоловіки, n (%)	37 (67,27)	261 (68,50)	0,034; 0,855
Жінки, n (%)	18 (32,73)	120 (31,49)	

За дизайном дослідження усі включені хворі з серцевою недостатністю були розподілені на дві групи: основну – 218 пацієнтів (57,22 %) із СН та з супутньою тиреоїдною патологією (нетоксичний зоб та автоімунний тиреоїдит), до групи порівняння увійшло 163 (42,78 %) хворих із СН без тиреоїдної патології (табл. 2.3).

Хворі обох груп не відрізнялися за віком.

Поряд із цим у пацієнтів із серцевою недостатністю, котрі мали супутню тиреоїдну патологію, порівняно з хворими без коморбідної патології, було більше жінок (відповідно 42,7 % проти 16,6 %, при $p = 0,001$).

Таблиця 2.3

Характеристика груп хворих із СН за наявності тиреоїдної патології

Показник, одиниці вимірювання	Групи хворих з СН (n = 381)		p
	Без ТП (n = 163)	з ТП (n = 218)	
Вік, роки	58,0 [54,0 – 68,0]	58,0 [54,0 - 67,0]	> 0,05
Стать: - жінки, n (%)	27 (16,6)	93 (42,7)	0,001
- чоловіки, n (%)	136 (83,4)	125 (57,3)	

2.2 Методи дослідження

Пацієнтам основної групи та групи порівняння було проведено комплексне клінічне обстеження (Наказ № 436 Міністерства охорони здоров'я України від 03.07.2006 р. «Про затвердження протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю «Кардіологія»», Наказ Міністерства охорони здоров'я України від 02.03.2016 № 152 «Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги «Стабільна ішемічна хвороба серця»), з урахуванням рекомендацій Європейського товариства кардіологів (2016) [372] й Асоціації кардіологів України та Української асоціації фахівців із серцевої недостатності (2017) [8]; наказ МОЗ України від 22.05.2009 № 356 «Про затвердження протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю "Ендокринологія"»; рекомендацій Американської тиреоїдної асоціації «Настанова з діагностики та лікування дорослих із вузлами щитоподібної залози та з диференційованим раком щитоподібної залози» (2015) [109], рекомендації Європейської тиреоїдної асоціації «Стратифікація злоякісних пухлин за допомогою ультразвуку у дорослих хворих з вузлами щитоподібної залози» (The EU-TIRADS) (2017) [398], рекомендації Європейської тиреоїдної асоціації «Діагностика та лікування ендогенного субклінічного гіпотиреозу» (2015) [93].

Для дослідження лабораторних параметрів забір крові проводили вранці

натщесерце із ліктьової вени у поліетиленові пробірки («Епіндорф»). Для отримання сироватки пробірки з кров'ю інкубували 30 хв при температурі $+37^{\circ}\text{C}$. Відшаровували від стінки пастерівською піпеткою згусток, що утворювався, інкубували при $+4^{\circ}\text{C}$ протягом 1 години для ретракції згустку. Переносили сироватку у скляні пробірки, центрифугували протягом 15 хв при 1500 обертах за хвилину, відокремлювали супернатант і розливали у пробірки типу «Епіндорф». Зберігали зразки при -20°C .

Дослідження проводили у клініко-діагностичній лабораторії з бактеріологічним відділом та у лабораторії імунно-біохімічних і молекулярно-генетичних досліджень ДУ «Національний інститут терапії ім. Л.Т. Малої НАМН України».

Біохімічне дослідження включало визначення рівня загального ХС та ХС ЛПВЩ, що проводили пероксидазним методом з використанням набору реактивів «Cholesterol Liquicolor» фірми «Human» (Німеччина) у сироватці крові, стабілізованій гепарином. Рівень тригліцеридів визначали ферментативним колориметричним методом з використанням набору реактивів «Triglycerides GPO» фірми «Human» (Німеччина). Проводили розрахунок коефіцієнта атерогенності (КА) за формулою Клімова А.М.:

$$\text{КА} = (\text{ХС} - \text{ХС ЛПВЩ}) / \text{ХС ЛПВЩ}, \quad (2.1)$$

де ХС – холестерин.

Вміст холестерину у складі ліпопротеїдів низької щільності (ХС ЛПНЩ) обчислювали за формулою Friedewald W.T.:

$$\text{ХС ЛПНЩ} = \text{ХС} - (\text{ХС ЛПВЩ} + \text{ТГ}/2,22), \text{ (ммоль/л)}, \quad (2.2)$$

Концентрацію холестерину у складі ліпопротеїдів дуже низької щільності (ХС ЛПДНЩ) визначали за значенням співвідношення:

$$\text{ХС ЛПДНЩ} = \text{ТГ}/2,2, \text{ (ммоль/л)}. \quad (2.3)$$

Для визначення сироваткового рівня тиреотропного гормону (ТТГ) (діапазон норми – 0,3 - 4,0 мМО/л), вільного трийодтироніну ($T_{3в}$) (діапазон норми – 2,5 - 5,8 пмоль/л) та вільного тетраiodтироніну (тироксин) ($T_{4в}$) (діапазон норми – 10 - 25 пмоль/л) використовували набори реактивів («ТТГ-ІФА», «вТ4-ІФА» та «вТ3-ІФА», компанії «Хема», Україна).

Визначення рівня реверсивного трийодтироніну (T_{3r}) (діапазон норми – 90 - 350 пг/мл) проводили за допомогою реактиву («RT3 - ELISA kit», компанії «Elabscience®», Китай).

Сироватковий рівень N-термінального фрагмента попередника мозкового натрійуретичного пептиду (NT-proBNP) (норма < 125 пг/мл) виконували за допомогою реактиву «ELISA kit». Для визначення сироваткового рівня фактору некрозу пухлин- α (ФНП- α) (діапазон норми – (0 - 6,0) пг/мл), інтерлейкіна (ІЛ)-1 β (діапазон норми – (0 - 11) пг/мл), ІЛ-4 (діапазон норми – (0 - 4) пг/мл), ІЛ-6 (діапазон норми – (0 - 10) пг/мл) використовували набори реактивів («А-8756», «А-8766», «А-8754» та «А-8768», відповідно, компанії «Вектор Бест»). Для визначення титрів антитіл до тиреоїдної пероксидази (АТ-ТПО) (діапазон норми – (0 - 34) МО/мл) та тиреоглобуліну (АТ-ТГ) (діапазон норми – (0 - 115) МО/мл) використовували набори реактивів АТ-ТПО-ІФА та ТироїдІФА-атТГ-1, відповідно, (компанія «Хема», Україна). Імуноферментні дослідження виконали на приладі «Напівавтоматичний імуноферментний аналізатор «Immunochem-2100» (High technology, США).

Відбір поліморфізмів і генотипування. При відборі генних поліморфізмів, використовували три основні критерії: 1) локалізація у генах системи β -адренорецепції (β -APi); 2) частота мінорної алелі в європейській популяції $\geq 5\%$ за даними HarMap; 3) мала кількість або відсутність досліджень щодо ролі того чи іншого поліморфізму при НЗ. Для відбору поліморфізмів використано бази даних dbSNP, SNPinfo і SNPnexus [144, 468]. Відібрано чотири поліморфізми у трьох генах (табл.2.4). Лабораторний персонал не знав, до якої групи належать пацієнти; 10 % усіх зразків ДНК генотипувалися повторно з метою контролю якості.

Таблиця 2.4

Характеристика вивчених поліморфізмів

Ген	Поліморфізм	Нуклеотидна заміна	Аміно-кислотна заміна	5'-3'(F)- и 3'-5'(R)-праймери для полімеразної ланцюгової реакції
β_1 -AP	rs1801253	c.1165G>C	p.Gly389Arg	F: ccccgacttccgcaaggccttccag R: gactgctctgctgcgcgcgcagggc
β_1 -AP	rs1801252	c.145A>G	p.Ser49Gly	F: ctcgttgctgcctcccgccagcgaa R: gccccgagccgctgtctcagcagtg
β_2 -AP	rs1042714	c.79C>G	p.Gln27Glu	F: tgcgccggaccacgacgtcacgcag R: aaagggacgaggtgtgggtgggtggg
GN β_3	rs5443	c.825C>T	p.Ser275	F: agagcatcatctgcggcatcacgtc R: gtggccttctccctcagtgggccgcc

Кров для молекулярно-генетичних досліджень відбирали у вакутайнери VACUTEST з K3EDTA. ДНК виділяли з цільної крові з використанням набору реактивів «ДНК-сорб-В» («Амплісенс»).

Виділену ДНК зберігали до проведення ампліфікації при температурі мінус 20 °С не більше 3 місяців. Генотипування поліморфних сайтів генів β_1 -AP (rs1801253; c.1165G> C; p.Gly389Arg), β_2 -AP (rs1042714; c.79C> G; p.Gln27Glu) і гена β_3 -субодиниці G-протеїну (GN β_3) (rs5443; c.825C> T; p.Ser275) проводили методом полімеразної ланцюгової реакції у режимі реального часу (ПЛР РВ) із використанням наборів реактивів «Синтола» відповідно до інструкції виробника.

Для генотипування поліморфізму Ser49Gly гена β_1 -AP (rs1801252; c.145A> G; p.Ser49Gly) використовували TaqMan SNP Genotyping Assay (Assay ID C_8898508_10) і Universal PCR Master Mix (Ref. 4304437) (Thermo Fisher Scientific, США), відповідно до TaqMan® Universal PCR Master Mix USER GUIDE (Applied Biosystems by Life Technologies).

Ампліфікацію проводили за допомогою «Системи детекції продуктів ПЛР у реальному часі CFX96 Touch (BioRad). Для алельної дискримінації використовували програмне забезпечення CFX Manager Software. У таблиці 2.4 представлені специфічні праймери для генотипування.

Правильність розподілу частот генотипів визначалася відповідністю рівноваги Г. Харді-Вайнберга ($p_i^2 + 2p_i p_j + p_j^2 = 1$). Всі вивчені нами поліморфізми були в рівновазі Г. Харді-Вайнберга (табл. 2.5). Це виключало ймовірність помилки генотипування.

Визначали наступні антропометричні показники: зріст, маса тіла, ІМТ. Вимірювання зросту виконували за допомогою ростоміра. Маса тіла вимірювали на медичних вагах з точністю до 50 г.

Таблиця. 2.5

Рівновага Харді-Вайнберга (значення p)

Поліморфізм	Контрольна група	Хворі з СН	Загалом
Gly389Arg гена β_1 -AP	0,55	0,22	0,14
Ser49Gly гена β_1 -AP	0,55	0,44	0,17
Gln27Glu гена β_2 -AP	0,43	0,16	0,091
Ser275 гена $\text{GN}\beta_3$	0,65	1	1

ІМТ розраховували за формулою (індекс Кетле):

$$\text{ІМТ} = \text{вага(кг)} / \text{ріст (м}^2\text{)}. \quad (2.4)$$

Інструментальні методи включали ЕКГ, ЕхоКГ. ЕКГ у стані спокою реєстрували у 12 стандартних відведеннях за допомогою електрокардіографа «ECG600G» CI1304100021 (Китай). ЕхоКГ дослідження проводили за стандартною методикою [163, 266] на ультразвуковому апараті GE «VIVID-3» (№ 6009) (США). У М-режимі визначали наступні параметри лівого шлуночка: КДР (мм), кінцевий систолічний розмір (КСР) (мм), товщину задньої стінки (ТЗСЛШ)

(мм), товщину міжшлуночкової перетинки (ТМШП) (мм). Кінцевий діастолічний і систолічний об'єми (КДО і КСО) (см³) ЛШ розраховували за методом Simpson (1991), після чого обчислювали ФВ ЛШ (%).

Масу міокарда ЛШ (ММ ЛШ) обчислювали за формулою:

$$\text{ММ ЛШ} = 1,04 \times [(\text{ТМШП} + \text{ТЗСЛШ} + \text{КДР})^3] - [\text{КДР}]^3 - 13,6 \quad (2.5)$$

Також визначали розмір ЛП (см) та аорти (см).

Розраховували індекс маси міокарда ЛШ (ІММЛШ) відповідно до зросту пацієнтів:

$$\text{ІММ ЛШ (г/м}^2\text{)} = \text{ММ ЛШ / ППТ} \quad (2.6)$$

де ППТ – площа поверхні тіла (м²).

З метою оцінки діастолічної функції міокарда ЛШ, за наявності синусового ритму, визначали параметри трансмітрального діастолічного кровотоку, зокрема:

- V_e – швидкість кровотоку під час пасивного діастолічного наповнення лівого шлуночка (м/с);
- V_a – швидкість кровотоку під час систоли передсердь (м/с);
- DecT – час сповільнення кровотоку у фазі пасивної діастоли (с);
- IVRT – час ізоволюмічного розслаблення ЛШ (с);
- Розраховували величину діастолічного індексу (ДІн), як співвідношення V_e/V_a (УО).

На основі отриманих даних здійснено верифікацію типу діастолічної дисфункції за методом Nagueh S.F., Appleton C.P. et al. (2009) [330]. Діастолічну дисфункцію I типу верифікували лише тоді, якщо IVRT ЛШ > 0,10 с, DecT ЛШ > 0,23 с, а ДІ < 1,0 ОД. II тип діастолічної дисфункції визначали, якщо IVRT ЛШ < 0,06 с, DecT ЛШ < 0,13 с і ДІ > 1,5 ОД. [330, 331].

Ультразвукове дослідження ЩЗ проведено за допомогою УЗД датчика

7,5 мГц. Під час УЗД ЩЗ оцінювали величину залози, наявність вогнищевих утворень – їх локалізацію, величину, ехогенність (вузли дифузні: нормо-, гіпер- і гіпогенні; анехогенні кісти), внутрішню структуру (гомо- або гетерогенні); межі (чіткі і гладкі або розмиті, нерегулярні), характер кальцифікатів (мікро- або макрокальцифікати), васкуляризацію усієї пульпи і вогнищеві зміни (дослідження кольоровим доплером) [94].

Об'єм кожної частки ЩЗ розраховували за формулою еліпсоїда:

$$V = A \times B \times C \times 0,524, \quad (2.7)$$

де А – довжина, В – товщина, С – ширина частки, 0,524 – поправочний коефіцієнт для еліпсоїда.

Загальний об'єм ЩЗ відповідав сумі об'ємів правої та лівої часток. Величина перешийка не враховувалася. Ознаками дифузного нетоксичного зобу вважали за збільшення ЩЗ, при якому обсяг ЩЗ у жінок перевищував 15 см³, а у чоловіків – 18 см³ [126, 150] на фоні середньо- та великозернистої ехоструктури вогнищ кістозної дегенерації у вигляді анехогенних та гіпоехогенних зон. Кольорове доплерівське картування виявляло невелике збільшення кількості та розмірів судин ЩЗ, що зумовлено збільшенням об'єму органу. Спектр швидкостей у даних судинах зазвичай був не зміненим.

За даними УЗД у поняття «вогнищева патологія» включали фокальні зміни структури ЩЗ (діаметр утворення < 5 мм) і наявність вузлових патологій (діаметр утворення > 5 мм) [72].

Ознаками АІТ вважали нормальну або збільшену, чи навіть зменшену за розмірами ЩЗ з локальними вогнищами зниженої, середньої та підвищеної ехогенності. При атрофічній формі АІТ ЩЗ була зменшена у розмірах, структура її дифузно-неоднорідна, погано диференціювалася з гіперехогеними лінійними зонами фіброзування. Кольорове доплерівське картування характеризувалося зменшенням васкуляризації ЩЗ [150].

Ймовірними ознаками злоякісного новоутворення ЩЗ, за даними УЗД,

вважали: наявність мікрокальцинатів у вузлі, його неправильна форма та нерівні контури, наявність солідного компонента, хаотична інтранодулярна гіперваскуляризація [398].

Після ультразвукової візуалізації щитоподібної залози обстежували зони регіонального лімфовідтоку (по ходу судинно-нервових пучків ший) від верхньої третини ший до надключичних областей з обох боків, а також верхній відділ середостіння вище від дуги аорти для виключення метастатичного ураження лімфатичних вузлів [72].

За підозри на злоякісне новоутворення щитоподібної залози хворих не включали до дослідження, а рекомендували проведення тонкоголкової біопсії новоутворення.

Результати лабораторного та ехокардіографічного обстеження наведено у таблиці 2.6.

Таблиця 2.6

Лабораторні та ехокардіографічні показники пацієнтів,
включених до дослідження

Показники, одиниці вимірювання	Усі хворі з СН (n = 381)
1	2
T _{3в} , пмоль/л	2,54 [2,03 – 3,30]
T _{4в} , пмоль/л	14,46 [11,31- 16,48]
T _{3г} , пг/мл	280,82 [213,00 – 362,67]
ТТГ, мМО/л	1,51 [1,02 – 2,43]
АТ-ТПО, МО/мл	41,17 [30,79 – 53,79]
АТ-ТГ, МО/мл	115,88 [80,79 – 148,58]
NT-proBNP, пг/мл	439,192 [297,30 – 837,84]
ФНПа, пг/мл	2,73 [2,09 – 3,33]
ІЛ-1β, пг/мл	2,37 [1,73 – 3,13]
ІЛ-4, пг/мл	0,96 [0,78 – 1,35]

Продовження табл. 2.6

1	2
ІЛ-1β/ ІЛ-4, УО	2,25 [1,64 – 3,37]
ІЛ-6, пг/мл	4,59 [2,80 – 8,69]
КДР, см	5,40 [5,00 – 5,90]
КДО, мл	143,15 [119,86 – 175,32]
КСР, см	4,18 [3,74 – 4,73]
КСО, мл	78,90 [60,63 – 105,37]
ФВ, %	44,37 [35,69 – 52,51]
ІММ, г/м ²	110,02 [98,02 – 126,20]
ЛП, см	4,10 [3,80 - 4,40]
ПШ, см	2,75 [2,60 – 3,00]
ПП, см	3,70 [3,50 - 4,00]
Ve, м/с	0,68 [0,53 – 0,83]
Va, м/с	0,74 [0,49 – 1,01]
Ve/Va, УО	0,92 [0,61 – 1,51]
DecT, с	0,16 [0,14 – 0,18]
IVRT, с	0,11 [0,05 – 0,13]

2.3 Лікування

Лікування хворих із СН, ІХС, нетоксичним зобом та АІТ проводили згідно з галузевими стандартами, регламентованими наказом МОЗ України № 436 від 03.07.2006 р. (із змінами і доповненнями, внесеними наказом Міністерства охорони здоров'я України № 384 від 24.05.2012 р.) «Про затвердження клінічних протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю «Кардіологія»; № 152 від 02.03.2016 р. «Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги «Стабільна ішемічна хвороба серця»); № 356 від 22.05.2009 р. «Про затвердження про-

токолів надання медичної допомоги за спеціальністю "Ендокринологія"» та з урахуванням рекомендацій Європейського товариства кардіологів (2016) [372] й Асоціації кардіологів України та Української асоціації фахівців із серцевої недостатності (2017) [8]; рекомендацій Американської тиреоїдної асоціації: «Настанова з діагностики та лікування дорослих із вузлами щитоподібної залози та з диференційованим раком щитоподібної залози» (2015) [109] та «Ведення хворих з гіпотиреозом» (2014) [227], «Ведення хворих з тиреоїдитами» (2018); рекомендації Європейської тиреоїдної асоціації «Діагностика та лікування ендегенного субклінічного гіпотиреозу» (2015) [93].

Хворі отримували медикаментозне лікування, що включало:

1. Антиішемічні препарати (нітропрепарати, триметазидин, амлодипін (у хворих зі збереженою фракцією викиду)) за наявності клінічних чи інструментальних даних про стенокардію напруги чи «безбольову» ішемію міокарда.

2. β -адреноблокатори.

3. Інгібітори АПФ чи блокатори рецепторів I типу ангіотензину II.

4. Петльові діуретики.

5. Спіронолактон.

6. Івабрадин.

7. Дигоксин.

8. Еноксапарин (у стаціонарі за показами).

З метою попередження кардіоваскулярних ускладнень:

1. Антитромбоцитарні препарати.

2. Гіполіпідемічні препарати.

Хворі з фібриляцією передсердь отримували антикоагулянти (варфарин чи НОАК).

109 пацієнтів (28,61 %) за показами (клінічний гіпотиреоз на фоні АІТ та підвищення титру АТ до ТПО та тиреоглобуліну на фоні АІТ) на момент включення до дослідження приймали левотироксин у індивідуально підібраних дозах не менше року з досягненням еутиреоїдного стану.

Із β -АБ хворим призначали бісопролол у початковій (мінімальній) дозі у

стаціонарі після стабілізації їхнього стану з наступною титрацією мінімум через 14 днів [372]. Після виписування пацієнтам також рекомендували візити з метою титрації препарату.

Схема титрації бісопрололу наведено у табл. 2.7 [421, 442].

Таблиця 2.7

Схема титрації дози бісопрололу

	Кроки титрації					
	I	II	III	IV	V	VI
Добова доза, мг	1,25	2,5	3,75	5	7,5	10

Упродовж наступних двох років, кожен три місяці мали телефонні, а за потреби й, очні візити в умовах інституту терапії, де відбувалося дообстеження хворих та корекція терапії.

У міжвізитний період пацієнти також знаходилися на спостереженні у кардіолога та ендокринолога за місцем проживання.

Через 24 місяці після першого візиту проводили повторне обстеження хворих із застосуванням лабораторних та інструментальних методів дослідження (за вищеописаними показниками).

Протягом даного дослідження враховували наявність повторної госпіталізації (ПГ) або необхідність у внутрішньовенному застосуванні петлевих діуретиків з приводу декомпенсації СН, смертність. За цими показниками визначали комбіновану кінцеву точку (ККТ).

Терапія, котра застосовувалася у хворих із СН протягом 24 місяців дослідження, представлена у таблиці 2.8.

Слід відзначити, що бісопролол приймав 301 (79,00 %) хворий із СН. Інші 80 (21,00 %) пацієнтів були інтолерантними до вказаної групи препаратів. Так, 40 пацієнтів мали синусову брадикардію ($\text{ЧСС} \leq 55$ ск./хв), що не дало змоги призначити дані препарати. У 28 хворих застосування мінімальної початкової

доза β -АБ приводило до симптомної синусової брадикардії. У 12 пацієнтів при призначенні препаратів вказаної групи у мінімальній початковій дозі розвивалася симптомна гіпотензія. Повторні спроби призначення зазначеного β -АБ після попередньої відміни не були успішними.

Із 239 пацієнтів, що мали СН зі зниженою ФВ ЛШ, 215 (89,96 %) були толерантними до застосування бісопрололу протягом двох років.

Таблиця 2.8

Медикаментозне лікування, яке отримували хворі із СН
після виписки зі стаціонару

Показники, одиниці вимірювання	Усі хворі з СН (n = 381)
β -АБ (бісопролол), n (%)	301 (79,00)
β -АБ (бісопролол) серед хворих зі зниженою ФВ ЛШ, n (%)	215 із 239 (89,96)
Максимально переносима доза бісопрололу, мг/доба	7,50 [2,50 – 10,00]
іАПФ, n (%)	306 (80,31)
АРА-II, n (%)	75 (19,69)
МРА, n (%)	165 (43,31)
Діуретики, n (%)	343 (90,03)
Івабрадин, n (%)	5 (1,31)
Дигоксин, n (%)	48 (12,60)
Ацетилсаліцилова кислота, n (%)	216 (56,69)
Клопідогрель, n (%)	133 (34,91)
Варфарин, n (%)	22 (5,74)
НОАК, n (%)	10 (2,62)
Левотироксин, n (%)	109 (28,61)

109 (28,61 %) хворих протягом 24 міс. подальшого спостереження після

виписки продовжували приймати левотироксин у індивідуально підібраних дозах під динамічним контролем рівнів ТТГ, вільного трийодтироніну. Хворі також продовжували спостерігатися у ендокринолога. У разі розвитку ятрогенного субклінічного гіпертиреозу, дозу левотироксину знижували та контролювали концентрації вищезазначених гормонів.

2.4 Статистичні методи обробки отриманих даних

Статистична обробка даних здійснювалася за допомогою рекомендованих для медико-біологічних досліджень методик, що відповідають критеріям доказової медицини [59].

Результати дослідження оброблено із застосуванням статистичного пакету програми IBM®SPSS® Statistics, 20.0 та MedCalc, 16.4 (free version). Генетико-епідеміологічний аналіз виконано за допомогою on-line програми SNPStats® (2006, Institut Catala d'Oncologia) [415].

Аналіз нормальності розподілу показників виконали за допомогою критерію Шапіро-Уїлка. Дані наведені як середнє значення (M) і стандартне відхилення ($\pm SD$) (у разі нормального розподілу) або медіана (Me) й інтерквантильний [25-75] діапазон (при розподілі даних, що відрізняється від нормального). Кількісні показники порівнювали за допомогою непарного Т-тесту або непараметричного критерію – Манна–Уїтні. При проведенні парних порівнянь рівнів показників всередині груп застосовували парний критерій Вілкоксона. Різницю серед частот ознак у групах оцінювали за критерієм χ^2 Пірсона (з поправкою Йейтса при кількості ознак менше ніж 10). Для визначення прогностичного рівня T_{3b} та інших параметрів виконали ROC-аналіз. Здійснювали парне порівняння параметрів ROC-аналізу для різних величин.

Розраховували відносний ризик (ВР) та відношення шансів (ВШ) з 95 % довірчим інтервалом (ДІ), а також достовірності частотного розподілу за критерієм χ^2 з поправкою Мантеля-Хенцеля. При значенні ВШ більше 10, враховували величину його натурального логарифму ($\ln$) [59].

Для визначення зв'язку між показниками виконали кореляційний аналіз Спірмана.

При необхідності порівняння значень показника одночасно у трьох і більше групах використовувався дисперсійний аналіз з визначенням коефіцієнта Фішера (F). Оцінку достовірності різниці середніх при множинних порівняннях для кількісних ознак з нормальним розподілом проводили за однофакторним дисперсійним аналізом (ANOVA) [27]. При розподілі даних, що відрізнялися від нормального, використовували непараметричний аналіз Крускала-Уоллеса.

Для виявлення залежності перебігу серцевої недостатності від дози фармакологічних препаратів (бісопролол, левотироксин) застосовували пробіт-регресійний аналіз [457].

З метою виявлення предикторів несприятливого перебігу СН, а саме повторної госпіталізації у зв'язку з декомпенсацією захворювання, проводили регресійний аналіз. Для виділення несприятливих факторів щодо перебігу серцевої недостатності у хворих із супутньою тиреоїдною патологією, порівняно з пацієнтами без даної коморбідності, було проведено регресійний аналіз Кокса (модель пропорційних ризиків (Cox proportional hazards model)). Виконували побудову графіків Каплана-Мейера [157]. Різницю між значеннями вважали статистично вірогідною при рівні критерію $p < 0,05$.

РОЗДІЛ 3

ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕБІГУ СЕРЦЕВОЇ НЕДОСТАТНОСТІ У ХВОРИХ НА ІШЕМІЧНУ ХВОРОБУ СЕРЦЯ ТА СУПУТНЮ ТИРЕОЇДНУ ПАТОЛОГІЮ

3.1 Перебіг серцевої недостатності у хворих на ішемічну хворобу серця та супутню тиреоїдну патологію

Проведений статистичний аналіз продемонстрував, що у хворих із СН, котра виникла на фоні ІХС післяінфарктного кардіосклерозу за наявності супутньої тиреоїдної патології, порівняно з пацієнтами без ТП, частіше реєструвалися: жіноча стать (відповідно у 42,7 % проти 16,6 %, при $p = 0,001$); IV ФК за NYHA (відповідно – 13,3 %, проти 5,5 %; $p = 0,039$) (табл. 3.1).

Таблиця 3.1

Характеристика груп хворих з СН за наявністю супутньої ТП

Показник, одиниці вимірювання	Групи хворих з СН (n = 381)		χ^2 ; p
	Без ТП (n = 163)	3 ТП (n = 218)	
1	2	3	4
Вік, роки	58,0 [54,0 – 68,0]	58,0 [54,0 - 67,0]	> 0,05
Стать: - жінки, n (%)	27 (16,6)	93 (42,7)	0,001
- чоловіки, n (%)	136 (83,4)	125 (57,3)	
ФК NYHA: II, n (%)	71 (43,6)	86 (39,4)	6,698 0,035
III, n (%)	83 (50,9)	103 (47,2)	
IV, n (%)	9 (5,5)	29 (13,3)	
ФП, n (%)	10 (6,1)	22 (10,1)	1,898; 0,168
САТ, мм рт. ст.	140,0 [125,0 – 160,0]	145,0 [130,0-160,0]	> 0,05
ДАТ, мм рт. ст.	84,0 [80,0 – 100,0]	90,0 [80,0 – 95,0]	> 0,05
ЧСС, хв-1	74,5 [67,0 - 80,0]	75,0 [68,0 – 84,0]	> 0,05
ІМТ, кг/м2	28,1 [25,7 – 31,2]	27,3 [25,3 – 31,2]	> 0,05

Продовження табл. 3.1.

1	2	3	4
T _{3в} , пмоль/л	2,8 [2,4 - 3,5]	2,3 [1,7 - 3,2]	0,0001
T _{4в} , пмоль/л	14,5 [11,1 - 16,5]	14,4 [11,2 - 16,5]	> 0,05
T _{3в} /T _{4в} , УО	0,19 [0,15 - 0,28]	0,16 [0,12 - 0,23]	0,01
ТТГ, ммО/л	1,4 [0,9 - 2,3]	1,6 [1,0 - 2,6]	> 0,05
T _{3г} , пг/мл	280,7 [216,7 - 389,5]	281,7 [205,6-352,5]	> 0,05
АТ-ТПО, МО/мл	39,81 [27,57 - 50,73]	41,57 [33,06 - 86,11]	0,017
АТ-ТГ, МО/мл	107,74 [76,54 - 142,11]	191,92 [83,33- 252,47]	0,007
ФНП α , пг/мл	2,89 [2,15 - 3,48]	2,69 [2,07 - 3,17]	> 0,05
ІЛ-1 β , пг/мл	2,42 [1,70 - 3,16]	2,31[1,73 - 3,13]	> 0,05
ІЛ-4, пг/мл	0,96 [0,83 - 1,45]	0,96 [0,76 - 1,32]	> 0,05
ІЛ-1 β / ІЛ-4, УО	2,19 [1,56 - 3,38]	2,29 [1,71 - 3,32]	> 0,05
ІЛ-6, пг/мл	4,24 [2,56 - 7,92]	4,82 [3,22 - 8,72]	> 0,05
NT-proBNP, пг/мл	380,1 [283,8 - 600,5]	507,0 [337,8-950,0]	0,001
КДР, см	5,30 [5,0 - 5,8]	5,5 [5,0 - 6,0]	0,006
КДО, мл	137,1 [119,9 - 168,6]	149,3 [128,9 - 182,2]	0,006
КСР, см	4,1 [3,7 - 4,5]	4,3 [3,9 - 4,9]	0,002
КСО, мл	74,1 [59,1 - 94,3]	83,9 [66,0 - 114,4]	0,002
ФВ, %	45,8 [38,5 - 55,0]	42,8 [34,2 - 50,8]	0,02
ІММ, г/м ²	107,6 [95,9 - 122,6]	113,0 [98,2 - 130,4]	> 0,05
ЛП, см	4,0 [3,8 - 4,4]	4,1 [3,9 - 4,4]	> 0,05
ПШ, см	2,6 [2,5 - 3,0]	2,8 [2,6 - 3,0]	> 0,05
ПП, см	3,7 [3,5 - 4,0]	3,65 [3,50 - 4,0]	> 0,05
Ve, м/с	0,67 [0,54 - 0,82]	0,69 [0,53 - 0,84]	>0,05
Va, м/с	0,81 [0,56 - 1,02]	0,66 [0,39 - 1,01]	0,007
Ve/Va, УО	0,85 [0,56 - 1,35]	1,16 [0,65 - 1,70]	0,008
DecT, с	0,16 [0,14 - 0,18]	0,16 [0,14 - 0,18]	>0,05
IVRT, с	0,12 [0,10 - 0,13]	0,10 [0,05 - 0,12]	0,0001

Продовження табл. 3.1.

1	2	3	4
ФВ _{<40} , n (%)	86 (52,8)	153 (70,2)	12,11; 0,001
II тип ДФ, n (%)*	29 (18,8)	88 (44,4)	25,61; 0,0001
СНТ ₃ , n (%)	46 (28,2)	98 (45,0)	11,11; 0,001
СКГ, n (%)	3 (2,1)	20 (13,3)	8,39; 0,004
ПГ, n (%)	27 (16,6)	88 (40,4)	25,08; 0,0001
Смерть, n (%)	9 (5,5)	15 (6,9)	> 0,05
ККТ, n (%)	36 (22,1)	96 (44,0)	19,85; 0,0001

Примітка. * - розрахунок % проведено тільки для пацієнтів, котрі мали синусовий ритм.

Хворі з СН та ТП, порівняно з групою пацієнтів без даної коморбідності, мали на 33,4 % вищий рівень NT-proBNP ($p = 0,001$), менший сироватковий вміст Т_{3в} (2,30 пмоль/л проти 2,76 пмоль/л, при $p = 0,0001$) та значення співвідношення Т_{3в}/Т_{4в} (0,16 [0,12 – 0,23] УО, проти 0,19 [0,15 – 0,28] УО, $p = 0,01$); вищий титр АТ-ТПО (41,57 [33,06 – 86,11] МО/мл проти 39,81 [27,57 – 50,73] МО/мл, при $p = 0,017$) та АТ-ТГ (191,92 [83,33 – 252,47] МО/мл, проти 107,74 [76,54 – 142,11] МО/мл, при $p = 0,007$) (див. табл. 3.1). За рівнями цитокінів групи вірогідно не відрізнялися між собою.

У хворих з СН та ТП були більші: КДР ЛШ (5,5 [5,0 - 6,0] см, проти 5,30 [5,0 - 5,8] см, при $p = 0,006$), КДО ЛШ (149,3 [128,9 - 182,2] мл, проти 137,1 [119,9 - 168,6] мл, при $p = 0,006$), КСР ЛШ (4,3 [3,9 – 4,9] см, проти 4,1 [3,7 - 4,5] см, при $p = 0,002$) та на 13,2 % КСО ЛШ ($p = 0,002$). Хворі з СН та ТП мали на

6,5 % меншу ФВ ЛШ ($p = 0,02$). Пацієнти з СН та з ТП частіше мали ФВ ЛШ < 40 % (70,2 %, проти 52,8 %, $\chi^2 = 12,11$; $p = 0,001$) та II тип діастолічної дисфункції міокарда ЛШ (44,4 % проти 18,8 %, $\chi^2 = 25,610$; $p = 0,0001$).

Пацієнти з СН із супутньою ТП, у порівняно з хворими з СН без ТП, мали: меншу пізньо-діастолічну швидкість трансмітрального кровотоку (V_a) (на 18,5 % – 0,66 [0,39 – 1,01] м/с та 0,81 [0,56 – 1,02] м/с, відповідно; $p = 0,007$), більше значення V_e/V_a (на 26,4 % – 1,16 [0,65 – 1,70] УО та 0,85 [0,56 – 1,35] УО, відповідно; $p = 0,008$), менше час ізоволюмічного розслаблення міокарда лівого шлуночка (IVRT) (на 16,7 % – 0,10 [0,05 – 0,12] с та 0,12 [0,10 – 0,13] с, відповідно; $p = 0,0001$).

Хворі з СН та з ТП мали більшу частоту СНТ₃ (45,0 %, проти 28,2 %; $\chi^2 = 11,11$; $p = 0,001$; ВШ = 2,08 (1,35 – 3,20), $p = 0,001$) та СКГ (13,3 %, проти 2,1 %; $\chi^2 = 8,39$, $p = 0,004$; ВШ = 5,21 (1,52 – 17,90)), порівняно з такою у пацієнтів з СН без ТП.

Пацієнти з СН та з ТП мали вищий ризик ПГ (ВШ = 3,041 (2,081 – 5,586), $p = 0,0001$) та досягнення ККТ (ВШ = 2,776 (1,758 – 4,382), $p = 0,0001$) протягом двох років (див. табл. 3.1).

Після виключення із аналізу хворих із синдромом низького трийодтироніну, було встановлено, що пацієнти з СН та з супутньою тиреоїдною патологією не мають вірогідної різниці за ризиком повторної госпіталізації, смертністю та ризиком досягнення комбінованої кінцевої точки (табл. 3.2).

Таблиця 3.2

Особливості перебігу СН з ТП без СНТ₃

Показник, одиниці вимірювання	Групи хворих з СН (n = 237)		p
	Без ТП (n = 117)	з ТП (n = 120)	
ПГ, n (%)	18 (15,4)	20 (16,7)	$> 0,05$
Смерть, n (%)	7 (6,0)	7 (5,8)	$> 0,05$
ККТ, n (%)	25 (21,4)	25 (20,8)	$> 0,05$

Поряд з цим, у групі хворих із СН у поєднанні з СНТ₃ були високі ризики ПГ протягом 2 років спостереження (ВШ = 9,32 (4,00-21,71), $p = 0,0001$) та досягнення ККТ (ВШ = 8,37 (3,72-18,80), $p = 0,0001$) (табл. 3.3).

Таблиця 3.3

Особливості перебігу СН у хворих із супутньою ТП та з СНТ₃

Показник, одиниці вимірювання	Групи хворих з СН (n = 144)		χ^2 ; p
	Без ТП (n = 46)	з ТП (n = 98)	
ПГ, n (%)	9 (19,6)	68 (69,4)	31,23; 0,0001
Смерть, n (%)	2 (4,3)	8 (8,2)	> 0,05
ККТ, n (%)	11 (23,9)	71 (72,4) 8,37 (3,72-18,80)	30,08; 0,0001

Проведено аналіз впливу СКГ на перебіг СН у хворих з ТП. Хворі, що мали СНТ₃, та пацієнти без СКГ були виключені з аналізу. Не отримано даних про вплив СКГ на перебіг СН у хворих із ТП (табл. 3.4). Хворі обох груп мали однакову частоту ПГ, смертність та ККТ протягом 2 років спостереження.

Таблиця 3.4

Вплив СКГ на перебіг СН у хворих з ТП без СНТ₃

Показник, одиниці вимірювання	Групи хворих (n = 121)		χ^2 ; p
	Без СКГ (n = 102)	з СКГ (n = 19)	
ПГ, n (%)	13 (12,7)	1 (5,3)	0,876; > 0,05
Смерть, n (%)	6 (5,9)	1 (5,3)	0,011; > 0,05
ККТ, n (%)	17 (16,7)	2 (10,5)	0,456; > 0,05

У динаміці спостереження протягом 24 місяців як у хворих СН із супутньою тиреоїдною патологією так і без зазначеної коморбідності, відзначається вірогідне зниження рівнів $T_{3в}$ (на 16,8 % та на 22,6 %, відповідно), $T_{4в}$ (на 4,4 % та на 4,02 %, відповідно), величини співвідношення $T_{3в}/T_{4в}$ (на 21,1 % та на 18,8 %, відповідно), рівнів ФНПа (на 33,5 % та на 25,3 %, відповідно), ІЛ-1 β (на 35,1 % та на 29,4 %, відповідно), ІЛ-4 (на 10,4 % та на 16,6 %), співвідношення ІЛ-1 β / ІЛ-4 (на 20,5 % та на 7,4 %, відповідно) (табл. 3.5).

Таблиця 3.5

Динаміка параметрів у хворих з серцевою недостатністю з та без ТП

Показники	Групи хворих з СН	Період	
		Включення до дослідження	Через 24 міс
1	2	3	4
ІМТ, кг/м ²	Без ТП	28,1 [25,7 – 31,2]	28,56 [26,29 – 31,87]
	З ТП	27,3 [25,3 – 31,2]	27,72 [26,10 – 31,22]
$T_{3в}$, пмоль/л	Без ТП	2,8 [2,4 – 3,5]	2,33 [2,04 – 2,70]*
	З ТП	2,3 [1,7 – 3,2]	1,78 [1,44 – 2,39]*
$T_{4в}$, пмоль/л	Без ТП	14,5 [11,1 – 16,5]	15,14 [14,02 – 17,10]*
	З ТП	14,4 [11,2 – 16,5]	14,98 [14,06 – 16,89]*
$T_{3в}/T_{4в}$, УО	Без ТП	0,19 [0,15 – 0,28]	0,15 [0,13 – 0,18]*
	З ТП	0,16 [0,12 – 0,23]	0,13 [0,10 – 0,16]*
ТТГ, мМО/л	Без ТП	1,4 [0,9 – 2,3]	1,44 [0,96 – 2,08]
	З ТП	1,6 [1,0 – 2,6]	1,49 [1,02 – 2,73]
ФНПа, пг/мл	Без ТП	2,89 [2,15 – 3,48]	1,92 [1,51 – 2,97]*
	З ТП	2,69 [2,07 – 3,17]	2,01 [1,49 – 2,74]*
ІЛ-1 β , пг/мл	Без ТП	2,42 [1,70 – 3,16]	1,57 [1,27 – 1,96]*
	З ТП	2,31 [1,73 – 3,13]	1,63 [1,35 – 2,16]*

Продовження табл. 3.5

1	2	3	4
ІЛ-4, пг/мл	Без ТП	0,96 [0,83 – 1,45]	0,86 [0,68 – 1,15]*
	3 ТП	0,96 [0,76 – 1,32]	0,80 [0,62 – 1,08]*
ІЛ-1 β / ІЛ-4, УО	Без ТП	2,19 [1,56 – 3,38]	1,74 [1,35 – 2,49]*
	3 ТП	2,29 [1,71 – 3,32]	2,12 [1,43 – 3,03]*
ІЛ-6, пг/мл	Без ТП	4,24 [2,56 – 7,92]	3,28 [2,02 – 6,47]
	3 ТП	4,82 [3,22 – 8,72]	3,50 [1,93 – 6,43]*
КДР, см	Без ТП	5,30 [5,0 – 5,8]	5,22 [5,00 – 6,00]
	3 ТП	5,5 [5,0 – 6,0]	5,40 [5,00 – 6,15]
КДО, мл	Без ТП	137,1 [119,9 – 168,6]	132,40 [119,86–182,17]
	3 ТП	149,3 [128,9 – 182,2]	143,15 [119,86–192,71]
КСР, см	Без ТП	4,1 [3,7 – 4,5]	3,80 [3,40 – 4,80]
	3 ТП	4,3 [3,9 – 4,9]	4,20 [3,53 – 5,00]
КСО, мл	Без ТП	74,1 [59,1 – 94,3]	62,97 [48,27 – 109,03]
	3 ТП	83,9 [66,0 – 114,4]	79,79 [52,65 – 119,86]
ФВ, %	Без ТП	45,8 [38,5 – 55,0]	49,82 [40,74 – 59,73]*
	3 ТП	42,8 [34,2 – 50,8]	38,05 [33,45 – 49,80]*
ІММ, г/м ²	Без ТП	107,6 [95,9 – 122,6]	108,88 [95,40 – 128,74]
	3 ТП	113,0 [98,2 – 130,4]	106,68 [94,20 – 134,32]
ЛП, см	Без ТП	4,0 [3,8 – 4,4]	3,80 [3,60 – 4,21]*
	3 ТП	4,1 [3,9 – 4,4]	4,23 [3,75 – 4,40]
ПШ, см	Без ТП	2,6 [2,5 – 3,0]	2,60 [2,50 – 2,93]
	3 ТП	2,8 [2,6 – 3,0]	2,60 [2,60 – 3,00]
ПП, см	Без ТП	3,7 [3,5 – 4,0]	3,60 [3,30 – 3,80]*
	3 ТП	3,65 [3,50 – 4,0]	3,60 [3,30 – 3,80]
V _e , м/с	Без ТП	0,67 [0,54 – 0,82]	0,69 [0,54 – 0,84]
	3 ТП	0,69 [0,53 – 0,84]	0,71 [0,53 – 0,84]

Продовження табл. 3.5

1	2	3	4
Va, м/с	Без ТП	0,81 [0,56 – 1,02]	0,80 [0,55 – 1,02]
	З ТП	0,66 [0,39 – 1,01]	0,64 [0,39 – 0,97]*
Ve/Va, УО	Без ТП	0,85 [0,56 – 1,35]	0,86 [0,59 – 1,37]
	З ТП	1,16 [0,65 – 1,70]	1,09 [0,65 – 1,60]
DecT, с	Без ТП	0,16 [0,14 – 0,18]	0,17 [0,14 – 0,18]
	З ТП	0,16 [0,14 – 0,18]	0,16 [0,14 – 0,18]
IVRT, с	Без ТП	0,12 [0,10 – 0,13]	0,12 [0,10 – 0,13]
	З ТП	0,10 [0,05 – 0,12]	0,07 [0,05 – 0,12]*

Примітка. * – вірогідність розбіжностей між показниками всередині групи в динаміці спостереження.

Поряд із цим, у хворих із СН з супутньою тиреоїдною патологією відзначається подальше вірогідне зниження рівня ІЛ-6 (на 27,4 %). Подібних змін не виявлено у хворих з СН без супутньої ТП (див. табл. 3.5).

Аналізуючи динаміку параметрів морфо-функціонального стану серця, виявлено, що у хворих з ТП відбувається подальше вірогідне зниження величини ФВ ЛШ (на 11,1 %). У цей же час, у хворих без ТП зареєстровано вірогідне збільшення даної величини (на 8,7 %), зменшення розмірів лівого та правого передсердь.

Хворі з ТП у динаміці, спостереження, мали вірогідне зменшення пізньодіастолічної швидкості трансмітрального кровотоку (Va) та часу ізовольомічного розслаблення міокарду ЛШ (на 30 %). Подібних змін не виявлено у групі хворих без ТП.

У групі ТП, через 24 міс. після включення до дослідження, зберігалася більша частка хворих, котрі мали ФВ < 40 %, порівнюючи до такої серед пацієнтів без такої (74,3 % проти 51,3 %, відповідно; $\chi^2 = 12,827$, $p = 0,001$) та вища частота II типу порушення діастолічної функції ЛШ (49,7 % проти 18,8 %, від-

повідно; $\chi^2 = 33,791$, $p = 0,001$) (табл. 3.6).

Таблиця 3.6

Характеристика груп хворих із СН за наявності ТП
(через 24 міс після включення до дослідження)

Показник, одиниці вимірювання	Групи хворих з СН (n = 358)		χ^2 ; p
	Без ТП (n = 152)	З ТП (n = 206)	
ФВ $<_{40}$, n (%)	78 (51,3)	153 (74,3)	12,827; 0,001
II тип ДФ, n (%)*	27 (18,8)	93 (49,7)	33,791; 0,001

Примітка. * - розрахунок % проведено лише для пацієнтів, котрі мали синусовий ритм.

Проведено вивчення особливостей перебігу СН в залежності від виду супутньої тиреоїдної патології. Усі хворі були розділені на наступні групи:

I - пацієнти з СН без супутньої тиреоїдної патології (n = 163);

II - пацієнти з СН, що мають супутній нетоксичний зоб (n = 92);

III - пацієнти з СН, що мають АІТ та не приймали левотироксин (n = 17);

IV – хворі з СН з супутнім АІТ, котрі приймали протягом не менше року до включення до дослідження левотироксин з приводу гіпотиреозу у індивідуально підібраних дозах та на момент підписання інформованої згоди даного дослідження не мали клінічного гіпотиреозу (n = 109).

Статистичний аналіз продемонстрував, що для групи хворих із СН із супутнім НЗ, порівняно до пацієнтів з СН без ТП, характерним є: більший відсоток жінок (45,7%, проти 16,6 %, відповідно; $\chi^2 = 25,210$; $p < 0,001$) (табл. 3.7) та хворих із IV ФК СН (14,1 %, проти 5,5 % відповідно; $\chi^2 = 6,894$, $p = 0,032$); вище сироватковий рівень NT-proBNP (на 39,7 %, $p = 0,007$), дилатація ЛШ (більші: КДР – на 5,7 % ($p = 0,007$), КДО – на 13,1 % ($p = 0,007$), КСР – на 7,3 % ($p = 0,0001$), КСО – на 20,1 % ($p = 0,0001$)); відповідно більші: ММЛШ (на 6,4 %, $p = 0,007$), КДР – на 5,7 % ($p = 0,007$), КДО – на 13,1 % ($p = 0,007$), КСР – на 7,3 % ($p = 0,0001$), КСО – на 20,1 % ($p = 0,0001$)); відповідно більші: ММЛШ (на 6,4 %, $p = 0,007$), КДР – на 5,7 % ($p = 0,007$), КДО – на 13,1 % ($p = 0,007$), КСР – на 7,3 % ($p = 0,0001$), КСО – на 20,1 % ($p = 0,0001$)).

$p = 0,011$) й тенденційно ІММ ЛШ (на 7,2 %, $p = 0,054$), тенденційно ЛП (на 5,0 %, $p = 0,065$), менша величина ФВ ЛШ (на 20,1 %, $p = 0,0001$); менша швидкість пізньою-діастолічного трансмітрального потоку (Va) (на 24,7 %, $p = 0,002$), більше співвідношення швидкостей даного кровоплину (Ve/Va) (на 42,4 %, $p = 0,004$) та менша тривалість ізовольомічного розслаблення ЛШ (IVRT) (на 16,7 %, $p = 0,002$); більший відсоток хворих мали ФВ ЛШ < 40 %, (82,6 %, проти 52,8 %, відповідно; $\chi^2 = 22,612$, $p = 0,001$) та ІІ тип діастолічної дисфункції ЛШ (48,1 %, проти 17,8 %, відповідно; $\chi^2 = 22,186$, $p = 0,0001$).

Хворі з нетоксичним зобом частіше мали СНТ₃ (56,5 %, проти 28,2 % у групі без ТП; $\chi^2 = 19,828$, $p = 0,0001$); відповідно, у них був нижчим сироватковий рівень Т_{3в} (на 27,5 %, $p = 0,0001$) та менше значення співвідношення Т_{3в} до Т_{4в} (на 36,8 %, $p = 0,0001$). Хворі даної групи мали вищу концентрацію ІЛ-6 (на 39,9 %, $p = 0,043$). Пацієнти з СН із супутнім НЗ, порівняно з пацієнтами із СН без ТП, частіше мали повторну госпіталізацію з приводу декомпенсації СН (55,4 %, проти 16,6 %, відповідно; $\chi^2 = 41,849$; $p = 0,0001$) та досягнення ККТ (57,6 %, проти 22,1 %, відповідно; $\chi^2 = 32,661$; $p = 0,0001$) протягом 24 місяців спостереження.

Для хворих із серцевою недостатністю з супутнім автоімунним тиреоїдитом, що не приймали левотироксин, порівняно з пацієнтами без тиреоїдної патології, характерним є (як і у групі з нетоксичним зобом) більший відсоток жінок (41,2 %, проти 16,6 %, відповідно; $\chi^2 = 6,087$; $p < 0,014$), вище сироватковий рівень NT-proBNP (на 106,4 %, $p = 0,023$), дилатація ЛШ (більші: КДР – на 7,5 % ($p = 0,009$), КДО – на 18,2 % ($p = 0,009$), КСР – на 17,1 % ($p = 0,004$), КСО – на 47,1 % ($p = 0,004$)); більші: ММ ЛШ (на 9,4 %, $p = 0,048$) й ІММ ЛШ (на 15,9 %, $p = 0,02$); менше співвідношення швидкостей даного кровоплину (Ve/Va) (на 11,8 %, $p = 0,036$). Хворі даної групи частіше мали субклінічний гіпотиреоз, порівнюючи до пацієнтів із серцевою недостатністю але без супутньої тиреоїдної патології ($p = 0,0001$), вищий рівень ТТГ (на 377,9 %, $p = 0,0001$) та титр АТ до ТПО (на 64,6 %, $p = 0,007$) й АТ до ТГ (на 61,1 %, $p = 0,001$).

Таблиця 3.7

Особливості перебігу СН в залежності від виду тиреоїдної патології

Показник, одиниці вимірювання	Групи хворих з СН (n = 381)			
	Без ТП (n = 163)	З НЗ (n = 92)	З АІТ без ЛТ (n = 17)	З АІТ з ЛТ (n = 109)
1	2	3	4	5
Вік, роки	58,0 [54,0 – 68,0]	58,00 [53,00-67,00]	58,00 [54,50-61,00]	58,00 [55,00-67,00]
Стать, жінки, n (%)	27 (16,6)	42 (45,7)*	7 (41,2)*	44 (40,4)*
ІМТ, кг/м ²	28,1 [25,7 – 31,2]	29,18 [24,94–31,51]	25,62 [25,00–31,10]	27,75 [25,84-31,15]
ФК СН за NYHA, n (%): II	71 (43,6)	30 (32,6)	8 (47,1)	48 (44,0)
III	83 (50,9)	49 (53,3)	9 (52,9)	45 (41,3)
IV	9 (5,5)	13 (14,1)*	0	16 (14,7)*
Коронарна інтервенція, n (%)	15 (9,2)	7 (7,6)	0	7 (6,4)
ФП, n (%)	10 (6,1)	11 (12,0)	3 (17,6)	8 (7,3)
ЦД 2 типу, n (%)	41 (25,2)	27 (29,3)	3 (17,6)	28 (25,7)
САТ, мм рт.ст.	140,0 [125,0 – 160,0]	145,00 [130,00-160,00]	140,00 [130,00-160,00]	140,00 [130,00-160,00]
ДАТ, мм рт.ст.	84,0 [80,0 – 100,0]	90,00 [80,00-90,00]	85,00 [80,00-100,00]	90,00 [80,00-94,50]

Продовження табл. 3.7

1	2	3	4	5
ЧСС, хв ⁻¹	74,5 [67,0 – 80,0]	76,00 [66,00–84,00]	78,00 [72,50–84,50]	72,00 [68,00–82,00]
Еритроцити, 10 ¹² /л	4,47 [4,06–4,80]	4,49 [4,22–4,78]	4,48 [4,02–4,61]	4,64 [4,20–4,89]
Гемоглобін, г/л	140,00 [128,00–148,00]	138,00 [130,00–148,50]	138,50 [134,50–152,25]	142,00 [129,00–152,00]
Лейкоцити, 10 ⁹ /л	6,20 [5,40–7,40]	6,60 [5,40–7,50]	6,05 [4,95–6,88]	6,40 [5,50–7,47]
Гранулоцити, %	62,00 [55,00–68,00]	61,20 [54,70–68,700]	59,50 [53,95–71,40]	60,60 [54,98–64,13]
Лімфоцити, %	29,90 [23,60–36,03]	28,85 [24,15–36,75]	30,00 [22,45–37,03]	31,00 [25,20–35,30]
Моноцити, %	6,60 [5,00–8,00]	6,20 [5,00–8,00]	6,15 [3,45–7,78]	6,90 [5,50–8,50]
Тромбоцити, 10 ⁹ /л	202,90 [175,00–232,00]	212,00 [181,00–244,00]	182,50 [175,75–205,25]	194,50 [170,00–257,35]
Креатинін, мкмоль/л	92,30 [78,00–105,60]	91,50 [78,00–107,75]	90,50 [77,25–97,00]	86,00 [75,00–102,00]
Глюкоза, ммоль/л	5,40 [4,70–6,30]	5,35 [4,78–6,90]	4,75 [4,20–5,88]	5,21 [4,23–6,95]
ХС, ммоль/л	4,73 [3,78–5,83]	4,69 [3,59–5,91]	4,95 [4,07–5,96]	4,79 [3,81–5,68]
ХС ЛПНЩ, ммоль/л	2,49 [1,90–3,60]	2,66 [1,68–3,55]	2,68 [2,06–4,00]	2,81 [1,88–3,75]
ХС ЛПВЩ, ммоль/л	1,06 [0,87–1,30]	1,09 [0,87–1,34]	1,12 [0,97–1,24]	1,07 [0,90–1,28]
ХС ЛПДНЩ, ммоль/л	0,66 [0,44–1,04]	0,69 [0,50–1,05]	0,79 [0,65–1,12]	0,82 [0,39–1,11]

Продовження табл. 3.7

1	2	3	4	5
ТГ, ммоль/л	1,44 [0,98–2,23]	1,60 [1,10–2,35]	1,55 [1,30–2,20]	1,80 [1,28–2,14]
ТТГ, мМО/л	1,40 [0,9 – 2,3]	1,91 [1,06–2,72]	6,69 [6,07–7,83]*	1,46 [0,91–1,88]
Т _{3в} , пмоль/л	2,80 [2,4 – 3,5]	2,03 [1,63–2,60]*	3,09 [1,85–3,74]	2,52 [1,88–3,32]*
Т _{4в} , пмоль/л	14,50 [11,1 – 16,5]	14,84 [11,90–19,42]	14,48 [8,65–16,61]	14,04 [11,45–16,40]
Т _{3в} /Т _{4в} , УО	0,19 [0,15 – 0,28]	0,12 [0,1–0,15]*	0,19 [0,13–0,39]	0,18 [0,13–0,25]*
Т _{3г} , пг/мл	280,7 [216,7 – 389,5]	253,88 [158,68–352,79]	368,39 [328,46–406,66]	276,37 [201,45–325,37]
АТ-ТПО, МО/мл	39,81 [27,57 – 50,73]	40,45 [31,31–52,69]	65,53 [45,15–93,80]*	53,44 [33,63–79,51]*
АТ-ТГ, МО/мл	107,74 [76,54 – 142,11]	118,76 [85,81–150,17]	184,59 [122,06–363,18]*	137,87 [90,35–222,74]*
ФНП α , пг/мл	2,89 [2,15 – 3,48]	2,63 [2,02–3,21]	2,42 [1,97–2,98]	2,80 [2,14–3,18]
ІЛ-1 β , пг/мл	2,42 [1,70 – 3,16]	2,27 [1,76–3,26]	2,05 [1,63–3,61]	2,47 [1,72–3,11]
ІЛ-4, пг/мл	0,96 [0,83 – 1,45]	0,92 [0,79–1,23]	0,86 [0,76–1,30]	1,02 [0,75–1,35]
ІЛ-1 β / ІЛ-4, УО	2,19 [1,56 – 3,38]	2,25 [1,74–3,19]	1,88 [1,63–3,90]	2,39 [1,68–3,31]
ІЛ-6, пг/мл	4,24 [2,56 – 7,92]	6,11 [3,51–10,18]*	5,37 [3,35–10,87]	4,52 [2,96–7,73]

Продовження табл. 3.7

1	2	3	4	5
NT-proBNP, пг/мл	380,1 [283,8 – 600,5]	531,10 [337,84–1082,61]*	784,58 [351,35–1303,88]*	408,04 [297,30–681,81]
КДР ЛШ, см	5,30 [5,0 – 5,8]	5,60 [5,20–6,18]*	5,70 [5,27–6,25]*	5,40 [5,00–5,80]
КДО ЛШ, мл	137,1 [119,9 – 168,6]	155,01 [131,23– 194,49]	162,04 [135,35– 199,90]*	143,15 [119,86–168,62]
КСР ЛШ, см	4,10 [3,7 – 4,5]	4,40 [4,00–5,10]*	4,80 [4,02–5,25]*	4,07 [3,70–4,40]
КСО ЛШ, мл	74,10 [59,1 – 94,3]	89,00 [71,11–125,48]*	109,03 [71,76–134,01]*	74,09 [59,10–89,00]
МШП, см	1,20 [1,00–1,20]	1,20 [1,00–1,20]	1,10 [1,00–1,20]	1,18 [1,05–1,22]
ЗСЛШ, см	1,15 [1,00–1,20]	1,18 [1,10–1,20]	1,10 [1,00–1,20]	1,20 [1,00–1,20]
ФВ ЛШ, %	45,8 [38,5 – 55,0]	36,59 [30,21–45,81]*	38,35 [27,51–46,89]*	48,14 [40,30–55,84]
ММ ЛШ, г	314,90 [277,59–359,60]	335,09 [296,43–386,87]*	344,61 [302,76–402,12]*	325,92 [277,59–365,63]
ІММ ЛШ, г/м2	107,6 [95,9 – 122,6]	115,40 [99,30–131,50]	124,76 [110,45–140,35]*	180,78 [93,52–125,33]
ЛП, см	4,0 [3,8 – 4,4]	4,20 [3,80–4,50]	4,30 [4,00–4,60]	4,10 [3,85–4,40]

Продовження табл. 3.7

1	2	3	4	5
ПШ, см	2,6 [2,5 – 3,0]	2,80 [2,60–3,00]	2,90 [2,60–3,30]	2,60 [2,50–2,90]
ПП, см	3,7 [3,5 – 4,0]	3,60 [3,50–4,00]	4,00 [3,60–4,60]	3,70 [3,40–3,98]
Ve, м/с	0,67 [0,54 – 0,82]	0,69 [0,55–0,81]	0,62 [0,40–0,78]	0,72 [0,53–0,88]
Va, м/с	0,81 [0,56 – 1,02]	0,61 [0,38–0,99]*	0,93 [0,70–1,15]	0,69 [0,38–0,97]*
Ve/Va, УО	0,85 [0,56 – 1,35]	1,21 [0,68–1,74]*	0,57 [0,50–0,82]*	1,24 [0,64–1,74]*
DecT, с	0,16 [0,14 – 0,18]	0,16 [0,14–0,18]	0,17 [0,14–0,19]	0,16 [0,14–0,18]
IVRT, с	0,12 [0,10 – 0,13]	0,10 [0,05–0,13]*	0,11 [0,09–0,13]	0,10 [0,05–0,12]*
ФВ <40, н (%)	86 (52,8)	76 (82,6)*	9 (52,9)	68 (62,4)
II тип ДФ, н (%)**	29 (17,8)	39 (48,1)*	3 (20,0)	46 (45,1)*
СНТ ₃ , н (%)	46 (28,2)	52 (56,5)*	0	46 (42,2)*
СКГ, н (%)	3 (2,1)	0	17 (100)*	3 (2,8)
ПГ, н (%)	27 (16,6)	51 (55,4)*	1 (5,9)	36 (33,0)*
Смерть, н (%)	9 (5,5)	6 (6,5)	0	9 (8,3)
ККТ, н (%)	36 (22,1)	53 (57,6)*	1 (5,9)	42 (38,5)*

Примітки: * - вірогідність різниці по відношенню до групи хворих із СН без супутньої тиреоїдної патології;

** - розрахунок % проведено лише для пацієнтів, котрі мали синусовий ритм.

Для хворих із СН та супутнім АІТ, котрі на момент включення до дослідження приймали левотироксин, порівняно з групою хворих із СН без коморбідної ТП, характерним є: більший відсоток жінок (40,4 %, проти 16,6 %, відповідно; $\chi^2 = 19,186$; $p < 0,001$) та хворих із ІV ФК (14,7 %, проти 5,5 % відповідно; $\chi^2 = 8,069$, $p = 0,018$); менша швидкість пізньою-діастолічного трансмітрального потоку (V_a) (на 14,8 %, $p = 0,025$), більше співвідношення швидкостей даного кровоплину (V_e/V_a) (на 67,2 %, $p = 0,025$) та менша тривалість ізоволюмічного розслаблення ЛШ (IVRT) (на 16,7 %, $p = 0,0001$); більший відсоток хворих мали ІІ тип діастолічної дисфункції ЛШ (45,1 %, проти 17,8 %; $\chi^2 = 19,469$, $p = 0,001$); СНТ₃ (42,2 %, проти 28,2 %, відповідно; $\chi^2 = 5,683$, $p = 0,017$) (див. табл. 3.7). Пацієнти даної групи також мали більшу частоту повторної госпіталізації (33,0 %, проти 16,6 %; $\chi^2 = 9,948$, $p = 0,002$) та досягнення ККТ (38,5 %, проти 22,1 %; $\chi^2 = 8,638$, $p = 0,004$), протягом 24 місяців, порівнюючи до хворих з СН без супутньої ТП. У них був нижчим сироватковий рівень T_{3b} (на 10,0 %, $p = 0,014$) та менше значення співвідношення T_{3b}/T_{4b} (на 5,2 %, $p = 0,037$). Хворі зазначеної групи мали вищі титри антитіл до ТПО (на 34,2 %, $p = 0,015$) та до ТГ (на 28,0 %, $p = 0,025$).

Таким чином, у хворих із супутньою тиреоїдною патологією, серцева недостатність має більш несприятливий перебіг: частіше реєструється ІV ФК за NYHA, є вищим рівень NT-proBNP, більші розміри лівого шлуночка та менша його скоротлива здатність; вищі ризики повторної госпіталізації та досягнення комбінованої кінцевої точки протягом 2 років. У динаміці спостереження у групі хворих із серцевої недостатності із супутньою тиреоїдною патологією, відзначається подальше вірогідне зниження рівнів ТТГ та ІІ-6, величини ФВ ЛШ та погіршення параметрів, що характеризують діастолічну функцію міокарда лівого шлуночка.

Несприятливий перебіг серцевої недостатності при супутній тиреоїдній патології зумовлено великою частотою розвитку синдрому низького трийодтироніну у даних хворих. У пацієнтів із серцевою недостатністю та з синдромом низького трийодтироніну зростає ризик повторної госпіталізації та досягнення

комбінованої кінцевої точки. У групі хворих без синдрому низького трийодтироніну, перебіг серцевої недостатності за наявності тиреоїдної патології не відрізняється від такого без патології щитоподібної залози.

3.2 Вплив синдрому низького трийодтироніну на перебіг серцевої недостатності

З урахуванням зростання частоти повторної госпіталізації з приводу декомпенсації серцевої недостатності та досягнення комбінованої кінцевої точки протягом 24 міс у хворих із синдромом низького трийодтироніну, як було зазначено у підрозділі 3.1, з метою визначення рівня $T_{3в}$, що підвищує ризик несприятливого перебігу патології серця, було проведено ROC-аналіз. Встановлено, що ризик повторної госпіталізації хворих із серцевою недостатністю з приводу декомпенсації зростає при досягненні оптимальної точки розподілу для сироваткового рівня вільного трийодтироніну $\leq 2,06975$ (тобто 2,07) пмоль/л (чутливість – 70,19 %, специфічність – 91,34 %, $p = 0,0001$) (табл. 3.8).

Таблиця 3.8

Прогностична цінність сироваткового рівня вільного трийодтироніну
(ROC-аналіз)

Показник, одиниці вимі- рювання	Точка поділу (cut-off value)	Площа під кри- вою (AUC)	95 % ДІ	Чутли- вість, %	Специ- фічність, %	P
$T_{3в}$, пмоль/л	$\leq 2,07$	0,615	0,511 – 0,691	70,19	91,34	0,0001

Подальший аналіз продемонстрував відсутність різниці частот розвитку СНТ₃ (за критерієм – рівень $T_{3в} < 2,07$ пмоль/л) у контрольній групі та серед усіх хворих із серцевою недостатністю (без залежності від наявності супутньої тиреоїдної патології) (табл. 3.9).

Таблиця 3.9

Частота синдрому низького трийодтироніну (за рівнем $T_{3в} \leq 2,07$ пмоль/л)
у контрольній групі та у хворих із серцевою недостатністю

Групи	Групи		χ^2 ; р
	Контрольна (n = 55)	Усі хворі з СН (n = 381)	
без СHT ₃ , n (%)	46 (83,6)	279 (73,2)	2,743;
СHT ₃ , n (%)	9 (16,4)	102 (26,8)	0,098

Поряд із цим, після виключення хворих без супутньої тиреоїдної патології з статистичного аналізу вдалося виявити вірогідну різницю у частотах розвитку синдрому низького трийодтироніну (за критерієм – рівень $T_{3в} < 2,07$ пмоль/л) серед групи здорових волонтерів та хворих із СН. Так, в контрольній групі 16,4 % осіб мали синдром низького трийодтироніну (за критерієм – рівень $T_{3в} < 2,07$ пмоль/л), у той самий час серед хворих із серцевою недостатністю із супутньою тиреоїдною патологією частота даного стану складала 37,4 % ($\chi^2 = 10,316$; $p = 0,001$) (табл. 3.10).

Таблиця 3.10

Частота синдрому низького трийодтироніну у контрольній групі та у хворих із серцевою недостатністю із супутньою тиреоїдною патологією

Групи	Групи		χ^2 ; р
	Контрольна (n = 55)	Хворі з СН із ТП (n = 218)	
без СHT ₃ , n (%)	46 (83,6)	132 (60,6)	10,316;
СHT ₃ , n (%)	9 (16,4)	86 (37,4)	0,001

Не встановлено вірогідної різниці в частоті розвитку синдрому низького трийодтироніну (за критерієм – рівень $T_{3в} < 2,07$ пмоль/л) серед хворих із серцевою недостатністю без супутньої тиреоїдної патології, порівнюючи до конт-

рольної групи (здорові волонтери) (табл. 3.11).

Таблиця 3.11

Частота СНТ₃ у контрольній групі та у хворих із СН без супутньої ТП

Групи	Групи		χ^2 ; р
	Контрольна (n = 55)	Хворі з СН без ТП (n = 218)	
без СНТ ₃ , n (%)	46 (83,6)	147 (90,2)	1,737;
СНТ ₃ , n (%)	9 (16,4)	16 (9,8)	0,188

У подальшому, за результатами ROC-аналізу, хворих із СН розподілили на 2 групи. У першу увійшли 279 (73,2 %) пацієнтів, які мали нормальні сироваткові концентрації рівні вільного Т₄ та ТТГ, а рівень вільного Т₃ був у межах 2,08–5,80 пмоль/л. У другу групу – 102 (26,8 %) хворих, які мали рівень вільного Т₃ $\leq 2,07$ пмоль/л при нормальних сироваткових концентраціях вільного Т₄ та ТТГ. У пацієнтів цієї групи діагностували СНТ₃ (за критерієм Т_{3в} $\leq 2,07$ пмоль/л). Встановлено, що хворі з СНТ₃ (за рівнем Т_{3в} $\leq 2,07$ пмоль/л) порівняно з пацієнтами без даного синдрому мають: більшу частоту виявлення ІV ФК за НУНА (16,6 % проти 6,8 %, відповідно; $\chi^2 = 25,082$, $p = 0,0001$) та ТП (84,3 %, проти 47,3 %; $\chi^2 = 41,777$, $p = 0,0001$); нижчі рівні Т_{3в} (на 60,1 %, $p = 0,0001$), значення Т_{3в}/Т_{4в} (на 59,8 %, $p = 0,0001$) та Т_{3г} (на 12,9 %, $p = 0,041$) та вищий уміст NT-proBNP (на 38,4, $p = 0,0001$) (табл. 3.12).

Аналіз параметрів внутрішньосерцевої гемодинаміки продемонстрував, що хворі з СНТ₃, порівнюючи до пацієнтів без синдрому периферичного дистироїдизму, мають дилатацію порожнини ЛШ: більші КДР (49,31 %, $p = 0,046$), КДО (на 28,2 %, $p = 0,046$), КСР (8,1 %, $p = 0,0001$), КСО (на 20,1 %, $p = 0,0001$), масу міокарда ЛШ (на 5,9 %, $p = 0,030$); меншу ФВ ЛШ (на 19,2 %, $p = 0,0001$); менше значення Va (на 14,5%, $p = 0,012$) та більше співвідношення швидкостей кровотоку (Ve/Va) (на 39,8 %, $p = 0,047$), менше час ізovolюмічного розслаблення ЛШ (IVRT) (на 16,7 %, $p = 0,003$).

Таблиця 3.12

Характеристика груп хворих на СН за наявністю СНТ₃ ($T_{3в} \leq 2,07$ пмоль/л)

Показник, одиниці вимірювання	Групи хворих на СН (n = 381)		χ^2 ;
	Без СНТ ₃ (n = 279)	3 СНТ ₃ (n = 102)	p
1	2	3	4
Вік, роки	58,00 [54,00 – 67,00]	58,00 [55,00 – 67,00]	> 0,05
Стать, жінки, n (%)	90 (32,3)	30 (29,4)	> 0,05
ІМТ, кг/м ²	27,68 [25,51 – 31,14]	27,55 [25,47 – 31,42]	> 0,05
ФК СН за NYHA, n (%):			
II	134 (48,0)	23 (22,5)	25,082;
III	126 (45,2)	60 (58,8)	0,0001
IV	19 (6,8)	19 (18,6)	
ЦД 2 типу, n (%)	67 (24,4)	32 (31,7)	> 0,05
Тиреоїдна патоло- гія, n (%)	132 (47,3)	86 (84,3)	41,777; 0,0001
Коронарна інтерве- нція, n (%)	20 (7,2)	9 (8,8)	> 0,05
ФП, n (%)	19 (6,8)	13 (12,7)	3,420; 0,064
САТ, мм рт.ст.	140,00 [130,00 – 160,00]	142,50 [130,00 – 160,00]	> 0,05
ДАТ, мм рт.ст.	90,00 [82,00 – 92,00]	90,00 [80,00 – 92,50]	> 0,05
ЧСС, хв ⁻¹	75,00 [68,00 – 82,00]	75,00 [66,75 – 84,00]	> 0,05
Еритроцити, 10 ¹² /л	4,50 [4,10 – 4,84]	4,52 [4,28 – 4,78]	> 0,05
Гемоглобін, г/л	140,00 [128,00 – 151,00]	141,00 [132,25 – 149,75]	> 0,05
Лейкоцити, 10 ⁹ /л	6,30 [5,48 – 7,50]	6,55 [5,33 – 7,38]	> 0,05
Гранулоцити, %	61,00 [54,93 – 67,98]	61,20 [55,50 – 66,00]	> 0,05
Лімфоцити, %	30,00 [23,78 – 36,00]	30,40 [25,30 – 35,00]	> 0,05

Продовження табл. 3.12

1	2	3	4
Моноцити, %	6,50 [5,00 – 8,00]	7,00 [5,50 – 8,20]	> 0,05
Тромбоцити, 10^9 /л	201,75 [175,00 – 239,00]	206,50 [178,50 – 236,75]	> 0,05
Креатинін, мкмоль/л	90,00 [77,00 – 105,00]	90,00 [78,00 – 102,95]	> 0,05
Глюкоза, ммоль/л	5,40 [4,79 – 6,43]	5,58 [4,82 – 6,23]	> 0,05
ХС, ммоль/л	4,76 [3,78 – 5,76]	4,81 [3,82 – 5,88]	> 0,05
ХС ЛПНЩ, ммоль/л	2,59 [1,90 – 3,50]	2,90 [1,76 – 3,77]	> 0,05
ХС ЛПВЩ, ммоль/л	1,08 [0,92 – 1,34]	1,03 [0,88 – 1,21]	> 0,05
ХС ЛПДНЩ, ммоль/л	0,69 [0,47 – 1,07]	0,83 [0,55 – 1,10]	> 0,05
ТГ, ммоль/л	1,52 [1,04 – 2,30]	1,71 [1,12 – 2,29]	> 0,05
ТТГ, мМО/л	1,61 [1,07 – 2,52]	1,44 [1,01 – 2,12]	0,068
$T_{3в}$, пмоль/л	2,86 [2,44 – 3,53]	1,72 [1,51 – 1,87]	0,0001
$T_{4в}$, пмоль/л	14,04 [11,04 – 16,52]	14,89 [12,46 – 16,32]	> 0,05
$T_{3в}/T_{4в}$, УО	0,20 [0,16 – 0,29]	0,12 [0,09 – 0,139]	0,0001
$T_{3г}$, пг/мл	289,54 [214,53 – 367,77]	252,26 [205,55 – 309,75]	0,041
АТ-ТПО, МО/мл	41,57 [31,10 – 54,84]	40,64 [29,16 – 50,40]	> 0,05
АТ-ТГ, МО/мл	114,05 [80,62 – 146,87]	118,49 [84,49 – 152,74]	> 0,05
ФНП α , пг/мл	2,81 [2,10 – 3,37]	2,48 [1,99 – 3,13]	0,062
ІЛ-1 β , пг/мл	2,42 [1,73 – 3,23]	2,24 [1,64 – 2,68]	> 0,05
ІЛ-4, пг/мл	0,97 [0,80 – 1,41]	0,92 [0,74 – 1,28]	> 0,05
ІЛ-1 β / ІЛ-4, УО	2,25 [1,64 – 3,30]	2,26 [1,65 – 3,45]	> 0,05
ІЛ-6, пг/мл	4,60 [2,70 – 8,72]	4,59 [3,00 – 7,89]	> 0,05

Продовження табл. 3.12

1	2	3	4
NT-proBNP, пг/мл	383,99 [283,78 – 776,50]	625,30 [386,25 – 1021,54]	0,0001
КДР ЛШ, см	5,30 [5,00 – 5,80]	5,50 [5,20 – 6,00]	0,046
КДО ЛШ, мл	137,12 [119,86 – 168,62]	149,31 [130,94 – 182,17]	0,046
КСР ЛШ, см	4,07 [3,70 – 4,60]	4,40 [4,00 – 4,95]	0,0001
КСО ЛШ, мл	74,09 [59,10 – 98,75]	89,00 [71,11 – 117,11]	0,0001
МШП, см	1,20 [1,06 – 1,20]	1,20 [1,10 – 1,20]	> 0,05
ЗСЛШ, см	1,15 [1,00 – 1,20]	1,16 [1,00 – 1,20]	> 0,05
ФВ ЛШ, %	46,99 [38,27 – 54,97]	37,96 [31,33 – 45,96]	0,0001
ММ ЛШ, г	316,87 [280,51 – 366,65]	335,58 [295,58 – 387,32]	0,03
ІММ ЛШ, г/м ²	109,32 [95,85 – 124,04]	114,69 [99,16 – 131,60]	> 0,05
ЛП, см	4,10 [3,80 – 4,40]	4,20 [3,90 – 4,40]	> 0,05
ПШ, см	2,70 [2,50 – 3,00]	2,80 [2,60 – 3,00]	> 0,05
ПП, см	3,70 [3,50 – 4,00]	3,60 [3,50 – 3,98]	> 0,05
Ve, м/с	0,69 [0,54 – 0,84]	0,69 [0,52 – 0,83]	> 0,05
Va, м/с	0,76 [0,53 – 1,03]	0,65 [0,37 – 0,97]	0,012
Ve/Va, УО	0,88 [0,61 – 1,43]	1,23 [0,62 – 1,80]	0,047
DecT, с	0,16 [0,14 – 0,18]	0,16 [0,14 – 0,18]	> 0,05
IVRT, с	0,12 [0,06 – 0,13]	0,10 [0,05 – 0,12]	0,003
ФВ <40, n (%)	164 (58,8)	75 (73,5)	6,931; 0,0085
II тип ДФ, n (%)*	74 (28,2)	43 (47,8)	11,518; 0,001

Продовження табл. 3.12

1	2	3	4
ПГ, n (%)	35 (12,5)	80 (78,4)	153,866; 0,0001
Смерть, n (%)	16 (5,7)	8 (7,8)	> 0,05
ККТ, n (%)	49 (17,6)	83 (81,4)	134,317; 0,0001

Примітка. * - розрахунок відсотків проведено лише для пацієнтів, котрі мали синусовий ритм.

Хворі з СНТ₃, порівняно з пацієнтами без даного синдрому, частіше мали ФВ ЛШ < 40 % (73,5 %, проти 58,8 %, відповідно; $\chi^2 = 6,931$, $p = 0,0085$), II тип діастолічної дисфункції міокарда ЛШ (47,8 %, проти 28,2 %, відповідно; $\chi^2 = 11,518$; $p = 0,001$) та вище ризик ПГ протягом двох років (ВШ = 23,35 (14,052-45,733), $p = 0,0001$), а також ризик досягнення ККТ (ВШ = 20,505 (11,410-36,848), $p = 0,0001$) (див. табл. 3.12).

99 хворих (25,98 %) у даному дослідженні мали цукровий діабет 2 типу. До дослідження не включалися хворі із ЦД 1 та 3 типів та вторинно інсулін-залежним діабетом 2 типу. ЦД є фактором ризику розвитку ІХС, отже повне виключення хворих з даною патологією було не можливим.

Статистичний аналіз продемонстрував, відсутність вірогідної різниці у розподілі пацієнтів із цукровим діабетом 2 типу між групами з СНТ₃ та без такого (31,7 % проти 24,4 %, відповідно; $p > 0,05$) (див. табл. 3.12).

Це виключає вплив даної патології на різницю у параметрах прогнозу між групами хворих із СН й з СНТ₃ та без синдрому периферійного дистиреоїдизму.

З метою виявлення гендерних особливостей перебігу СН при СНТ₃, хворі були розподілені групи в залежності від статі (табл. 3.13).

Статистичний аналіз продемонстрував, що група чоловіків, порівняно з жінками, була молодшою (57,00 [53,00 – 65,00] років, проти 60,00 [57,00 – 72,00] років; $p = 0,022$), мала вище рівень креатиніну крові (на 4,5 мкмоль/л; $p = 0,028$),

тенденцію до вищої концентрації ІЛ-4 (на 6,8 %; $p = 0,058$), вірогідно вище рівень NT-proBNP (на 39,6 %; $p = 0,017$). У зазначеній групі були більші величини КСР ЛШ (на 7,6 %; $p = 0,048$), КСО ЛШ (на 19,1 %; $p = 0,048$) та лівого передсердя (4,20 [3,95 – 4,50] см, проти 4,00 [3,75 – 4,30] см; $p = 0,017$), тенденція до більшого рівня розміру правого передсердя (3,70 [3,50 – 4,08] см, проти 3,60 [3,33 – 3,78] см; $p = 0,051$).

Таблиця 3.13

Особливості перебігу СН при СНТ₃ ($T_{3b} \leq 2,07$ пмоль/л)
в залежності від статі хворих ($n = 102$)

Показник, одиниці вимірювання	Стать хворих		χ^2 ; p
	жіноча ($n = 30$)	чоловіча ($n = 72$)	
1	2	3	4
Вік, роки	60,00 [57,00 – 72,00]	57,00 [53,00 – 65,00]	0,022
ІМТ, кг/м ²	30,82 [25,08 – 33,12]	27,14 [25,51 – 30,44]	0,067
ЦД 2 типу, n (%)	11 (36,7)	21 (29,2)	0,548; > 0,05
ФК СН за NYHA, n (%):			
II	6 (20,0)	17 (23,6)	2,723; > 0,05
III	21 (70,0)	39 (54,2)	
IV	3 (10,0)	16 (22,2)	
Коронарна інтервенція, n (%)	1 (3,3)	8 (11,1)	1,577; > 0,05
ФП, n (%)	2 (6,7)	11 (15,3)	1,412; > 0,05
САТ, мм рт.ст.	140,00 [130,00 – 160,00]	145,00 [130,00 – 160,00]	> 0,05
ДАТ, мм рт.ст.	90,00 [80,00 – 100,00]	90,00 [80,00 – 90,00]	> 0,05
ЧСС, хв ⁻¹	73,00 [64,00 – 85,00]	75,00 [68,00 – 83,50]	> 0,05

Продовження табл. 3.13

1	2	3	4
Еритроцити, 1012/л	4,47 [4,15 – 4,74]	5,60 [4,30 – 4,79]	> 0,05
Гемоглобін, г/л	139,00 [131,50 – 152,00]	141,00 [132,50 – 147,00]	> 0,05
Лейкоцити, 109/л	6,05 [5,18 – 7,03]	6,60 [5,55 – 7,50]	> 0,05
Гранулоцити, %	59,20 [54,33 – 64,20]	62,00 [56,80 – 67,00]	> 0,05
Лімфоцити, %	32,70 [25,60 – 38,43]	29,00 [25,25 – 34,50]	> 0,05
Моноцити, %	6,00 [5,38 – 6,93]	7,00 [5,00 – 8,85]	> 0,05
Тромбоцити, 10 ⁹ /л	215,00 [182,00 – 253,00]	200,00 [175,00 – 228,00]	> 0,05
Креатинін, мкмоль/л	86,50 [72,90 – 112,75]	91,00 [80,00 – 101,90]	0,028 ¹
Глюкоза, ммоль/л	5,58 [4,98 – 6,46]	5,61 [4,81 – 6,73]	> 0,05
ХС, ммоль/л	4,73 [3,95 – 5,88]	4,89 [3,81 – 5,87]	> 0,05
ХС ЛПНЩ, ммоль/л	2,83 [1,63 – 3,56]	2,90 [1,76 – 3,79]	> 0,05
ХС ЛПВЩ, ммоль/л	1,11 [0,83 – 1,26]	1,00 [0,90 – 1,12]	> 0,05
ХС ЛПДНЩ, ммоль/л	0,85 [0,64 – 1,10]	0,81 [0,53 – 1,11]	> 0,05
ТГ, ммоль/л	1,80 [1,30 – 2,24]	1,70 [1,06 – 2,38]	> 0,05
ТТГ, мМО/л	1,40 [0,98 – 2,47]	1,45 [1,01 – 2,12]	> 0,05
Т _{3в} , пмоль/л	1,80 [1,61 – 1,97]	1,71 [1,34 – 1,87]	> 0,05
Т _{4в} , пмоль/л	14,86 [13,21 – 15,48]	14,90 [12,30 – 16,85]	> 0,05
Т _{3в} /Т _{4в} , УО	0,13 [0,11 – 0,15]	0,12 [0,09 – 0,139]	> 0,05
Т _{3г} , пг/мл	252,26 [200,57 – 307,49]	232,24 [205,21 – 311,58]	> 0,05
АТ-ТПО, МО/мл	41,00 [29,16 – 57,16]	39,45 [28,31 – 50,02]	> 0,05
АТ-ТГ, МО/мл	118,86 [95,62 – 152,74]	118,00 [80,92 – 153,61]	> 0,05

Продовження табл. 3.13

1	2	3	4
ФНП α , пг/мл	2,36 [1,68 – 2,99]	2,69 [2,20 – 3,15]	> 0,05
ІЛ-1 β , пг/мл	1,86 [1,50 – 2,66]	2,31 [1,75 – 2,81]	> 0,05
ІЛ-4, пг/мл	0,88 [0,66 – 1,18]	0,94 [0,75 – 1,30]	0,058 ¹
ІЛ-1 β / ІЛ-4, УО	2,22 [1,58 – 3,45]	2,26 [1,67 – 3,54]	> 0,05
ІЛ-6, пг/мл	4,61 [3,12 – 7,11]	4,51 [2,91 – 7,91]	> 0,05
NT-proBNP, пг/мл	474,32 [303,18 – 739,59]	661,94 [481,80 – 1119,98]	0,017
КДР ЛШ, см	5,25 [5,00 – 5,99]	5,60 [5,20 – 6,00]	> 0,05
КДО ЛШ, мл	134,18 [119,86 – 181,13]	155,61 [131,23 – 182,17]	> 0,05
КСР ЛШ, см	4,09 [3,74 – 4,95]	4,40 [4,00 – 4,95]	0,048
КСО ЛШ, мл	74,74 [60,63 – 117,105]	89,00 [76,26 – 117,11]	0,048
МШП, см	1,20 [1,10 – 1,22]	1,16 [1,10 – 1,20]	> 0,05
ЗСЛШ, см	1,20 [1,08 – 1,21]	1,15 [1,00 – 1,20]	> 0,05
ФВ ЛШ, %	38,14 [30,17 – 50,07]	37,52 [32,23 – 45,81]	> 0,05
ІММ ЛШ, г/м ²	114,98 [98,87 – 128,58]	113,35 [99,32 – 113,35]	> 0,05
ЛП, см	4,00 [3,75 – 4,30]	4,20 [3,95 – 4,50]	0,017 ¹
ПШ, см	2,70 [2,58 – 2,93]	2,80 [2,60 – 3,00]	> 0,05
ПП, см	3,60 [3,33 – 3,78]	3,70 [3,50 – 4,08]	0,051
V _e , м/с*	0,66 [0,48 – 0,85]	0,70 [0,53 – 0,83]	> 0,05
V _a , м/с*	0,69 [0,53 – 1,01]	0,59 [0,35 – 0,94]	> 0,05
V _e /V _a , УО*	0,97 [0,63 – 1,59]	1,31 [0,61 – 2,05]	> 0,05
DecT, с*	0,16 [0,14 – 0,19]	0,16 [0,14 – 0,18]	> 0,05
IVRT, с*	0,11 [0,05 – 0,13]	0,08 [0,05 – 0,12]	> 0,05

Продовження табл. 3.13

1	2	3	4
ФВ _{<40} , n (%)	24 (80,0)	51 (70,8)	0,905; > 0,05
II тип ДФ, n (%)*	12 (42,9)	31 (50,0)	0,394; > 0,05
ПГ, n (%)	22 (73,3)	58 (80,6)	0,653; > 0,05
Смерть, n (%)	1 (3,3)	7 (9,7)	1,196; > 0,05
ККТ, n (%)	23 (76,7)	60 (83,3)	0,615; > 0,05

Примітки: ¹ - вірогідність за методом Мозеса для незалежних вибірок;

* - % розраховано лише для хворих, що мали синусовий ритм.

Не виявлено вірогідної різниці у частоті ПГ, досягнення ККТ та летального виходу, протягом двох років, у чоловіків, порівняно з жінками.

Пацієнти чоловічої статі з СН без СНТ₃, порівняно з жінками з СН без СНТ₃, були молодшими (57,00 [53,50 – 66,00] років, проти 61,00 [55,00 – 70,50] років; p = 0,030) (табл. 3.14).

Таблиця 3.14

Особливості перебігу СН без СНТ₃ в залежності від статі хворих (n = 279)

Показник, одиниці вимірювання	Стать хворих		χ^2 ;
	жіноча (n = 90)	чоловіча (n = 189)	p
1	2	3	4
Вік, роки	61,00 [55,00 – 70,50]	57,00 [53,50 – 66,00]	0,030
ІМТ, кг/м ²	27,41 [25,25 – 31,00]	28,04 [25,71 – 31,14]	> 0,05

Продовження табл. 3.14

1	2	3	4
ФК СН за NYHA, n (%):	II 35 (38,9) III 45 (50,0) IV 10 (11,1)	99 (52,4) 81 (42,9) 9 (4,9)	6,609; 0,037
СКГ, n (%)	15 (16,7 %)	8 (4,2)	12,416; 0,0004
ЦД 2 типу, n (%)	25 (22,5)	25 (28,4)	1,149; > 0,05
Коронарна інтере- венція, n (%)	6 (6,7)	14 (6,7)	0,050; > 0,05
ФП, n (%)	4 (4,4)	15 (7,9)	1,172; > 0,05
САТ, мм рт.ст.	150,00 [129,00 – 160,00]	140,00 [130,00 – 160,00]	> 0,05
ДАТ, мм рт.ст.	90,00 [80,00 – 100,00]	85,50 [80,00 – 95,00]	> 0,05
ЧСС, хв ⁻¹	75,00 [67,75 – 84,00]	74,50 [68,00 – 80,00]	> 0,05
Еритроцити, 10 ¹² /л	4,40 [4,00 – 4,81]	4,50 [4,12 – 4,85]	0,009 ¹
Гемоглобін, г/л	139,50 [128,00 – 148,00]	140,00 [128,00 – 151,50]	> 0,05
Лейкоцити, 10 ⁹ /л	6,20 [5,45 – 7,55]	6,30 [5,45 – 7,41]	> 0,05
Гранулоцити, %	61,70 [54,00 – 67,70]	60,80 [55,00 – 68,05]	> 0,05
Лімфоцити, %	31,00 [24,75 – 36,63]	29,35 [23,00 – 36,00]	> 0,05
Моноцити, %	6,50 [5,00 – 8,00]	6,50 [5,00 – 8,00]	> 0,05
Тромбоцити, 10 ⁹ /л	207,00 [176,00 – 239,00]	201,00 [175,00 – 239,00]	> 0,05
Креатинін, мкмоль/л	87,00 [75,10 – 101,50]	91,25 [77,00 – 106,25]	> 0,05

Продовження табл. 3.14

1	2	3	4
Глюкоза, ммоль/л	5,48 [4,83 – 6,72]	5,36 [4,73 – 6,39]	> 0,05
ХС, ммоль/л	4,48 [3,68 – 5,50]	4,90 [3,81 – 6,03]	> 0,05
ХС ЛПНЩ, ммоль/л	2,43 [1,75 – 3,44]	2,63 [1,99 – 3,58]	> 0,05
ХС ЛПВЩ, ммоль/л	1,11 [0,92 – 1,35]	1,08 [0,92 – 1,34]	> 0,05
ХС ЛПДНЩ, ммоль/л	0,78 [0,47 – 1,08]	0,67 [0,46 – 1,03]	> 0,05
ТГ, ммоль/л	1,60 [1,03 – 2,40]	1,45 [1,06 – 2,21]	> 0,05
ТТГ, мМО/л	1,69 [1,11 – 2,80]	1,38 [0,99 – 2,05]	0,018
Т _{3в} , пмоль/л	2,64 [2,33 – 3,18]	3,07 [2,51 – 3,62]	0,004
Т _{4в} , пмоль/л	14,76 [11,72 – 16,67]	13,82 [10,39 – 16,48]	> 0,05
Т _{3в} /Т _{4в} , УО	0,19 [0,15 – 0,25]	0,20 [0,16 – 0,31]	0,062
Т _{3г} , пг/мл	280,82 [136,63 – 403,52]	293,83 [218,23 – 366,92]	> 0,05
АТ-ТПО, МО/мл	41,48 [29,67 – 54,37]	41,60 [31,20 – 54,84]	> 0,05
АТ-ТГ, МО/мл	116,04 [77,61 – 153,51]	111,80 [80,90 – 141,96]	> 0,05
ФНП α , пг/мл	2,89 [2,26 – 3,41]	2,59 [1,82 – 3,28]	0,037
ІЛ-1 β , пг/мл	2,63 [1,89 – 3,43]	2,08 [1,61 – 2,96]	0,006
ІЛ-4, пг/мл	0,93 [0,78 – 1,43]	1,01 [0,80 – 1,41]	> 0,05
ІЛ-1 β / ІЛ-4, УО	2,04 [1,44 – 3,08]	2,34 [1,76 – 3,44]	> 0,05
ІЛ-6, пг/мл	3,64 [2,35 – 6,24]	5,33 [2,91 – 10,67]	0,005
NT-proBNP, пг/мл	386,25 [283,78 – 625,91]	378,38 [286,74 – 791,580]	> 0,05
КДР ЛШ, см	5,30 [4,90 – 5,86]	5,40 [5,00 – 5,80]	> 0,05
КДО ЛШ, мл	137,12 [114,38 – 172,80]	143,15 [119,86 – 168,61]	> 0,05
КСР ЛШ, см	4,07 [3,70 – 4,62]	4,07 [3,70 – 4,51]	> 0,05

Продовження табл. 3.14

1	2	3	4
КСО ЛШ, мл	74,09 [59,10 – 99,75]	74,09 [59,10 – 94,29]	> 0,05
МШП, см	1,20 [1,00 – 1,20]	1,20 [1,10 – 1,20]	> 0,05
ЗСЛШ, см	1,15 [1,00 – 1,20]	1,15 [1,05 – 1,20]	> 0,05
ФВ ЛШ, %	45,41 [41,15 – 54,97]	47,22 [42,79 – 55,17]	> 0,05
ІММ ЛШ, г/м ²	108,50 [98,24 – 127,18]	109,38 [95,77 – 123,72]	> 0,05
ЛП, см	4,00 [3,70 – 4,40]	4,10 [3,80 – 4,40]	> 0,05
ПШ, см	2,80 [2,60 – 3,00]	2,60 [2,50 – 3,00]	> 0,05
ПП, см	3,60 [3,50 – 3,80]	3,70 [3,50 – 4,00]	> 0,05
V _e , м/с*	0,68 [0,54 – 0,83]	0,69 [0,54 – 0,85]	> 0,05
V _a , м/с*	0,74 [0,52 – 1,02]	0,79 [0,53 – 1,05]	> 0,05
V _e /V _a , УО*	0,87 [0,65 – 1,28]	0,89 [0,59 – 1,45]	> 0,05
DecT, с*	0,16 [0,14 – 0,18]	0,16 [0,14 – 0,19]	> 0,05
IVRT, с*	0,12 [0,08 – 0,13]	0,12 [0,06 – 0,13]	> 0,05
ФВ _{<40} , n (%)	50 (55,5)	114 (60,3)	0,571; > 0,05
II тип ДФ, n (%)*	17 (19,8)	57 (32,4)	3,959; 0,047
ПГ, n (%)	13 (14,4)	22 (11,6)	0,437; > 0,05
Смерть, n (%)	5 (5,6)	11 (5,8)	0,008; > 0,05
ККТ, n (%)	17 (18,9)	32 (16,9)	0,161; > 0,05

Примітки: ¹ - вірогідність за методом Мозеса для незалежних вибірок;

* - % розраховано лише для хворих, що мали синусовий ритм.

Пацієнти жіночої статі без СНТ₃ мали більшу частоту ІV ФК СН за NYHA (11,1 %, проти 4,9 %; $p = 0,037$), нижче число еритроцитів крові ($4,40 [4,00 - 4,81] 10^{12}/л$, проти $4,50 [4,12 - 4,85] 10^{12}/л$; $p = 0,009$). У групі жінок, порівняно з чоловіками, визначався вище рівень ТТГ (на 18,3 %; $p = 0,018$), нижче вміст Т_{3в} (на 14,0 %; $p = 0,004$) та вище частота діагностики субклінічного гіпотиреоза (16,7 %, проти 4,2 %; $p = 0,0004$). Також у групі жінок, порівняно з чоловіками, було знайдено вищі рівні ФНПа (на 11,6 %; $p = 0,037$) та ІЛ-1 β (на 26,4 %; $p = 0,006$), нижчу концентрацію ІЛ-6 (на 31,7 %; $p = 0,005$), меншу частоту діагностики другого типу діастолічної дисфункції ЛШ (на 38,9 %; $p = 0,047$).

Не виявлено вірогідної різниці у частоті ПГ, ККТ та летального виходу, протягом двох років спостереження у хворих з СН без СНТ₃ в залежності від статі (див. табл. 3.14).

Поряд із цим, частота повторної госпіталізації та досягнення ККТ у жінок (табл. 3.15), так само як і у чоловіків (табл. 3.16) є більшими за наявності СНТ₃, порівняно з даними показниками за відсутності синдрому периферійного дистиреоїдизму.

Таблиця 3.15

Особливості перебігу СН у жінок з та без СНТ₃

Показник, одиниці вимірювання	Жінки		χ^2 ; р
	Із СНТ ₃ (n = 30)	Без СНТ ₃ (n = 90)	
ПГ, n (%)	22 (73,3)	13 (14,4)	37,453; 0,0001
Смерть, n (%)	1 (3,3)	5 (5,6)	0,232; > 0,05
ККТ, n (%)	23 (76,7)	17 (18,9)	33,518; 0,0001

Таким чином, наявність синдрому низького трийодтироніну збільшує частоту повторної госпіталізації та досягнення ККТ у хворих із серцевою недостат-

ністю без залежності від їх статі.

Таблиця 3.16

Особливості перебігу СН у чоловіків з та без СНТ₃

Показник, одиниці вимірювання	Чоловіки		χ^2 ; р
	Із СНТ ₃ (n = 72)	Без СНТ ₃ (n = 189)	
ПГ, n (%)	58 (80,6)	22 (11,6)	116,046; 0,0001
Смерть, n (%)	7 (9,7)	11 (5,8)	1,232; > 0,05
ККТ, n (%)	60 (83,3)	32 (16,9)	100,336; 0,0001

Далі було проаналізовано особливості перебігу СН у хворих із СНТ₃ в залежності від величини ФВ ЛШ. За наявності СНТ₃ хворі з СН зі зниженою ФВ ЛШ, порівняно з пацієнтами з СН зі збереженою ФВ ЛШ, мають вірогідно нижче величину ІМТ (на 11,8 %; $p = 0,003$) (табл. 3.17).

Таблиця 3.17

Особливості перебігу СН у хворих із СНТ₃ ($T_{3в} \leq 2,07$ пмоль/л)

в залежності від величини фракції викиду лівого шлуночка (n = 102)

Показник, одиниці вимірювання	Фракція викиду лівого шлуночка, %		χ^2 ; р
	< 40 (n = 75)	≥ 40 (n = 27)	
1	2	3	4
Вік, роки	59,00 [55,00 – 68,00]	57,00 [53,00 – 65,25]	> 0,05
Стать, жінки, n (%)	24 (32,0 %)	6 (22,2 %)	0,518; > 0,05
ІМТ, кг/м ²	26,83 [25,03 – 30,29]	30,00 [26,73 – 33,23]	0,003
ЦД 2 типу, n (%)	24 (32,0 %)	8 (29,6 %)	0,027; > 0,05

Продовження табл. 3.17

1	2	3	4
ФК СН за NYHA, п (%): II III IV	13 (17,3 %) 48 (64,0 %) 14 (18,7 %)	10 (37,0 %) 12 (44,4 %) 5 (18,5 %)	4,709; 0,095
Тиреоїдна патологія, п (%)	65 (86,7 %)	21 (77,8 %)	0,103; > 0,05
Коронарна інтервенція, п (%)	5 (6,7 %)	4 (14,8 %)	1,327; > 0,05
ФП, п (%)	7 (9,3 %)	6 (22,2 %)	2,183; > 0,05
САТ, мм рт.ст.	145,00 [130,00 – 160,00]	140,00 [130,00 – 160,00]	> 0,05
ДАТ, мм рт.ст.	84,50 [80,00 – 90,00]	90,00 [80,00 – 100,00]	> 0,05
ЧСС, хв ⁻¹	72,00 [66,00 – 82,00]	76,00 [70,75 – 84,00]	> 0,05
Еритроцити, 10 ¹² /л	4,50 [4,29 – 4,78]	4,54 [4,27 – 4,87]	> 0,05
Гемоглобін, г/л	141,00 [130,00 – 148,00]	140,00 [134,00 – 151,50]	> 0,05
Лейкоцити, 10 ⁹ /л	6,80 [5,80 – 7,50]	6,00 [5,30 – 7,05]	> 0,05
Гранулоцити, %	61,15 [55,15 – 65,85]	61,80 [55,75 – 67,00]	> 0,05
Лімфоцити, %	30,00 [25,80 – 35,00]	31,10 [25,08 – 35,22]	> 0,05
Моноцити, %	6,55 [5,38 – 8,13]	6,55 [5,00 – 8,38]	> 0,05
Тромбоцити, 10 ⁹ /л	207,00 [170,00 – 238,25]	204,00 [179,75 – 236,50]	> 0,05
Креатинін, мкмоль/л	95,00 [78,50 – 109,00]	88,00 [77,25 – 99,25]	> 0,05
Глюкоза, ммоль/л	5,72 [4,78 – 6,51]	5,40 [4,84 – 6,80]	> 0,05

Продовження табл. 3.17

1	2	3	4
ХС, ммоль/л	4,89 [3,75 – 5,81]	4,62 [3,86 – 5,94]	> 0,05
ХС ЛПНЩ, ммоль/л	2,81 [1,72 – 3,88]	2,90 [1,78 – 3,77]	> 0,05
ХС ЛПВЩ, ммоль/л	1,07 [0,86 – 1,22]	1,00 [0,88 – 1,21]	> 0,05
ХС ЛПДНЩ, ммоль/л	0,81 [0,58 – 1,03]	0,91 [0,46 – 1,34]	> 0,05
ТГ, ммоль/л	1,80 [1,29 – 2,29]	1,55 [0,99 – 2,39]	> 0,05
ТТГ, ммоль/л	1,46 [1,04 – 2,05]	1,17 [0,97 – 2,48]	> 0,05
Т _{3в} , пмоль/л	1,71 [1,29 – 1,88]	1,73 [1,53 – 1,85]	> 0,05
Т _{4в} , пмоль/л	14,93 [13,84 – 16,90]	13,30 [11,22 – 17,61]	> 0,05
Т _{3в} /Т _{4в} , УО	0,11 [0,09 – 0,13]	0,13 [0,10 – 0,14]	> 0,05
Т _{3г} , пг/мл	247,34 [196,28 – 311,82]	252,26 [206,71 – 313,40]	> 0,05
АТ-ТПО, МО/мл	39,45 [28,19 – 50,23]	40,99 [29,16 – 51,08]	> 0,05
АТ-ТГ, МО/мл	128,42 [88,65 – 133,70]	139,22 [98,80 – 166,30]	> 0,05
ФНП α , пг/мл	2,42 [1,71 – 3,13]	2,72 [2,22 – 3,12]	> 0,05
ІЛ-1 β , пг/мл	1,88 [1,62 – 2,65]	2,53 [1,71 – 3,04]	> 0,05
ІЛ-4, пг/мл	0,94 [0,73 – 1,28]	0,91 [0,75 – 1,36]	> 0,05
ІЛ-1 β / ІЛ-4, УО	2,16 [1,47 – 3,27]	2,54 [1,71 – 3,04]	> 0,05
ІЛ-6, пг/мл	4,82 [3,51 – 8,30]	3,95 [2,42 – 6,95]	> 0,05
NT-proBNP, пг/мл	633,59 [420,58 – 1121,46]	549,20 [381,55 – 806,74]	> 0,05
ПГ, n (%)	61 (81,3)	19 (70,4)	> 0,05
Смерть, n (%)	6 (8,0)	2 (7,4)	> 0,05
ККТ, n (%)	64 (85,3)	19 (70,4)	> 0,05

Не виявлено вірогідного впливу величини ФВ ЛШ щодо перебігу СН у

хворих із СНТ₃ з урахуванням частоти ПГ, ККТ та летального виходу (див. табл. 3.17).

За відсутності СНТ₃ хворі з СН зі зниженою ФВ ЛШ, порівняно з пацієнтами із СН зі збереженою ФВ ЛШ, теж мали нижчу величину ІМТ (на 4,3 %; $p = 0,037$) (табл. 3.18). Поряд із цим, у хворих СН без СНТ₃ зі зниженою ФВ ЛШ частіше діагностували супутню тиреоїдину патологію (57,3 %, проти 33,0 %; $p = 0,0001$).

Пацієнти без СНТ₃ з СН зі зниженою ФВ ЛШ, порівняно з хворими зі збереженою ФВ ЛШ мають вищі: відносний вміст моноцитів крові (на 7,69 %; $p = 0,018$), рівень ФНПа (на 15,2 %; $p = 0,035$), тенденцію до більшого рівня ІЛ-1 β (на 28,3 %; $p = 0,057$), більшу частоту досягнення ККТ (22,6 %, проти 10,4 %; $p = 0,009$).

Таблиця 3.18

Особливості перебігу СН у хворих без СНТ₃ ($T_{3в} \leq 2,07$ пмоль/л)
в залежності від величини фракції викиду лівого шлуночка ($n = 279$)

Показник, одиниці вимірювання	Фракція викиду лівого шлуночка, %		χ^2 ;
	< 40 ($n = 164$)	≥ 40 ($n = 115$)	p
1	2	3	4
Вік, роки	58,00 [55,00 – 66,75]	58,00 [53,00 – 68,00]	$> 0,05$
Стать, жінки, n (%)	59 (36,0 %)	31 (27,0 %)	1,306; $> 0,05$
ІМТ, $\text{кг}/\text{м}^2$	26,88 [24,98 – 30,72]	28,04 [25,71 – 31,32]	0,037
ФК СН за NYHA, n (%):			
II	72 (43,9 %)	62 (53,9 %)	2,937; $> 0,05$
III	79 (48,2 %)	47 (40,9 %)	
IV	13 (7,9 %)	6 (5,2 %)	
ЦД 2 типу, n (%)	45 (27,4 %)	22 (19,1 %)	1,587; $> 0,05$

Продовження табл. 3.18

1	2	3	4
Тиреоїдна патологія, n (%)	94 (57,3 %)	38 (33,0 %)	15,921; 0,0001
СКГ, n (%)	15 (9,1)	8 (7,0)	0,427 > 0,05
Коронарна інтервенція, n (%)	9 (5,5 %)	11 (9,6 %)	1,454; > 0,05
ФП, n (%)	8 (4,9 %)	12 (10,4 %)	2,332; > 0,05
САТ, мм рт.ст.	140,00 [128,50 – 160,00]	140,00 [130,00 – 160,00]	> 0,05
ДАТ, мм рт.ст.	83,00 [80,00 – 90,00]	90,00 [80,00 – 100,00]	> 0,05
ЧСС, хв ⁻¹	74,00 [67,00 – 84,00]	75,00 [68,00 – 82,00]	> 0,05
Еритроцити, 10 ¹² /л	4,57 [4,04 – 4,80]	4,50 [4,10 – 4,87]	> 0,05
Гемоглобін, г/л	140,00 [129,00 – 154,00]	140,00 [128,00 – 150,00]	> 0,05
Лейкоцити, 10 ⁹ /л	6,60 [5,30 – 7,70]	6,20 [5,50 – 7,40]	> 0,05
Гранулоцити, %	60,85 [54,90 – 68,10]	61,00 [54,93 – 68,00]	> 0,05
Лімфоцити, %	28,80 [22,90 – 36,18]	30,00 [24,00 – 36,03]	> 0,05
Моноцити, %	7,00 [5,55 – 9,00]	6,50 [5,00 – 8,00]	0,018
Тромбоцити, 10 ⁹ /л	198,00 [170,75 – 230,25]	202,00 [175,00 – 239,52]	> 0,05
Креатинін, мкмоль/л	95,00 [80,30 – 107,00]	88,00 [75,00 – 105,00]	> 0,05
Глюкоза, ммоль/л	5,70 [4,81 – 6,92]	5,39 [4,75 – 6,31]	> 0,05
ХС, ммоль/л	4,75 [3,72 – 5,69]	4,76 [3,79 – 5,80]	> 0,05
ХС ЛПНЩ, ммоль/л	2,52 [1,77 – 3,21]	2,69 [1,92 – 3,61]	> 0,05

Продовження табл. 3.18

1	2	3	4
ХС ЛПВЩ, ммоль/л	1,04 [0,94 – 1,33]	1,11 [0,90 – 1,35]	> 0,05
ХС ЛПДНЩ, ммоль/л	0,76 [0,50 – 1,09]	0,67 [0,45 – 1,03]	> 0,05
ТГ, ммоль/л	1,49 [1,09 – 2,30]	1,52 [1,03 – 2,33]	> 0,05
ТТГ, ммоль/л	1,68 [1,19 – 2,79]	1,55 [1,04 – 2,48]	> 0,05
Т _{3В} , пмоль/л	2,62 [2,39 – 3,44]	3,00 [2,52 – 3,55]	0,077
Т _{4В} , пмоль/л	14,04 [10,68 – 16,77]	15,69 [12,80 – 17,34]	> 0,05
Т _{3В} /Т _{4В} , УО	0,22 [0,16 – 0,25]	0,17 [0,15 – 0,22]	> 0,05
Т _{3Г} , пг/мл	351,16 [190,33 – 389,69]	284,82 [214,65 – 363,96]	> 0,05
АТ-ТПО, МО/мл	40,83 [31,71 – 52,12]	42,73 [29,99 – 55,15]	> 0,05
АТ-ТГ, МО/мл	120,79 [91,51 – 162,27]	109,54 [77,91 – 137,75]	0,068
ФНП α , пг/мл	2,95 [2,21 – 3,44]	2,56 [1,99 – 2,79]	0,035
ІЛ-1 β , пг/мл	2,63 [1,82 – 3,23]	2,05 [1,67 – 3,23]	0,057
ІЛ-4, пг/мл	0,92 [0,78 – 1,43]	1,00 [0,82 – 1,38]	> 0,05
ІЛ-1 β / ІЛ-4, УО	2,26 [1,49 – 3,03]	2,25 [1,71 – 3,45]	> 0,05
ІЛ-6, пг/мл	4,15 [2,56 – 8,47]	4,77 [2,73 – 9,29]	> 0,05
NT-proBNP, пг/мл	386,25 [247,45 – 912,17]	378,38 [290,84 – 657,00]	> 0,05
ПГ, n (%)	20 (12,2)	15 (13,0)	0,044; > 0,05
Смерть, n (%)	11 (6,7)	5 (4,3)	0,674; > 0,05
ККТ, n (%)	37 (22,6)	12 (10,4)	6,841; 0,009

Слід зазначити, що наявність синдрому низького трийодтироніну підвищує ризик повторної госпіталізації хворих з приводу декомпенсації серцевої недостатності та ризик досягнення комбінованої кінцевої точки як у підгрупі зі збереженою систолічною функцією лівого шлуночка так і у пацієнтів, що мали фракцію викиду менш ніж 40 %.

Так, у хворих зі зниженою фракцією викиду лівого шлуночку частота повторної госпіталізації за наявності синдрому периферійного СНТ₃ складає 81,3 %, проти 12,2 % серед хворих, що не мали синдрому периферичного дистиреоїдизму ($p = 0,0001$) (табл. 3.19). Частота ККТ у хворих із СНТ₃ була 85,3 %, проти 22,6 % у пацієнтів без даного синдрому ($p = 0,0001$).

Таблиця 3.19

Вплив СНТ₃ на перебіг СН у хворих зі зниженою ФВ ЛШ

Показник, одиниці вимірювання	Групи хворих з СН (n = 239)		χ^2 ; Р
	Без СНТ ₃ (n = 164)	З СНТ ₃ (n = 75)	
ПГ, n (%)	20 (12,2)	61 (81,3)	109,339; 0,0001
Смерть, n (%)	11 (6,7)	6 (8,0)	> 0,05
ККТ, n (%)	37 (22,6)	64 (85,3)	84,602; 0,0001

При серцевій недостатності зі збереженою фракцією викиду лівого шлуночку, 70,4 % пацієнтів із синдромом низького трийодтироніну мали повторну госпіталізацію протягом 2 років, проти 13,0 % без даного синдрому ($p = 0,0001$) (табл. 3.20). ККТ мали 70,4 % пацієнтів із СНТ₃, проти 10,4 % без даного стану ($p = 0,0001$).

Таким чином, наявність синдрому низького трийодтироніну, погіршує перебіг серцевої недостатності без залежності від величини фракції викиду лівого шлуночку.

Таблиця 3.20

Вплив СНТ₃ на перебіг СН у хворих зі збереженою ФВ ЛШ

Показник, одиниці вимірювання	Групи хворих з СН (n = 142)		χ^2 ; р
	Без СНТ ₃ (n = 115)	З СНТ ₃ (n = 27)	
ПГ, n (%)	15 (13,0)	19 (70,4)	39,183; 0,0001
Смерть, n (%)	5 (4,3)	2 (7,4)	> 0,05
ККТ, n (%)	12 (10,4)	19 (70,4)	45,705; 0,0001

У подальшому, 155 хворих із СН, у котрих визначено концентрацію Т_{3r} у крові, було розподілено на 2 групи за наступним критерієм: до першої групи увійшло 109 (70,32 %) пацієнтів, що мали нормальний сироватковий рівень Т_{3r} (≤ 350 пг/мл) (межі норми). До другої групи увійшло 46 (26,68 %) хворих, що мали підвищений рівень даного гормону (> 350 пг/мл) (табл. 3.21).

Таблиця 3.21

Характеристика хворих із серцевою недостатністю з різними рівнями Т_{3r}.

Показник, одиниці вимі- рювання	Групи хворих з СН (n = 155)		χ^2 ; р
	Т _{3r} ≤ 350 пг/мл (n = 109)	Т _{3r} > 350 пг/мл (n = 46)	
1	2	3	4
Вік, роки	60,25 [58,69-61,81]	61,54 [58,21-64,88]	> 0,05
Стать, жінки (%)	24 (22,0)	12 (26,1)	> 0,05
Вік розвитку ІМ, роки	52,03 [50,54-53,52]	54,91 [51,46-58,37]	> 0,05
ІМТ, кг/м ²	28,99 [28,27-29,71]	28,67 [26,69-30,65]	> 0,05
ЦД 2 типу (%)	21 (19,3)	6 (13,0)	>0,05
ТП (%)	63 (57,8)	23 (50,0)	>0,05

Продовження табл. 3.21

1	2	3	4
СН, ФК за NYHA (%): II	80 (73,4)	40 (87,0)	> 0,05
III	29 (26,6)	6 (13,0)	
IV	0	0	
Коронарна інтервенція (%)	10 (9,2)	3 (6,5)	>0,05
ФП (%)	12 (11,0)	3 (6,5)	>0,05
САТ, мм рт. ст.	142,9 [139,54-146,26]	138,67 [132,51-144,83]	>0,05
ДАТ, мм рт. ст.	87,78 [86,05-89,51]	85,46 [82,46-88,45]	>0,05
ЧСС, мин ⁻¹	76,94 [75,16-78,71]	76,17 [73,01-79,34]	>0,05
Еритроцити, 10 ¹² /л	4,59 [4,49-4,68]	4,48 [4,07-4,89]	0,055
Гемоглобін, г/л	139,77 [137,3-142,25]	138,54 [132,66-144,41]	>0,05
Лейкоцити, 10 ⁹ /л	6,75 [6,42-7,08]	6,47 [5,89-7,05]	>0,05
Гранулоцити, %	62,06 [60,67-63,45]	65,35 [61,73-68,97]	0,043
Лімфоцити, %	28,88 [27,5-30,26]	27,13 [24,1-30,16]	>0,05
Моноцити, %	6,58 [6,15-7,01]	6,11 [5,19-7,03]	0,003 ¹
Тромбоцити, 10 ⁹ /л	212,68 [203,57-221,79]	213,24 [197,27-229,22]	>0,05
Креатинін, мкмоль/л	91,73 [87,4-96,05]	101,3 [84,29-118,31]	>0,05
Глюкоза, ммоль/л	5,74 [5,39-6,08]	5,64 [4,97-6,31]	>0,05
Загальний ХС, ммоль/л	4,96 [4,68-5,23]	4,96 [4,37-5,54]	>0,05
ХС ЛПНЩ, ммоль/л	2,98 [2,64-3,31]	3,01 [2,38-3,63]	>0,05
ХС ЛПВЩ, ммоль/л	1,1 [1,01-1,19]	1,06 [0,95-1,17]	>0,05
ХС ЛПДНЩ, ммоль/л	0,77 [0,68-0,86]	0,8 [0,6-1]	>0,05
ТГ, ммоль/л	1,79 [1,58-1,99]	2,05 [1,52-2,59]	>0,05
ТТГ, мМО/л	2,23 [1,79-2,66]	3,01 [2,13-3,89]	0,001 ¹

Продовження табл. 3.21

1	2	3	4
T_{3r} , пг/мл	230,95 [217,39 – 244,51]	459,65 [363,97 – 555,33]	0,0001
T_{4B} , пмоль/л	12,22 [11,57-12,88]	14,3 [11,71-16,89]	0,002 ¹
T_{3B} , пмоль/л	2,98 [2,8-3,15]	3,33 [3,15-3,52]	0,041
T_{3B}/T_{4B}	0,27 [0,25-0,29]	0,41 [0,16-0,65]	>0,05
АТ-ТПО, МО/мл	43,34 [30,86 – 55,53]	42,53 [33,12 – 57,50]	>0,05
АТ-ТГ, МО/мл	113,27 [79,16 – 136,40]	119,90 [87,19 – 164,83]	>0,05
ФНП α , пг/мл	2,93 [2,38 – 3,41]	3,13 [2,70 – 3,42]	0,051
ІЛ-1 β , пг/мл	2,72 [2,07 – 3,41]	2,96 [2,48 – 4,09]	>0,05
ІЛ-4, пг/мл	1,10 [0,88 – 1,45]	1,13 [0,87 – 1,47]	>0,05
ІЛ-1 β / ІЛ-4, УО	2,36 [1,73 – 3,48]	3,10 [1,89 – 4,33]	>0,05
ІЛ-6, пг/мл	4,79 [2,86 – 9,68]	5,17 [3,27 – 8,62]	>0,05
NT-proBNP, пг/мл	404,05 [293,50 – 774,72]	377,68 [297,30 – 551,79]	>0,05
КДР ЛШ, см	5,4 [5,33-5,48]	5,47 [5,35-5,6]	>0,05
КДО ЛШ, мл	145,15 [140,08-150,23]	148,65 [140,75-156,55]	>0,05
КСР ЛШ, см	3,99 [3,9-4,08]	4,13 [3,93-4,32]	>0,05
КСО ЛШ, мл	72,82 [68,91-76,73]	78,88 [70,1-87,66]	>0,05
МШП, см	1,20 [1,17-1,22]	1,17 [1,13-1,22]	>0,05
ЗСЛШ, см	1,16 [1,14-1,18]	1,16 [1,13-1,19]	> 0,05
ФВ ЛШ, %	50,53 [49,11-51,95]	47,87 [43,99-51,74]	0,037 ¹
ММ ЛШ, г	331,82 [319,62-344,02]	340,9 [316,17-365,62]	>0,05
ІММ ЛШ, г/м ²	114,99 [110,75-119,24]	117,38 [109,07-125,69]	>0,05

Продовження табл. 3.21

1	2	3	4
ЛП, см	4,05 [3,98-4,12]	4,14 [3,95-4,33]	0,007 ¹
ППШ, см	2,81 [2,74-2,87]	2,85 [2,69-3,01]	>0,05
ПП, см	3,76 [3,69-3,84]	3,83 [3,68-3,97]	0,003 ¹
Ve, м/с	0,68 [0,53 – 0,81]	0,70 [0,58 – 0,84]	>0,05
Va, м/с	0,69 [0,44 – 0,99]	0,79 [0,43 – 1,07]	>0,05
Ve/Va, УО	0,96 [0,65 – 1,52]	0,87 [0,65 – 1,55]	>0,05
DecT, с	0,16 [0,14 – 0,18]	0,16 [0,14 – 0,18]	>0,05
IVRT, с	0,11 [0,05 – 0,13]	0,12 [0,06 – 0,12]	>0,05
II тип ДФ, n (%) *	55 (56,7)	13 (29,5)	>0,05
ПГ, n (%)	37 (33,9)	12 (26,1)	>0,05
Смерть, n (%)	8 (7,3)	4 (8,7)	0,083; >0,05
ККТ, n (%)	41 (37,6)	14 (30,4)	0,728; >0,05

Примітки: ¹ - вірогідність за методом Мозеса для незалежних вибірок;

* - % розраховано лише для хворих, що мали синусовий ритм.

Пацієнти, які мали підвищений рівень реверсивного трийодтироніну, не відрізнялися від хворих з нормальною концентрацією вказаного гормону за віком, статтю, даними анамнезу, ФК серцевої недостатності за NYHA, антропометричними параметрами, частотою діагностики супутньої тиреоїдної патології та параметрами перебігу СН (частота повторної госпіталізації, ККТ, смертність) (див. табл. 3.21).

Однак, хворі з високим рівнем $T_{3г}$ мають тенденцію до зниження кількості еритроцитів (на 2,4 %, $p = 0,055$) крові, вірогідне підвищення гранулоцитів (на 5,3 %, $p=0,043$), зменшення відносного вмісту моноцитів (на 7,14 %, $p = 0,003$). Встановлено також підвищений вміст ТТГ (на 35,0 %, $p = 0,001$) з конкордатним підвищенням $T_{4в}$ (на 17,0 %, $p=0,002$) та $T_{3в}$ (на 11,7 %, $p=0,041$) у хворих з висо-

кою концентрацією T_{3r} .

При аналізі даних ехо-кардіоскопії виявлено, що хворі з підвищеною концентрацією T_{3r} мають меншу фракцію викиду лівого шлуночка (на 5,26 %, $p = 0,037$), тоншу міжшлуночкову перетинку (2,5 %, $p = 0,007$), більші розміри лівого (на 2,22 %, $p = 0,007$) та правого (на 1,86 %, $p = 0,003$) передсердь, порівнюючи до даних величин у пацієнтів з нормальним рівнем T_{3r} . Не виявлено впливу реверсивного трийодтироніну на параметри діастолічної функції міокарда.

Кореляційний аналіз продемонстрував, що сироватковий рівень T_{3r} має позитивну залежність з наявністю фібриляції передсердь ($r = 0,176$; $p = 0,028$), з відносним вмістом гранулоцитів крові ($r = 0,363$; $p < 0,001$) та рівнем ФНПа ($r = 0,162$; $p = 0,046$); від'ємну з товщиною МШП в діастолу ($r = -0,169$; $p = 0,048$), з відносним вмістом моноцитів в крові ($r = -0,204$; $p = 0,018$).

Сироваткова концентрація вільного T_3 має негативну кореляційну залежність з кількістю лімфоцитів крові ($r = -0,209$; $p = 0,015$), позитивну – з рівнем креатиніну крові ($r = 0,181$; $p = 0,040$).

Подальший аналіз даних виявив, що троє хворих, у котрих рівень T_{3v} був $< 2,07$ пмоль/л, а сироваткові концентрації ТТГ та T_{4v} були в межах норми, мали рівень реверсивного $T_3 > 350$ пг/мл. Ця когорта хворих не відрізнялася від загальної групи пацієнтів із СНТ₃ за статтю, частотою супутньої ТП та перебігом СН протягом 2 років (табл. 3.22).

Таблиця 3.22

Порівняльна характеристика хворих із СН з різними типами СНТ₃

Показник, одиниці вимірювання	Групи хворих із СН з СНТ ₃ (n = 102)		χ^2 ; p
	СНТ ₃ з $T_{3r} \leq 350$ пг/мл (n = 99)	СНТ ₃ з $T_{3r} > 350$ пг/мл (n = 3)	
1	2	3	4
Стать, жінки, n (%)	29 (29,3)	1 (33,3)	>0,05

Продовження табл. 3.22

1	2	3	4
ТП, n (%)	84 (54,8)	2 (66,7)	>0,05
ПГ, n (%)	77 (77,8)	3 (100)	>0,05
Смерть, n (%)	7 (7,1)	1 (33,3)	>0,05
ККТ, n (%)	80 (80,8)	3 (100)	>0,05

Поряд із цим, у підгрупі хворих, що мали СНТ₃ на фоні рівня реверсивного Т₃ > 350 пг/мл, порівняно з усіма пацієнтами з СН, були вірогідно вищі частоти ПГ (100 %, проти 29,6 %, відповідно; $\chi^2 = 6,994$; $p = 0,008$) та ККТ (100 % проти 34,1 %, відповідно; $\chi^2 = 5,704$; $p = 0,017$) (табл. 3.23). Також у цій підгрупі пацієнтів виявлено тенденцію до збільшення смертності протягом 24 міс. спостереження (33,3 % проти 6,1 %, відповідно; $\chi^2 = 3,744$; $p = 0,053$).

Таблиця 3.23

Порівняльна характеристика хворих із СН та з СНТ₃ із урахуванням рівня реверсивного трийодтироніну

Показник, одиниці вимірювання	Групи хворих (n = 381)		χ^2 ; p
	Усі хворі з СН (n = 378)	СНТ ₃ з Т _{3r} > 350 пг/мл (n = 3)	
Стать, жінки, n (%)	119 (31,5)	1 (33,3)	>0,05
ТП, n (%)	216 (57,1)	2 (66,7)	>0,05
ПГ, n (%)	112 (29,6)	3 (100)	6,994; 0,008
Смерть, n (%)	23 (6,1)	1 (33,3)	3,744; 0,053
ККТ, n (%)	129 (34,1)	3 (100)	5,704; 0,017

Таким чином, за даними ROC-аналізу, ризик розвитку ПГ хворих з СН

збільшується при рівні $T_{3B} \leq 2,07$ пмоль/л. Частота СНТ₃ при рівні $T_{3B} \leq 2,07$ сягає 26,8 %. Хворі з СН зазначеної категорії у 84,3 % мають ТП, більш тяжкий перебіг СН (більший відсоток пацієнтів з IV ФК СН, вище вміст NT-proBNP), більш виразну дилатацію порожнини ЛШ, зниження систолічної функції міокарда та порушення його розслаблення), вище ризик повторної госпіталізації та досягнення комбінованої кінцевої точки протягом двох років. Підвищення ризику повторної госпіталізації з приводу декомпенсації серцевої недостатності, за наявності СНТ₃, не залежить від статі та величини фракції викиду лівого шлуночка.

Найбільш прогностично несприятливим при СН є наявність СНТ₃ (за рівнем вільного $T_3 \leq 2,07$ пмоль/л) у поєднанні з ростом вмісту реверсивного трийодтироніну > 350 пг/мл. Поряд з цим, дана група є дуже малочисельною, що не дозволяє робити остаточні висновки про прогностичну значимість поєднання низького рівня T_{3B} із підвищенням реверсивного трийодтироніну. Це потребує подальших досліджень.

3.3 Особливості перебігу серцевої недостатності у хворих із субклінічним гіпотиреозом

З метою дослідження перебігу серцевої недостатності у хворих із субклінічним гіпотиреозом, зі статистичного аналізу було виключено пацієнти, котрі мали синдром низького трийодтироніну.

Після цього хворі були розподілені на дві групи: до I увійшло 231 пацієнтів, що не мали субклінічного гіпотиреозу; до II – 22 хворих, котрі поряд із серцевою недостатністю мали субклінічний гіпотиреоз.

19 (86,4 %) пацієнтів другої групи мали тиреоїдну патологію. Також було встановлено, що хворі з серцевою недостатністю та з супутнім субклінічним гіпотиреозом, порівняно з пацієнтами без дисфункції щитоподібної залози, мають більшу частоту структурної тиреоїдної патології (86,4 % проти 44,2 %; $\chi^2 = 14,341$, $p = 0,0001$; ВШ = 8,01 (2,31 – 27,82)) (табл. 3.24). Хворі з серцевою

недостатністю та субклінічним гіпотиреозом мають закономірно вище концентрація ТТГ (на 356,1 %, $p = 0,0001$) та нижчий рівень реверсивного трийодтироніну (на 4,4 %, $p = 0,011$), у порівнянні з даними у хворих без субклінічного гіпотиреозу.

Таблиця 3.24

Характеристика груп хворих з СН за наявністю СКГ

Показник, одиниці вимірювання	Групи хворих на СН (n = 253)		χ^2 ; p
	Без СКГ (n = 231)	З СКГ (n = 22)	
1	2	3	4
Вік, роки	58,00 [54,00–68,00]	57,50 [54,75–64,00]	>0,05
ІМТ, кг/м ²	27,68 [25,71–31,15]	26,45 [24,97–31,10]	>0,05
ФК СН за NYHA, n (%): II	108 (46,8)	11 (50,0)	>0,05
III	107 (46,3)	10 (45,5)	
IV	16 (6,9)	1 (4,5)	
ЦД 2 типу, n (%)	55 (24,2)	5 (22,7)	>0,05
ТП, n (%)	102 (44,2)	19 (86,4)	14,341; 0,0001
Коронарна інтервенція, n (%)	19 (8,2)	0	>0,05
ФП, n (%)	12 (5,2)	3 (13,6)	>0,05
Вік розвитку ІМ, роки	51,00 [47,00–61,00]	49,00 [47,00–52,75]	>0,05
САТ, мм рт.ст.	150,00 [130,00–160,00]	140,00 [130,00–155,00]	>0,05
ДАТ, мм рт.ст.	89,00 [80,00–100,00]	90,00 [80,00–100,00]	>0,05
ЧСС, хв ⁻¹	74,00 [66,00–82,00]	75,00 [72,00–84,50]	>0,05
Еритроцити, 10 ¹² /л	4,50 [4,10–4,84]	4,39 [4,00–4,70]	>0,05
Гемоглобін, г/л	140,00 [128,00–150,00]	139,00 [135,00–156,00]	>0,05

Продовження табл. 3.24

1	2	3	4
Лейкоцити, 10 ⁹ /л	6,30 [5,50–7,50]	6,10 [5,10–7,10]	>0,05
Гранулоцити, %	60,50 [54,8–67,20]	61,00 [27,00–71,20]	>0,05
Лімфоцити, %	30,25 [24,70–36,55]	28,00 [22,00–33,10]	>0,05
Моноцити, %	6,50 [5,00–8,00]	6,50 [4,00–8,00]	>0,05
Тромбоцити, 10 ⁹ /л	202,95 [171,25–239,00]	189,00 [175,75–208,25]	>0,05
Креатинін, мкмоль/л	90,40 [76,00–106,00]	86,00 [78,00–97,00]	>0,05
Глюкоза, ммоль/л	5,48 [4,81–6,40]	5,32 [4,20–5,93]	>0,05
Загальний ХС, ммоль/л	4,70 [3,73–5,72]	4,99 [4,18–6,03]	>0,05
ХС ЛПНЩ, ммоль/л	2,58 [1,87–3,50]	2,82 [2,14–3,88]	>0,05
ХС ЛПВЩ, ммоль/л	1,08 [0,92–1,37]	1,10 [0,97–1,23]	>0,05
ХС ЛПДНЩ, ммоль/л	0,68 [0,46–1,08]	0,76 [0,64–1,09]	>0,05
ТГ, ммоль/л	1,51 [1,03–2,32]	1,60 [1,29–2,02]	>0,05
ТТГ, мМО/л	1,48 [1,00–2,25]	6,75 [5,86–7,80]	0,0001
Т _{3в} , пмоль/л	2,79 [2,44–3,52]	3,26 [2,18–3,77]	>0,05
Т _{4в} , пмоль/л	13,82 [10,98–16,16]	14,49 [8,80–16,61]	>0,05
Т _{3г} , пг/мл	280,65 [212,64–360,08]	268,39 [28,56–425,27]	0,011
Т _{3в} /Т _{4в} , УО	0,20 [0,16–0,29]	0,21 [0,14–0,32]	>0,05
АТ-ТПО, МО/мл	41,57 [31,66 – 54,84]	45,13 [30,30 – 31,70]	>0,05
АТ-ТГ, МО/мл	109,86 [77,40 – 143,35]	124,09 [97,36 – 168,40]	>0,05
ФНП α , пг/мл	2,82 [2,13 – 3,43]	2,66 [2,13 – 3,10]	>0,05
ІЛ-1 β , пг/мл	2,40 [1,73 – 3,32]	2,50 [1,75 – 3,14]	>0,05
ІЛ-4, пг/мл	0,96 [0,81 – 1,38]	1,07 [0,76 – 1,31]	>0,05
ІЛ-1 β / ІЛ-4, УО	2,24 [1,64 – 3,30]	2,33 [1,72 – 3,56]	>0,05
ІЛ-6, пг/мл	4,37 [2,66 – 8,17]	5,37 [3,25 – 10,88]	>0,05

Продовження табл. 3.24

1	2	3	4
NT-proBNP, пг/мл	374,18 [283,78–605,15]	784,58 [370,92–1263,93]	0,003
КДР ЛШ, см	5,30 [5,00–5,80]	5,60 [5,23–6,13]	0,038
КДО ЛШ, мл	137,12 [119,86- 168,62]	155,61 [132,99-190,93]	0,038
КСР ЛШ, см	4,07 [3,70–4,51]	4,24 [3,85-5,03]	>0,05
КСО ЛШ, мл	74,09 [59,10-94,29]	81,61 [64,95-121,27]	>0,05
МШП, см	1,20 [1,10–1,20]	1,20 [1,00–1,20]	>0,05
ЗСЛШ, см	1,15 [1,01–1,20]	1,15 [1,00–1,20]	>0,05
ФВ ЛШ, %	46,20 [38,84–55,42]	44,10 [33,13-54,97]	>0,05
ММ ЛШ, г	316,20 [279,08-366,36]	344,63 [287,43-401,26]	0,033
ІММ ЛШ, г/м ²	108,83 [95,83-123,22]	124,97 [110,61-139,77]	>0,05
ЛП, см	4,10 [3,80-4,40]	4,25 [3,85-4,60]	>0,05
ПШ, см	2,60 [2,50–3,00]	2,90 [2,60–3,35]	0,049
ПП, см	3,70 [3,50–4,00]	4,00 [3,60–4,55]	0,033
Ve, м/с	0,68 [0,54 – 0,85]	0,68 [0,42 – 0,81]	>0,05
Va, м/с	0,76 [0,51 – 1,05]	0,88 [0,67 – 1,13]	>0,05
Ve/Va, УО	0,89 [0,61 – 1,46]	0,68 [0,53 – 1,26]	>0,05
DecT, с	0,16 [0,14 – 0,18]	0,17 [0,15 – 0,19]	>0,05
IVRT, с	0,12 [0,06 – 0,13]	0,11 [0,06 – 0,12]	>0,05
II тип ДФ, n (%)*	65 (29,5)	6 (30,0)	0,002; > 0,05

Примітка. * - % розраховано лише для хворих, що мали синусовий ритм.

Хворі з СН та СКГ, порівняно з пацієнтами без субклінічного гіпотиреозу, мали більш виразну дилатацію порожнин лівого та правого шлуночків. У них

були більші величини: кінцево-діастолічного розміру лівого шлуночка (на 5,6%, $p = 0,038$), кінцево-діастолічного об'єму лівого шлуночка (на 13,5 %, $p = 0,038$), маси міокарда лівого шлуночка (на 9,0 %, $p = 0,033$), кінцево-діастолічного діаметру правого шлуночка (на 11,5 %, $p = 0,049$) та правого передсердя (на 8,1, $p = 0,033$). Величини ФВ ЛШ та діаметр ЛП достовірно не відрізнялися між даними групами хворих.

У групі хворих з СН та СКГ, порівнюючи до даних у пацієнтів без СКГ, сироватковий рівень NT-proBNP був вищим (на 109,7 %, $p = 0,003$). Не виявлено вірогідної різниці поміж групами за рівнями ІЛ та титрами АТ-ТПО та АТ-ТГ.

Зазначенні групи не відрізнялися поміж собою за параметрами перебігу СН протягом двох років спостереження (табл. 3.25).

Таблиця 3.25

Перебіг СН протягом двох років спостереження у хворих з СКГ

Показник, одиниці вимірювання	Групи хворих на СН (n = 253)		χ^2 ; p
	Без СКГ (n = 231)	З СКГ (n = 22)	
ПГ, n (%)	30 (13,0)	1 (4,5)	1,331; > 0,05
Смерть, n (%)	12 (5,2)	2 (9,1)	0,583; > 0,05
ККТ, n (%)	40 (17,3)	3 (13,6)	0,193; > 0,05

Отже, для пацієнтів із серцевою недостатністю з супутнім субклінічним гіпотиреозом, порівняно з хворими без дисфункції щитоподібної залози, притаманними є більш виразна дилатація порожнин лівого та правого шлуночків, вищий сироватковий рівень NT-proBNP за відсутності вірогідної різниці в плинні СН протягом двох років спостереження.

Таким чином, у хворих із супутньою тиреоїдною патологією, на відмінну

від пацієнтів з її відсутності, серцева недостатність має більш несприятливий перебіг: частіше реєструються збільшені розміри лівого шлуночка та гірша його систолічна функція, вищий ризик повторної госпіталізації ($ВШ = 3,041$; $p = 0,0001$). У динаміці спостереження за такими хворими встановлено подальше зниження величини фракції викиду лівого шлуночка (на $11,1\%$; $p < 0,05$) та погіршення діастолічної функції міокарда.

Несприятливий перебіг серцевої недостатності при супутній тиреоїдній патології зумовлено великою частотою розвитку синдрому низького трийодтироніну. У групі хворих без синдрому низького трийодтироніну, перебіг серцевої недостатності, за наявності тиреоїдної патології, не відрізняється від такого без патології щитоподібної залози.

Частота синдрому низького трийодтироніну серед хворих із серцевою недостатністю становить $7,3\%$, а за наявності тиреоїдної патології сягає $37,4\%$ ($\chi^2 = 10,316$; $p = 0,001$). Ризик повторної госпіталізації таких хворих із приводу декомпенсації серцевої недостатності збільшується при рівні $T_{3в} \leq 2,07$ пмоль/л ($Se = 70,19\%$; $Sp = 91,34\%$; $p = 0,0001$). Наявність даного синдрому підвищує ризик несприятливого перебігу серцевої недостатності незалежно від статі пацієнтів та фракції викиду лівого шлуночка.

Найбільш прогностично несприятливим при СН є наявність $СНТ_3$ (за рівнем вільного $T_3 \leq 2,07$ пмоль/л) у поєднанні з ростом вмісту реверсивного трийодтироніну > 350 пг/мл. Поряд з цим, дана група є дуже малочисельною, що не дозволяє робити остаточні висновки про прогностичну значущість поєднання низького рівня $T_{3в}$ із підвищенням реверсивного трийодтироніну.

Для пацієнтів із серцевою недостатністю з супутнім субклінічним гіпотиреозом, порівняно з хворими без дисфункції щитоподібної залози, притаманними є більш виразна дилатація порожнин лівого та правого шлуночків, вищий сироватковий рівень NT-proBNP за відсутності вірогідної різниці в плинні СН протягом двох років спостереження.

Результати, наведені в даному розділі, опубліковані в наступних наукових працях автора [35, 36, 39, 41, 43, 44, 45, 46, 53, 54, 375, 381].

РОЗДІЛ 4

ВПЛИВ ПОЛІМОРФІЗМІВ ГЕНІВ β_1 -, β_2 -АДРЕНО-РЕЦЕПТОРІВ ТА
 β_3 -СУБОДИНИЦІ G-ПРОТЕЇНУ НА ПЕРЕБІГ СЕРЦЕВОЇ НЕДОСТАТНОСТІ
 У ХВОРИХ НА ІШЕМІЧНУ ХВОРОБУ СЕРЦЯ ТА
 СУПУТНЮ ТИРЕОЇДНУ ПАТОЛОГІЮ

4.1 Асоціація поліморфізмів генів системи β -адренорецепції з перебігом
 серцевої недостатності

Розподіли частот алелей та генотипів поліморфного локусу Gly389Arg (с.1165G>C) гена β_1 -адренорецепторів у хворих із серцевою недостатністю та в контрольній групі були в рівновазі Харді-Вайнберга (табл. 4.1).

Таблиця 4.1

Рівновага Харді–Вайнберга для поліморфізму Gly389Arg гена β_1 -АР

Досліджувані	Генотипи			Алелі		p
	C/C	G/C	G/G	C	G	
Усі (n = 306)	26	108	172	452	160	0,14
Хворі з СН (n = 281)	24	101	156	413	149	0,22
Контрольна група (n = 25)	2	7	16	39	11	0,55

При проведенні порівняльного аналізу розподілу алелей поліморфізму Gly389Arg гена β_1 -адренорецепторів, між групами хворих із серцевою недостатністю та контрольною, вірогідних закономірностей не було виявлено (табл. 4.2).

Не знайдено й вірогідної різниці за розподілом частот генотипів поліморфного локусу Gly389Arg (с.1165G>C) гена β_1 -адренорецепторів поміж хворими із серцевою недостатністю та групою контролю (табл. 4.3).

Таблиця 4.2

Частоти алелей поліморфного локусу Gly389Arg (с.1165G>C) гена β_1 -АР

Алель	Групи	
	Хворі з СН	Контроль
G, n (%)	413 (73,5)	39 (78,0)
C, n (%)	149 (26,5)	11 (22,0)
G + C, n	562	50
$\chi^2 = 0,483$; $p = 0,487$		

Таблиця 4.3

Частоти генотипів поліморфного локусу Gly389Arg (с.1165G>C) гена β_1 -АР

Генотип	Групи	
	Хворі з СН (n = 281)	Контроль (n = 25)
C/C, n (%)	24 (8,54)	2 (8,0)
G/C, n (%)	101 (35,9)	7 (28,0)
G/G, n (%)	156 (55,1)	16 (64,0)
$\chi^2 = 0,712$; $p = 0,700$		

Розподіли частот алелей та генотипів поліморфного локусу Ser49Gly (с.145A>G) гена β_1 -АР у хворих із СН та в контрольній групі були у рівновазі Харді-Вайнберга (табл. 4.4).

Таблиця 4.4

Рівновага Харді–Вайнберга для поліморфізму Ser49Gly (с.145A>G) гена β_1 -АР

Досліджувані	Генотипи			Алелі		p
	G/G	G/A	A/A	G	A	
Усі (n = 314)	229	82	3	540	88	0,17
Хворі з СН (n = 286)	212	71	3	495	77	0,44
Контрольна група (n = 28)	17	11	0	45	11	0,55

Під час проведення порівняльного аналізу розподілу алелей поліморфізму Ser49Gly (с.145A>G) гена β_1 -AP, між групами хворих із СН та контрольною, вірогідних закономірностей виявлено не було (табл. 4.5).

Таблиця 4.5

Частоти алелей поліморфного локусу Ser49Gly (с.145A>G) гена β_1 -AP

Алель	Групи	
	Хворі з СН	Контроль
G, n (%)	495 (86,5)	45 (80,4)
A, n (%)	77 (13,5)	11 (19,6)
G + A, n	572	56
$\chi^2 = 1,615$; $p = 0,204$		

Не виявлено також вірогідної різниці за розподілом частот генотипів поліморфного локусу Ser49Gly (с.145A>G) гена β_1 -AP поміж хворими із СН та групою контролю (табл. 4.6).

Таблиця 4.6

Частоти генотипів поліморфного локусу Ser49Gly (с.145A>G) гена β_1 -AP

Генотип	Групи	
	Хворі з СН (n = 286)	Контроль (n = 28)
G/G, n (%)	212 (74,1)	17 (60,7)
G/A, n (%)	71 (24,8)	11 (39,3)
A/A, n (%)	3 (1,0)	0
$\chi^2 = 2,965$; $p = 0,227$		

Розподіли частот алелей та генотипів поліморфного локусу Gln27Glu (с.79C>G) гена β_2 -AP у хворих із серцевою недостатністю та в контрольній гру-

пі були у рівновазі Харді-Вайнберга (табл. 4.7).

Таблиця 4.7

Рівновага Харді–Вайнберга для поліморфізму Gln27Glu (с.79C>G) гена β_2 -AP

Досліджувані	Генотипи			Алелі		p
	C/C	C/G	G/G	C	G	
Усі (n = 313)	131	132	50	394	232	0,091
Хворі з СН (n = 285)	120	121	44	361	209	0,16
Контрольна група (n = 28)	11	11	6	33	23	0,43

При проведенні порівняльного аналізу розподілу частот алелей поліморфізму Gln27Glu (с.79C>G) гена β_2 -AP між хворими із серцевою недостатністю та контролем статистично вірогідних закономірностей не виявлено (табл. 4.8).

Таблиця 4.8

Частоти алелей поліморфного локусу Gln27Glu (с.79C>G) гена β_2 -AP

Алель	Групи	
	Хворі з СН	Контроль
C, n (%)	381 (64,6)	33 (58,9)
G, n (%)	209 (35,4)	23 (41,1)
C + G, n	590	56
$\chi^2 = 0,423$; p = 0,512		

Не було виявлено вірогідної різниці за розподілом частот генотипів поліморфного локусу Gln27Glu (с.79C>G) гена β_2 -адренорецепторів між хворими із серцевою недостатністю та групою контролю (табл. 4.9).

Таблиця 4.9

Частоти генотипів поліморфного локусу Gln27Glu (с.79C>G) гена β_2 -АР

Генотип	Групи	
	Хворі з СН (n = 285)	Контроль (n = 28)
C/C, n (%)	120 (42,1)	11 (39,3)
C/G, n (%)	121 (42,5)	11 (39,3)
G/G, n (%)	44 (15,4)	6 (21,4)
$\chi^2 = 0,682$; $p = 0,711$		

За розподілом частот алелей та генотипів поліморфного локусу Ser275T (с.825C>T) гена β_3 -субодиниці G-протеїну, хворі із серцевою недостатністю та контрольна група, були у рівновазі Харді-Вайнберга (табл. 4.10).

Таблиця 4.10

Рівновага Харді–Вайнберга для поліморфізму Ser275T (с.825C>T) гена β_3 -субодиниці G-протеїну

Досліджувані	Генотипи			Алелі		p
	C/C	C/T	T/T	C	T	
Усі (n = 313)	164	126	23	454	172	1
Хворі з СН (n = 285)	149	114	22	412	158	1
Контрольна група (n = 28)	15	12	1	42	14	0,65

При проведенні порівняльного аналізу розподілу частот алелей поліморфізму Ser275T (с.825C>T) гена β_3 -субодиниці G-протеїну, між групами хворих із серцевою недостатністю, та контролем статистично вірогідних закономірностей не було виявлено (табл. 4.11).

Таблиця 4.11

Частоти алелей поліморфного локусу Ser275T (с.825C>T) гена
β₃-субодиниці G-протеїну

Алель	Групи	
	Хворі з СН	Контроль
C, n (%)	412 (72,3)	42 (75,0)
T, n (%)	158 (27,7)	14 (25,0)
C + T, n	570	56
$\chi^2 = 0,189$; $p = 0,660$		

Не виявлено вірогідної різниці за розподілом частот генотипів поліморфного локусу Ser275T (с.825C>T) гена β₃-субодиниці G-протеїну між хворими із серцевою недостатністю та групою контролю (табл. 4.12).

Таблиця 4.12

Частоти генотипів поліморфного локусу Ser275T (с.825C>T) гена
β₃-субодиниці G-протеїну

Генотип	Групи	
	Хворі з СН (n = 285)	Контроль (n = 28)
C/C, n (%)	149 (52,3)	15 (53,6)
C/T, n (%)	114 (40,0)	12 (42,9)
T/T, n (%)	22 (7,7)	1 (3,6)
$\chi^2 = 0,657$; $p = 0,720$		

Аналіз за моделями спадковості не виявив вірогідних різниць між хворими з серцевою недостатністю та групою контролем (табл. 4.13).

Таблиця 4.13

Зв'язок поліморфізмів генів системи β -адренорецепції з ризиком серцевої недостатності

Модель спадковості	Генотип	СН	Контрольна група	ВШ (95% ДІ)	p	ІКА	PXB
1	2	3	4	5	6	7	8
Поліморфізм Gly389Arg гена β ₁ -AP							
Кодомінантна	G/G	156 (55,5%)	16 (64,0%)	1.00	0,69	178,4	0,14
	G/C	101 (35,9%)	7 (28,0%)	0,68 (0,27-1,70)			
	C/C	24 (8,5%)	2 (8,0%)	0,81 (0,18-3,76)			
Домінантна	G/G	156 (55,5%)	16 (64,0%)	1.00	0,41	176,5	
	G/C-C/C	125 (44,5%)	9 (36,0%)	0,70 (0,30-1,64)			
Рецесивна	G/G-G/C	257 (91,5%)	23 (92,0%)	1.00	0,93	177,1	
	C/C	24 (8,5%)	2 (8,0%)	0,93 (0,21-4,19)			
Надмірно домі- нантна	G/G-C/C	180 (64,1%)	18 (72,0%)	1.00	0,42	176,5	
	G/C	101 (35,9%)	7 (28,0%)	0,69 (0,28-1,72)			
Лог-адитивна	-	-	-	0,80 (0,41-1,56)	0,5	176,7	
Поліморфізм Ser49Gly гена β ₁ -AP							
Кодомінантна	G/G	212 (74,1%)	17 (60,7%)	1.00	0,22	191,8	0,17
	A/G	71 (24,8%)	11 (39,3%)	1,93 (0,86-4,32)			
	A/A	3 (1,1)	0 (0%)	0,00 (0,00-NA)			
Домінантна	G/G	212 (74,1%)	17 (60,7%)	1,00	0,14	190,6	
	A/G-A/A	74 (25,9%)	11 (39,3%)	1,85 (0,83-4,14)			
Рецесивна	G/G-A/G	283 (99,0%)	28 (100)	1.00	0,45	192,2	
	A/A	3 (1,1%)	0 (0%)	0,00 (0,00-NA)			
Надмірнодомі- нантна	G/G-A/A	215 (75,2%)	17 (60,7%)	1,00	0,11	190,2	
	A/G	71 (24,8%)	11 (39,3%)	1,96 (0,88-4,38)			
Лог-адитивна	-	-	-	1,65 (0,78-3,49)	0,20	191,2	

Продовження табл. 4.13

1	2	3	4	5	6	7	8
Поліморфізм Gln27Glu гена β_2 -AP							
Кодомінантна	C/C	120 (42,1%)	11 (39,3%)	1.00	0,73	194	0,091
	C/G	121 (42,5%)	11 (39,3%)	0,99 (0,41-2,37)			
	G/G	44 (15,4)	6 (21,4%)	1,49 (0,52-4,26)			
Домінантна	C/C	120 (42,1%)	11 (39,3%)	1.00	0,772	192,5	
	C/G-G/G	165 (57,9%)	17 (60,7%)	1,12 (0,51-2,49)			
Рецесивна	C/C-C/G	241 (84,6%)	22 (78,6)	1.00	0,43	192,0	
	G/G	44 (15,4%)	6 (21,4%)	1,49 (0,57-3,89)			
Надмірнодомі- нантна	C/C-G/G	164 (57,5%)	17 (60,7%)	1.00	0,75	192,5	
	C/G	121 (42,5%)	11 (39,3%)	0,88 (0,40-1,94)			
Лог-адитивна	-	-	-	1,18 (0,69-2,02)	0,54	192,2	
Поліморфізм Ser275 гена GN β_3							
Кодомінантна	C/C	149 (52,3%)	15 (53,6%)	1,00	0,68	193,8	1
	C/T	114 (40,0%)	12 (42,9%)	1,05 (0,47-2,32)			
	T/T	22 (7,7%)	1 (3,6%)	0,45 (0,06-3,59)			
Домінантна	C/C	149 (52,3%)	15 (53,6%)	1.00	0,90	192,6	
	C/T-T/T	136 (47,7%)	13 (46,4%)	0,95 (0,44-2,07)			
Рецесивна	C/C-C/T	263 (92,3%)	27 (96,4%)	1,00	0,38	191,8	
	T/T	22 (7,7%)	1 (3,6%)	0,44 (0,06-3,41)			
Надмірно- домінантна	C/C-T/T	171 (60,0%)	16 (57,1%)	1,00	0,77	192,5	
	C/T	114 (40,0%)	12 (42,9%)	1,12 (0,51-2,47)			
Лог-адитивна	-	-	-	0,87 (0,46-1,64)	0,66	192,4	

Примітки. ІКА – інформаційний критерій Акаїке; РХВ — рівновага Харді–Вайнберга. Теж й в табл. 4.15, 4.17, 4.24, 4.28, 4.29, 4.33, 4.35, 5.8 та 7.9.

Таким чином, вищенаведені результати статистичного аналізу, не продемонстрували асоціації поліморфізмів генів системи β -адренорецепції з розвитком серцевої недостатності.

Поряд із цим, подальший аналіз виявив, що за два роки спостереження із 285 хворих із СН, у котрих було визначено поліморфізми генів системи β -адренорецепції, 81 (28,4 %) мали повторну госпіталізацію у зв'язку з декомпенсацією. За вказаний період вмерло 18 пацієнтів (6,3 %). Комбіновану кінцеву точку мали 93 хворих (32,6 %).

Під час аналізу асоціації поліморфізмів генів системи β -адренорецепції з ризиком розвитку ККТ, хворі були розподіленні на 2 групи: до першої увійшло 192 (67,4 %) пацієнтів, які не мали комбінованої кінцевої точки протягом 2 років; у другу – 93 хворих із несприятливим перебігом СН, за вказаною ознакою. Групи хворих не відрізнялися між собою за статтю та віком (табл. 4.14).

Таблиця 4.14

Характеристика груп хворих з СН (n = 285).

Параметри	Комбінована кінцева точка		p
	відсутня (n = 192)	присутня (n = 93)	
Вік, роки	58,00 [54,00 – 67,00]	58,00 [55,00 – 67,00]	0,944
Стать: жінки, n (%)	52 (27,1)	33 (35,5)	0,960
чоловіки, n (%)	140 (72,9)	60 (64,5)	

Статистичний аналіз продемонстрував, що у хворих із серцевою недостатністю, алель А (A/G-A/A) поліморфізму Ser49Gly гена β_1 -адренорецепторів асоціюється із зниженням ризику ККТ (ВШ = 0,52 (0,28-0,96), p = 0,032, домінантна модель спадковості) (табл. 4.15). Дані про зниження ризику розвитку ККТ у хворих із СН за наявності алелі А поліморфізму Ser49Gly гена β_1 -адренорецепторів підтверджуються й у лог-адитивній моделі спадковості (ВШ = 0,51 (0,28-0,92), p = 0,02).

Таблиця 4.15

Асоціації поліморфізмів генів системи β -адренорецепції з ризиком ККТ протягом 2 років у хворих із СН

Модель спадковості	Генотип	Без ККТ	З ККТ	ВШ (95% ДІ)	p	ІКА	PXB
1	2	3	4	5	6	7	8
Поліморфізм Gly389Arg гена β ₁ -AP							
Кодомінантна	G/G	105 (55%)	50 (56,2%)	1,00	0,14	354,1	0,22
	G/C	66 (34,5%)	35 (39,3%)	1,11 (0,65-1,90)			
	C/C	20 (10,5%)	4 (4,5%)	1,11 (0,65-1,90)			
Домінантна	G/G	105 (55%)	50 (56,2%)	1,00	0,79	355,9	
	G/C-C/C	86 (45%)	39 (43,8%)	0,93 (0,56-1,55)			
Рецесивна	G/G-G/C	171 (89,5%)	85 (95,5%)	1,00	0,052	352,2	
	C/C	20 (10,5%)	4 (4,5%)	0,36 (0,12-1,11)			
Надмірно домі- нантна	G/G-C/C	125 (65,5%)	54 (60,7%)	1,00	0,43	355,4	
	G/C	66 (34,5%)	35 (39,3%)	1,24 (0,73-2,09)			
Лог-адитивна	-	-	-	0,82 (0,55-1,22)	0,31		
Поліморфізм Ser49Gly гена β ₁ -AP							
Кодомінантна	G/G	135 (70,3%)	76 (81,7%)	1,00	0,037	361,1	0,44
	A/G	54 (28,1%)	17 (18,3%)	0,56 (0,30-1,03)			
	A/A	3 (1,6%)	0 (0%)	0,00 (0,00-NA)			
Домінантна	G/G	135 (70,3%)	76 (81,7%)	1,00	0,032	361,1	
	A/G-A/A	57 (29,7%)	17 (18,3%)	0,52 (0,28-0,96)			
Рецесивна	G/G-A/G	189 (98,4%)	93 (100%)	1,00	0,087	362,8	
	A/A	3 (1,6%)	0 (0%)	0,00 (0,00-NA)			
Надмірнодомі- нантна	G/G-A/A	138 (71,9%)	76 (81,7%)	1,00	0,067	362,4	
	A/G	54 (28,1%)	17 (18,3%)	0,57 (0,31-1,06)			
Лог-адитивна	-	-	-	0,51 (0,28-0,92)	0,02	360,3	

Продовження табл. 4.15

1	2	3	4	5	6	7	8
Поліморфізм Gln27Glu гена β_2 -AP							
Кодомінантна	C/C	88 (46,1%)	31 (33,3%)	1,00	0,068	361,5	0,16
	C/G	73 (38,2%)	48 (51,6%)	1,91 (1,10-3,33)			
	G/G	30 (15,7%)	14 (15,1%)	1,37 (0,64-2,93)			
Домінантна	C/C	88 (46,1%)	31 (33,3%)	1,00	0,032	360,4	
	C/G-G/G	103 (53,9%)	62 (66,7%)	1,76 (1,04-2,96)			
Рецесивна	C/C-C/G	161 (84,3%)	79 (85%)	1,00	0,92	364,9	
	G/G	30 (15,7%)	14 (15,1%)	0,97 (0,48-1,93)			
Надмірнодомі- нантна	C/C-G/G	118 (61,8%)	45 (48,4%)	1,00	0,029	360,2	
	C/G	73 (38,2%)	48 (51,6%)	1,75 (1,06-2,90)			
Лог-адитивна	-	-	-	1,29 (0,91-1,83)	0,160		
Поліморфізм Ser275 гена GN β_3							
Кодомінантна	C/C	98 (51,3%)	51 (54,8%)	1,00	0,27	364,3	1
	C/T	75 (39,3%)	38 (40,9%)	0,97 (0,58-1,63)			
	T/T	18 (9,4%)	4 (4,3%)	0,42 (0,14-1,32)			
Домінантна	C/C	98 (51,3%)	51 (54,8%)	1,00	0,57	364,6	
	C/T-T/T	93 (48,7%)	42 (45,2%)	0,87 (0,53-1,43)			
Рецесивна	C/C-C/T	173 (90,6%)	89 (95,7%)	1,00	0,11	362,4	
	T/T	18 (9,4%)	4 (4,3%)	0,43 (0,14-1,30)			
Надмірно- домінантна	C/C-T/T	116 (60,7%)	55 (59,1%)	1,00	0,8	364,9	
	C/T	75 (39,3%)	38 (40,9%)	1,07 (0,64-1,78)			
Лог-адитивна	-	-	-	0,80 (0,54-1,19)	0,27	363,7	

Подальші розрахунки показали, що алель G (C/G-G/G) поліморфізму Gln27Glu гена β_2 -AP підвищує ризик комбінованої кінцевої точки у хворих з СН протягом 2 років (ВШ = 1,76 (1,04-2,96), $p = 0,032$, домінантна модель спадковості та ВШ = 1,75 (1,06-2,90), $p = 0,029$ у надмірно-домінантній моделі).

За іншими поліморфізмами, що вивчалися, статистично-значущої різниці не виявлено.

Для поліморфізму Gln27Glu гена β_2 -AP мало місце відхилення від рівноваги Харді-Вайнберга у групі хворих без комбінованої кінцевої точки ($p=0,026$) за рахунок браку гетерозигот (38,02% серед хворих без ККТ, проти 51,6 % у групі з несприятливим перебігом СН, $p = 0,026$) (табл. 4.16).

Таблиця 4.16

Тест рівноваги Харді-Вайнберга (поліморфізм Gln27Glu гена β_2 -AP)

Групи хворих	Генотипи			Алелі		p
	C/C	C/G	G/G	C	G	
Усі хворі (n = 285)	120	121	44	361	209	0,16
Без ККТ (n = 192)	89	73	30	251	133	0,026
З ККТ (n = 93)	31	48	14	110	76	0,67

У групі хворих із СН, що мали ККТ та у когорті всіх хворих, відхилення рівноваги Харді-Вайнберга не спостерігалось (див. табл. 4.16).

Далі було проаналізовано асоціації поліморфізмів генів системи β -адренорецепції із ризиком повторної госпіталізації у зв'язку з декомпенсацією серцевої недостатності. Не виявлено асоціації поліморфізмів Gly389A гена β_1 -AP та Ser275 гена $\text{GN}\beta_3$ із ризиком ПГ.

Поряд із цим, встановлено, що носійство А алелі (A/G-A/A) поліморфізму Ser49Gly гена β_1 -AP асоційовано зі зниженням частоти повторної госпіталізації (ВШ = 0,50 [0,26-0,95], $p = 0,028$, домінантна модель спадковості та ВШ = 0,49 (0,26-0,92), $p = 0,019$ при лог-адитивній моделі) (табл. 4.17).

Таблиця 4.17

Зв'язок поліморфізмів генів системи β -АР з ризиком повторної госпіталізації хворих з СН

Модель спадковості	Генотип	Без повторної госпіталізації	З повторною госпіталізацією	ВШ (95% ДІ)	p	ІКА	PXB
Поліморфізм Ser49Gly гена β ₁ -AP							
Кодомінантна	G/G	144 (70,6%)	67 (82,7%)	1,00	0,042	342,9	0,44
	A/G	57 (27,8%)	14 (17,3%)	0,52 (0,27-1,01)			
	A/A	3 (1,5 %)	0	0,00 (0,00-NA)			
Домінантна	G/G	144 (70,6%)	67 (82,7%)	1,00	0,028	342,4	
	A/G-A/A	60 (29,4%)	14 (17,3%)	0,50 (0,26-0,95)			
Рецесивна	G/G-A/G	201 (98,5%)	81 (100%)	1,00	0,13	345,0	
	A/A	3 (1,5%)	0	0,00 (0,00-NA)			
Надмірnodомінантна	G/G-A/A	147 (72,1%)	67 (82,7%)	1,00	0,054	343,6	
	A/G	57 (27,9%)	14 (17,3%)	0,54 (0,28-1,03)			
Лог-адитивна	-	-	-	0,49 (0,26-0,92)	0,019	341,8	

Статистичний аналіз не продемонстрував вірогідного ступеня асоціації ризику дворічної смерті хворих із серцевою недостатністю з поліморфізмами генів системи β -адренорецепції. Серед хворих із серцевою недостатністю, що мали комбіновану кінцеву точку є менша частота зустрічаємості алелі А поліморфного локусу Ser49Gly (с.145A>G) гена β_1 -АР (9,1 %), порівняно з даним параметром у групі контролю (19,6 %) ($\chi^2 = 6,442$; $p = 0,011$) (табл. 4.18).

Таблиця 4.18

Частоти алелей поліморфного локусу Ser49Gly (с.145A>G) гена β_1 -АР

Алель	Групи	
	Хворі з СН із ККТ	Контроль
G, n (%)	169 (90,9)	45 (80,4)
A, n (%)	17 (9,1)	11 (19,6)
G + A, n	186	56
$\chi^2 = 6,442$; $p = 0,011$		

Також було виявлено, що для хворих із ККТ притаманна менша частота гетерозиготного генотипу (G/A) поліморфного локусу Ser49Gly (с.145A>G) гена β_1 -АР порівняно з групою контролю (на 53,4 %, $\chi^2 = 5,29$, $p = 0,021$; ВШ = 0,35 (0,14-0,85) (табл. 4.19).

Таблиця 4.19

Частоти генотипів поліморфного локусу Ser49Gly (с.145A>G) гена β_1 -АР

Генотип	Групи	
	Хворі з СН із ККТ (n = 93)	Контроль (n = 28)
G/G, n (%)	76 (71,7)	17 (60,7)
G/A, n (%)	17 (18,3)	11 (39,3)
A/A, n (%)	0	0
$\chi^2 = 5,295$, $p = 0,021$		

Аналіз рівноваги Харді–Вайнберга для поліморфізму Ser49Gly (с.145A>G) гена β_1 -АР не виявив відхилення у групі хворих із ККТ (табл. 4.20).

Таблиця 4.20

Рівновага Харді–Вайнберга для поліморфізму Ser49Gly (с.145A>G) гена β_1 -АР

Досліджувані	Генотипи			Алелі		p
	G/G	G/A	A/A	G	A	
Усі (n = 121)	93	28	0	214	28	0,36
Хворі з СН із ККТ (n = 93)	76	17	0	169	17	1
Контрольна група (n = 28)	17	11	0	45	11	0,55

За іншими поліморфізмами генів системи β -адренорецепції не виявлено різниці у розподілу частот алелей та генотипів серед хворих з СН, що мали ККТ, порівнюючи до даних параметрів у контрольній групі. Не було виявлено різниці у розподілу частот алелей та генотипів серед хворих з СН без ККТ, порівняно з контрольною групою.

Встановлено, що серед хворих із серцевою недостатністю, котрі мали повторну госпіталізацію було на 56,1 % меншою частота зустрічаємості алелі А поліморфного локусу Ser49Gly (с.145A>G) гена β_1 -АР, порівняно з даною величиною у групі контролю ($\chi^2 = 4,938$, $p = 0,026$) (табл. 4.21).

Таблиця 4.21

Частоти алелей поліморфного локусу Ser49Gly (с.145A>G) гена β_1 -АР

Алель	Групи	
	Хворі з СН із ПГ	Контроль
G, n (%)	148 (91,3)	45 (80,4)
A, n (%)	14 (8,6)	11 (19,6)
G + A, n	162	56
$\chi^2 = 4,938$; $p = 0,026$		

Виявлено, що для хворих із повторною госпіталізацією притаманною є менша частота гетерозиготного генотипу (G/A) поліморфного локусу Ser49Gly (с.145A>G) гена β_1 -АР порівняно з групою контролю (на 55,9 %, 5,65, $p = 0,018$; ВШ = 0,32 (0,12-0,84)) (табл. 4.22).

Таблиця 4.22

Частоти генотипів поліморфного локусу Ser49Gly (с.145A>G) гена β_1 -АР

Генотип	Групи	
	Хворі з СН із ПГ (n = 81)	Контроль (n = 28)
G/G, n (%)	67 (82,7)	17 (60,7)
G/A, n (%)	14 (17,3)	11 (39,3)
A/A, n (%)	0	0
$\chi^2 = 5,65, p = 0,018$		

Аналіз рівноваги Харді–Вайнберга для поліморфізму Ser49Gly (с.145A>G) гена β_1 -АР не виявив відхилення у групі хворих з СН, котрі мали ПГ (табл. 4.23).

Таблиця 4.23

Рівновага Харді–Вайнберга для поліморфізму Ser49Gly (с.145A>G) гена β_1 -АР

Досліджувані	Генотипи			Алелі		p
	G/G	G/A	A/A	G	A	
Усі (n = 109)	84	25	0	193	25	0,35
Хворі з СН (n = 81)	67	14	0	148	14	1
Контрольна група (n = 28)	17	11	0	45	11	0,55

За іншими поліморфізмами генів системи β -адренорецепції не було виявлено різниці у розподілу частот алелей та генотипів серед хворих з СН, котрі мали ПГ, порівняно до контрольної групи. Не було також виявлено різниці у розподілі частот алелей та генотипів серед хворих з СН без ПГ, порівняно з контроль-

ною групою.

286 хворі з СН, у котрих було визначено поліморфізми генів системи β -адренорецепції, було розподілено у дві групи в залежності від величини ФВ ЛШ. До I групи увійшло 121 (42,3 %) хворих, що мали ФВ ЛШ < 40 %. До II – 165 (57,7 %) із величиною даного параметра $\geq$ 40 %.

Аналіз параметрів моделей спадковості за допомогою on-line калькулятора SNPstats продемонстрував, що ризик зниження ФВ ЛШ у хворих з СН є найнижчим у носіїв алелі А поліморфного локусу Ser49Gly (с.145A>G) гена β_1 -АР (ВШ = 0,52 (0,30-0,92), $p = 0,022$ при домінантній моделі спадковості та ВШ = 0,53 (0,30-0,93), $p = 0,024$ при надмірно-домінантній моделі) (табл. 4.24).

У хворих із ФВ ЛШ < 40 % менша (на 49,5 %) частота алелі А поліморфного локусу Ser49Gly (с.145A>G) гена β_1 -АР), порівняно з групою здорових волонтерів ($\chi^2 = 4,136$; $p = 0,042$) (табл. 4.25).

Таблиця 4.25

Частоти алелей поліморфного локусу Ser49Gly (с.145A>G) гена β_1 -АР

Алель	Групи	
	Хворі з СН із ФВ ЛШ < 40 %	Контроль
G, n (%)	218 (90,1)	45 (80,4)
A, n (%)	24 (9,9)	11 (19,6)
G + A, n	242	56
$\chi^2 = 4,136$; $p = 0,042$		

У хворих цієї категорії також була менша (на 53,7 %) частота генотипу G/A поліморфного локусу Ser49Gly (с.145A>G) гена β_1 -АР, порівняно з контролем ($\chi^2 = 6,015$; $p = 0,049$) (табл. 4.26).

Таблиця 4.24

Зв'язок поліморфізмів генів системи β -адренорецепції з ризиком зниження ФВ ЛШ у хворих з СН

Модель спадковості	Генотип	ФВ ЛШ ≥ 40 %	ФВ ЛШ < 40 %	ВШ (95% ДІ)	p	ІКА	PXB
1	2	3	4	5	6	7	8
Поліморфізм Gly389Arg гена β ₁ -AP							
Кодомінантна	G/G	92 (57,1%)	64 (53,3%)	1,00	0,77	389,0	0,22
	G/C	55 (34,2%)	46 (38,3%)	1,20 (0,73-1,99)			
	C/C	14 (8,7%)	10 (8,3%)	1,03 (0,43-2,46)			
Домінантна	G/G	92 (57,1%)	64 (53,3%)	1,00	0,53	387,1	
	G/C-C/C	69 (42,9%)	56 (46,7%)	1,17 (0,73-1,88)			
Рецесивна	G/G-G/C	147 (91,3%)	110 (91,7%)	1,00	0,91	387,5	
	C/C	14 (8,7%)	10 (8,3%)	0,95 (0,41-2,23)			
Надмірно домі- нантна	G/G-C/C	106 (65,8%)	74 (61,7%)	1,00	0,47	387,0	
	G/C	55 (34,2%)	46 (38,3%)	1,20 (0,73-1,96)			
Лог-адитивна	-	-	-	1,09 (0,75-1,56)	0,66	387,4	
Поліморфізм Ser49Gly гена β ₁ -AP							
Кодомінантна	G/G	114 (69,1%)	98 (81,0%)	1,00	0,071	390,4	0,44
	A/G	49 (29,7%)	22 (18,2%)	0,52 (0,30-0,92)			
	A/A	2 (1,2%)	1 (0,8%)	0,85 (0,05-6,51)			
Домінантна	G/G	114 (69,1%)	98 (81,0%)	1,00	0,022	388,4	
	A/G-A/A	51 (30,9%)	23 (19,0%)	0,52 (0,30-0,92)			
Рецесивна	G/G-A/G	163 (98,8%)	120 (99,2%)	1,00	0,75	393,6	
	A/A	2 (1,2%)	1 (0,8%)	0,68 (0,06-7,58)			
Надмірнодомі- нантна	G/G-A/A	116 (70,3%)	99 (81,8%)	1,00	0,024	388,6	
	A/G	49 (29,7%)	22 (18,2%)	0,53 (0,30-0,93)			
Лог-адитивна	-	-	-	0,55 (0,32-0,94)	0,026	388,7	

Продовження табл. 4.24

1	2	3	4	5	6	7	8
Поліморфізм Gln27Glu гена β_2 -AP							
Кодомінантна	C/C	66 (40,0%)	54 (45,0%)	1,00	0,450	392,4	0,16
	C/G	70 (42,4%)	51 (42,5%)	0,89 (0,54-1,48)			
	G/G	29 (17,6%)	15 (12,5%)	0,63 (0,31-1,30)			
Домінантна	C/C	66 (40,0%)	54 (45,0%)	1,00	0,400	391,2	
	C/G-G/G	99 (60,0%)	66 (55,0%)	0,81 (0,51-1,31)			
Рецесивна	C/C-C/G	136 (82,4%)	105 (87,5%)	1,00	0,240	390,6	
	G/G	29 (17,6%)	15 (12,5%)	0,67 (0,34-1,31)			
Надмірнодомі- нантна	C/C-G/G	95 (57,6%)	69 (57,5%)	1,00	0,990	392,0	
	C/G	70 (42,4%)	51 (42,5%)	1,00 (0,62-1,61)			
Лог-адитивна	-	-	-	0,82 (0,59-1,14)	0,240	390,6	
Поліморфізм Ser275 гена GN β_3							
Кодомінантна	C/C	86 (52,1%)	63 (52,5%)	1,00	0,84	393,6	1
	C/T	65 (39,4%)	49 (40,8%)	1,03 (0,63-1,68)			
	T/T	14 (8,5%)	8 (6,7%)	0,78 (0,31-1,97)			
Домінантна	C/C	86 (52,1%)	63 (52,5%)	1,00	0,95	392,0	
	C/T-T/T	79 (47,9%)	56 (47,5%)	0,98 (0,62-1,58)			
Рецесивна	C/C-C/T	151 (91,5%)	112 (93,3%)	1,00	0,57	391,6	
	T/T	14 (8,5%)	8 (6,7%)	0,77 (0,31-1,90)			
Надмірно- домінантна	C/C-T/T	100 (60,6%)	71 (59,2%)	1,00	0,81	391,9	
	C/T	65 (39,4%)	49 (40,8%)	1,06 (0,66-1,72)			
Лог-адитивна	-	-	-	0,95 (0,65-1,37)	0,77	391,9	

Таблиця 4.26

Частоти генотипів поліморфного локусу Ser49Gly (с.145A>G) гена β_1 -АР

Генотип	Групи	
	Хворі з СН із ФВ ЛШ $< 40\%$ (n = 121)	Контроль (n = 28)
G/G, n (%)	98 (81,0)	17 (60,7)
G/A, n (%)	22 (18,2)	11 (39,3)
A/A, n (%)	1 (0,8)	0
$\chi^2 = 6,015$; p = 0,049		

Відхилення від рівноваги Харді–Вайнберга для вказаного поліморфізму не було виявлено (табл. 4.27).

Таблиця 4.27

Рівновага Харді–Вайнберга для поліморфізму Ser49Gly (с.145A>G) гена β_1 -АР

Досліджувані	Генотипи			Алелі		p
	G/G	G/A	A/A	G	A	
Усі (n = 139)	115	33	1	263	35	0,69
Хворі з СН із ФВ ЛШ $< 40\%$ (n = 121)	98	22	1	218	24	1
Контрольна група (n = 28)	17	11	0	45	11	0,55

Таким чином, особливості перебігу серцевої недостатності мають асоціації із генетичними відмінностями в шляхах β -адренорецепторів. Так, алель А поліморфізму Ser49Gly (с.145A>G) гена β_1 -АР асоційована зі зниженням ризиків: систолічної дисфункції лівого шлуночка (ВШ = 0,52 (0,30-0,92), p = 0,022 при домінантній моделі спадковості та ВШ = 0,53 (0,30-0,93), p = 0,024 при надмірно-домінантній моделі); комбінованої кінцевої точки (ВШ = 0,52 (0,28-0,96), p = 0,032, домінантна модель та ВШ = 0,51 (0,28-0,92), p = 0,02 у лог-адитивній моделі спадковості); повторної госпіталізації (ВШ = 0,50 (0,26-0,95), p = 0,028,

домінантна модель спадковості та ВШ = 0,49 (0,26-0,92), $p = 0,019$ при лог-адитивній моделі).

Алель G поліморфізму Gln27Glu (с.79C>G) гена β_2 -АР підвищує ризик комбінованої кінцевої точки у хворих з серцевою недостатністю (ВШ = 1,76 (1,04-2,96), $p = 0,032$, доміантна модель спадковості та ВШ = 1,75 (1,06-2,90), $p = 0,029$ при надмірно-домінантній моделі).

Не виявлено вірогідного впливу поліморфізму Gly389Arg (с.1165G>C) гена β_1 -АР та поліморфізму Ser275 (с.79C>G) гена GN β_3 на особливості перебігу серцевої недостатності.

4.2 Асоціація поліморфізмів генів системи β -адренорецепції з синдромом низького трийодтироніну та з субклінічним гіпотиреозом у хворих із серцевою недостатністю

У групі хворих із серцевою недостатністю генотип C/G поліморфізму Gln27Glu гена β_2 -АР асоційований зі зниженням ризику розвитку синдрому низького трийодтироніну (ВШ = 0,54 [0,30-0,98], $p = 0,037$, надмірнодомінантна модель спадковості) (табл. 4.28).

Ризик зазначеного синдрому зростає при гомозиготному генотипі G/G даного гену, (ВШ = 2,21 [1,05-4,28], $p = 0,037$, рецесивна модель). Знайдено тенденцію до підвищення ризику розвитку СНТ₃ за наявності генотипу C/T поліморфізму Ser275 гена GN β_3 (ВШ = 1,75 [0,99-3,07], $p = 0,054$, надмірнодомінантна модель спадковості).

За іншими поліморфізмами, що вивчалися, статистично-значущої різниці не було виявлено.

Подальший статистичний аналіз продемонстрував, що при врахуванні наявності синдрому низького трийодтироніну, ризик повторної госпіталізації підвищується при C/G поліморфізму Gln27Glu гена β_2 -АР (ВШ = 1,25 [0,85 - 1,82], $p = 0,025$, надмірнодомінантна модель спадковості) (табл. 4.29).

Таблиця 4.28

Взаємозв'язок поліморфізмів генів системи β -АРі та СНТ₃ у хворих з СН

Модель спадковості	Генотип	Без СНТ ₃ (n=216)	3 СНТ ₃ (n=61)	ВШ (95% ДІ)	p	ІКА	PXB
1	2	3	4	5	6	7	8
Поліморфізм Gly389А гена β ₁ -АР							
Кодомінантна	G/G	116 (53,7%)	38 (62,3%)	1,00	0,47	296,5	0,22
	G/C	80 (37%)	19 (31,1%)	0,72 (0,39-1,35)			
	C/C	20 (9,3%)	4 (6,6%)	0,61 (0,20-1,90)			
Домінантна	G/G	116 (53,7%)	38 (62,3%)	1,00	0,23	294,6	
	G/C-C/C	100 (46,3%)	23 (37,7%)	0,70 (0,39-1,26)			
Рецесивна	G/G-G/C	196 (90,7%)	57 (93,4%)	1,00	0,50	295,6	
	C/C	20 (9,3%)	4 (6,6%)	0,69 (0,23-2,09)			
Надмірнодомінантна	G/G-C/C	136 (63%)	42 (68,8%)	1,00	0,39	295,3	
	G/C	80 (37%)	19 (31,1%)	0,77 (0,42-1,41)			
Лог-адитивна	-	-	-	0,76 (0,48-1,20)	0,22	294,6	
Поліморфізм Ser49Gly гена β ₁ -АР							
Кодомінантна	G/G	157 (71,7%)	52 (82,5%)	1,00	0,12	301,4	0,44
	A/G	59 (26,9%)	11 (17,5%)	0,56 (0,28-1,15)			
	A/A	3 (1,4%)	0 (0%)	0,00 (0,00-NA)			
Домінантна	G/G	157 (71,7%)	52 (82,5%)	1,00	0,074	300,4	
	A/G-A/A	62 (28,3%)	11 (17,5%)	0,54 (0,26-1,09)			
Рецесивна	G/G-A/G	216 (98,6%)	63 (100%)	1,00	0,22	302,1	
	A/A	3 (1,4%)	0 (0%)	0,00 (0,00-NA)			
Надмірнодомінантна	G/G-A/A	160 (73,1%)	52 (82,5%)	1,00	0,11	301,1	
	A/G	59 (26,9%)	11 (17,5%)	0,57 (0,28-1,17)			
Лог-адитивна	-	-	-	0,53 (0,26-1,06)	0,057	300	

Продовження табл. 4.28

1	2	3	4	5	6	7	8
Поліморфізм Gln27Glu гена β_2 -AP							
Кодомінантна	C/C	89 (40,8%)	28 (44,4%)	1,00	0,045	298,9	0,16
	C/G	101 (46,3%)	20 (31,8%)	0,63 (0,33-1,19)			
	G/G	28 (12,8%)	15 (23,8%)	1,70 (0,80-3,63)			
Домінантна	C/C	89 (40,8%)	28 (44,4%)	1,00	0,61	302,8	
	C/G-G/G	129 (59,2%)	35 (55,6%)	0,86 (0,49-1,52)			
Рецесивна	C/C-C/G	190 (87,2%)	48 (76,2%)	1,00	0,041	298,9	
	G/G	28 (12,8%)	15 (23,8%)	2,12 (1,05-4,28)			
Надмірнодомінантна	C/C-G/G	117 (53,7%)	43 (68,2%)	1,00	0,037	298,7	
	C/G	101 (46,3%)	20 (31,8%)	0,54 (0,30-0,98)			
Лог-адитивна	-	-	-	1,16 (0,78-1,71)	0,47	302,6	
Поліморфізм Ser275 гена $\text{GN}\beta_3$							
Кодомінантна	C/C	117 (53,7%)	29 (46%)	1,00	0,066	299,6	1
	C/T	81 (37,2%)	32 (50,8%)	1,59 (0,90-2,84)			
	T/T	20 (9,2%)	2 (3,2%)	0,40 (0,09-1,82)			
Домінантна	C/C	117 (53,7%)	29 (46%)	1,00	0,29	301,9	
	C/T-T/T	101 (46,3%)	34 (54%)	1,36 (0,77-2,38)			
Рецесивна	C/C-C/T	198 (90,8%)	61 (96,8%)	1,00	0,088	300,2	
	T/T	20 (9,2%)	2 (3,2%)	0,32 (0,07-1,43)			
Надмірнодомінантна	C/C-T/T	137 (62,8%)	31 (49,2%)	1,00	0,054	299,4	
	C/T	81 (37,2%)	32 (50,8%)	1,75 (0,99-3,07)			
Лог-адитивна	-	-	-	1,04 (0,67-1,62)	0,86	303	

Таблиця 4.29

Взаємозв'язок поліморфізмів генів системи β -АР з частотою ПГ хворих з СН з урахуванням наявності СНТ₃.

Модель спадковості	Генотип	Без повторної госпіталізації	З повторною госпіталізацією	ВШ (95% ДІ)	p	ІКА	PXB
Поліморфізм Ser49Gly гена β ₁ -AP							
Кодомінантна	G/G	143 (70,8%)	66 (82,5%)	1,00	0,16	316,4	0,44
	A/G	56 (27,7%)	14 (17,5%)	0,60 (0,31-1,19)			
	A/A	3 (1,5 %)	0	0,00 (0,00-NA)			
Домінантна	G/G	143 (70,8%)	66 (82,5%)	1,00	0,10	315,4	
	A/G-A/A	59 (29,2%)	14 (17,5%)	0,58 (0,29-1,14)			
Рецесивна	G/G-A/G	199 (98,5%)	80 (100%)	1,00	0,23	316,7	
	A/A	3 (1,5%)	0	0,00 (0,00-NA)			
Надмірнодомінантна	G/G-A/A	146 (72,3%)	66 (82,5%)	1,00	0,15	316	
	A/G	56 (27,7%)	14 (17,5%)	0,61 (0,31-1,21)			
Лог-адитивна	-	-	-	0,57 (0,30-1,10)	0,081	315	
Поліморфізм Gln27Glu гена β ₂ -AP							
Кодомінантна	C/C	90 (44,8%)	27 (33,8%)	1,00	0,072	314,3	0,33
	C/G	81 (40,3%)	40 (50%)	2,01 (1,09-3,72)			
	G/G	30 (14,9%)	13 (16,2%)	1,23 (0,53-2,83)			
Домінантна	C/C	90 (44,8%)	27 (33,8%)	1,00	0,05	313,8	
	C/G-G/G	111 (55,2%)	532(66,7%)	1,76 (0,99-3,11)			
Рецесивна	C/C-C/G	171 (85,1%)	67 (83,8%)	1,00	0,7	317,5	
	G/G	30 (14,7%)	13 (16,2%)	0,86 (0,40-1,84)			
Надмірнодомінантна	C/C-G/G	120 (59,7%)	40 (50%)	1,00	0,025	312,6	
	C/G	81 (40,3%)	40 (50%)	1,90 (1,08-3,34)			
Лог-адитивна	-	-	-	1,25 (0,85-1,82)	0,26	316,3	

У попередньому розділі було продемонстровано, що хворі з тиреоїдною патологією (нетоксичний зоб та автоімунний тиреоїдит) діагностується велика частота СНТ₃, наявністю котрого, ймовірно, й пояснюється несприятливий перебіг серцевої недостатності у хворих із зазначеною коморбідністю.

Встановлено, що ризик синдрому низького трийодтироніну у хворих із серцевою недостатністю з супутнім нетоксичним зобом зростає у гомозигот (G/G) за поліморфізмом Ser49Gly (с,145A>G) гена β_1 -аренорецепторів (ВІШ = 20,54 (7,52-56,12), $p = 0,0073$) (табл. 4.30).

Асоціації частоти СНТ₃ з поліморфізмами генів системи β-адренорецепції у
хворих із СН з супутнім нетоксичним зобом

Поліморфізм Gly389Arg (с,1165G>C) гену β_1 -АР (n = 182)						
Полі- морфізм	Без нетоксичного зобу			З нетоксичним зобом		
	Без СНТ ₃	З СНТ ₃	ВІШ (95% ДІ)	Без СНТ ₃	З СНТ ₃	ВІШ (95 % ДІ)
1	2	3	4	5	6	7
G / G	64	15	1,00	9	18	8,53 (3,21-22,69)
G / C	38	10	1,12 (0,46-2,75)	1	9	38,40 (4,51-326,76)
C / C	14	2	0,61 (0,12-2,97)	0	2	---
p = 0,21						

Продовження табл. 4.30

1	2	3	4	5	6	7
Поліморфізм Ser49Gly (с,145A>G) гена β_1 -AP (n = 185)						
G / G	85	20	1,00	6	29	20,54 (7,52-56,12)
G / A	29	8	1,17 (0,47-2,95)	4	1	1,06 (0,11-10,03)
A / A	3	0	0,00	0	0	---
p = 0,0073						
Поліморфізм Gln27Glu (с,79C>G) гена β_2 -AP (n = 188)						
C / C	43	11	1,00	5	16	12,51 (3,76-41,65)
C / G	58	14	0,94 (0,39-2,28)	2	9	17,59 (3,31-93,37)
G / G	15	3	0,78 (0,19-3,19)	3	5	6,52 (1,35-31,54)
p = 0,82						
Поліморфізм Ser275 гена $\text{GN}\beta_3$ (n = 184)						
C/C	60	20	1,00	5	15	9,00 (2,90-27.91)
C/T	43	7	0,49 (0,19-1,26)	4	15	11,25 (3,34-37,86)
T/T	13	1	0,23 (0,03-1,88)	1	0	0,00
p = 0,32						

Проведено аналіз асоціації поліморфізмів генів системи β -адренорецепції з ризиком розвитку СНТ₃ у хворих із СН з супутнім АІТ. Встановлено тенденцію підвищення ризику СНТ₃ у гетерозигот (G/C) за поліморфізмом Gly389Arg (с,1165G>C) гену β_1 -AP (ВШ = 15,57 (1,190-127,80), p = 0,086) (табл. 4.31).

Поліморфізм Gly389Arg (с,1165G>C) гену β_1 -AP (n = 221)

Полі- морфізм	Без автоімунного тиреоїдиту			З автоімунним тиреоїдитом		
	Без СНТ ₃	З СНТ ₃	ВШ (95% ДІ)	Без СНТ ₃	З СНТ ₃	ВШ (95 % ДІ)
1	2	3	4	5	6	7
G / G	64	37	1,00	9	11	2,11 (0,80-5,57)
G / C	38	32	1,46 (0,78-2,71)	1	9	15,57 (1,190-127,80)
C / C	14	4	0,49 (0,15-1,61)	0	2	---
p = 0,086						
Поліморфізм Ser49Gly (с,145A>G) гена β ₁ -AP (n = 224)						
G / G	85	52	1,00	6	17	4,63 (1,72-12,50)
G / A	29	22	1,24 (0,65-2,38)	4	6	2,45 (0,66-9,10)
A / A	3	0	0,00	0	0	---
p = 0,33						
Поліморфізм Gln27Glu (с,79C>G) гена β ₂ -AP (n = 223)						
C / C	43	35	1,00	5	7	1,72 (0,50-5,89)
C / G	58	29	0,61 (0,33-1,15)	2	9	5,53 (1,12-27,27)
G / G	15	10	0,82 (0,33-2,05)	3	7	2,87 (0,69-11,91)
p = 0,25						

Продовження табл. 4.32.

1	2	3	4	5	6	7
Поліморфізм Ser49Gly (c,145A>G) гена β_1 -AP (n = 281)						
G / G	85	6	1,00	71	46	9,19 (3,69-22,90)
G / A	29	4	1,98 (0,62-7,52)	30	7	3,31 (1,03-10,66)
A / A	3	0	0,00	0	0	-
p = 0,044						
Поліморфізм Gln27Glu (c,79C>G) гена β_2 -AP (n = 280)						
C / C	43	5	1,00	45	23	4,29 (1,48-12,4)
C / G	58	2	0,29 (0,05-1,57)	43	18	3,53 (1,18-10,52)
G / G	15	3	1,67 (0,35-7,91)	13	12	7,82 (2,29-26,65)
p = 0,48						
Поліморфізм Ser275 гена $\text{GN}\beta_3$ (n= 280)						
C/C	60	5	1,00	57	24	5,04 (1,79-14,13)
C/T	43	4	1,12 (0,28-4,40)	37	28	9,05 (3,19-25,66)
T/T	13	1	0,91 (0,10-8,42)	7	1	1,76 (0,18-17,36)
p = 0,62						

Не виявлено вірогідних асоціацій поліморфізмів генів системи β -адренорецепції із розвитком субклінічного гіпотиреозу у хворих із серцевою недостатністю (табл. 4.33).

Таблиця 4.33

Взаємозв'язок поліморфізмів генів системи β -APi та СКГ у хворих з СН

Модель спадковості	Генотип	Без СКГ	3 СКГ	ВШ (95% ДІ)	p	ІКА	PXB
1	2	3	4	5	6	7	8
Поліморфізм Gly389A гена β ₁ -AP							
Кодомінантна	G/G	102 (54,3%)	9 (50,0%)	1,00	0,85	128,1	0,31
	G/C	69 (36,7%)	8 (44,4%)	1,25 (0,46-3,44)			
	C/C	17 (9,0%)	1 (5,6%)	0,77 (0,09-6,57)			
Домінантна	G/G	102 (54,3%)	9 (50,0%)	1,00	0,75	126,3	
	G/C-C/C	86 (45,7%)	9 (50,0%)	1,17 (0,44-3,11)			
Рецесивна	G/G-G/C	171 (90,0%)	17 (94,4%)	1,00	0,72	126,3	
	C/C	17 (9,0%)	1 (5,6%)	0,69 (0,08-5,65)			
Надмірнодомінантна	G/G-C/C	119 (63,3%)	10 (55,6%)	1,00	0,61	126,2	
	G/C	69 (36,7%)	8 (44,4%)	1,29 (0,48-3,46)			
Лог-адитивна	-	-	-	1,04 (0,48-2,24)	0,92	126,4	
Поліморфізм Ser49Gly гена β ₁ -AP							
Кодомінантна	G/G	136 (71,2%)	14 (77,8%)	1,00	0,71	128,4	1
	A/G	52 (27,2%)	4 (22,2%)	0,72 (0,23-2,32)			
	A/A	3 (1,6%)	0 (0%)	0,00 (0,00-NA)			
Домінантна	G/G	136 (71,2%)	14 (77,8%)	1,00	0,53	126,7	
	A/G-A/A	55 (28,8%)	4 (22,2%)	0,70 (0,22-2,23)			
Рецесивна	G/G-A/G	188 (98,4%)	18 (100%)	1,00	0,53	126,7	
	A/A	3 (1,6%)	0 (0%)	0,00 (0,00-NA)			
Надмірнодомінантна	G/G-A/A	139 (72,8%)	14 (77,8%)	1,00	0,6	126,9	
	A/G	52 (27,2%)	4 (22,2%)	0,74 (0,23-2,36)			
Лог-адитивна	-	-	-	0,68 (0,22-2,10)	0,49	126,7	

Продовження табл. 4.33

1	2	3	4	5	6	7	8
Поліморфізм Gln27Glu гена β_2 -AP							
Кодомінантна	C/C	77 (40,5%)	7 (38,9%)	1.00	0,25	126,1	0,88
	C/G	90 (47,4%)	6 (33,3%)	0,69 (0,22-2,16)			
	G/G	23 (12,1%)	5 (27,8%)	2,11 (0,60-7,40)			
Домінантна	C/C	77 (40,5%)	7 (38,9%)	1,00	0,99	126,9	
	C/G-G/G	113 (59,5%)	11 (61,1%)	0,99 (0,36-2,70)			
Рецесивна	C/C-C/G	167 (87,9%)	13 (72,2%)	1.00	0,12	124,5	
	G/G	23 (12,1%)	5 (27,8%)	2,55 (0,82-7,91)			
Надмірнодомінантна	C/C-G/G	100 (52,6%)	12 (66,7%)	1.00	0,23	125,4	
	C/G	90 (47,4%)	6 (33,3%)	0,54 (0,19-1,54)			
Лог-адитивна	-	-	-	1,35 (0,67-2,70)	0,40	126,2	
Поліморфізм Ser275 гена $\text{GN}\beta_3$							
Кодомінантна	C/C	104 (54,7%)	8 (44,4%)	1,00	0,68	128,1	0,31
	C/T	68 (35,8%)	8 (44,4%)	1,55 (0,55-4,36)			
	T/T	18 (9,5%)	2 (11,1%)	1,56 (0,30-8,09)			
Домінантна	C/C	104 (54,7%)	8 (44,4%)	1,00	0,38	126,1	
	C/T-T/T	86 (45,3%)	10 (55,6%)	1,55 (0,58-4,14)			
Рецесивна	C/C-C/T	172 (90,5%)	8 (44,4%)	1,00	0,38	126,1	
	T/T	18 (9,5%)	2 (11,1%)	1,28 (0,27-6,14)			
Надмірнодомінантна	C/C-T/T	122 (64,2%)	10 (55,6%)	1,00	0,47	126,4	
	C/T	68 (35,8%)	8 (44,4%)	1,44 (0,54-3,85)			
Лог-адитивна	-	-	-	1,34 (0,66-2,71)	0,43	126,3	

Отримані результати дозволяють зробити висновок про те, що генетичні відмінності в шляхах β -адренорецепції можуть бути асоційовані з ризиком СНТ₃ у хворих із СН (ризик зростає при гомозиготному G/G типові поліморфізму Gln27Glu гену β_2 -АР та за наявності генотипу C/T поліморфізму Ser275 гена GN β_3 ; генотип C/G поліморфізму Gln27Glu гену β_2 -АР асоційований зі зниженням ризику розвитку даного синдрому) та особливостями перебігу СН (за наявності СНТ₃, ризик ПГ підвищується при C/G поліморфізмі Gln27Glu гена β_2 -АР).

Виявлено також генетичну асоціацію СНТ₃ із супутньою ТП: ризик даного синдрому зростає у хворих із нетоксичним зобом при гомозиготному (G/G) генотипі Ser49Gly (с,145A>G) поліморфізма гена β_1 -адренорецепторів.

4.3 Поліморфізми генів системи β -адренорецепції та ризик розвитку фібриляції передсердь у хворих з серцевою недостатністю

286 хворих із серцевою недостатністю, у котрих було визначено поліморфізми генів системи β -адренорецепції були розподілені на 2 групи: до першої увійшли 261 (91,3 %) пацієнти, які не мали ФП; до другої – 25 (8,7 %) хворих із вказаним порушенням ритму. Групи хворих не відрізнялися між собою за статтю, віком, частотою діагностування ТП (табл. 4.34).

Таблиця 4.34

Характеристика груп хворих із СН за наявності фібриляції передсердь

Параметри	Групи хворих з СН (n = 286)		p
	Без ФП (n = 261)	З ФП (n = 25)	
Вік, роки	58,0 [54,0 – 67,0]	58,0 [55,0 – 66,5]	0,870
Стать, чоловіки, n (%)	179 (68,6)	21 (84,0)	0,105
ТП, n (%)	139 (53,3)	16 (64,0)	0,304

Встановлено, що генотип G/C поліморфізму Gly389Arg гена β_1 -АР асоційований зі зниженням ризику ФП (ВШ = 0,14 (0,03-0,61), p = 0,004, ко-домінантна модель спадковості) (табл. 4.35).

Таблиця 4.35

Взаємозв'язок поліморфізмів генів системи β -АРі та ризиком розвитку ФП у хворих з СН

Модель спадковості	Генотип	Без ФП	З ФП	ВШ (95% ДІ)	p	ІКА	PXB
1	2	3	4	5	6	7	8
Поліморфізм Gly389A гена β ₁ -AP (n = 280)							
Кодомінантна	G/G	135 (52,7%)	20 (83,3%)	1,00	0,004	160,1	0,22
	G/C	99 (38,7%)	2 (8,3%)	0,14 (0,03-0,61)			
	C/C	22 (8,6%)	2 (8,3%)	0,64 (0,14-2,93)			
Домінантна	G/G	135 (52,7%)	20 (83,3%)	1,00	0,002	160,1	
	G/C-C/C	121 (47,3%)	4 (16,7%)	0,23 (0,08-0,69)			
Рецесивна	G/G-G/C	234 (91,4%)	22 (91,7%)	1,00	1	169,0	
	C/C	22 (8,6%)	2 (8,3%)	1,00 (0,22-4,58)			
Надмірно домі- нантна	G/G-C/C	157 (61,3%)	22 (91,7%)	1,00	0,001	158,5	
	G/C	99 (38,7%)	2 (8,3%)	0,15 (0,03-0,64)			
Лог-адитивна	-	-	-	0,40 (0,17-0,94)	0,019	163,5	
Поліморфізм Ser49Gly гена β ₁ -AP (n = 286)							
Кодомінантна	G/G	193 (74,2%)	18 (72,0%)	1,00	0,77	176,1	0,44
	A/G	64 (24,6%)	7 (28,0%)	1,16 (0,46-2,92)			
	A/A	3 (1,1%)	0 (0%)	0,00 (0,00-NA)			
Домінантна	G/G	193 (74,2%)	18 (72,0%)	1,00	0,82	174,6	
	A/G-A/A	67 (25,8%)	7 (28,0%)	1,12 (0,45-2,79)			
Рецесивна	G/G-A/G	257 (98,8%)	25 (100%)	1,00	0,49	174,2	
	A/A	3 (1,1%)	0 (0%)	0,00 (0,00-NA)			
Надмірно- домінантна	G/G-A/A	196 (75,4%)	18 (72,0%)	1,00	0,73	174,5	
	A/G	64 (24,6%)	7 (28,0%)	1,18 (0,47-2,95)			
Лог-адитивна	-	-	-	1,05 (0,44-2,53)	0,91	174,6	

Продовження табл. 4.35

1	2	3	4	5	6	7	8
Поліморфізм Gln27Glu гена β ₂ -AP (n= 284)							
Кодомінантна	C/C	109 (42,1%)	10 (40%)	1,00	0,98	176,4	0,16
	C/G	110 (42,5%)	11 (44%)	1,10 (0,45-2,69)			
	G/G	40 (15,4%)	4 (16%)	1,09 (0,32-3,69)			
Домінантна	C/C	109 (42,1%)	10 (40%)	1,00	0,83	174,4	
	C/G-G/G	150 (57,9%)	15 (60%)	1,09 (0,47-2,53)			
Рецесивна	C/C-C/G	219 (84,6%)	21 (84%)	1,00	0,94	174,5	
	G/G	40 (15,4%)	4 (16%)	1,04 (0,34-3,20)			
Надмірно-домінантна	C/C-G/G	149 (57,5%)	14 (56%)	1,00	0,88	174,4	
	C/G	110 (42,5%)	11 (44%)	1,07 (0,47-2,45)			
Лог-адитивна	-	-	-	1,07 (0,47-2,45)	0,85	174,4	
Поліморфізм Ser275 гена GNβ ₃ (n= 284)							
Кодомінантна	C/C	134 (51,7%)	15 (60%)	1,00	0,71	175,8	1
	C/T	105 (40,5%)	8 (32%)	0,69 (0,28-1,68)			
	T/T	20 (7,7%)	2 (8%)	0,69 (0,28-1,68)			
Домінантна	C/C	134 (51,7%)	15 (60%)	1,00	0,44	173,9	
	C/T-T/T	125 (48,3%)	10 (40%)	0,72 (0,31-1,66)			
Рецесивна	C/C-C/T	239 (92,3%)	23 (92%)	1,00	0,96	174,5	
	T/T	20 (7,7%)	2 (8,0%)	1,04 (0,23-4,74)			
Надмірно-домінантна	C/C-T/T	154 (59,5%)	17 (68,0%)	1,00	0,41	173,8	
	C/T	105 (40,5%)	8 (32,0%)	0,70 (0,29-1,67)			
Лог-адитивна	-	-	-	0,82 (0,42-1,61)	0,55	174,1	

Дані про зниження ризику фібриляції передсердь у хворих із серцевою недостатністю при генотипі G/C поліморфізму - Gly389A гена β_1 -АР підтверджуються й у надмірно-домінантній (ВШ = 0,15 (0,03-0,64), $p = 0,0012$), у домінантній (ВШ = 0,23 (0,08-0,69), $p = 0,003$) та лог-адитивній (ВШ = 0,40 (0,17-0,94), $p = 0,019$) моделях спадковості.

Для поліморфізму Gly389Arg гена β_1 -АР мало місце відхилення від рівноваги Харді-Вайнберга у групі хворих із фібриляцією передсердь ($p=0,021$) за рахунок браку гетерозигот (8,33% серед хворих із ФП проти 38,7% в групі без ФП) (табл. 4.36).

Таблиця 4.36

Тест рівноваги Харді-Вайнберга (поліморфізм Gly389A гена β_1 -АР)

Групи хворих	Алелі					
	N1-1	N1-2	N2-2	N1	N2	p
Усі хворі (n = 280)	156	100	24	413	149	0,22
Без ФП (n = 256)	136	99	22	371	143	0,53
З ФП (n = 24)	20	2	2	42	6	0,02

У групі хворих із серцевою недостатністю без фібриляції передсердь та у когорті всіх хворих із серцевою недостатністю, відхилення рівноваги Харді-Вайнберга не спостерігалось (див. табл. 4.34). За іншими поліморфізмами, що вивчалися, статистично-значущої різниці не було виявлено.

Отже, генетичні відмінності в шляхах β -адренорецепції можуть бути асоційовані з ризиком розвитку фібриляції передсердь у хворих із серцевою недостатністю. Пацієнти з серцевою недостатністю з генотипом G/C поліморфізму Gly389Arg гена β_1 -АР мають нижчий ризик розвитку фібриляції передсердь (ВШ = 0,14 (0,03-0,61), $p = 0,004$, ко-домінантна модель спадковості). Дані про зниження ризику розвитку фібриляції передсердь у хворих із серцевою недостатністю при генотипі G/C поліморфізму - Gly389A гена β_1 -АР підтверджуються й у надмірно-домінантній (ВШ = 0,15 (0,03-0,64), $p = 0,001$), у домінантній

(ВШ = 0,23 (0,08-0,69), $p = 0,003$) та лог-адитивній (ВШ = 0,40 (0,17-0,94), $p = 0,019$) моделях спадковості.

Таким чином, перебіг серцевої недостатності асоціюється із генетичними відмінностями у шляхах β -адренорецепції, зокрема: алель G поліморфізму Gln27Glu (с.79C>G) гена β_2 -адренорецепторів підвищує ризик комбінованої кінцевої точки (ВШ = 1,76; $p = 0,032$, домінантна модель спадковості); алель A поліморфізму Ser49Gly (с.145A>G) гена β_1 -адренорецепторів знижує ризик систолічної дисфункції лівого шлуночка міокарда (ВШ = 0,52; $p = 0,022$, домінантна модель спадковості) та комбінованої кінцевої точки (ВШ = 0,52; $p = 0,032$, домінантна модель).

Розвиток синдрому низького трийодтироніну у хворих із серцевою недостатністю асоціюється із алельними поліморфізмами генів системи β -адренорецепції: ризик зростає при гомозиготному генотипові G поліморфізму Gln27Glu гена β_2 -адренорецепторів (ВШ = 2,12; $p = 0,041$, рецесивна модель спадковості) та за наявності генотипу C/T поліморфізму Ser275 гена β_3 -субодиниці G-протеїну (ВШ = 1,75, надмірно-домінантна модель спадковості).

Генетичні відмінності в шляхах β -адренорецепції можуть бути асоційовані з ризиком розвитку фібриляції передсердь у хворих із серцевою недостатністю. Пацієнти з серцевою недостатністю з генотипом G/C поліморфізму Gly389Arg гена β_1 -АР мають нижчий ризик розвитку фібриляції передсердь (ВШ = 0,14 (0,03-0,61), $p = 0,004$, ко-домінантна модель спадковості). Дані про зниження ризику розвитку фібриляції передсердь у хворих із серцевою недостатністю при генотипі G/C поліморфізму - Gly389A гена β_1 -АР підтверджуються й у надмірно-домінантній (ВШ = 0,15 (0,03-0,64), $p = 0,001$), у домінантній (ВШ = 0,23 (0,08-0,69), $p = 0,003$) та лог-адитивній (ВШ = 0,40 (0,17-0,94), $p = 0,019$) моделях спадковості.

Результати, наведені в даному розділі, опубліковані в наступних наукових працях автора [31, 32, 33, 34, 37, 38, 42, 48, 49, 55, 60, 376, 377, 378].

РОЗДІЛ 5

ЗВ'ЯЗОК РІВНІВ ЦИТОКІНІВ ІЗ ПЕРЕБІГОМ СЕРЦЕВОЇ НЕДОСТАТНОСТІ У ХВОРИХ ІЗ СУПУТНЬОЮ ТИРЕОЇДНОЮ ПАТОЛОГІЄЮ

5.1 Асоціація перебігу серцевої недостатності з рівнями цитокінів у хворих із тиреоїдною патологією

Проведений аналіз продемонстрував, що хворі з серцевою недостатністю, порівняно з даними у контрольній групі (здорові волонтери), мали вищі рівні ФНП α (на 38,8 %, $p < 0,0001$), ІЛ-6 (на 116,4 %, $p < 0,0001$) та нижчу концентрацію ІЛ-4 (на 27,3 %, $p < 0,0001$), а також вище співвідношення ІЛ-1 β /ІЛ-4 (на 37,9 %, $p < 0,0001$) (табл. 5.1).

Таблиця 5.1

Сироваткові рівні цитокінів у хворих із серцевою недостатністю

Параметр	Групи		p
	контрольна (n = 38)	хворі з СН (n = 381)	
ФНП α , пг/мл	1,96 [1,57 – 2,27]	2,72 [2,10 – 3,33]	< 0,0001
ІЛ-1 β , пг/мл	2,13 [1,99 – 2,43]	2,35 [1,73 – 3,13]	> 0,05
ІЛ-4, пг/мл	1,32 [0,99 – 1,70]	0,96 [0,78 – 1,35]	< 0,0001
ІЛ-1 β / ІЛ-4, УО	1,75 [1,39 – 2,24]	2,25 [1,64 – 3,36]	< 0,0001
ІЛ-6, пг/мл	2,13 [1,40 – 6,42]	4,61 [2,81 – 8,69]	< 0,0001

Подальший аналіз порівняння груп хворих із СН з різною супутньою тиреоїдною патологією поміж собою (з використанням методу Крускала-Уоллеса) продемонстрував, що дані групи пацієнтів не відрізнялися поміж собою за рівнями цитокінів у крові (табл. 5.2). За одним винятком: хворі з серцевою недостатністю із супутнім нетоксичним зобом мали вищий рівень ІЛ-6, порівняно з хворими без ТП (на 44,1 %, $p < 0,05$).

Таблиця 5.2

Сироваткові рівні цитокінів у хворих із серцевою недостатністю

Показник, одиниці вимірювання	Контрольна група (n = 38)	Групи хворих з СН (n = 381)				p
		Без ТП (n = 163)	з НЗ (n = 92)	з АІТ без ЛТ (n = 17)	з АІТ з ЛТ (n = 109)	
ФНП α , пг/мл	1,96 [1,57–2,27]	2,89 [2,15–3,48]#	2,63 [2,02 – 3,21]#	2,42 [1,97–2,98]#	2,80 [2,14–3,18]#	>0,05
ІЛ-1 β , пг/мл	2,13 [1,99 – 2,43]	2,42 [1,70–3,16]	2,27 [1,76 – 3,26]	2,05 [1,63–3,61]	2,47 [1,72–3,11]	>0,05
ІЛ-4, пг/мл	1,32 [0,99 – 1,70]	0,96 [0,83–1,45]#	0,92 [0,79 – 1,23]#	0,86 [0,76–1,30]#	1,02 [0,75–1,35]#	>0,05
ІЛ-1 β /ІЛ-4, УО	1,75 [1,39 – 2,24]	2,19 [1,56–3,38]#	2,25 [1,74 – 3,19]#	1,88 [1,63–3,90]#	2,39 [1,68–3,31]#	>0,05
ІЛ-6, пг/мл	2,13 [1,40 – 6,42]	4,24 [2,56–7,92]#	6,11 [3,51 – 10,18]*#	5,37 [3,35–10,87]#	4,52 [2,96–7,73]#	< 0,05

Примітки: * - вірогідність різниці по відношенню до групи хворих із СН без супутньої тиреоїдної патології.

- вірогідність різниці по відношенню до групи контролю.

Група хворих із нетоксичним зобом вірогідно не відрізнялася за ІЛ-6 від групи пацієнтів з автоімунним тироїдитом (див. табл. 5.2).

Порівнюючи окремо кожну групу хворих із серцевою недостатністю, встановлено, що у кожній з них концентрації ФНПа, перевищували таку у контрольній групі (на 47,4 % у пацієнтів із СН без ТП, $p = 0,0001$; на 34,2 % у хворих з СН з супутнім НЗ, $p = 0,0001$; на 37,2 % у хворих з АІТ, що не отримували левотироксин, $p = 0,035$; та на 42,9 % у пацієнтів з АІТ, що лікувалися ЛТ, $p = 0,0001$).

За рівнем ІЛ-1 β пацієнти з різною тиреоїдною патологією не відрізнялися ні між собою ні від групи контролю.

Порівнюючи кожну групу хворих із серцевою недостатністю, встановлено, що у кожній з них концентрації ІЛ-4 була нижчою за таку у групі контролю (на 48,8 % у пацієнтів із СН без ТП, $p = 0,003$; на 30,3 % у хворих із СН з супутнім НЗ, $p = 0,0001$; на 34,8 % у хворих з АІТ, що не отримували ЛТ, $p = 0,023$; та на 29,4 % у пацієнтів з АІТ, що лікувалися ЛТ, $p = 0,002$).

Співвідношення ІЛ-1 β /ІЛ-4 було вищим у кожній з груп хворих із СН, порівняно зі значення у групі контролю (на 25,1 % у пацієнтів із СН без ТП, $p = 0,002$; на 28,6 % у хворих із СН з супутнім НЗ, $p = 0,0001$; на 7,4 % у хворих з АІТ, що не отримували ЛТ, $p = 0,041$; та на 36,6 % у пацієнтів з АІТ, що лікувалися ЛТ, $p = 0,0001$).

Рівень ІЛ-6 був вищим у кожній із груп хворих із СН, порівняно з контрольним значенням (на 99,01 % у пацієнтів із СН без ТП, $p = 0,001$; на 186,9 % у хворих із СН із супутнім НЗ, $p = 0,0001$; на 152,1 % у хворих із АІТ, що не отримували ЛТ, $p = 0,004$; та на 112,2 % у пацієнтів з АІТ, що лікувалися ЛТ, $p = 0,0001$).

Група хворих із СН, що мали супутню тиреоїдну патологію не відрізнялися за рівнями цитокінів від пацієнтів із СН без вказаної коморбідності (табл. 5.3). Пацієнти з СН та з СНТ₃ мали тенденцію до нижчих рівнів ФНПа (на 15,3 %, $p = 0,06$) та ІЛ-4 (на 5,2 %, $p = 0,08$), порівняно з хворими без СНТ₃. Після вилучення підгрупи хворих на СН без ТП зі статистичного аналізу, було встановлено, що хворі на СН у поєднанні з СНТ₃ та ТП мають вірогідно нижчі рівні ІЛ-1 β

(на 21,9 %, $p = 0,03$) та ІЛ-4 (на 11,5 %, $p = 0,04$).

Таблиця 5.3

Сироваткові рівні цитокінів у хворих із серцевою недостатністю

Параметр	Групи хворих з СН (n = 354)		p
	Без ТП (n = 149)	З ТП (n = 205)	
ФНП α , пг/мл	2,89 [2,15 – 3,48]	2,69 [2,07 – 3,17]	0,13
ІЛ-1 β , пг/мл	2,42 [1,70 – 3,16]	2,31 [1,73 – 3,13]	0,94
ІЛ-4, пг/мл	0,96 [0,83 – 1,45]	0,96 [0,76 – 1,32]	0,27
ІЛ-1 β / ІЛ-4, УО	2,19 [1,56 – 3,38]	2,29 [1,71 – 3,32]	0,34
ІЛ-6, пг/мл	4,24 [2,56 – 7,92]	4,82 [3,22 – 8,72]	0,10
	Групи хворих з СН (n = 354)		
	Без СНТ ₃ (n = 263)	З СНТ ₃ (n = 91)	
ФНП α , пг/мл	2,81 [2,10 – 3,37]	2,48 [1,99 – 3,13]	0,06
ІЛ-1 β , пг/мл	2,42 [1,73 – 3,23]	2,24 [1,64 – 2,69]	0,10
ІЛ-4, пг/мл	0,97 [0,80 – 1,41]	0,92 [0,74 – 1,28]	0,08
ІЛ-1 β / ІЛ-4, УО	2,25 [1,64 – 3,30]	2,25 [1,65 – 3,45]	0,82
ІЛ-6, пг/мл	4,60 [2,70 – 8,72]	4,59 [3,00 – 7,89]	0,66
	Групи хворих з СН та ТП (n = 205)		
	Без СНТ ₃ (n = 125)	З СНТ ₃ (n = 80)	
ФНП α , пг/мл	2,74 [2,10 – 3,21]	2,45 [1,91 – 3,09]	0,10
ІЛ-1 β , пг/мл	2,56 [1,78 – 3,23]	2,00 [1,62 – 2,68]	0,03
ІЛ-4, пг/мл	1,04 [0,79 – 1,41]	0,92 [0,74 – 1,20]	0,04
ІЛ-1 β / ІЛ-4, УО	2,33 [1,74 – 3,19]	2,27 [1,66 – 3,45]	0,97
ІЛ-6, пг/мл	5,36 [3,33 – 9,59]	4,50 [3,00 – 7,84]	0,16

Подальший статистичний аналіз продемонстрував, що хворі СН з субклінічним гіпотиреозом не мають вірогідної різниці за рівнями цитокінів.

Також не вдалося встановити вірогідної різниці за рівнями ІЛ у групах

хворих, що мали сприятливий та не сприятливий перебіг СН протягом двох років (табл. 5.4).

Таблиця 5.4

Рівень ІЛ та перебіг СН протягом двох років (усі хворі)

Параметри	Перебіг		р
	Без ПГ (n = 244)	З ПГ (n = 110)	
ФНП α , пг/мл	2,71 [2,10 – 3,33]	2,74 [2,02 – 3,44]	0,75
ІЛ-1 β , пг/мл	2,39 [1,73 – 3,18]	2,28 [1,68 – 3,04]	0,54
ІЛ-4, пг/мл	0,96 [0,81 – 1,33]	0,93 [0,74 – 1,35]	0,28
ІЛ-1 β / ІЛ-4, УО	2,24 [1,61 – 3,11]	2,40 [1,68 – 3,57]	0,34
ІЛ-6, пг/мл	4,40 [2,71 – 8,54]	4,72 [3,16 – 8,78]	0,43
	Перебіг		р
	Без летального виходу (n = 332)	З летальністю протягом 2 років (n = 22)	
ФНП α , пг/мл	2,71 [2,07 – 3,32]	2,88 [2,55 – 3,46]	0,24
ІЛ-1 β , пг/мл	2,31 [1,68 – 3,13]	2,58 [1,96 – 3,97]	0,13
ІЛ-4, пг/мл	0,95 [0,78 – 1,33]	1,06 [0,85 – 1,44]	0,31
ІЛ-1 β / ІЛ-4, УО	2,25 [2,63 – 3,33]	2,27 [1,84 – 3,92]	0,41
ІЛ-6, пг/мл	4,61 [2,81 – 8,69]	4,44 [2,59 – 8,15]	0,79
	Перебіг		р
	Без ККТ (n = 229)	З ККТ (n = 124)	
ФНП α , пг/мл	2,69 [2,09 – 3,27]	2,76 [2,06 – 3,44]	0,84
ІЛ-1 β , пг/мл	2,39 [1,70 – 3,17]	2,31 [1,73 – 3,09]	0,80
ІЛ-4, пг/мл	0,96 [0,81 – 1,33]	0,93 [0,74 – 1,35]	0,30
ІЛ-1 β / ІЛ-4, УО	2,24 [1,60 – 3,09]	2,34 [1,69 – 3,57]	0,24
ІЛ-6, пг/мл	4,56 [2,71 – 8,50]	4,63 [2,96 – 8,84]	0,47

Поряд із цим, хворі без ТП, що вмерли протягом періоду спостереження мали вищий рівень ФНП α (на 29,2 %, $p = 0,01$), а пацієнти з досягненням ККТ мали тенденцію до збільшення вмісту ІЛ-1 β (на 16,6 %, $p = 0,045$) (табл. 5.5).

Таблиця 5.5

Рівень ІЛ та перебіг СН протягом двох років (хворі без ТП)

Параметри	Перебіг		p
	Без ПГ (n = 123)	З ПГ (n = 26)	
ФНП α , пг/мл	3,11 [2,58 – 3,49]	2,99 [1,38 – 3,70]	0,69
ІЛ-1 β , пг/мл	2,89 [2,06 – 3,47]	1,97 [1,73 – 2,86]	0,13
ІЛ-4, пг/мл	0,97 [0,91 – 1,74]	1,59 [1,28 – 1,80]	0,16
ІЛ-1 β / ІЛ-4, УО	2,25 [1,62 – 3,84]	1,61 [1,03 – 2,06]	0,90
ІЛ-6, пг/мл	7,09 [4,46 – 14,02]	3,40 [2,20 – 6,57]	0,63
	Перебіг		
	Без летального виходу (n = 141)	З летальністю протягом 2 років (n = 8)	
ФНП α , пг/мл	2,74 [2,07 – 3,42]	3,54 [3,44 – 4,53]	0,01
ІЛ-1 β , пг/мл	2,42 [1,68 – 3,13]	2,51 [1,97 – 6,53]	0,30
ІЛ-4, пг/мл	0,96 [0,81 – 1,45]	1,03 [0,91 – 1,44]	0,51
ІЛ-1 β / ІЛ-4, УО	2,19 [1,53 – 3,37]	2,20 [1,88 – 7,16]	0,40
ІЛ-6, пг/мл	4,04 [2,40 – 6,89]	8,59 [3,78 – 18,02]	0,08
	Перебіг		
	Без ККТ (n = 115)	З ККТ (n = 34)	
ФНП α , пг/мл	2,66 [2,02 – 3,40]	3,17 [2,45 – 3,69]	0,07
ІЛ-1 β , пг/мл	2,28 [1,62 – 3,13]	2,66 [1,97 – 3,28]	0,045
ІЛ-4, пг/мл	0,93 [0,80 – 1,35]	1,19 [0,88 – 1,56]	0,11
ІЛ-1 β / ІЛ-4, УО	2,19 [1,51 – 3,16]	2,20 [1,60 – 3,70]	0,57
ІЛ-6, пг/мл	3,83 [2,55 – 6,57]	4,91 [2,57 – 13,39]	0,17

У пацієнтів із СН та з ТП, котрі мали повторну госпіталізацію протягом двох років, рівень ІЛ-4 був вірогідно нижчим (на 14,4 %, $p = 0,04$), порівнюючи до такого у хворих зі сприятливим перебігом СН (табл. 5.6). Подібна закономірність була знайдена й у хворих, котрі мали ККТ (на 14,4 %, $p = 0,02$).

Таблиця 5.6

Рівень ІЛ та перебіг СН протягом двох років (хворі з ТП)

Параметри	Перебіг		p
	Без ПГ (n = 121)	3 ПГ (n = 84)	
ФНП α , пг/мл	2,69 [2,09 – 3,15]	2,76 [2,00 – 3,23]	0,75
ІЛ-1 β , пг/мл	2,56 [1,82 – 3,18]	2,00 [1,62 – 2,96]	0,07
ІЛ-4, пг/мл	1,04 [0,80 – 1,33]	0,89 [0,72 – 1,26]	0,04
ІЛ-1 β / ІЛ-4, УО	2,27 [1,71 – 3,08]	2,40 [1,70 – 3,57]	0,41
ІЛ-6, пг/мл	5,17 [3,04 – 8,75]	4,72 [3,46 – 8,50]	0,67
	Перебіг		p
	Без летального виходу (n = 191)	3 летальністю протягом 2 років (n = 14)	
ФНП α , пг/мл	2,69 [2,06 – 3,19]	2,69 [2,20 – 2,91]	0,60
ІЛ-1 β , пг/мл	2,31 [1,73 – 3,13]	2,58 [1,93 – 3,92]	0,29
ІЛ-4, пг/мл	0,94 [0,76 – 1,30]	1,12 [0,74 – 1,43]	0,43
ІЛ-1 β / ІЛ-4, УО	2,29 [1,70 – 3,27]	2,32 [1,73 – 3,87]	0,72
ІЛ-6, пг/мл	5,02 [3,37 – 8,96]	3,56 [2,02 – 6,30]	0,06
	Перебіг		p
	Без ККТ (n = 114)	3 ККТ (n = 91)	
ФНП α , пг/мл	2,71 [2,12 – 3,17]	2,65 [2,00 – 3,17]	0,43
ІЛ-1 β , пг/мл	2,60 [2,79 – 3,21]	2,00 [1,64 – 2,96]	0,08
ІЛ-4, пг/мл	1,04 [0,81 – 1,33]	0,89 [0,72 – 1,28]	0,02
ІЛ-1 β / ІЛ-4, УО	2,26 [1,72 – 3,08]	2,36 [1,69 – 3,57]	0,41
ІЛ-6, пг/мл	5,33 [3,18 – 9,12]	4,59 [3,24 – 7,91]	0,45

Статистичний аналіз не виявив значущих відмінностей у рівнях ІЛ між групами хворих з та без СКГ при ТП та без нього (табл. 5.7).

Таблиця 5.7

Сироваткові рівні ІЛ у хворих з СН з та без СКГ

Параметр	Групи хворих з СН (n = 246)		p
	Без СКГ (n = 225)	З СКГ (n = 21)	
ФНП α , пг/мл	2,82 [2,13 – 3,43]	2,66 [2,13 – 3,10]	0,46
ІЛ-1 β , пг/мл	2,40 [1,73 – 3,32]	2,49 [1,75 – 3,14]	0,87
ІЛ-4, пг/мл	0,96 [0,81 – 1,38]	1,07 [0,76 – 1,31]	0,65
ІЛ-1 β / ІЛ-4, УО	2,24 [1,64 – 3,30]	2,33 [1,72 – 3,56]	0,89
ІЛ-6, пг/мл	4,37 [2,66 – 8,17]	5,37 [3,25 – 10,88]	0,44
	Групи хворих з СН з ТП (n = 119)		
	Без СКГ (n = 100)	З СКГ (n = 19)	
ФНП α , пг/мл	2,80 [2,12 – 3,29]	2,66 [2,10 – 3,07]	0,35
ІЛ-1 β , пг/мл	2,64 [1,77 – 3,25]	2,49 [1,86 – 3,16]	0,84
ІЛ-4, пг/мл	0,96 [0,80 – 1,39]	1,07 [0,76 – 1,30]	0,59
ІЛ-1 β / ІЛ-4, УО	2,36 [1,79 – 3,11]	2,43 [1,73 – 3,67]	0,83
ІЛ-6, пг/мл	5,21 [3,40 – 8,77]	5,37 [3,20 – 12,16]	0,93

Таким чином, отримані результати дозволяють зробити висновок про те, що рівні цитокінів можуть бути асоційовані з перебігом серцевої недостатності у хворих із супутньою тиреоїдною патологією. Пацієнти з вищевказаною коморбідністю у поєднанні із синромом низького трийодтироніну мають вірогідно нижчі рівні ІЛ-1 β та ІЛ-4. При серцевій недостатності у поєднанні з тиреоїдною патологією у хворих, що мали повторну госпіталізацію чи комбіновану кінцеву точку рівень ІЛ-4 є вірогідно нижчим, порівнюючи до такого при сприятливому перебігу патології.

Хворі без супутньої тиреоїдної патології, що вмерли протягом періоду спостереження мали вищий рівень фактору некрозу пухлин- α , а пацієнти з досяг-

ненням комбінованої кінцевої точки, мали тенденцію до збільшення вмісту ІЛ-1 β ($p = 0,05$).

5.2 Асоціація поліморфізмів генів системи β -адренорецепції та рівнів цитокінів у хворих із серцевою недостатністю та супутньою тиреоїдною патологією

З метою дослідження асоціацій рівнів цитокінів із поліморфізмами генів системи β -адренорецепції, усі хворі з серцевою недостатністю були розподілені на групи, в залежності від того, чи перевищували медіанні рівні концентрації цитокінів у контрольній групі (див. табл. 5.1).

Аналіз даних за допомогою on-line програми SNPStats продемонстрував, що у хворих із серцевою недостатністю, С-алель поліморфізму Gly389A гена β_1 -адренорецепторів асоційована зі зниженням ризику підвищення сироваткового рівня ФНП- $\alpha > 1,96$ пг/мл (ВШ = 0,48 (0,25-0,93), $p = 0,028$ - домінантна модель спадковості; ВШ = 0,62 (0,39-0,99), $p = 0,046$ – лог-адитивна модель спадковості) (табл. 5.8). Рівень ІЛ-1 β зростає $> 2,13$ пг/мл у хворих із серцевою недостатністю з А-алелю поліморфізму Ser49Gly гена β_1 -АР (ВШ = 1,82 (1,01-3,27), $p = 0,042$ – домінантна модель спадковості).

Гетерозиготні (за А/Г – поліморфізмом Ser49Gly гена β_1 -АР) хворі з серцевою недостатністю мають зниження ризику зростання рівня ІЛ-6 $> 2,13$ пг/мл (ВШ = 0,44 (0,21-0,93), $p = 0,035$ – надмірно-домінантна модель спадковості).

Не виявлено статистично-значущих асоціацій за іншими поліморфізмами та іншими цитокінами.

Було проведено аналіз асоціації ризику збільшення рівнів цитокінів із генотипом системи β -АРі при супутній тиреоїдній патології у хворих із серцевою недостатністю.

Таблиця 5.8

Асоціація рівнів ІЛ та поліморфізми генів системи β -АРі у хворих з СН

Модель спадковості	Генотип	Рівень ФНП-α, пг/мл		ВШ (95% ДІ)	p	ІКА	РХВ
		≤ 1,96 (n = 46)	> 1,96 (n = 225)				
Поліморфізм Gly389A гена β ₁ -АР (n = 271)							
Кодомінантна	G/G	19 (41,3%)	129 (57,3%)	1,00	0,09	246,1	0,22
	G/C	21 (45,6%)	78 (34,7%)	0,48 (0,24-0,98)			
	C/C	6 (13%)	18 (8%)	0,47 (0,16-1,36)			
Домінантна	G/G	19 (41,3%)	129 (57,3%)	1,00	0,028	244,2	
	G/C-C/C	27 (58,7%)	96 (42,7%)	0,48 (0,25-0,93)			
Рецесивна	G/G-G/C	40 (87%)	207 (92%)	1,00	0,4	248,3	
	C/C	6 (13%)	18 (8%)	0,64 (0,23-1,76)			
Надмірnodомінантна	G/G-C/C	25 (54,4%)	147 (65,3%)	1,00	0,081	246,0	
	G/C	21 (45,6%)	78 (34,7%)	0,55 (0,29-1,07)			
Лог-адитивна	-	-	-	0,62 (0,39-0,99)	0,046	245,0	
Модель спадковості	Генотип	Рівень ІЛ-1β, пг/мл		ВШ (95% ДІ)	p	ІКА	РХВ
		≤ 2,13 (n = 108)	> 2,13 (n = 168)				
Поліморфізм Ser49Gly гена β ₁ -АР (n = 276)							
Кодомінантна	G/G	87 (80,6%)	118 (70,2%)	1,00	0,13	369	0,44
	A/G	20 (18,5%)	48 (28,6%)	1,81 (0,99-3,29)			
	A/A	1 (0,9%)	2 (1,2%)	2,08 (0,18-24,70)			
Домінантна	G/G	87 (80,6%)	118 (70,2%)	1,00	0,042	367	
	A/G-A/A	21 (19,4%)	50 (29,8%)	1,82 (1,01-3,27)			
Рецесивна	G/G-A/G	107 (99,1%)	166 (98,8%)	1,00	0,63	370,9	
	A/A	1 (0,9%)	2 (1,2%)	1,81 (0,15-21,37)			
Надмірnodомінантна	G/G-A/A	88 (81,5%)	120 (71,4%)	1,00	0,052	367,3	
	A/G	20 (18,5%)	48 (28,6%)	1,79 (0,98-3,25)			
Лог-адитивна	-	-	-	1,74 (1,00-3,03)	0,044	367,1	

Продовження табл. 5.8

1	2	3	4	5	6	7	8
Модель спадковості	Генотип	Рівень ІЛ-6, пг/мл		ВШ (95% ДІ)	p	ІКА	РХВ
		≤ 2,13 (n = 36)	> 2,13 (n = 240)				
Поліморфізм Ser49Gly гена β ₁ -АР (n = 276)							
Кодомінантна	G/G	22 (61,1%)	183 (76,2%)	1,00	0,067	215,3	0,44
	A/G	14 (38,9%)	54 (22,5%)	0,45 (0,21-0,95)			
	A/A	0 (0%)	3 (1,2%)	NA (0,00-NA)			
Домінантна	G/G	22 (61,1%)	183 (76,2%)	1,00	0,062	215,2	
	A/G-A/A	14 (38,9%)	57 (23,8%)	0,49 (0,23-1,02)			
Рецесивна	G/G-A/G	36 (100%)	237 (98,8%)	1,00	0,27	217,5	
	A/A	0 (0%)	3 (1,2%)	NA (0,00-NA)			
Надмірнодомінантна	G/G-A/A	22 (61,1%)	186 (77,5%)	1,00	0,035	214,3	
	A/G	14 (38,9%)	54 (22,5%)	0,44 (0,21-0,93)			
Лог-адитивна	-	-	-	0,58 (0,30-1,15)	0,13	216,4	

Встановлено, що у хворих із серцевою недостатністю на фоні супутньої тиреоїдної патології, за наявності гетерозиготного генотипу поліморфізму Ser49Gly (с,145A>G) гена β_1 -АР зростає ризик підвищення рівня ФНП- α (ВШ = 4,55 (1,27-16,34), $p = 0,028$) (табл. 5.9).

Ризик збільшення рівня ІЛ-6 зростає у гомозиготних (С / С) хворих за поліморфізмом Ser275 гена GN β_3 за наявності тиреоїдної патології (ВШ = 5,86 (1,81-19,0), $p = 0,003$).

За іншими поліморфізмами, що вивчалися, статистично-значущих асоціацій не виявлено.

Отримані результати дозволяють зробити висновок про те, що рівні ІЛ у крові хворих з СН можуть бути асоційовані з генетичними відмінностями в шляхах β -адренорецепції.

Таблиця 5.9

Асоціація частоти підвищення цитокінів з поліморфізмами генів β -адренорецепції у хворих із серцевою недостатністю та з супутньою тиреоїдною патологією

ФНП α та поліморфізм Ser49Gly (с,145A>G) гена β_1 -АР (n = 276)				
Поліморфізм	Групи хворих з СН	Рівень ФНП- α , пг/мл		ВШ
		$\leq 1,96$ (n = 46)	$> 1,96$ (n = 230)	
1	2	3	4	5
G / G	Без ТП	11	76	1,00
	З ТП	18	100	0,71 (0,31–1,62)
G / A	Без ТП	12	20	1,00
	З ТП	4	32	4,55 (1,27–16,34)
A / A	Без ТП	1	2	1,00
	З ТП	0	0	---
$p = 0,028$				

Продовження табл. 5.9.

1	2	3	4	5
ІЛ-6 та поліморфізм Ser275 гена $GN\beta_3$ (n = 276)				
Поліморфізм	Групи хворих з СН	Рівень ІЛ-6, пг/мл		ВШ
		$\leq 2,13$ (n = 46)	$> 2,13$ (n = 230)	
С / С	Без ТП	14	47	1,00
	З ТП	4	78	5,86 (1,81–19,01)
С / Т	Без ТП	4	42	1,00
	З ТП	10	54	0,50 (0,14–1,72)
Т / Т	Без ТП	2	12	1,00
	З ТП	2	6	0,42 (0,05–3,89)
p = 0,003				

Ризик підвищення рівнів ФНП- α та ІЛ-1 β зростає за наявності ТП у хворих з СН і гетерозиготного генотипу поліморфізму Ser49Gly (с,145A>G) гена β_1 -АР та гомозиготного (С / С) поліморфізму Ser275 гена $GN\beta_3$, відповідно.

Таким чином, хворі з серцевою недостатністю мають вірогідно вищі рівні ФНП α (на 38,8 %), ІЛ-6 (на 116,4 %) та нижчу концентрацію ІЛ-4 (на 27,3 %), підвищене співвідношення ІЛ-1 β /ІЛ-4 (на 37,9 %), порівняно з контрольною групою. Пацієнти з летальним завершенням захворювання, на відміну від тих хто вижив протягом двох років, мали збільшений рівень ФНП α (на 29,2 %). У хворих із серцевою недостатністю з тиреоїдною патологією, котрі мали повторну госпіталізацію, зареєстровано вірогідно нижчий рівень ІЛ-4 (на 14,4 %), порівняно з таким за умов сприятливого перебігу серцевої недостатності.

Концентрації цитокінів крові хворих із серцевою недостатністю асоціюються із поліморфізмами генів системи β -адренорецепції: С-алель поліморфізму Gly389А гена β_1 -адренорецепторів призводить до зниження ризику підвищення ФНП α (ВШ = 0,48, домінантна модель); ІЛ-1 β зростає за наявності А-алелі полі-

морфізму Ser49Gly даного гена (ВШ = 1,82, домінантна модель). У хворих із серцевою недостатністю та супутньою тиреоїдною патологією ризик приросту ІЛ-6 збільшується у гомозиготних (С) хворих за поліморфізмом Ser275 гена β_3 -субодиниці G-протеїну (ВШ = 5,86).

Результати, наведені в даному розділі, опубліковані в наступних наукових працях автора [57, 58].

РОЗДІЛ 6

ОСОБЛИВОСТІ ЗАСТОСУВАННЯ БІСОПРОЛОЛУ У ХВОРИХ ІЗ СЕРЦЕВОЮ НЕДОСТАТНІСТЮ ТА З СУПУТНЬОЮ ТИРЕОЇДНОЮ ПАТОЛОГІЄЮ

6.1 Вплив бісопрололу на перебіг серцевої недостатності у хворих із супутньою тиреоїдною патологією

Хворі з серцевою недостатністю без супутньої тиреоїдної патології не відрізнялися від групи пацієнтів із вказаною коморбідністю за частотою прийому бісопрололу (71,3 %, проти 76,4 %, відповідно; $\chi^2 = 0,977$, $p = 0,323$). Не виявлено вірогідного впливу застосування зазначеного препарату на перебіг серцевої недостатності, як у всіх хворих, так і у групі пацієнтів із супутньою тиреоїдною патологією та у групі без коморбідності (табл. 6.1).

Таблиця 6.1

Вплив β -АБ (бісопрололу) на перебіг серцевої недостатності

Параметри	Хворі з СН (n = 381)		χ^2 ; p
	Без β -АБ (n = 80)	З β -АБ (n = 301)	
1	2	3	4
ПГ, n (%)	29 (28,8)	92 (30,6)	0,099; 0,753
Смертність, n (%)	7 (8,8)	17 (5,6)	1,030; 0,310
ККТ, n (%)	29 (36,3)	103 (34,2)	0,115; 0,734
	Хворі з СН без ТП (n = 163)		
	Без β -АБ (n = 26)	З β -АБ (n = 137)	
ПГ, n (%)	5 (80,8)	115 (83,9)	0,159; 0,690
Смертність, n (%)	2 (7,7)	7 (5,1)	0,279; 0,597
ККТ, n (%)	7 (26,9)	29 (21,2)	0,421; 0,517

Продовження табл. 6.1

1	2	3	4
	Хворі з СН з ТП (n = 218)		
	Без β -АБ (n = 54)	3 β -АБ (n = 164)	
ПГ, n (%)	18 (33,3)	70 (42,7)	1,475; 0,225
Смертність, n (%)	5 (9,3)	10 (6,1)	0,634; 0,426
ККТ, n (%)	22 (40,7)	74 (45,1)	0,316; 0,574

Проведений пробіт-регресійний аналіз теж не продемонстрував залежності ймовірності повторної госпіталізації від дози бісопрололу у хворих із серцевою недостатністю (n = 381) (рис. 6.1 та табл. 6.2).

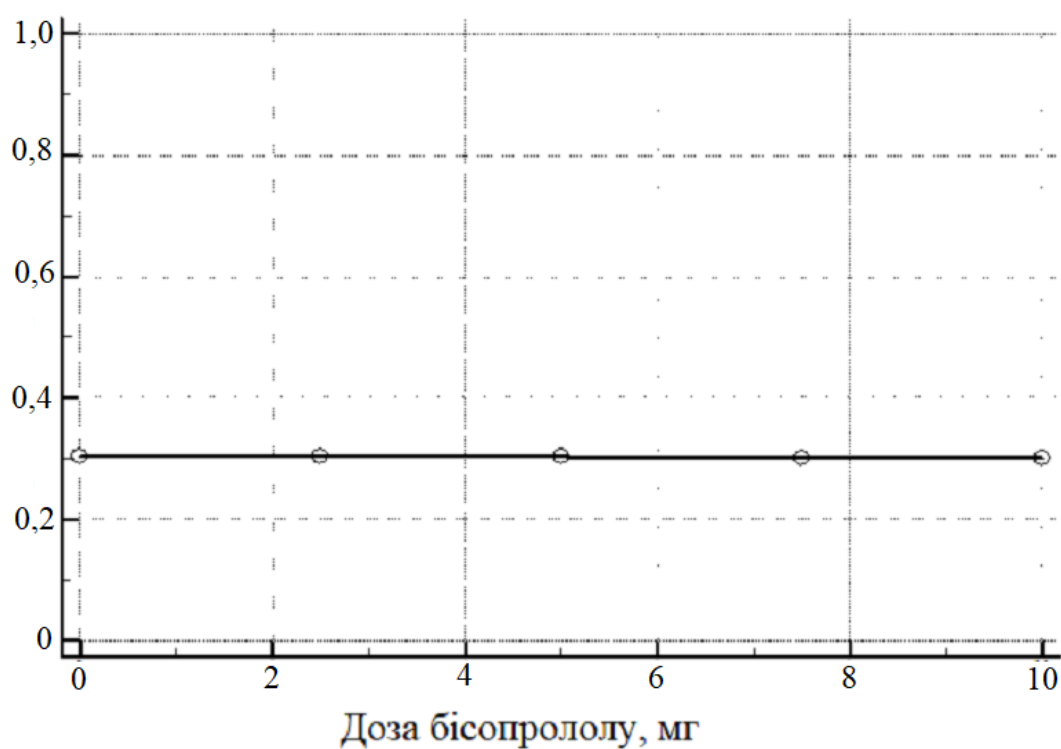


Рис. 6.1. Графік залежності ймовірності повторної госпіталізації хворих із серцевою недостатністю від дози бісопрололу.

Таблиця 6.2

Дані пробіт-регресійного аналізу залежності ймовірності повторної госпіталізації хворих із серцевою недостатністю від дози бісопрололу

Показник, одиниці вимірювання	Значення
Об'єм вибірки, n	381
Коефіцієнт логарифмічної правдоподібності нульовий моделі повторної госпіталізації	466,66
Коефіцієнт логарифмічної правдоподібності повної моделі повторної госпіталізації	466,66
χ^2	0,003
p	0,957
R^2 (Koks & Snell)	0,000008
R^2 (Nagelkerk)	0,00001
β -коефіцієнт, $M \pm m$	-0,0009 $\pm$ 0,02
Коефіцієнт Вальда	00,003

У подальшому хворі, що мали синдром низького трийодтироніну були тимчасово вилучені з аналізу.

Пробіт-регресійний аналіз продемонстрував зворотну ($\beta = -0,10 \pm 0,03$) залежність імовірності повторної госпіталізації з приводу декомпенсації серцевої недостатності хворих на ішемічну хворобу серця (без зазначеного синдрому) від дози бісопрололу ($\chi^2 = 14,63$; $p = 0,0001$) (рис. 6.2 та табл. 6.3).

Так при дозі бісопрололу 1,67 (-0,33 – 3,66) мг імовірність повторної госпіталізації, з приводу декомпенсації серцевої недостатності протягом 24 міс. у хворих цієї категорії, складає 0,2, тоді як при дозі 6,13 (4,14 – 8,13) мг, даний показник дорівнює 0,1; при дозі 9,83 (7,81 – 11,84) мг ймовірність може знижуватися до 0,05 (табл. 6.4).

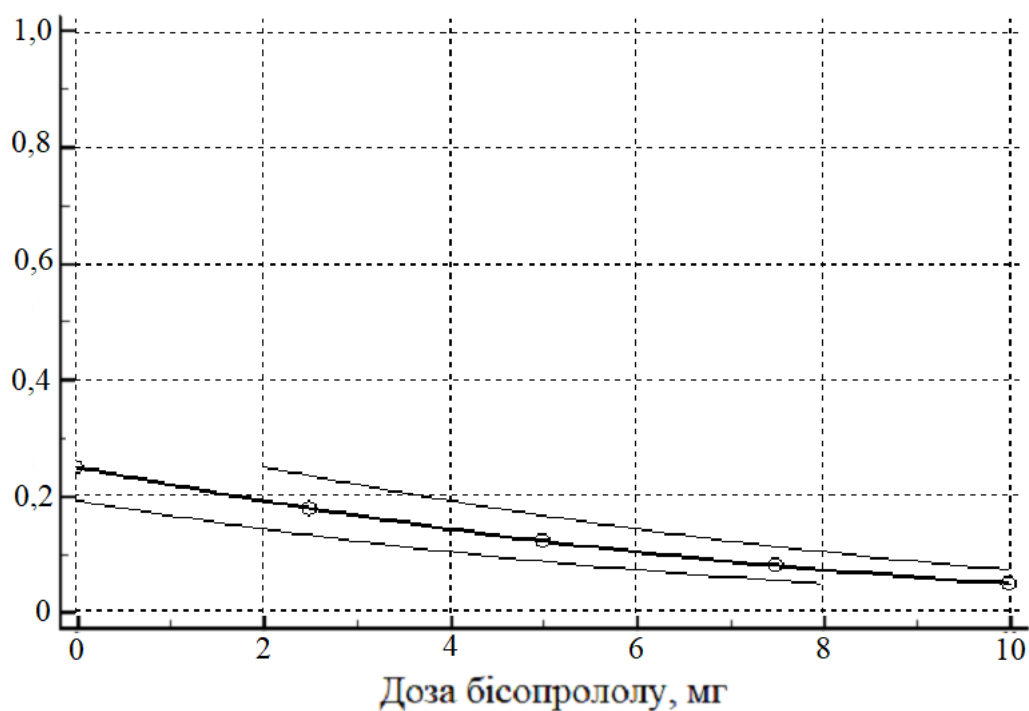


Рис. 6.2. Графік залежності ймовірності повторної госпіталізації від дози бісопрололу у хворих із серцевою недостатністю (без СНТ₃).

Таблиця 6.3

Дані пробіт-регресійного аналізу залежності ймовірності ПГ від дози бісопрололу у хворих із СН (без СНТ₃)

Показник, одиниці вимірювання	Значення
Об'єм вибірки, n	279
Коефіцієнт логарифмічної правдоподібності нульовий моделі повторної госпіталізації	210,72
Коефіцієнт логарифмічної правдоподібності повної моделі повторної госпіталізації	196,09
χ^2	14,63
p	0,0001
$R^2_{(Koks \& Snell)}$	0,051
$R^2_{(Nagelkerk)}$	0,096
β -коефіцієнт, $M \pm m$	-0,10 $\pm$ 0,03
Коефіцієнт Вальда	13,55

Таблиця 6.4

Залежність імовірності повторної госпіталізації від дози бісопрололу
у хворих із серцевою недостатністю
(без синдрому низького трийодтироніну)

Імовірність	Доза	Довірчий інтервал для дози (CI) 95%	
0,010	16,74855	14,65280	18,84430
0,020	13,97923	11,92342	16,03505
0,025	13,02648	10,98224	15,07072
0,05	<u>9,82529</u>	<u>7,81151</u>	<u>11,83907</u>
0,10	<u>6,13453</u>	<u>4,13917</u>	<u>8,12988</u>
0,20	<u>1,66530</u>	<u>-0,33229</u>	<u>3,66289</u>
0,25	-0,032579	-2,03808	1,97292
0,50	-6,88468	-8,96021	-4,80915
0,75	-13,73678	-15,93837	-11,53519
0,80	-15,43466	-17,67514	-13,19418
0,90	-19,90389	-22,25950	-17,54827
0,95	-23,59465	-26,05781	-21,13149
0,975	-26,79584	-29,36025	-24,23143
0,980	-27,74860	-30,34443	-25,15276
0,990	-30,51791	-33,20818	-27,82764

При подальшому проведенні пробіт-регресійного аналізу хворі без тиреоїдної патології були виключенні зі статистичної обробки.

Встановлено, тенденцію до позитивної залежності ймовірності зростання ризику повторної госпіталізації від дози бісопрололу ($\beta = +0,04 \pm 0,02$) у хворих із серцевою недостатністю із супутньою тиреоїдною патологією ($\chi^2 = 3,623$; $p = 0,057$) (рис. 6.3 та табл. 6.5-6.6).

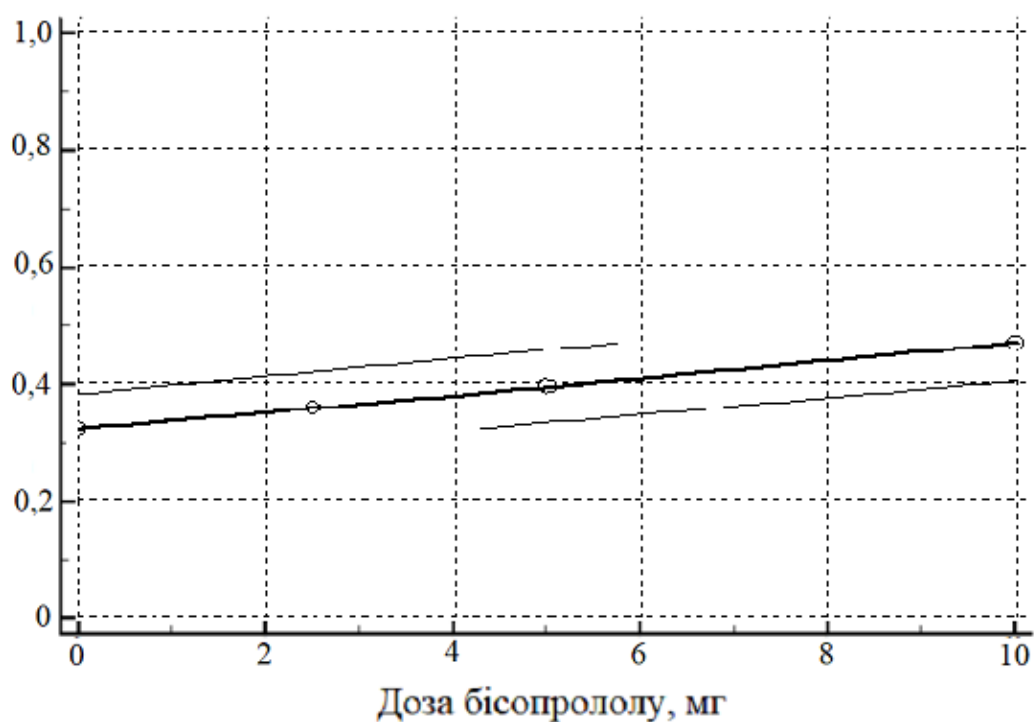


Рис. 6.3. Графік залежності ймовірності повторної госпіталізації від дози бісопрололу у хворих із СН та з тиреоїдною патологією.

Таблиця 6.5

Дані пробіт-регресійного аналізу залежності ймовірності ПГ від дози бісопрололу у хворих із СН з супутньою ТП

Показник, одиниці вимірювання	Значення
Об'єм вибірки, n	279
Коефіцієнт логарифмічної правдоподібності нульовий моделі повторної госпіталізації	316,070
Коефіцієнт логарифмічної правдоподібності повної моделі повторної госпіталізації	312,447
χ^2	3,623
p	0,057
$R^2_{(Koks \& Snell)}$	0,01536
$R^2_{(Nagelkerk)}$	0,02074
β -коефіцієнт, $M \pm m$	0,04 $\pm$ 0,02
Коефіцієнт Вальда	3,60

Таблиця 6.6

Залежність імовірності повторної госпіталізації від дози бісопрололу у хворих із серцевою недостатністю та з супутньою тиреоїдною патологією

Імовірність	Доза	Довірчий інтервал для дози (CI) 95%	
0,010	-48,39718	-54,70860	-42,08575
0,020	-41,30506	-47,17927	-35,43085
0,025	-38,86509	-44,59617	-33,13401
0,05	-30,66697	-35,94983	-25,38412
0,10	-21,21507	-26,05754	-16,37259
0,20	-9,76955	-14,22124	-5,31786
0,25	-5,42135	-9,77395	-1,06874
0,50	12,12662	7,85301	16,40024
0,75	29,67460	24,97000	34,37919
0,80	34,02280	29,14473	38,90087
0,90	45,46832	40,03628	50,90035
0,95	54,92022	48,94668	60,89377
0,975	63,11834	56,62917	69,60751
0,980	65,55831	58,90897	72,20765
0,990	72,65043	65,52091	79,77994

Вилучення даних хворих із синдромом низького трийодтироніну з наступного аналізу, допомогло встановити від'ємну ($\beta = -0,07 \pm 0,04$) залежність зниження імовірності повторної госпіталізації з приводу декомпенсації серцевої недостатності хворих на ІХС із супутньою тиреоїдною патологією (без зазначеного синдрому) від дози бісопрололу ($\chi^2 = 3,634$; $p = 0,057$) (рис. 6.4 та табл. 6.7-6.8).

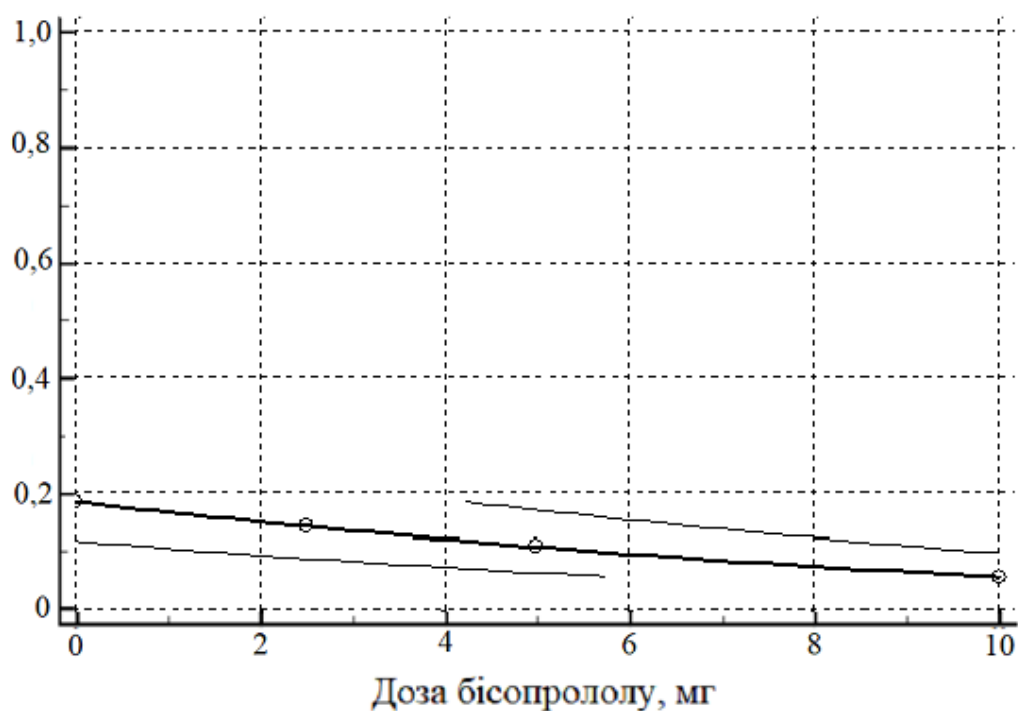


Рис. 6.4. Графік залежності ймовірності повторної госпіталізації від дози бісопрололу у хворих з серцевою недостатністю та супутньою тиреоїдною патологією (без СНТ₃).

Таблиця 6.7

Дані пробіт-регресійного аналізу залежності ймовірності повторної госпіталізації від дози бісопрололу у хворих із СН із супутньою ТП (без СНТ₃)

Показник, одиниці вимірювання	Значення
Об'єм вибірки, n	132
Коефіцієнт логарифмічної правдоподібності нульовий моделі повторної госпіталізації	93,470
Коефіцієнт логарифмічної правдоподібності повної моделі повторної госпіталізації	89,836
χ^2	3,634
p	0,0566
R^2 (Koks & Snell)	0,02715
R^2 (Nagelkerk)	0,05351
β -коефіцієнт, $M \pm m$	-0,07 $\pm$ 0,04
Коефіцієнт Вальда	3,45

Таблиця 6.8

Залежність імовірності повторної госпіталізації від дози бісопрололу у хворих з серцевою недостатністю та з супутньою тиреоїдною патологією (без СНТ₃)

Імовірність	Доза	Довірчий інтервал для дози (CI) 95%	
0,010	20,70166	15,82377	25,57954
0,020	16,75091	12,15631	21,34552
0,025	15,39170	10,88011	19,90329
0,05	10,82485	6,53048	15,11922
0,10	<u>5,55956</u>	<u>1,38394</u>	<u>9,73518</u>
0,20	-0,81629	-5,05159	3,41900
0,25	-3,23851	-7,55385	1,07684
0,50	-13,01380	-17,92779	-8,09981
0,75	-22,78909	-28,62868	-16,94950
0,80	-25,21131	-31,31473	-19,10789
0,90	-31,58716	-38,43155	-24,74277
0,95	-36,85245	-44,34836	-29,35654
0,975	-41,41930	-49,50218	-33,33643
0,980	-42,77852	-51,03933	-34,51770
0,990	-46,72926	-55,51448	-37,94403

У подальшому всі хворі з СН були розподілені на групи в залежності від максимально переносимої дози бісопрололу.

Аналіз продемонстрував, що пацієнти з СН без супутньої тиреоїдної патології, котрі приймали бісопролол у дозі більше 5 мг мали вірогідне зниження ризику повторної госпіталізації (ВШ = 0,303 (0,115-0,797), $p = 0,022$), порівняно з хворими, котрі в результаті інтолерантності чи низького комплайнсу не приймали зазначений β -АБ чи приймали його у дозі ≤ 5 мг (з 23,1 % до 8,3 %, відповідно; $p = 0,012$) (табл. 6.9).

Таблиця 6.9

Залежність перебігу серцевої недостатності від дози бісопрололу

Параметри	Усі хворі з СН (n = 381)		χ^2 ; p
	0 – 5 мг (n = 212)	> 5 мг (n = 169)	
ПГ, n (%)	65 (30,7)	50 (29,6)	0,052; 0,820
Смертність, n (%)	12 (5,7)	12 (7,1)	0,330; 0,565
ККТ, n (%)	73 (34,4)	59 (34,9)	0,009; 0,923
	Хворі з СН без ТП (n = 163)		
	0 – 5 мг (n = 91)	> 5 мг (n = 72)	
ПГ, n (%)	21 (23,1)	6 (8,3)	6,322; 0,012
Смертність, n (%)	3 (3,3)	6 (8,3)	1,955; 0,162
ККТ, n (%)	24 (26,4)	12 (16,7)	2,201; 0,138
	Хворі з СН з ТП (n = 218)		
	0 – 5 мг (n = 121)	> 5 мг (n = 97)	
ПГ, n (%)	44 (36,4)	44 (45,4)	1,811; 0,178
Смертність, n (%)	9 (7,4)	6 (6,2)	0,132; 0,717
ККТ, n (%)	49 (40,5)	47 (48,5)	1,383; 0,240

Не вдалося виявити зниження ризику повторної госпіталізації, смертності чи комбінованої кінцевої точки з підвищенням дози бісопрололу більш ніж 5 мг у групі хворих із серцевою недостатністю з супутньою тиреоїдною патологією та у всіх хворих.

У подальшому хворі з синдромом низького трийодтироніну були вилучені з аналізу.

Статистична обробка даних не продемонструвала вірогідного впливу бісопрололу на перебіг серцевої недостатності (табл. 6.10).

Таблиця 6.10

Вплив β -АБ (бісопролол) на перебіг СН у хворих без СНТ₃

Параметри	Хворі з СН без СНТ ₃ (n = 279)		χ^2 ; p
	Без β -АБ (n = 62)	З β -АБ (n = 217)	
ПГ, n (%)	11 (17,7)	24 (11,1)	1,963; 0,161
Смертність, n (%)	4 (6,5)	12 (5,5)	0,076; 0,783
ККТ, n (%)	14 (22,6)	35 (16,1)	1,386; 0,239
	Хворі з СН без ТП та без СНТ ₃ (n = 147)		
	Без β -АБ (n = 23)	З β -АБ (n = 124)	
ПГ, n (%)	5 (21,7)	15 (12,1)	1,535; 0,215
Смертність, n (%)	1 (4,3)	7 (5,6)	0,063; 0,801
ККТ, n (%)	6 (26,1)	22 (17,7)	0,867; 0,349
	Хворі з СН з ТП та без СНТ ₃ (n = 132)		
	Без β -АБ (n = 39)	З β -АБ (n = 93)	
ПГ, n (%)	6 (15,4)	9 (9,7)	0,889; 0,346
Смертність, n (%)	3 (7,7)	5 (5,4)	0,259; 0,611
ККТ, n (%)	8 (20,5)	13 (14,0)	0,877; 0,349

Поряд з цим, призначення бісопрололу в дозі > 5 мг у хворих із СН без СНТ₃ призводить до зниження ризику ПГ (ВШ = 0,112 (0,033-0,377), $p=0,0001$) та ККТ (ВШ=0,407 (0,202-0,821), $p=0,016$), порівняно із пацієнтами, що приймали препарат у дозі ≤ 5 мг (табл. 6.11).

Подібний позитивний вплив має застосування бісопрололу в дозі > 5 мг й у групі хворих з СН без СНТ₃ та без ТП: зменшення ризику ПГ ((ВШ=0,053 (0,007-0,412), $p=0,0001$) та ККТ (ВШ = 0,363 (0,143-0,917), $p=0,048$).

У групі пацієнтів із серцевою недостатністю без синдрому низького три-йодтироніну, але з супутньою ТП виявлено зниження відсотка хворих, що мали ПГ протягом 2 років (з 15,9 % до 4,0 %, відповідно, $p = 0,037$) при застосуванні β -АБ у дозі більш ніж 5 мг протягом 2 років.

Таблиця 6.11

Залежність перебігу СН (без синдрому низького трийодтироніну) від
дозы бісопрололу

Параметри	Усі хворі з СН без СНТ ₃ (n = 279)		χ^2 ; p
	0 – 5 мг (n = 165)	> 5 мг (n = 114)	
ПГ, n (%)	32 (19,4)	3 (2,6)	13,869; 0,0001
Смертність, n (%)	7 (4,2)	9 (7,9)	1,664; 0,197
ККТ, n (%)	37 (22,4)	12 (10,5)	6,592; 0,010
	Хворі з СН без тиреоїдної патології та без СНТ ₃ (n = 147)		
	0 – 5 мг (n = 83)	> 5 мг (n = 64)	
ПГ, n (%)	19 (22,9)	1 (1,6)	10,988; 0,001
Смертність, n (%)	2 (2,4)	6 (9,4)	3,407; 0,065
ККТ, n (%)	21 (25,3)	7 (10,9)	4,835; 0,028
	Хворі з СН із тиреоїдною патологією (n = 132)		
	0 – 5 мг (n = 82)	> 5 мг (n = 50)	
ПГ, n (%)	13 (15,9)	2 (4,0)	4,333; 0,037
Смертність, n (%)	5 (6,1)	3 (6,0)	0,001; 0,982
ККТ, n (%)	16 (19,5)	5 (10,0)	2,101; 0,147

Таким чином, застосування бісопрололу у хворих із супутньою тиреоїдною патологією не має дозозалежного впливу на перебіг серцевої недостатності. Імовірною причиною цього є велика частота поширення синдрому низького трийодтироніну серед пацієнтів даної популяції.

Застосування бісопрололу у хворих із супутньою тиреоїдною патологією, що не мають синдрому периферичного дистиреоїдизму, призводить до вірогідного зниження частоти повторної госпіталізації протягом 2 років лікування.

6.2 Особливості застосування бісопрололу у хворих із серцевою недостатністю із супутнім синдромом низького трийодтироніну

Усі хворі з СН ($n = 381$) були розподілені на 2 групи: до I увійшло 279 (73,2 %) пацієнтів, котрі мали нормальні рівні $T_{3в}$, $T_{4в}$ та ТТГ; до II – 102 (26,8 %) хворих із рівнем $T_{3в} \leq 2,07$ пмоль/л при нормальних рівнях $T_{4в}$ і ТТГ. Як зазначалося раніше, у цих хворих діагностували СНТ₃.

Проаналізовано терапію СН в обох групах протягом 2 років після першого візиту дослідження. Не виявлено вирогідної різниці у застосуванні бісопрололу, іАПФ, антагоністів мінерал-картикоїдних рецепторів, петлевих діуретиків, івабрадину та дигоксину. Поряд із цим, пацієнти із СНТ₃ рідше приймали антагоністи рецепторів ангіотензину, порівняно з хворими без зазначеного синдрому (5,9 %, проти 13,3 %, відповідно, при $p = 0,044$) (табл. 6.12).

Таблиця 6.12

Характеристика груп хворих з СН за наявністю СНТ₃ та за лікуванням

Параметри	Групи хворих з СН ($n = 381$)		χ^2 ; p
	Без СНТ ₃ ($n = 279$)	З СНТ ₃ ($n = 102$)	
β -АБ (бісопролол), n (%)	217 (77,8)	84 (82,4)	0,910; 0,340
іАПФ, n (%)	225 (80,6)	81 (79,4)	0,072; 0,789
АРА-II, n (%)	37 (13,3)	6 (5,9)	4,052; 0,044
МРА, n (%)	125 (44,8)	40 (39,2)	0,947; 0,330
Діуретики, n (%)	250 (89,6)	93 (91,2)	0,205; 0,651
Івабрадин, n (%)	4 (1,4)	1 (1,0)	0,118; 0,731
Дигоксин, n (%)	30 (10,8)	18 (17,6)	3,216; 0,073

У хворих із СН на фоні СНТ₃, при застосуванні бісопрололу, відзначається невірідне зростання частоти ПГ, порівняно з такою у пацієнтів, що не змогли приймати дану групу препаратів (81,0 %, проти 66,7 %, $p > 0,05$) (табл. 6.13).

Таблиця 6.13

Вплив β -АБ (бісопролол) на дворічний перебіг серцевої недостатності у хворих із СНТ₃ (за рівнем Т_{3в} $\leq 2,07$ пмоль/л)

Параметр	Хворі з СН із СНТ ₃ (n = 102)		χ^2 ; p
	Без β -АБ (n = 18)	З β -АБ (n = 84)	
ПГ, n (%)	12 (66,7)	68 (81,0)	1,788; 0,181
Смертність, n (%)	1 (5,5)	7 (8,3)	0,157; 0,692
ККТ, n (%)	13 (72,2)	70 (83,3)	1,196; 0,108

Пробіт-регресійний аналіз виявив тенденцію до позитивної залежності ймовірності зростання ризику повторної госпіталізації від дози бісопрололу ($\beta = +0,06 \pm 0,03$) у хворих із серцевою недостатністю із синдромом низького трийодтироніну ($\chi^2 = 3,226$; p = 0,072) (рис. 6.5 та табл. 6.14).

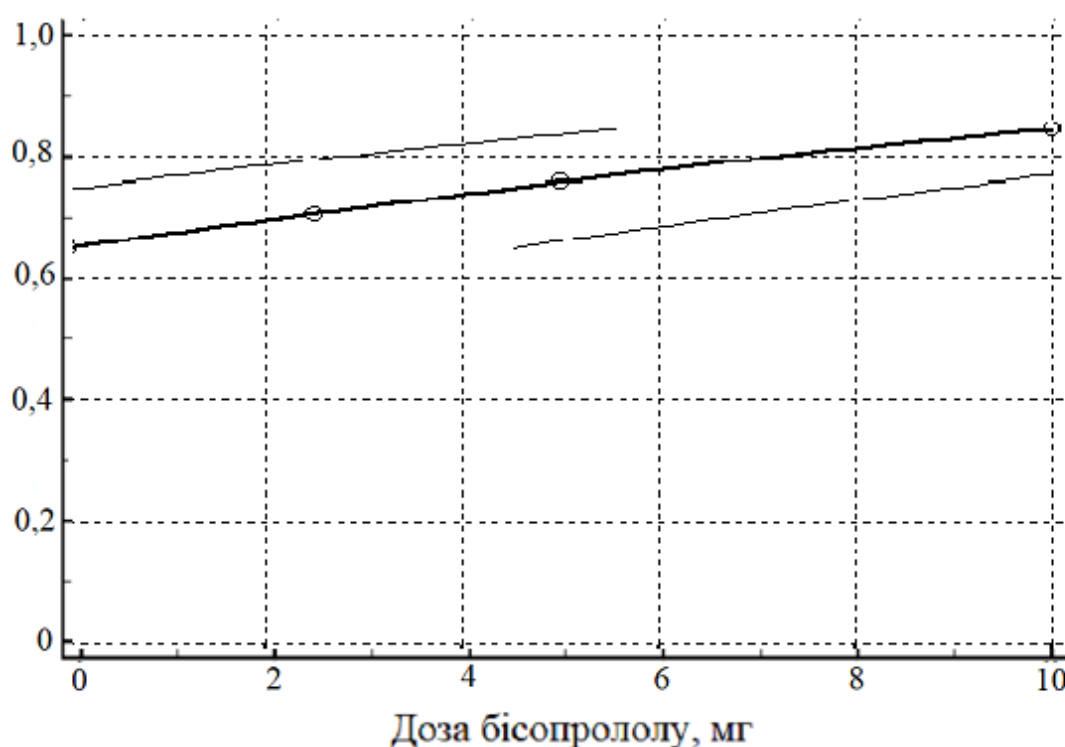


Рис. 6.5. Графік залежності ймовірності повторної госпіталізації від дози бісопрололу у хворих з серцевою недостатністю та синдромом низького трийодтироніну.

Таблиця 6.14

Дані пробіт-регресійного аналізу залежності ймовірності повторної госпіталізації від дози бісопрололу у хворих із СН з СНТ₃

Показник, одиниці вимірювання	Значення
Об'єм вибірки, n	102
Хворі з повторною госпіталізацією, n	80 (78,43%)
Хворі без повторної госпіталізації, n	22 (21,57%)
Коефіцієнт логарифмічної правдоподібності нульовий моделі повторної госпіталізації	106,364
Коефіцієнт логарифмічної правдоподібності повної моделі повторної госпіталізації	103,139
χ^2	3,226
P	0,072
R^2 (Koks & Snell)	0,03113
R^2 (Nagelkerk)	0,04807
β -коефіцієнт, $M \pm m$	+ 0,06 $\pm$ 0,03
Коефіцієнт Вальда	3,22

За даними вищевказаного аналізу, у хворих із СН з супутнім синдромом низького трийодтироніном імовірність повторної госпіталізації становить 0,75 пробіти при дозі бісопрололу 4,52 (0,10-8,94) мг, при зростанні дози 7,19 (2,77-11,60) мг ризик несприятливого перебігу СН зростає до 0,8 пробітів (табл. 6.15).

Таблиця 6.15

Залежність імовірності повторної госпіталізації від дози бісопрололу у хворих із серцевою недостатністю та з СНТ₃

Імовірність	Доза	Довірчий інтервал для дози (CI) 95%	
1	2	3	4
0,010	-43,34029	-52,12642	-34,55417

Продовження табл. 6.15

1	2	3	4
0,020	-38,99242	-47,20808	-30,77676
0,025	-37,49658	-45,51944	-29,47372
0,05	-32,47066	-39,86120	-25,08013
0,10	-26,67610	-33,37396	-19,97825
0,20	-19,65935	-25,58923	-13,72947
0,25	-16,99365	-22,65825	-11,32905
0,50	-6,23574	-11,03983	-1,43165
0,75	<u>4,52217</u>	<u>0,10316</u>	<u>8,94119</u>
0,80	<u>7,18787</u>	<u>2,77298</u>	<u>11,60275</u>
0,90	14,20463	9,62239	18,78686
0,95	19,99919	15,10119	24,89718
0,975	25,02510	19,74600	30,30420
0,980	26,52094	21,11232	31,92957
0,990	30,86882	25,04852	36,68912

З метою стратифікації дози бісопрололу, що впливає на ризик повторної госпіталізації у хворих із серцевою недостатністю, проведено ROC-аналіз. Встановлено, що частота госпіталізації в групі хворих із серцевою недостатністю без СНТ₃ є вищою при дозі $\leq 5,0$ мг (еквівалентна бісопрололу), порівняно з більшою дозою (чутливість – 91,43 % та специфічність – 45,49 %, $p = 0,0001$) (табл. 6.16).

У той же час, вищевказаний аналіз продемонстрував зворотній ефект призначення бісопрололу в групі хворих із СНТ₃. Частота ПГ хворих із серцевою недостатністю в поєднанні з СНТ₃ зростає під час перевищення оптимальної точки поділу для дози β -АБ > 5 мг (еквівалентно бісопрололу) (чутливість – 75,93 % та специфічність – 56,25 %, $p = 0,0033$). При об'єднанні хворих із СНТ₃ та без даного стану в одну групу, ROC-аналіз показав, що частота ПГ зростає при дозі бісопрололу $\leq 2,5$ мг. Але вказана закономірність не була вірогідною.

Таблиця 6.16

Взаємозв'язок дози бісопрололу з повторною госпіталізацією (ROC-аналіз)

Група	Точка поділу (cut-off value)	Площа під кривою (AUC)	95% ДІ	Чутливість, %	Специфічність, %	p
Усі хворі з СН (n = 381)	$\leq 2,5$ мг	0,549	0,498 - 0,600	35,78	73,90	0,131
СН без СНТ ₃ (n = 279)	$\leq 5,0$ мг	0,685	0,627 - 0,739	91,43	45,49	0,0001
СН з СНТ ₃ (n = 102)	$>5,0$ мг	0,661	0,560 - 0,752	75,93	56,25	0,0033

Серед хворих із серцевою недостатністю але без синдрому низького тригліцеридів дворічна частота повторної госпіталізації при застосуванні β -адреноблокатору у дозі ≤ 5 мг склала 19,4 %, порівняно до 2,6 % при прийомі препарату в дозі > 5 мг ($p = 0,0001$) (табл. 6.17). Відносний ризик повторної госпіталізації у хворих із СН без СНТ₃ на фоні застосування дози β -АБ > 5 мг складає 0,136 (0,042 – 0,433) ($p = 0,0007$). Таким чином, застосування β -АБ > 5 мг в групі хворих із СН без СНТ₃ зменшує відносний ризик ПГ.

Таблиця 6.17

Залежність частоти повторної госпіталізації від дози бісопрололу (n (%))

Хворі з СН без СНТ ₃ (n = 279)		χ^2 ; p
0 - 5 мг (n = 165)	> 5 мг (n = 114)	
32 (19,4)	3 (2,6)	17,267; 0,0001
Хворі з СН із СНТ ₃ (n = 102)		χ^2 ; p
0 - 5 мг (n = 47)	> 5 мг (n = 55)	
32 (68,1)	49 (89,1)	5,461; 0,019

У групі хворих із СН з супутнім СНТ₃ дворічна частота ре-госпіталізації при застосуванні β -АБ в дозі ≤ 5 мг склала 68,1 %, порівняно з 89,1 % при прийомі > 5 мг ($p = 0,019$) (див. табл. 6.17). Відносний ризик повторної госпіталізації за наявності СНТ₃ на фоні застосування дози β -АБ > 5 мг складає 1,309 (1,054 – 1,625) ($p = 0,015$). Таким чином, застосування β -АБ > 5 мг в групі хворих з СН за наявності СНТ₃ збільшує відносний ризик повторної госпіталізації.

Як зазначено у підрозділі 3.2, із 102 хворих СН з СНТ₃ (за рівнем $T_{3v} < 2,07$ пмоль/л), 75 пацієнтів мали ФВ ЛШ < 40 %. Із них, 70 (93,3 %) пацієнтів протягом двох років приймали бісопролол. У 31 (41,3 %) пацієнтів дозу зазначеного β -АБ не змогли титрувати більш ніж 5 мг. 39 (52,0 %) хворих приймали бісопролол у дозі > 5 мг. 5 (6,7 %) пацієнтів, у зв'язку з побічними реакціями не змогли приймати β -АБ.

У групі хворих із СН зі зниженою ФВ ЛШ із супутнім СНТ₃ при застосуванні бісопрололу у дозі 1,25-5 мг протягом 2 років, спостерігається зростання рівня T_{3v} ((з 1,71 [1,46-1,87] пмоль/л до 1,89 [1,69-2,19] пмоль/л) – на 0,18 пмоль/л ($p = 0,021$)); зменшення сироваткового рівня ІЛ-1 β ((з 2,30 [1,71-2,90] пг/мл до 1,32 [1,29-2,01] пг/мл) – на 0,98 пг/мл ($p = 0,039$)) (табл. 6.18).

Таблиця 6.18

Залежність динаміки тиреотропних гормонів та цитокінів від дози бісопрололу у хворих із СН зі зниженою ФВ ЛШ на фоні СНТ₃

Показники	Доза β -АБ, мг	Період		p
		Включення до дослідження	Через 24 міс	
1	2	3	4	5
T_{3v} , пмоль/л	1,25 – 5 (n = 31)	1,71 [1,46 – 1,87]	1,89 [1,69 – 2,19]	0,021
	> 5 (n = 39)	1,65 [1,21 – 1,92]	1,53 [1,15 – 1,75]	0,040

Продовження табл. 6.18

1	2	3	4	5
T _{4в} , пмоль/л	1,25 – 5 (n=31)	15,04 [13,82–16,32]	15,05 [14,89 – 16,85]	>0,05
	> 5 (n = 39)	14,89 [13,87–17,16]	15,98 [14,49 – 19,42]	0,043
T _{3в} /T _{4в} , УО	1,25 – 5 (n = 31)	0,11 [0,09 – 0,14]	0,11 [0,09 – 0,14]	>0,05
	> 5 (n = 39)	0,11 [0,09 – 0,12]	0,10 [0,08 – 0,12]	0,025
ТТГ, мМО/л	1,25 – 5 (n = 31)	1,41 [0,99 – 2,12]	1,35 [0,85 – 2,04]	>0,05
	> 5 (n = 39)	1,48 [1,04 – 2,06]	1,48 [0,72 – 2,05]	>0,05
ФНП α , пг/мл	1,25 – 5 (n = 31)	2,42 [1,69 – 3,11]	1,89 [1,40 – 2,53]	>0,05
	> 5 (n = 39)	2,47 [1,71 – 3,31]	1,97 [1,36 – 3,43]	>0,05
ІЛ-1 β , пг/мл	1,25 – 5 (n = 31)	2,30 [1,71 – 2,90]	1,32 [1,29 – 2,01]	0,039
	> 5 (n = 39)	1,99 [1,63 – 2,75]	1,65 [1,40 – 2,15]	0,052
ІЛ-4, пг/мл	1,25 – 5 (n = 31)	0,92 [0,73 – 1,26]	0,79 [0,63 – 1,08]	>0,05
	> 5 (n = 39)	1,03 [0,72 – 1,33]	0,86 [0,59 – 1,03]	>0,05
ІЛ-1 β / ІЛ-4, УО	1,25 – 5 (n = 31)	2,30 [1,47 – 2,87]	2,12 [1,28 – 2,21]	>0,05
	> 5 (n = 39)	2,03 [1,46 – 3,59]	2,12 [1,42 – 2,64]	>0,05
ІЛ-6, пг/мл	1,25 – 5 (n = 31)	5,36 [3,75 – 10,98]	2,71 [2,03 – 4,40]	>0,05
	> 5 (n = 39)	4,48 [2,74 – 6,57]	2,72 [1,59 – 5,12]	>0,05

Поряд з цим, у підгрупі хворих із СН зі зниженою ФВ ЛШ у поєднанні з СНТ₃, котрі приймали бісопролол у дозі > 5 мг, протягом 24 міс спостерігалось

вірогідне подальше зменшення сироваткового рівня T_{3v} ((з 1,65 [1,21-1,92] пмоль/л до 1,53 [1,15-1,75] пмоль/л) – на 0,12 пмоль/л ($p = 0,040$)), підвищення рівня T_{4v} ((з 14,89 [13,87-17,16] пмоль/л до 15,98 [14,49-19,42] пмоль/л) – на 1,09 пмоль/л ($p = 0,043$)) та зменшення значення співвідношення T_{3v}/T_{4v} ((з 0,11 [0,09-0,12] до 0,10 [0,08-0,12] ($p = 0,025$)) (див. табл. 6.18). У вищезазначеної групи хворих було виявлено тенденцію до зниження сироваткового рівня ІЛ-1 β ((з 1,99 [1,63-2,75] пг/мл до 1,65 [1,65-2,15] пг/мл) – на 0,34 пг/мл ($p = 0,052$)) без значущої динаміки інших цитокінів, що досліджувалися, та їх співвідношень.

У групі хворих із СНТ₃, котрі приймали бісопролол у дозі 1,25-5 мг протягом 2 років, у динаміці спостереження, відзначається зменшення кінцево-сistolічного розміру ((з 4,95 [4,29-5,50] см до 3,91 [3,40-4,26] см) – на 1,04 см ($p=0,012$)), кінцево-сistolічного об'єму ((з 117,11 [83,87-149,31] мл до 86,97 [68,27-100,92] мл) – на 30,1 мл ($p=0,010$)) та збільшення величини фракції викиду ЛШ (з 32,36 [27,15-37,68] % до 36,24 [33,33-42,80] %, $p = 0,034$); зменшення розміру правого шлуночка ((з 2,85 [2,60-3,62] см до 2,65 [2,40-2,85] см) – на 0,20 см ($p = 0,039$)) (табл. 6.19).

Таблиця 6.19

Залежність змін параметрів внутрішньосерцевої гемодинаміки, ЧСС та ІМТ від дози бісопрололу у хворих з СН зі зниженою ФВ ЛШ на фоні СНТ₃ ($n = 75$)

Показники	Доза β -АБ, мг	Період		p
		Включення до дослідження	Через 24 міс	
1	2	3	4	5
КДР, см	1,25 - 5 (n=31)	5,80 [5,20 – 6,40]	5,20 [4,90 – 5,63]	>0,05
	> 5 (n=39)	5,60 [5,20 – 6,00]	5,90 [5,30 – 6,35]	0,020

Продовження табл. 6.19

1	2	3	4	5
КДО, мл	1,25 – 5 (n=31)	168,62 [131,23 – 210,92]	141,23 [144,38 – 159,21]	>0,05
	> 5 (n=39)	155,61 [131,23 – 182,17]	172,32 [137,12 – 196,27]	0,034
КДІ, мл / м ²	1,25 – 5 (n=31)	86,73 [70,05 – 98,37]	72,92 [68,54 – 85,14]	>0,05
	> 5 (n=39)	81,40 [71,99 – 93,03]	90,17 [75,20 – 98,23]	0,078
КСР, см	1,25 – 5 (n=31)	4,95 [4,29 – 5,50]	3,91 [3,40 – 4,26]	0,012
	> 5 (n=39)	4,70 [4,30 – 5,10]	4,80 [4,15 – 5,25]	>0,05
КСО, мл	1,25 – 5 (n=31)	117,11 [83,87 – 149,31]	86,97 [68,27 – 100,92]	0,010
	> 5 (n=39)	103,82 [84,33 – 125,48]	109,03 [77,58 – 134,18]	>0,05
КСІ, мл / м ²	1,25 – 5 (n=31)	48,24 [46,97 – 60,40]	31,67 [26,61 – 38,00]	0,001
	> 5 (n=39)	44,99 [37,22 – 53,93]	45,51 [35,78 – 55,43]	>0,05
ФВ, %	1,25 – 5 (n=31)	32,36 [27,15 – 37,68]	36,24 [33,33 – 42,80]	0,034
	> 5 (n=39)	33,16 [30,55 – 36,10]	34,47 [30,87 – 38,54]	>0,05
ЛП, см	1,25 – 5 (n=31)	4,20 [3,85 – 4,60]	4,00 [3,60 – 4,33]	>0,05
	> 5 (n=39)	4,20 [3,80 – 4,50]	4,30 [3,65 – 4,60]	>0,05
ПШ, см	1,25 – 5 (n=31)	2,85 [2,60 – 3,62]	2,65 [2,40 – 2,85]	0,039
	> 5 (n=39)	2,80 [2,60 – 3,03]	3,25 [3,13 – 3,50]	0,009

Продовження табл. 6.19

1	2	3	4	5
ПП, см	1,25 – 5 (n=31)	3,75 [3,60 – 4,03]	3,60 [3,30 – 3,85]	>0,05
	> 5 (n=39)	3,65 [3,38 – 4,00]	3,70 [3,60 – 4,28]	>0,05
Ve, м/с	1,25 – 5 (n=31)	0,55 [0,45 – 0,70]	0,54 [0,45 – 0,69]	>0,05
	> 5 (n=39)	0,74 [0,52 – 0,82]	0,73 [0,50 – 0,82]	>0,05
Va, м/с	1,25 – 5 (n=31)	0,89 [0,56 – 1,08]	0,91 [0,62 – 1,07]	>0,05
	> 5 (n=39)	0,53 [0,30 – 0,93]	0,51 [0,30 – 0,90]	>0,05
Ve/Va, YO	1,25 – 5 (n=31)	0,69 [0,45 – 1,42]	0,68 [0,46 – 0,98]	>0,05
	> 5 (n=39)	1,50 [0,73 – 2,31]	1,51 [0,75 – 2,32]	>0,05
DecT, с	1,25 – 5 (n=31)	0,16 [0,14 – 0,18]	0,16 [0,14 – 0,18]	>0,05
	> 5 (n=39)	0,15 [0,14 – 0,19]	0,15 [0,14 – 0,18]	>0,05
IVRT, с	1,25 – 5 (n=31)	0,12 [0,09 – 0,13]	0,12 [0,10 – 0,13]	>0,05
	> 5 (n=39)	0,06 [0,05 – 0,12]	0,06 [0,04 – 0,12]	>0,05
ЧСС, хв ⁻¹	1,25 – 5 (n=31)	78,00 [68,00 – 84,00]	56,85 [51,31 – 63,24]	0,0010
	> 5 (n=39)	72,56 [66,00 – 83,24]	55,41 [50,38 – 63,08]	0,0001
ІМТ, кг/м ²	1,25 – 5 (n=31)	27,17 [25,43 – 29,76]	26,21 [24,93 – 30,01]	> 0,05
	> 5 (n=39)	25,87 [24,80 – 31,14]	27,36 [24,22 – 31,38]	> 0,05

У групі хворих із СН зі зниженою ФВ ЛШ із СНТ₃, котрі приймали бісопролол у дозі > 5 мг у динаміці спостереження відбувається вірогідне зростання величин КДР ЛШ ((з 5,60 [5,20-6,00] см до 5,90 [5,30-6,35] см) – на 0,30 см (p =

0,020)) та КДО ЛШ ((з 155,61 [131,23-182,17] мл до 172,32 [137,12-196,27] мл) – на 16,71 мл ($p = 0,034$)), збільшення розміру правого шлуночка ((з 2,80 [2,60-3,03] см до 3,25 [3,13-3,50] см) – на 0,45 см ($p = 0,009$)) (див. табл. 6.19).

В обох групах знайдено вірогідне зменшення ЧСС протягом 2 років. Так, у хворих, що приймали β -АБ у дозі 1,25-5 мг ЧСС зменшилася з 78,00 [68,00-84,00] хв^{-1} до 56,85 [51,31-63,24] хв^{-1} (на 21,15 хв^{-1} , при $p = 0,0010$). У групі пацієнтів, що приймали β -АБ у дозі більш ніж 5 мг, зниження ЧСС склало 16,62 хв^{-1} (із 72,56 [66,00-83,24] хв^{-1} до 55,41 [50,38-63,08] хв^{-1} , $p = 0,0010$).

Частота повторної госпіталізації у групі хворих із СН зі зниженою ФВ ЛШ із супутнім СНТ₃ була більшою при застосування бісопрололу у дозі > 5 мг, порівняно з підгрупою хворих, що застосовували препарат у дозі 1,25-5 мг (92,3 %, проти 64,5 %, відповідно; $p = 0,004$) (табл. 6.20).

Таблиця 6.20

Залежність перебігу СН зі зниженою ФВ ЛШ від дози бісопрололу

	Хворі з СН із СНТ ₃ (n = 70)		χ^2 ; p
	1,25 – 5 мг (n = 31)	> 5 мг (n = 39)	
ПГ, n (%)	20 (64,5)	36 (92,3)	8,218; 0,004
Смертність, n (%)	2 (6,5)	3 (7,7)	0,040; $> 0,05$
	Хворі з СН без СНТ ₃ (n = 25)		χ^2 ; p
	1,25 – 5 мг (n = 9)	> 5 мг (n = 16)	
ПГ, n (%)	9 (100)	9 (56,3)	5,250; 0,021
Смертність, n (%)	1 (11,1)	1 (6,25)	0,178; $> 0,05$

Поряд із цим у хворих із СН зі зниженою ФВ ЛШ без супутнього СНТ₃ частота повторної госпіталізації була більшою при застосуванні бісопрололу у дозі 1,25-5 мг, порівняно з підгрупою хворих, у котрих дозу препарату мали

змогу дотитрувати > 5 мг ($p = 0,021$) (див. табл. 6.20).

З метою виявлення залежності ризику повторної госпіталізації хворих із СН зі зниженою ФВ ЛШ від часу титрації дози бісопрололу до 5 мг/доба, було проведено ROC-аналіз. Встановлено, що частота госпіталізації у групі хворих із серцевою недостатністю без СНТ₃ є вищою при досягненні зазначеної дози більше ніж за 85 днів, порівняно з меншим терміном титрації (чутливість – 85,71 % та специфічність – 56,76 %, $p = 0,0265$) (табл. 6.21).

Таблиця 6.21

Залежність ризику повторної госпіталізації хворих із СН зі зниженою ФВ ЛШ від часу титрації бісопрололу до добової дози 5 мг (ROC-аналіз)

Група	Точка поділу (cut-off value)	Площа під кривою (AUC)	95% ДІ	Чутливість, %	Специфічність, %	p
СН без СНТ ₃ (n = 44)	> 85 днів	0,736	0,581 - 0,857	85,71	56,76	0,0265
СН з СНТ ₃ (n = 29)	≤ 63 днів	0,797	0,679 - 0,881	95,38	83,22	0,0001

У той же час, зазначений аналіз продемонстрував зворотну залежність ризику ПГ від часу досягнення добової дози бісопрололу 5 мг у групі хворих з СН зі зниженою ФВ ЛШ із СНТ₃. Частота ПГ хворих із СН в поєднанні з СНТ₃ зростає якщо термін титрування дози бісопрололу був ≤ 63 днів (чутливість – 95,38 % та специфічність – 83,22 %, $p = 0,0001$) (див. табл. 6.21).

Таким чином, застосування бісопрололу у хворих СН зі зниженою ФВ ЛШ із супутнім СНТ₃ не призводить до зниження частоти ПГ з приводу декомпенсації. При цьому, частота ПГ в групі хворих із СН без СНТ₃ є вищою при дозі 1,25-5,0 мг бісопрололу, порівняно з більшою дозою. Ефект бісопрололу є зворотнім при СНТ₃: підвищується ризик ПГ при перевищенні дози бісопрололу,

відзначається зменшення сироваткового рівня $T_{3в}$, підвищення рівня $T_{4в}$, зменшення величини співвідношення $T_{3в} / T_{4в}$; подальше збільшення порожнин серця та зниження величини ФВ ЛШ. За наявності СНТ₃ у хворих із СН зі зниженою ФВ ЛШ, доцільним є пролонгація титрації дози бісопрололу до 5 мг більш ніж за 63 дні.

6.3 Асоціація ефективності бісопрололу з поліморфізмами генів системи β -адренорецепції у хворих із серцевою недостатністю

З метою визначення асоціацій ефективності бісопрололу з поліморфізмами генів системи β -адренорецепції, 251 хворих з СН, у котрих було визначено зазначені генотипи були розділені на 2 групи. До першої увійшли 61 (24,4 %) пацієнт, котрий у результаті інтолерантності чи некомплайнсу не приймали бісопролол протягом 2 років. До другої – 190 (75,6 %) хворих, що застосовували в терапії зазначений β -адреноблокатор. Хворі обох груп не відрізняли між собою за віком, статтю, частотою діагностики тиреоїдної патології, ризиком смерті (табл. 6.22).

Таблиця 6.22

Характеристика груп хворих з серцевою недостатністю в залежності від застосування бісопрололу (n=251)

Параметри	Лікування		χ^2 ; p	ВШ (95 % ДІ)
	Без β -АБ (n = 61)	З β -АБ (n = 190)		
1	2	3	4	5
Вік, роки	58,00 [58,00-65,50]	58,00 [58,00-66,00]	NA; 0,996	NA
Чоловіки, n (%)	42 (68,9)	137 (72,1)	0,239;	
Жінки, n (%)	19 (31,1)	53 (27,9)	0,629	

Продовження табл. 6.22

1	2	3	4	5
ТП, n (%)	38 (62,3)	96 (50,5)	2,570; 0,109	NA
ПГ, n (%)	22 (36,1)	43 (22,6)	4,343; 0,037	0,519 (0,278-0,967)
Смерть, n (%)	5 (8,2)	11 (5,8)	0,448; 0,503	NA
ККТ, n (%)	26 (42,6)	51 (26,8)	5,407; 0,030	0,494 (0,271-0,900)

Встановлено, що хворі, котрі приймали бісопролол протягом 2 років, мали вірогідне зменшення ризиків повторної госпіталізації (ВШ = 0,519 (0,278-0,967); $p = 0,037$) та комбінованої кінцевої точки (ВШ = 0,494 (0,271-0,900); $p = 0,030$). Поряд з цим не було виявлено зв'язку ефективності застосування препарату з поліморфізмами вищевказаних генів, з урахуванням смертності та частоти розвитку комбінованої кінцевої точки.

Далі 189 хворих із серцевою недостатністю, що отримували бісопролол, були розділені на дві групи. До першої увійшло 85 (44,9 %) пацієнти, у котрих під час титрування доза препарату була ≤ 5 мг (через побічні ефекти); до другої групи – 104 хворих, у яких максимально-переносима доза бісопрололу була більшою ніж 5 мг.

Групи хворих не відрізнялися між собою за статтю та віком.

Пацієнти, що приймали бісопролол в дозі > 5 мг мали невірогідне зниження ризику повторної госпіталізації з приводу декомпенсації серцевої недостатності, порівняно з групою хворих, що могли приймати препарат у меншій дозі (17,3 %, проти 28,2 %, відповідно, $p = 0,073$) (табл. 6.23).

Таблиця 6.23

Характеристика груп хворих із серцевою недостатністю, що приймали
бісопролол у різних дозах (n=189).

Параметри, одиниці вимірювання	Доза бісопролола		χ^2 ; p	ВІШ (95 % ДІ)
	≤ 5 мг (n = 85)	> 5 мг (n = 104)		
Вік, роки	57,00 [51,00 - 65,25]	58,00 [54,25 - 66,00]	NA; 0,146	NA
Чоловіки, n (%)	59 (69,4)	71 (68,3)	0,028; 0,866	NA
Жінки, n (%)	26 (30,6)	33 (31,7)		
Повторна госпіталізація, n (%)	24 (28,2)	18 (17,3)	3,214; 0,073	NA
Смерть, n (%)	3 (3,5)	7 (6,7)	0,373; 0,541	NA
ККТ, n (%)	26 (30,6)	25 (24,0)	0,920; 0,338	NA

Проаналізовано зв'язок ефективності застосування бісопрололу в різних дозових режимах з поліморфізмами генів β_1 - та β_1 -АР з урахуванням розвитку ККТ протягом 2 років лікування. Не виявлено вірогідних асоціацій ефективності застосування бісопрололу з поліморфізмом Gly389Arg (с.1165G>C) гену β_1 -АР (табл. 6.24).

Поряд з цим, лікування хворих із серцевою недостатністю бісопрололом у дозі > 5 мг призводить до зменшення ризику ККТ за наявності G/A поліморфізму Ser49Gly (с.145A>G) гена β_1 -АР (ВІШ = 0,18 (0,04-0,84), при $p = 0,014$). Так у даній когорті, ККТ була зареєстрована у 2 (1,9 %) хворих, проти 8 (9,4%) пацієнтів з цим поліморфізмом, але при застосуванні бісопрололу в дозі ≤ 5 мг. Аналіз продемонстрував, що застосування бісопрололу в дозі > 5 мг призводить до зменшення ризику досягнення ККТ у хворих із серцевою недостатністю, що є гомозиготами за алелю С (C/C) поліморфізму Gln27Glu (с.79C>G) гена β_2 -адренорецепторів (ВІШ = 0,14 (0,04-

Залежність перебігу СН від поліморфізмів генів β_1 - і β_2 -АР та дози бісопрололу

Поліморфізм Gly389Arg (с,1165G>C) гену β_1 -АР (n=186)						
Поліморфізм	Доза β -АБ ≤ 5 мг (n = 83)			Доза β -АБ > 5 мг (n = 103)		
	Без ККТ	3 ККТ	ВШ (95 % ДІ)	Без ККТ	3 ККТ	ВШ (95 % ДІ)
1	2	3	4	5	6	7
G / G	34	12	1,00	46	16	1,02 (0,42-2,45)
G / C	16	10	1,63 (0,58-4,62)	25	9	1,00 (0,36-2,74)
C / C	9	2	0,63 (0,12-3,40)	7	0	0,00
p = 0,30						
Поліморфізм Ser49Gly (с,145A>G) гена β_1 -АР (n=189)						
Поліморфізм	Доза β -АБ ≤ 5 мг (n = 85)			Доза β -АБ > 5 мг (n = 104)		
	Без ККТ	3 ККТ	ВШ (95 % ДІ)	Без ККТ	3 ККТ	ВШ (95% ДІ)
G / G	45	18	1,00	47	23	1,29 (0,61-2,73)
G / A	13	8	1,76 (0,61-5,10)	30	2	0,18 (0,04-0,84)
A / A	1	0	0,00	2	0	0,00
p = 0,014						

Статистичний аналіз не виявив зв'язку ефективності бісопрололу з поліморфізмами Gly389Arg та Ser49Gly гена β_1 -АР з урахуванням ризику повторної госпіталізації.

Також, не встановлено вірогідної залежності ефективності бісопрололу від поліморфізмів Gly389Arg та Ser49Gly гена β_1 -АР та поліморфізму Gln27Glu гена β_2 -АР з урахуванням ризику смерті хворих з СН протягом 2 років лікування.

Отримані результати дозволяють зробити висновок й про те, що генетичні відмінності в шляхах β -адренорецепції можуть впливати на ефективність застосування бісопрололу при СН. Так, лікування хворих бісопрололом в дозі > 5 мг призводить до зменшення ризику ККТ за наявності G/A поліморфізму Ser49Gly (с.145A>G) гена β_1 -АР (ВШ = 0,18 (0,04-0,84), при $p = 0,014$). Застосування даного препарату в цій дозі також веде до зменшення ризику ПГ та ККТ за наявності гомозиготного генотипу С (C/C) поліморфізму Gln27Glu (с.79C>G) гена β_2 -АР (ВШ = 0,09 (0,02-0,46), при $p = 0,018$ та ВШ = 0,14 (0,04-0,58), при $p = 0,006$, відповідно).

Таким чином, у хворих із серцевою недостатністю без синдрому низького трийодтироніну ймовірність повторної госпіталізації залежить зворотнім чином від дози застосованого бісопрололу ($\beta = -0,10$, $\chi^2 = 14,63$; $p = 0,0001$) (пробіт-регресійний аналіз).

У той же час, у пацієнтів зі зниженою ФВ ЛШ, за наявності даного синдрому, перевищення дози препарату > 5 мг сполучено зі зростанням ризику повторної госпіталізації (ВШ = 1,309; $p = 0,015$), зменшенням сироваткового рівня $T_{3в}$ (на 0,15 пмоль/л; $p = 0,023$), підвищенням $T_{4в}$ (на 0,41 пмоль/л; $p = 0,003$) та подальшим збільшенням розмірів лівого шлуночка.

Результати, наведені в даному розділі, опубліковані в наступних наукових працях автора [40, 50, 52, 380].

РОЗДІЛ 7

ВПЛИВ ЛЕВОТИРОКСИНУ НА ПЕРЕБІГ СЕРЦЕВОЇ НЕДОСТАТНОСТІ У
ХВОРИХ ІЗ СУПУТНЬОЮ ТИРЕОЇДНОЮ ПАТОЛОГІЄЮ7.1 Застосування левотироксину при серцевій недостатності
у хворих із супутньою тиреоїдною патологією

До статистичного аналізу було включено 218 хворих із СН з супутньою ТП (60 жінок та 158 чоловіків), медіана віку склала 58,0 [54,0 – 67,0] років. Із них 109 хворих (50,0 %), у зв'язку з гіпотиреозом, що розвинувся на фоні автоімунного тиреоїдиту, приймали левотироксин у індивідуально підібраних дозах не менше року до включення у дослідження та у них було досягнута клінічна компенсація гіпотиреозу. Ці хворі склали І групу. До ІІ групи ввійшло також 109 пацієнтів без лікування левотироксином. Хворі обох груп не відрізнялися поміж собою за віком та статтю (табл. 7.1).

Таблиця 7.1

Характеристика груп хворих із серцевою недостатністю із супутньою ТП
(за терапією левотироксином на момент включення до дослідження) (n = 218)

Показник, одиниці вимірювання	Терапія		χ^2 ; p
	З ЛТ (n = 109)	Без ЛТ (n = 109)	
1	2	3	4
Вік, роки	58,0 [55,0 – 67,0]	58,0 [54,0 – 67,0]	> 0,05
Стать: - жінки, n (%)	31 (28,4)	29 (26,6)	0,092;
- чоловіки, n (%)	78 (71,6)	80 (73,4)	> 0,05
ФК NYHA: II, n (%)	48 (44,0)	38 (34,9)	3,114; > 0,05
III, n (%)	45 (41,3)	58 (53,2)	
IV, n (%)	16 (14,7)	13 (11,9)	
САТ, мм рт. ст.	140,0 [130,0 – 160,0]	145,0 [130,0 – 160,0]	> 0,05

Продовження табл. 7.1

1	2	3	4
ДАТ, мм рт. ст.	90,0 [80,0 – 94,5]	90,0 [80,0 – 95,0]	> 0,05
ЧСС, хв ⁻¹	72,0 [68,0 – 82,0]	77,0 [68,0 – 84,0]	> 0,05
ІМТ, кг/м ²	27,7 [25,8 – 31,2]	27,1 [25,0 – 31,1]	> 0,05
Т _{3в} , пмоль/л	2,5 [1,9 – 3,3]	2,1 [1,7 – 3,1]	0,01
Т _{4в} , пмоль/л	16,9 [13,4 – 19,4]	14,8 [11,4 – 16,6]	0,02
ТТГ, мМО/л	1,4 [0,8 – 1,9]	2,3 [1,1 – 3,4]	0,0001
Т _{3г} , пг/мл	276,4 [201,4 – 325,4]	292,6 [205,6 – 367,8]	> 0,05
NT-proBNP, пг/мл	408,0 [297,3 – 681,8]	553,7 [339,0 – 1110,9]	0,009
КДР, см	5,4 [5,0 – 5,8]	5,6 [5,2 – 6,2]	0,009
КДО, мл	143,1 [119,9 – 168,6]	155,6 [131,2 – 196,3]	0,009
КСР, см	4,1 [3,7 – 4,4]	4,4 [4,0 – 5,1]	0,0001
КСО, мл	74,1 [59,1 – 89,0]	89,0 [71,1 – 125,5]	0,0001
ФВ, %	48,1 [40,3 – 55,8]	37,1 [30,1 – 45,8]	0,0001
ІММ, г/м ²	108,7 [93,5 – 125,3]	116,5 [99,7 – 132,9]	> 0,05
ЛП, см	4,1 [3,9 – 4,4]	4,2 [3,9 – 4,5]	> 0,05
ПШ, см	2,6 [2,5 – 2,9]	2,8 [2,6 – 3,0]	> 0,05
ПП, см	3,7 [3,4 – 4,0]	3,7 [3,5 – 4,0]	> 0,05

Пацієнти І групи, порівняно з ІІ групою, на момент госпіталізації, мали вищі сироваткові рівні Т_{3в} (на 19 %, $p = 0,01$), Т_{4в} (на 14,2%, $p = 0,02$) та менший ТТГ (на 39,1 %, $p = 0,0001$). Рівень Т_{3г} значно не відрізнявся поміж групами. Хворі, що приймали левотироксин мали нижчий рівень NT-proBNP (на 26,3%, $p = 0,009$). Хворі, що застосовували левотироксин до госпіталізації, порівняно з пацієнтами без даного препарату, мали менші розміри (КДР та КСР) та об'єми (КДО та КСО) лівого шлуночка (див. табл. 7.1); більшу на 22,9 % величину фракції викиду лівого шлуночка ($p = 0,0001$).

Медіана дози левотироксину склала 0,63 [0,35 ; 1,11] мкг/кг. Для виявлення зв'язку величини фракцією викиду лівого шлуночка з дозою левотироксину,

хворі з серцевою недостатністю були розподілені на 6 підгруп за перцентилями дози зазначеного препарату (табл. 7.2). У підгрупі хворих, котрі приймали ЛТ у дозі 0,1-0,69 мкг/кг, ФВ ЛШ не відрізнялася від такої у пацієнтів без левотироксину. При дозі 0,7-1,19 мкг/кг препарату, ФВ ЛШ є більшою, порівняно з такою у пацієнтів, що не приймали левотироксин (на 37,9 %) та з хворими, що приймали ЛТ у дозі 0,1-0,33 мкг/кг (на 36,9 %).

Таблиця 7.2.

Залежність величини ФВ ЛШ від дози ЛТ (однофакторний дисперсійний аналіз)

Група	Доза ЛТ (мкг/кг)	Підмножина для $\alpha = 0,05$ ($M \pm SD$ для фракції викиду лівого шлуночка, %)		
		1	2	3
I (n = 109)	0	38,5 $\pm$ 11,0		
II (n = 25)	0,1 - 0,33	38,8 $\pm$ 10,0		
III (n = 19)	0,34 - 0,59	45,1 $\pm$ 7,0	45,1 $\pm$ 7,0	
IV (n = 20)	0,6 - 0,69	46,0 $\pm$ 5,7	46,0 $\pm$ 5,7	
V (n = 22)	0,7 - 1,19		53,1 $\pm$ 7,0	53,1 $\pm$ 7,0
VI (n = 21)	$\geq 1,20$			58,2 $\pm$ 6,7
F = 22,4; p = 0,0001				

Фракція викиду лівого шлуночка була найвищою у пацієнтів, що приймали ЛТ у дозі $> 1,20$ мкг/кг (58,2 $\pm$ 6,7 %). У даної підгрупи хворих величина вказаного параметра була більшою, порівняно з такою у пацієнтів, що не застосовували ЛТ, чи приймали його в дозі 0,1 - 0,69 мкг/кг, але вірогідно не відрізнялася від такої у хворих із дозою ЛТ 0,7-1,19 мкг/кг (див. табл. 7.2).

Спостереження за хворими протягом 2 років продемонструвало, що подальше застосування левотироксину зменшує ризик повторної госпіталізації до кардіологічного відділення (ВШ = 0,490 (0,281-0,857), p = 0,018). Виявлено тенденційне зниження ризику досягнення ККТ (на 27,9 %, p = 0,074) (табл. 7.3).

Таблиця 7.3

Частота несприятливого перебігу СН у групах хворих із тиреоїдною патологією з та без застосування левотироксину (n = 218)

Показник, одиниці вимірювання	Терапія		χ^2 ; p
	з ЛТ (n = 109)	без ЛТ (n = 109)	
ПГ, n (%)	32 (29,4)	50 (45,9)	6,334; 0,012
Смерть, n (%)	9 (8,3)	6 (5,5)	0,644; > 0,05
ККТ, n (%)	39 (35,8)	52 (47,7)	3,188; 0,074

Під час проведення ROC-аналізу встановлено, що ризик повторної госпіталізації хворих із серцевою недостатністю, зменшується при застосуванні левотироксину в дозі > 0,53 мкг/кг (чутливість – 69,25 %, специфічність – 74,42 %, p = 0,029) (табл. 7.4).

Таблиця 7.4

Ризик повторної госпіталізації хворих із СН та доза левотироксину (ROC-аналіз)

Показник, одиниці вимірювання	Точка розподілу (cut-off value)	Площа під кривою (AUC)	95 % ДІ	Чутливість, %	Специфічність, %	p
Доза ЛТ, мкг/кг	> 0,53	0,632	0,591-0,765	69,25	74,42	0,029

Далі хворих із серцевою недостатністю з тиреоїдною патологією поділили на 3 групи. До I увійшли 109 (50,0 %) пацієнтів, які не застосовували левотироксин. У II групу – 37 (16,9 %) пацієнтів, які продовжили приймати після включення до дослідження левотироксин у дозі 0,1-0,53 мкг/кг. До III групи – 72 хворих (33,1 %), що приймали левотироксин в дозі > 0,53 мкг/кг (згідно з результатами ROC-аналізу) (табл. 7.5).

Таблиця 7.5

Вплив різних доз левотироксину на перебіг серцевої недостатності (n = 218)

Показник, одиниці вимі- рювання	Без ЛТ (n = 109)	Доза левотироксину (мкг/кг)		χ^2 ; p
		0,1-0,53 (n = 37)	> 0,53 (n = 72)	
ПГ, n (%)	50 (45,9)	12 (32,4)	20 (27,8)	6,559; 0,038

Пацієнти, що приймали ЛТ у дозі > 0,53 мкг/кг протягом 2 років мали найнижчу частоту ПГ (27,8 %), порівняно з такою при застосуванні вказаного препарату в дозі 0,1-0,53 мкг/кг (32,4 %) та при відсутності ЛТ (45,9 %) ($\chi^2 = 6,559$, при $p = 0,038$) (див табл. 7.5).

Проведений у подальшому пробіт-регресійний аналіз продемонстрував від'ємну ($\beta = -0,65 \pm 0,33$) залежність зниження імовірності повторної госпіталізації хворих від дози левотироксину (мкг/кг) (рис. 7.1 та табл. 7.6).

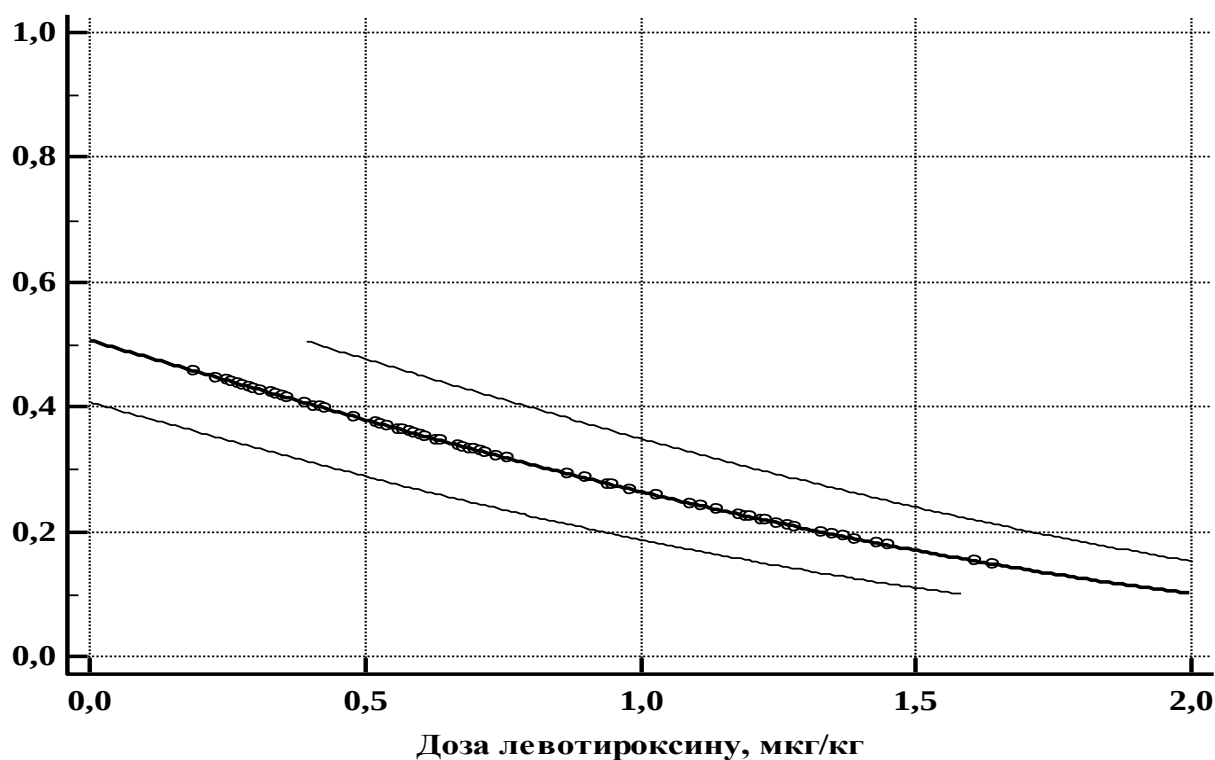


Рис. 7.1. Графік залежності імовірності повторної госпіталізації хворих із серцевою недостатністю від дози левотироксину ($\chi^2 = 3,88$; $p = 0,049$).

Таблиця 7.6

Дані пробіт-регресійного аналізу залежності ймовірності ПГ від дози ЛТ

Показник, одиниці вимірювання	Значення
Об'єм вибірки, n	109
Коефіцієнт логарифмічної правдоподібності нульовий моделі повторної госпіталізації	138,29
Коефіцієнт логарифмічної правдоподібності повної моделі повторної госпіталізації	134,41
χ^2	3,88
p	0,049
R^2 (Koks & Snell)	0,035
R^2 (Nagelkerk)	0,049
β -коефіцієнт, $M \pm m$	-0,65 $\pm$ 0,33
Коефіцієнт Вальда	3,76

Вказаний аналіз продемонстрував, що при дозі ЛТ 1,07 (0,68-1,45) мкг/кг імовірність ПГ, із приводу декомпенсації СН протягом 24 міс. складає 0,25, тоді як при дозі 0,03 (-0,36 – 0,42) мкг/кг, даний показник сягає 0,5 (табл. 7.7).

Таблиця 7.7

Таблиця залежності ймовірності повторної госпіталізації від дози ЛТ

Імовірність	Доза	Довірчий інтервал для дози (CI) 95%	
1	2	3	4
0,010	3,61763	3,08409	4,15116
0,020	3,19673	2,69932	3,69413
0,025	3,05192	2,56619	3,53765
0,05	2,56538	2,11554	3,01522
0,10	2,00443	1,58823	2,42063
0,20	1,32517	0,93573	1,71461

Продовження табл. 7.7

1	2	3	4
0,25	<u>1,06711</u>	<u>0,68317</u>	<u>1,45105</u>
0,50	0,025685	-0,36456	0,41593
0,75	-1,01574	-1,45451	-0,57698
0,80	-1,27380	-1,72980	-0,81780
0,90	-1,95306	-2,46190	-1,44422
0,95	-2,51401	-3,07289	-1,95513
0,975	-3,00055	-3,60635	-2,39475
0,980	-3,14536	-3,76563	-2,52508
0,990	-3,56626	-4,22975	-2,90276

Таким чином, застосування левотироксину у хворих із серцевою недостатністю на фоні ішемічної хвороби серця із супутнім автоімунним тиреоїдитом (за показаннями – гіпотиреоз) має дозозалежний позитивний вплив на величину фракції викиду лівого шлуночка та призводить до зменшення імовірності повторної госпіталізації з приводу декомпенсації серцевої недостатності протягом 24 міс спостереження.

7.2 Поліморфізми генів системи β -адренорецепції та вплив левовотироксину на перебіг серцевої недостатності у хворих із супутньою тиреоїдною патологією

Аналіз даних не виявив вірогідних асоціацій впливу левотироксину на частоту повторної госпіталізації з поліморфізмами генів системи β -адренорецепції (табл. 7.8).

Згідно з даними ROC-аналізу, описаними у попередньому підрозділі (табл. 7.4), хворих із СН із супутньою тиреоїдною патологією було розподілено на 3 групи.

Поліморфізм Gly389Arg (с.1165G>C) гену β_1 -АР (n = 153)						
Поліморфізм	Без ЛТ (n = 72)			3 ЛТ (n = 81)		
	Без ПГ	3 ПГ	ВШ (95 % ДІ)	Без ПГ	3 ПГ	ВШ (95 % ДІ)
G / G	21	20	1,00	34	7	0,20 (0,07-0,57)
G / C	13	13	1,11 (0,41-3,00)	25	10	0,4 (0,15-1,07)
C / C	2	3	1,33 (0,19-9,17)	4	1	0,19 (0,02-2,06)
p = 0,67						
Поліморфізм Ser49Gly (с.145A>G) гена β_1 -АР (n=157)						
Поліморфізм	Без ЛТ (n = 74)			3 ЛТ (n = 76)		
	Без ККТ	3 ККТ	ВШ (95 % ДІ)	Без ККТ	3 ККТ	ВШ (95 % ДІ)
G / G	29	32	1,00	41	17	0,34 (0,16-0,74)
G / A	8	5	0,49 (0,14-1,75)	22	3	0,11 (0,03-0,41)
p = 0,66						
Поліморфізм Gln27Glu (с.79C>G) гена β_2 -АР (n = 157)						
Поліморфізм	Без ЛТ (n = 74)			3 ЛТ (n = 83)		
	Без ПГ	3 ПГ	ВШ (95 % ДІ)	Без ПГ	3 ПГ	ВШ (95 % ДІ)
C / C	22	13	1,00	32	3	0,12 (0,03-0,50)
C / G	9	18	3,78 (1,28-11,15)	24	10	0,69 (0,25-1,96)
G / G	6	6	1,58 (0,40-6,23)	7	7	1,86 (0,51-6,78)
p = 0,091						
Поліморфізм Ser275 (с.825C>T) гена GN β 3 (n = 157)						
Поліморфізм	Без ЛТ (n = 74)			3 ЛТ (n = 83)		
	Без ПГ	3 ПГ	ВШ (95 % ДІ)	Без ПГ	3 ПГ	ВШ (95 % ДІ)
C/C	20	24	1,00	31	9	0,21 (0,08-0,55)
C/T	15	12	0,67 (0,25-1,77)	27	11	0,33 (0,13-0,84)
T/T	2	1	0,34 (0,03-4,29)	5	0	0,00
p = 0,32						

До I групи увійшли пацієнти, які не застосовували ЛТ. У II групу увійшли хворі, які продовжили приймати ЛТ після включення до дослідження у дозі (0,1-0,53) мкг/кг. До III групи - хворі, що приймали ЛТ в дозі > 0,53 мкг/кг.

Аналіз, із використанням on-line калькулятора SNPStats, продемонстрував, що застосування ЛТ у дозі > 0,53 мкг/кг у гомозиготних носіїв С алелі (Gln27Gln) поліморфізма (с.79C>G) гена β_2 -АР веде до зниження ризику ПГ протягом двох років (ВШ = 0,09 (0,02-0,48)) (табл. 7.9). У той же час, у підгрупі хворих з гетерозиготним (C/G) генотипом виявлено підвищення ризику несприятливого перебігу СН (збільшення частоти ПГ, ВШ = 3,82 (1,29-11,31), $p = 0,0087$) за відсутності застосування ЛТ.

Аналіз не продемонстрував вірогідних залежностей ефекту ЛТ у різних дозах на перебіг СН із іншими поліморфізмами генів системи β -адренорецепції.

Таким чином, генетичні відмінності в шляхах β -адренорецепції можуть впливати на ефекти левотироксину. Так, застосування даного препарату в дозі > 0,53 мкг/кг у гомозиготних носіїв С алелі поліморфізму Gln27Glu (с.79C>G) гена β_2 -адренорецепторів веде до зниження ризику повторної госпіталізації з приводу декомпенсації серцевої недостатності протягом двох років (ВШ = 0,09 (0,02-0,48)).

Таким чином, застосування левотироксину у хворих із серцевою недостатністю на фоні ІХС із супутньою тиреоїдною патологією має дозозалежний позитивний вплив на величину фракції викиду лівого шлуночка та на перебіг серцевої недостатності. Максимальна фракція викиду лівого шлуночка спостерігається у хворих, що приймали препарат у дозі > 1,2 мкг/кг. Застосування препарату у дозі > 0,53 мкг/кг призводить до вірогідного зниження частоти повторної госпіталізації протягом 2 років у зв'язку з декомпенсацією патології.

Результати, наведені в даному розділі, опубліковані в наступних наукових працях автора [56, 379].

Таблиця 7.9

Залежність ризику повторної госпіталізації хворих із серцевою недостатністю від поліморфізмів генів системи β -адренорецепції та дози левотироксину

Поліморфізм Gly389Arg (с.1165G>C) гену β_1 -AP (n = 153)									
Полі- морфізм	Без ЛТ (n = 72)			ЛТ (0,1-0,53 мкг/кг) (n = 23)			ЛТ (> 0,53 мкг/кг) (n = 58)		
	Без ПГ	3 ПГ	ВШ (95 % ДІ)	Без ПГ	3 ПГ	ВШ (95 % ДІ)	Без ПГ	3 ПГ	ВШ (95 % ДІ)
G / G	21	20	1,00	8	3	0,38 (0,09-1,69)	26	4	0,15 (0,04-0,51)
G / C	13	13	1,11 (0,41-3,00)	8	3	0,40 (0,09-1,78)	17	7	0,40 (0,13-1,21)
C / C	2	3	1,33 (0,19-9,17)	1	0	0,00	3	1	0,24 (0,02-2,76)
p = 0,77									
Поліморфізм Ser49Gly (с.145A>G) гена β_1 -AP (n=158)									
Полі- морфізм	Без ЛТ (n = 74)			ЛТ (0,1-0,53 мкг/кг) (n = 23)			ЛТ (> 0,53 мкг/кг) (n = 60)		
	Без ПГ	3 ПГ	ВШ (95 % ДІ)	Без ПГ	3 ПГ	ВШ (95 % ДІ)	Без ПГ	3 ПГ	ВШ (95 % ДІ)
G / G	29	32	1,00	12	6	0,46 (0,15-1,41)	29	11	0,29 (0,12-0,71)
G / A	8	5	0,48 (0,13-1,71)	5	0	0,00	17	3	0,14 (0,04-0,55)
p = 0,36									

РОЗДІЛ 8

ПРОГНОЗУВАННЯ НЕСПРИЯТЛИВОГО ПЕРЕБІГУ СЕРЦЕВОЇ НЕДОСТАТНОСТІ У ХВОРИХ ІЗ СУПУТНЬОЮ ТИРЕОЇДНОЮ ПАТОЛОГІЄЮ

8.1 Аналіз кумулятивного ризику повторної госпіталізації хворих із серцевою недостатністю та супутньою тиреоїдною патологією

З метою оцінки кумулятивного ризику повторної госпіталізації з приводу декомпенсації СН проведено побудову кривих Каплана-Мейера для пацієнтів, розподілених у групи в залежності від наявності чи відсутності супутньої тиреоїдної патології (рис. 8.1).

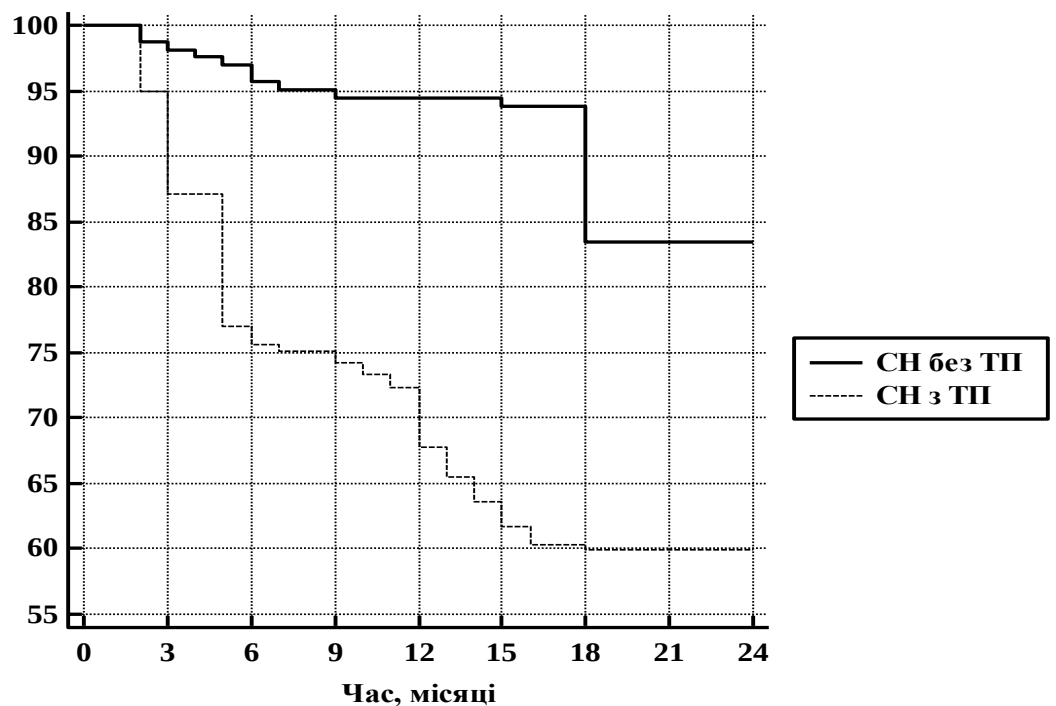


Рис. 8.1. Криві Каплана-Мейера ймовірності повторної госпіталізації у хворих із серцевою недостатністю на фоні ІХС та супутньою тиреоїдною патологією.

Подальший аналіз продемонстрував, що хворі з серцевою недостатністю на фоні ішемічної хвороби серця із супутньою тиреоїдною патологією мають більшу ймовірність повторної госпіталізації протягом 24 місяців спостереження,

порівняно з пацієнтами без тиреоїдною патологією (40,4 %, проти 16,6 %, відповідно: $RR = 2,78$ (1,91-4,05); $\chi^2_{(\text{Log Rank (Mantel-Cox)})} = 28,402$; $p < 0,0001$) (табл. 8.1). Середній час розвитку події у групі із тиреоїдною патологією становив $17,3 \pm 0,6$ міс., проти $22,3 \pm 0,4$ міс. серед хворих без вказаної коморбідності.

Таблиця 8.1

Зведення випадків та час кумулятивного ризику у хворих із серцевою недостатністю в залежності від наявності супутньої тиреоїдної патології

Групи	Подія (ПГ)	Цензуровані дані	Загалом	Час, міс (M $\pm$ SD)	Час 50 % імовірності (Me [95 % CI])
СН без ТП, n (%)	27 (16,6)	136 (83,4)	163	22,3 $\pm$ 0,4	—
СН з ТП, n (%)	88 (40,4)	130 (59,9)	218	17,3 $\pm$ 0,6	—
Сумарно, n (%)	115 (30,2)	266 (70,0)	381	19,4 $\pm$ 0,4	—
$\chi^2 = 28,402$; $p < 0,0001$					

Далі хворі з серцевою недостатністю були розподілені на дві групи в залежності від наявності чи відсутності синдрому низького трийодтироніну. Проведено побудову кривих Каплана-Мейера (рис. 8.2).

Хворі з серцевою недостатністю із супутнім синдромом низького трийодтироніну (без залежності від виду тиреоїдної патології) мають більшу ймовірність повторної госпіталізації з приводу декомпенсації патології серця протягом 24 місяців спостереження порівняно з пацієнтами без синдрому периферійного дистиреоїдизму (78,4 %, проти 12,5 %, відповідно; $RR = 45,05$ (27,37-74,14); $\chi^2_{(\text{Log Rank (Mantel-Cox)})} = 224,283$; $p < 0,0001$) (табл. 8.2).

Середній час розвитку події у групі із синдромом низького трийодтироніну становив $10,8 \pm 0,8$ міс., проти $22,6 \pm 0,3$ міс. серед хворих без синдрому периферичного дистиреоїдизму.

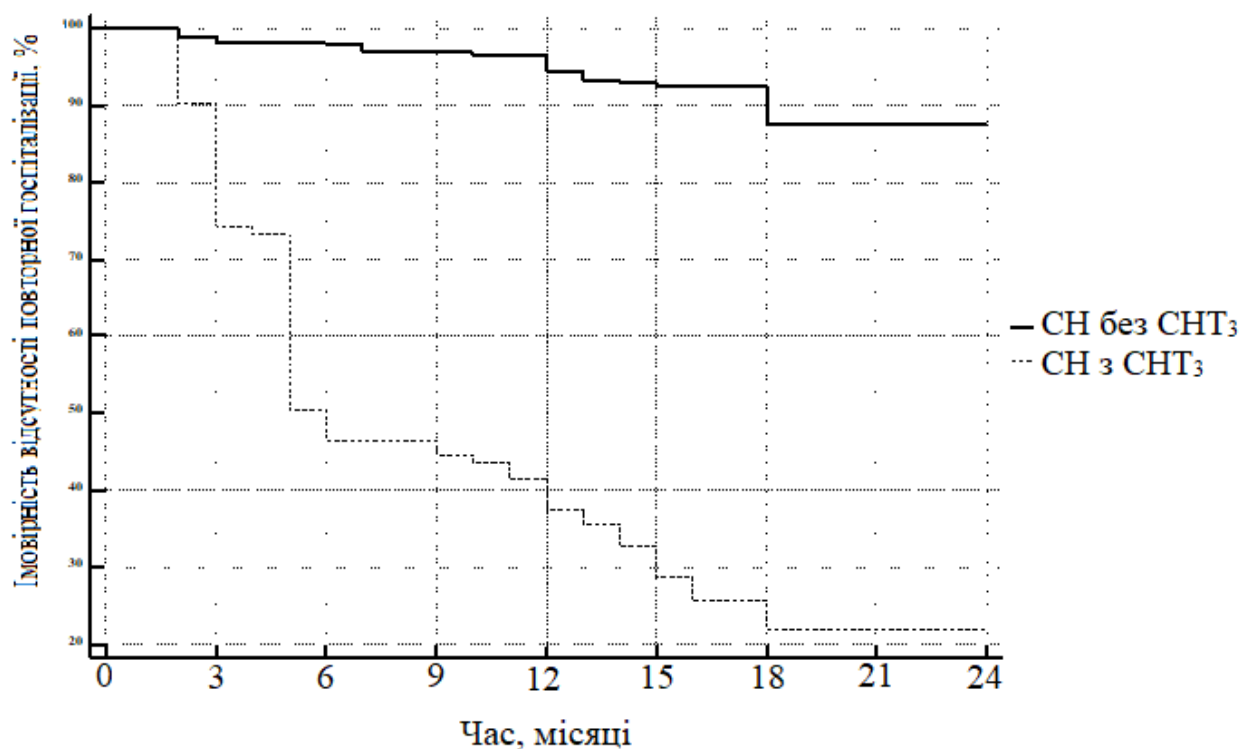


Рис. 8.2. Криві Каплана-Мейера імовірності повторної госпіталізації у хворих із СН на фоні ІХС в залежності від наявності СНТ₃.

Слід зазначити, що для групи хворих із СН у поєднанні з СНТ₃ медіана часу з 50 % імовірності повторної госпіталізації з приводу декомпенсації патології серця становила 6,0 [5,0 – 12,0] міс.

Таблиця 8.2

Зведення випадків та час кумулятивного ризику у хворих з СН за наявності синдрому низького трийодтироніну

Групи	Подія (ПГ)	Цензуровані дані	Загало	Час, міс (M±SD)	Час 50 % імовірності (Me [95 % CI])
СН без СНТ ₃ , n (%)	35 (12,5)	244 (87,5)	279	22,6±0,3	—
СН з СНТ ₃ , n (%)	80 (78,4)	22 (21,8)	102	10,8±0,8	6,0 [5,0 – 12,0]
Сумарно, n (%)	115 (30,2)	266 (69,8)	381	19,4±0,4	—
$\chi^2 = 224,283; p < 0,0001$					

У подальшому хворі з синдромом низького трийодтироніну були вилучені з статистичного аналізу. Пацієнти з серцевою недостатністю знову були розподілені на дві групи в залежності від наявності чи відсутності тиреоїдної патології. Проведено побудову кривих Каплана-Мейера (рис. 8.3).

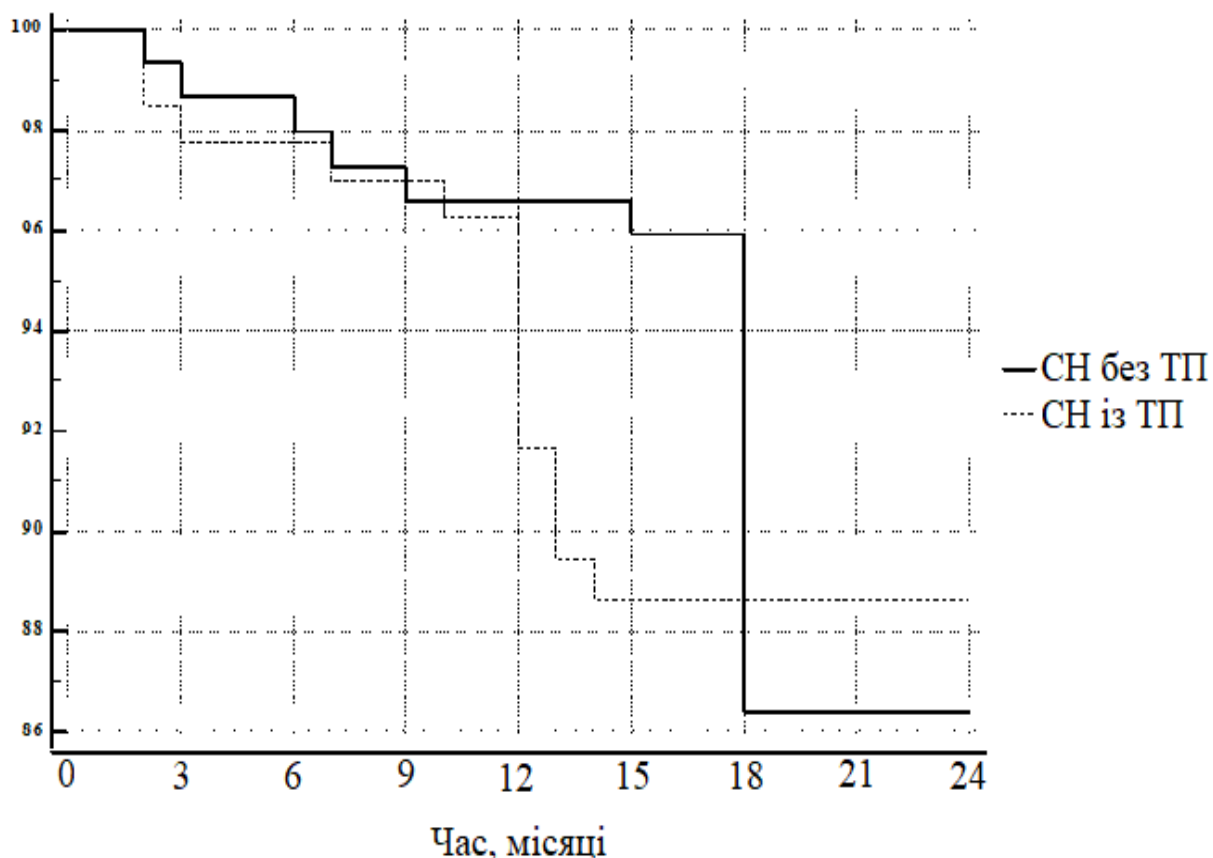


Рис. 8.3 Криві Каплана-Мейера ймовірності повторної госпіталізації у хворих із серцевою недостатністю на фоні ІХС в залежності від наявності чи відсутності супутньої тиреоїдної патології (при виключенні пацієнтів із синдромом низького трийодтироніну).

Аналіз не виявив вірогідної різниці ймовірності повторної госпіталізації з приводу декомпенсації серцевої недостатності між групами хворих з та без супутньої тиреоїдної патології (без синдрому низького трийодтироніну) (див. рис. 8.3 та табл. 8.3).

Таблиця 8.3

Зведення випадків та час кумулятивного ризику у хворих із СН в залежності від наявності супутньої ТП (при виключенні пацієнтів із СНТ₃).

Групи	Подія (ПГ)	Цензуровані дані	Загалом	Час, міс (M±SD)	Час 50 % імовірності (Me [95 % CI])
СН без ТП, n (%)	20 (13,6)	127 (86,4)	174	22,7±0,3	—
СН з ТП, n (%)	15 (11,4)	117 (88,6)	132	22,4±0,4	—
Сумарно, n (%)	35 (12,5)	244 (87,5)	279	22,6±0,3	—
$\chi^2 = 0,167$; $p = 0,683$					

Далі всіх пацієнтів було розподілено на три групи. До першої увійшли хворі з серцевою недостатністю без супутньої тиреоїдної патології. До другої – пацієнти, що поряд із серцевою недостатністю мали нетоксичний зоб. До третьої групи увійшли хворі з АІТ, котрі до включення у дослідження приймали левотироксин. Хворих з АІТ без застосування ЛТ не включали до аналізу у зв'язку з малою численністю групи ($n < 30$).

Проведено побудову кривих Каплана-Мейера (рис. 8.4).

Хворі з СН із супутнім АІТ мають більшу ймовірність повторної госпіталізації з приводу декомпенсації патології серця протягом 24 місяців спостереження, у порівнянні з пацієнтами з СН без тиреоїдної патології (рис. 8.4) (32,4 %, проти 16,6 %, відповідно; $RR = 2,25$ (1,47-3,46)). Пацієнти з СН та супутнім нетоксичним зобом мають більшу ймовірність повторної госпіталізації, у порівнянні з пацієнтами з СН без тиреоїдної патології (55,4 %, проти 16,6 %, відповідно; $RR = 4,72$ (2,91-7,67)) та до хворих із супутнім АІТ (55,4 %, проти 32,4, відповідно; $RR = 2,10$ (1,23-3,57)) ($\chi^2_{\text{(Log Rank (Mantel-Cox))}} = 53,28$; $p < 0,0001$; для тренду: $\chi^2 = 12,33$; $p = 0,0005$) (табл. 8.4).

Середній час розвитку події у групі хворих з СН з нетоксичним зобом становив $14,5 \pm 1,0$ міс., проти $22,3 \pm 0,4$ міс. серед хворих без супутньої тиреоїд-

ною патологією та $18,8 \pm 0,8$ міс. - у пацієнтів із АІТ.

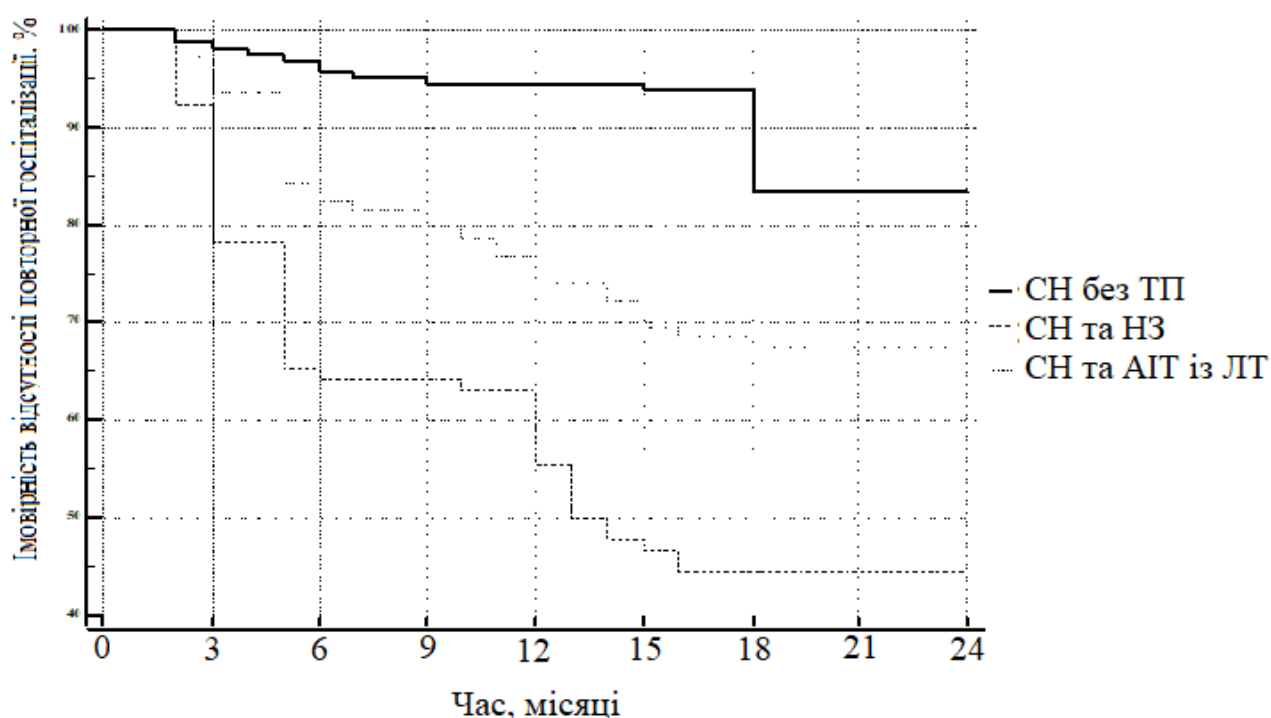


Рис. 8.4. Криві Каплана-Мейера імовірності ПГ у хворих з СН на фоні ІХС в залежності від виду супутньої тиреоїдної патології.

Таблиця 8.4

Зведення випадків та час кумулятивного ризику у хворих з СН в залежності від виду супутньої тиреоїдної патології

Групи	Подія (ПГ)	Цензуровані дані	Загалом	Час, міс (M±SD)	Час 50 % імовірності (Me [95 % CI])
СН без ТП, n (%)	27 (16,6)	136 (83,4)	163	22,3±0,4	—
СН з НЗ, n (%)	51 (55,4)	41 (44,6)	92	14,5±1,0	13,0 [12,0-16,0]
СН з АІТ, n (%)	35 (32,4)	73 (67,6)	108	18,8±0,8	—
Сумарно, n (%)	113 (31,1)	250 (68,9)	363	19,3±0,4	—
$\chi^2 = 53,28$; $p < 0,0001$. Для тренду: $\chi^2 = 12,33$; $p = 0,0005$					

Для групи хворих із серцевою недостатністю у поєднанні з нетоксичним

зобом медіана часу 50 % імовірності повторної госпіталізації з приводу декомпенсації патології серця становила 13,0 [12,0-16,0] міс. (див. табл. 8.4).

Після вилучення із зазначених груп хворих, пацієнтів, що мали СНТ₃, не отримано вірогідної різниці в кумуляції ризику повторної госпіталізації в залежності від виду тиреоїдної патології (рис. 8.5 та табл. 8.5).

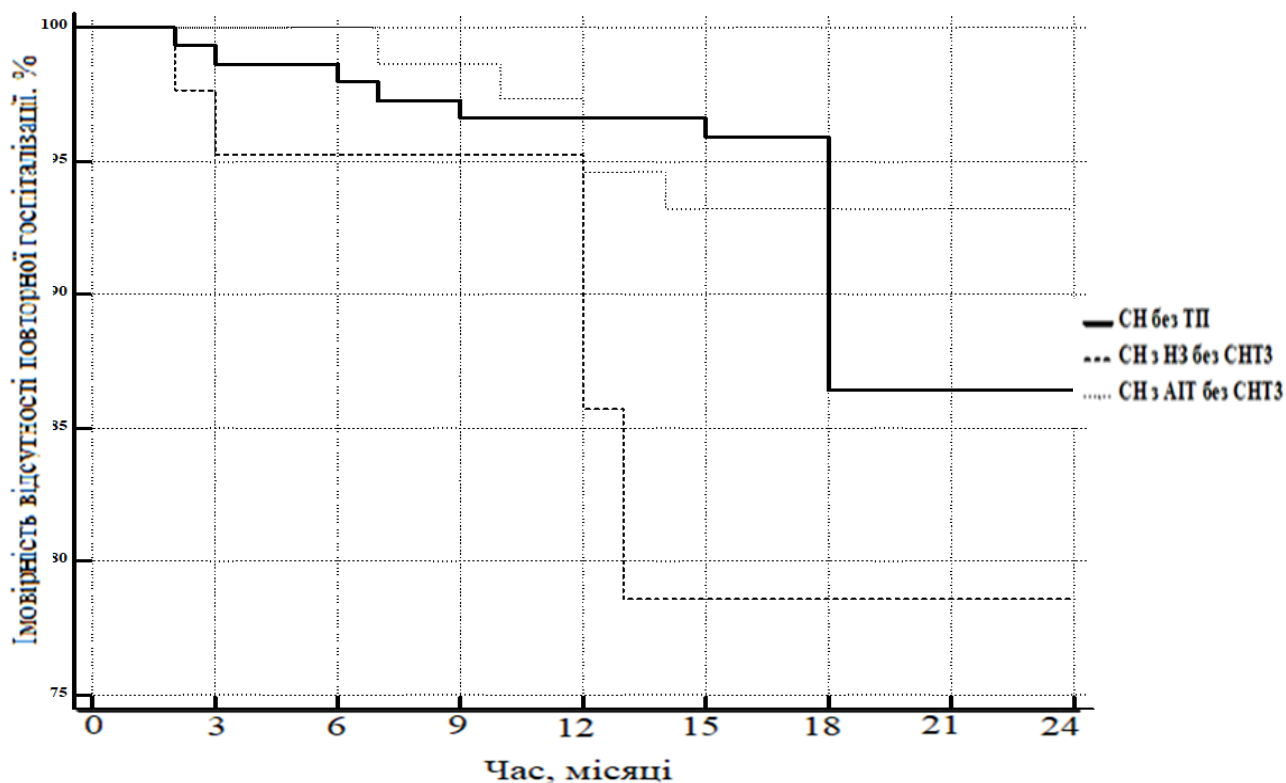


Рис. 8.5. Криві Каплана-Мейера імовірності ПГ у хворих із СН на фоні ІХС в залежності від виду супутньої тиреоїдної патології (при вилученні хворих із синдромом низького трийодтироніну).

Таким чином, кумулятивний ризик повторної госпіталізації у хворих із серцевою недостатністю на фоні ішемічної хвороби серця з супутньою тиреоїдною патологією є вищим, порівняно до хворих без зазначеної коморбідної патології. Ризик є найвищим у хворих із супутнім нетоксичним зобом.

Вказаний високий ризик несприятливого перебігу серцевої недостатності при коморбідній тиреоїдній патології зумовлено наявністю синдрому низького трийодтироніну, що має велику поширеність серед пацієнтів із даною патологією щитоподібної залози.

Таблиця 8.5

Зведення випадків та час кумулятивного ризику у хворих з СН в залежності від виду супутньої тиреоїдної патології (при вилучення хворих з СНТ₃)

Групи	Подія (ПГ)	Цензуровані дані	Загалом	Час, міс (M±SD)	Час 50 % імовірності (Me [95 % CI])
СН без ТП, n (%)	20 (13,6)	127 (86,4)	147	22,7±0,3	—
СН з НЗ, n (%)	9 (21,4)	33 (78,67)	42	21,0±0,9	—
СН з АІТ, n (%)	5 (6,8)	69 (93,3)	74	23,1±0,4	—
Сумарно, n (%)	34 (12,9)	229 (87,1)	263	22,6±0,3	—
$\chi^2 = 1,06; p = 0,304$					

8.2 Модель несприятливого перебігу серцевої недостатності

Для медичної практики є важливим рання оцінка прогнозу пацієнта, своєчасне виявлення факторів ризику з метою корекції медикаментозної чи інтервенційної стратегії лікування, що в решті-решт може запобігти розвитку ускладнень.

При статистичному аналізі критерієм, що кодував перебіг серцевої недостатності, було вибрано – повторну госпіталізацію.

У якості коваріантів (можливих предикторів) обрано 45 параметрів, що характеризують дані анамнезу, показники клінічного аналізу крові та ліпідограми, концентрації цитокінів у крові, ТТГ та гормонів щитоподібної залози, а також поліморфізми генів β -адренорецепції. Регресійний аналіз із покроковим включенням параметрів відібрав до прогностичної моделі наступні величини: фракція викиду ($\beta = -0,195; p = 0,032$), значення індексу маси тіла ($\beta = 0,234; p = 0,004$), сироватковий рівень Т_{зв} ($\beta = -0,592; p = 0,0001$) та ІЛ-4 ($\beta = 0,122; p = 0,122$). Модель була стабільна, про що свідчить значення $F = 12,531$

($p = 0,0001$) (табл. 8.6).

Таблиця 8.6

Параметри, що включені до регресійної моделі та значення коефіцієнтів

Змінні	$B \pm m$	β	p
С (константа)	$1,520 \pm 0,363$	NA	0,0001
ФВ ЛШ, %	$-0,147 \pm 0,068$	-0,195	0,032
ІМТ, кг/м ²	$0,026 \pm 0,009$	0,234	0,004
T_{3v} , пмоль/л	$-0,315 \pm 0,049$	-0,592	0,0001
ІІ-4, пг/мл	$0,037 \pm 0,024$	0,122	0,122
$F = 12,531; p = 0,0001$			

На наступному етапі була спроба моделювання несприятливого перебігу серцевої недостатності з урахуванням фактору наявності коморбідної тиреоїдної патології.

8.3 Фактори, несприятливого перебігу серцевої недостатності у хворих із супутньою тиреоїдною патологією

З метою виявлення предикторів несприятливого перебігу серцевої недостатності, а саме повторної госпіталізації у зв'язку з декомпенсацією захворювання, було проведено регресійний аналіз Кокса, який також називають моделлю пропорційних ризиків (Cox proportional hazards model), що вивчає залежність часу розвитку визначеної кінцевої точки (у цій роботі – це повторна госпіталізація) (survival time) від незалежних змінних (predictor variables) [71]. Зазначений напівпараметричний метод передбачає прогнозування ризику настання події (hazard risk) для даного об'єкту й оцінює вплив незалежних змінних на ризик. При цьому ризик настання події є функцією, залежною від часу, і виявляє імовірність настання події для об'єктів, що знаходяться у групі ризику [295]. Істори-

чно склалося так, що даний метод частіше всього асоціюється з аналізом імовірності летального результату, однак, у медицині під подією може розглядатися також і одужання, і рецидив захворювання, і будь-які результати, які цікаві для вивчення щодо часу їх виникнення [213].

У регресії Кокса важливим є три види показників: результат, період спостереження, предиктори. Якщо дослідника цікавлять тільки результат і предиктори, то можливо скористатися для аналізу методом логістичної регресії [68]. При зацікавленості в оцінці результату щодо часу, можливо було б провести аналіз методом Каплана-Мейєра або побудови таблиць дожиття [68]. У регресії Кокса можливо оцінити вплив безлічі предикторів на результат із урахуванням періоду спостереження [71].

381 хворий, котрий був включений до дослідження був розділений на дві групи. До першої увійшло 115 пацієнтів, які мали протягом двох років повторну госпіталізацію з приводу декомпенсації серцевої недостатності. 88 хворих із них були із супутньою тиреоїдною патологією. До другої групи було включено 266 хворих із серцевою недостатністю, що не мали протягом двох років повторної госпіталізації з приводу декомпенсації. Із них 130 були з супутньою тиреоїдною патологією.

При статистичному аналізі:

- змінною, що кодувала перебіг серцевої недостатності (кінцева точка) було обрано повторну госпіталізацію;
- змінною часу був термін, коли у кожного пацієнта була досягнута кінцева точка (повторна госпіталізація);
- у якості стратифікатора було вибрано змінну, що кодувала наявність чи відсутність у хворого супутньої коморбідної тиреоїдної патології;
- як коваріанти (можливі предиктори) було вибрано 45 змінних, що характеризують дані анамнезу, параметри клінічного аналізу крові та ліпідограми, концентрації цитокнів, ТТГ та гормонів щитоподібної залози у крові, а також поліморфізми генів системи β -адренорецепції.

Використовували покроковий метод включення змінних за значенням

критерія Вальда.

Кроки аналізу, що застосувала статистична програма, представлені у табл. 8.7. Значення індексу G (-2 Log) для моделі без предикторів (базова модель) становила 46,412.

Під час першого кроку було включено до моделі одну незалежну змінну «Т_{зв}». При цьому значення індексу G зменшилося до 37,935, величина χ^2 становила 11,11 ($p = 0,001$), що не дозволяє прийняти нульову гіпотезу, відповідно вказаний предиктор (Т_{зв}) покращував прогностичну здатність моделі.

Таблиця 8.7

Кроки регресійного аналізу Кокса та значення коефіцієнтів моделі

Крок	-2 Log правдоподібності (G) ^a	Загальний результат	
		χ^2	p
1	37,935	11,119	0,001
2	35,788	13,250	0,001
3	31,740	16,360	0,001

Примітки: а – початкове значення коефіцієнта G – 46,412.

Під час другому кроку побудови моделі, додатково до вільного трийодтироніну, було включено інтерлейкін-4 (табл. 8.8).

Це призвело до подальшого зниження величини індексу G (до 35,788) та до зростання значення χ^2 (до 13,250) ($p = 0,001$).

Під час третього кроку, до моделі (додатково до двох вищезазначених змінних) було включено холестерин ліпопротеїдів низької щільності.

Це призвело до подальшого зниження індексу G (до 31,740) та зростання χ^2 (до 16,360) ($p = 0,001$).

Таблиця 8.8

Змінні, що були включені до моделі та коефіцієнти

Кроки	Перемінні	β	Критерій Вальда	p	Exp(B) (95,0% ДІ)
1	T _{зв}	-1,427 ± 0,498	8,211	0,004	0,240 (0,090- 0,637)
2	ІЛ-4	0,209 ± 0,119	3,076	0,079	1,233 (0,976- 1,558)
	T _{зв}	-1,637 ± 0,538	9,243	0,002	0,195 (0,068- 0,559)
3	ХС ЛПНЩ	0,575 ± 0,287	4,022	0,045	1,776 (1,013- 3,115)
	ІЛ-4	0,307 ± 0,148	4,285	0,038	1,359 (1,016- 1,816)
	T _{зв}	-2,141 ± 0,670	10,203	0,001	0,117 (0,032- 0,437)

Таким чином, до моделі було відібрано значення ХС ЛПНЩ ($\beta = +0,575$, $p = 0,045$), ІЛ-4 ($\beta = +0,307$, $p = 0,038$), T_{зв} ($\beta = -2,141$, $p = 0,001$) (див. табл. 8.8).

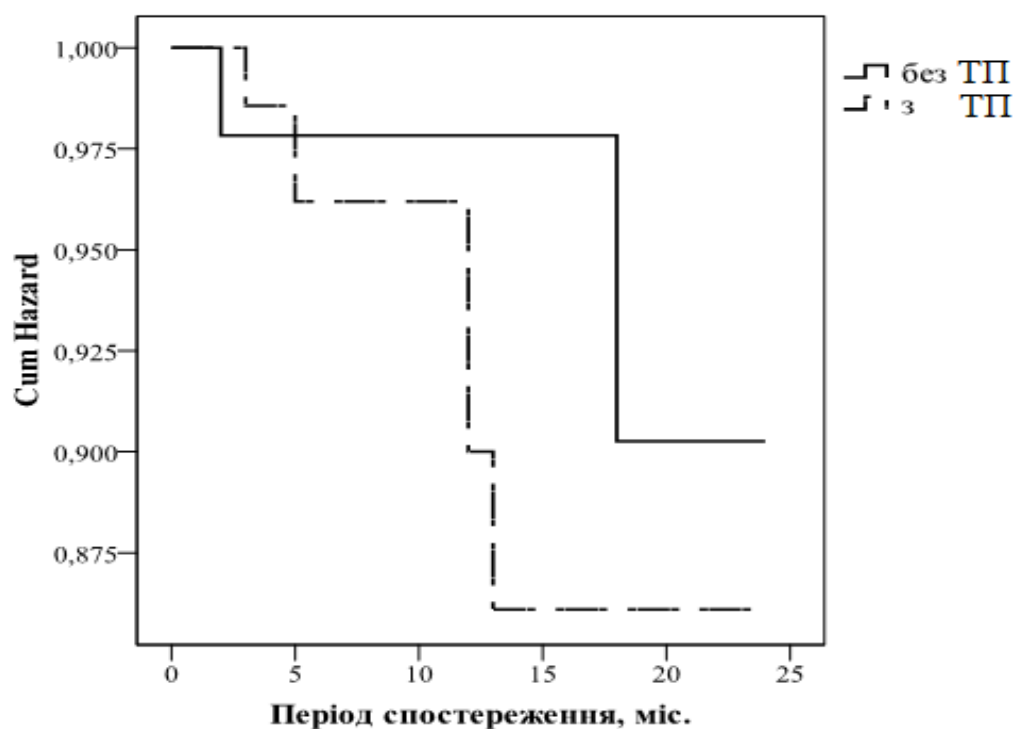
Згідно з кореляційним матриксом виявлено кореляції слабкої (0,2-0,5) та середньої (0,5-0,7) сили (табл. 8.9). Не виявлено залежностей великої сили ($r > 0,7$), що дає можливість застосовувати зазначені показники [69].

Таблиця 8.9

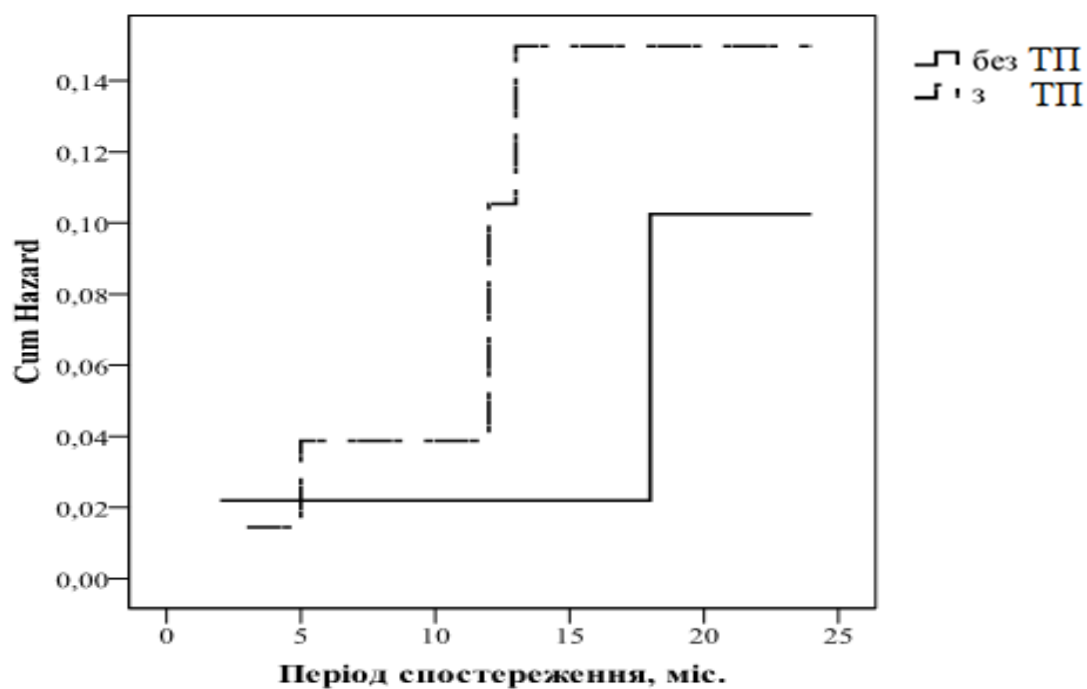
Кореляційна матриця регресійних коефіцієнтів (r)

Показники	ХС ЛПНЩ	ІЛ-4
ІЛ-4	0,308	—
T _{зв}	-0,508	-0,601

На рис. 8.6 відображено графіки кумулятивного виживання (імовірності, що повторна госпіталізація протягом 24 міс. не станеться) (криві Каплана-Мейєра) і кумулятивного ризику повторної госпіталізації протягом періоду спостереження в залежності від наявності чи відсутності тиреоїдної патології.



(A)



(Б)

Рис. 8.6 Графіки кумулятивного виживання (імовірності, що повторна госпіталізація протягом 24 міс. не станеться) (А) (криві Каплана-Мейєра) і кумулятивного ризику повторної госпіталізації (Б) протягом періоду спостереження в залежності наявності чи відсутності тиреоїдної патології ($p = 0,001$).

Під час візуального аналізу графіків, що представлені на рис. 8.6 видно, що прогноз є більш сприятливим для пацієнтів без тиреоїдної патології.

На наступному етапі дослідження, за даними вищеописаного регресійного аналізу Кокса, була прийнята спроба обчислити прогностичний коефіцієнт.

Формула, котра описує ризик настання події (hazard ratio – HR) для і-того об'єкта має вигляд:

$$HR = \frac{h_i(t)}{h_0(t)} = \exp(\beta_1 x_1 + \beta_2 x_2 + \dots + \beta_i x_i) \quad (8.1)$$

де: HR – відношення ризиків; $h_i(t)$ – ризик для і-того об'єкту;

$h_0(t)$ – базовий ризик, однаковий для усіх об'єктів;

x_i – чинник ризику прогресування захворювання;

β_i – коефіцієнт регресії.

З огляду на вище розглянуті значення β -коефіцієнтів змінних, що увійшли до моделі, склали рівняння регресії Кокса, за яким визначається ймовірність розвитку повторної госпіталізації у хворих із СН протягом 24 міс:

$$HR = \frac{h_i(t)}{h_0(t)} = \exp(-2,141 \cdot T_{3\text{в}} + 0,575 \cdot \text{ХСЛПНЩ} + 0,307 \cdot \text{ІЛ4}) \quad (8.2)$$

де: HR – відношення ризиків; $h(t)$ – ризик для і-того об'єкту; $h_0(t)$ – базовий ризик, однаковий для усіх об'єктів; $T_{3\text{в}}$ – вільний трийодтиронін, ХС ЛПНЩ – холестерин ліпопротеїдів низької щільності, ІЛ4 – інтерлейкін-4

Було розраховано величину HR для кожного хворого, котрий був включений до аналізу.

Під час ROC-аналізу встановили, що ризик повторної госпіталізації пацієнтів із серцевою недостатністю у зв'язку з декомпенсацією захворювання зростає при досягненні оптимальної точки розподілу для величини $HR > 0,104$ (чутливість – 51,61 %, специфічність – 96,47 %, $p < 0,0001$) (табл. 8.10).

Таблиця 8.10

Прогностична цінність значення HR (ROC-аналіз) у хворих з СН (n = 299)

Показник, одиниці ви- мірювання	Точка розподі- лу (cut- off value)	Площа під кри- вою (AUC)	95 % ДІ	Чутли- вість, %	Специ- фічність, %	p
HR, УО	> 0,104	0,796	0,711–0,865	51,61	96,47	0,0001

Аналіз продемонстрував, що пацієнти з СН, у котрих значення індексу HR було більшим за 0,104, мали вищий ризик повторної госпіталізації протягом 2 років, порівняно з таким при $HR \leq 0,104$ (ВШ = 21,60 (6,34 – 73,63), $\chi^2_{\text{(Мантель-Хенцель)}} = 31,543$; $p = 0,0001$).

Повторно проведений ROC-аналіз встановив, що у пацієнтів із серцевою недостатністю, котрі мають супутню тиреоїдну патологію, ризик повторної госпіталізації, у зв'язку з декомпенсацією захворювання, зростає при досягненні оптимальної точки розподілу для величини $HR > 0,043$ (чутливість – 80,77 %, специфічність – 74,00 %, $p < 0,0001$) (табл. 8.11).

Таблиця 8.11

Прогностична цінність значення HR (ROC-аналіз) у хворих з СН та ТП (n = 175)

Показник, одиниці ви- мірюван-ня	Точка розподі- лу (cut- off value)	Площа під кри- вою (AUC)	95 % ДІ	Чутли- вість, %	Специ- фічність, %	p
HR, УО	> 0,043	0,828	0,724–0,905	80,77	74,00	<0,0001

Пацієнти з серцевою недостатністю із супутньою тиреоїдну патологію, у котрих значення індексу HR було більшим за 0,043, мали вищий ризик повторної госпіталізації протягом 2 років, порівнюючи до такого при $HR \leq 0,043$ (ВШ = 11,95 (3,74 – 38,21), $\chi^2_{\text{(Мантель-Хенцель)}} = 18,35$; $p = 0,0001$).

Застосування ROC-аналізу у групі хворих із серцевою недостатністю без супутньої тиреоїдної патології не дозволило встановити вірогідного прогностичного значення індексу HR (табл. 8.12).

Таблиця 8.12

Прогностична цінність значення HR (ROC-аналіз) у хворих з СН
без тиреоїдної патології (n = 124)

Показник, одиниці ви- мірювання	Точка розподі- лу (cut- off value)	Площа під кри- вою (AUC)	95 % ДІ	Чутли- вість, %	Специ- фічність, %	p
HR, УО	> 0,0034	0,594	0,428-0,746	100	25,71	0,466

Таким чином, предикторами, що зумовлюють несприятливий перебіг серцевої недостатності у хворих із серцевою недостатністю із супутньою тиреоїдною патологією, відповідно до регресійного аналізу Кокса, є: рівень ХС ЛПНЩ, ІЛ-4 та Т_{зв}. У пацієнтів із серцевою недостатністю з супутньою тиреоїдною патологією ризик повторної госпіталізації зростає при значенні відношення ризиків (HR) > 0,043 (ВІШ = 11,95 (3,74 – 38,21); p = 0,0001).

8.4 Перевірка моделі несприятливого перебігу серцевої недостатності з урахуванням наявності коморбідної тиреоїдної патології

Проведена перевірка моделі прогнозування несприятливого перебігу серцевої недостатності у хворих із тиреоїдною патологією на групі 66 пацієнтів, котрі не увійшли до когорти у котрій було розраховано прогностичну регресійну модель Кокса (див. формулу 8.2). Зазначенні групи не відрізнялися поміж собою за віком, статтю, частотою тиреоїдної патології та повторної госпіталізації (табл. 8.13). Хворих групи перевірки було розділено на дві підгрупи. І – 25 (37,9 %) пацієнтів, що мали протягом двох років повторну госпіталізацію

з приводу декомпенсації серцевої недостатності. 22 пацієнти були із супутньою тиреоїдною патологією. До II підгрупи ввійшло 41 (62,1 %) хворих із серцевою недостатністю, котрі не мали протягом двох років повторної госпіталізації з приводу декомпенсації. 14 із них були з супутньою тиреоїдною патологією.

Таблиця 8.13

Характеристика груп хворих з СН

Показник, одиниці вимірювання	Групи хворих з СН (n = 365)		p
	формування моделі (n = 299)	перевірки моделі (n = 66)	
Вік, роки	58,00 [54,00 – 67,00]	58,00 [53,75 – 67,00]	> 0,05
Стать: - жінки, n (%)	88 (29,4)	22 (33,3)	> 0,05
- чоловіки, n (%)	211 (70,6)	44 (66,7)	
ТП, n (%)	175 (58,5)	36 (54,5)	> 0,05
ПГ, n (%)	87 (29,1)	25 (37,9)	> 0,05

Аналіз продемонстрував, що пацієнти з серцевою недостатністю, у котрих значення індексу HR було більшим за 0,104, мали вищий ризик повторної госпіталізації протягом 2 років, порівнюючи до такого при $HR \leq 0,104$ (ВШ = 3,81 (1,27 – 11,45), $\chi^2_{\text{(Мантель-Хенцель)}} = 4,965$ p = 0,030). Чутливість склала 48 %, специфічність = 80,49 %. Прогностична цінність позитивного результату складає 60,0 % (табл. 8.14).

Таблиця 8.14

Залежність частоти ПГ від значення індексу HR (0,104)

Показник, одиниці вимірювання	Значення HR		χ^2 ;
	$\leq 0,104$ (n = 46)	$> 0,104$ (n = 20)	p
Без ПГ, n (%)	33 (71,7)	8 (40,0)	4,965; 0,030
З ПГ, n (%)	13 (28,3)	12 (60,0)	

Пацієнти з серцевою недостатністю із супутньою тиреоїдною патологією, у котрих значення індексу HR було більшим за 0,043, мали вищий ризик повторної госпіталізації протягом 2 років, порівнюючи до такого при $HR \leq 0,043$ (ВШ = 23,22 (3,98 – 135,55), $\chi^2_{\text{(Мантель-Хенцель)}} = 12,221$; $p = 0,0001$), (ВШ(ln) = 3,15 (1,38 – 4,91)). Чутливість склала 86,36 %, специфічність = 78,57 %. Прогностична цінність позитивного результату складає 86,4 % (табл. 8.15).

Таблиця 8.15

Залежність частоти ПГ у хворих з СН та з ТП від значення індексу HR (0,043)

Показник, одиниці вимірювання	Значення HR		χ^2 ;
	$\leq 0,043$ (n = 14)	$> 0,043$ (n = 22)	P
Без ПГ, n (%)	11 (78,6)	3 (13,6)	12,570; 0,0001
З ПГ, n (%)	3 (21,4)	19 (86,4)	

Отримані дані свідчать про можливість використання даної системи прогнозування несприятливого перебігу серцевої недостатності у хворих із супутньою тиреоїдною патологією.

Таким чином, на основі багатофакторного регресійного аналізу пропорційних ризиків Кокса розроблено прогностичну модель ймовірності повторної госпіталізації хворих із серцевою недостатністю на фоні ішемічної хвороби серця та супутньої тиреоїдної патології, з урахуванням сироваткових рівнів: вільного трийодтироніну ($\beta = -2,141$), ХС ЛПНЩ ($\beta = 0,575$) та ІЛ-4 ($\beta = 0,307$). Доведено, що ризик несприятливого перебігу серцевої недостатності зростає при значенні коефіцієнта hazard ratio: для даної моделі $> 0,043$ (ВШ = 11,960).

Результати, наведені в даному розділі, опубліковані в наступних наукових працях автора [47, 51].

АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

Дисертаційна робота присвячена актуальній проблемі внутрішніх хвороб, а саме: прогнозуванню перебігу й оптимізації терапії серцевої недостатності у хворих на ІХС із супутньою тиреоїдною патологією. СН – одна з основних причин госпіталізації та смертності населення багатьох країн світу [372]. За останні десятиліття її поширеність зросла, що свідчить про недостатність наших знань про патогенез прогресування захворювання та потребує пошуку нових та оптимізації уже існуючих терапевтичних стратегій лікування [186]. ІХС має значну розповсюдженість у світі та й в Україні [26]. Чисельність хворих із СН, що розвинулась у результаті перенесеного ІМ невинно зростає [9].

На даний час СН розглядається як унікальний сценарій зміни системного гомеостазу, при якому дисфункція міокарда, периферичних органів та нейроендокринної й імунної систем, являють собою хронічні перехресні зв'язки між стресовими стимулами з постійною активацією стресової реакції [186].

Проблема коморбідності є однією із найважливіших у внутрішній медицині [9, 14, 20]. Співіснування кількох захворювань змінює перебіг кожного з них, сприяє більш ранньому формуванню ускладнень і створює труднощі для терапії [3].

В Україні спостерігається зростання числа хворих із різними ендокринопатіями, у тому числі й захворюваннями щитоподібної залози [75].

Нетоксичний зоб – досить поширена патологія. Mortensen J.D. та співавт. провели у клініці Мейо дослідження щитоподібних залоз 821 хворого під час їх аутопсій [321]. Усі залози до цього, при клінічному обстеженні, розцінювалися як нормальні. Автори повідомили, що 406 (49,5%) цих органів містили один вузлик або більше, чи мали збільшення об'єму залози [321].

Сучасні технології ультразвукового дослідження дають змогу отримувати зображення щитоподібної залози з високою роздільною здатністю, більш точне, ніж при використанні інших методів візуалізації або клінічного обстеження [150]. УЗД є безпечним методом, що має достатню чутливість та здатне виявля-

ти в паренхімі ЩЗ вузлики від 1 до 3 мм у діаметрі [150]. J.F. Katz et al. [237] оцінювали точність результатів УЗД на 28 ЩЗ, вивчених потім при аутопсії. Кореляція результатів двох методів була високою; чутливість УЗД дорівнювала 89 %, а специфічність – 84 %.

Проблема впливу нетоксичного зобу на перебіг серцевої недостатності полягає в тому, що хворі цієї категорії тривалий час мають еутиреоїдний стан, частина пацієнтів – субклінічний гіпотиреоз [349]. Поряд з цим, у частки хворих, з роками вузли ЩЗ можуть втрачати зворотній зв'язок з організмом і трансформуватися у токсичну аденому, що веде до гіпертиреозу [349].

У структурі тиреоїдної патології значне, а в багатьох регіонах, провідне місце займають автоімунні захворювання щитоподібної залози, що є класичною моделлю органспецифічних автоімунних захворювань та представлені перш за все автоімунним тиреоїдитом – головною причиною гіпотиреозу [463]. Частота автоімунного тиреоїдиту серед дорослих складає 3 – 4 %; жінки хворіють у 10 – 15 разів частіше за чоловіків, а дівчатка – у 3 рази частіше за хлопчаків. З віком поширеність АІТ зростає від приблизно 1 % у дітей до 11-16 % у жінок похилого віку. Пік захворюваності припадає на п'яту декаду життя зі зниженням до нуля у 80-річному віці [463].

За останні десятиліття отримано нові знання у багатьох біомедичних сферах. Серед них важливе місце займають і дані про фізіологічні / патофізіологічні відносини між гормонами щитоподібної залози та серцево-судинною системою і регуляцію ключових процесів, пов'язаних із підтримкою скоротливості міокарда, електрофізіологічних функцій та структури серця, відкриття колатералей коронарних артерій та неоангіогенез [151].

З урахуванням розповсюдженості тиреоїдної патології, є доцільним вивчення особливостей перебігу серцевої недостатності у хворих з цією коморбідною патологією.

Патогенез серцевої недостатності являє собою складний каскад нейрогормональних та імунних (у тому числі й за рахунок цитокінів) реакцій, кожна з яких, відіграючи окрему роль, взаємодіє з іншими та сприяє прогресуванню за-

хворювання. Слід зазначити, що катехоламіни та цитокіни модулюють активність дейодиназ, що конвертують тироксин у трийодтиронін [268].

На даний час усе більше уваги приділяють вивченню молекулярно-генетичних основ розвитку серцевої недостатності. Дослідження геному людини зробили більш реальною ранню, досимптомну діагностику не лише спадкових, а й багатьох коморбідних захворювань. Генетичні фактори, безсумнівно, відіграють важливу роль у патогенезі серцевої недостатності, але відомостей про механізми генетичного контролю схильності до серцево-судинних захворювань недостатньо [73]. Наявні дані клінічних досліджень про поліморфізм генів, що відповідають за розвиток серцево-судинних захворювань є суперечливим. Не вивчено прогностичної цінності генетичних маркерів у хворих із серцевою недостатністю ішемічного генезу [229]. Усе це свідчить про те, що дослідження у цій галузі є перспективними.

З урахуванням вищезазначеного, є актуальним дослідження ролі генетичних детермінант, змін гормонального та цитокінового профілю у прогресуванні серцевої недостатності з подальшим аналізом предикторності, що може відіграти провідну роль у прогнозуванні ускладнень і підвищенні ефективності лікування хворих на ІХС із супутньою тиреоїдною патологією.

Беручи до уваги важливість представлених аспектів, метою роботи була: удосконалення прогнозування перебігу та оптимізація лікування серцевої недостатності у хворих на ішемічну хворобу серця у поєднанні з тиреоїдною патологією на підставі вивчення гормональних та генетичних аспектів.

Для досягнення поставленої мети були сформульовані такі завдання: дослідити особливості перебігу серцевої недостатності у хворих на ішемічну хворобу серця у поєднанні з тиреоїдною патологією; встановити частоту синдрому низького трийодтироніну у хворих з серцевою недостатністю на фоні ішемічної хвороби серця з коморбідною тиреоїдною патологією; дослідити асоціації поліморфізмів генів системи β -адренорецепції (β_1 - та β_2 -адренорецептори, G-протеїн (β_3 -субодиниця)) з перебігом серцевої недостатності у хворих на ішемічну хворобу серця; вивчити асоціації поліморфізмів генів системи β -адренорецепції

(β_1 - та β_2 -адренорецептори, G-протеїн (β_3 -субодиниця)) із ризиком розвитку синдрому низького трийодтироніну при серцевій недостатності у хворих на ішемічну хворобу серця у поєднанні з тиреоїдною патологією; визначити асоціації цитокінів (ФНП α , ІЛ-1 β , ІЛ-6, ІЛ-4) з перебігом серцевої недостатності у хворих на ішемічну хворобу серця у поєднанні з тиреоїдною патологією; дослідити асоціації поліморфізмів генів системи β -адренорецепції та рівнів інтерлейкінів у хворих з серцевою недостатністю та супутньою тиреоїдною патологією; встановити предиктори несприятливого перебігу та опрацювати прогностичну модель серцевої недостатності у хворих на ішемічну хворобу серця у поєднанні з тиреоїдною патологією з урахуванням гормональних, генетичних факторів; дослідити вплив левотироксину на перебіг серцевої недостатності у хворих із супутньою тиреоїдною патологією; розробити диференційовані схеми лікування хворих з серцевою недостатністю на фоні ішемічної хвороби серця у поєднанні з тиреоїдною патологією з урахуванням гормональних та генетичних профілів.

Дисертаційна робота входила до тематичного плану ДУ «Національний інститут терапії ім. Л.Т. Малої НАМН України» як фрагмент науково-дослідної роботи відділу клінічної фармакології та фармакогенетики неінфекційних захворювань. Робота виконана у межах трьох НДР відділу: «Встановити особливості застосування β -адреноблокаторів в лікуванні хворих з серцевою недостатністю в поєднанні з цукровим діабетом 2 типу на основі вивчення поліморфізму генів β -адренорецепторів» (державний реєстраційний номер 0113U001141) (2013-2015 рр.), «Розробити методи профілактики несприятливого перебігу хронічної серцевої недостатності з урахуванням фармако-генетичного профілю хворих та супутньої патології» (державний реєстраційний номер 0116U003038) (2016-2018 рр.), «Розробити фармакогенетичні методи профілактики декомпенсації серцевої недостатності у хворих на ішемічну хворобу серця та дисфункцію щитоподібної залози» (державний реєстраційний номер 0119U001071) (2019-2021 рр.).

Відповідно до мети та завдань дослідження, проведено комплексне обстеження 381 хворого із серцевою недостатністю, що виникла на фоні ішемічної

хвороби серця після інфарктного кардіосклерозу, які знаходилися на лікуванні у кардіологічних відділеннях ДУ «Національний інститут терапії ім. Л.Т. Малої НАМН України». Медіана віку хворих становила 58,00 [54,00 – 67,00] років. 261 (68,50 %) хворих були чоловічої статі. До контрольної групи увійшло 55 практично здорових волонтерів. Неодмінною умовою включення учасників у дослідження було їх бажання взяти в ньому участь.

Нозологічна структура обстежених пацієнтів є наступною: основна група – 218 (57,2 %) хворих із серцевою недостатністю та супутньою тиреоїдною патологією (92 хворих із нетоксичним зобом; 126 – з аутоімунним тиреоїдитом), до групи порівняння увійшло 163 (42,7 %) пацієнтів із серцевою недостатністю без супутньої тиреоїдної патології.

Групи були співставні за віком. Серед пацієнтів із серцевою недостатністю з супутньою тиреоїдною патологією, у порівнянні до хворих без цієї коморбідності, був більший відсоток жінок (відповідно у 42,7 % проти 16,6 %, при $p = 0,001$).

Критеріями включення учасників у дослідження були: підписання інформованої згоди; інфаркт міокарда в анамнезі; підтверджений діагноз серцевої недостатності II – IV ФК за NYHA; верифікований, за допомогою УЗД та лабораторних методів дослідження діагноз тиреоїдної патології (нетоксичний зоб та аутоімунний тиреоїдит) для частини хворих; європеїдська раса.

Критеріями виключення з дослідження були: не підписання інформованої згоди; гострий коронарний синдром протягом 3 міс до включення у дослідження; гостре порушення мозкового кровообігу протягом 3 міс до включення у дослідження; гемодинамічно значущі клапанні вади серця; тиреосупресивне лікування; клінічний гіпотиреоз; гіпертиреоз; цукровий діабет 1 типу; вторинно інсулін-залежний цукровий діабет 2 типу; цукровий діабет 3 типу; запальні захворювання; хронічне обструктивне захворювання легень II–IV ст; супутні онкологічні захворювання, або наявність будь-якого злоякісного захворювання в межах попередніх 5 років до включення у дослідження; наявність в анамнезі лімфопроліферативного захворювання, включаючи лімфому; системні захворюван-

ня сполученої тканини; наявність в анамнезі трансплантації; імуно-супресивна терапія.

Верифікацію діагнозів серцевої недостатності, ішемічної хвороби серця, нетоксичного зобу, автоімунного тиреоїдиту та субклінічного гіпотиреозу, лікування хворих проводили згідно з галузевими стандартами, регламентованими наказом МОЗ України № 436 від 03.07.2006 (із змінами і доповненнями, внесеними наказом Міністерства охорони здоров'я України від 24 травня 2012 року № 384) «Про затвердження клінічних протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю «Кардіологія»; № 152 від 02.03.2016 «Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги «Стабільна ішемічна хвороба серця»); наказ МОЗ України № 356 від 22.05.2009 «Про затвердження протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю "Ендокринологія"» та з урахуванням рекомендацій Європейського товариства кардіологів (2016) й Асоціації кардіологів України та Української асоціації фахівців із серцевої недостатності (2017); рекомендацій Американської тиреоїдної асоціації: «Настанова з діагностики та лікування дорослих із вузлами щитоподібної залози та з диференційованим раком щитоподібної залози» (2015) та «Настанова з лікування гіпотиреозу»; рекомендацій Європейської тиреоїдної асоціації «Стратифікація злоякісних пухлин за допомогою ультразвуку у дорослих хворих з вузлами щитоподібної залози» (The EU-TIRADS) (2017) [398], рекомендації Європейської тиреоїдної асоціації «Діагностика та лікування ендегенного субклінічного гіпотиреозу» (2015) [93].

Основні методики були відібрані після оцінювання їх специфічності та валідності, щодо завдань дослідження. Проведено: антропометричне (зріст та маса тіла, розраховували індекс маси тіла), клінічний аналіз крові, біохімічні (показники ліпідного обміну: рівні загального холестерину, тригліцеридів, холестерин ліпопротеїдів високої, низької та дуже низької щільності), імуноферментні (тиреотропний гормон, вільний трийодтиронін, вільний тетрайодтиронін, зворотній (реверсивний) трийодтиронін (T_{3r})), N-термінальний фрагмент попередника мозкового натрійуретичного пептиду (NT-proBNP), фактор некро-

зу пухлин- α , інтерлейкін-1 β , ІЛ-4, ІЛ-6, титрів антитіл до тиреоїдної пероксидази та тиреоглобуліну), генетичні (методом полімеразної ланцюгової реакції) (алельні поліморфізми генів β_1 -адренорецепторів (β_1 -АР) (rs1801253; с.1165G> C; p.Gly389Arg), β_2 -АР (rs1042714; с.79C> G; p.Gln27Glu) і гена β_3 -субодиниці G-протеїну (GN β_3) (rs5443; с.825C> T; p.Ser275) та інструментальні (електро- та ехокардіографія, ультразвукове дослідження щитоподібної залози) методи обстежень.

Ехокардіоскопічне дослідження проводили за стандартною методикою [163] на ультразвуковому апараті GE «VIVID-3» (№ 6009) (США) з визначенням параметрів, що характеризують систолічну та діастолічну функцію міокарда.

Ультразвукове дослідження щитоподібної залози та лімфовузлів ший проведено за допомогою мультичастотного датчика 7,5 - 10 мГц.

Нетоксичний зоб діагностували за ультразвуковими критеріями [135] за відсутності ознак дисфункції щитоподібної залози та підвищених титрів антитіл до тиреопероксидази та тиреоглобуліну [109, 254]. Автоімунний тиреоїдит діагностували за критеріями Американської тиреоїдної асоціації [319].

Синдром низького трийодтироніну діагностували, як стан, при якому рівень $T_{3в}$ є меншим за нижню межу норми (2,5 пмоль/л), при нормальних рівнях $T_{4в}$ та ТТГ [182, 396].

Субклінічний гіпотиреоз діагностували при рівні ТТГ у межах від 4,0 мМО/л до 9,9 мМО/л, при нормальних рівнях $T_{3в}$ та $T_{4в}$ [93].

Уся популяція пацієнтів із серцевою недостатністю ($n = 381$), котрі увійшли до даного дослідження, представлена переважно чоловіками (68,00 %) середнього віку з II ФК (41,20 %) та III ФК (48,82 %) СН. Медіана ФВ ЛШ склала 44,37 [35,69 – 52,51]. 62,73 % пацієнтів мали ФВ ЛШ < 40,0 %; 33,24% хворих мали II тип діастолічної дисфункції ЛШ. 279 хворих (73,23 %) із серцевою недостатністю мали в анамнезі перенесений Q-інфаркт міокарда. 102 пацієнтів із серцевою недостатністю мали докази атеросклерозу за даними коронарної ангіографії або комп'ютерної коронаро-ангіографії, а також мали підтвердження про

перенесений не-Q інфаркт міокарда (виписка з карти стаціонарного хворого, результати вимірювання серцевих тропонинів у поєднанні з наявністю відповідних змін на ЕКГ).

У пацієнтів виявлено традиційні фактори кардіоваскулярного ризику 79,53 % хворих мали артеріальну гіпертензію, 53,54 % пацієнтів палили, цукровий діабет було зареєстровано у 25,98 %.

Після досягнення стану компенсації та підбору терапії, пацієнти виписувались зі стаціонару. Була рекомендована медикаментозна терапія: іАПФ – 80,31 % пацієнтам, АРА – 19,69 %, МРА – 43,31 %, петльові діуретики – 76,90 %, івабрадин 1,31 %, дигоксин 14,43 %, АСК – 56,69 %, клопидогрель – 34,91 %, варфарин – 5,74 %, НОАК – 2,62 %.

Із β -адреноблокаторів хворим призначали бісопролол у початковій (мінімальній) дозі у стаціонарі після стабілізації їхнього стану з наступною титрацією мінімум через 14 днів [372]. Після виписування пацієнтам проводили візити з метою титрації препарату. Зазначений β -адреноблокатор приймали 301 (79,00 %) хворих. Інші 80 (21,00 %) пацієнтів були інтолерантними до вказаної групи препаратів. Так, 40 пацієнтів мали синусову брадикардію ($\text{ЧСС} \leq 55/\text{хв}$), що не дало змоги призначити бісопролол. У 28 хворих при призначенні мінімальної початкової дози β -АБ розвивалася симптомна синусова брадикардія. У 12 пацієнтів, при призначенні препаратів вказаної групи у мінімальній початковій дозі, розвивалася симптомна гіпотензія. Повторні спроби призначення β -АБ після їх відміни у цих хворих не були успішними.

Із 239 пацієнтів, що мали СН зі зниженою ФВ ЛШ, 215 (89,96 %) були толерантними до застосування бісопрололу протягом двох років.

109 пацієнтів (28,61 %) за показаннями – гіпотиреоз на фоні автоімунного тиреоїдиту приймали левотироксин у індивідуально підібраній дозі не менше року до включення до дослідження та весь період спостереження (24 міс). У разі розвитку ятрогенного субклінічного гіпертиреозу, дозу левотироксину знижували та контролювали концентрації вищезазначених гормонів.

Упродовж наступних двох років пацієнти, кожні три місяці мали телефон-

ні, а за потреби й, очні візити в умовах інституту терапії, де відбувалося дообстеження хворих та корекція терапії.

Протягом даного дослідження враховували наявність повторної госпіталізації або необхідність у внутрішньовенному застосуванні петлевих діуретиків з приводу декомпенсації СН, смертність. За цими показниками визначали комбіновану кінцеву точку.

У міжвізитний період пацієнти також знаходилися на спостереженні у кардіолога та ендокринолога за місцем проживання.

Через 24 місяці після першого візиту проводили повторне обстеження хворих із застосуванням лабораторних та інструментальних методів дослідження (за вищеописаними показниками).

Виконано статистичну обробку даних.

У ході проведеного статистичного аналізу встановлено, що серед хворих із серцевою недостатністю з супутньою тиреоїдною патологією, порівняно з пацієнтами без ТП, є більшим відсоток жінок (відповідно у 42,7 % проти 16,6 %, $p = 0,001$). Ці дані погоджуються із результатами іншого дослідження, у котрому було встановлено, що частка жінок із структурною патологією щитоподібної залози є більшою за відсоток чоловіків [79].

Встановлено, що перебіг серцевої недостатності у хворих із структурною тиреоїдною патологією порівняно з пацієнтами без вказаної коморбідності, є більш несприятливим: частіше реєструвався ІV ФК NYHA (відповідно – 13,3 %, проти 5,5 %; $p = 0,039$), на 33,4 % був вищий рівень NT-proBNP ($p = 0,001$); більші розміри та об'єми ЛШ: КДР ЛШ 5,5 [5,0 - 6,0] см, проти 5,30 [5,0 - 5,8] см, при $p = 0,006$), на 8,9 % КДО ЛШ ($p = 0,006$), на 5,4 % КСР ЛШ ($p = 0,002$), на 13,2 % КСО ЛШ ($p = 0,002$); менша на 6,5 % ФВ ЛШ ($p = 0,02$). Пацієнти з СН та з ТП частіше мали ФВ ЛШ < 40 % (70,2 %, проти 52,8 %, $\chi^2 = 12,11$; $p = 0,001$) та ІІ тип діастолічної дисфункції міокарда ЛШ (44,4 % проти 18,8 %, $\chi^2 = 25,610$; $p = 0,0001$).

Аналізуючи динаміку параметрів морфо-функціонального стану серця, виявлено, що у хворих з ТП відбувається подальше вірогідне зниження величи-

ни ФВ ЛШ (на 11,1 %), зменшення пізньо-діастолічної швидкості трансмітрального кровотоку (Va) (на 3,03 %) та часу ізоволюмічного розслаблення міокарду ЛШ (на 30 %). У цей же час, у хворих без тиреоїдної патології зареєстровано вірогідне збільшення ФВ ЛШ (на 8,7 %), зменшення розмірів лівого (на 5,0 %) та правого (на 2,7 %) передсердь.

У групі хворих із серцевою недостатністю із супутньою тиреоїдною патологією, через 24 міс. після включення до дослідження, зберігалася більша частка хворих, котрі мали ФВ < 40 %, порівно з такою серед пацієнтів без ТП (34,0 % проти 24,3 %, відповідно; $\chi^2 = 3,878$, $p = 0,031$) та вища частота II типу порушення діастолічної функції ЛШ (49,7 % проти 18,8 %, відповідно; $\chi^2 = 33,791$, $p = 0,001$).

Пацієнти з супутньою тиреоїдною патологією мають вищий ризик ПГ у зв'язку з декомпенсацією СН (ВШ = 3,037 (1,85 – 4,99), $p = 0,0001$) та досягнення ККТ (ВШ = 2,53 (1,60 – 3,995), $p = 0,001$) протягом двох років.

Слід також відзначити, що хворі з СН із тиреоїдною патологією мали менший сироватковий вміст $T_{3в}$ (2,30 пмоль/л проти 2,76 пмоль/л, при $p = 0,0001$) та значення співвідношення $T_{3в}/T_{4в}$ (0,16 [0,12 – 0,23] УО, проти 0,19 [0,15 – 0,28], $p = 0,0001$); вищий титр АТ-ТПО (39,81 [27,57 – 50,73] МО/мл проти 41,57 [33,06 – 56,11] МО/мл, при $p = 0,017$). Також, пацієнти даної групи мали більшу частоту СНТ₃ (38,4%, проти 7,3% – ВШ = 7,94 (4,04 – 15,61), $p = 0,0001$) та СКГ (13,3 %, проти 2,1 % - ВШ = 5,21 (1,52 – 17,90), $p = 0,004$), порівняно з такою у хворих без ТП.

У динаміці спостереження, протягом 24 місяців, у групах хворих із СН без ТП та з ТП відзначається вірогідне: зниження рівнів $T_{3в}$ (на 16,8 % та на 22,6 %, відповідно), $T_{4в}$ (на 4,4 % та на 4,02 %, відповідно), величини співвідношення $T_{3в}/T_{4в}$ (на 21,1 % та на 18,8 %, відповідно), ФНПа (на 33,5 % та на 25,3 %, відповідно), ІЛ-1 β (на 35,1 % та на 29,4 %, відповідно), ІЛ-4 (на 10,4 % та на 16,6 %), співвідношення ІЛ-1 β / ІЛ-4 (на 20,5 % та на 7,4 %, відповідно). Поряд з цим, у хворих з ТП у динаміці відзначається подальше вірогідне зниження рівня ІЛ-6 (на 27,4 %). Подібних змін не виявлено у хворих без ТП.

Аналіз особливостей перебігу СН в залежності від виду тиреоїдної патології продемонстрував, що у хворих із серцевою недостатністю із супутнім нетоксичним зобом частіше мали ФВ ЛШ < 40 %, порівнюючи до пацієнтів з СН без супутньої ТП (82,6 %, проти 52,8 %, відповідно; $\chi^2 = 22,612$, $p = 0,001$). Хворі даної групи також частіше мали II тип діастолічної дисфункції ЛШ на момент включення до дослідження, порівнюючи до пацієнтів I групи (48,1 %, проти 17,8 %, відповідно; $\chi^2 = 22,186$, $p = 0,0001$). Хворі з нетоксичним зобом частіше мали СНТ₃ (54,3 %, проти 9,8 % у групі без ТП; $\chi^2 = 60,793$, $p = 0,0001$) та повторну госпіталізацію з приводу декомпенсації СН (55,4 %, проти 16,6 %, відповідно; $\chi^2 = 41,849$; $p = 0,0001$), досягнення ККТ (57,6 %, проти 22,1 %, відповідно; $\chi^2 = 32,661$; $p = 0,0001$) протягом 24 місяців спостереження.

Хворі з СН із супутнім АІТ, котрі не приймали левотироксин, вірогідно частіше мали субклінічний гіпотиреоз, порівнюючи до пацієнтів з СН але без супутньої патології ЩЗ ($p = 0,0001$). Пацієнти з СН та супутнім АІТ, котрі на момент включення до дослідження приймали левотироксин, порівнюючи до групи хворих на СН без коморбідної ТП, частіше мали другий тип діастолічної дисфункції ЛШ (45,1 %, проти 17,8 %; $\chi^2 = 19,469$, $p = 0,001$); СНТ₃ (32,1 %, проти 9,8 %, відповідно; $\chi^2 = 21,311$, $p = 0,001$). Пацієнти даної групи також мали більшу частоту повторної госпіталізації (33,0 %, проти 16,6 %; $\chi^2 = 9,948$, $p = 0,002$) та досягнення ККТ (38,5 %, проти 22,1 %; $\chi^2 = 8,638$, $p = 0,004$), протягом 24 місяців, порівнюючи до хворих з СН без супутньої ТП.

Отримані дані дали нам змогу припустити, що менш сприятливий перебіг СН у хворих із тиреоїдною патологією, імовірно, може бути пояснено меншим сироватковим умістом Т_{3в}, високою частотою СНТ₃ у даної категорії хворих. Після вилучення хворих із СНТ₃ з аналізу, різниці в дворічному перебігу СН серед пацієнтів із тиреоїдною патологією та без нього виявлено не було.

Згідно з даними японських дослідників, пацієнти з СН уже з I ФК та навіть в стадії компенсації можуть мати прояви СНТ₃ [435]. У пацієнтів із СН, даний синдром асоціюється зі зниженням функції лівого шлуночка, тахіаритмією

та підвищенням смертності [142]. Низька концентрація T_3 при серцевій недостатності є більш сильним прогностичним предиктором, ніж дисліпідемія, вік чи фракція викиду [142].

Секреція гормонів ЩЗ контролюється ТТГ, синтез котрого стимулюється гіпоталамічним тиреотропін-релізінг гормоном та пригнічується негативним зворотним зв'язком від сироваткових рівнів тиреоїдних гормонів. ЩЗ виділяє кілька гормонів, включаючи T_4 , T_3 та T_{3r} (у незначній кількості) та є єдиним джерелом T_4 . На відміну від останнього, T_3 (біологічно активніший гормон) секретується ЩЗ не більше ніж 20 % від загального рівня. Решта T_3 синтезується іншими тканинами (поза щитоподібною залозою) шляхом ферментативного видалення атома йоду з молекули T_4 дейодиназами, що існують у кількох ізоформах. ДЙ₁ міститься передусім у печінці та нирках і відповідає за синтез 80 % T_3 . ДЙ₂ розташована найбільше у мозку та в м'язах, включаючи серце людини, та регулює тканинну концентрацію T_3 . ДЙ₃, перетворюючи T_4 у реверсивний T_3 (неактивний), зменшує сироватковий рівень T_{3v} [268].

Як периферійні, так і дейодинази щитоподібної залози є селенозалежними [137]. Є докази того, що синдром низького трийодтироніну, як і нетоксичний зоб та автоімунні ураження щитоподібної залози, розвивається частіше при дефіциті селену, при генетичних дефектах периферичних та центральних дейодиназ та порушеннях цитокінового балансу [98, 242, 254, 464]. Можливо цими чинниками й пояснюється велика частота СНТ₃ у підгрупах хворих із нетоксичним зобом та з автоімунним тиреоїдитом у даному дослідженні. Але ми не проводили визначення концентрації селену у крові чи сечі хворих.

Ефекти тиреоїдних гормонів на функціонування серцево-судинної системи відомі протягом багатьох десятиліть і є яскраво вираженими як при тиреотоксикозі, так і при гіпотиреозі. Трийодтиронін проходить крізь мембрани в клітину та відповідає за низку геномних та негеномних ефектів. T_3 має позитивну інотропну та хронотропну дію щодо міокарду, регулюючи транскрипцію міоцит-специфічних генів [268]. Трийодтиронін безпосередньо впливає на гладкі м'язи судин, зумовлюючи дилатацію артеріол і зниження периферичної судин-

ної резистентності. Для нормального функціонування серцево-судинної системи необхідні оптимальні концентрації гормонів щитоподібної залози; їх надлишок або дефіцит мають дезінтегруючу дію.

У стані голодування перехід від виробництва метаболічно сильного гормону – трийотироніну до синтезу неактивного зворотнього (реверсивного) T_{3r} має компенсаторну роль. Проте при хронічних захворюваннях, таких як серцева недостатність, хронічні непроліферативні захворювання та депресія, низька концентрація трийодтироніну може мати негативні наслідки [115, 142, 182]. Зменшення рівня T_3 при нормальних концентраціях T_4 та ТТГ визначається як синдром низького трийодтироніну. Ці зміни також називають синдромом еутиреоїдних патологій – термін, який мінімізує клінічне значення цього стану. Альтернативне позначення, яке не припускає метаболічного значення, є синдром нетиреоїдної хвороби [146]. Також застосовують термін синдром периферичного дистиреоїдизму.

Основним механізмом низької концентрації T_3 у сироватці крові пацієнтів із нетиреоїдними захворюваннями є знижена активність ДЙ₁ у печінці. Дефекти в генах, що регулюють фізіологічні процеси в ЩЗ, можуть призводити до розвитку ТП в умовах граничного чи явного йодного дефіциту [261].

Підвищення концентрації цитокінів, таких як ІЛ-6 і ФНПа, є причиною порушення експресії печінкової ДЙ₁. Інші механізми, що беруть участь у патогенезі синдрому з низьким рівнем T_3 , передбачають зниження концентрації білків, що зв'язують гормони ЩЗ, і зменшення секреції ТРГ і ТТГ. Секреція дофаміну та тривала гіперкортизолемія можуть відігравати певну роль [146].

СНТ₃ є поширеною зміною метаболізму ГЩЗ при СН, що мають близько третини пацієнтів [435]. За даними нашого дослідження, частота СНТ₃ (при $T_{3в} < 2,5$ пмоль/л) серед хворих з СН становить 22,3 %.

У фаховій літературі немає єдиної думки щодо критеріїв дефініції синдрому СНТ₃. Так, у роботах [182, 396, 435] використовували нижнє значення діапазону норми $T_{3в}$, що коливалося від 2,5 до 4,0 пмоль/л, при нормальних рівнях $T_{4в}$ та ТТГ.

За допомогою ROC-аналізу встановлено, що ризик розвитку ПГ хворих на СН з приводу декомпенсації збільшується під час перевищення оптимальної точки поділу для сироваткового рівня $T_{3b} \leq 2,07$ пмоль/л (чутливість – 70,19 %, специфічність – 91,34 %). Продemonстровано, що хворі з СНТ₃ (за рівнем $T_{3b} \leq 2,07$ пмоль/л) порівняно з пацієнтами без даного синдрому мають: більшу частоту виявлення ІV ФК за NYHA (16,6 % проти 6,8 %, відповідно; $\chi^2 = 25,082$, $p = 0,0001$) та ТП (84,3 %, проти 47,3 %; $\chi^2 = 41,777$, $p = 0,0001$); нижчі рівні ТТГ (на 17,6 %, $p = 0,039$), T_{3b} (на 60,1 %, $p = 0,0001$), значення співвідношення T_{3b}/T_{4b} (на 59,8 %, $p = 0,0001$) та T_{3r} (на 12,9 %, $p = 0,041$) та вищий вміст NT-proBNP (на 38,4, $p = 0,0001$). Пацієнти з СНТ₃, порівняно з пацієнтами без синдрому периферичного дистироїдизму, мають дилатацію порожнини ЛШ: більші КДР (49,31 %, $p = 0,046$), КДО (на 28,2 %, $p = 0,046$), КСР (8,1 %, $p = 0,0001$), КСО (на 20,1 %, $p = 0,0001$), масу міокарда ЛШ (на 5,9 %, $p = 0,030$); меншу ФВ ЛШ (на 19,2 %, $p = 0,0001$); менше значення Va (на 14,5%, $p = 0,012$) та більше співвідношення швидкостей даного кровотоку (Ve/Va) (на 39,8 %, $p = 0,047$), менший час ізовольмічного розслаблення ЛШ (IVRT) (на 16,7 %, $p = 0,003$). Більша частина пацієнтів зі СНТ₃, порівнюючи до хворих без даного синдрому, мали ФВ ЛШ < 40 % (73,5 %, проти 58,8 %, відповідно; $\chi^2 = 6,931$, $p = 0,0085$), ІІ тип діастолічної дисфункції міокарда ЛШ (47,8 %, проти 28,2 %, відповідно; $\chi^2 = 11,518$; $p = 0,001$). Хворі з СНТ₃ мали вищий ризик ПГ протягом двох років (ВШ = 23,35 (14,052-45,733), $p = 0,0001$) та ризик досягнення ККТ за той же період (ВШ = 20,505 (11,410-36,848), $p = 0,0001$).

Як було зазначено вище, хворі з СНТ₃ мали нижчий рівень ТТГ. Згідно з даними літератури, у частини пацієнтів із вказаним синдромом є високою активність гіпофізарної ДЙ₂ [312]. Збільшена локальна конверсія T_4 у T_3 може зробити гіпофіз «еутиреоїдним» при низькому рівні циркуляції T_3 , що підтримує нормальну, чи навіть, знижену концентрацію ТТГ у крові [164, 480].

Слід відзначити, що наявність синдрому низького трийодтироніну підвищує ризик повторної госпіталізації хворих з приводу декомпенсації серцевої недостатності та досягнення комбінованої кінцевої точки як у підгрупі зі збереже-

ною систолічною функцією лівого шлуночка так і у пацієнтів, що мали фракцію викиду менш ніж 40 %. Так, у хворих зі зниженою ФВ ЛШ частота ПГ за наявності СНТ₃ складає 81,3 %, проти 12,2 % серед хворих, що не мали синдрому периферичного дистиреоїдизму ($p = 0,0001$). Частота ККТ у хворих із СНТ₃ була рівною 85,3 %, проти 22,6 % пацієнтів без даного синдрому ($p = 0,0001$). При серцевій недостатності зі збереженою фракцією викиду лівого шлуночка 70,4 % пацієнтів із синдромом низького трийодтироніну мали повторну госпіталізацію протягом 2 років, проти 13,0 % без даного синдрому ($p = 0,0001$). Комбіновану кінцеву точку мали 70,4 % пацієнтів із синдромом низького трийодтироніну, проти 10,4 % без даного стану ($p = 0,0001$).

Статистичний аналіз не продемонстрував різниці у впливу синдрому низького трийодтироніну на перебіг серцевої недостатності в залежності від статі хворих.

46 (26,68 %) хворих із СН з 155 у котрих було визначено концентрацію Т_{3г} у крові мали підвищений рівень реверсивного трийодтироніну (> 350 пг/мл). Аналіз продемонстрував, що пацієнти даної підгрупи не відрізнялися від хворих з нормальною концентрацією Т_{3г} за віком, статтю, даними анамнезу, ФК серцевої недостатності за NYHA, антропометричними параметрами, частотою діагностики супутньої тиреоїдної патології та параметрами перебігу СН (частота повторної госпіталізації, ККТ, смертність).

Однак, пацієнти з високим рівнем Т_{3г} мали тенденцію до зниження кількості еритроцитів (на 2,4 %, $p = 0,055$) крові, вірогідне підвищення гранулоцитів (на 5,3 %, $p=0,043$), зменшення відносного вмісту моноцитів (на 7,14 %, $p = 0,003$). Встановлено також підвищений вміст ТТГ (на 35,0 %, $p = 0,001$) з конкордатним підвищенням Т_{4в} (на 17,0 %, $p=0,002$) та Т_{3в} (на 11,7 %, $p=0,041$) у хворих з високою концентрацією Т_{3г}.

При аналізі даних ехо-кардіоскопії виявлено, що хворі з підвищеною концентрацією Т_{3г} мають меншу фракцію викиду лівого шлуночка (на 5,26 %, $p = 0,037$), порівнюючи до величини даного параметра у пацієнтів з нормальним рівнем Т_{3г}. Не виявлено впливу реверсивного трийодтироніну на параметри діа-

столічної функції міокарда.

Кореляційний аналіз продемонстрував, що сироватковий рівень T_{3r} має позитивну залежність з наявністю фібриляції передсердь ($r = 0,176$; $p = 0,028$), з відносним вмістом гранулоцитів крові ($r = 0,363$; $p < 0,001$) та рівнем ФНПа ($r = 0,162$; $p = 0,046$); від'ємну з відносним вмістом моноцитів в крові ($r = -0,204$; $p = 0,018$). Поряд з цим, сироваткова концентрація вільного T_3 має негативну кореляційну залежність з кількістю лімфоцитів крові ($r = -0,209$; $p = 0,015$), позитивну – з рівнем креатиніну крові ($r = 0,181$; $p = 0,040$).

Як зазначалося у огляді літератури, перетворення T_4 у активний 3,5,3'-трийодтиронін (T_3) відбувається у реакції, що каталізується 5'-дейодіназами ($ДЙ_1$ та $ДЙ_2$), а в його неактивний ізомер 3,3',5'-трийодтиронін (реверсивний T_3) – $ДЙ_3$. У нормальних умовах T_3 та T_{3r} утворюються майже в рівних пропорціях, але концентрація T_{3r} в сироватці зазвичай нижче, ніж T_3 , оскільки він швидше піддається подальшому метаболізму та екскретується [258]. При багатьох патологічних станах інгібування $ДЙ_1$ та активація $ДЙ_3$, веде до зсуву конвертації T_4 у сторону більшого утворення T_{3r} [258]. Вважається, що цей механізм регуляції гомеостазу тиреоїдних гормонів використовується організмом для адаптивного зниження метаболізму в патологічних умовах і має сприятливу дію при важкій нетиреоїдній патології або голодуванні [274]. Імовірно, можлива й негативна роль цих зрушень при подальшому підвищенні тяжкості захворювання, але це залишається предметом обговорення [192].

Збільшення рівня T_{3r} при СНТ₃ пов'язано зі зменшенням його кліренсу, в той час як продукування залишається незмінним [274]. Зниження кліренсу, можливо, залежить від зменшення активності тироксин-5-дейодінази в периферичних тканинах та зниження його поглинання в печінці [274].

Реверсивний T_3 – неактивний продукт T_4 , який діє на рецептори, але не активує їх, тобто виступає у ролі антітіреоїда (анти T_3) [258]. Занадто велика концентрація T_{3r} нівелює здатність T_3 забезпечувати клітини енергією і доставляти кисень, що призводить до зниження метаболічної функції на клітинному рівні [258].

Італійські дослідники [220], поряд із визначенням $T_{3в}$, $T_{4в}$ та ТТГ для діагностики СНТ₃, використовують додатковий критерій – підвищений рівень $T_{3г}$. Під час подальшого аналізу вдалося виявити тільки троє хворих, що мали високий рівень реверсивного трийодтироніну у додаток до «класичних» критеріїв СНТ₃. Ця маленька підгрупа хворих не відрізнялася від загальної групи пацієнтів із СНТ₃ за статтю, частотою супутньої тиреоїдної патології та перебігом серцевої недостатності протягом 2 років. Поряд з цим, у підгрупі хворих, що мали СНТ₃ на фоні рівня реверсивного $T_3 > 350$ пг/мл, порівнюючи до усіх пацієнтів із СН, були вірогідно вищі частоти повторної госпіталізації (100 %, проти 29,6 %, відповідно; $\chi^2 = 6,994$; $p = 0,008$) та ККТ (100 % проти 34,1 %, відповідно; $\chi^2 = 5,704$; $p = 0,017$). Також у цій підгрупі пацієнтів виявлено тенденцію до збільшення смертності протягом 24 міс. спостереження (33,3 % проти 6,1 %, відповідно; $\chi^2 = 3,744$; $p = 0,053$). На жаль, дана група є дуже малочисельною, що не дозволяє робити остаточні висновки про прогностичну значимість поєднання низького рівня $T_{3в}$ із підвищенням реверсивного трийодтироніну. Це потребує подальших досліджень

Згідно з даними літератури [349], хворі як із нетоксичним зобом так і з АІТ тривалий час мають еутиреоїдний стан, а частина пацієнтів – субклінічний чи клінічний гіпотиреоз. У ході проведення даного дисертаційного дослідження було встановлено, що 6,04 % хворих із СН мали субклінічний гіпотиреоз.

Було встановлено, що хворі з серцевою недостатністю та з супутнім субклінічним гіпотиреозом, порівняно з пацієнтами без дисфункції щитоподібної залози, мають більшу частоту структурної тиреоїдної патології (86,4 % проти 44,2 %; $\chi^2 = 14,341$, $p = 0,0001$; ВШ = 8,01 (2,31 – 27,82)). Хворі з серцевою недостатністю та субклінічним гіпотиреозом мають закономірно вищу концентрацію тиреотропного гормону (на 356,1 %, $p = 0,0001$) та нижчий рівень реверсивного трийодтироніну (на 4,4 %, $p = 0,011$), порівняно з даними у хворих без субклінічного гіпотиреозу. Хворі з СН та СКГ, порівняно з пацієнтами без субклінічного гіпотиреозу, мали більш виразну дилатацію порожнин лівого та правого шлуночків. У них були більші величини: кінцево-діастолічного розміру лівого

шлуночка (на 5,6%, $p = 0,038$), кінцево-діастолічного об'єму лівого шлуночка (на 13,5 %, $p = 0,038$), маси міокарда лівого шлуночка (на 9,0 %, $p = 0,033$), кінцево-діастолічного діаметру правого шлуночка (на 11,5 %, $p = 0,049$) та правого передсердя (на 8,1, $p = 0,033$). Величини ФВ ЛШ та діаметр ЛП достовірно не відрізнялися між даними групами хворих. У групі хворих з СН та СКГ, порівняно з даними у пацієнтів без СКГ, сироватковий рівень NT-proBNP був вищим (на 109,7 %, $p = 0,003$).

Згідно з даними літератури, незважаючи на те, що гормони щитовидної залози у крові, при субклінічному гіпотиреозі мають нормальний рівень, серцево-судинні зміни, такі як діастолічна дисфункція лівого шлуночка і ендотеліальні порушення, що були зареєстровані при явному гіпотиреозі, також спостерігалися й у пацієнтів при субклінічній дисфункції ЩЗ [94]. Крім того, повідомлялося про прогностичну значущість субклінічного гіпотиреозу у пацієнтів із серцевою недостатністю [175, 216], хоча результати були суперечливими [435]. Слід зазначити, що нижчі концентрації гормонів ЩЗ спостерігаються у пацієнтів з більш тяжкою СН, і що знижені рівні цих гормонів повертаються до вихідного рівня, коли пацієнт одужує з декомпенсованого стану, а величина зміни пропорційна тяжкості патології серця [435]. Відповідно, прогностичне значення субклінічного гіпотиреозу також може відрізнятися в залежності від фази серцевої недостатності [435].

Нами не було виявлено впливу СКГ на перебіг СН протягом двох років спостереження (за частотою ПГ, ККТ та смерті).

Генетична варіабельність становить основу фенотипової мінливості людини та має величезне значення для пояснення відмінностей у осіб схильних до мультифакторних захворювань [88]. Виявлення генетичних предикторів, що визначають особливості перебігу та прогноз СН, є одним із ключових напрямків сучасної медицини [315]. Дослідження поліморфізмів генів системи β -адренорецепції при СН вважається перспективними, оскільки активація симпатико-адреналової системи є важливою ланкою патогенезу захворювання [88].

Проведений статистичний аналіз не продемонстрував асоціації поліморфі-

змів генів системи β -адренорецепції з розвитком серцевої недостатності: не було виявлено вірогідної різниці у розподілі алелей та генотипів поліморфізмів генів системи β -адренорецепції між групою здорових волонтерів та хворими з серцевою недостатністю.

Поряд з цим, було встановлено, що перебіг серцевої недостатності, котра вже розвинулася, може бути асоційована із поліморфізмами генів β_1 - та β_2 -адренорецепторів. Так, у хворих із серцевою недостатністю наявність алелі А (A/G-A/A) поліморфізму Ser49Gly гена β_1 -АР асоційована зі зниженням ризику ККТ (ВШ = 0,52 (0,28-0,96), $p = 0,032$, домінантна модель спадковості). Дані про зниження ризику розвитку ККТ у хворих із СН за наявності алелі А поліморфізму Ser49Gly гена β_1 -АР підтверджуються й у лог-адитивній моделі спадковості (ВШ = 0,51 (0,28-0,92), $p = 0,02$). Подальші розрахунки показали, що алель G (C/G-G/G) поліморфізму Gln27Glu гена β_2 -АР підвищує ризик комбінованої кінцевої точки у хворих з СН протягом 2 років (ВШ = 1,76 (1,04-2,96), $p = 0,032$, домінантна модель спадковості та ВШ = 1,75 (1,06-2,90), $p = 0,029$ у надмірно-домінантній моделі).

Серед хворих із серцевою недостатністю, що мали комбіновану кінцеву точку є меншою частота алелі А поліморфного локусу Ser49Gly (с.145A>G) гена β_1 -АР (9,1 %), порівняно з групою контролю (19,6 %) ($\chi^2 = 6,442$; $p = 0,011$). Для хворих із ККТ притаманна менша частота гетерозиготного генотипу (G/A) поліморфного локусу Ser49Gly (с.145A>G) гена β_1 -АР порівняно з групою контролю (на 53,4 %, $\chi^2 = 5,29$, $p = 0,021$; ВШ = 0,35 (0,14-0,85). Носійство А алелі (A/G-A/A) поліморфізму Ser49Gly гена β_1 -АР асоційовано зі зниженням частоти повторної госпіталізації (ВШ = 0,50 [0,26-0,95], $p = 0,028$, домінантна модель спадковості та ВШ = 0,49 (0,26-0,92), $p = 0,019$ при лог-адитивній моделі). Серед хворих із серцевою недостатністю, котрі мали повторну госпіталізацію, було на 56,10 % меншою частота зустрічаємості алелі А поліморфного локусу Ser49Gly (с.145A>G) гена β_1 -АР, порівняно з групою контролю ($\chi^2 = 4,938$, $p = 0,026$). Для хворих із повторною госпіталізацією є притаманною менша частота гетерозигот-

тного генотипу (G/A) поліморфного локусу Ser49Gly (с.145A>G) гена β_1 -АР порівняно з групою контролю (на 55,9 %, 5,65, $p = 0,018$; ВШ = 0,32 (0,12-0,84)).

Подальший аналіз моделей спадковості за допомогою on-line калькулятора SNPstats продемонстрував, що ризик зниження ФВ ЛШ у хворих з СН є найнижчим у носіїв алелі А поліморфного локусу Ser49Gly (с.145A>G) гена β_1 -АР (ВШ = 0,52 (0,30-0,92), $p = 0,022$ при домінантній моделі спадковості та ВШ = 0,53 (0,30-0,93), $p = 0,024$ при надмірно-домінантній моделі). У хворих із ФВ ЛШ < 40 % менша (на 49,5 %) частота алелі А поліморфного локусу Ser49Gly (с.145A>G) гена β_1 -АР), порівняно з групою здорових волонтерів ($\chi^2 = 4,136$; $p = 0,042$). У хворих цієї категорії також менша (на 53,7 %) частота генотипу G/A поліморфного локусу Ser49Gly (с.145A>G) гена β_1 -АР, порівняно з групою контролю ($\chi^2 = 6,015$; $p = 0,049$).

Ген β_1 -АР локалізований в хромосомі 10q24-26. Відомо два клінічно-значущих поліморфізми, що пов'язані з одонуклеотидними замінами: в позиції 49 (позаклітинний N-термінальний сайт), асоційований із заміною амінокислоти серину (Ser) на гліцин (Gly) та в позиції 389 (внутрішньоклітинний карбокситермінальний сайт) – з заміною аргініну (Arg) на гліцин [136]. Частота алелі Gly в європейській популяції становить 0,23 [136]. Передбачається, що ці варіанти β_1 -АР відіграють важливу роль у клінічному перебігу СН.

Для вивчення поліморфізму Arg389Gly проводились дослідження культури клітин за допомогою спрямованого мутагенезу [80]. Встановлено, що в кардіоміоцитах мишей, які мали алель Arg389, порівняно з носіями Gly389Gly, спостерігається значно вищий базальний рівень активності аденилатциклази, яка втричі підвищувалася при стимуляції ізопротеренолом. Алель Arg389 пов'язана з покращенням рецепторної функції та високою скоротливою здатністю міокарда молодих мишей. Однак, у 6-ти місячних мишей з алелю Arg389 спостерігалось зниження інотропної дії добутаміну, зменшення сигналу β_1 -АР та зниження скоротливої здатності міокарда [80]. У мишей-носіїв алелі Arg389 спостерігався фіброз міокарда та патологічна експресія фетальних та гіпертрофічних генів. Гемодинамічний вплив пропранололу був сильніший при генотипі Arg389Arg

[80]. У іншому дослідженні, для вивчення зв'язку поліморфізму β_1 -АР з відновленням скоротливої здатності міокарда в умовах короткотривалої ішемії з наступною реперфузією були проведені дослідження на мишах із людським геном β_1 -АР [488]. Дослідники звернули увагу, що 6-ти місячні миші з алеллю Arg389 у порівнянні з мишами-носіями Gly389Gly мали кращу здатність до відновлення скоротливої функції міокарда, тобто алельний варіант Arg389 забезпечував кардіо-протективний ефект після ішемічного та реперфузійного ураження міокарда [488].

У дослідженні, проведеному на ізольованих трабекулах біоптатів правих шлуночків хворих з термінальною СН, негативний інотропний ефект буциндололу був зареєстрований тільки у носіїв алелі Arg389, але не Gly389 Gly. Вплив карведилолу на скоротливість трабекул не залежав від поліморфізму Arg389Gly β_1 -адренорецепторів [184].

Існують дані клінічного дослідження про більшу тривалість перебування у стаціонарі пацієнтів-носіїв алелі Gly389 поліморфізму Arg389Gly, яким проведено кардіохірургічне втручання. Були очікування, що носії генотипу Arg389Arg (CC) матимуть нижчий ризик ССЗ, ніж люди з "диким" генотипом (GG). Тим часом оцінка його впливу на перебіг серцевої патології дала набагато скромніші результати. Вірогідними були відмінності лише у ЧСС та рівні діастолічного артеріального тиску у носіїв різних генотипів [121], в інших же дослідженнях було показано, що люди з генотипом Arg389Arg мали лише недостовірне збільшення ризику розвитку гіпертрофії лівого шлуночка [147].

Іншим частим поліморфізмом гена β_1 -АР – є заміна амінокислоти серину (алель А) на гліцин (алель G) в 49-му положенні (Ser49Gly). Частота алелі Gly становить 0,14 в європейській популяції [83]. Дослідження *in vitro* показали, що гомозиготи по Ser (генотип AA) мають нижчу функціональну активність аденілатциклази в порівнянні з носіями алелі G, але більш чутливі до стимуляції адреналіном [277]. У іншому дослідженні не було виявлено відмінностей за базальною активністю аденілатциклази, але підтверджено високу чутливість до тривалого впливу агоністів [384]. Висока чутливість до тривалої стимуляції катехо-

ламінами проявляється у зменшенні кількості рецепторів та в ослабленні їх реакції. Тому поліморфізм гена β_1 -АР GG був названий в цих роботах "кардіопротективним". У клінічних дослідженнях гомозиготних хворих за Gly продемонстровано нижчу ЧСС у спокої [382].

Існують дані, що максимальне споживання кисню (VO_2) знижене у реципієнтів, яким була проведена трансплантація серця від донора – носія алельного варіанта Gly49 поліморфізму Ser49Gly гена β_1 -АР [317]. На думку авторів, пацієнти, донорами яких були носії такого генотипу поліморфізму Ser49Gly, потребують лікування високими дозами β -АБ [317]. В іншому дослідженні проводили пошук асоціацій між генотипами поліморфізмів Arg389Gly і Ser49Gly гена β_1 -АР та виживанням хворих з СН. Було обстежено 375 пацієнтів з ДКМП та 492 практично здорових осіб контрольної групи. У хворих, що отримували менші дози атенололу (50 % від середньої терапевтичної дози та нижче), виживання не було пов'язано з наявністю певних генотипів досліджених поліморфізмів β_1 -АР. Серед пацієнтів, що приймали високі дози β -АБ, рівень п'ятирічної смертності був нижчим у носіїв алелі Gly49 порівняно з Ser49 ($p=0,020$) поліморфізму Ser49Gly [147]. Було зроблено висновок, що пацієнти з генотипом Ser49Ser мають потребу в більш високих дозах препарату для досягнення терапевтичного ефекту. У дослідженні пацієнтів з дилатаційною кардіоміопатією було показано, що носії алелі Gly мали нижчий ризик смерті. Автори пов'язували цей факт із впливом на аритмогенез [317].

Ген β_2 -АР локалізується у хромосомі 5q31_32. У той час, як β_1 -АР тільки активують G-протеїн (Gs), β_2 -АР також можуть його пригнічувати (Gi), зменшуючи продукцію цАМФ [466]. Значущими мутаціями є Gly16Arg, Gln27Glu, Val34Met і Thr164Ile. Gly16Arg та Gln27Glu знаходяться в позаклітинній частині рецептора, в той час як Thr164Ile - на транс-мембранному домені, а Val34Met є рідкісною мутацією в першому трансмембранному портальному домені. Пропорція малих β_2 -АР поліморфізмів в популяції виглядає таким чином: Arg16, Glu27, Ile164 – 39%, 43% і менше 5% відповідно, з рідкісною пропорцією Met34 [466]. Для деяких поліморфізмів показана міжетнічна варіабельність в частоті

алелей: Gln27Glu у європейців зустрічається з частотою 35%, у афроамериканців – 21%, у китайців – 7%. Однонуклеотидна заміна цитозину (C) на гуанін (G) в положенні 79 гена β_2 -АР призводить до заміни глютаміну (Gln) на глютамінову кислоту (Glu) в 27 кодоні (rs1042714) [466]. Алель C називають алеллю "дикого типу", оскільки найчастіше зустрічається в популяції, а алель глютамінової кислоти, зустрічається рідше, тому називається "мутантною". Алельні частоти C та G у загальній популяції складають 0,55/0,45 відповідно [466]. Дослідження продемонстрували, що цей поліморфізм тісно пов'язаний з чутливістю даного рецептора до понижуючої регуляції. Передбачається, що алель Glu27, має більшу стійкість до понижуючої регуляції, ніж алель «дикого» типу, оскільки вона викликає зміни в конформації β_2 -АР. За даними літератури, асоціація поліморфізму Gln27Glu β_2 -АР з клінічним перебігом СН досить неоднозначна. У 2002 році при дослідженні толерантності до фізичних навантажень у пацієнтів з компенсованою СН та виявлено, що хворі з Arg16/Glu27 мали більшу витривалість, порівняно з групою із Glu16/Gln27 поліморфізмом. Вони також звернули увагу, що зниження толерантності до фізичних вправ завжди передуює декомпенсації СН. Дослідники вивчали поліморфізм β_2 -АР та β_2 -АР 5' LC Arg19Cys у хворих з ідіопатичною дилатаційною кардіоміопатією. У ході аналізу було виявлено, що поліморфізм β_2 -АР Arg16 та Gln27 можуть бути пов'язані з низьким ризиком розвитку СН. У той же час, інші вчені в 2004 році дослідили 256 випадків СН, звертаючи увагу на поліморфізми β_1 -АР Arg389Gly, β_2 -АР Arg16Gly і Gln27Glu, але не знайшли значної кореляції з СН [136]. У двох дослідженнях вивчався вплив поліморфізмів гена β_2 -АР на ризик розвитку та прогресування СН. В Італійському дослідженні було включено 236 хворих з СН і 230 здорових добровольців. Не було виявлено асоціацій між поліморфізмами Arg16Gly, Gln27Glu та перебігом СН [136]. Інша група дослідників повідомила про результати рандомізованого дослідження з включенням хворих з ішемічною та ідіопатичною кардіоміопатією. Не було виявлено впливу поліморфізму 16 і 27 гена β_2 -АР на ризик розвитку та особливості перебігу СН [307].

У нашому дослідженні для поліморфізму Gln27Glu гена β_2 -АР мало місце

відхилення від рівноваги Харді-Вайнберга у групі хворих без комбінованої кінцевої точки ($p=0,026$) за рахунок браку гетерозигот (38,02 % серед хворих без ККТ, проти 51,6 % у групі з несприятливим перебігом СН). У групі хворих з СН з ККТ та у когорті всіх хворих, відхилення від рівноваги Харді-Вайнберга не спостерігалось.

Умовою виконання закону Харді-Вайнберга є: випадковість схрещування в популяції. Мається на увазі однакову ймовірність схрещування між усіма особинами, що входять до складу популяції [10]. Порухення її у людини можуть бути пов'язані з кровноспорідненими шлюбами. У цьому випадку в популяції підвищується кількість гомозигот. Ще одна причина порушення закону Харді-Вайнберга – це так звана асортативність шлюбів, яка пов'язана з не випадковістю вибору шлюбного партнера. Наприклад, виявлена певна кореляція між подружжям за коефіцієнтом інтелекту. Асортативність може бути позитивною або негативною і, відповідно, підвищувати мінливість в популяції або знижувати її. Асортативність впливає не на частоти алелей, а на частоти гомо- і гетерозигот. Умовами для виконання закону Харді-Вайнберга також є: відсутність мутацій та міграцій як в популяцію, так і з неї; не повинно бути природного відбору; популяція повинна мати досить великі розміри, в іншому випадку навіть при дотриманні інших умов будуть спостерігатися чисто випадкові коливання частот генів (так званий дрейф генів). На нашу думку, ймовірними причинами відхилення рівноваги Харді-Вайнберга для поліморфізму гена β_2 -АР у групі хворих з СН без ККТ Gln27Glu є мала її чисельність та велика міграція населення у регіоні де проводився набір хворих [64].

Отримані нами результати, дозволяють також зробити висновок про те, що генетичні відмінності в шляхах β -адренорецепції можуть бути пов'язані з розвитком СНТ₃ у хворих із серцевою недостатністю. Так, у групі хворих з СН генотип С/Г поліморфізму Gln27Glu гена β_2 -АР асоційований зі зниженням ризику розвитку СНТ₃ (ВШ = 0,54 [0,30-0,98], $p = 0,037$, надмірnodомінантна модель спадковості). Ризик СНТ₃ зростає при гомозиготному генотипі G/G даного гену (ВШ = 2,21 [1,05-4,28], $p = 0,037$, рецесивна модель). Знайдено тенденцію

до підвищення ризику розвитку СНТ₃ за наявності генотипу С/Т поліморфізму Ser275 гена GN β ₃ (ВШ = 1,75 [0,99-3,07], $p = 0,054$, надмірnodомінантна модель спадковості). При врахуванні наявності СНТ₃, ризик повторної госпіталізації хворих із серцевою недостатністю підвищується при С/Г поліморфізмі Gln27Glu гена β ₂-АР (ВШ = 1,25 [0,85 - 1,82], $p = 0,025$, надмірnodомінантна модель спадковості).

Також слід зазначити, що ризик розвитку СНТ₃ має генетичні асоціації із супутньою тиреоїдною патологією. Встановлено, що ризик синдрому низького трийодтироніну у хворих із серцевою недостатністю з супутнім нетоксичним зобом зростає у гомозигот (G/G) за поліморфізмом Ser49Gly (с,145A>G) гена β ₁-аренорецепторів (ВШ = 20,54 (7,52-56,12), $p = 0,0073$). Виявлено тенденцію до підвищення ризику розвитку зазначеного синдрому у гетерозигот (G/C) за поліморфізмом Gly389Arg (с,1165G>C) гену β ₁-аренорецепторів (ВШ = 15,57 (1,190-127,80), $p = 0,086$). Сумарно у хворих із серцевою недостатністю з супутньою тиреоїдною патологією ризик СНТ₃ зростає у гомозигот (G / G) за поліморфізмом Ser49Gly (с,145A>G) гена β ₁-АР (ВШ = 9,19 (3,69-22,90), $p = 0,044$).

Високий рівень катехоламінів, що притаманний СН, реалізує свої ефекти через систему β -адренорецепції. β -АР знаходяться на клітинах всього організму, включаючи не лише кардіоміоцити, а й гладенькі міоцити судин та позасудинні клітини паренхіматозних органів, в тому числі й в щитоподібній залозі, печінці [116]. Катехоламіни через β -АР регулюють функцію щитоподібної залози [116] та й активність дейодиназ, як у самій залозі, так і в печінці та жировій тканині [411]. β ₁- та β ₂-АР реалізують стимуляцію катехоламінів на внутрішньоклітинні процеси через цитозольний G-протеїн – гетеротример, що складається з трьох субодиниць: α , β та γ . β ₁-АР тільки активують G-протеїн (Gs). β ₂-АР, поряд із цим, також можуть його пригнічувати (Gi), зменшуючи продукцію цАМФ, що може знижувати активність дейодиназ [465, 466, 478]. Доказом того, що катехоламіни підвищують активність дейодиназ – є зниження концентрації Т₃ у сироватці крові при застосуванні β -адреноблокаторів [116]. Інгібуюча дія β -АБ на активність дейодинази проявляється у гомогенатах печінки, вона менш вираже-

на для клітин ниркових каналців [116]. Імовірно цими даними й можливо пояснити асоціацію поліморфізму гену β_2 -адренорецепторів з ризиком СНТ₃ у хворих із СН.

Фібриляція передсердь – одна з найбільш поширених та несприятливих аритмій. За даними епідеміологічних досліджень зазначена патологія подвоює смертність у кардіологічних хворих та є причиною 1/3 тромбоемболічних епізодів [128]. ФП також є фактором розвитку та прогресування СН. Передбачається, що в значній частині випадків ідіопатична ФП є спадково-зумовленою. Поряд із цим, і при вторинній ФП не виключається генетичний компонент, оскільки у різних хворих при однаковій тяжкості первинної патології, дане порушення ритму розвивається з різною частотою [74]. Молекулярні дослідження ФП зосереджені в основному в 2 напрямках: 1) виявлення генів, мутації в яких призводять до виникнення аритмії (успадкування таких аритмій здійснюється за класичним законом Менделя), 2) вивчення поліморфізму різних генів, так званих генів схильності або генів-кандидатів. Скринінг генів схильності, вивчення їх поліморфізму – важливий напрямок сучасної генетики. Мета цих досліджень – ідентифікувати не лише тригерні фактори, відповідальні за виникнення пароксизмальних форм ФП, а й чинники, що призводять до її хронізації [74].

Про значущість ролі спадковості у розвитку ФП одним із перших висловилися Н. Gould et al. (1978) [193]. Автори припустили спадкову природу ФП в декількох поколіннях однієї сім'ї, спостереження за якої тривало протягом 36 років [193]. Основна кількість публікацій про генеалогію ФП доводиться на 90-і роки ХХ століття. У класичній роботі описуються окремі сім'ї, серед кількох членів яких мала місце ФП і / або тріпотіння передсердь [107]. За даними Фремінгемського дослідження [174], ФП у батьків збільшує ризик розвитку ФП для потомства. Пріоритет постулювання аутосомно-домінантної моделі ФП належить J. Girona et al. [190]. Вони описали 2 сім'ї, в яких 20 з 70 обстежених мали пароксизмальну або постійну форму ФП. R. Brugada et al. [107] провели клінічне, електрофізіологічне та генетичне дослідження 6 іспанських сімей з ФП. В обстежених родинах ФП виявлено у 50 з 132 родичів. Генетичний аналіз виявив,

що ген, відповідальний за ФП в цих сім'ях, локалізований у хромосомі 10q в локусі 10q22-24. Генотипування хворих з ФП виявило локус патологічного гена між D10S1694 і D10S1786. Захворювання успадковується з високою пенетрантністю. Автори також припускали ймовірність того, що генами, асоційованими з ФП, можуть бути гени системи β -адренорецепції (β -АР, α -АР та G-протеїн) [107].

Щодо асоціації поліморфізму Gly389A гена β_1 -АР з ризиком розвитку ФП, у літературі мало даних. Було виявлено тенденцію в підвищенні ризику розвитку ФП у гетерозиготних (Gly389Arg) хворих [358]. За результатами іншої роботи, генотип Arg389Arg був достовірно асоційований з ФП [329].

Нами встановлено, що хворі з СН з генотипом G/C поліморфізму Gly389Arg гена β_1 -АР мають нижчий ризик розвитку ФП (ВШ = 0,14 (0,03-0,61), $p = 0,0043$, ко-домінантна модель спадковості; надмірно-домінантна (ВШ = 0,15 (0,03-0,64), $p = 0,0012$), домінантна (ВШ = 0,23 (0,08-0,69), $p = 0,0029$) та лог-адитивна (ВШ = 0,40 (0,17-0,94), $p = 0,019$) моделі спадковості.

Ці дані співставні з результатами інших дослідників, котрі встановили, що ФП зустрічалось рідше у хворих з гіпертрофічною кардіоміопатією, що є носіями гетерозиготного генотипу GC гена β_1 -АР (поліморфізм Arg389Gly) у порівнянні з іншими генотипами [23].

У доступній літературі дані про вплив поліморфізму Ser49Gly гена β_1 -АР на ризик ФП при різних захворюваннях є суперечливими. У одному з досліджень гетерозиготний варіант гена β_1 -АР за поліморфізмом Ser49Gly виявився одним з генетичних предикторів виникнення як первинної, так і вторинної ФП [28]. За результатами іншої роботи, генотипи Ser49Ser і Arg389Arg асоційовані з ФП [329]. Поряд з цим, у іншому дослідженні з включенням понад 500 пацієнтів з ФП не було виявлено зв'язку між поліморфізмом β_1 -АР Ser49Gly та розвитком ФП [358]. Нам не вдалося виявити вірогідної асоціації ризику розвитку ФП при СН з поліморфізмом Ser49Gly гена β_1 -АР.

Комісарова С.М., та інш. (2015) на основі багатфакторного аналізу встановили, що наявність епізодів нестійкої пароксизмальної ектопічної

активності частіше асоціювалося з пацієнтами – носіями гетерозиготного генотипу GC гена β_2 -AP (поліморфізм Gln27Glu) (ВШ 1,76 (1,02-3,06)) [23]. Нам не вдалося виявити вірогідної асоціації ризику розвитку ФП при СН з поліморфізмом Gln27Glu гена β_2 -AP.

Цитокіни відіграють певну роль у розвитку та прогресуванні серцевої недостатності, а також при захворюваннях щитоподібної залози [149, 374]. Відомо про кореляційні зв'язки між цитокінами та сироватковими рівнями тиреоїдних гормонів [77]. У дослідженні, проведеному науковцями з Польщі, було продемонстровано, що тиреоцити людини можуть синтезувати цитокіни, котрі активують Т та В лімфоцити [98]. Автори також показали, що у хворих із нетоксичним зобом спостерігається підвищення концентрації прозапальних інтерлейкинів [98].

В основі патогенезу АІТ лежить автоімунний процес, і саме він призводить до часткової або повної деструкції ЩЗ із розвитком характерних морфологічних змін і секреторної недостатності ЩЗ. Експериментальний АІТ може бути індукований у мишей ін'єкцією mTg-специфічних антигенів і фолікулярною деструкцією [479]. Хоча механізми, за якими $CD4^+$ Т-клітини спричиняють деструкцію ЩЗ за АІТ, не повністю вивчені, припускають, що у цьому важливу роль відіграє продукція Т-хелперами I типу цитокінів. Комбінація інтерферону- γ (ІНФ- γ) та ФНП- α , що продукуються у ЩЗ, а також синтез ІНФ- γ лімфоцитами, що інфільтрують ЩЗ, можуть сприяти апоптозу тиреоїдних фолікулярних клітин через активацію каспаз [419]. Встановлено, що АІТ може посилитись після введення ІЛ-12 або цьому можна запобігти застосуванням ІЛ-4 [419].

Низка дослідників припускає, що цитокіни відіграють не останню роль й у генезі СНТ₃ [77]. Інтерферон- α , ІЛ-6 та ФНП α підвищують ризик СНТ₃ у хворих з гострим ІМ та з операціями на серці [246, 416]. Прозапальні інтерлейкіни часто підвищені при СНТ₃ та зворотно корелюють із рівнями ГЩЗ у критично хворих [451], а також у пацієнтів із хронічною патологією [324]. Крім того, цитокіни, ймовірно, беруть участь у пригніченні осі гіпоталамус-гіпофіз, що часто спостерігається при СНТ₃ [333]. Це може бути другим, після дії локальних ДЙ,

поясненням зниження продукції мРНК тиреотропін-релізінг гормону гіпоталамуса у хворих з СНТ₃ [172]. Зв'язок між прозапальними цитокінами та рівнями ГЩЗ було продемонстровано у хворих з хронічними обструктивними захворюваннями легень та при цукровому діабеті [232, 323, 324].

Інтерлейкіни - група цитокінів, що синтезуються переважно лейкоцитами (з цієї причини був обраний корінь «лейкін»). Вони також виробляються мононуклеарними фагоцитами та іншими клітинами як імунної так і інших систем. Це клас невеликих пептидів (8-30 кДа), що регулюють міжклітинні та міжсистемні взаємодії в організмі, включаючи стимуляцію чи пригнічення росту клітин, диференціацію, функціональну активність і апоптоз, а також забезпечують узгодженість дії імунної, ендокринної та нервової систем у нормальних умовах та при захворюваннях [110]. Інтерлейкіни активні в малих концентраціях. Їх біологічний ефект на клітини реалізується через взаємодію із специфічними рецепторами, локалізованим на клітинній мембрані. Синтез і секреція інтерлейкинів відбувається короткочасно та строго регулюється. Спектри біологічної активності інтерлейкинів значною мірою перекриваються: один процес може активуватися у клітині більш ніж одним цитокіном. У багатьох випадках у діях інтерлейкинів спостерігається синергізм. Інтерлейкін антиген неспецифічні фактори, тому специфічна діагностика інфекційних, аутоімунних та алергічних захворювань за допомогою визначення рівня цитокінів неможлива. Але визначення їх концентрації у крові дає інформацію про функціональну активність різних типів імунокомпетентних клітин, про тяжкість запального процесу, його перехід на системний рівень і прогноз захворювання [110].

Серія експериментальних досліджень продемонструвала, що біологічні ефекти інтерлейкинів можуть пояснити деякі аспекти патогенезу серцевої недостатності. Роль прозапальних цитокінів при СН підтверджена різними моделями трансгенних мишей. Примітно, що системне введення ФНП α у концентраціях, порівняних до таких у плазмі хворих з СН провокує розвиток дилатаційної кардіоміопатії у тварин [226]. Більш пізні дослідження на гено-модифікованих мишах також показали зв'язок між ІЛ-6 та його рецепторною субодиницею глі-

копротеїна (gp) 130, котрий є загальними для декількох цитокінів у сімействі ІЛ-6, а також для різних хемокінів (наприклад, MCP-1) та CXCL13) та розвитком СН [168]. Прозапальні інтерлейкини можуть модулювати функції міокарда за допомогою різних механізмів, у тому числі й стимуляцію гіпертрофії та фіброзу шляхом прямої дії на кардіоміоцити та фібробласти, порушення скоротливої здатності міокарда через пряму дію на внутріклітинний транспорт кальцію та передачу сигналу через β -АР, індукцію апоптозу та стимуляції низки генів у кардіоміоцитах, що відповідають за ремоделювання серця. Медіатори запалення також можуть робити більш опосередкований внесок у прогресування СН через порушення функції кісткового мозку з розвитком вторинної анемії, неадекватну активацію ендотеліальних клітин та порушення периферичних м'язів із вторинною індукцією системного запалення та рефлексорних аномалій, притаманних серцевій недостатності [300].

У даному дисертаційному дослідженні було встановлено, що хворі з серцевою недостатністю, порівняно з контрольною групою, мали вищі рівні ФНП α (на 38,8 %, $p < 0,0001$), ІЛ-6 (на 116,4 %, $p < 0,0001$) та нижчу концентрацію ІЛ-4 (на 27,3 %, $p < 0,0001$), а також більше значення співвідношення ІЛ-1 β /ІЛ-4 (на 37,9 %, $p < 0,0001$).

ФНП за функціями належить до клітинних сигнальних білків (цитокінів, фосфопротеїнів), бере участь у процесах системного запалення, є одним із цитокінів, що формують реакцію гострої фази. ФНП виробляється переважно активованими макрофагами, меншою мірою його синтезують інші типи клітин (Т-хелпери, НК-клітини, нейтрофіли, опасисті клітини, еозинофіли). Основна роль ФНП полягає у регуляції взаємодії імунних клітин, він запускає процес апоптозу, спричиняє кахексію, запалення та пригнічення росту пухлини, реплікацію вірусів, регулює продукцію прозапальних ІЛ1 та ІЛ6 [259].

ІЛ-1 (англ. Interleukin-1, IL-1) – цитокін, медіатор запалення та імунітету, синтезується багатьма клітинами організму, в першу чергу активованими макрофагами, кератиноцитами, В-лімфоцитами та фібробластами. Контролює активність лейкоцитів, збільшує кількість клітин кісткового мозку [110]. Було також

виявлено існування два подібних інтерлейкіни-1: α та β [110].

ІЛ-4 синтезується активованими Т-хелперами 2 типу (Th2), тучними клітинами й еозинофілами. Він регулює ріст і диференціювання В-лімфоцитів, а також процеси біосинтезу та секреції антитіл [206]. Даний ІЛ впливає на продукцію і секрецію IgE і IgG₁ В-лімфоцитами, на перемикання С-генів Th2, накопичення еозинофілів, експресію на В-лімфоцитах і тучних клітинах низькоафінних рецепторів до IgE CD23. Цитокін перешкоджає диференціюванню Th1 і продукції ними інших ІЛ. ІЛ-4 пригнічує прозапальну активність макрофагів і секрецію ними ІЛ-1, ФПН та ІЛ-6, тобто проявляє в решті-решт протизапальний ефект [206].

ІЛ-6 (англ. Interleukin-6, IL-6) – продукується активованими макрофагами та Т-лімфоцитами. Може діяти як прозапальний так і антизапальний цитокін, стимулює імунну відповідь [206].

За результатами нашого дослідження, встановлено, що хворі на СН у поєднанні з синдромом низького трийодтироніну та ТП мають вірогідно нижчі рівні ІЛ-1 β (на 21,9 %, $p = 0,03$) та ІЛ-4 (на 11,5 %, $p = 0,04$), порівнюючи до пацієнтів без синдрому периферійного дистироїдизму. Пацієнти без ТП, котрі вмерли протягом двох років спостереження, мали вищий рівень ФНП α (на 29,2 %, $p = 0,01$), а хворі з досягненням ККТ, мали тенденцію до збільшення вмісту ІЛ-1 β (на 16,6 %, $p = 0,05$). У пацієнтів з СН та з ТП, що мали ПГ, рівень ІЛ-4 був вірогідно нижчим (на 14,4 %, $p = 0,04$), порівняно з хворими зі сприятливим перебігом СН. Подібна закономірність була знайдена й у хворих, що мали ККТ (на 14,4 %, $p = 0,02$).

У роботах закордонних авторів продемонстровано збільшення експресії та вивільнення прозапальних ІЛ, таких як ФНП α , ІЛ-1, ІЛ-6, ІЛ-18, кардіотрофін-1 та ліганд Fas, а також декількох хемокинів у хворих із СН [84, 439]. Концентрації прозапальних цитокінів у плазмі, частіше всього підвищені, прямо пропорційно погіршенню ФК за NYHA та ФВ ЛШ [84]. Більш того, було знайдено, що деякі з цих медіаторів дають прогностичну інформацію, що перевершує за точністю традиційні маркери ризику [149].

Під час гострих інфекцій, гіпоксії чи пошкодження тканин, моноцити є основними продуцентами ІЛ та ФНП, котрі, в свою чергу, активують інші ланки імунної системи [119]. З іншого боку, підвищена активність симпатoadреналової системи, викликана тими самими чинниками, являє собою важливий регуляторний механізм, що оптимізує запальні реакції [112]. Було показано, що норадреналін має вплив на вроджений імунітет *in vivo*, включаючи дію як хемотаксичного агенту для моноцитів, а також впливає на продукцію ФНП- α [112]. Тривала або невідповідна стимуляція симпатичної нервової системи може призвести до надмірного запалення або неконтрольованої інфекції, що веде до патологічних ефектів, включаючи токсичний шок і пошкодження тканин [112].

Доведено наявність експресії β -адренорецепторів у препараті *ex vivo* людських моноклеарних лейкоцитів [195]. Було продемонстровано експресію підтипів β_1 - і β_2 -АР на людських моноцитах, що при одночасній стимуляції катехоламінами викликали збільшення продукції ІЛ-1 β [195]. Використовуючи селективні антагоністи β_1 -АР, було доведено прозапальну відповідь моноцитів, що функціонально корелювала з генерацією цАМФ [195].

На число та активність β -АР та субодиниць G-протеїну впливають типи поліморфізмів генів, що їх кодують. Це в свою чергу може діяти на рівні інтерлейкінів, що продукуються імунокомпетентними клітинами.

Під час дослідження нами було встановлено, що у хворих із СН, С-алель поліморфізму Gly389A гена β_1 -АР асоційована зі зниженням ризику підвищення сироваткового рівня ФНП- α $> 1,96$ пг/мл (ВШ = 0,48 (0,25-0,93), $p = 0,028$ – домінантна модель спадковості; ВШ = 0,62 (0,39-0,99), $p = 0,046$ – лог-адитивна модель спадковості). У хворих із СН з А-алеллю поліморфізму Ser49Gly гена β_1 -адренорецепторів зростає рівень ІЛ-1 β $> 2,13$ пг/мл (ВШ = 1,82 (1,01-3,27), $p = 0,042$ – домінантна модель спадковості). Гетерозиготні (за А/Г – поліморфізмом Ser49Gly гена β_1 -АР) хворі з СН мають зниження ризику зростання рівня ІЛ-6 $> 2,13$ пг/мл (ВШ = 0,44 (0,21-0,93), $p = 0,035$ – надмірnodомінантна модель спадковості).

Відомо, що β -АР розташовані на мембранах як ендотеліоцитів судин ЩЗ

так і на клітинах паренхіми залози. Є дані, що активність дейодиназ (як периферичних, так і у ЩЗ) може залежати й від поліморфізмів β -АР [92, 166]. У свою чергу, слід відзначити, що тиреоцити можуть продукувати локально ІЛ. У генезі розвитку ТП відіграють роль як генетичні так і запальні чинники.

Нами встановлено, що у хворих з СН та ТП, що мають гетерозиготний генотип поліморфізму Ser49Gly (с,145A>G) гена β_1 -АР зростає ризик підвищення рівня ФНП- α (ВШ = 4,55 (1,27-16,34), $p = 0,028$). Ризик збільшення рівня ІЛ-6 зростає у гомозиготних (C / C) хворих за поліморфізмом Ser275 гена $GN\beta_3$ за наявності ТП (ВШ = 5,86 (1,81-19,0), $p = 0,003$).

Дослідження *in vitro* показали, що гомозиготи за Ser49 (генотип AA) мають нижчу функціональну активність аденілатциклази в порівнянні з носіями алелі G, але більш чутливі до стимуляції адреналіном [277]. В іншому дослідженні не було виявлено відмінностей базальної активності аденілатциклази, але була підтверджена висока чутливість до тривалого впливу агоністів. Можливо припустити, що алель G робить β_1 -АР менш чутливим до адреналової стимуляції [277].

Нами було встановлено, що ризик збільшення рівня ІЛ-6 зростає у гомозиготних (C / C) хворих за поліморфізмом Ser275 гена $GN\beta_3$ за наявності ТП (ВШ = 5,86 (1,81-19,0), $p = 0,003$).

Результати клінічних досліджень свідчать про те, що β -адреноблокатори мають сприятливий вплив на клінічний перебіг СН та знижують ризик п'ятирічної смерті на 22 % [154, 211, 437]. У рекомендаціях Європейського товариства кардіологів (ESC) [372] і Американського коледжу кардіологів та Американської асоціації кардіологів (ACC / АНА) [225] підкреслюється, що β -АБ є препаратами першої лінії для лікування хворих із СН.

Одним із найбільш широко застосованих β -адреноблокаторів при лікуванні хворих із серцевою недостатністю у даний час є бісопролол. Це - селективний β_1 -антагоніст без внутрішньої симпатоміметичної активності і вазодилатуючих властивостей [271].

Вплив гемодинамічних ефектів бісопрололу на прогноз у хворих з СН бу-

ло вивчено в подвійному сліпому рандомізованому плацебо-контрольованому дослідженні CIBIS I (Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study) [271]. Результати дослідження продемонстрували вірогідне зниження частоти ПГ у зв'язку з декомпенсацією СН (61 % проти 90 % у групі плацебо). Достовірної різниці в показниках як загальної смертності, так і раптової смерті відмічено не було, хоча тенденція до зменшення негативних подій у групі бісопрололу була очевидною [271]. Обнадійливі результати CIBIS I слугували підставою для організації дослідження CIBIS II. Планувався 3-річний період спостереження. Основна мета дослідження полягала в оцінці впливу лікування бісопрололом на смертність хворих із СН [462]. Дослідження було припинено достроково після проведення другого проміжного аналізу. Середня тривалість спостереження становила 1,3 року. У групі активного лікування загальна смертність виявилася майже в 2 рази меншою, ніж у групі плацебо (11,8% проти 17,3%, $p < 0,0001$), частота раптової смерті на фоні прийому бісопрололу також була достовірно нижче - 3,6 % проти 6,3%, $p < 0,0011$. Результати не залежали від віку, генезу та вихідної тяжкості захворювання [462].

Під час статистичного аналізу нам не вдалося виявити позитивного впливу β -АБ бісопрололу на перебіг СН у хворих як із, так і без супутньої тиреоїдної патології.

У той же час, у групі хворих із серцевою недостатністю без супутньої тиреоїдної патології, при застосуванні бісопрололу в дозі > 5 мг відбувалося вірогідне зниження ризику ПГ, порівнюючи до хворих, котрі приймали зазначений β -АБ у дозі ≤ 5 мг. Вилучення хворих із СНТ₃ із аналізу, продемонструвало, що призначення бісопрололу в дозі > 5 мг призводить до зниження ризику ПГ (ВШ = 0,112 (0,033-0,377), $p=0,0001$) та ККТ (ВШ=0,407 (0,202-0,821), $p=0,016$), порівняно з пацієнтами, що приймали препарат в дозі ≤ 5 мг. Подібний позитивний вплив має застосування бісопрололу в дозі > 5 мг й у групі хворих з СН без СНТ₃ та без ТП: зменшення ризику ПГ ((ВШ=0,053 (0,007-0,412), $p=0,0001$) та ККТ (ВШ = 0,363 (0,143-0,917), $p=0,048$). У групі пацієнтів із серцевою недостатністю без синдрому низького трийодтироніну, але з супутньою ТП виявлено

зниження відсотка хворих, що мали ПГ протягом 2 років (з 15,9 % до 4,0 %, відповідно, $p = 0,037$) при застосуванні бісопрололу в дозі більш ніж 5 мг протягом 2 років.

Таким чином, застосування бісопрололу в хворих із серцевою недостатністю з супутньою тиреоїдною патологією не має дозозалежного впливу на перебіг патології серця. Імовірною причиною відсутності дозозалежного позитивного ефекту β -АБ на перебіг серцевої недостатності у хворих із супутньою тиреоїдною патологією є велика частота поширення синдрому низького трийодтироніну серед пацієнтів даної популяції. Застосування зазначеного препарату у хворих із супутньою тиреоїдною патологією, що не мають синдрому периферичного дистиреоїдизму, призводить до вірогідного зниження частоти повторної госпіталізації протягом 2 років лікування.

Досліджено вплив бісопрололу у хворих із СНТ₃ на перебіг СН. З метою стратифікації дози β -АБ, що впливає на ризик повторної госпіталізації у хворих із серцевою недостатністю, було проведено ROC-аналіз. Встановлено, що частота госпіталізації у групі хворих із серцевою недостатністю без СНТ₃ є вищою при дозі $\leq 5,0$ мг (еквівалентна бісопрололу), порівняно з більшою дозою (чутливість – 91,43 % та специфічність – 45,49 %, $p = 0,0001$).

Серед хворих із серцевою недостатністю але без синдрому низького трийодтироніну дворічна частота повторної госпіталізації при застосуванні бісопрололу у дозі ≤ 5 мг склала 19,4 %, порівняно з 2,6 % при прийомі препарату в дозі > 5 мг ($p = 0,0001$). Відносний ризик повторної госпіталізації у хворих із СН без СНТ₃ на фоні застосування бісопрололу в дозі > 5 мг складає 0,136 (0,042 – 0,433) ($p = 0,0007$).

Виявлено зворотній ефект бісопрололу в групі хворих із СНТ₃. Так, у хворих із СН з супутнім СНТ₃ дворічна частота ре-госпіталізації при застосуванні бісопрололу в дозі ≤ 5 мг склала 68,1 %, порівняно з 89,1 % при прийомі > 5 мг ($p = 0,019$). Відносний ризик повторної госпіталізації за наявності СНТ₃ на фоні застосування дози > 5 мг зазначеного β -АБ складає 1,309 (1,054 – 1,625) ($p = 0,015$).

Із 102 хворих СН із СНТ₃ (за рівнем Т_{3в} < 2,07 пмоль/л), 75 (73,5 %) пацієнтів мали ФВ ЛШ < 40 %. Із них, 70 (93,3 %) пацієнтів протягом двох років приймали бісопролол. У 31 (41,3 %) пацієнтів дозу зазначеного β-АБ не змогли титрувати більш ніж 5 мг. 39 (52,0 %) хворих приймали бісопролол у дозі > 5 мг. 5 (6,7 %) пацієнтів, у зв'язку з побічними реакціями не змогли приймати зазначений препарат.

У групі хворих із СН зі зниженою ФВ ЛШ із супутнім СНТ₃ при застосуванні бісопрололу у дозі 1,25-5 мг протягом 2 років, спостерігалось зростання рівня Т_{3в} (на 0,18 пмоль/л ($p = 0,021$)); зменшення сироваткового рівня ІЛ-1β (на 0,98 пг/мл ($p = 0,039$)). Поряд із цим, у підгрупі хворих із СН зі зниженою ФВ ЛШ у поєднанні з СНТ₃, котрі приймали бісопролол у дозі > 5 мг, протягом 24 міс спостерігалось вірогідне подальше зменшення сироваткового рівня Т_{3в} (на 0,12 пмоль/л ($p = 0,040$)), підвищення рівня Т_{4в} (на 1,09 пмоль/л ($p = 0,043$)) та зменшення значення співвідношення Т_{3в}/Т_{4в} ($p = 0,025$). У вищезазначеній групі хворих було виявлено тенденцію до зниження сироваткового рівня ІЛ-1β (на 0,34 пг/мл ($p = 0,052$)). У групі хворих із СНТ₃, котрі приймали бісопролол у дозі 1,25-5 мг протягом 2 років, у динаміці спостереження відзначається зменшення кінцево-сistolічного розміру (на 1,04 см ($p=0,012$)), кінцево-сistolічного об'єму (на 30,1 мл ($p=0,010$)) та збільшення величини фракції викиду ЛШ (з 32,36 [27,15-37,68] % до 36,24 [33,33-42,80] %, $p = 0,034$); зменшення розміру правого шлуночка (на 0,20 см ($p = 0,039$)).

У групі хворих із СН зі зниженою ФВ ЛШ із СНТ₃, котрі приймали бісопролол у дозі > 5 мг у динаміці спостереження відбувається вірогідне зростання величин КДР ЛШ ((з 5,60 [5,20-6,00] см до 5,90 [5,30-6,35] см) – на 0,30 см ($p = 0,020$)) та КДО ЛШ (на 16,71 мл ($p = 0,034$)), збільшення розміру правого шлуночка (на 0,45 см ($p = 0,009$)).

В обох групах знайдено вірогідне зменшення ЧСС протягом 2 років. Так, у хворих, що приймали β-АБ у дозі 1,25-5 мг ЧСС зменшилася з 78,00 [68,00-84,00] хв⁻¹ до 56,85 [51,31-63,24] хв⁻¹ (на 21,15 хв⁻¹, при $p = 0,0010$). У групі пацієнтів, що приймали β-АБ у дозі більш ніж 5 мг, зниження ЧСС склало 16,62 хв⁻¹

(із 72,56 [66,00-83,24] хв⁻¹ до 55,41 [50,38-63,08] хв⁻¹, $p = 0,0010$).

Частота повторної госпіталізації у групі хворих із СН зі зниженою ФВ ЛШ із супутнім СНТ₃ була більшою при застосування бісопрололу у дозі > 5 мг, порівняно з підгрупою хворих, що застосовували препарат у дозі 1,25-5 мг (92,3 %, проти 64,5 %, відповідно; $p = 0,004$). У хворих із СН зі зниженою ФВ ЛШ без супутнього СНТ₃ частота ПГ була більшою при застосуванні бісопрололу у дозі 1,25-5 мг, порівняно з підгрупою хворих, у котрих дозу препарату мали змогу дотитрувати > 5 мг ($p = 0,021$).

З метою виявлення залежності ризику повторної госпіталізації хворих із СН зі зниженою ФВ ЛШ від часу титрації дози бісопрололу до 5 мг/доба, було проведено ROC-аналіз. Встановлено, що частота госпіталізації у групі хворих із серцевою недостатністю без СНТ₃ є вищою при досягненні зазначеної дози більше ніж за 85 днів, порівняно з меншим терміном титрації (чутливість – 85,71 % та специфічність – 56,76 %, $p = 0,0265$). У той же час, зазначений аналіз продемонстрував зворотну залежність ризику ПГ від часу досягнення добової дози бісопрололу 5 мг у групі хворих з СН зі зниженою ФВ ЛШ із СНТ₃. Частота ПГ хворих із СН в поєднанні з СНТ₃ зростає, якщо термін титрування дози бісопрололу був ≤ 63 днів (чутливість – 95,38 % та специфічність – 85,22 %, $p = 0,0001$).

Поряд із лікуванням хворих з серцевою недостатністю, β -АБ також застосовуються при лікуванні симптомних хворих на тиреотоксикоз. Препарати блокують позатиреоїдний метаболізм гормонів ЩЗ, інгібуючи активність ДЙ₁ [423]. Цей ефект у більшій мірі притаманний неселективним β -АБ, але є властивий і селективним препаратам при збільшенні дози [365]. У пацієнтів спостерігається зниження сироваткової концентрації Т₃ [176, 397] та зростання рівня Т_{3г} за рахунок інгібіції його розпаду. Зазвичай пацієнти залишаються еутироїдними і мають стабільні значення ТТГ у сироватці крові [224]. Але у хворих з низькими рівнями Т₄ чи Т₃ (в тому числі й при СНТ₃) на початку призначення β -АБ, даний феномен може мати клінічне значення у віддаленому періоді [142]. З різними коливаннями рівнів гормонів ЩЗ також пов'язують і клінічні прояви при

відміні β -АБ [441].

Можливо дозозалежним блокуванням бісопрололом активності периферійних дейодиназ й пояснюються отримані результати даної дисертаційної роботи.

Таким чином, застосування бісопрололу у хворих СН зі зниженою ФВ ЛШ із супутнім СНТ₃ не призводить до зниження частоти ПГ з приводу декомпенсації. При цьому, частота ПГ в групі хворих із СН без СНТ₃ є вищою при дозі 1,25-5,0 мг бісопрололу, порівняно з більшою дозою. Ефект бісопрололу є зворотнім при СНТ₃: підвищується ризик ПГ при перевищенні дози бісопрололу, відзначається зменшення сироваткового рівня Т_{3в}, підвищення рівня Т_{4в}, зменшення величини співвідношення Т_{3в} / Т_{4в}; подальше збільшення порожнин серця та зниження величини ФВ ЛШ.

Імовірно, у хворих із СН на фоні СНТ₃, не доцільно титрувати дозу бісопрололу вище ніж 5 мг, а час титрації препарату до зазначеної дози повинен бути більш ніж 63 дні.

Вісім досліджень [124, 147, 279, 293, 316, 318, 429, 477] оцінювали вплив поліморфізмів генів системи β -адренорецепції на ефективність β -адреноблокаторів. У двоє із них було включено пацієнти з СН із Східної Азії, 3 дослідження - із залученням європейців та 3 дослідження були змішаними (проходили в північній Америці, переважно складалися з Афроамериканців та колишніх європейців). Показники внутрішньосерцевої гемодинаміки (за даними ехо-кардіоскопії та радіонуклідної вентрикулографії) використовувалися для оцінки ефективності терапії β -АБ, що застосовувалися щонайменше протягом 3 міс. Види β -АБ були різними, як селективними (метопролол та бісопролол) так і неселективними (карведилол, буциндолол). Доза β -АБ була цільовою чи максимально переносимою. Значної різниці у зменшені ЧСС не було між гомозиготами Arg389 і носіями Gly389 (ВШ = 20,47 (21,65–0,71), при $p = 0,43$). Навіть із урахуванням етнічних аспектів, зменшення ЧСС при лікуванні β -АБ не відрізнялися в гомозиготах Arg389 та Gly389. Порівняно з носіями Gly389, було знайдено суттєве поліпшення параметрів внутрішньосерцевої гемодинаміки у гомо-

зигот за Arg389 (ВШ = 1,83 (0,72–2,94), при $p = 0,01$). Ще один мета-аналіз, що включав 4 дослідження [124, 316, 477] та 477 пацієнти, показав, що поліпшення параметрів ЛШ мали тенденційний характер у гомозигот за Arg389 в порівнянні з носіями Gly389-алелі (ВШ = 20,16 (20,35–0,02), при $p = 0,07$). У іншому аналізі даних у підгрупах, збільшення величини фракції викиду у гомозиготних хворих за Arg389 алеллю було значно більше, ніж у носіїв Gly389 (ВШ = 2,08 (0,94–3,22), при $p = 0,01$) лише при лікуванні селективними β_1 -АБ, у протизагосту до хворих, що приймали неселективні β -АБ (ВШ = 1,90 (20,46–4,26), при $p = 0,11$) [388].

У 10 дослідженнях було оцінено вплив поліморфізму β_1 -АР на перебіг СН (враховувалася смерть та / або ККТ). Хворі були переважно європеїдної раси. Етіологія СН була різною (ІХС, дилатаційна кардіоміопатія, артеріальна гіпертензія). Не було встановлено суттєвої різниці між гомозиготами Arg389 та Gly389 носіїв у загальній смертності (ВР = 1,07 (0,94–1,21), при $p = 0,29$) або ККТ (ВР = 1,05 (0,95–16,16), при $p = 0,37$) [388].

Нам не вдалося виявити вірогідного зв'язку ефективності застосування бісопрололу (в цілому та в різних дозових режимах) із поліморфізмом Gly389Arg (с.1165G>C) гену β_1 -АР, щодо зниження ризику ПГ, ККТ та смертності.

Щодо даних про вплив поліморфізму Ser49Gly гена β_1 -АР на перебіг СН, то у дослідженнях було виявлено, що Gly49-алель значно підвищувала ризик розвитку СН (ВР = 1,22 (1,04–1,43), при $p = 0,02$) порівняно з Ser49 [388]. У етнічному аспекті, Gly49 алель значно збільшувала ризик СН, порівняно з Ser49 (ВР = 1,18 (1,06–1,31), при $p = 0,01$) у східних азіатів, однак дані носили суперечливий характер в різних дослідженнях [388]. Кумулятивна смертність серед гомозиготних за Ser49 алеллю хворих з СН суттєво не відрізнялася від такої у групі Gly49-носіїв (ВР = 1,36 (0,93–2,01), при $p = 0,12$), так було й з ККТ (ВР = 0,94 (0,61–1,44), при $p = 0,76$). [388].

У багатоцентровому дослідженні MERIT-HF вивчався зв'язок поліморфного маркера Gly49Ser з ефективністю метопрололу у хворих з СН. Поліморфний маркер Gly49Ser не був асоційований з розвитком даної патології. Алель

49Ser пов'язана з відносно більшою потребою в супутніх лікарських засобах під час початкової фази титрування метопрололу, але це не вплинуло на максимально переносиму дозу метопрололу, на результати 6-хвилинного тесту або якість життя. На тлі тривалого прийому метопрололу було виявлено більш виражене зниження кінцево-діастолічного об'єму ЛШ у пацієнтів, що мали алель 49Gly [428]. Однак, ніякого зв'язку поліморфізму зі зміною фракції викиду на тлі лікування β -АБ (метопролол, карведилол та бісопролол) не спостерігалось. Госпіталізація і показники смертності за п'ять років були значно нижче для пацієнтів, які мали в генотипі алель 49Ser і приймали β -АБ, а у пацієнтів з алелю «дикого типу», які не отримували β -АБ, був найменш сприятливий прогноз. Алель 49Ser була також пов'язана з поліпшеним виживанням протягом п'яти років у пацієнтів з ідіопатичною дилатаційною кардіоміопатією, які отримували β -АБ [348].

Наше дослідження продемонструвало, що лікування хворих бісопрололом в дозі > 5 мг призводить до зменшення ризику ККТ за наявності G/A - поліморфізму Ser49Gly (с.145A>G) гена β_1 -АР (ВШ = 0,18 (0,04-0,84), при $p = 0,014$).

Covolo L. та співавт. (2004) припустили, що можливо, Gln27Glu поліморфізм гена β_2 -АР не впливає на ризик розвитку СН, але, ймовірно, він впливає на перебіг захворювання, що вже розвинулося [136]. Не вдалося виявити публікації стосовно зв'язку даного поліморфізму з ефективністю селективних β_1 -АБ. Є тільки дослідження, котре свідчить про те, що застосування неселективного β -АБ карведилолу у хворих з СН, що є носіями С-алелі поліморфізму Gln27Glu гена β_2 -АР в поєднанні з гомозиготним (Arg389) генотипом поліморфізму Gly389Arg гена β_1 -АР, призводить до двократного зниження смертності [367].

За результатами даного дисертаційного дослідження, застосування бісопрололу в дозі > 5 мг веде до зменшення ризику ПГ та ККТ за наявності гомозиготного генотипу C/C поліморфізму Gln27Glu (с.79C>G) гена β_2 -АР (ВШ = 0,09 (0,02-0,46), при $p = 0,018$ та ВШ = 0,14 (0,04-0,58), при $p = 0,006$, відповідно).

Поясненням даного результату може бути сприятливий вплив бісопрололу у максимальній дозі при даному поліморфізмі з позиції запобігання розвитку

шлуночкової ектопічної активності. Так, у ряді робіт було продемонстровано зв'язок поліморфізму гена β_2 -АР з ризиком розвитку шлуночкових порушень ритму. Так, в доклінічному дослідженні в моделі трансгенних мишей, показано роль Gln27-генотипу гена β_2 -АР у виникненні шлуночкової тахікардії [334]. У клінічному дослідженні продемонстровано, що гаплотип Gly16/Gln27 є фактором ризику медикаментозно-індукованої шлуночкової тахікардії типу *torsades de pointes* [231]. Пізніше інші вчені продемонстрували, що гомозиготний генотип β_2 -АР Gln27 пов'язаний з високим ризиком розвитку раптової серцевої смерті та великою частотою аритмогенної смерті серед хворих з гострим коронарним синдромом, які переставали приймати β -АБ [265, 417]. Ризик щодо розвитку раптової смерті в групі гомозигот Gln27 сягав 64 % [417].

Експериментальні дослідження продемонстрували, що гормони щитоподібної залози протидіють прогресуванню серцевої недостатності, за рахунок генетичних та негенетичних ефектів у міокарді, судинах не тільки серця, але й усього організму [369].

У кількох клінічних дослідженнях було доведено потенційні переваги застосування ГЩЗ у хворих з гострою СН, їх введення знижувало частоту післяопераційної фібриляції передсердь [253], покращувало гемодинамічні показники, зменшуючи потребу в інотропних препаратах та знижувало рівень тропоніну І [253, 383]. Лікування ГЩЗ зменшувало смертність хворих під час інтервенції на відкритому серці [338]. При трансплантації серця застосування ГЩЗ призводило до більш швидкого досягнення гемодинамічної стабілізації [338]. Подібні ефекти були отримані й при застосуванні ГЩЗ у додаток до добутаміну у хворих з гострим міокардитом [102].

Сучасні рекомендації дотримуються уникнення терапії гормонами щитоподібної залози при СН. Ймовірно, таке правило виникло після опублікування результатів в 1972 році дослідження Coronary Drug Project [431], в якому була застосована надмірно висока доза «неактивного» право-обертаючого ізомеру тироксину (D-Т₄). Пізніше стало зрозуміло, що він перетворювався в організмі в токсичну дозу активного левотироксину [431]. Дослідники завдяки великій дозі

D-T₄ прагнули значно знизити рівень холестерину в сироватці крові [431]. Результати даного дослідження продемонстрували збільшення частоти розвитку аритмії та смертності [431]. У іншому випробуванні II фази із застосуванням аналога DITPA ГЩЗ при СН, було продемонстровано деякі поліпшення гемодинаміки, але не було вірогідного покращення толерантності до фізичного навантаження [191]. Є припущення, що у зазначеному дослідженні, ймовірно, також використовувалася надмірна доза препарату, оскільки у пацієнтів, які лікувались, спостерігалось підвищення ЧСС, зменшення маси тіла та діарея [191].

У даному дисертаційному дослідженні, хворі, котрі приймали до госпіталізації левотироксин не відрізнялися від пацієнтів, що не застосовували даний препарат, за рівнем систолічного та діастолічного артеріального тиску, ЧСС, індексом маси тіла, ймовірно тому, що доза препарату була невеликою (0,63 [0,35 – 1,11] мкг/кг.). У ході дослідження також було встановлено, що хворі з левотироксином, порівняно з пацієнтами без препарату, мали менші розміри (КДР та КСР) та об'єми (КДО та КСО) ЛШ та більшу величину ФВ ЛШ ($p = 0,0001$). Хворі, що приймали ЛТ мали нижчий сироватковий рівень NT-proBNP (на 26,3%, $p = 0,009$). У підгрупі хворих, котрі приймали ЛТ у зв'язку з АІТ у дозі від 0,1 до 0,69 мкг/кг, ФВ ЛШ не відрізнялася від пацієнтів, що не застосовували даний препарат. При дозі 0,7-1,19 мкг/кг, ФВ ЛШ є більшою, порівнюючи до такої у пацієнтів, що не приймали ЛТ (на 37,9 %) та в порівнянні до хворих, що приймали ЛТ в дозі 0,1-0,33 мкг/кг (на 36,9 %). ФВ ЛШ була найвищою у пацієнтів, що приймали ЛТ у дозі $> 1,20$ мкг/кг.

Є доступною інформація про два дослідження, у котрих синтетичний ЛТ (L-T₄) застосовувався перорально у «фізіологічній» дозі - 100 мкг / добу протягом короткого терміну (1 тиждень) і 3-місяців поспіль [322] пацієнтам із неішемічною кардіоміопатією. ЛТ добре переносився і спричинив поліпшення систолічної функції серця та збільшення толерантності до фізичного навантаження й зниження системного судинного опору. Низькодозове застосування добутаміну (10 мкг / кг на хв.) у групі ЛТ призводило до вірогідно більшого підвищення серцевого викиду та ЧСС, ніж у пацієнтів, які отримували плацебо [322]. Це може

вказувати на посилення адренергічної чутливості міокарда, відповідно до експериментальних даних про вплив ГЩЗ на експресію β_1 -адренорецепторів кардіоміоцитів [100].

Корисні гемодинамічні ефекти внутрішньовенного введення ЛТ (20 мкг / год) були зафіксовані у 10 пацієнтів з кардіогенним шоком, які не реагували на застосування звичайних фармакологічних інотропних препаратів та внутрішньоаортальну балонну контра пульсацію [299].

Подальший статистичний аналіз у дисертаційному дослідженні продемонстрував, що застосування ЛТ протягом 2 років зменшує ризик ПГ у зв'язку з декомпенсацією серцевої недостатності (ВШ = 0,490 (0,281-0,857), $p = 0,018$) та тенденційне зниження ризику досягнення ККТ (на 27,9 %, $p = 0,074$). Під час ROC-аналізу встановлено, що ризик ПГ хворих із СН зменшується при застосуванні ЛТ в дозі $> 0,53$ мкг/кг (чутливість – 69,25 %, специфічність – 74,42 %, $p = 0,029$).

Терапія ГЩЗ при СН, на даний момент часу, залишається все ще «відкритою книгою». Нерозв'язано кілька питань: режим, дози та графік застосування ГЩЗ, наслідки даної терапії. Необхідно проведення великих, багатоцентрових, перспективних, плацебо-контрольованих досліджень, котрі повинні дати інформацію, щодо безпеки та впливу ГЩЗ на довготривалий прогноз хворих.

Кілька десятиліть тому було помічено, що серцево-судинні симптоми, виявлені при тиреотоксикозі, нагадують такі, як при гіперкатехолемії. Поряд з цим, було виявлено, що концентрація катехоламінів у крові зазвичай була нормальною чи навіть зниженою [412]. Щоб пояснити ці спостереження, було висунуто гіпотезу, що ГЩЗ підвищують чутливість β -АР на міокардіоцитах [152]. Гени, що кодують β -АР мають декілька поліморфізмів, що відображаються як на активності самих рецепторів, так і на перебігу СН та й на ефективності β -адреноблокаторів [209]. Можливо припустити, що генетичні відмінності структур системи β -адренорецепції, можуть впливати на ефекти ЛТ при СН.

Згідно з даними літератури, більшість досліджень щодо впливу ГЩЗ на β -адренорецептори зосередженні на вивченні їх впливу на кількість рецепторів

[116]. Тоді як у левовій частині робіт продемонстровано, що ГЩЗ збільшують число β -АР, у деяких із них також повідомлялося про підвищення активності аденілатциклази [245]. У іншому дослідженні було виявлено тимчасове збільшення афінності β -АР до адреналіну на мембрані кардіоміоцитів щурів при застосуванні ЛТ із подальшою нормалізацією такої через місяць застосування препарату [212]. Лише у малому числі досліджень не було продемонстровано зміни кількості та чутливості β -АР при застосуванні ГЩЗ [340]. Т₃ підвищує експресію β_1 -АР та рівень транскрипції їх гену [245]. Поки ці та інші класичні дослідження, що часто цитуються, припускають адренергічну гіперреактивність міокарда при гіпертиреозі за рахунок збільшення кількості β -АР, інші роботи [210, 488] із трансгенними мишами з надмірною експресією β -АР, показали, що не зважаючи на 400 кратну оверекспресію рецепторів, не має пропорційного збільшення сайтів зв'язування чи рецептор стимульованого підвищення продукції цАМФ. Це дає змогу припустити, що при гіпертиреозі розвиваються зміни в інших компонентах каскаду системи β -адренорецепції [116].

Ми не отримали вірогідних даних про асоціацію поліморфізмів Gly389Arg та Gly49Ser гена β_1 -АР з впливом ЛТ щодо перебігу СН. Поряд із цим, нам вдалося встановити дозозалежну асоціацію застосування ЛТ з поліморфізмом Gln27Glu (с.79C>G) гена β_2 -АР, щодо впливу на перебіг СН. Так, призначення ЛТ у дозі > 0,53 мкг/кг у гомозиготних (за С алеллю (Gln27Gln) поліморфізму (с.79C>G) гена β_2 -АР) хворих веде до зниження ризику ПГ протягом двох років (ВШ = 0,09 (0,02-0,48)). У той же час, у підгрупі хворих з гетерозиготним (С / G) генотипом виявлено підвищення ризику несприятливого перебігу СН (збільшення частоти ПГ, ВШ = 3,82 (1,29-11,31), $p = 0,0087$) за відсутності застосування ЛТ.

У той час, як β_1 -АР тільки активують G-протеїн (Gs), β_2 -АР також можуть його пригнічувати (Gi), зменшуючи продукцію цАМФ [466]. Наслідки перехресних взаємодій, що виникають між білками Gs і Gi, активованими β_2 -АР залишаються не повністю зрозумілими [466]. Їх фізіологічне значення, ймовірно,

полягає у налаштуванні β -адренергічної чутливості [116]. Крім того, така одночасна активація β_2 -АР цих протилежних шляхів породжує незалежні сигнали, що підвищують специфічність рецепторів. Наприклад, у культивованих клітинних моделях «чистих» β_1 - або β_2 -АР, активація β_1 -АР індукує апоптоз. Тоді як стимуляція «чистого» β_2 -АР активує одночасно проапоптотичні та антиапоптотичні сигнали, що призводять до клітинного виживання, а не загибелі, як у моделі β_1 -АР [484]. Цю велику складність у біології системи адренергічного каскаду передачі сигналів системи β -АРі потрібно мати на увазі, аналізуючи дані, щодо впливу ГЩЗ на β -адренергічну чутливість у серці [116].

Поясненням даного феномену може бути те, що у хворих з СН, які мають «дикий» генотип Gln27Gln розвивається більш швидке зменшення чутливості за умови гіперкатехолемії, притаманній серцевій недостатності, порівнюючи до хворих з генотипом Glu27. Застосування ЛТ, ймовірно, призводить до блокування цього ефекту поліморфізму.

Для медичної практики вельми важливою є рання оцінка прогнозу пацієнта, своєчасне виявлення факторів ризику з метою корекції медикаментозної чи інтервенційної стратегії лікування, що в решті-решт може запобігти розвиткові ускладнень.

Оцінку кумулятивного ризику повторної госпіталізації хворих із серцевою недостатністю протягом 24 міс. проводили за допомогою кривих Каплана-Мейера. Встановлено, що хворі з СН на фоні ІХС із супутньою ТП мають більшу ймовірність ПГ протягом 24 місяців спостереження, порівняно з пацієнтами з СН без ТП (40,4 %, проти 16,6 %, відповідно: RR = 2,78 (1,91-4,05); $\chi^2_{(\text{Log Rank (Mantel-Cox)})} = 28,402$; $p < 0,0001$). Середній час розвитку події у групі із тиреоїдною патологією становив $17,3 \pm 0,6$ міс., проти $22,3 \pm 0,4$ міс. серед хворих без вказаної коморбідності.

Далі хворі з серцевою недостатністю були розподілені на дві групи в залежності від наявності чи відсутності синдрому низького трийодтироніну. Повторно проведено побудову кривих Каплана-Мейера. Було встановлено, що

хворі з СН із супутнім синдромом низького трийодтироніну (без залежності від ТП) мають більшу ймовірність повторної госпіталізації з приводу декомпенсації патології серця протягом 24 місяців спостереження у порівнянні до пацієнтів з СН без СНТ₃ (78,4 %, проти 12,5 %, відповідно; RR = 45,05 (27,37-74,14); $\chi^2_{(\text{Log Rank (Mantel-Cox)})} = 224,283$; $p < 0,0001$). Середній час розвитку події у групі із синдромом низького трийодтироніну становив $10,8 \pm 0,8$ міс., проти $22,6 \pm 0,3$ міс. серед хворих без синдрому периферичного дистиреоїдизму. Слід зазначити, що для групи хворих із СН у поєднанні з СНТ₃ медіана часу з 50 % ймовірності повторної госпіталізації становила 6,0 [5,0 – 12,0] міс.

У подальшому хворі з СНТ₃ були вилучені з статистичної обробки. Пацієнти з серцевою недостатністю знову були розподілені на дві групи в залежності від наявності чи відсутності тиреоїдної патології. Аналіз кривих Каплана-Мейера не виявив вірогідної різниці ймовірності повторної госпіталізації з приводу декомпенсації серцевої недостатності між групами хворих з та без супутньої тиреоїдної патології.

Подальший аналіз продемонстрував, що хворі з СН із супутнім АІТ мають більшу ймовірність повторної госпіталізації з приводу декомпенсації патології серця протягом 24 місяців спостереження, порівняно з пацієнтами з СН без тиреоїдної патології (32,4 %, проти 16,6 %, відповідно; RR = 2,25 (1,47-3,46)). Пацієнти з СН та супутнім нетоксичним зобом мають більшу ймовірність повторної госпіталізації, порівняно з пацієнтами з СН без тиреоїдної патології (55,4 %, проти 16,6 %, відповідно; RR = 4,72 (2,91-7,67)) та з хворими із супутнім АІТ (55,4 %, проти 32,4, відповідно; RR = 2,10 (1,23-3,57)) ($\chi^2_{(\text{Log Rank (Mantel-Cox)})} = 53,28$; $p < 0,0001$; для тренду: $\chi^2 = 12,33$; $p = 0,0005$). Середній час розвитку події у групі хворих з СН з нетоксичним зобом становив $14,5 \pm 1,0$ міс., проти $22,3 \pm 0,4$ міс. серед хворих без супутньої ТП та $18,8 \pm 0,8$ міс. у пацієнтів із АІТ. Для групи хворих із серцевою недостатністю у поєднанні з нетоксичним зобом медіана часу 50 % ймовірності повторної госпіталізації з приводу декомпенсації патології серця становила 13,0 [12,0-16,0] міс.

Після вилучення із зазначених груп хворих, пацієнтів, що мали СНТ₃, не

отримано вірогідної різниці в кумуляції ризику повторної госпіталізації в залежності від виду тиреоїдної патології.

Таким чином було встановлено, що кумулятивний ризик повторної госпіталізації у хворих із СН на фоні ІХС із супутньою тиреоїдною патологією є вищим, порівняно з хворими без коморбідної ТП. Ризик є найвищим у хворих із супутнім нетоксичним зобом. Вказаний високий ризик несприятливого перебігу СН при коморбідній ТП зумовлено СНТ₃, що має велику поширеність серед пацієнтів із даною патологією щитоподібної залози.

Регресійний аналіз із покроковим включенням включення змінних відібрали до прогностичної моделі наступні величини: фракція викиду ($\beta = -0,195$; $p = 0,032$), значення індексу маси тіла ($\beta = 0,234$; $p = 0,004$), сироватковий рівень Т_{3в} ($\beta = -0,592$; $p = 0,0001$) та ІЛ-4 ($\beta = 0,122$; $p = 0,122$). Модель була стабільна, про що свідчить значення $F = 12,531$ ($p = 0,0001$).

З метою виявлення предикторів несприятливого перебігу серцевої недостатності у хворих із супутньою тиреоїдною патологією, порівняно з пацієнтами без зазначеної коморбідності, проведено регресійний аналіз Кокса, який також називають моделлю пропорційних ризиків (Cox proportional hazards model), що вивчає залежність часу розвитку визначеної кінцевої точки (у нашому варіанті – це ПГ) (survival time) від незалежних змінних (predictor variables) [71]. Цей напівпараметричний метод передбачає прогнозування ризику настання події (hazard risk) для даного об'єкту і оцінює вплив незалежних змінних на ризик. При цьому, ймовірність настання події є функцією, залежною від часу, і виявляє ймовірність настання події для об'єктів, які знаходяться у групі ризику [295]. Історично склалося так, що цей метод частіше всього асоціюється з аналізом імовірності летального результату, однак, у медицині під подією може розглядатися також і одужання, і рецидив захворювання, і будь-які результати, які цікаві для вивчення щодо часу їх виникнення [213].

У регресії Кокса важливим є три види показників: результат, період спостереження, предиктори. Якщо дослідника цікавлять тільки результат і предиктори, то можливо скористатися для аналізу методом логістичної регресії [69].

При зацікавленості в оцінці результату щодо часу, то можна було б провести аналіз методом Каплана-Мейєра або побудови таблиць дожиття [69]. Але, тільки в регресії Кокса можливо оцінити вплив безлічі предикторів на результат із урахуванням періоду спостереження [71].

При статистичному аналізі змінною, що кодувала перебіг СН була обрана повторна госпіталізація; змінною часу був термін, коли у кожного пацієнта була досягнута дана кінцева точка; у якості стратифікатора обрали змінну, що кодувала наявність чи відсутність у хворого супутньої тиреоїдної патології. Коваріантів (можливих предикторів) було вибрано 45 змінних, що характеризують дані анамнезу, параметри клінічного аналізу крові та ліпідограми, концентрації інтерлейкінів, ТТГ та гормонів щитоподібної залози, а також поліморфізми генів системи β -адренорецепції. В результаті моделювання, автоматично, було відібрано такі предиктори: ХС ЛПНЩ ($\beta = +0,575$, $p = 0,045$), ІЛ-4 ($\beta = +0,307$, $p = 0,038$), T_{3v} ($\beta = -2,141$, $p = 0,001$).

Роль зниження рівня трийодтироніну у прогресуванні серцевої недостатності було описано вище. Щодо ІЛ-4, то серед безлічі біологічних ефектів, слід виділити наступні: при патологічних процесах даний цитокін сприяє розвитку фіброзу легень [452], шкіри [489], та печінки. Дослідження показали позитивну кореляцію між рівнями ІЛ-4 та фіброзним ремоделюванням серця як у пацієнтів [118, 393], так і у тварин в експерименті [125, 276]. Вказані дослідження показали, що у мишей генетичної лінії Balb/c, які характеризуються високим рівнем циркулюючого ІЛ-4, виявлено підвищене відкладення колагену в серці, збільшення лівого шлуночка та зниження фракції викиду (фіброзна кардіоміопатія).

У іншому дослідженні було продемонстровано, що введення нейтралізуючих антитіл до ІЛ-4 значно зменшує фіброзне ремоделювання серця у мишей C57BL/6 із коарктацією аорти [230]. Встановлено причинно-наслідковий зв'язок між ІЛ-4 і фіброзом серця при артеріальній гіпертензії [230].

Судинні ендотеліоцити експресують α -рецептори до ІЛ-4 [260]. У легенях ІЛ-4 активує ендотеліоцити, індукуючи вироблення ендотеліну-1, що веде до

розвитку легеневої гіпертонії [260].

Фіброз міокарду може викликати систолічну дисфункцію через кілька різних механізмів, включаючи порушення генерування сили міоцитами, змінюючи нормальну координацію поєднання збудження і скорочення міоцитів, асинхронне скорочення міокарда [104]. Той факт, що це зниження систолічної функції міокарда зникло після зменшення фіброзу у відповідь на блокування рецепторів до ІЛ-4, підтверджує думку про роль фіброзу при систолічній дисфункції серця.

У роботі Peng H. та співавт. (2015) продемонстровано, що ІЛ-4 асоційований зі збільшенням числа опасистих клітин у серці [363]. При патологічних станах, опасисті клітини можуть активуватися цитокінами, такими як ІЛ-4, що призводить до секреції ряду медіаторів, що відповідають за фіброз [230, 432]. Дослідники також знайшли позитивний зв'язок між опасистими клітинами та фіброзом міокарда [363].

На наступному етапі нашого дослідження, за даними вищеописаного регресійного аналізу Кокса, була прийнята спроба вирахувати прогностичний коефіцієнт за формулою 8.2, наведеній у підрозділі 8.3.

Під час ROC-аналізу встановили, що ризик ПГ пацієнтів з СН у зв'язку з декомпенсацією захворювання зростає при досягненні оптимальної точки розподілу для величини $HR > 0,104$ (чутливість – 51,61 %, специфічність – 96,47 %, $p < 0,0001$).

Подальший аналіз продемонстрував, що пацієнти з СН, у котрих значення індексу HR було більшим за 0,104, мали вищий ризик повторної госпіталізації протягом 2 років, порівнюючи до такого при $HR \leq 0,104$ ($ВШ = 21,60$ ($6,34 - 73,63$), $\chi^2_{(Мантель-Хенцель)} = 31,543$; $p = 0,0001$).

Проведений ROC-аналіз у групі хворих із тиреоїдною патологією встановив, що ризик ПГ, у зв'язку з декомпенсацією захворювання, зростає при досягненні оптимальної точки розподілу для величини $HR > 0,043$ (чутливість – 80,77 %, специфічність – 74,00 %, $p < 0,0001$).

Пацієнти з СН у поєднанні з тиреоїдною патологією, у яких значення індексу HR було більшим за 0,043, мали вищий ризик повторної госпіталізації

протягом 2 років, порівнюючи до такого при $HR \leq 0,043$ (ВШ = 11,95 (3,74 – 38,21), $\chi^2_{\text{(Мантель-Хенцель)}} = 18,35$; $p = 0,0001$). Застосування ROC-аналізу у групі хворих із серцевою недостатністю але без тиреоїдної патології не дозволив встановити вірогідного прогностичного значення індексу HR.

Таким чином, до моделі прогнозування несприятливого перебігу СН при ТП увійшли: рівень ХС ЛПНЩ, ІЛ-4 та T_{3v} . Ризик ПГ пацієнтів з СН у зв'язку з декомпенсацією захворювання зростає при величині відношення ризиків (HR) $> 0,104$ (ВШ = 21,60 (6,34 – 73,63); $p = 0,0001$). У пацієнтів із СН у поєднанні з тиреоїдною патологією ризик повторної госпіталізації зростає при значенні $HR > 0,043$ (ВШ = 11,95 (3,74 – 38,21); $p = 0,0001$).

Прогностична модель була перевірена на іншій групі хворих із серцевою недостатністю із супутньою тиреоїдною патологією. Отримані результати засвідчили про можливість використання запропонованої системи прогнозування несприятливого перебігу серцевої недостатності у хворих із коморбідною тиреоїдною патологією.

На завершення обговорення результатів дослідження необхідно відзначити, що роль супутньої тиреоїдної патології при серцевій недостатності, котра виникла на фоні ішемічної хвороби серця, є недооціненою. У значної частки пацієнтів даної категорії, серцева недостатність має більш несприятливий перебіг. Даний феномен, імовірно, зумовлено великою частотою синдрому низького трийодтироніну. Генетичні відмінності в шляхах β -адренорецепції, можуть бути асоційовані як із перебігом серцевої недостатності, так і з розвитком синдрому низького трийодтироніна. Ефективність застосування бісопрололу у хворих із серцевою недостатністю при поєднанні з тиреоїдною патологією залежить від наявності синдрому низького трийодтироніну. Частота повторної госпіталізації у групі хворих із серцевою недостатністю без синдрому низького трийодтироніну є вищою при дозі бісопрололу $\leq 5,0$ мг, порівнюючи до більшої. При синдромі низького трийодтироніну ефект зазначеного β -адреноблокатора є зворотнім: підвищується ризик несприятливого перебігу серцевої недостатності при пере-

вищенні дози препарату більш ніж 5 мг; відбувається зменшення сироваткового рівня трийодтироніну, підвищення рівня тироксину, зменшення значення співвідношення $T_{3в} / T_{4в}$; подальше збільшення порожнин серця та зниження величини фракції викиду лівого шлуночка у динаміці спостереження. Застосування левотироксину у хворих із аутоімунним тиреоїдитом, що призвів до гіпотиреозу, у віддаленому періоді має дозозалежний позитивний вплив на фракцію викиду лівого шлуночка та на перебіг серцевої недостатності.

Також слід зазначити, що із урахуванням: значущого впливу синдрому низького трийодтироніну на перебіг серцевої недостатності (високий відсоток хворих із ІV ФК (18,6 %, проти 6,8 %, $p = 0,0001$) та зі зниженою фракцією викиду лівого шлуночка (58,8 %, проти 27,6 %, $p = 0,0001$); зростання ризику повторної госпіталізації у зв'язку з декомпенсацією – відношення шансів (ВШ) = 23,35 (14,052 – 45,733), $p = 0,0001$); спільних генетичних чинників, асоційованих зі зростанням ризику несприятливого плину СН (наявність алелі G поліморфізму Gln27Glu гена β_2 -адренорецепторів підвищує ризик ККТ (ВШ = 1,76 (1,04-2,96), $p = 0,032$)) та розвитком синдрому низького трийодтироніну (гомозиготний генотип G/G поліморфізму Gln27Glu гена β_2 -адренорецепторів – ВШ = 2,21 (1,05-4,28), $p = 0,037$); входження низького рівня $T_{3в}$ до моделі несприятливого перебігу серцевої недостатності ($\beta = -2,141$, $p = 0,001$); нівелювання ефекту бісопрололу із збільшенням його дози у хворих цієї категорії (ризик ПГ при дозі β -АБ > 5 мг складає 1,609 (1,051 – 2,462), $p = 0,029$)) є доцільним виділення перебігу серцевої недостатності із синдромом низького трийодтироніну як окремого класифікаційного варіанта.

У хворих із серцевою недостатністю зі зниженою фракцією викиду лівого шлуночка із супутнім синдромом низького трийодтироніну, не доцільним є титрування дози бісопрололу вище ніж 5 мг, а час досягнення зазначеної дози повинен бути не меншим за 63 дні.

ВИСНОВКИ

1. У дисертаційній роботі представлено теоретичне узагальнення та нове вирішення актуальної проблеми внутрішніх хвороб, а саме: оптимізація прогнозування перебігу серцевої недостатності у хворих на ішемічну хворобу серця із супутньою тиреоїдною патологією шляхом урахування клінічних, гормональних, генетичних факторів; удосконалено схему титрування дози бісопрололу.
2. У хворих із супутньою тиреоїдною патологією, на відмінну від пацієнтів за її відсутності, серцева недостатність має несприятливіший перебіг: частіше реєструються збільшені розміри лівого шлуночка та гірша його систолічна функція, вищий ризик повторної госпіталізації ($BШ = 3,041$; $p = 0,0001$). У динаміці спостереження за такими хворими встановлено подальше зниження величини фракції викиду лівого шлуночка (на $11,1\%$; $p < 0,05$) та погіршення діастолічної функції міокарда.
3. Частота синдрому низького трийодтироніну серед хворих із серцевою недостатністю становить $7,3\%$, а за наявності тиреоїдної патології сягає $37,4\%$ ($\chi^2 = 10,316$; $p = 0,001$). Ризик повторної госпіталізації таких хворих із приводу декомпенсації серцевої недостатності збільшується при рівні $T_{зв} \leq 2,07$ пмоль/л ($Se = 70,19\%$; $Sp = 91,34\%$; $p = 0,0001$). Наявність даного синдрому підвищує ризик несприятливого перебігу серцевої недостатності незалежно від статі пацієнтів та фракції викиду лівого шлуночка.
4. Перебіг серцевої недостатності асоціюється із генетичними відмінностями у шляхах β -адренорецепції, зокрема: алель G поліморфізму Gln27Glu (с.79C>G) гена β_2 -адренорецепторів підвищує ризик комбінованої кінцевої точки ($BШ = 1,76$; $p = 0,032$, домінантна модель спадковості); алель A поліморфізму Ser49Gly (с.145A>G) гена β_1 -адренорецепторів знижує ризик систолічної дисфункції лівого шлуночка ($BШ = 0,52$; $p = 0,022$, домінантна модель) та комбінованої кінцевої точки ($BШ = 0,52$; $p = 0,032$, домінантна модель).
5. Розвиток синдрому низького трийодтироніну у хворих із серцевою недостатністю асоціюється із алельними поліморфізмами генів системи

- β -адренорецепції: ризик зростає при гомозиготному генотипові G поліморфізму Gln27Glu гена β_2 -адренорецепторів (ВШ = 2,12; $p = 0,041$, рецесивна модель спадковості) та за наявності генотипу C/T поліморфізму Ser275 гена β_3 -субодиниці G-протеїну (ВШ = 1,75, надмірно-домінантна модель спадковості).
6. Хворі з серцевою недостатністю мають вищі рівні ФНП α (на 38,8 %) та ІЛ-6 (на 116,4 %), нижчу концентрацію ІЛ-4 (на 27,3 %), порівняно з контрольною групою. Пацієнти з летальним завершенням захворювання, на відміну від тих хто вижив протягом двох років, мали збільшений рівень ФНП α (на 29,2 %). У хворих із супутньою тиреоїдною патологією, котрі мали повторну госпіталізацію, зареєстровано нижчий рівень ІЛ-4 (на 14,4 %), порівняно з таким за умов більш сприятливого перебігу серцевої недостатності.
 7. Концентрації цитокінів крові хворих із серцевою недостатністю асоціюються із поліморфізмами генів системи β -адренорецепції: С-алель поліморфізму Gly389A гена β_1 -адренорецепторів призводить до зниження ризику підвищення ФНП α (ВШ = 0,48, домінантна модель); ІЛ-1 β зростає за наявності А-алелі поліморфізму Ser49Gly даного гена (ВШ = 1,82, домінантна модель). У хворих із серцевою недостатністю та супутньою тиреоїдною патологією ризик приросту ІЛ-6 збільшується у гомозиготних (С) хворих за поліморфізмом Ser275 гена β_3 -субодиниці G-протеїну (ВШ = 5,86).
 8. Розроблено прогностичну модель ймовірності повторної госпіталізації хворих із серцевою недостатністю на фоні ішемічної хвороби серця та супутньої тиреоїдної патології, з урахуванням сироваткових рівнів: вільного трийодтироніну ($\beta = -2,141$), ХС ЛПНЩ ($\beta = 0,575$) та ІЛ-4 ($\beta = 0,307$). Ризик несприятливого перебігу серцевої недостатності зростає при значенні коефіцієнта hazard ratio: для даної моделі $> 0,043$ (ВШ = 11,960).
 9. У хворих із серцевою недостатністю без синдрому низького трийодтироніну ризик повторної госпіталізації зменшується у міру збільшення дози бісопрололу ($\beta = -0,10$, $\chi^2 = 14,63$; $p = 0,0001$) (пробіт-регресійний аналіз). Водночас у пацієнтів зі зниженою фракції викиду лівого шлуночку, за наявності даного

синдрому, перевищення дози препарату > 5 мг асоційовано зі зростанням ризику повторної госпіталізації (ВШ = 1,309; $p = 0,015$), зменшенням рівня $T_{3в}$ (на 0,15 пмоль/л; $p = 0,023$), підвищенням $T_{4в}$ (на 0,41 пмоль/л; $p = 0,003$) та подальшим збільшенням розмірів лівого шлуночка.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. З метою оптимізації прогнозування перебігу серцевої недостатності у хворих з ішемічною хворобою серця у поєднанні з тиреоїдною патологією рекомендується проводити розрахунок коефіцієнта відношення ризиків (HR) за рівнянням:
$$HR = \frac{h_i(t)}{h_0(t)} = \exp(-2,141 \cdot T_{3в} + 0,575 \cdot \text{ХСЛПНЩ} + 0,307 \cdot \text{ІЛ4})$$
 (де $T_{3в}$ – вільний трийодтиронін, ХС ЛПНЩ – холестерин ліпопротеїдів низької щільності, ІЛ4 – інтерлейкін-4); при значенні коефіцієнта HR для даної моделі $> 0,043$ зростає ризик повторної госпіталізації хворих протягом двох років.
2. При діагностиці синдрому низького трийодтироніну у хворих із серцевою недостатністю рекомендується використання значення сироваткового рівня $T_{3в} \leq 2,07$ пмоль/л, з яким асоційовано погіршення довгострокового прогнозу хворих.
3. У хворих із серцевою недостатністю у разі діагностики синдрому низького трийодтироніну рекомендується титрувати дозу бісопрололу не більш ніж 5 мг, а термін досягнення даної дози повинен бути більшим ніж 63 дні.
4. Для прогнозування перебігу серцевої недостатності у хворих із ішемічною хворобою серця у поєднанні з тиреоїдною патологією рекомендується проводити лабораторне визначення алельного поліморфізму Gln27Glu (с,79C>G) гена β_2 -адренорецепторів; наявність алелі G поліморфізму Gln27Glu даного гена свідчить про підвищення ризиків досягнення комбінованої кінцевої точки, повторної госпіталізації протягом двох років та розвитку синдрому низького трийодтироніну.
5. З метою покращення прогнозу у хворих із серцевою недостатністю на фоні ішемічної хвороби серця та супутнім автоімунним тиреоїдитом із розвитком гіпотиреозу рекомендується тривале застосування левотироксину у дозі $> 0,53$ мкг/кг.

ПЕРЕЛІК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Бабенко А.Ю., Костарева А.А., Гринева Е.Н., Савицкая Д.А., Солнцев В.Н. Вклад распространенных однонуклеотидных полиморфизмов гена β_1 -адренорецептора в изменения, происходящие в сердечно-сосудистой системе при тиреотоксикозе. *Клиническая и экспериментальная тиреоидология*. 2014;2:22-31.
2. Беловол А.Н., Князькова И.И. Антагонисты минералокортикоидных рецепторов при сердечной недостаточности. что мы о них знаем и как должны использовать. *Серцева недостатність та коморбідні стани*. 2017;1:6-14.
3. Беловол А.Н., Князькова И.И. Лечение ХСН, ассоциированной с хроническим обструктивным заболеванием легких. Место бета-адреноблокаторов. *Серцева недостатність та коморбідні стани*. 2017;2:55-59.
4. Березин Е.А. Перспективные направления медикаментозного лечения острой и хронической сердечной недостаточности *Серцева недостатність та коморбідні стани*. 2018;1:5-17.
5. Вацеба Т.С., Скрипник Н.Р. Корекція інсулінорезистентності у хворих на первинний гіпотиреоз в умовах йодної недостатності. *Міжнародний ендокринологічний журнал*. 2013;6(54):92-93. doi.10.221412224.0721.6.54.013.646
6. Войцеховська К.В., Воронков Л.Г. Прогностичне значення втрати маси тіла та показників антропометрії у пацієнтів із хронічною серцевою недостатністю та зниженою фракцією викиду лівого шлуночка. *Український медичний часопис*. 2019;5(2):31-34.
7. Воронков Л. Г., Горбачова В. В., Ляшенко А. В., Гавриленко Т. І., Мхітарян Л.С. Предиктори залізодефіциту у пацієнтів з хронічною серцевою недостатністю і зниженою фракцією викиду лівого шлуночка. *Семейная медицина*. 2018;4:45-49.
8. Воронков Л.Г., Амосова К.М., Дзяк Г.В. та інш. Рекомендації Асоціації кардіологів України з діагностики, лікування хронічної серцевої недостатності. Київ; 2017. 68 с.

9. Воронков Л.Г., Ляшенко А.В., Ткач Н.А. Хронічна серцева недостатність як мультиморбідний стан *Український кардіологічний журнал*. 2019;26(4):90-101.
10. Георгиевский А.Б. К истории закона Харди-Вейнберга. *Историко-биологические исследования*. 2011;3 (1):63-75.
11. Гончарова О.А. Автоімунний тиреоїдит. Харків; 2014. 60 с.
12. Гончарова О.А. Чинники розвитку автоімунної тиреоїдних захворювань. Харків; 2015. 52 с.
13. Гончарова О.А., Ільина І.М., Холодный А.В. Гиполипидемический и плейотропный эффекты аторвастатина у женщин с аутоимунным тиреоидитом. *Проблеми ендокринної патології*. 2011;1:5-11
14. Ерёменко ГВ, Бездетко ТВ, Оспанова ТС. Роль эндотелина-1 в развитии воспаления у больных бронхиальной астмой. *Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю: «Стратегії профілактики неінфекційних хвороб та шляхи їх реалізації. від постулатів минулого в майбутнє»* (4 листопада 2016 р). Харків; 2016:64.
15. Кадикова О.І. Диференційований підхід до використання стандартної терапії хронічної серцевої недостатності у хворих на ішемічну хворобу серця й ожиріння. *Журнал клінічних та експериментальних медичних досліджень*. 2018; 6(1):113-120.
16. Ковалева О.Н., Амбросова Т.Н., Ащеулова Т.В., Демьянец С.В. Цитокины: общебиологические и кардиальные эффекты. Харків; 2007; 226.
17. Коваленко В.М., Корнацький В.М. Актуальні проблеми здоров'я та мінімізація їх в умовах збройного конфлікту в Україні. Київ; 2018. 214 с.
18. Коваленко В.М., Лутай М.І., Сіренко Ю.М. Серцево-судинні захворювання. Класифікація, стандарти діагностики та лікування. Київ; 2013. 96 с.
19. Коваль М.А. Особенности ведения пожилых больных с сердечной недостаточностью. *Medicine Review*. 2009;2(7);48-54.
20. Ковальова О.М. Дефініція та клінічне значення коморбідності, мультиморбідності, поліпрагмазії. Університетська клініка. Мультиморбідність і ко-

- морбідність у поліпрофільній лікарні: матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю (м. Харків, 14 березня 2019 року). Харків; 2019:53.
21. Ковальова О.М. Семантический анализ и клиническое значение коморбидности и мультиморбидности. *Український терапевтичний журнал*. 2019;2:79-86.
 22. Коломоець М.Ю., Вашеньяк О.О. Коморбідність і поліморбідність у терапевтичній практиці. *Український медичний журнал*. 2012;5(91):ІХХ.
 23. Комиссарова С.М., Ниязова С.С., Чакова Н.Н., Красько О.В. Влияние полиморфных вариантов генов, кодирующих симпатoadреналовую систему, на фенотипические проявления у пациентов с гипертрофической кардиомиопатией. *Российский кардиологический журнал*. 2015; 6(122):75-80.
 24. Корнацький В.М., Дорогой А.П., Манойленко Т.С. Проблеми здоров'я і тривалості життя в сучасних умовах. Київ; 2017. 300 с.
 25. Кравченко А.Я., Черняева Ю.М. Роль цитокинов в развитии и течении сердечной недостаточности. *Клиническая медицина*. 2013;10:11-16.
 26. Кравчун П.Г., Залюбовська О.І., Шушляпін О.І., Шелест О.М., Шумова Н.В., Золотайкіна В.І., Добровольська І.М., Ломакіна О.В., Тітова Г.Ю., Крапівко С.О. Ішемічна хвороба серця з супутнім цукровим діабетом 2-го типу за наявності метаболічного синдрому: клініко-діагностичні особливості перебігу хронічної серцевої недостатності в рамках поліморбідної патології у клініці внутрішніх хвороб. *Медицина сьогодні і завтра*. 2015;1:35-42.
 27. Лапач С.Н., Чубенко А.В., Бабич П.Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel. Киев; 2008. 320 с.
 28. Никулина С.Ю., Шульман В.А., Кузнецова О.О. Клинико-генетические особенности фибрилляции предсердий. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2008;4(2):13-18.
 29. Опарин А.А., Яранцева Н.А. Роль тиреоидных гормонов в формировании

- моторно-секреторных нарушений у больных гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью с сопутствующим аутоиммунным тиреоидитом. *Современная гастроэнтерология*. 2018;4(102):25-29.
30. Осадчив, О.И. Применение селена в профилактике и комплексного лечения диффузного зоба. *Лікарська справа*. 2014;7-8:110-116.
 31. Пивовар С.М., Рудик Ю.С., Лозик Т.В., Попович А.С. Вплив поліморфізму генів β_1 - та β_2 -адренорецепторів на перебіг серцевої недостатності. *Щорічні терапевтичні читання: лікувально-діагностичні технології сучасної терапії*. Матеріали наук.-практ. конф. з міжнародною участю. (м. Харків, 25-26 квітня 2013 р.). Харків; 2013:266.
 32. Пивовар С.Н., Рудык Ю.С., Попович А.С., Высоцкая Е.В., Страшненко А.Н. Поліморфізм С825Т (rs5443) гена β_3 -субодиниці G-протеїну та перебіг серцевої недостатності. *Український терапевтичний журнал*. 2016;2:46-52.
 33. Пивовар С.М. Залежність перебігу серцевої недостатності від поліморфізму Gln27Glu гена β_2 -адренорецепторів. *Український терапевтичний журнал*. 2016;3:50-55.
 34. Пивовар С.М. Поліморфізм с825t (rs5443) гена β_3 -субодиниці g-протеїну та перебіг серцевої недостатності. *XVII Національний конгрес України. Український кардіологічний журнал*. 2016;3:200. (Матеріали XVII Національного конгресу України, Україна м.Київ, 21-23 вересня 2016).
 35. Пивовар С.М. Синдром "низкого трийодтиронина" и его частота при сердечной недостаточности. *Щорічні терапевтичні читання. Профілактика неінфекційних захворювань - пріоритет сучасної науки та практики*. Матеріали науково-практичної конференції за участю міжнародних спеціалістів. (м. Харків, 20 квітня 2018 р.). Харків; 2018:35.
 36. Пивовар С.М. Синдром „низького трийодтироніну” та його частота при серцевій недостатності. *Український терапевтичний журнал*. 2018;1:46-51.
 37. Пивовар С.М. Вплив комбінованих гаплотипів генів β_1 - та β_2 -адренорецепторів на перебіг серцевої недостатності. *Український терапевтичний журнал*. 2018;3-4:48-55.

38. Пивовар С.М., Рудик Ю.С., Кравченко І.Г., Лозик Т.В. Віддалений прогноз хворих з серцевою недостатністю та поліморфізм gln27glu гену β_2 -адренорецепторів. *ScienceRise. Medical Science*. 2018;6(26):4-10.
39. Пивовар С.М., Рудик Ю.С. Синдром «низького трийодтироніну» при серцевій недостатності та його вплив на перебіг захворювання. *Досягнення та перспективи експериментальної і клінічної ендокринології (Вісімнадцяті Данілевські читання)*. Матеріали науково-практичної конференції (м. Харків, 28 лютого - 1 березня 2019 р). Харків; 2019:101-102.
40. Пивовар С.М., Рудик Ю.С. Синдром низького трийодтироніну та застосування β -адреноблокаторів при серцевій недостатності. *Новітні тенденції в діагностиці та лікуванні внутрішніх хвороб*. Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю, присвяченої 100-річчю від дня народження академіка Л. Т. Малої. (м. Харків, 15-16 жовтня 2019 р.). м. Харків; 2019:170-171.
41. Пивовар С.М. Клінічні аспекти плинну серцевої недостатності у хворих з нетоксичним зобом. *Інформаційні системи та технології в медицині. ISM-2019*. Матеріали міжнародної науково-практична конференція. (м. Харків, 28 - 29 листопада 2019 р.). Харків; 2019:151-152.
42. Пивовар С.М., Рудик Ю.С., Бондар Т.О., Лозик Т.В. Деякі аспекти впливу поліморфізму гена β_1 -адренорецепторів на перебіг серцевої недостатності. *Журнал Академії медичних наук України*. 2019;25(2):139-48. doi: 10.37621/JNAMSU-2019-3-296-305
43. Пивовар С.М., Рудик Ю.С., Лозик Т.В., Гальчинська В.Ю., Ченчик Т.О. Особливості визначення синдрому «низького трийодтироніну» при серцевій недостатності та його вплив на перебіг захворювання. *Запорожский мед. журнал*. 2019;4 (4):437-443.
44. Пивовар С.М., Рудик Ю.С., Лозик Т.В., Гальчинська В.Ю., Ченчик Т.О. Синдром «низького трийодтироніна» и течение сердечной недостаточности. *Georgian Medical News*. 2019;4(289):79-85.
45. Пивовар С.М., Рудик Ю.С., Кротова О.Б. Реверсивний трийодтиронін та

- серцева недостатність. *Український терапевтичний журнал*. 2019;1:63-69.
46. Пивовар С.М. Особливості перебігу серцевої недостатності у хворих з нетоксичним зобом: клінічні аспекти. *Український терапевтичний журнал*. 2019;2:33-39.
 47. Пивовар С.М. Модель несприятливого перебігу серцевої недостатності з урахуванням тиреоїдного статусу хворих. *Медицина сьогодні і завтра*. 2019;1(82):23-29. doi.org/10.35339/msz.2019.82.01.04
 48. Пивовар С.М., Рудик Ю.С., Лозик Т.В., Гальчінська В.Ю., Бондар Т.М. Поліморфізми генів системи бета-адренорецепції та ризик розвитку фібриляції передсердь у хворих з серцевою недостатністю. *ScienceRise. Medical Science*. 2019;6(33):11-19.
 49. Пивовар С.М., Рудик Ю.С., Лозик Т.В., Гальчінська В.Ю., Бондар Т.М. Асоціація поліморфізмів генів бета-адренорецепції з перебігом серцевої недостатності. *Український терапевтичний журнал*. 2019;4:97-105.
 50. Пивовар С.М., Рудик Ю.С., Исаева А.С., Лозик Т.В., Гальчинська В.Ю., Бондар Т.М. Эффективность применения бисопрола у больных с сердечной недостаточностью, с учетом полиморфизмов генов β_1 - и β_2 -адренорецепторов. *Georgian Medical News*. 2019;10(295):76-84.
 51. Пивовар С.М., Рудик Ю.С., Лозик Т.В., Гальчінська В.Ю., Ченчик Т.О. Прогнозування перебігу серцевої недостатності у хворих з нетоксичним зобом з урахуванням функції щитоподібної залози. *ScienceRise. Medical Science*. 2020;1(34):4-9.
 52. Пивовар С.М., Рудик Ю.С., Лозик Т.В., Гальчінська В.Ю., Ченчик Т.О. Вплив β -адреноблокаторів на перебіг серцевої недостатності у хворих з нетоксичним зобом. *Вісник проблем біології і медицини*. 2019; 4(1)(153):142-148.
 53. Пивовар С.М., Рудик Ю.С. (винахідники). Державна установа «Національний інститут терапії імені Л.Т. Малої НАМН України» (патентовласник). Спосіб прогнозування перебігу серцевої недостатності з урахуванням виявлення синдрому «низького трийодтироніну. Патент на корисну модель

- 132922, Україна, МПК: A61B 8/02 (2006.1), G01N 33/48 (2006/01). № u201900562; заявл. 21.01.2019; опубл. 11.03.2019, Бюл. № 5.
54. Пивовар С.М., Рудик Ю.С. (винахідники). Державна установа «Національний інститут терапії імені Л.Т.Малої НАМН України» (патентовласник). Спосіб визначення синдрому «низького трийодтироніну» при серцевій недостатності та його вплив на перебіг захворювання. Патент на корисну модель 133653, Україна, МПК: G01N 33/48 (2006/01), A61B 8/02 (2006.01). / № u201901461; заявл. 14.02.2019; опубл. 10.04.2019, Бюл. № 7.
 55. Пивовар С.М., Рудик Ю.С. (винахідники). Державна установа «Національний інститут терапії імені Л.Т.Малої НАМН України» (патентовласник). Спосіб віддаленого прогнозування перебігу хронічної серцевої недостатності за допомогою генетичних маркерів Патент на корисну модель 134129, Україна, МПК: G01N 33/50 (2006.01). № u201901834; заявл. 25.02.2019; опубл. 25.04.2019, Бюл. № 8.
 56. Пивовар С.М., Рудик Ю.С., Лозик Т.В., Гальчінська В.Ю., Бондар Т.М. Поліморфізм генів системи бета-адренорецепції та вплив лівотироксину на перебіг серцевої недостатності у хворих з нетоксичним зобом. *Вісник проблем біології і медицини*. 2020;4(2)(154):181-188.
 57. Пивовар С.М., Рудик Ю.С., Лозик Т.В., Кротова О.Б., Гальчінська В.Ю., Бондар Т.М. Асоціація поліморфізмів генів системи β -адренорецепції та рівнів інтерлейкінів у хворих з серцевою недостатністю та нетоксичним зобом. *Український терапевтичний журнал*. 2020;1:61-69.
 58. Пивовар С.М., Рудик Ю.С., Лозик Т.В., Кротова О.Б., Гальчінська В.Ю., Ченчик Т.О. Асоціація клінічного перебігу серцевої недостатності з рівнями інтерлейкінів у хворих з нетоксичним зобом. *Вісник проблем біології і медицини*. 2020;1(3)(155):187-193.
 59. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ Statistica. Москва; 2006. 312 с.
 60. Рудик Ю.С., Пивовар С.М., Удовиченко М.М. Аналіз п'ятирічної виживаності пацієнтів із серцевою недостатністю залежно від типу поліморфізму

- гена β_1 -адренорецепторів. *XVII Національний конгрес України. Український кардіологічний журнал*. 2016;3 (Матеріали XVII Національного конгресу України, Україна м. Київ, 21-23 вересня 2016):254.
61. Серцево-судинні захворювання. Класифікація, стандарти діагностики та лікування / За ред. В.М. Коваленка, М.І. Лутая, Ю.М. Сіренка, О.С. Сичова, 4-те вид., переробл. і дповн. К.: МОРІОНН; 2020. 240 с.
 62. Сиволоб А. В., Рушковський С.Р., Кир'яченко С.С. Генетична структура популяції. Закон Харді-Вайнберга. Київ; 2008:253-257.
 63. Ситникова М.Ю. Хроническая сердечная недостаточность. эпидемиология и перспективы планирования. *Сердечная недостаточность*. 2012; (74):372-376.
 64. Сьомченко В.В., Рубан А.А. Аналіз внутрішнього та зовнішнього міграційного руху населення України. *Економіка і суспільство*. 2018;16:959-964.
 65. Ткачук Н.П., Шеремет М.І. Оцінка маркерів проліферації та апоптозу у хворих на післяопераційний рецидивний зоб. *Клінічна анатомія та оперативна хірургія*. 2019;2(18):40-46.
 66. Турчина С.И., Начетова Т.А. Дистиреоз как фактор риска формирования вторичной аменореи у девушек, проживающих в условиях слабого йододефицита. *Health of woman*. 2017;8(124):16-20. doi 10.15574 HW.2017.124.16
 67. Фролова Э.Б. Современное представление о хронической сердечной недостаточности. *Вестник современной клинической медицины*. 2013;2:87-93.
 68. Холматова К.К., Гржибовский А.М. Применение анализа дожития в здравоохранении. *Наука и Здравоохранение*. 2017;5:5-28.
 69. Холматова К.К., Шарашова Е.Е., Горбатова М.А., Гржибовский А.М. Применение множественного логистического регрессионного анализа в здравоохранении. *Наука и Здравоохранение*. 2017;4:5-26.
 70. Чекаліна Н.І., Казаков Ю.М., Мамонтова Т.В., Бурмак Ю.Г., Борисова З.О. Діагностика ендотеліальної дисфункції у хворих на аутоімунний тиреоїдит за наявності атеросклеротичного ураження судин. Матеріали Всеукраїнської науково-практичної конференції «Актуальні питання діагностики, ліку-

- вання, раціональної фармакотерапії, диспансеризації та реабілітації в практиці сімейного лікаря». *Здобутки клінічної і експериментальної медицини*. 2016;2:144-145.
71. Шарашова ЕЕ., Холматова КК., Горбатова МА., Гржибовский АМ. Применение регрессии Кокса в здравоохранении с использованием пакета статистических программ SPSS. *Наука и Здравоохранение*. 2017;6:5-27.
 72. Шилин Д.Е. Клинические аспекты ультразвуковой диагностики заболеваний щитовидной железы. *SonoAce International*. 2001;8:3-10.
 73. Шилов С.Н. Хроническая сердечная недостаточность при ишемической болезни сердца. клинико-генетические механизмы развития и возможности улучшения ранней диагностики, профилактики и медикаментозной терапии. дис. ... д-ра. мед. наук. 14.01.05, 14.03.03 Рос. акад. мед. наук сибирское отделение научно-исследовательский институт кардиологии. Томск; 2011. 296 с.
 74. Шульман В.А., Никулина С.Ю., Исаченко О.О., Аксютин Н.В., Романенко С.Н., Максимов В.Н., Куликов И.В., Устинов С.Н., Казаринова Ю.Л., Романченко А.Г., Воевода М.И. Генетические аспекты фибрилляции предсердий. *Вестник аритмологии*. 2006;46:57-60.
 75. Юзвенко Т.Ю. Особливості перебігу цукрового діабету 2-го типу у поєднанні з гіпотиреозом. *Міжнародний ендокринологічний журнал*. 2015;8(72):73-77. doi.10.221412224-0721.8.72.2015.72341
 76. Abdul-Rahim A.H., MacIsaac R.L., Jhund P.S., Kennedy R., John J.V., McMurray R. Efficacy and safety of digoxin in patients with heart failure and reduced ejection fraction according to diabetes status. An analysis of the Digitalis Investigation Group (DIG) trial. *Int J Cardiol*. 2016;15(209):310-316. doi.10.1016/j.ijcard.2016.02.074.
 77. Abo-Zenah H.A., Shoeb S.A., Sabry A.A., Ismail H.A. Relating circulating thyroid hormone concentrations to serum interleukins-6 and -10 in association with non-thyroidal illnesses including chronic renal insufficiency. *BMC Endocrine Disorders*. 2008;8(1):55-61.

78. Ağaç D., Estrada L.D., Maples R., Hooper L.V., Farrar J. The β 2-adrenergic receptor controls inflammation by driving rapid IL-10 secretion. *Brain Behav Immun.* 2018;74:176-185.doi: 10.1016/j.bbi.2018.09.004
79. Aghini-Lombardi F., Antonangeli L., Martino E., Vitti P., Maccherini D., Leoli F., Rago T., Grasso L., Valeriano R., Balestrieri A. The Spectrum of Thyroid Disorders in an Iodine-Deficient Community: The Pescopagano Survey. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism.* 1999;84(2):561-566, <https://doi.org/10.1210/jcem.84.2.5508>
80. Akhter S., D'souza K., Petrashevskaya N., Mialet-Perez J., Liggett S.B. Myocardial beta-1-adrenergic receptor polymorphisms affect functional recovery after ischemic injury. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2006;290:H1427-H1432.
81. Andjelkovic M., Jankovic J., Mitrovic M., Mladenovic V., Nikolic I., Zelen I., Zaric M., Canovic P., Folic M. Effects of cardiovascular drugs on TSH serum levels in patients on replacement therapy after thyroidectomy. *Serbia Journal of Clinical Pharmacology and Therapeutics.* 2016;54(8)May:23-29. doi.10.5414CP202606
82. Arvanitis M., Tampakakis E., Zhang Y., Wang W., Auton A. Genome-wide association and multi-omic analyses reveal ACTN2 as a gene linked to heart failure. *Nat Commun.* 2020;11:1122. doi:10.1038/s41467-020-14843-7.
83. Aquilante C.L., Yarandi N.H., Cavallari L.H., Andrisin T.E, Terra S.G, Lewis J.F., Hamilton K.K, Johnson J.A. β -Adrenergic receptor gene polymorphisms and hemodynamic response to dobutamine during dobutamine stress echocardiography. *The Pharmacogenomics J.* 2008;8:408-415. doi.10.1038/sj.tpj.6500490. Epub 2008 Feb 5.
84. Aukrust P., Ueland T., Lien E., Bendtzen K., Muller F., Andreassen A.K., Nordmy I., Aass H., Espevik T., Simonsen S., Frimland S.S., Gullestad L. Cytokine network in congestive heart failure secondary to ischemic or idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol.* 1999;83:376-382.
85. Baines C.P. The cardiac mitochondrion. nexus of stress Annual Review of. *Physiology.* 2009;72:61-80.

86. Baldeviano G.C, Barin J.G, Talor M.V., Srinivasan S., Bedja D., Zheng D., Gabrielson K., Iwakura Y., Rose N.R., Cihakova D. Interleukin-17A is dispensable for myocarditis but essential for the progression to dilated cardiomyopathy. *Circ Res*. 2010. 106. 1646-1655.
87. Baumgart D., Naber C, Haude M, Oldenburg O, Erbel R, Heusch G, Siffert W. G protein b3 subunit 825T allele and enhanced coronary vasoconstriction on α_2 -adrenoceptor activation. *Circ Res*. 1999;85:965-969.
88. Bencivenga L., Liccardo D. Napolitano C., Visaggi L., Rengo G., Leosco D. β -Adrenergic Receptor Signaling and Heart Failure: From Bench to Bedside. *Heart Fail Clin*. 2019;15(3):409-419. doi: 10.1016/j.hfc.2019.02.009. Epub 2019 Apr 6. DOI: 10.1016/j.hfc.2019.02.009
89. Bergh J.J., Lin H.Y., Lansing L. Integrin contains a cell surface receptor site for thyroid hormone that is linked to activation of mitogen-activated protein kinase and induction of angiogenesis. *Endocrinology*. 2005;146(7):2864-2871.
90. Bergstrom A., Andersson B., Edner M., Nylander E., Persson H., Dahlstrom U. Effect of carvedilol on diastolic function in patients with diastolic heart failure and preserved systolic function. Results of the Swedish Dopplerechocardiographic study (SWEDIC). *Eur. J. Heart Fail*. 2004;6(4):453-461
91. Berry C, Doughty RN, Granger C, Kimber L, Massie B, McAlister F, McMurray J, Pocock S, Poppe K, Swedberg K, Somaratne J, Whalley GA. Meta-analysis Global Group in Chronic Heart Failure (MAGGIC). The survival of patients with heart failure with preserved or reduced left ventricular ejection fraction. an individual patient data meta-analysis. *Eur. Heart J*. 2012;33(14):1750-1757.
92. Bianco A.C., Kim B.W. Deiodinases. implications of the local control of thyroid hormone action. *J Clin Invest*. 2006;2(116):2571-9.
93. Biondi B., Bartalena L., Cooper D.S., Heged s L., Laurberg P., Kahaly G.J.. The 2015 European Thyroid Association Guidelines on Diagnosis and Treatment of Endogenous Subclinical Hyperthyroidism. *Eur Thyroid J*. 2015;4:149-163. doi.10.1159/000438750
94. Biondi B., Cooper D.S. The clinical significance of subclinical thyroid dysfunc-

- tion. *Endocr Rev.* 2008. Vol. 29. P. 76-131. doi. 10.1210er.2006-0043
95. Boelen A., Kwakkel J., Fliers E. Beyond low plasma T3. local thyroid hormone metabolism during inflammation and infection. *Endocrine Reviews.* 2011;32(5):670-693.
 96. Bonfim-Silva R., Guimarrès L.O., Souza Santos J., Pereira J.F., Leal Barbosa A.A., Souza Rios D.L. Case-control association study of polymorphisms in the angiotensinogen and angiotensin-converting enzyme genes and coronary artery disease and systemic artery hypertension in African-Brazilians and Caucasian-Brazilians. *J Genet.* 2016;95(1):63-69.
 97. Bonnema S.J., Hegedus L. A 30 year perspective on radioiodine therapy of benign nontoxic multinodular goiter. *Cur Op Endocr Metab Diab Obes.* 2009;16:379-384. doi. 10.1097MED.0b013e32832ff2e1
 98. Bossowski A., Urban M. Serum levels of cytokines in children and adolescents with Graves' disease and non-toxic nodular goiter. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2001;14(6):741-7.
 99. Bouwens E., van den Berg V.J., Akkerhuis K.M., Baart S.J., Caliskan K., Brugts J.J., Mouthaan H., van Ramshorst J., Germans T., Umans V.A.W.M., Boersma E., Kardys I. Circulating Biomarkers of Cell Adhesion Predict Clinical Outcome in Patients with Chronic Heart Failure. *J. Clin. Med.* 2020;9:195. doi:10.3390/jcm9010195.
 100. Brian D.H., Saeb F.K., Yanfu S., Marjorie G., Stephen B.L., Richard A.W. Effects of Thyroid Hormone on Cardiac β -Adrenergic Responsiveness in Conscious Baboons. *Circulation.* 1997;96:592-598.
 101. Brodde O.E. Beta-adrenoceptor blocker treatment and the cardiac betaadrenoceptor-G-protein(s)-adenylyl cyclase system in chronic heart failure. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol.* 2007;374:361-372.
 102. Brokhin M., Klein I. Low T3 syndrome in a patient with acute myocarditis. *Clin Cornerstone.* 2005;7:S28-S29.
 103. Brophy J.M., Joseph L., Rouleau J.L. Beta-blockers in congestive heart failure. A Bayesian meta-analysis. *Ann Intern Med.* 2001;134:550-560.

104. Brown RD, Ambler SK, Mitchell MD, Long CS. The cardiac fibro-blast: therapeutic target in myocardial remodeling and failure. *Annu Rev Pharmacol Toxicol.* 2005;45:657-687.doi:10.1146/annurev.pharmtox.45.120403.095802.
105. Bruck H., Leineweber K., Park J., Weber M., Heusch G., Philipp T., Brodde O.E. Human beta2-adrenergic receptor gene haplotypes and venodilation in vivo. *Clin Pharmacol Ther.* 2005;78:232-8.
106. Bruck H., Leineweber K., Temme T., Weber M., Heusch G., Philipp T. The Arg389Gly beta1-adrenoceptor polymorphism and catecholamine effects on plasma-renin activity. *J Am Coll Cardiol.* 2005;46:2111-2115.
107. Brugada R., Tapscott T., Czernuszcwicz G.S. Identification of a genetic locus for familial atrial fibrillation. *N. Engl. J. Med.* 1997;336:905-911.
108. Brugts J.J., Linssen G.C.M., Hoes A.W., Brunner-La Rocca H.P. CHECK-HF investigators. Real-world heart failure management in 10,910 patients with chronic heart failure in the Netherlands. Design and rationale of the Chronic Heart failure ESC guideline-based Cardiology practice Quality project (CHECK-HF) registry. *Neth Heart J.* 2018;21. doi. 10.1007/s12471-018-1103-7.
109. Bryan R.H., Erik K.A., Keith C.B., Gerard M.D., Mandel S.J., Nikiforov Y.E., Pacini F., Randolph G.W., Sawka A.M., Schlumberger M., Schuff K.G., Sherman S.I., Sosa J.N., Steward D.L, Tuttle R.M., Wartofsky L. 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid.* 2016;26(1). doi. 10.1089thy.2015.0020
110. Bujak M. The role of IL-1 in the pathogenesis of heart disease. *Arch. Immunol. Ther. Exp.* 2009;57(3):165-176.
111. Butler J., Kalogeropoulos A. Worsening heart failure hospitalization epidemic. *Journal of the American College of Cardiology.* 2008;52(6):435-437.
112. Calcagni E., Elenkov I. Stress system activity, innate and T helper cytokines, and susceptibility to immunerelated diseases. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 2006;1069: 62-76.doi.10.1196annals.1351.006
113. Callis T.E., Pandya K., Hee Y.S. MicroRNA-208a is a regulator of cardiac

- hypertrophy and conduction in mice. *Journal of Clinical Investigation*. 2009;119(9):2772-2786.
114. Cantisani M.C., Parascandolo A., Perala M. A loss of function genetic screening identifies novel mediators of thyroid cancer cell viability. *Oncotarget*. 2016;7:28510-28522. doi.10.18632/oncotarget.8577.
 115. Cappola A.R., Fried L.P., Arnold A.M., Danese M.D., Kuller L.H., Burke G.L., Tracy R.P., Ladenson P.W. Thyroidstatus, cardiovascular risk, and mortality in older adults. *JAMA*. 2006;295:1033-1041.
 116. Carvalho-Bianco K., Larsen R. Thyroid Hormone and Adrenergic Signaling. *Arq Bras Endocrinol Metab*. 2004;48(1):171-175.
 117. Casiglia E., Tikhonoff V., Boschetti G., Bascelli A., Saugo M., Guglielmi G., Caffi S., Rigoni G., Giordano N. The C825T GNB3 polymorphism, independent of blood pressure, predicts cerebrovascular risk at a population level. *Am J Hypertens*. 2012;25(4):451-7. doi.10.1038ajh.2011.257.
 118. Catapano G, Pedone C, Nunziata E, Zizzo A, Passantino A, Incalzi RA. Nutrient intake and serum cytokine pattern in elderly people with heart failure. *Eur J Heart Fail*. 2008;10:428-434. doi: 10.1016/j.ejheart.2008.02.016
 119. Cavaillon J.M., Adib-Conquy M. Mono-cytesmacrophages and sepsis. *Crit. Care Med*. 2005;33:S506-S509. doi. 10.109701.ccm.0000185502.21012.37
 120. Charib T.G.H. Thyroid incidentalomas. management approaches to non palpable nodules discovered incidentally on thyroid imaging. *Charib Ann Int Med*. 1997;126:226-231.
 121. Chemello D., R hde L.E., Santos K.G., Silvello D., Goldraich L., Pimentel M. Genetic polymorphisms of the adrenergic system and implantable cardioverter-defibrillator therapies in patients with heart failure. *Europace*. 2010;12:686-691. doi.10.1093 europaceeuq040
 122. Chen J., Normand S-L.T., Wang Y., Krumholz H.M. National and regional trends in heart failure hospitalization and mortality rates for Medicare beneficiaries, 1998-2008. *JAMA*. 2011;306:1669-1678.
 123. Chen J., Ortmeier S.B., Savinova O.V. Thyroid hormone induces sprouting angi-

- ogenesis in adult heart of hypothyroid mice through the PDGF-Akt pathway. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*. 2012;16(11):2726-2735.
124. Chen L., Meyers D., Javorsky G., Burstow D., Lolekha P. Arg389Glybeta1-adrenergic receptors determine improvement in left ventricular systolic function in nonischemic cardiomyopathy patients with heart failure after chronic treatment with carvedilol. *Pharmacogenet Genomics*. 2007;17:941-949.
 125. Cieslik KA, Taffet GE, Carlson S, Hermosillo J, Trial J, Entman ML. Immune-inflammatory dysregulation modulates the incidence of progressive fibrosis and diastolic stiffness in the aging heart. *J Mol Cell Cardiol*. 2011;50:248-256. doi: 10.1016/j.yjmcc.2010.10.019. [PubMed: 20974150]
 126. Chervan C. Thyroid and parathyroid ultrasound. *Med Ultrason*. 2011;13:80-84.
 127. Chhabhi S. Diagnosis and management of diastolic dysfunction and heart failure. *American Family Physician*. 2006;73:841-846.
 128. Chugh S.S., Havmoeller R., Narayanan K., Singh D., Rienstra M., Benjamin E.J., Gillum R.F., Kim Y.H., Jr McAnulty J.H., Zheng Z.J., Forouzanfar M.H., Naghavi M., Mensah G.A., Ezzati M., Murray C.J. Worldwide epidemiology of atrial fibrillation. a Global Burden of Disease 2010 Study. *Circulation*. 2014;129:837-847. doi. 1161CIRCULATIONAHA.113.005119.
 129. Chung E.S., Packer M., Lo K.H., Fasanmade A.A., Willerson J.T. Anti-TNF Therapy Against Congestive Heart Failure Investigators. Randomized, double-blind, placebocontrolled, pilot trial of infliximab, a chimeric monoclonal antibody to tumor necrosis factor-alpha, in patients with moderate-to-severe heart failure. results of the anti-TNF Therapy Against Congestive Heart Failure (AT-TACH) trial. *Circulation* 2003;107:3133-3040.
 130. Cleland J.G., Swedberg K., Cohen-Solal A., Cosin-Aguilar J., Dietz R., Follath F. The Euro Heart Failure Survey of the EUROHEART survey programme. A survey on the quality of care among patients with heart failure in Europe. The Study Group on Diagnosis of the Working Group on Heart Failure of the European Society of Cardiology. The Medicines Evaluation Group Centre for Health Economics University of York. *Eur J Heart Fail*. 2000;2(2):123-32.

131. Cockcroft J.R., Gazis A.G., Cross D.J., Wheatley A., Dewar J., Hall I.P., Noon J.P. Beta(2)-adrenoceptor polymorphism determines vascular reactivity in humans. *Hypertension*. 2000;36:371-375.
132. Cohen S.A., Leurs I., Assyag P. French National College of Cardiologists. Optimization of heart Failure medical Treatment after hospital discharge according to left ventricular Ejection fraction. the FUTURE survey. *Arch. Cardiovasc. Dis.* 2012;105(6-7):355-65.
133. Cohn J.N., Pfeffer M.A., Rouleau J., Sharpe N., Swedberg K., Straub M., Wiltse C., Wright T.J. Adverse mortality effect of central sympathetic inhibition with sustained-release moxonidine in patients with heart failure (MOXCON). *Eur J Heart Fail.* 2003;5:659-667.
134. Colantuoni A., Marchiafava P.L., Lapi D., Forini F.S., Iervasi G. Effects of tetraiodothyronine and triiodothyronine on hamster cheek pouch microcirculation. *American Journal of Physiology*. 2005;288(4):H1931-H1936.
135. Cooper D.S., Doherty G.M., Haugen B.R., Kloos R.T., Lee S.L., Mandel S.J., Mazzaferri E.L., McIver B., Pacini F., Schlumberger M., Sherman S.I., Steward D.L., Tuttle R.M. Revised American Thyroid Association management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid*. 2009;19(11):1167-214. doi: 10.1089/thy.2009.0110.
136. Covolo L., Gelatti U., Metra M., Nodari S., Picciche A., Pezzali N., Zani C., Alberti A., Donato F., Nardi G., Dei C.L. Role of beta1- and beta2-adrenoceptor polymorphisms in heart failure, a case-control study. *Eur Heart J.* 2004;25:1534-1541. doi. 10.1016/j.ehj.2004.06.015
137. Croteau W., Davey J.C., Galton V.A., St. Germain D.L. Cloning of the mammalian type II iodothyronine deiodinase. A selenoprotein differentially expressed and regulated in human and rat brain and other tissues. *J Clin Invest.* 1996;15:98(2).405-17.
138. Cullington D., Goode K.M., Clark A.L., Cleland J.G. Heart rate achieved or beta-blocker dose in patients with chronic heart failure. Which is the better target? *Eur J Heart Fail.* 2012;14:737-747.

139. Dames J.K., Eiken H.G., Illie E., Bjerkeli V., Yndestad A., Ueland T., Thinnesen T., Geiran O., Aass H., Simonsen S., Christensen G., Frimland S.S., G. Attramadal H., Gullestad L., Aukrust P. Myocardial expression of CC- and CXC-chemokines and their receptors in human endstage heart failure. *Cardiovasc Res.* 2000;47:778-787.
140. Dames J.K., Gullestad L., Ueland T., Solum N.O., Simonsen S., Frimland S.S., Aukrust P. CXC-chemokines, a new group of cytokines in congestive heart failure. possible role of platelets and monocytes. *Cardiovasc Res.* 2000;45:428-436.
141. Danzi S., Dubon P., Klein I., Effect of serum triiodothyronine on regulation of cardiac gene expression. Role of histone acetylation. *American Journal of Physiology.* 2005;289(4):H1506-H1511.
142. Danzi S., Klein I. Thyroid disease and the cardiovascular system. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2014;43:517-528. doi. 10.1089. 1050725027. 60143836.
143. Davis P.J., Davis F.B., Mousa S.A. Thyroid hormone induced angiogenesis *Current Cardiology Reviews.* 2009;5(1):12-16.
144. Dayem Ullah A.Z., Lemoine N.R., Chelala C. SNPnexus. a web server for functional annotation of novel and publicly known genetic variants (2012 update). *Nucleic Acids Res.* 2012;40(Web Server issue):W65-70. doi. 10.1093/nargks364.
145. de Boer R.A., Voors A.A., Muntendam P., van Gilst W.H., van Veldhuisen D.J. Galectin-3. a novel mediator of heart failure development and progression. *Eur J Heart Fail.* 2009;11:811-817.
146. De Groot L.J., De Groot J. Non-thyroidal illness syndrome is a manifestation of hypothalamic-pituitary dysfunction, and in view of current evidence, should be treated with appropriate replacement therapies. *Crit Care Clin.* 2006;22(1): 57-86. DOI. 10.1016j.ccc.2005.10.001
147. de Groote P., Helbecque N., Lamblin N., Hermant X., Mc Fadden E. Association between beta-1 and beta-2 adrenergic receptor gene polymorphisms and the response to beta-blockade in patients with stable congestive heart failure. *Pharmacogenet Genomics.* 2005;15:137-142.
148. Deswal A., Bozkurt B., Seta Y., Parilti-Eiswirth S., Hayes F.A., Bloch C.B.,

- Mann D.L. Safety and efficacy of a soluble p75 tumor necrosis factor receptor (Enbrel, Etanercept) in patients with advanced heart failure. *Circulation*. 1999;99:3224-3226.
149. Deswal A., Petersen N.J., Feldman A.M., Young J.B., White B.G., Mann D.L. Cytokines and cytokine receptors in advanced heart failure. *Circulation*. 2001;103:2055-2059. DOI. 10.116101.cir.103.16.2055
 150. Dighe M., Barr R., Bojunga J., Cantisani V., Chammas M.C., Cosgrove D., Cui X., Dong Y., Fenner F., Radzina M., Vinayak S., Xu J., Dietrich C.F. Thyroid ultrasound. State of the art part 1. Thyroid ultrasound reporting and diffuse thyroid diseases. *Medical Ultrasonography*. 2017;19(1):79-93.
 151. Dillmann W. Cardiac hypertrophy and thyroid hormone signaling Heart Failure. *Reviews*. 2010;15(2):125-132.
 152. Dillmann W.H. Cellular action of thyroid hormone on the heart. *Thyroid* 2002;12:447-52.
 153. Dinh W., Futh R., Nickl W., Krahn T., Ellinghaus P., Scheffold T., Bansemir L., Bufe A., Barroso M.C., Lankisch M. Elevated plasma levels of TNF-alpha and interleukin-6 in patients with diastolic dysfunction and glucose metabolism disorders. *Diabet Med*. 2011;28:311-318.
 154. Dobre D., van Veldhuisen D.J., Goulder M.A., Krum H., Willenheimer R. Clinical effects of initial 6 months monotherapy with bisoprolol versus enalapril in the treatment of patients with mild to moderate chronic heart failure. Data from the CIBIS III Trial. *Cardiovasc. Drugs. Ther*. 2008;22:399-405.
 155. Doehner W., Rauchhaus M., Ponikowski P., Godsland IF., von Haehling S., Okonko DO., Leyva F., Proudler AJ., Coats AJ., Anker SD. Impaired insulin sensitivity as an independent risk factor for mortality in patients with stable chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2005;46:1019 -1026.
 156. Doggui R., El Atia J. Iodine deficiency: Physiological, clinical and epidemiological features, and pre-analytical considerations. *Ann Endocrinol (Paris)*. 2015;Feb;76(1):59-66. doi: 10.1016/j.ando.2014.12.002.
 157. Dretzke J., Ensor J., Bayliss S., Hodgkinson J., Lordkipanidz M., Riley R.D.,

- Fitzmaurice D., Moore D. Methodological issues and recommendations for systematic reviews of prognostic studies.an example from cardiovascular disease. *Syst. Rev.* 2014;3:140. doi. 10.1186/2046-4053-3-140.
158. Drysdale CM., McGraw DW., Stack CB., Stephens JC., Judson RS., Nandabalan K., Arnold K., Ruano G., Liggett SB. Complex promoter and coding region beta 2-adrenergic receptor haplotypes alter receptor expression and predict in vivo responsiveness. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2000;97:10483-8.
 159. Eckle T., Kohler D., Lehmann R., Kasmi K.C.E., Eltzschig H.K. Hypoxia-inducible factor-1 is central to cardioprotection a new paradigm for ischemic preconditioning. *Circulation.* 2008;118(2):166-175.
 160. Effect of metoprolol CRXL in chronic heart failure. Metoprolol CR XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF). *Lancet.* 1999;353:2001-2007.
 161. Eichhorn E.J., Domanski M.J., Krause-Steinrauf H., Bristow M.R., Lavori P.W. Beta-Blocker Evaluation of Survival Trial Investigators. A trial of the beta-blocker bucindolol in patients with advanced chronic heart failure. *N Engl J Med.* 2001;May 31(22):1659-67.
 162. Eisenach J.H., Clark E.S., Charkoudian N., Dinunno F.A., Atkinson J.L., Fealey R.D., Dietz N.M., Joyner M.J. Effects of chronic sympathectomy on vascular function in the human forearm. *J Appl Physiol.* 2002;92:2019-25.
 163. Feigenbaum H. Echocardiographic evaluation of left ventricular function: beyond ejection fraction. *J. Cardiol.* 2006;48(4):175-182.
 164. Fekete C., Gereben B., Doleschall M. Lipopolysaccharide induces type 2 iodothyronine deiodinase in the mediobasal hypothalamus. implications for the non-thyroidal illness syndrome. *Endocrinology.* 2004;145(4):1649-1655.
 165. Felker G.M., O'Connor CM. Inotropic therapy for heart failure. An evidence-based approach. *Am Heart J.* 2001;142:393-401.
 166. Fernando A.C., Seara I.G., Araujo G.E. β -Blocker inhibits myocardial infarction-induced brown adipose tissue D2 activation and maintains a low thyroid hormone state in rats. Short running title. Beta-blocker maintains low thyroid state

- in heart failure model. *bioRxiv preprint first posted online*. 2018;21.doi.
http://dx.doi.org/10.1101/353052
167. Filigheddu F. Genetic prediction of heart failure incidence, prognosis and beta-blocker response. *Mol Diagn Ther* 2013;17:205-219.
 168. Fischer P., Hilfiker-Kleiner D. Role of gp130-mediated signalling pathways in the heart and its impact on potential therapeutic aspects. *Br J Pharmacol*. 2008;153(suppl 1):S414-S427.
 169. Fiuzat M., Neely M.L., Starr A.Z., Kraus W.E., Felker G.M., Donahue M. Association between adrenergic receptor genotypes and betablocker dose in heart failure patients. Analysis from the HF ACTION DNA substudy. *Eur J Heart Fail*. 2013;15:258-266.
 170. Flannery G., Gehrig-Mills R., Billah B., Krum H. Analysis of randomized controlled trials on the effect of magnitude of heart rate reduction on clinical outcomes in patients with systolic chronic heart failure receiving beta-blockers. *Am J Cardiol*. 2008;101:865-869.
 171. Flather M.D., Shibata M.C., Coats A.J., Van Veldhuisen D.J., Parkhomenko A., Borbola J. Randomized trial to determine the effect of nebivolol on mortality and cardiovascular hospital admission in elderly patients with heart failure (SENIORS). *Eur Heart J*. 2005;26:215-225.
 172. Fliers E., Guldenaar S.E.F., Wiersinga W.M., Swaab D.F. Decreased hypothalamic thyrotropin-releasing hormone gene expression in patients with nonthyroidal illness. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 1997;82(12):4032-4036.
 173. Forini F., Lionetti V., Ardehali H. Early long-term LT3 replacement rescues mitochondria and prevents ischemic cardiac remodelling in rats. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*. 2011;15:514-524.
 174. Fox C.S., Parise H., D'Agostino R.B. Parental atrial fibrillation as a risk factor for atrial fibrillation in offspring. *JAMA*. 2004;291:2851-2855.
 175. Frey A., Kroiss M., Berliner D., Seifert M., Allolio B., Güder G., Ertl G., Angermann C.E., Störk S., Fassnacht M. Prognostic impact of subclinical thyroid

- dysfunction in heart failure. *Int J Cardiol.* 2013;168:300-305.
176. Fugazzola L., Persani L., Mannavola D., Reschini E., Vannucchi G., Weber G. Recombinant human TSH testing is a valuable tool for differential diagnosis of congenital hypothyroidism during L-thyroxine replacement. *Clin Endocrinol (Oxford).* 2003;9:230-6.
 177. Fukuyama K., Ichiki T., Imayama I. Thyroid hormone inhibits vascular remodeling through suppression of Camp response element binding protein activity. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology.* 2006;26(9):2049-2055.
 178. Furuya F., Hanover J.A., Cheng S.Y. Activation of phosphatidylinositol 3-kinase signaling by a mutant thyroid hormone β receptor. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America.* 2006;103(6):1780-785.
 179. Galli E., Pingitore A., Iervasi G., The role of thyroid hormone in the pathophysiology of heart failure. *Clinical evidence Heart Failure Reviews.* 2010;15(2):155-169.
 180. Galvez I., Martin-Cordero L., Hinchado M.D., Ortega E. β 2 Adrenergic Regulation of the Phagocytic and Microbicide Capacity of Circulating Monocytes: Influence of Obesity and Exercise. *Nutrients.* 2020;12(5):1438. doi:10.3390/nu12051438
 181. Gambaccini C., Chiavacci E., Evangelista M. miR-29 and miR-30 are involved in cardiac epigenetic reprogramming after myocardial infarction and ischemia. *Cardiovascular Research.* 2012;93(1):S54.
 182. Gao R., Liang J.H., Wang L., Zhu H.Y., Wu W., Wu J.Z., Xia Y., Cao L., Fan L., Yang T., Li J.Y., Xu W. Low T3 syndrome is a strong prognostic predictor in diffuse large B cell lymphoma. *British Journal of Haematology.* 2017;177:95-105. DOI. 10.1111/bjh.14528
 183. Garcia J.M., Goldenthal M.J. Mitochondrial centrality in heart failure. *Heart Failure Reviews.* 2008;13:137-150.
 184. Gerald W. Dorn II., Liggett S.B. Mechanisms of Pharmacogenomic Effects of Genetic Variation within the Cardiac Adrenergic Network in Heart Failure. *Mol Pharmacol Vol.* 2009;76(3):466-480.

185. Gerdes A.M. Restoration of thyroid hormone balance: a game changer in the treatment of heart failure? *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2015;308:H1-H10. doi:10.1152/ajpheart.00704.2014
186. Gerdes A.M., Iervasi G. Thyroid replacement therapy and heart failure. *Circulation*. 2010;122(4):385-393.
187. Gheorghiade M., Albert N.M., Curtis A.B., Heywood T.J., McBride M.L., Inge P.J. Medication dosing in outpatients with heart failure after implementation of a practice-based performance improvement intervention. Findings from IMPROVE HF. *Congest Heart Fail*. 2012;18:9-17.
188. Ghervan C. Thyroid and parathyroid ultrasound. *Med Ultrason*. 2011;13:80-84.
189. Ghose R.S., Mishra S., Ghosh G., Bandyopadhyay A. Thyroid hormone induces myocardial matrix degradation by activating matrix metalloproteinase-1. *Matrix Biology*. 2007;26(4):269-279.
190. Girona J., Domingo A., Albert D. Familial auricular fibrillation. *Rev. Esp. Cardiol*. 1997;50:548-551.
191. Goldman S., McCarren M., Morkin E., Ladenson P.W., Edson R., Warren S., Ohm J., Thai H., Churby L., Barnhill J., O'Brien T., Anand I., Warner A., Hattler B., Dunlap M., Erikson J., Shih M.C., Lavori P. DITPA (3,5-Diiodothyropropionic Acid), a thyroid hormone analog to treat heart failure. phase II trial veterans affairs cooperative study. *Circulation*. 2009;119:3093-100. PubMed.19506112.
192. Gomes-Lima C., Burman K.D. Reverse T3 or perverse T3? Still puzzling after 40 years. *Cleveland Clinic journal of medicine*. 2018;85(6):450-455.
193. Gould L., Reddy V., Becher H. The sick sinus syndrome. *J. Electrocardiol*. 1978;11:11-14.
194. Greene S.J., Vaduganathan M., Wilcox J.E., Harinstein M.E., Maggioni A.P., Subacius H. The prognostic significance of heart rate in patients hospitalized for heart failure with reduced ejection fraction in sinus rhythm. Insights from the EVEREST (Efficacy of Vasopressin Antagonism in Heart Failure. Outcome Study With Tolvaptan) Trial. *JACC Heart Fail*. 2013;1:488-496.

195. Grisantic L.A., Evanson J., Marchus E. Pro-Inflammatory Responses in Human Monocytes are β 1-Adrenergic Receptor Subtype Dependenta. *Mol Immunol.* 2010;March 47(6):1244-1254. doi.10.1016 j.molimm.2009.12.013.
196. Gullestad L., Aass H., Fjeld J.G., Andreassen A.K, Ihlen H., Simonsen S., Kjekshus J., Nitter-Hauge S., Ueland T., Lien E., Frimland S.S., Aukrust P. Effect of immunomodulating therapy with intravenous immunoglobulin in chronic congestive heart failure. *Circulation* 2001;103:220-225.
197. Gullestad L., Aukrust P., Ueland T., Espevik T. Effect of high- versus low-dose angiotensin converting enzyme inhibition on cytokine levels in chronic heart failure. *Journal of the American College of Cardiology.* 2000;34(7):2061-7. DOI: 10.1016/S0735-1097(99)00495-7.
198. Gullestad L., Ueland T., Vinge L.E., Finsen A., Yndestad A. Inflammatory Cytokines in Heart Failure: Mediators and Markers. *Cardiology* 2012;122:23-35.
199. Gullestad L., Ueland T., Brunsvig A., Kjekshus J., Simonsen S., Frimland S.S., Aukrust P. Effect of metoprolol on cytokine levels in chronic heart failure. a substudy in the Metoprolol Controlled-Release Randomized Intervention Trial in Heart Failure (MERIT-HF trial). *Am Heart J.* 2001;141:418-421.
200. Gullestad L., Ueland T., Fjeld J., Holt E., Gundersen T., Breivik K., Frimling M., Hodt A., Skerdal R., Kjekshus J., Andreassen A.K., Kjekshus E., Wergeland R., Yndestad A., Frimland S.S., Semb A.G., Aukrust P. The effect of thalidomide on cardiac remodeling in chronic heart failure. results of a doubleblind placebo-controlled study. *Circulation.* 2005;112:3408-3414.
201. Gupta P., Raizada N., Giri S., Sharma A.K., Goyal S., Jain N., Madhu S.V. Goiter Prevalence and Thyroid Autoimmunity in School Children of Delhi. *Indian J Endocrinol Metab.* 2020;Mar-Apr;24(2):202-205.doi10.4103/jem.IJEM_645_19.
202. Harjola V.P., Follath F., Nieminen M.S. Characteristics, outcomes, and predictors of mortality at 3 months and 1 year in patients hospitalized for acute heart failure. *Eur. J. Heart Fail.* 2010;12(3):239-48.
203. Hata J.A., Williams M.L., Koch W.J. Genetic manipulation of myocardial beta-

- adrenergic receptor activation and desensitization. *J Mol Cell Cardiol.* 2004;37:11-21.
204. Hawkins G.A., Tantisira K., Meyers D.A., Ampleford E.J., Moore W.C., Klanderma B., Liggett S.B., Peters S.P., Weiss S.T., Bleecker E.R. Sequence, haplotype, and association analysis of ADRbeta2 in a multiethnic asthma case-control study. *Am J Respir Crit Care Med.* 2006;174:1101-9.
 205. Heckbert S.R., Hindorff L.A., Edwards K.L., Psaty B.M., Lumley T., Siscovick D.S., Tang Z., Durda J.P., Kronmal R.A., Tracy R.P. Beta2-adrenergic receptor polymorphisms and risk of incident cardiovascular events in the elderly. *Circulation* 2003;107:2021-4.
 206. Hedayat M., Mahmoudi M.J., Rose N.R. Proinflammatory cytokines in heart failure. double-edged swords. *Heart Fail Rev.* 2010. Vol. 15 (6). 543-562. doi.10.1007/s10741-010-9168-4.
 207. Hegedus L., Bonnema S.J., Bennedbek F.N. Management of simple nodular goiter. current status and future perspectives. *Endocr Reviews.* 2003;24:102-132. doi.10.1210/er.2002-0016
 208. Hernandez A.F., Hammill B.G., O'Connor C.M., Schulman K.A., Curtis L.H., Fonarow G.C. Clinical effectiveness of beta-blockers in heart failure. findings from the OPTIMIZE-HF (Organized Program to Initiate Lifesaving Treatment in Hospitalized Patients with Heart Failure) Registry. *J. Am. Coll. Cardiol.*;2009;2.184-192.
 209. Hesse C., Eisenach J.H. Genetic variation in the β 2-adrenergic receptor. impact on intermediate cardiovascular phenotypes. *Curr Pharmacogenomics Person. Med.* 2008 September;6(3):160-170.
 210. Heubach J.F., Trebess I., Wettwer E., Himmel H.M., Michel M.C., Kaumann A.J. L-type calcium current and contractility in ventricular myocytes from mice overexpressing the cardiac beta 2-adrenoceptor. *Cardiovasc Res.* 1999;42:173-82.
 211. Hjalmarson A., Goldstein S., Fagerberg B., Wedel H., Waagstein F., Kjekshus J. MERIT-HF Study Group. Effects of controlled-release metoprolol on total mor-

- talities, hospitalizations, and wellbeing in patients with heart failure. the Metoprolol CRXL Randomized Intervention Trial in congestive Heart Failure (MERIT-HF). *JAMA*. 2000;283:1295-302.
212. Hoit B.D., Khoury S.F., Shao Y., Gabel M., Liggett S.B., Walsh R.A. Effects of thyroid hormone on cardiac beta-adrenergic responsiveness in conscious baboons. *Circulation*. 1997;96:592-8.
 213. Hosmer J.R., Lemeshow S. Applied Survival Analysis. Regression Modeling of Time to Event Data. New York. John Wiley & Sons, 1999. 416 p.
 214. Huang G.Q., Zeng Y.Y., Cheng Q.Q., Cheng H.R., Ruan Y.T., Yuan C.X., Chen Y.B., He W.L., Chen H.J., He J.C. Low triiodothyronine syndrome is associated with hemorrhagic transformation in patients with acute ischaemic stroke. *Aging (Albany NY)*. 2019;Aug 31;11(16):6385-6397. doi: 10.18632/aging.102195.
 215. Iaccarino G., Izzo R., Trimarco V., Cipolletta E., Lanni F., Sorriento D., Iovino G.L., Rozza F., De Luca N., Priante O., Di Renzo G., Trimarco B. Beta2-adrenergic receptor polymorphisms and treatment-induced regression of left ventricular hypertrophy in hypertension. *Clin Pharmacol Ther*. 2006;80:633-45.
 216. Iacoviello M, Guida P, Guastamacchia E, Triggiani V, Forleo C, Catanzaro R, Cicala M, Basile M, Sorrentino S, Favale S. Prognostic role of sub-clinical hypothyroidism in chronic heart failure outpatients. *Curr Pharm Des*. 2008;14:2686-2692.
 217. Ibanez B., James S., Agewall S., Antunes M.J., Bucciarelli-Ducci C., Bueno H., Alida Caforio L.P., Crea F., Goudevenos J.A., Halvorsen S., Hindricks G, Kastrati A., Lenzen M.J. Prescott E., Roffi M., Valgimigli M., Varenhorst C., Vranckx P., Widimsky P. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *European Heart Journal*. 2018;39:119-177.doi:10.1093/eurheartj/ehx393
 218. Iervasi G., Emdin M., Colzani R.M.P., Placidi S., Sabatino L., Scarlattini M., Formichi B. Beneficial effects of long-term triiodothyronine (T3) infusion in pa-

- tients with advanced heart failure and low T3 syndrome. In. Kimchi A., ed. *Second International Congress on Heart Disease. New Trends in Research, Diagnosis and Treatment*. Englewood, NJ. Medimond Medical Publications.;2001:549-553
219. Iervasi G., Molinaro S., Landi P., Taddei M.C., Galli E., Mariani F., L'Abbate A., Pingitore A. Association between increased mortality and mild thyroid dysfunction in cardiac patients. *Arch Intern Med*. 2007;167:1526-1532.
 220. Iervasi G., Nicolini G. Thyroid hormone and cardiovascular system. from basic concepts to clinical application. *Intern Emerg Med*. 2013;Apr. 8 Suppl 1.S7:1-4. doi. 10.1007/s11739-013-0911-4.
 221. Iervasi G., Pingitore A., Landi P. Low-T3 syndrome. a strong prognostic predictor of death in patients with heart disease. *Circulation*. 2003;107(5):708-713.
 222. Iltumur K., Olmez G., Ariturk Z., Taskesen T., Toprak N. Clinical investigation. thyroid function test abnormalities in cardiac arrest associated with acute coronary syndrome. *Critical Care*. 2005;9(4):R416-R424.
 223. Ito K., Kagaya Y., Shimokawa H. Thyroid hormone and chronically unloaded hearts. *Vascul Pharmacol*. 2010;52:138-141.
 224. Jahagirdar V.R., Strouhal P., Holder G., Gama R., Singh B.M. Thyrotoxicosis factitia masquerading as recurrent Graves' disease. endogenous antibody immunoassay interference, a pitfall for the unwary. *Ann Clin Biochem*. 2008;45:325-7.
 225. Jessup M., Abraham W.T., Casey D.E., Feldman A.M., Francis G.S., Ganiats T.G. Update. ACCFAHA Guidelines for the Diagnosis and Management of Heart Failure in Adults. A Report of the American College of Cardiology Foundation American Heart Association Task Force on Practice Guidelines Developed in Collaboration With the International Society for Heart and Lung Transplantation. *J. Am. Coll. Cardiol*. 2009;53(15):1343-82.
 226. Jobe LJ, Meléndez GC, Levick SP, Du Y, Brower GL, Janicki JS. TNF-alpha inhibition attenuates adverse myocardial remodeling in a rat model of volume overload. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2009;297(4):H1462-H1468. doi:10.1152/ajpheart.00442.2009

227. Jonklaas J., Bianco A.C., Bauer A.J., Burman K.D., Cappola A.N., Celi F.S., Cooper D.S., Kim B.W., Peeters R.P., Rosenthal M.S., Sawka A.M. Guidelines for the Treatment of Hypothyroidism. Prepared by the American Thyroid Association. Task Force on Thyroid Hormone Replacement. *Thyroid*. 2014;12(14):1670-1750. doi: 10.1089/thy.2014.0028
228. Joseph S.S., Lynham J.A., Grace A.A., Colledge W.H., Kaumann A.J. Markedly reduced effects of (-)-isoprenaline but not of (-)-CGP12177 and unchanged affinity of beta-blockers at Gly389-beta1- adrenoceptors compared to Arg389-beta1- adrenoceptors. *Br J Pharmacol*. 2004;142:51-56.
229. Kadykova O. Genetic aspects of the development and progression of chronic heart failure in patients with coronary heart disease and obesity. *Проблеми ендокринної патології*. 2016;3:17-22.
230. Kanellakis P, Ditiatkovski M, Kostolias G, Bobik A. A pro-fibrotic role for interleukin-4 in cardiac pressure overload. *Cardiovasc Res*. 2012;95:77-85. doi: 10.1093/cvr/cvs142. [PubMed: 22492684]
231. Kanki H., Yang P., Xie H.G., Kim R.B., George A.L.Jr., Roden D.M. Polymorphisms in beta-adrenergic receptor genes in the acquired long QT syndrome. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2002;13(3):252-256. doi. 10.1046/j.1540-8167.2002.00252.x
232. Karadag F., Ozcan H., Karul A.B., Yilmaz M., Cildag O. Correlates of non-thyroidal illness syndrome in chronic obstructive pulmonary disease. *Respiratory Medicine*. 2007;101(7):1439-1446.
233. Karcaaltincaba D., Ozek M.A., Ocal N., Calis P., Inan M.A., Bayram M. Prevalences of subclinical and overt hypothyroidism with universal screening *Arch Gynecol Obstet*. 2020;301(3):681-686. doi. 10.1007/s00404-020-05462-0. Epub 2020 Feb 27.
234. Karch R., Neumann F., Ullrich R. The spatial pattern of coronary capillaries in patients with dilated, ischemic, or inflammatory cardiomyopathy. *Cardiovascular Pathology*. 2005;14(3):135-144.
235. Kasprowicz D., Kohm A., Berton M. Stimulation of the B cell receptor, CD 86

- (B7-2), and the β_2 -adrenergic receptor intrinsically modulates the level of IgG1 and IgE produced per B cell. *J Immunol.* 2000;165:680-690.
236. Katafuchi T., Hori T., Take S. Central administration of interferon- α enhances rat sympathetic nerve activity to the spleen. *Neurosci Lett.* 1999; 125:37-40.
 237. Katz J.F., Kane R.A., Reyes J., Clarke M.P., Hill T.C. Thyroid nodules. sonographic-pathologic correlation. *Radiology.* 2004;151:7415
 238. Kaye D.M., Smirk B., Williams C., Jennings G., Esler M., Holst D. Beta-adrenoceptor genotype influences the response to carvedilol in patients with congestive heart failure. *Pharmacogenetics.* 2003;13:379-82.
 239. Kazukauskienė N., Skiriute D., Gustienė O., Burkauskas J., Zaliūnaite V., Mickuviene N., Brozaitienė J. Importance of Thyroid Hormone level and Genetic Variations in Deiodinases for Patients after Acute Myocardial Infarction: A Longitudinal Observational Study. *Sci Rep.* 2020;10:9169. doi: 10.1038/s41598-020-66006-9
 240. Khait L., Birla R.K. Effect of thyroid hormone on the contractility of self-organized heart muscle. *In Vitro Cell Dev Biol Anim.* 2008;44:204-213.
 241. Khalife W.I., Tang Y.D., Kuzman J.A., Thomas T.A., Anderson B.E., Said S., Tille P., Schlenker E.H., Gerdes A.M. Treatment of subclinical hypothyroidism reverses ischemia and prevents myocyte loss and progressive LV dysfunction in hamsters with dilated cardiomyopathy. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2005;289:H2409-H2415.
 242. Khatawkar AV, Awati SM. Multi-nodular goiter: Epidemiology, Etiology, Pathogenesis and Pathology. *IAIM.* 2015;2(9):152-156.
 243. Kholmatova K.K., Sharashova E.E., Gorbatova M.A., Grjibovski A.M. Primene-
nie mnozhestvennogo logisticheskogo regressionnogo analiza v zdravoohranenii
s ispol'zovaniem paketa statisticheskikh programm SPSS. *Nauka i zdravookhra-
nenie.* 2017;№4:5-26.
 244. Kiernan M.S., Kiernan MS., Stevens SR., Tang WHW., Butler J., Anstrom KJ.,
Birati EY., Grodin JL., Gupta D., Margulies KB., LaRue S., Dóvila-Romón VG.,

- Hernandez AF., de Las Fuentes L; NHLBI Heart Failure Clinical Trials Network Investigators. Determinants of Diuretic Responsiveness and Associated Outcomes During Acute Heart Failure Hospitalization. An Analysis From the NHLBI Heart Failure Network Clinical Trials. *J Card Fail.* 2018;Mar 1:S1071-9164(18)30066-6. doi. 10.1016j.cardfail.2018.02.002.
245. Kim B., Carvalho-Bianco S.D., Larsen P.R. Thyroid hormone and adrenergic signaling in the heart. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2004;1(48):43-51.
 246. Kimura T., Kanda T., Kotajima N. Involvement of circulating interleukin-6 and its receptor in the development of euthyroid sick syndrome in patients with acute myocardial infarction. *Eur J Endocrinol.* 2000;143:179-184.
 247. Kin N., Sanders V. It takes nerve to tell T and B cells what to do. *J Leukoc Biol.* 2006;79:1093-1104.
 248. Kinugawa K., Yonekura K., Ribeiro R.C., Eto Y., Aoyagi T., Baxter J.D., Camacho S.A., Bristow M.R., Long C.S., Simpson P.C. Regulation of thyroid hormone receptor isoforms in physiological and pathological cardiac hypertrophy. *Circ Res.* 2001;89:591-598.
 249. Kirstein S.L., Insel P.A. Autonomic nervous system pharmacogenomics. a progress report. *Pharmacol Rev.* 2004;56:31-52.
 250. Klein I. Danzi S. Thyroid disease and the heart. *Circulation.* 2007;116(15):1725-1735.
 251. Klein I., Danzi S. Thyroid hormone treatment to mend a broken heart. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93:1172-1174.
 252. Klein I., Ojamaa K. Thyroid hormone and the cardiovascular system. *N Engl J Med.* 2001;344:501-509.
 253. Klemperer J.D., Klein I.L., Ojamaa K. Triiodothyronine therapy lowers the incidence of atrial fibrillation after cardiac operations. *Ann Thorac Surg.* 1996;61:1323-1327.
 254. Knobel M. Which Is the Ideal Treatment for Benign Diffuse and Multinodular Non-Toxic Goiters? *J Endocrinol Invest.* 2016;39:357-73. doi.10.1007 s40618-015-0391-7.

255. Ko D.T., Hebert P.R., Coffey C.S., Curtis J.P., Foody J.M., Sedrakyan A. Adverse effects of beta-blocker therapy for patients with heart failure. A quantitative overview of randomized trials. *Arch Intern Med.* 2004;164:1389-1394.
256. Kohm A., Mozaffarian A., Sanders V. B cell receptor and the β_2 adrenergic receptor-induced regulation of B7-2 (CD86) expression in B cells. *J Immunol.* 2002;168:6314-6322.
257. Kohm A., Sanders V. Suppression of antigen-specific Th2 cell-dependent IgM and IgG1 production following norepinephrine depletion in vitro. *J Immunol.* 1999;162:5299-5308.
258. Köhrle J. The Colorful Diversity of Thyroid Hormone Metabolites. *European thyroid journal.* 2019;8(3):115-129.
259. Kosmala W. Plasma levels of TNF- α , IL-6, and IL-10 and their relationship with left ventricular diastolic function in patients with stable angina pectoris and preserved left ventricular systolic performance. *Coron. Artery Dis.* 2008;19(6):375-382. doi:10.1097/MCA.0b013e3282fc617c.
260. Kotowicz K, Callard RE, Friedrich K, Matthews DJ, Klein N. Biological activity of IL-4 and IL-13 on human endothelial cells: functional evidence that both cytokines act through the same receptor. *Int Immunol.* 1996;8:1915-1925. [PubMed: 8982776]
261. Krohn K., Fährer D., Bayer Y. Molecular Pathogenesis of Euthyroid and Toxic Multinodular Goiter. *Endocr Rev.* 2005;June.26(4):504-24.doi.10.1210er.2004-0005.
262. Kuzman J.A., Tang Y., Vogelsang K.A, Said S., Anderson B.E., Morkin E., Gerdes A.M. Thyroid hormone analog, diiodothyropropionic acid (DITPA), exerts beneficial effects on chamber and cellular remodeling in cardiomyopathic hamsters. *Can J Physiol Pharmacol.* 2007;85:311-318.
263. Lam P.H., Gupta N., Dooley D.J., Singh S., Deedwania P., Zile M.R. Role of high-dose beta-blockers in patients with heart failure with preserved ejection fraction and elevated heart rate. *Am. J. Med.* 2018;131(12):1473-1481.
264. Lam PH., Dooley DJ., Fonarow GC, Butler J, Bhatt DL, Filippatos GS, Deedwa-

- nia P, Forman DE, White M, Fletcher RD., Arundel C., Blackman MR., Adamopoulos C, Kanonidis IE, Aban IB, Patel K, Aronow WS, Allman RM, Anker SD., Pitt B, Ahmed A. Similar clinical benefits from below-target and target dose enalapril in patients with heart failure in the SOLVD Treatment trial. *Eur J Heart Fail.* 2018;Feb 20(2):359-369. doi. 10.1002/ehf.937.
265. Lanfear D.E., Jones P.G., Marsh S. Beta2-adrenergic receptor genotype and survival among patients receiving beta-blocker therapy after an acute coronary syndrome. *JAMA.* 2005;28;294(12):1526-1533. doi. 10.1001/jama. 294.12.1526.
 266. Lang R.M., Bierig M., Devereux R.B., Flachskampf F., Foster E., Pellikka P.A., Picard M.A., Roman M.J., Seward J., Shanewise J., Solomon S., Spencer K.T., Sutton M.S., Stewart W. Recommendations for chamber quantification. American Society of Echocardiography's Nomenclature and Standards Committee; Task Force on Chamber Quantification; American College of Cardiology Echocardiography Committee; American Heart Association; European Association of Echocardiography, European Society of Cardiology. *Eur J Echocardiogr.* 2006;Mar;7(2):79-108. doi: 10.1016 /j.euje. 2005.12.014.
 267. Lars G., Ueland T., Vinge L.E., Finsen A., Aukrust A.Y. Inflammatory Cytokines in Heart Failure. Mediators and Markers. *Cardiology.* 2012.122.23-35.
 268. Larsen P.R., Zavacki A.M. Role of the Iodothyronine Deiodinases in the Physiology and Pathophysiology of Thyroid Hormone Action. *Eur Thyroid J.* 2012;l(1):232-242. doi. 10.1159/000343922
 269. Larsson L., Mobini R., Aukrust P., Gullestad L., Wallukat G., Waagstein F., Fu M. Beneficial effect on cardiac function by intravenous immunoglobulin treatment in patients with cardiomyopathy is not due to neutralization of anti- β -adrenoceptor antibody. *Autoimmunity.* 2004;37:489-493.
 270. Leach S., Suzuki K. Adrenergic Signaling in Circadian Control of Immunity. *Front Immunol.* 2020;11:1235. doi: 10.3389/fimmu.2020.01235
 271. Lechat P., Escolano S., Golmard J.L. Prognostic Value of Bisoprolol-Induced Hemodynamic Effects in Heart Failure During the Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study (CIBIS). *Circulation.* 1997;96:2197-2200.

272. Lecour S., James R.W. When are pro-inflammatory cytokines SAFE in heart failure? *Eur Heart J.* 2011;32:680-685.
273. Lee Hae-Young, Baek Sang Hong. Optimal Use of Beta-Blockers for Congestive. *Heart Failure Circulation Journal.* 2016;80:565-571.
274. Lee S., Farwell A.P. Euthyroid Sick Syndrome. *Comprehensive Physiology.* 2016;6:1071-1080.
275. Leineweber K., Bruck H., Temme T., Heusch G., Philipp T., Brodde O.E. The Arg389Gly beta1-adrenoceptor polymorphism does not affect cardiac effects of exercise after parasympathetic inhibition by atropine. *Pharmacogenet Genomics.* 2006;16:9-13.
276. Levick SP, McLarty JL, Murray DB, Freeman RM, Carver WE, Brower GL. Cardiac mast cells mediate left ventricular fibrosis in the hyper-tensive rat heart. *Hypertension.* 2009;53:1041-1047. doi: 10.1161/ HYPERTENSION AHA. 108.123158. [PubMed: 19398662]
277. Levin M., Marullo S., Muntaner O. The myocardium protective Gly 49 variant of the beta1 adrenergic receptor exhibits of constitutive activity and increased desensitization and down regulation. *J Biol Chemistry.* 2002;277:30429-30435. doi. 10.1074/jbc.M200681200
278. Li P., Jiao J., Gao G., Prabhakar B.S. Control of mitochondrial activity by miRNAs. *Journal of Cellular Biochemistry.* 2012. Vol.113. P. 1104-1110.
279. Liggett S.B., Mialet-Perez J., Thaneemit-Chen S., Weber S.A., Greene S.M., Hodne D. A polymorphism within a conserved beta(1)- adrenergic receptor motif alters cardiac function and beta-blocker response in human heart failure. *Proc Natl Acad Sci USA* 2006;103:11288-11293.
280. Liggett S.B., Tepe N.M., Lorenz J.N., Canning A.M., Jantz T.D., Mitarai S. Early and delayed consequences of beta(2)-adrenergic receptor overexpression in mouse hearts. Critical role for expression level. *Circulation.* 2000;101: 1707-1714.
281. Liu J., Liu Z.Q., Yu B.N., Xu F.H., Mo W., Zhou G. beta1-Adrenergic receptor polymorphisms influence the response to metoprolol monotherapy in patients

- with essential hypertension. *Clin Pharmacol Ther.* 2006;80:23-32.
282. Liu L., Eisen H.J. Epidemiology of heart failure and scope of the problem. *Cardiol Clin.* 2014;32 (1):1-8.
 283. Liu Y., Redetzke R.A., Said S., Pottala J.V., de Escobar G.M., Gerdes A.M. Serum thyroid hormone levels may not accurately reflect thyroid tissue levels and cardiac function in mild hypothyroidism. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2008;294:H2137-H2143.
 284. Liu Y., Sherer B.A., Redetzke R.A., Gerdes A.M. Regulation of arteriolar density in adult myocardium during low thyroid conditions. *Vascular Pharmacology.* 2010;52(3-4):146-150.
 285. Lloyd J.D. American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart Disease and Stroke Statistics. 2009 Update. A Report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. *Circulation Journal.* 2009;119(3):480-486.
 286. Lloyd P.C., Helms V.E., Simon A.E., Golden C., Brittain J., Call E., Mirel L.B., Steffen B.L., Sperling J., Rudd E.C., Parker J.D., Star C.S. Linkage of 1999-2012 National Health Interview Survey and National Health and Nutrition Examination Survey Data to U.S. Department of Housing and Urban Development Administrative Records. *Vital Health Stat.* 2017;60:1-40.
 287. Longjian L. Epidemiology of heart failure and scope of the problem *Cardiology Clinics.* 2014;32:1-8.
 288. Lourenco C., Orphanos N., Parker C. The International Council for Harmonisation : Positioning of the future with its recent reform and over 25 years of harmonisation work. *Pharmaceuticals Policy and Law.* 2016;18 (1-4):82.
 289. Luger A., Schmidt M., Luger N., Pauels H.G., Domscke W. Infliximab induces apoptosis in myocytes from patients with chronic active Crohn's disease by using a caspase-dependent pathway. *Gastroenterology* 2001;121:1145-1157.
 290. Luidens M.K., Mousa S.A., Davis F.B., Lin H.Y., Davis P.J. Thyroid hormone and angiogenesis. *Vascular Pharmacology.* 2010;52(3-4):142-145.
 291. Lund L.H. Trochu JN., Meyns B., Caliskan K., Shaw S., Schmitto JD., Schi-

- bilsky D., Damme L., Heatley J., Gustafsson F. Screening for heart transplantation and left ventricular assist system. results from the ScrEEning for advanced Heart Failure treatment (SEE-HF) study. *Eur J Heart Fail.* 2018;Jan 20(1): 152-160. doi. 10.1002ejhf.975.
292. Lund L.H., Benson L., Dahlstrom U., Edner M., Friberg L. Association between use of beta-blockers and outcomes in patients with heart failure and preserved ejection fraction. *JAMA* 2014;312:2008-2018.
 293. Luo M., Bi Y., Xu Y.X. Effects of metoprolol on beta1 adrenergic receptor polymorphism and receptor density in urban Chinese patients with heart failure. *Chin Med J (Engl).* 2007;120:1720-1723.
 294. Lypez Sendyn J. The heart failure epidemic. *Medicographia.* 2011;33:363-369.
 295. Machin D., Cheung Y., Palmer M. Survival analysis. *A practical approach (2nd ed.)*. New York; 2006. 267 p.
 296. Maestroni G. Sympathetic nervous system influence on the innate immune response. *Ann NY Acad Sci.* 2006;6 (152):195-207.
 297. Maillet M., vanBerlo J.H., Molkentin J.D. Molecular basis of physiological heart growth. Fundamental concepts and new players. *Nature Reviews.* 2013;14:38-48.
 298. Makino A., Wang H., Scott B.T., Yuan J.X., Dillmann W.H. Thyroid hormone receptor- α and vascular function. *American Journal of Physiology.* 2012;302(9):C1346-C1352.
 299. Malik F.S., Mehra M.R., Uber P.A., Park M.H., Scott R.L., Van Meter C.H. Intravenous thyroid hormone supplementation in heart failure with cardiogenic shock. *J Card Fail.* 1999;5:31-37.
 300. Mann D.L. Bristow M.R. Mechanisms and models in heart failure. the biomechanical model and beyond. *Circulation.* 2005;111:2837-2849.
 301. Mann D.L. Inflammatory mediators and the failing heart. past, present, and the foreseeable future. *Circ Res.* 2002;91:988-998.
 302. Mann D.L., McMurray J.J., Packer M., Swedberg K., Borer J.S., Colucci W.S., Drexler H., Feldman A., Kober L., Krum H., Liu P., Nieminen M., van Veldhuisen D.J., Waldenström A., Warren M., Westheim A., Zannad F., Fleming T.

- Targeted anticytokine therapy in patients with chronic heart failure. results of the Randomized Etanercept Worldwide Evaluation (RENEWAL). *Circulation*. 2004;109:1594-1602.
303. Marine D. Etiology and prevention of simple goiter. *Medicine*. 1924;3:453.
 304. Maris N., van der Sluijs K., Florquin S. Salmeterol, a β_2 -receptor agonist, attenuates lipopolysaccharide-induced lung inflammation in mice. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2004;286:L1122-L1128.
 305. Marschner RA., Banda P, Wajner SM, Markoski MM, Schaun M, Lehnen AM. Short-term exercise training improves cardiac function associated to a better antioxidant response and lower type 3 iodothyronine deiodinase activity after myocardial infarction. *PLoS One*. 2019;Sep 12;14(9):e0222334. doi. 10.1371/journal.pone.0222334. eCollection.
 306. Mason D.A., Moore J.D., Green S.A., Liggett S.B. A gain-of-function polymorphism in a G-protein coupling domain of the human β_1 -adrenergic receptor. *J Biol Chem*. 1999;274:12670-12674.
 307. Matkovich S.J., Van Booven D.J., Hindes A. Cardiac signaling genes exhibit unexpected sequence diversity in sporadic cardiomyopathy, revealing HSPB7 polymorphisms associated with disease. *J Clin Invest*. 2010;120:280-289. doi. 10.1172/jci39085.
 308. McAlister F.A., Wiebe N., Ezekowitz J.A., Leung A.A., Armstrong P.W. Meta-analysis. Beta-blocker dose, heart rate reduction, and death in patients with heart failure. *Ann Intern Med* 2009;150:784-794.
 309. McMurray J.J., Adamopoulos S., Anker S.D., Auricchio A., Bohm M., Dickstein K. ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012. The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur J Heart Fail* 2012;14:803-869.
 310. McMurray J.J., Trueman D., Hancock E., Cowie M.R., Briggs A., Taylor M., Mumby-Croft J., Woodcock F., Lacey M., Haroun R., Deschaseaux C. Cost-

- effectiveness of sacubitril/valsartan in the treatment of heart failure with reduced ejection fraction. *Heart*. 2018;104:1006-1013.doi:10.1136/heartjnl-2016-310661
311. McNamara DM, Taylor AL, Tam SW, Worcel M, Yancy CW, Hanley Yanez K. G-protein beta-3 subunit genotype predicts enhanced benefit of fixed-dose isosorbide dinitrate and hydralazine. results of A-HeFT. *JACC Heart Fail*. 2014;2:551-557. doi. 10.1016/j.jchf.2014.04.016.
 312. Mebis L., Langouche L., Visser T. J., Van Den Berghe G. Brief report. the type II iodothyronine deiodinase is upregulated in skeletal muscle during prolonged critical illness. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2007;92(8):3330-3333.
 313. Mebis L., van den Berghe G. Thyroid axis function and dysfunction in critical illness. Best Practice& Research. *Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2011;25(5):745-757.
 314. Melendez G.C., McLarty J.L., Levick S.P., Du Y., Janicki J.S., Brower G.L. Interleukin 6 mediates myocardial fibrosis, concentric hypertrophy, and diastolic dysfunction in rats. *Hypertension*. 2010;56:225-231.
 315. Metaxa S., Missouris C. Mavrogianni D. Polymorphism Gln27Glu of $\beta 2$ adrenergic receptors in patients with ischaemic cardiomyopathy. *Curr Vasc Pharmacol*. 2018;16(6):618-623. doi. 10.2174 1570161115666170919180959.
 316. Metra M., Covolo L., Pezzali N., Zaca` V., Bugatti S. Role of betaadrenergic receptor gene polymorphisms in the long-term effects of betablockade with carvedilol in patients with chronic heart failure. *Cardiovasc Drugs*. 2010;Ther 24:49-60.
 317. Metrich M., Mehmeti F., Feliciano H. Adrenergic Receptor Polymorphism and Maximal Exercise Capacity after Orthotopic Heart Transplantation. *Plos one*. 2016;11(9):e0163475. doi. 10.1371 journal.pone.0163475.
 318. Mialet Perez J, Rathz DA, Petrashevskaya NN, Hahn HS, Wagoner LE, Schwartz A, Dorn GW, and Liggett SB. $\beta 1$ -adrenergic receptor polymorphisms confer differential function and predisposition to heart failure. *Nat Med*. 2001;9:1300-1305.

319. Mincer DL, Jialal I. Hashimoto Thyroiditis. [Updated 2019 May 5]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. 2019;Jan:Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK459262>.
320. Moeller L.C., Broecker-Preuss M. Transcriptional regulation by nonclassical action of thyroid hormone. *Thyroid Research*. 2011;4;supplement 1 (article S6): 45-52.
321. Mortensen J.D., Woolner L.B., Bennett W.A. Gross and microscopic findings in clinically normal thyroid glands. *J Clin Endocrinol*. 1955;15:127080.
322. Moruzzi P, Doria E, Agostoni PG. Medium-term effectiveness of L-thyroxine treatment in idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Med*. 1996;101:461-467.
323. Moura A.N., Parisi M.A., Tambascia S.M., Alegre E.J., Zantut-Wittmann D.E. The influence of body mass index and low-grade systemic inflammation on thyroid hormone abnormalities in patients with type 2 diabetes. *Endocrine Journal*. 2013;60(7);877-884.
324. Moura A.N., Parisi M.A., Tambascia E.J. Pavin S.M., Zantut-Wittmann D.E. Relationship of thyroid hormone levels and cardiovascular events in patients with type 2 diabetes. *Endocrine*. 2014;45(1):84-91.
325. Moura NA. Relation of thyroid hormone abnormalities with subclinical inflammatory activity in patients with type 1 and type 2 diabetes mellitus [Ph.D. thesis], Universidade Estadual de Campinas, Sao Paulo, Brazil; 2016:65.
326. Muller J., Wallukat G., Dandel M., Bieda H., Brandes K., Spiegelsberger S., Nissen E., Kunze R., Hetzer R. Immunoglobulin adsorption in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. *Circulation*. 2000;101:285-391.
327. Naga Prasad SV., Nienaber J., Rockman HA. Beta-adrenergic axis and heart disease. *Trends Genet*. 2001;17:S.44 - 49.
328. Nakayama H., Chen X., Baines C. P. Ca²⁺- and mitochondrial-dependent cardiomyocyte necrosis as a primary mediator of heart failure. *Journal of Clinical Investigation*. 2007;117(9):2431-2444.
329. Nascimento B.C., Pereira S.B., Ribeiro G.S. Beta1-adrenergic receptor polymorphisms associated with atrial fibrillation in systolic heart failure.

- Arq Bras Cardiol.* 2012;98(5):384-389. doi. 10.1590/s0066-782x2012005000037
330. Nagueh S.F., Appleton C.P., Gillebert T.C., Marino P.N., Oh J.K., Smiseth O.A. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr.* 2009;22:107-33.
 331. Nagueh S.F., Smiseth O.A., Appleton C.P., Dokainish H., Edvardsen T., Flachskampf F.A., Gillebert T.C., Klein A.L., Lancellotti P., Marino P., Oh J.K. Recommendations for the Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function by Echocardiography: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. ASE/EACVI Guidelines and standards. *J Am Soc Echocardiogr.* 2016;29:277-314.
 332. Nazaria M.A., Mohammadpoorb A.M., Ardakanic J.B., Rouinid M.R., Gholamie K. The Effect of Atenolol on Thyroid Hormons in Subclinical Hyperthyroidism. *Iranian Journal of Pharmaceutical Sciences.* 2005;Autumn.1(4):243-248.
 333. Neto A.M., Zantut-Wittmann D.E. Abnormalities of Thyroid Hormone Metabolism during Systemic Illness. The Low T3 Syndrome in Different Clinical Settings Hindawi Publishing Corporation. *International Journal of Endocrinology Volume.* 2016;Article ID 2157583:9 <http://dx.doi.org/10.1155/2016/2157583>
 334. Nguyen M.N., Kiriazis H., Ruggiero D., Gao X.M., Su Y., Jian A., Han L.P., McMullen J.R., Du X.J. Spontaneous ventricular tachyar-hythmias in β 2-adrenoceptor transgenic mice in relation to cardiac interstitial fibrosis. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2015;Sep.309(5):H946-57. doi. 10.1152 ajpheart.00405.2015.
 335. Nicolini G., Pitto L., Kusmic C., Balzan S., Sabatino L., Iervasi G., Forini F. New insights into mechanisms of cardioprotection mediated by thyroid hormones. *Journal of Thyroid Research.* 2013;Article ID 264387:9.doi.org/10.1155/2013/264387
 336. Nieminen M.S., Harjola V.P., Hochadel M. Gender related differences in patients presenting with acute heart failure. Results from EuroHeart Failure Survey II. *Eur. J. Heart Fail.* 2008;10 (2):140-8.
 337. Nolan Y., Minogue A, Vereker E, Bolton AE, Campbell VA, Lynch MA. Atten-

- uation of LPS-induced changes in synaptic activity in rat hippocampus by Vaso-gen's Immune Modulation Therapy. *Neuroimmunomodulation*. 2002;10:40-46.
338. Novitzky D, Fontanet H, Snyder M. Impact of triiodothyronine on the survival of high-risk patients undergoing open heart surgery. *Cardiology*. 1996;87:509-555.
339. Novitzky D. Novel actions of thyroid hormone. the role of triiodothyronine in cardiac transplantation. *Thyroid*. 1996;6:531-536.
340. Novotny J, Bourova L, Malkova O, Svoboda P, Kolar F. G-proteins, beta-adrenoreceptors and beta-adrenergic responsiveness in immature and adult rat ventricular myocardium. influence of neonatal hypo- and hyperthyroidism. *J Mol Cell Cardiol*. 1999;31:761-72.
341. Ohtsuka T, Hamada M, Hiasa G, Sasaki O, Suzuki M, Hara Y, Shigematsu Y, Hiwada K. Effects of beta-blockers on circulating levels of inflammatory and anti-inflammatory cytokines in patients with dilated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2001;37:412-417.
342. Olivares EL, Marassi MP, Fortunato RS, Da Silva AC, Costae-Sousa RH, Araujo IG. Thyroid function disturbance and type 3 iodothyronine deiodinase induction after myocardial infarction in rats. a time course study. *Endocrinology* 2007;148:4786-4792. doi. 10.1210en.2007-0043.
343. Oni-Orisan A, Lanfear DE. Pharmacogenomics in heart failure. Where are we now and how can we reach clinical application? *Cardiol Rev*. 2014;22:193-198.
344. Ono K., Matsumori A., Shioi T., Furukawa Y., Sasayama S. Cytokine gene expression after myocardial infarction in rat hearts. *Circulation*. 1998;98:149-156.
345. Opasich C., Pacini F., Ambrosino N. Sick euthyroid syndrome in patients with moderate-to-severe chronic heart failure. *European Heart Journal*. 1996;17(12):1860-1866.
346. Ortega E., Galvez I., Martin-Cordero L. Adrenergic Regulation of Macrophage-Mediated Innate/Inflammatory Responses in Obesity and Exercise in this Condition: Role of β_2 Adrenergic Receptors *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets*. 2019;Dec;19(8):1089-1099.doi:10.2174/ 18715303196661902-06124520

347. Owan T.E., Hodge D.O., Herges R.M., Jacobsen S.J., Roger V.L., Redfield M.M. Trends in prevalence and outcome of heart failure with preserved ejection fraction. *The New England Journal of Medicine*. 2006;355:251-259.
348. Pacanowski A.M., Johnson J.A. ADRB1 Gene Summary. *Pharmacological reviews*. 2007;59(1):2-4.
349. Pacella C.M. Pacella G., Mauri G., Achille M. Outcomes and Risk Factors for Complications of Laser Ablation for Thyroid Nodules. A Multicenter Study on 1531 Patients. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015;100(10):3903-10.
350. Packer M, Coats AJ, Fowler MB, Katus HA, Krum H, Mohacsi P. Effect of carvedilol on survival in severe chronic heart failure. *N Engl J Med*. 2001;344:1651-1658.
351. Packer M, Fowler MB, Roecker EB, Coats AJ, Katus HA, Krum H. Effect of carvedilol on the morbidity of patients with severe chronic heart failure. Results of the carvedilol prospective randomized cumulative survival (COPERNICUS) study. *Circulation*. 2002;106:2194-2199.
352. Pantos C, Malliopolou V, Paizis I, Moraitis P, Mourouzis I, Tzeis S, Karamanolis E, Cokkinos DD, Carageorgiou H, Varonos D, Cokkinos DV. Thyroid hormone and cardioprotection. study of p38 MAPK and JNKs during ischaemia and at reperfusion in isolated rat heart. *Mol Cell Biochem*. 2003;242:173-180.
353. Pantos C, Mourouzis I, Cokkinos DV. Rebuilding the post-infarcted myocardium by activating “physiologic” hypertrophic signaling pathways. the thyroid hormone paradigm. *Heart Fail Rev*. 2010;15:143-154.
354. Pantos C, Mourouzis I, Markakis K, Dimopoulos A, Xinaris C, Kokkinos AD, Panagiotou M, Cokkinos DV. Thyroid hormone attenuates cardiac remodeling and improves hemodynamics early after acute myocardial infarction in rats. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2007;32:333-339.
355. Pantos C, Mourouzis I, Markakis K, Tsagoulis N, Panagiotou M, Cokkinos DV. Long-term thyroid hormone administration reshapes left ventricular chamber and improves cardiac function after myocardial infarction in rats. *Basic Res Cardiol*. 2008;103:308-318.

356. Pantos C., Mourouzis I., Cokkinos D.V., Thyroid hormone and cardiac repair-regeneration. from Prometheus myth to reality? *Canadian Journal of Physiology and Pharmacology*. 2012;90(8):977-987.
357. Pantos CI, Malliopoulou VA, Mourouzis IS, Karamanoli EP, Paizis IA, Steimberg N, Varonos DD, Cokkinos DV. Long-term thyroxine administration protects the heart in a pattern similar to ischemic preconditioning. *Thyroid*. 2002;12:325-329
358. Parvez B., Chopra N., Rowan S. A common β 1-adrenergic receptor polymorphism predicts favorable response to rate-control therapy in atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol*. 2012;59(1):P.49-56. doi.10.1016j.jacc.2011.08.061.
359. Pasiyeshyili T.M. Interleukin 18 in the implementation of autoimmune disorders in patients with thyroiditis and gastroesophageal reflux disease. Тези доповідей IX з'їзду ендокринологів України, Харків, 19-22 листопада 2019 р. / ДУ «Інститут проблем ендокринної патології ім. В. Я. Данилевського НАМН України». Харків; 2019. С. 113.
360. Patel K., Fonarow G.C., Ekundayo O.J., Aban I.B., Kilgore M.L., Love T.E. Beta-blockers in older patients with heart failure and preserved ejection fraction. class, dosage, and outcomes. *Int. J. Cardiol*. 2014;173(3):393-401.
361. Peeters R.P., Wouters P. J., Van Toor H., Kaptein E., Visser T. J., VanDen Berghe G. Serum 3,3',5'-triiodothyronine (rT3) and 3,5,3'-triiodothyronine rT3 are prognostic markers in critically ill patients and are associated with postmortem tissue deiodinase activities. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2005;90(8):4559-4565.
362. Peeters R.P., Wouters P.J., Kaptein E., van Toor H., Visser T. J., Van den Berghe G. Reduced activation and increased inactivation of thyroid hormone in tissues of critically ill patients. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2003;88(7):3202-3211.
363. Peng H., Sarwar Z., Yang X., Peterson E.L., Xu J., Janic B., Rhaleb N., Carretero O.A., Rhaleb N. Profibrotic Role for Interleukin-4 in Cardiac Remodeling and Dysfunction. *Hypertension*. 2015;September;66(3):582-589. doi:10.1161/

HYPERTENSIONAHA.115.05627.

364. Perkins G., McAuley D., Richter A. Bench-to-bed side review. j32-agonists and the acute respiratory distress syndrome. *Crit Care*. 2004;8:25-32
365. Perrild H, Hansen JM, Skovsted L, Christensen LK. Different effects of propranolol, alprenolol, sotalol, atenolol and metoprolol on serum T3 and serum rT3 in hyperthyroidism. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1983;18(2):139.
366. Peter J.H. Pathogenesis of heterogeneity in human multinodular goiter. *J Clin Invest*. 1992;76:19-22.
367. Petersen M. Andersen J.T., Hjeltvang B.R., Broedbaek K., Afzal S., Nyegaard M., Birglum A.D., Stender S., Kiber L. Christian Torp-Pedersen, & Henrik E. Poulsen. Association of beta-adrenergic receptor polymorphisms and mortality in carvedilol-treated chronic heart-failure patients. *Br J Clin Pharmacol*. 2011;71(4):556-565.
368. Phan TT, Shivu GN, Abozguia K, Davies C, Nassimizadeh M, Jimenez D. Impaired heart rate recovery and chronotropic incompetence in patients with heart failure with preserved ejection fraction. *Circ Heart Fail*. 2010;3:29-34.
369. Pingitore A, Galli E, Barison A, Iervasi A, Scarlattini M, Nucci D, L'Abbate A, Mariotti R, Iervasi G. Acute effects of triiodothyronine (T3) replacement therapy in patients with chronic heart failure and low-T3 syndrome. a randomized, placebo-controlled study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008;93:1351-1358.
370. Pojoga L, Kolatkar NS, Williams JS, Perlstein TS, Jeunemaitre X, Brown NJ, Hopkins PN, Raby BA, Williams GH. Beta-2 adrenergic receptor diplotype defines a subset of salt-sensitive hypertension. *Hypertension* 2006;48:892-900.
371. Pomerantz BJ, Reznikov LL, Harken AH, Dinarello CA. Inhibition of caspase 1 reduces human myocardial ischemic dysfunction via inhibition of IL-18 and IL-1beta. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2001;98:2871-2876.
372. Ponikowski P., Voors A.A., Anker S.D., Bueno H., Cleland J.G.F, Coats A.J.S., Falk V., González-Juanatey J.R., Harjola V.P., Jankowska E.A., Jessup M., Linde C., Nihoyannopoulos P., Parissis J.T., Pieske B., Riley J.P., Rosano G.M.C., Ruilope L.M., Ruschitzka F., Rutten F.H, Meer P., ESC Scientific Doc-

- ument Group. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2016. The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *European Heart Journal*. 2016;8:123 p. doi.10.1093 eurheartjehw128.
373. Portman MA, Fearneyhough C, Ning XH, Duncan BW, Rosenthal GL, Lupinetti FM. Triiodothyronine repletion in infants during cardiopulmonary bypass for congenital heart disease. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2000;120:604-608.
 374. Provatopoulou X, Georgiadou D, Sergeantanis TN, Kalogera E, Spyridakis J, Gounaris A, et al. Interleukins as markers of inflammation in malignant and benign thyroid disease. *Inflammation Research*. 2014;63:667-674. DOI. 10.1007/s00011-014-0739-z
 375. Pyvovar S.M., Rudyk Yr.S., Lozyk T.V., Krotova O.B. The syndrome of "low T₃" and its frequency with a heart failure. *XIX Національний конгрес України. Український кардіологічний журнал*. 2018;Додаток 1 (Матеріали XIX Національного конгресу України, м. Київ, 26-28 вересня 2018):173.
 376. Pyvovar S.M., Rudyk Yu.S., Lozyk T.V., Galchinska V.Yu. Polymorphism of C825T (RS5443) G-protein beta₃-subunit gene and the long-term prognosis for patients with heart failure. *World of medicine and biology*. 2019;1(67):88-93.
 377. Pyvovar S.M., Rudyk I.S., Kopytsya N.P. Lozyk T.V., Galchinskaya V.Yu., Bondar T.M. The association of polymorphisms of β -adrenergic receptors genes with the low triiodothyronine syndrome in patients with the heart failure. *Pol Med J*. 2019;XLVII (281):170-176.
 378. Pyvovar S.M., Rudyk I.S., Lozyk T.V., Galchinskaya V.Yu., Bondar T.M. Association of β -adrenoreception system gene polymorphisms and non-toxic goiter in patients with heart failure. *Проблеми екології та медицини*. 2019;5-6(23):30-35.
 379. Pyvovar S.M., Rudyk I.S., Lozyk T.V., Galchinskaya V.Yu., Radziejowska M., Radziejowski P. The effect of liothyronine on the course of heart failure in patients with non-toxic goiter. *Проблеми ендокринної патології*.

- 2020;1(71):58-64.
380. Pyvovar S.M., Rudyk I.S., Lozyk T.V., Galchinskaya V.Yu., Chenchik T.O. The effect of beta-blockers on a course of chronic heart failure in patients with a low triiodothyronine syndrome. *Wiadomosci Lekarskie*. 2020;73(7):1402-1409.
 381. Pyvovar S., Rudyk I.S., Medentseva O.O., Galchinskaya V.Y., Chenchik T.A. Influence of low triiodothyronine syndrome on the course of heart failure in patients with a history of myocardial infarction. (HFA Discoveries 2020). *European Journal of Heart Failure*. 2020;22(Suppl. S1):55-56. Abstract: P372. doi:10.1002/ejhf.1963.
 382. Ranade, K., Jorgenson, E., Sheu, W. A polymorphism in the b1 adrenergic receptor is associated with resting heart rate. *Am J Hum Genet*. 2002;70:935-942. doi. 10.1086339621.
 383. Ranasinghe AM, Quinn DW, Pagano D, Edwards N, Faroqui M, Graham TR, Keogh BE, Mascaro J, Riddington DW, Rooney SJ, Townend JN, Wilson IC, Bonser RS. Glucose-insulin-potassium and tri-iodothyronine individually improve hemodynamic performance and are associated with reduced troponin I release after on-pump coronary artery bypass grafting. *Circulation*. 2006;114(suppl):I-245-I-250.
 384. Rathz DA, Brown KM, Kramer LA, Liggett SB. Amino acid 49 polymorphisms of the human beta1-adrenergic receptor affect agonist-promoted trafficking. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2002;39:155-160.
 385. Rathz DA, Gregory KN, Fang Y, Brown KM, Liggett SB. Hierarchy of polymorphic variation and desensitization permutations relative to beta 1- and beta 2-adrenergic receptor signaling. *J Biol Chem*. 2003;278:10784-10789.
 386. Razvi S., Ingoe L., Keeka G., Oates C., McMillan C., Weaver J.U., The beneficial effect of L-thyroxine on cardiovascular risk factors, endothelial function, and quality of life in subclinical hypothyroidism. randomized, crossover trial. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2007;92(5):1715-1723.
 387. Razvi S. Novel uses of thyroid hormones in cardiovascular conditions. *Endocrine*. 2019;66(1):115-123. doi: 10.1007/s12020-019-02050-4

388. Rienstra M, Damman K, Mulder BA, Van Gelder IC, McMurray JJV, Van Veldhuisen DJ. Beta-blockers and outcome in heart failure and atrial fibrillation. A meta-analysis. *JACC Heart Fail.* 2013;1:21-28.
389. Ripoli A, Pingitore A, Favilli B, Bottoni A, Turchi S, Osman NF, De Marchi D, Lombardi M, L'Abbate A, Iervasi G. Does subclinical hypothyroidism affect cardiac pump performance? Evidence from a magnetic resonance imaging study. *J Am Coll Cardiol.* 2005;45:439-445.
390. Robertson R.W., Howard K., Meisberger E., Keltner E., Flanagan M., Wagner S.R., Daley C., Toscos T., Mirro M. Successful pharmacist intervention to optimize guideline directed medical therapy in heart failure patients. *Journal of the American College of Cardiology.* 2020;75(11):958.
391. Rochais F, Vilardaga JP, Nikolaev VO, Bunemann M, Lohse MJ, Engelhardt S. Real-time optical recording of beta1-adrenergic receptor activation reveals supersensitivity of the Arg389 variant to carvedilol. *J Clin Invest.* 2007;117:229-235.
392. Rodriguez-Perez A., Palos-Paz F., Kaptein E. Identification of molecular mechanisms related to nonthyroidal illness syndrome in skeletal muscle and adipose tissue from patients with septic shock. *Clinical Endocrinology.* 2008;68(5):821- 827.
393. Roselly-Llety E, Rivera M, Bertomeu V, Cortis R, Jordin A, Gonzalez-Molina A. Interleukin-4 and cardiac fibrosis in patients with heart failure. *Rev Esp Cardiol.* 2007;60:777-780. [PubMed: 17663863].
394. Rossignol P., Masson S., Barlera S., Girerd N., Castelnovo A., Zannad F., Clemanza F., Tognoni G., Anand I.S., Cohn J.N., Anker S.D., Tavazzi L., Latini R. GISSI-HF and Val-HeFT Investigators. Loss in body weight is an independent prognostic factor for mortality in chronic heart failure. insights from the GISSI-HF and Val-HeFT trials. *Eur J Heart Fail.* 2015;Apr 17(4):424-433. doi. 10.1002ejhf.240. Epub 2015 Feb 22.
395. Roskopf D., Busch S., Manthey I., Siffert W. G-Protein R. Gene, Structure, Promoter, and Additional Polymorphisms *Hypertension.* 2000;36:33-41 doi.

10.116101.HYP.36.1.33

396. Rothberger G.D., S. Gadhvi, N. Michelakis, A. Kumar, R. Calixte, L.E. Shapiro. Usefulness of Serum Triiodothyronine (T3) to Predict Outcomes in Patients Hospitalized With Acute Heart Failure. *Am J Cardiol.* 2017;Feb 15; 119(4):599-603. doi. 10.1016j.
397. Rubio IG, Silva MN, Knobel M, Romro R, Possato R, Gebrin E. Peripheral blood levels of thyroglobulin Mrna and serum thyroglobulin concentrations after radioiodine ablation of multinodular goiter with or without pre-treatment with recombinant human thyrotropin. *J Endocrinol Invest.* 2007;30:535-40.
398. Russ G., Bonnema S.J., Erdogan M.F., Durante C., Ngu R., Leenhardt L. European Thyroid Association Guidelines for Ultrasound Malignancy Risk Stratification of Thyroid Nodules in Adults. The EU-TIRADS. *Eur Thyroid J.* 2017;6:225-237 DOI. 10.1159000478927
399. Rydin L., Armstrong P.W., Cleland J.G., Horowitz J.D., Massie B.M., Packer M., Poole-Wilson P.A. Efficacy and safety of high-dose lisinopril in chronic heart failure patients at high cardiovascular risk, including those with diabetes mellitus. Results from the ATLAS trial. *Eur Heart J.* 2000;Dec 21(23):1967-78.
400. Sanders V, Baker R, Ramer-Quinn S. Differential expression of the b2-adrenergic receptor by Th1 and Th2 clones. Implications for cytokine production and B cell help. *J Immunol.* 1997;158:4200-4210.
401. Sanders V, Straub R. Norepinephrine, the B-adrenergic receptor, and immunity. *Brain Behavior Immunity.* 2002;16:290-332.
402. Sanders V. Interdisciplinary research. noradrenergic regulation of adaptive immunity. *Brain Behavior Immunity.* 2006;20:1-8.
403. Sandilands AJ, Parameshwar J, Large S, Brown MJ, O'Shaughnessy KM. Pharmacogenetics of Cardiac Adrenergic Signaling. *Heart.* 2005;91:1613-1614.
404. Savinova O.V., Liu Y., Aasen G.A. Thyroid hormone promotes remodeling of coronary resistance vessels. *PLoS One.* 2011;6(9):Article ID e25054.
405. Scanzano A., Cosentino M. Adrenergic regulation of innate immunity. A review. *Frontiers in Pharmacology.* 2015;August.(6):Article 171.

406. Schmitz B, De Maria R, Gatsios D, Chrysanthakopoulou T, Landolina M, Gasparini M. Identification of genetic markers for treatment success in heart failure patients. insight from cardiac resynchronization therapy. *Circ Cardiovasc Genet*. 2014;7:760-770. doi. 10.1161 CIRCGENETICS. 113.000384.
407. Seara FAC., Araujo IG., Imp rio GE, Marassi MP, Silva ACM, Mecawi AS, Reis LC., Olivares EL. Propranolol inhibits myocardial infarction-induced brown adipose tissue D2 activation and maintains a low thyroid hormone state in rats. *Braz J Med Biol Res*. 2019;Oct 10;52(10):e8491. doi: 10.1590/1414-431X20198491.
408. Shah R., Y. Wang, J.M. Foody, Effect of statins, angiotensin-converting enzyme inhibitors, and beta blockers on survival in patients ≥ 65 years of age with heart failure and preserved left ventricular systolic function, *Am. J. Cardiol*. 2008;101(2):217-222.
409. Sheppard R, Hsich E, Damp J, Elkayam U, Kealey A, Ramani G. Investigators GNB3 C825T Polymorphism and Myocardial Recovery in Peripartum Cardiomyopathy Results of the Multicenter Investigations of Pregnancy-Associated Cardiomyopathy Study. *Circ Heart Fail*. 2016;9:e002683 doi. 10.1161 CIRC-HEARTFAILURE.115.002683
410. Shin J, Lobmeyer MT, Gong Y, Zineh I, Langaee TY, Yarandi H, Schofield RS, Aranda JM Jr, Hill JA, Pauly DF, Johnson JA. Relation of beta(2)-adrenoceptor haplotype to risk of death and heart transplantation in patients with heart failure. *Am J Cardiol* 2007;99:250-5.
411. Silva JE. Thyroid hormone control of thermogenesis and energy balance. *Thyroid* 1995;5:481-92.
412. Silva JE., Braverman LE, Utiger RD. Catecholamines and the sympathoadrenal system in thyrotoxicosis. In. Werner & Ingbar's The thyroid. A fundamental and clinical text. *Philadelphia.Lippincott Williams & Wilkins*; 2000:642-51.
413. Snyder M.L., Love S.A., Sorlie P.D. Redistribution of heart failure as the cause of death. the Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Popul. Health Metr*. 2014;12:10.

414. Sokoreli I. Prognostic value of psychosocial factors for first and recurrent hospitalizations and mortality in heart failure patients. insights from the OPERA-HF study *Eur J Heart Fail*. 2018;Jan 4. doi. 10.1002/ehf.1112.
415. Sole X., Guino E., Valls J., Iniesta R., Moreno V. SNPStats. a web tool for the analysis of association studies. *Bioinformatics*. 2006;22:1928-1929. doi.10.1093/bioinformatics/btl268
416. Song Y., Li J., Bian S., Qin Z., Song Y., Jin J., Zhao X., Song M., Chen J., Huang J. Association between Low Free Triiodothyronine Levels and Poor Prognosis in Patients with Acute ST-Elevation Myocardial Infarction. *BioMed Research International*. 2018;(1-9):10.doi:1155/2018/9803851.
417. Sotoodehnia, N., Siscovick, D.S., Vatta, M., Psaty, B.M., Tracy, R.P., Towbin, J.A., Lemaitre, R.N., Rea, T.D., Durda, J.P., Chang, J.M., Lumley, T.S., Kuller, L.H., Burke, G.L., Heckbert, S.R. Beta2-adrenergic receptor genetic variants and risk of sudden cardiac death. *Circulation*. 2006;Apr 18;113(15):1842-1848. doi.org10.1161/circulationaha.105.582833.
418. Seferović P.M., Jankowska E., Coats A.J., Maggioni A.P., Lopatin Y., Milinković I., Polovina M., Lainčević M., Timmis A., Huculeci R., Vardas P. The Heart Failure Association Atlas: rationale, objectives, and methods. *Eur J Heart Fail*. 2020;Apr;22(4):638-645. doi: 10.1002/ehf.1768. Epub 2020 Mar 3.
419. Sun H., Ye Z., Li N., Jin F., Yan J., Wu K. Effect of emodin on T cell subsets in NOD mice with NaI-induced experimental autoimmune thyroiditis. *Mol Med Rep*. 2018;18(5):4303-4312. doi: 10.3892/mmr.2018.9434. Epub 2018 Sep 3.
420. Surks MI, Ortiz E, Daniels GH, Sawin CT, Col NF, Cobin RH, Franklyn JA, Hershman JM, Burman KD, Denke MA, Gorman C, Cooper RS, Weissman NJ. Subclinical thyroid disease. scientific review and guidelines for diagnosis and management. *JAMA*. 2004;291:228-238.
421. Swedberg K, Goëteborg C, Dargie H, Drexler H, Follath F, Komajda M, Tavazzi L, Otto A. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure: executive summary (update 2005) The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Chronic Heart Failure of the European Society of Cardiology. *European*

- Heart Journal*. 2005;26:1115-1140.doi:10.1093/eurheartj/ehi204.
422. Swift SM, Schwarb MR, Mihlbachler KA, Liggett SB. Pleiotropic betaagonist-promoted receptor conformations and signals independent of intrinsic activity. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2007;36:236-243.
 423. Tagami T, Yambe Y, Tanaka T, Tanaka T, Ogo A, Yoshizumi H, Kaise K, Higashi K, Tanabe M, Shimazu S, Usui T, Shimatsu A, Naruse M, BBGD Study Group. Short-term effects of β -adrenergic antagonists and methimazole in new-onset thyrotoxicosis caused by Graves' disease. *Intern Med*. 2012;51(17):2285-90. Epub 2012 Sep 1.
 424. Takeda N., Manabe I., Uchino Y. Cardiac fibroblasts are essential for the adaptive response of the murine heart to pressure overload. *Journal of Clinical Investigation*. 2010;120:254-265.
 425. Talameh JA, McLeod HL, Adams KF Jr, Patterson JH. Genetic tailoring of pharmacotherapy in heart failure. Optimize the old, while we wait for something new. *J Card Fail* 2012;18:338-349.
 426. Tang YD, Kuzman JA, Said S, Anderson BE, Wang X, Gerdes AM. Low thyroid function leads to cardiac atrophy with chamber dilatation, impaired myocardial blood flow, loss of arterioles, and severe systolic dysfunction. *Circulation*. 2005;112:3122-3130.
 427. Taylor S. The evolution of nodular goiter. *J Clin Endocrinol Metab*. 1953;13:1232.
 428. Terra S.G., Pauly D.F., Lee C.R. beta-Adrenergic receptor polymorphisms and responses during titration of metoprolol controlled release extended release in heart failure. *Clin Pharmacol Ther*. 2005;77(3):127-137.
 429. Terra SG, Hamilton KK, Pauly DF, Lee CR, Patterson JH, Adams KF, et al. Beta1-adrenergic receptor polymorphisms and left ventricular remodeling changes in response to beta-blocker therapy. *Pharmacogenet Genomics* 2005;15:227-234.
 430. The CONSENSUS Trial Study Group. Effects on enalapril on mortality in severe congestive heart failure. Results of the Cooperative North Scandinavian Enalapril

- pril Survival Study (CONSENSUS). *N Engl J Med*. 1987;316:1429-1435.
431. The coronary drug project. Findings leading to further modifications of its protocol with respect to dextrothyroxine. The coronary drug project research group. *JAMA. the journal of the American Medical Association*. 1972;220:996-1008.
 432. Theoharides TC, Kempuraj D, Tagen M, Conti P, Kalogeromitros D. Differential release of mast cell mediators and the pathogenesis of inflammation. *Immunol Rev*. 2007;217:65-78. doi: 10.1111/j.1600-065X.2007.00519.x.
 433. Thomas TA, Kuzman JA, Anderson BE, Andersen SM, Schlenker EH, Holder MS, Gerdes AM. Thyroid hormones induce unique and potentially beneficial changes in cardiac myocyte shape in hypertensive rats near heart failure. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2005;288:H2118-H2122.
 434. Thomsen H., Li X., Sundquist K., Sundquist J., Fursti A., Hemminkia K. Familial risks between Graves disease and Hashimoto thyroiditis and other autoimmune diseases in the population of Sweden. *J Transl Autoimmun*. 2020;3:100058. doi: 10.1016/j.jtauto.2020.100058.
 435. Tomohiro Hayashi., Takuya Hasegawa., Hideaki Kanzaki., Akira Funada., Makoto Amaki., Hiroyuki Takahama., Takahiro Ohara., Yasuo Sugano., Satoshi Yasuda., Hisao Ogawa., Toshihisa Anzai. Subclinical hypothyroidism is an independent predictor of adverse cardiovascular outcomes in patients with acute decompensated heart failure. ESC. *Heart Fail*. 2016;3(3):168-176. doi. 10.1002/ehf2.12084.
 436. Topkara V. K., Mann D. L. Role of microRNAs in cardiac remodeling and heart failure. *Cardiovascular Drugs and Therapy*. 2011;25(2):171-182.
 437. Torp-Pedersen C, Metra M, Charlesworth A, Spark P, Lukas MA, Poole-Wilson PA, et al. COMET Investigators. Effects of metoprolol and carvedilol on pre-existing and new onset diabetes in patients with chronic heart failure. data from the Carvedilol Or Metoprolol European Trial (COMET). *Heart*. 2007;93(8): 968-73.
 438. Torre-Amione G, Anker SD, Bourge RC, Colucci WS, Greenberg BH, Hildebrandt P, Keren A, Motro M, Moye LA, Otterstad JE, Pratt CM, Ponikowski P,

- Rouleau JL, Sestier F, Winkelmann BR, Young JB. Advanced Chronic Heart Failure CLInical Assessment of Immune Modulation Therapy Investigators. Results of a non-specific immunomodulation therapy in chronic heart failure (ACCLAIM trial). a placebo-controlled randomised trial. *Lancet*. 2008;371:228-236.
439. Torre-Amione G, Kapadia S, Benedict C, Oral H, Young JB, Mann DL. Proinflammatory cytokine levels in patients with depressed left ventricular ejection fraction. a report from the Studies of Left Ventricular Dysfunction (SOLVD). *J Am Coll Cardiol*. 1996;27:1201-1206.
440. Torre-Amione G, Sestier F, Radovancevic B, Young J. Effects of a novel immune modulation therapy in patients with advanced chronic heart failure. results of a randomized, controlled, phase II trial. *J Am Coll Cardiol*. 2004;44:1181-1186.
441. Trummer C., Schwetz V., Aberer F., Pandis M., Lerchbaum E., Pilz S. Rapid Changes of Thyroid Function in a Young Woman with Autoimmune Thyroid Disease. *Med Princ Pract*. 2019;Jul.28(4):397-400. DOI. 10.1159000499754 33.
442. Tsutsui Hiroyuki, Momomura Shin-ichi, Masuyama Tohru, Saito Yoshihiko, Komuro Issei, Murohara Toyoaki, Kinugawa Shintaro. Tolerability, Efficacy, and Safety of Bisoprolol vs. Carvedilol in Japanese Patients With Heart Failure and Reduced Ejection Fraction (The CIBIS-J Trial). *Circulation Journal Circ J*. 2019;83:1269-1277 doi:10.1253/circj.CJ-18-1199.
443. Ueda T, Kawakami R, Nishida T, Onoue K, Soeda T, Okayama S, et al. Left ventricular ejection fraction (EF) of 55% as cutoff for late transition from heart failure (HF) with preserved EF to HF with mildly reduced EF. *Circ J*. 2015;79:2209-2215.
444. Van der Poll T., Coyle S., Barbosa K. Epinephrine inhibits tumor necrosis factor- α and potentiates interleukin 10 production during human endotoxemia. *J Clin Invest*. 1996;97:713-719.
445. Vanderpump M.P. The epidemiology of thyroid disease. *Br. Med. Bull*. 2011;99:39-51. doi. 10.1093/bmbldr030
446. Van-De-Ven L.L.M., Vos R., Docter R., Hennemann G., Krenning E.P. The ef-

- fects of bisoprolol and propranolol on symptoms and thyroid function in hyperthyroidism. A comparative study. *Acta Therapeutica*. 1995;21(1):65-75.
447. Vidart J., Wajner S.M., Leite R.S. N-acetylcysteine administration prevents non-thyroidal illness syndrome in patients with acutemyocardial infarction. a randomized clinical trial. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2014;99(12):4537-4545.
 448. Virchow S., Ansorge N., Roszkopf D., Ruëbben H., Siffert W. The G protein b3 subunit splice variant Gb3-s causes enhanced chemotaxis of human neutrophils in response to interleukin-8. *Arch Pharmacol*. 1999;369:27-32.
 449. Wagoner LE, Craft LL, Zengel P, McGuire N, Rathz DA, Dorn GW 2nd, Liggett SB. Polymorphisms of the beta1-adrenergic receptor predict exercise capacity in heart failure. *Am Heart J*. 2002;144:840-846.
 450. Wahle M, Kolker S, Krause A. Impaired catecholaminergic signaling of B lymphocytes in patients with chronic rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis*. 2001;60:505-510.
 451. Wajner S.M., Goemann I.M., Bueno A.L., Larsen P.R., Maia A.L. IL-6 promotes nonthyroidal illness syndrome by blocking thyroxine activation while promoting thyroid hormone inactivation in human cells. *Journal of Clinical Investigation*. 2011;121(5).1834-1845.
 452. Walford H.H., Doherty T.A. STAT6 and lung inflammation. *JAKSTAT*. 2013;2:e25301. doi: 10.4161/jkst.25301. [PubMed: 24416647]
 453. Walsh J.P., Bremner A.P., Bulsara M.K., O'Leary P., Leedman P.J., Feddema P., Michelangeli V. Subclinical thyroiddysfunction as a risk factor for cardiovascular disease. *ArchIntern Med*. 2005;165:2467-2472.
 454. Wang W., Guan H., Gerdes A.M., Iervasi G., Yang Y., Tang Y.D. Thyroid status, cardiac function, and mortality inpatients with idiopathic dilated cardiomyopathy. *J ClinEndocrinol Metab*. 2015;100:3210-3218.
 455. Wang J.X., Jiao J. Q., Li Q. MiR-499 regulates mitochondrial dynamics by targeting calcineurin and dynamin-related protein-1. *Nature Medicine*. 2011;17(1):71-78.

456. Wang W., Guan H., Gerdes A.M., Iervasi G., Yang Y., Tang Y.D. Thyroid status, cardiac function, and mortality inpatients with idiopathic dilated cardiomyopathy. *J ClinEndocrinol Metab.* 2015;100:3210-3218.
457. Wayne P.A. Evaluation of detection capability for clinical laboratory measurement procedures. Approved guideline. 2nd edition. CLSI document EP17-A2. Clinical and Laboratory Standards Institute. *CLSI.* 2012;34(24):12.
458. Weltman N.Y., Ojamaa K., Schlenker E.H., Chen Y.F., Zucchi R., Saba A., Coligiani D., Rajagopalan V., Pol C.J., Gerdes A.M. Low-dose T(3) replacement restores depressedcardiac T(3) levels, preserves coronary microvasculatureand attenuates cardiac dysfunction in experimental diabetesmellitus. *Mol Med.* 2014;20:302-312.
459. Westermann D., Lindner D., Kasner M., Zietsch C., Savvatis K., Escher F., von S.J., Skurk C., Steendijk P., Riad A., Poller W., Schultheiss H.P., Tschope C. Cardiac inflammation contributes to changes in the extracellular matrix in patients with heart failure and normal ejection fraction. *Circulation Heart Fail.* 2011;4:44-52.
460. White H.L., de Boer R.A., Maqbool A., Greenwood D., van Veldhuisen D.J., Cuthbert R., Ball S.G., Hall A.S., Balmforth A.J. An evaluation of the beta-1-adrenergic receptor Arg389Gly polymorphism in individuals with heart failure. a MERIT-HF sub-study. *Eur J Heart Fail.* 2003;5:463-468.
461. WHO/UNICEF/ICCIDD. Assessment of iodine deficiency disorders and monitoring their elimination. A guide for programme managers, 3rd ed. Geneva: World Health Organization; 2007 (http://whqlibdoc.who.int/publications/2007/9789241595827_eng.pdf, accessed 5 June 2014).
462. Wikstrand J., Wedel H., Castagno D., McMurray J.J. The large-scale placebo-controlled beta-blocker studies in systolic heart failure revisited. results from CIBIS-II, COPERNICUS and SENIORS-SHF compared with stratified subsets from MERIT-HF. *J Intern Med.* 2014;Feb275(2):134-143. doi. 10.1111joim.12141.
463. Wilmar M.W., Hemmo A.D., Weetman A.P. The Thyroid and Autoimmunity

- Sigrid Butz Merck European Thyroid Symposium Noordwijk*; 2006. 184 p.
464. Winther K.H., Papini E., Attanasio R., Negro R., Hegeds L.A. 2018 European Thyroid Association Survey on the Use of Selenium Supplementation in Hashimoto's Thyroiditis. *Eur Thyroid J.* 2020;Feb;9(2):99-105. doi: 10.1159/000504781. Epub 2020 Jan 14.
 465. Xiao R.P., Avdonin P., Zhou Y.Y., Cheng H., Akhter S.A., Eschenhagen T. Coupling of beta2-adrenoceptor to Gi proteins and its physiological relevance in murine cardiac myocytes. *Circ Res* 1999;84:43-52.
 466. Xiao R.P. Beta-adrenergic signaling in the heart. dual coupling of the beta2-adrenergic receptor to G(s) and G(i) proteins. *Sci STKE.* 2001;Oct 16;2001(104):re15. doi: 10.1126/stke.2001.104.re15.
 467. Xizhen Xu, Dao Wen Wang The progress and controversial of the use of beta blockers in patients with heart failure with a preserved ejection fraction *IJC Heart & Vasculature* 2020;26:100-451.
 468. Xu Z., Taylor J.A. SNPinfo. integrating GWAS and candidate gene information into functional SNP selection for genetic association studies. *Nucleic Acids Res.* 2009;37 (Web Server issue):W600-605. doi. 10.1093/nargkp290.
 469. Yagi R., Suzuki W., Seki N., Kohyama M., Inoue T., Arai T., Kubo M. The IL-4 production capability of different strains of naive CD4(+) T cells controls the direction of the T(h) cell response. *Int Immunol.* 2002;14:1-11. [PubMed: 11751746]
 470. Yamamoto K., *b*-Blocker therapy in heart failure with preserved ejection fraction. Importance of dose and duration. *J. Cardiol.* 2015;66(3):189-194.
 471. Yamamoto K., Origasa H., Hori M., J-DHF Investigators. Effects of carvedilol on heart failure with preserved ejection fraction. the Japanese Diastolic Heart Failure Study (J-DHF). *Eur. J. Heart Fail.* 2013;15(1):110-118.
 472. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey DE Jr, Drazner MH. 2013 ACCFAHA guideline for the management of heart failure. A report of the American College of Cardiology FoundationAmerican Heart Association Task Force on practice guidelines. *Circulation.* 2013;128:e240-e327, doi.10.1161/CIR.

0b013e31829e8776.

473. Yndestad A., Finsen A.V., Ueland T., Husberg C., Dahl C.P., Vinge L.E., Sjaastad I., Sandanger O., Ranheim T., Dickstein K., Kjekshus J., Dames J.K., Fiane A., Hilfiker-Kleiner D., Lipp M., Gullestad L., Christensen G., Aukrust P. The homeostatic chemokine CCL21 predicts mortality and may play a pathogenic role in heart failure. *PLoS One*. 2012;7:e33038.
474. Youhua Zhang, Eduard I. Dedkov, Bianca Lee, Ying Li, Khusbu Pun, A. Martin Gerdes. Thyroid Hormone Replacement Therapy Attenuates Atrial Remodeling and Reduces Atrial Fibrillation Inducibility in a Rat Myocardial Infarction-Heart Failure Model *J Card Fail*. 2014;December.20(12):1012-1019. doi:10.1016/j.cardfail. 2014.10.003.
475. Yu Q., Horak K., Larson D.F. Role of T lymphocytes in hypertension-induced cardiac extracellular matrix remodeling. *Hypertension*. 2006;48:98-104.
476. Yu Q., Vazquez R., Khojeini E.V., Patel C., Venkataramani R., Larson D.F. IL-18 induction of osteopontin mediates cardiac fibrosis and diastolic dysfunction in mice. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2009;297:H76-H85.
477. Yu W.P., Lou M., Deng B., Song H.M., Wang H.B. Beta1-adrenergic receptor (Arg389Gly) polymorphism and response to bisoprolol in patients with chronic heart failure. *Zhonghua Xin Xue Guan Bing Za Zhi*. 2006;34:776-780.
478. Zamah A.M., Delahunty M., Luttrell L.M., Lefkowitz R.J. Protein kinase A-mediated phosphorylation of the beta 2-adrenergic receptor regulates its coupling to Gs and Gi.Demonstration in a reconstituted system. *J Biol Chem*. 2002;277:31249-56.
479. Zhang Q.Y., Liu W., Li L., Du W.H., Zuo C.L., Ye X.P., Zhou Z., Yuan F.F., Ma Y.R., Sun F., Yu S.S., Xie H.J., Zhang C.R., Ying Y.X., Yuan G.Y., Gao G.Q., Liang J., Zhao S.X., Song H.D. China Consortium for the Genetics of Autoimmune Thyroid Disease. Genetic study in a large cohort supported different pathogenesis of Graves' diseases and Hashimoto's hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab*. 2020;Apr 4 pii: dgaa170. doi: 10.1210/clinem/dgaa170. [Epub ahead of print].
480. ZeĖold A.M., Haffner M.C. Characterization of the nuclear factor- κ B responsiveness of the human *dio2* gene. *Endocrinology*. 2006;147(9):4419-4429.

481. Zetterlund A., Linden M., Larsson K. Effects of beta2-agonist and bedesonide on interleukin β and leukotriene B₄ secretion. studies of human monocytes and alveolar macrophages. *J Asthma*. 1998;35:565-573.
482. Zhan Kuo., Tang Yi-Da., Zhang Youhua., Kaie Ojamaa, Ying Li, Amandeep Singh Saini., Maria Alicia Carrillo-Sepulveda., Viswanathan Rajagopalan., Gerdes M.A. Comparison of Therapeutic Triiodothyronine Versus Metoprolol in the Treatment of Myocardial Infarction in Rats. *Thyroid*. 2018;28:6. doi. 10.1089thy.2017.0544.
483. Zhang B., Peng W., Wang C., Li W., Xu Y. A low fT₃ level as a prognostic marker in patients with acute myocardial infarctions. *Internal Medicine*. 2012;51(21):3009-3015.
484. Zhu W.Z., Zheng M., Koch W.J., Lefkowitz R.J., Kobilka B.K., Xiao R.P. Dual modulation of cell survival and cell death by beta(2)-adrenergic signaling in adult mouse cardiac myocytes. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2001;98:1607-12.
485. Zibadi S., Vazquez R., Larson D.F., Watson R.R. T lymphocyte regulation of lysyl oxidase in diet-induced cardiac fibrosis. *Cardiovasc Toxicol*. 2010;10:190-198.
486. Zimmermann M.B., Boelaert K. Iodine deficiency and thyroid disorders. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2015;3(4):286-95. doi. 10.1016S2213-8587(14)70225-6.
487. Zoccali C., Mallamaci G., Tripepi S., Cutrupi P.P. Low triiodothyronine and survival in end-stage renal disease. *Kidney International*. 2006;70(3):523-528.
488. Zolk O., Kilter H., Flesch M., Mansier P., Swynghedauw B., Schnabel P. Functional coupling of overexpressed beta 1-adrenoceptors in the myocardium of transgenic mice. *Biochem Biophys Res Commun*. 1998;248:801-5.
489. Zuber JP, Spertini F. Immunological basis of systemic sclerosis. *Rheumatology (Oxford)*. 2006;45(suppl 3):iii23-iii25. [PubMed: 16987826]

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

Наукові праці, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації:

1. Пивовар С.Н., Рудык Ю.С., Высоцкая Е.В., Страшненко А.Н. Модель развития фибрилляции предсердий при сердечной недостаточности. *Український терапевтичний журнал*. 2014;1:42-45. (Здобувачем проведено відбір хворих, статистичне опрацювання та аналіз отриманих результатів, написано статтю, підготовлено її до друку).
2. Пивовар С.Н., Рудык Ю.С., Попович А.С., Высоцкая Е.В., Страшненко А.Н. Поліморфізм C825T (rs5443) гена β_3 -субодиниці G-протеїну та перебіг серцевої недостатності. *Український терапевтичний журнал*. 2016;2:46-52. (Здобувачем проведено відбір хворих, статистичне опрацювання та аналіз отриманих результатів, написано статтю, підготовлено її до друку).
3. Пивовар С.М. Залежність перебігу серцевої недостатності від поліморфізму Gln27Glu гена β_2 -адренорецепторів. *Український терапевтичний журнал*. 2016;3:50-55.
4. Пивовар С.М. Синдром „низького трийодтироніну” та його частота при серцевій недостатності. *Український терапевтичний журнал*. 2018;1: 46-51.
5. Пивовар С.М. Вплив комбінованих гаплотипів генів β_1 - та β_2 -адренорецепторів на перебіг серцевої недостатності. *Український терапевтичний журнал*. 2018;3-4:48-55.
6. Пивовар С.М., Рудик Ю.С., Кравченко І.Г., Лозик Т.В. Віддалений прогноз хворих з серцевою недостатністю та поліморфізм gln27glu гену β_2 -адренорецепторів. *ScienceRise. Medical Science*. 2018;6(26):4-10. (Здобувачем проведено відбір хворих, статистичне опрацювання та аналіз отриманих результатів, написано статтю, підготовлено її до друку).
7. Pyvovar S.M., Rudyk Yu.S., Lozyk T.V., Galchinska V.Yu. Polymorphism of C825T (RS5443) G-protein β_3 -subunit gene and the long-term prognosis for patients with heart failure. *World of medicine and biology*. 2019;1(67):88-93.

- (Здобувачем проведено відбір хворих, статистичне опрацювання та аналіз отриманих результатів, написано статтю, підготовлено її до друку).*
8. Пивовар С.М., Рудик Ю.С., Бондар Т.О., Лозик Т.В. Деякі аспекти впливу поліморфізму гена β_1 -адренорецепторів на перебіг серцевої недостатності. *Журнал Академії медичних наук України*. 2019;25(2):139-48. *(Здобувачем проведено відбір хворих, статистичне опрацювання та аналіз отриманих результатів, написано статтю, підготовлено її до друку).*
 9. Пивовар С.М., Рудик Ю.С., Лозик Т.В., Гальчинська В.Ю., Ченчик Т.О. Особливості визначення синдрому «низького трийодтироніну» при серцевій недостатності та його вплив на перебіг захворювання. *Запорожский мед. журнал*. 2019;4(4);липень – серпень):437-443. *(Здобувачем проведено відбір хворих, статистичне опрацювання та аналіз отриманих результатів, написано статтю, підготовлено її до друку).*
 10. Пивовар С.М., Рудик Ю.С., Лозик Т.В., Гальчинська В.Ю., Ченчик Т.О. Синдром «низького трийодтироніна» и течение сердечной недостаточности. *Georgian Medical News*. 2019;4(289):79-85. *(Здобувачем проведено відбір хворих, статистичне опрацювання та аналіз отриманих результатів, написано статтю, підготовлено її до друку).*
 11. Пивовар С.М., Рудик Ю.С., Кротова О.Б. Реверсивний трийодтиронін та серцева недостатність. *Український терапевтичний журнал*. 2019;1:63-69. *(Здобувачем проведено відбір хворих, статистичне опрацювання та аналіз отриманих результатів, написано статтю, підготовлено її до друку).*
 12. Пивовар С.М. Особливості перебігу серцевої недостатності у хворих з нетоксичним зобом: клінічні аспекти. *Український терапевтичний журнал*. 2019;2:33-39.
 13. Pyvovar S.M., Rudyk I.S., Kopytsya N.P. Lozyk T.V., Galchinskaya V.Yu., Bondar T.M. The association of polymorphisms of β -adrenergic receptors genes with the low triiodothyronine syndrome in patients with the heart failure. *Pol Med J*. 2019;XLVII(281):170-176. *(Здобувачем проведено відбір хворих, статистичне опрацювання та аналіз отриманих результатів, написано статтю,*

підготовлено її до друку).

14. Пивовар С.М. Модель несприятливого перебігу серцевої недостатності з урахуванням тиреоїдного статусу хворих. *Медицина сьогодні і завтра*. 2019;1(82):23-29.
15. Пивовар С.М., Рудик Ю.С., Лозик Т.В., Гальчінська В.Ю., Бондар Т.М. Поліморфізми генів системи бета-адренорецепції та ризик розвитку фібриляції передсердь у хворих з серцевою недостатністю. *ScienceRise. Medical Science*. 2019;6(33):11-19. *(Здобувачем проведено відбір хворих, статистичне опрацювання та аналіз отриманих результатів, написано статтю, підготовлено її до друку).*
16. Пивовар С.М., Рудик Ю.С., Лозик Т.В., Гальчінська В.Ю., Бондар Т.М. Асоціація поліморфізмів генів бета-адренорецепції з перебігом серцевої недостатності. *Український терапевтичний журнал*. 2019;4:97-105. *(Здобувачем проведено відбір хворих, статистичне опрацювання та аналіз отриманих результатів, написано статтю, підготовлено її до друку).*
17. Пивовар С.М., Рудик Ю.С., Исаева А.С., Лозик Т.В., Гальчинська В.Ю., Бондар Т.М. Эффективность применения бисопрола у больных с сердечной недостаточностью, с учетом полиморфизмов генов β_1 - и β_2 -адренорецепторов. *Georgian Medical News*. 2019;10(295):76-84. *(Здобувачем проведено відбір хворих, статистичне опрацювання та аналіз отриманих результатів, написано статтю, підготовлено її до друку).*
18. Пивовар С.М., Рудик Ю.С., Лозик Т.В., Гальчінська В.Ю., Ченчик Т.О. Прогнозування перебігу серцевої недостатності у хворих з нетоксичним зобом з урахуванням функції щитоподібної залози. *ScienceRise. Medical Science*. 2020;1(34):4-9. *(Здобувачем проведено відбір хворих, статистичне опрацювання та аналіз отриманих результатів, написано статтю, підготовлено її до друку).*
19. Pyvovar S.M., Rudyk I.S., Lozyk T.V., Galchinskaya V.Yu., Bondar T.M. Association of β -adrenoreception system gene polymorphisms and non-toxic goiter in patients with heart failure. *Проблеми екології та медицини*. 2019;5-6(23):30-35.

- (Здобувачем проведено відбір хворих, статистичне опрацювання та аналіз отриманих результатів, написано статтю, підготовлено її до друку).*
20. Пивовар С.М., Рудик Ю.С., Лозик Т.В., Гальчінська В.Ю., Ченчик Т.О. Вплив β -адреноблокаторів на перебіг серцевої недостатності у хворих з нетоксичним зобом. *Вісник проблем біології і медицини*. 2019;4(1);(153):142-148. *(Здобувачем проведено відбір хворих, статистичне опрацювання та аналіз отриманих результатів, написано статтю, підготовлено її до друку).*
 21. Pyvovar S.M., Rudyk I.S., Lozyk T.V., Galchinskaya V.Yu., Radziejowska M., Radziejowski P. The effect of liothyronine on the course of heart failure in patients with non-toxic goiter. *Проблеми ендокринної патології*. 2020;1(71):58-64. *(Здобувачем проведено відбір хворих, статистичне опрацювання та аналіз отриманих результатів, написано статтю, підготовлено її до друку).*
 22. Пивовар С.М., Рудик Ю.С., Лозик Т.В., Гальчінська В.Ю., Бондар Т.М. Поліморфізм генів системи бета-адренорецепції та вплив лівотироксину на перебіг серцевої недостатності у хворих з нетоксичним зобом. *Вісник проблем біології і медицини*. 2020;4(2);(154):181-188. *(Здобувачем проведено відбір хворих, статистичне опрацювання та аналіз отриманих результатів, написано статтю, підготовлено її до друку).*
 23. Пивовар С.М., Рудик Ю.С., Лозик Т.В., Кротова О.Б., Гальчінська В.Ю., Бондар Т.М. Асоціація поліморфізмів генів системи β -адренорецепції та рівнів інтерлейкінів у хворих з серцевою недостатністю та нетоксичним зобом. *Український терапевтичний журнал*. 2020;1:61-69. *(Здобувачем проведено відбір хворих, статистичне опрацювання та аналіз отриманих результатів, написано статтю, підготовлено її до друку).*
 24. Пивовар С.М., Рудик Ю.С., Лозик Т.В., Кротова О.Б., Гальчінська В.Ю., Ченчик Т.О. Асоціація клінічного перебігу серцевої недостатності з рівнями інтерлейкінів у хворих з нетоксичним зобом. *Вісник проблем біології і медицини*. 2020;1(3);(155):187-193. *(Здобувачем проведено відбір хворих, статис-*

тичне опрацювання та аналіз отриманих результатів, написано статтю, підготовлено її до друку).

25. Pyvovar S.M., Rudyk I.S., Lozyk T.V., Galchinskaya V.Yu., Chenchik T.O. The effect of beta-blockers on a course of chronic heart failure in patients with a low triiodothyronine syndrome. *Wiadomosci Lekarskie*. 2020;73(7):1402-1409. (Здобувачем проведено відбір хворих, статистичне опрацювання та аналіз отриманих результатів, написано статтю, підготовлено її до друку).

Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації::

26. Пивовар С.М., Рудик Ю.С., Лозик Т.В., Попович А.С. Вплив поліморфізму генів β_1 - та β_2 -адренорецепторів на перебіг серцевої недостатності. *Щорічні терапевтичні читання: лікувально-діагностичні технології сучасної терапії*. Матеріали наук.-практ. конф. з міжнародною участю. (м. Харків, 25-26 квітня 2013 р.). Харків; 2013:266. (Здобувач здійснив відбір тематичних хворих, статистичну обробку результатів та підготовку тез до друку).
27. Рудик Ю.С., Пивовар С.М., Удовиченко М.М. Аналіз п'ятирічної виживаності пацієнтів із серцевою недостатністю залежно від типу поліморфізму гена β_1 -адренорецепторів. XVII Національний конгрес України. *Український кардіологічний журнал*. 2016;3 (Матеріали XVII Національного конгресу України, Україна м. Київ, 21-23 вересня 2016):254. (Здобувач здійснив відбір тематичних хворих, статистичну обробку результатів та підготовку тез до друку).
28. Пивовар С.М. Поліморфізм с825t (rs5443) гена β_3 -субодиниці g-протеїну та перебіг серцевої недостатності. XVII Національний конгрес України. *Український кардіологічний журнал*. 2016;3(Матеріали XVII Національного конгресу України, Україна м.Київ, 21-23 вересня 2016):200. (Здобувач здійснив відбір тематичних хворих, статистичну обробку результатів та підготовку тез до друку).
29. Пивовар С.М. Синдром "низкого трийодтироніна" и его частота при сердечной недостаточности. *Щорічні терапевтичні читання. Профілактика неін-*

- фекційних захворювань - пріоритет сучасної науки та практики. Матеріали науково-практичної конференції за участю міжнародних спеціалістів. (м. Харків, 20 квітня 2018 р.). Харків; 2018:35. (Здобувач здійснив відбір тематичних хворих, статистичну обробку результатів та підготовку тез до друку).
30. Medentseva O., Rudyk I.S., Udovychenko M.M., Kravchenko I.G., Pivovarov S.N., Bolotskykh G.V., Lozyk T.V., Ovrakh T.G., Bondar T.N. M235T polymorphism of ATG: prognostic marker of cardiovascular events in diabetic patients with heart failure with preserved ejection fraction, a 2 year follow up. *European Heart Journal*. 2018;39(Supplement):1389-1390(Abstract). (Здобувач приймав участь у статистичній обробці результатів та підготовці тез до друку).
 31. Pivovarov S.M., Rudyk Yr.S., Lozyk T.V., Krotova O.B. The syndrome of "low T₃" and its frequency with a heart failure. XIX Національний конгрес України. *Український кардіологічний журнал*. 2018;Додаток 1(Матеріали XIX Національного конгресу України, м. Київ, 26-28 вересня 2018):173. (Здобувач здійснив відбір тематичних хворих, статистичну обробку результатів та підготовку тез до друку).
 32. Пивовар С.Н., Рудик Ю.С., Высоцкая Е.В., Страшенко А.Н. Модель развития фибрилляции предсердий при сердечной недостаточности. I Міжнародна науково-практична конференція «Інформаційні системи та технології в медицині» (ISM-2018). Збірник наукових праць. ХНУРЕ. - Харків.:«Друкарня Мадрид»;2018:231-233. (Здобувач здійснив відбір тематичних хворих, статистичну обробку результатів та підготовку тез до друку).
 33. Пивовар С.М., Рудик Ю.С. Синдром «низького трийодтироніну» при серцевій недостатності та його вплив на перебіг захворювання. *Досягнення та перспективи експериментальної і клінічної ендокринології (Вісімнадцяті Данилевські читання)*. Матеріали науково-практичної конференції (м. Харків, 28 лютого - 1 березня 2019 р.). Харків; 2019:101-102. (Здобувач здійснив відбір тематичних хворих, статистичну обробку результатів та підготовку тез до друку).

34. Пивовар С.М., Рудик Ю.С. Синдром низького трийодтироніну та застосування β -адреноблокаторів при серцевій недостатності. *Новітні тенденції в діагностиці та лікуванні внутрішніх хвороб*. Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю, присвяченої 100-річчю від дня народження академіка Л. Т. Малої. (м. Харків, 15-16 жовтня 2019 р.). м. Харків; 2019:170-171. (Здобувач здійснив відбір тематичних хворих, статистичну обробку результатів та підготовку тез до друку).
35. Пивовар С.М. Клінічні аспекти плинності серцевої недостатності у хворих з не-токсичним зобом. *Інформаційні системи та технології в медицині. ISM-2019*. Матеріали міжнародної науково-практичної конференції. (м. Харків, 28 - 29 листопада 2019 р.). Харків; 2019:151-152.
36. Pyvovar S., Rudyk I.S., Medentseva O.O., Galchinskaya V.Y., Chenchik T.A. Influence of low triiodothyronine syndrome on the course of heart failure in patients with a history of myocardial infarction. (HFA Discoveries 2020). *European Journal of Heart Failure*. 2020;22(Suppl. S1):55-56. Abstract: P372. doi:10.1002/ejhf.1963 (Здобувач здійснив відбір тематичних хворих, статистичну обробку результатів та підготовку тез до друку).

Наукові праці, які додатково відображають наукові результати дисертації:

37. Пивовар С.Н., Рудык Ю.С., Белецкая О.М. Кардиопротективные механизмы гормонов щитовидной железы. *Український терапевтичний журнал*. 2013;3:95-102. (Здобувачем проведено збір даних літератури, їх аналіз, написання статті).
38. Пивовар С.Н., Рудык Ю.С. Прикладное значение фармакогенетики в лечении больных с сердечной недостаточностью. *Український терапевтичний журнал*. 2013;1:84-92. (Здобувачем проведено збір даних літератури, їх аналіз, написання статті).
39. Патент на корисну модель 132922, Україна, МПК: А61В 8/02 (2006.1), G01N 33/48 (2006/01). Спосіб прогнозування перебігу серцевої недостатності з урахуванням виявлення синдрому «низького трийодтироніну /

- Пивовар С.М., Рудик Ю.С. (винахідники). Державна установа «Національний інститут терапії імені Л.Т.Малої НАМН України» (патентовласник). № u201900562; заявл. 21.01.2019; опубл. 11.03.2019, Бюл. № 5. *(Здобувачем особисто проведено патентно-інформаційний пошук, діагностичне дослідження, оформлено заявку).*
40. Патент на корисну модель 133653, Україна, МПК: G01N 33/48 (2006/01), A61B 8/02 (2006.01). Спосіб визначення синдрому «низького трийодтироніну» при серцевій недостатності та його вплив на перебіг захворювання / Пивовар С.М., Рудик Ю.С. (винахідники). Державна установа «Національний інститут терапії імені Л.Т.Малої НАМН України» (патентовласник). № u201901461; заявл. 14.02.2019; опубл. 10.04.2019, Бюл. № 7. *(Здобувачем особисто проведено патентно-інформаційний пошук, діагностичне дослідження, оформлено заявку).*
41. Патент на корисну модель 134129, Україна, МПК: G01N 33/50 (2006.01). Спосіб віддаленого прогнозування перебігу хронічної серцевої недостатності за допомогою генетичних маркерів / Пивовар С.М., Рудик Ю.С. (винахідники). Державна установа «Національний інститут терапії імені Л.Т.Малої НАМН України» (патентовласник). № u201901834; заявл. 25.02.2019; опубл. 25.04.2019, Бюл. № 8. *(Здобувачем особисто проведено патентно-інформаційний пошук, діагностичне дослідження, оформлено заявку).*