

Реверсивний трийодтиронін та серцева недостатність

Мета роботи — дослідити вплив високої концентрації реверсивного трийодтироніну (T_{3r}) на перебіг серцевої недостатності (СН).

Матеріали та методи. Обстежили 221 хворого на СН на тлі післяінфарктного кардіосклерозу. Визначали сироваткові рівні тиреотропного гормону (ТТГ), вільних трийодтироніну (T_3 (T_{3n})) та тироксину (T_4 (T_{4n})), T_{3r} , проводили ехокардіоскопію, вивчали перебіг СН.

Результати та обговорення. Хворих на СН було розділено на дві групи за наступним критерієм: до першої групи увійшли 175 (79,19%) пацієнтів, що мали нормальний сироватковий рівень T_{3r} (< 350 пг/мл). До другої групи увійшли 46 (20,81%) хворих, що мали підвищений рівень $T_{3r} \geq 350$ пг/мл. У хворих на СН з високим рівнем T_{3r} II функціональний клас (ФК) за NYHA зустрічався на 30% частіше порівняно з пацієнтами з нормальним рівнем гормону ($\chi^2 = 7,711$; $p = 0,021$); не зустрічався нетоксичний зоб (0 проти 8,0%, при $\chi^2 = 3,953$; $p = 0,047$). Пацієнти з високим рівнем T_{3r} мали підвищення гранулоцитів (на 5,3%, $p = 0,043$), зменшення відносного вмісту моноцитів (на 7,14%; $p = 0,003$), а також підвищений вміст ТТГ (на 35,0%; $p = 0,001$) з конкордантним підвищенням T_{4n} (на 17,0%; $p = 0,002$) та T_{3n} (на 11,7%; $p = 0,041$). Хворі в цій групі мають меншу фракцію викиду лівого шлуночка (на 5,26%; $p = 0,037$), товщину міжшлуночкової перетинки (2,5%, $p = 0,007$), збільшення розміру лівого (на 2,22%; $p = 0,007$) та правого (на 1,86%; $p = 0,003$) передсердь порівняно до даних величин у пацієнтів з нормальним рівнем T_{3r} . Сироватковий рівень T_{3r} має позитивну кореляційну залежність з наявністю фібриляції передсердь ($r = 0,176$; $p = 0,028$), відносним вмістом гранулоцитів крові ($r = 0,363$; $p < 0,001$); від'ємну з товщиною міжшлуночкової перетинки в діастолу ($r = -0,169$; $p = 0,048$), відносним вмістом моноцитів у крові ($r = -0,204$; $p = 0,018$). До моделі підвищеного рівня T_{3r} при СН увійшли: ФК СН ($\alpha = 0,160$; $p = 0,008$), рівень вільного T_3 ($\alpha = 0,095$; $p = 0,009$); вік, у якому розвинувся перший інфаркт міокарда ($\alpha = 0,012$; $p = 0,026$).

Висновки. Підвищений рівень T_{3r} мають 20,8% хворих на СН під час госпіталізації. У хворих з підвищеним рівнем T_{3r} спостерігається достовірне підвищення гранулоцитів (на 5,3%), зменшення відносного вмісту моноцитів (на 7,1%), підвищений вміст ТТГ (на 35,0%) з конкордантним підвищенням T_{4n} (на 17,0%) та T_{3n} (на 11,7%); зменшення фракції викиду лівого шлуночка (на 5,26%), збільшення розміру лівого (на 2,22%) та правого (на 1,86%) передсердь. Сироватковий рівень T_{3r} має позитивну залежність з наявністю фібриляції передсердь ($r = 0,176$; $p = 0,028$), відносним вмістом гранулоцитів крові ($r = 0,363$; $p < 0,001$); від'ємну з товщиною міжшлуночкової перетинки в діастолу ($r = -0,169$; $p = 0,048$), відносним вмістом моноцитів у крові ($r = -0,204$; $p = 0,018$). У регресійну модель підвищеного рівня T_{3r} у хворих на СН увійшли: ФК СН ($\alpha = 0,160$; $p = 0,008$), рівень вільного T_3 ($\alpha = 0,095$; $p = 0,009$); вік, у якому розвинувся перший інфаркт міокарда ($\alpha = 0,012$; $p = 0,026$).

Ключові слова:

серцева недостатність, реверсивний трийодтиронін, перебіг захворювання, трийодтиронін, тироксин.

Розуміння патофізіологічних механізмів, що детермінують перебіг серцевої недостатності (СН), допомагає в оптимізації існуючих схем лікування [1]. Гормони щитоподібної залози (ГЩЗ) відіграють важливу роль в гомеостазі серцево-судинної системи (ССС) [3]. Секреція ГЩЗ контролюється гіпофізарним тиреотропним гормоном



С.М. Пивовар,
Ю.С. Рудик,
О.Б. Кротова

ДУ «Національний інститут терапії імені Л.Т. Малої НАМН України», Харків

КОНТАКТНА ІНФОРМАЦІЯ

Пивовар Сергій Миколайович
к. мед. н., ст. наук. співр.
відділу клінічної фармакології
та фармакогенетики неінфекційних
захворювань

61039, м. Харків, просп. Л. Малої, 2А
E-mail: sn_p@ukr.net

Стаття надійшла до редакції
12 березня 2019 р.

(ТТГ), що, у свою чергу, стимулюється гіпоталамічним тиреотропін-релізінговим гормоном (ТРГ) та пригнічується, за принципом негативного зворотного зв'язку, сироватковими рівнями тиреоїдних гормонів. Щитоподібна залоза (ЩЗ) виділяє кілька гормонів, включаючи тироксин (T_4), трийодтиронін (T_3) та реверсивний трийодтиронін (T_{3r}). Тироксин виробляється виключно у ЩЗ, у той час як T_3 (біологічно більш активний гормон) утворюється не лише у ЩЗ (не більше 20 % від загального рівня), а й інших тканинах шляхом ферментативного видалення йоду з молекули T_4 дейодиназами, що існують у кількох формах. Дейодиназа типу I (D_1), яка переважно міститься в печінці та нирках, відповідає за синтез 80 % T_3 . Дейодиназа II типу (D_2) розташована насамперед у мозку та м'язах, включаючи серце людини, регулює тканинну концентрацію T_3 . Дейодиназа III типу (D_3) перетворює T_4 на реверсивний у неактивний T_{3r} , що зменшує сироватковий рівень T_3 [5]. Згідно з дослідженням [14], при інфаркті міокарда (ІМ) в серцевому м'язі відбувається зниження активності D_3 , що спричиняє зниження сироваткового рівня T_3 та зростання T_{3r} . T_3 проникає крізь мембрани в клітину та відповідає за більшість геномних та негеномних ефектів. У пацієнтів з нетиреоїдними захворюваннями основним механізмом підтримання низької концентрації T_3 в сироватці крові є знижена активність D_1 в печінці. Причиною порушення експресії печінкової D_1 є підвищена концентрація цитокінів, зокрема інтерлейкіну-6 та фактора некрозу пухлини- α [8]. Зниження рівня T_3 , пов'язане з порушенням активності дейодиназ, при нормальних концентраціях T_4 та ТТГ виділяється в стан під назвою синдром «низького трийодтироніну» (СНТ₃) (синдром «Low T_3 », синдром «периферичного дистироїдизму») [10]. Даний синдром згідно з дослідженнями S. Danzi та співавт. (2014) є незалежним прогностичним предиктором при СН [7]. Стосовно критеріїв визначення СНТ₃ у дослідників не має єдиної думки. В одних дослідженнях [8, 10, 14, 15, 18] за міру приймається нижня межа норми T_{3b} , що коливається в межах 2,5–4,0 пмоль/л, при нормальних рівнях T_{4b} та ТТГ, у той час як у статті італійських дослідників [9] поряд з вищеописаними параметрами вводиться додатковий — підвищений рівень T_{3r} .

Раніше ми здійснили спробу виділити групу хворих, котрі мали СНТ₃ (за критерієм $T_{3b} < 2$ пмоль/л, при нормальних рівнях T_{4b} та ТТГ) в поєднанні з високим рівнем T_{3r} . Але до неї увійшла така кількість пацієнтів із СН, що є недостатньою для статистичного аналізу [2]. У по-

дальшому пацієнти із СН на тлі післяінфарктного кардіосклерозу були розподілені на підгрупи з високою та нормальною концентрацією T_{3r} на момент госпіталізації.

Мета роботи — дослідити вплив підвищеної концентрації T_{3r} на перебіг СН.

Матеріали та методи

До дослідження включено 221 хворого на СН (56 жінок та 165 чоловіків) європеїдної раси. Критеріями включення були: підписання інформованої згоди, перенесений ІМ на тлі ішемічної хвороби серця (ІХС). Діагностування СН та лікування хворих проводили згідно з Рекомендаціями Європейського товариства кардіологів [13]. На момент госпіталізації хворим проведено стандартизовану оцінку, в тому числі детальне вивчення історії хвороби (супутні захворювання та ліки), фізикальний огляд, оцінку параметрів клінічного та біохімічного аналізів крові, електрокардіограму (12 відведень).

За допомогою доплер-ехокардіоскопічного дослідження (із застосуванням ультразвукової діагностичної системи VIVID-3, General Electric, США) визначали параметри внутрішньосерцевої гемодинаміки: кінцево-діастолічний та кінцево-систолічний розміри (КДР та КСР відповідно) лівого шлуночка (ЛШ), товщину міжшлуночкової перетинки (МШП) та задньої стінки ЛШ (ЗСЛШ), діаметр лівого передсердя (ЛП), правого шлуночка (ППШ) та інші параметри. Розраховано величини кінцево-діастолічного (КДО) та кінцево-систолічного (КСО) об'ємів ЛШ, фракцію викиду ЛШ (ФВ ЛШ), індекс ЛП (ІЛП), індекс маси міокарда ЛШ (ІММ ЛШ) та масу міокарда ЛШ (ММ ЛШ) [12].

Сироваткові рівні гормонів ЩЗ (ТТГ, вільного T_3 (T_{3b}) та вільного T_4 (T_{4b})) визначали за допомогою наборів реактивів «ТТГ-ІФА», «св T_4 -ІФА» та «св T_3 -ІФА» («Хема», Україна), T_{3r} — реактиву ELISA kit (Elabscience®, Китай).

Протягом дворічного періоду спостереження у кожного пацієнта оцінювали перебіг СН, враховували розвиток пароксизмів фібриляції передсердь та частоту госпіталізацій з приводу декомпенсації захворювання.

За допомогою критерію Шапіро—Уїлка встановлено, що для більшості оцінюваних параметрів закон нормального розподілу не може бути застосований. У зв'язку з цим, перевірку гіпотези про рівність величин проводили за допомогою непараметричних критеріїв Манна—Уїтні та Мозеса для незалежних вибірок. Дані представлені у вигляді середнього та меж 95 % довірчого інтервалу. Для визначення зв'язку між показниками проводили кореляційний аналіз. Оцінку

різниці серед частот ознак у групах — за критерієм χ^2 Пірсона (з поправкою Єйтса при числі ознак менше 10). Різницю між значеннями вважали статистично достовірною при рівні критерію значущості $p < 0,05$. За допомогою автоматичного регресійного аналізу була побудована модель підвищеного рівня T_{3r} у хворих на СН. Метод ґрунтується на автоматичному покроковому включенні предикторів, за допомогою ранжування ознак відповідно до їхнього внеску в модель. Розрахунки проводили за допомогою статистичного пакета IBM® SPSS® Statistics, 20.0.

Результати та обговорення

Хворих на СН було розподілено на дві групи за наступним критерієм: до першої групи увійшли 175 (79,19%) пацієнтів, що мали нормальний сироватковий рівень T_{3r} (< 350 пг/мл) (межі норми). До другої групи увійшли 46 (20,81%) хворих, що мали підвищений рівень даного гормону (≥ 350 пг/мл) (табл. 1). Пацієнти даної групи не відрізнялися від хворих з нормальною концентрацією T_{3r} за віком, статтю, даними анамнезу, основними фізикальними та антропометричними параметрами.

Аналіз частот виникнення ознак у групах (за критерієм χ^2) продемонстрував, що у хворих на СН з високим рівнем T_{3r} ПФК за НУНА зустрічався на 30% частіше порівняно з частотою даного ПФК у пацієнтів з нормальним рівнем гормону ($\chi^2 = 7,711$; $p = 0,021$); не зустрічався нетоксичний зоб (0 проти 8,0%, при $\chi^2 = 3,953$; $p = 0,047$) (див. табл. 1). Групи не відрізнялися за частотою повторної госпіталізації упродовж 2 років спостереження ($\chi^2 = 0,736$; $p = 0,391$).

Виявлено, що пацієнти з високим рівнем T_{3r} мають тенденцію до зниження кількості еритроцитів (на 2,4%; $p = 0,055$) крові, достовірне підвищення гранулоцитів (на 5,3%; $p = 0,043$), зменшення відносного вмісту моноцитів (на 7,14%; $p = 0,003$). Виявлено також підвищений вміст ТТГ (на 35,0%; $p = 0,001$) з конкордантним підвищенням $T_{4в}$ (на 17,0%; $p = 0,002$) та $T_{3в}$ (на 11,7%; $p = 0,041$) у хворих з високою концентрацією T_{3r} .

При аналізі даних ехокардіоскопії виявлено, що хворі з підвищеною концентрацією T_{3r} мають меншу фракцію викиду лівого шлуночка (на 5,26%; $p = 0,037$), тоншу міжшлуночкову перегородку (2,5%; $p = 0,007$), збільшення розміру лівого (на 2,22%; $p = 0,007$) та правого (на 1,86%; $p = 0,003$) передсердь порівняно з даними величинами у пацієнтів з нормальним рівнем T_{3r} .

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 ($r = 0,363$; $p < 0,001$); від'ємну з товщиною МШП у діастолу ($r = -0,169$; $p = 0,048$), з відносним вмістом моноцитів у крові ($r = -0,204$; $p = 0,018$).

Водночас, сироваткова концентрація вільного T_3 має негативну кореляційну залежність з кількістю лімфоцитів крові ($r = -0,209$; $p = 0,015$), ПФК стенокардії напруги ($r = -0,259$; $p = 0,001$), наявністю коронарної інтервенції в анамнезі ($r = -0,283$; $p = 0,0001$), ймовірністю повторної госпіталізації протягом 2 років ($r = -0,262$; $p = 0,001$); позитивну — з рівнем креатиніну крові ($r = 0,181$; $p = 0,040$).

За допомогою автоматичного регресійного аналізу побудована модель підвищеного рівня T_{3r} у хворих на СН. Підсумком став відбір семи параметрів, що в сукупності описують даний стан (табл. 2).

До моделі увійшли: ПФК СН ($\alpha = 0,160$; $p = 0,008$), рівень $T_{3в}$ ($\alpha = 0,095$; $p = 0,009$); вік, у якому розвинувся перший ІМ ($\alpha = 0,012$; $p = 0,026$). До моделі також було включено рівень еритроцитів крові ($\alpha = -0,094$; $p = 0,058$), ТТГ ($\alpha = 0,036$; $p = 0,061$), КСР ЛШ ($\alpha = 0,089$; $p = 0,079$) та вік хворих ($\alpha = -0,008$; $p = 0,128$) (див. табл. 2). Але слід зазначити, що критерій достовірності (p) входження даних параметрів був $> 0,05$ при одночасній достовірності моделі ($F = 4,687$; $p < 0,0001$).

Вплив тиреоїдних гормонів на функціонування ССС відомий протягом багатьох років. Трийодтиронін має позитивну інотропну та хронотропну дію щодо міокарда, регулюючи транскрипцію міоцитспецифічних генів [14]. Трийодтиронін безпосередньо впливає на гладкі м'язи судин, сприяючи дилатації артерійол та зниженню периферичної судинної резистентності. Оптимальні концентрації ГЩЗ необхідні для нормального функціонування ССС; їх надлишок або дефіцит чинять дезінтегруючу дію. Зниження сироваткової концентрації T_3 та паралельне підвищення T_{3r} є загальним результатом багатьох захворювань, наприклад травм, голодування та післяопераційного стану. Ці зміни функції осі «гіпоталамус — гіпофіз — щитоподібна залоза», взяті разом, називаються синдромом «низького трийодтироніну». У стані голодування цей перехід від утворення метаболічно-активного гормону T_3 до синтезу метаболічно-неактивного зворотного (реверсивного) T_{3r} має компенсаторну роль. Проте, при хронічних захворюваннях, таких як СН, депресія, онкопатологія, низька концентрація T_3 та високий рівень T_{3r} можуть спричинити негативні наслідки [4]. Зниження сироваткової концентрації T_3 у хворих з тяжкими нетиреоїдними захворюваннями пов'язане з високою ймовірністю смерті,

Таблиця 1. Порівняльна характеристика хворих на СН з різними рівнями $T_{3\gamma}$

Показник	Групи хворих на СН (n = 221)		p
	$T_{3\gamma} < 350$ n = 175 (79,19 %)	$T_{3\gamma} \geq 350$ n = 46 (20,81 %)	
Вік, роки	60,25 (58,69—61,81)	61,54 (58,21—64,88)	> 0,05
Стать, жінки (%)	44 (25,1)	12 (26,1)	$\chi^2 = 0,017$; p = 0,896
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
СН, ФК за NYHA (%):			
I	9 (5,1)	0	$\chi^2 = 7,711$; p = 0,021
II	117 (66,9)	40 (87,0)	
III	49 (28)	6 (13,0)	
Цукровий діабет 2 типу (%)	33 (18,9)	6 (13,0)	$\chi^2 = 0,847$; p = 0,357
Нетоксичний зоб (%)	14 (8,0)	0	$\chi^2 = 3,953$; p = 0,047
Коронарна інтервенція (%)	14 (8,0)	3 (6,5)	$\chi^2 = 0,112$; p = 0,738
Фібриляція передсердь (%)	19 (10,9)	3 (6,5)	$\chi^2 = 0,764$; p = 0,382
Вік розвитку ІМ, роки	52,03 (50,54—53,52)	54,91 (51,46—58,37)	> 0,05
CAT, 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, хв ⁻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*
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 холестерин, 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*
$T_{3\gamma}$, пг/мл	230,95 (217,39—244,51)	459,65 (363,97 – 555,33)	0,0001
$T_{4\gamma}$, пмоль/л	12,22 (11,57—12,88)	14,3 (11,71—16,89)	0,002*
$T_{3\beta}$, пмоль/л	2,98 (2,8—3,15)	3,33 (3,15—3,52)	0,041
$T_{3\beta}/T_{4\gamma}$	0,27 (0,25—0,29)	0,41 (0,16—0,65)	> 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)	0,007*
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*
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
ЛП, см	4,05 (3,98—4,12)	4,14 (3,95—4,33)	0,007*
ІЛП, см/м ²	1,41 (1,38—1,43)	1,43 (1,36—1,49)	> 0,05
ПШ, 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*
Повторна госпіталізація (%)	32 (18,3)	11 (23,9)	$\chi^2 = 0,736$; p = 0,391

Примітка. ФК — функціональний клас; CAT — систолічний артеріальний тиск; ДАТ — діастолічний артеріальний тиск; ХС — холестерин; * — достовірність за методом Мозеса для незалежних вибірок.

тоді як компенсація основного захворювання зазвичай супроводжується нормалізацією рівня гормонів [6].

Після ІМ, кардіохірургічних інтервенцій та при зупинці серця, а також у хворих на СН знижується концентрація T_3 в сироватці крові. Це по-

Таблиця 2. Параметри автоматичної регресійної моделі підвищеного рівня T_3 у хворих на СН

Параметри	α	95% довірчий інтервал для α		F	p
		Нижній	Верхній		
ФК СН по NYHA	0,160	0,042	0,278	7,107	0,008
$T_{3в}$	0,095	0,024	0,167	6,864	0,009
Вік, в якому розвинувся ІМ	0,012	0,001	0,023	5,026	0,026
Еритроцити крові	-0,094	-0,192	0,003	3,629	0,058
ТТГ	0,036	-0,002	0,073	3,556	0,061
КСР ЛШ	0,089	-0,010	0,188	3,115	0,079
Вік	-0,008	-0,019	0,002	2,339	0,128

Статистична характеристика моделі: $F = 4,687$; $p < 0,0001$; $C = 4,862$

Примітка. ФК — функціональний клас; ІМ — інфаркт міокарда; ТТГ — тиреотропний гормон; КСР ЛШ — кінцево-сistolічний розмір лівого шлуночка.

в'язано зі зниженням функції ССС та погіршенням результатів серцево-судинних захворювань або операцій [7]. Оскільки концентрація T_3 зменшується, знижується толерантність до фізичного навантаження (зростає ФК СН за NYHA). Проте, навіть пацієнти з І ФК СН та в стадії компенсації мають деякі ранні прояви синдрому «низького T_3 » [17]. У пацієнтів із СН даний синдром асоціюється з поганою функцією ЛШ, тахіаритмією та підвищенням смертності [14].

Нам не вдалося виявити дискордантної динаміки концентрацій вільного та реверсивного трийодтиронінів. Імовірно, це пов'язано з тим, що зразки крові було взято у хворих у фазі декомпенсації СН, коли рівень вільного трийодтироніну ще не встиг знизитися.

Висновки

1. Підвищений рівень реверсивного трийодтироніну мають 20,8 % хворих на СН під час госпіталізації.

2. У хворих з підвищеним рівнем реверсивного трийодтироніну спостерігається достовірне підвищення гранулоцитів (на 5,3 %), зменшення відносного вмісту моноцитів (на 7,1 %), підвищений вміст ТТГ (на 35,0 %) з конкордантним підвищенням $T_{4в}$ (на 17,0 %) та $T_{3в}$ (на 11,7 %); зменшення фракції викиду лівого шлуночка

(на 5,26 %), збільшення розміру лівого (на 2,22 %) та правого (на 1,86 %) передсердь.

3. Сироватковий рівень реверсивного трийодтироніну має позитивну залежність з наявністю фібриляції передсердь ($r = 0,176$; $p = 0,028$), відносним вмістом гранулоцитів крові ($r = 0,363$; $p < 0,001$); від'ємну з товщиною МШП в діастолу ($r = -0,169$; $p = 0,048$), відносним вмістом моноцитів у крові ($r = -0,204$; $p = 0,018$).

4. Наступні параметри описують регресійну модель підвищеного рівня реверсивного трийодтироніну у хворих на СН: ФК СН ($\alpha = 0,160$; $p = 0,008$), вміст вільного T_3 ($\alpha = 0,095$; $p = 0,009$); вік, у якому розвинувся перший ІМ ($\alpha = 0,012$; $p = 0,026$). До моделі було включено: рівень еритроцитів крові ($\alpha = -0,094$; $p = 0,058$), ТТГ ($\alpha = 0,036$; $p = 0,061$), КСР ЛШ ($\alpha = 0,089$; $p = 0,079$) та вік хворих ($\alpha = -0,008$; $p = 0,128$). Модель достовірна ($F = 4,687$; $p < 0,0001$).

Перспективи подальших досліджень. Оскільки наше дослідження обмежене невеликою кількістю хворих та малим періодом спостереження, це зменшує вагу статистичних даних. Результати подальших досліджень, ймовірно, дозволять більш точно стратифікувати групи пацієнтів з несприятливим перебігом СН та оптимізувати індивідуальну терапевтичну/інтервенційну програму.

Конфлікт інтересів немає.

Участь авторів: концепція та дизайн дослідження, збір, аналіз та інтерпретація даних, написання статті — С.М. Пивовар; редагування та остаточне затвердження рукопису — Ю.С. Рудик; редагування — О.Б. Кротова.

Список літератури

1. Воронков Л.Г., Ільницька М.Р., Бабич П.М. Прогноз пацієнтів із хронічною серцевою недостатністю та систолічною дисфункцією лівого шлуночка залежно від даних неінвазивних методів обстеження // Укр. тер. журн.— 2015.— № 1.— С. 24—31.
2. Рудик Ю.С., Пивовар С.М., Лозик Т.В. та ін. Особливості визначення синдрому «низького трийодтироніну» при серцевій недостатності та його вплив на перебіг захворювання // Запорізький мед. журн.— 2018. in press.
3. Рудик Ю.С., Пивовар С.Н., Белецкая О.М. Кардиопротектив-
- ные механизмы гормонов щитовидной железы // Укр. тер. журн.— 2013.— № 3.— С. 95—102.
4. Ascheim D.D., Hryniewicz K. Thyroid hormone metabolism in patients with congestive heart failure: the low triiodothyronine state // Thyroid.— 2002.— Vol. 12.— P. 511—515. doi.org/10.1089/105072502760143908.
5. Bianco A.C., Larsen P.R. Intracellular pathways of iodothyronine metabolism // Braverman L.E., Utiger R.D. (eds) Werner and Ingbar's. The Thyroid: a fundamental and clinical text.— Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, 2005.— P. 109—134.
6. Cantisani M.C., Parascandolo A., Perala M. et al. A loss of function

- genetic screening identifies novel mediators of thyroid cancer cell viability // *Oncotarget*.—2016.— Vol. 7.— P. 28510—28522. doi.org/10.18632/oncotarget.8577.
7. Danzi S., Klein I. Thyroid disease and the cardiovascular system // *Endocrinol. Metab. Clin. North Am.*— 2014.— Vol. 43.— P. 517—528. doi:10.1089/105072502760143836.
 8. Gerdes A.M., Ojamaa K. Thyroid hormone and cardioprotection // *Compr. Physiol.*— 2016.— Vol. 6.— P. 1199—1219. doi:10.1002/cphy.c150012.
 9. Iervasi G., Nicolini G. Thyroid hormone and cardiovascular system: from basic concepts to clinical application // *Intern. Emerg. Med.*— 2013.— Vol. 8(1).— P. 71—74. doi: 10.1007/s11739-013-0911-4.
 10. Iervasi G., Pingitore A., Landi P. et al. Low-T3 Syndrome A Strong Prognostic Predictor of Death in Patients With Heart Disease // *Circulat.*— 2003.— Vol. 107.— P. 708—713. doi.org/ 10.1161/01.cir.0000048124.64204.3f.
 11. Jinliang Liu, Xuejie Wu, Fang Lu et al. Low T3 syndrome is a strong predictor of poor outcomes in patients with community-acquired pneumonia // *Sci. Rep.*— 2016.— Vol. 6.— P. 22271. doi: 10.1038/srep22271.
 12. Lang R.M., Bierig M., Devereux R.B. et al. Рекомендации по количественной оценке структуры и функции камер сердца // *Рос. кардиол. журн.*— 2012.— N 4 (96).— P. 1—28.
 13. Ponikowski P., Voors A.A., Anker S.D. et al. 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 // *Eur. Heart J.*— 2016.— Vol. 8.— P. 123 doi:10.1093/eurheartj/ehw128.
 14. Portman M.A. Thyroid hormone regulation of heart metabolism // *Thyroid.*— 2008.— Vol. 18.— P. 217—225. doi.org/10.1089/thy.2007.0257.
 15. Rothberger G.D., Gadhvi S., Michelakis N. et al. Usefulness of Serum Triiodothyronine (T3) to Predict Outcomes in Patients Hospitalized With Acute Heart Failure // *Am. J. Cardiol.*— 2017.— Vol. 119 (4).— P. 599—603. doi: 10.1016/j.amjcard.2017.04.016.
 16. Rui Gao, Jin-Hua Liang, Li Wang et al. Low T3 syndrome is a strong prognostic predictor in diffuse large B cell lymphoma // *Br. J. Haematol.*— 2017.— Vol. 177.— P. 95—105. doi.org/10.1111/bjh.14528.
 17. Shanoudy H., Soliman A., Moe S. Early manifestations of «sick euthyroid» syndrome in patients with compensated chronic heart failure // *J. Card. Fail.*— 2001.— Vol. 7.— P. 146—152. https://doi.org/10.1054/jcaf.2001.24665.
 18. Tomohiro Hayashi, Takuya Hasegawa, Hideaki Kanzaki et al. Subclinical hypothyroidism is an independent predictor of adverse cardiovascular outcomes in patients with acute decompensated heart failure // *ESC Heart Fail.*— 2016.— Vol. 3 (3).— P. 168—176. doi: 10.1002/ehf2.12084.

С.Н. Пивовар, Ю.С. Рудик, О.Б. Кротова

ГУ «Национальный институт терапии имени Л.Т. Малой НАМН Украины», Харьков

Реверсивный трийодтиронин и сердечная недостаточность

Цель работы — исследовать влияние высокой концентрации реверсивного трийодтиронина (T_{3r}) на течение сердечной недостаточности (СН).

Материалы и методы. Обследованы 221 больной с СН на фоне постинфарктного кардиосклероза. Определяли сывороточные уровни тиреотропного гормона (ТТГ), свободных трийодтиронина (T_3 ($T_{3св}$)) и тироксина (T_4 ($T_{4св}$)), T_{3r} , проводили эхокардиоскопию, изучали течение СН.

Результаты и обсуждение. Больные с СН были распределены на две группы по следующему критерию: в первую группу вошли 175 (79,19%) пациентов, имевших нормальный сывороточный уровень T_{3r} (< 350 пг/мл). Во вторую группу вошли 46 (20,81%) больных, имевших повышенный уровень данного гормона ≥ 350 пг/мл. У больных с СН с высоким уровнем T_{3r} II функционального класса (ФК) по NYHA встречался на 30% чаще по сравнению с пациентами с нормальным уровнем гормона ($\chi^2 = 7,711$; $p = 0,021$); не встречался нетоксический зоб (0 против 8,0%, при $\chi^2 = 3,953$; $p = 0,047$). Пациенты с высоким уровнем T_{3r} имеют повышенное относительное содержание гранулоцитов крови (на 5,3%; $p = 0,043$), сниженное относительное содержание моноцитов (на 7,14%; $p = 0,003$), а также повышенный уровень ТТГ (на 35,0%; $p = 0,001$) с конкордантным повышением $T_{4св}$ (на 17,0%; $p = 0,002$) и $T_{3св}$ (на 11,7%; $p = 0,041$). Больные в этой группе имеют меньшую фракцию выброса левого желудочка (на 5,26%; $p = 0,037$), более тонкую межжелудочковую перегородку (2,5%; $p = 0,007$), больший размер левого (на 2,22%; $p = 0,007$) и правого (на 1,86%; $p = 0,003$) предсердий по сравнению с данными величинами у пациентов с нормальным уровнем T_{3r} . Сывороточный уровень T_{3r} имеет положительную зависимость с наличием фибрилляции предсердий ($r = 0,176$; $p = 0,028$), относительным содержанием гранулоцитов крови ($r = 0,363$; $p < 0,001$); отрицательную с толщиной межжелудочковой перегородки в диастолу ($r = -0,169$; $p = 0,048$), относительным содержанием моноцитов в крови ($r = -0,204$; $p = 0,018$). В модель повышенного уровня T_{3r} при СН вошли ФК СН ($\alpha = 0,160$; $p = 0,008$), уровень свободного T_3 ($\alpha = 0,095$; $p = 0,009$); возраст, в котором развился первый инфаркт миокарда ($\alpha = 0,012$; $p = 0,026$).

Выводы. Повышенный уровень T_{3r} имеют 20,8% больных с СН при госпитализации. У больных с повышенным уровнем T_{3r} наблюдается достоверное повышение гранулоцитов (на 5,3%), уменьшение относительного содержания моноцитов (на 7,1%), повышенный уровень ТТГ (на 35,0%) с конкордантным повышением $T_{4св}$ (на 17,0%) и $T_{3св}$ (на 11,7%); меньшая фракция выброса левого желудочка (на 5,26%), большие размеры левого (на 2,22%) и правого (на 1,86%) предсердий. Сывороточный уровень T_{3r} имеет положительную зависимость с наличием фибрилляции предсердий ($r = 0,176$; $p = 0,028$), относительным содержанием гранулоцитов крови ($r = 0,363$; $p < 0,001$); отрицательную с толщиной межжелудочковой перегородки в диастолу ($r = -0,169$; $p = 0,048$), относительным содержанием моноцитов в крови ($r = -0,204$; $p = 0,018$). В регрессионную модель высокого уровня T_{3r} у больных с СН вошли: ФК СН ($\alpha = 0,160$; $p = 0,008$), уровень $T_{3св}$ ($\alpha = 0,095$; $p = 0,009$); возраст, в котором развился первый инфаркт миокарда ($\alpha = 0,012$; $p = 0,026$).

Ключевые слова: сердечная недостаточность, реверсивный трийодтиронин, течение заболевания, трийодтиронин, тироксин.

S.M. Pyvovar, Yu.S. Rudyk, O.B. Krotova

SI «National Institute of Therapy named after L.T. Mala of the NAMS of Ukraine», Kharkiv

The reverse triiodothyronine and heart failure

Objective — to investigate the effects of high levels of reversible triiodothyronine (T_{3r}) on the course of heart failure (HF).

Materials and methods. The examinations involved 221 patients with HF against the background of postinfarction cardiosclerosis. The investigations included determinations of the serum levels of thyroid stimulating hormone (TSH), free (T_3 (T_{3fr})) and thyroxine (T_4 (T_{4fr})), reversible T_3 (T_{3r}), echocardiography and study of the HF course.

Results and discussions. The HF patients were divided into 2 groups according to the following criterion: the first group included 175 (79.19 %) patients with normal serum T_{3r} (< 350 pg/ml). The second group included 46 (20.81 %) patients with a high level of this hormone ≥ 350 pg/ml. In patients with HF and with a high level of T_{3r} II functional class (FC) by NYHA HF was 30 % more often compared to frequency in patients with normal level of the hormone ($\chi^2 = 7.711$, $p = 0.021$); nontoxic goiter (0 vs. 8.0 %, at $\chi^2 = 3.953$, $p = 0.047$). These patients had an increased level of granulocytes (5.3 %, $p = 0.043$), decreased relative levels of monocytes (7.14 %, $p = 0.003$); increased content of TSH (35.0 %, $p = 0.001$) was also found, with a concordant increase in T_{4fr} (17.0 %, $p = 0.002$) and T_{3fr} (11.7 %, $p = 0.041$). These patients also had a lower left ventricular ejection fraction (5.26 %, $p = 0.037$), a thinner interventricular sept (2.5 %, $p = 0.007$), increased left (2.22 %, $p = 0.007$) and right (at 1.86 %, $p = 0.003$) atrium size, compared to those values in patients with normal levels of reversible triiodothyronine. The serum T_{3r} level had a positive relationship with the presence of atrial fibrillation ($r = 0.176$, $p = 0.028$), with a relative granulocytes' levels ($r = 0.363$, $p < 0.001$); negative with thickness of the interventricular sept in diastole ($r = -0.169$, $p = 0.048$), with relative monocyte levels in blood ($r = -0.204$, $p = 0.018$). The model of high T_{3r} level for HF included: FC HF ($\alpha = 0.160$, $p = 0.008$), free T_3 level ($\alpha = 0.095$, $p = 0.009$), age of the first MI development ($\alpha = 0.012$, $p = 0.026$).

Conclusions. The increased T_{3r} level was revealed in 20.8 % of HF patients with at hospitalization. The patients with increased T_{3r} level had significantly increased granulocytes (by 5.3 %), decreased relative monocytes' levels (by 7.1 %), increased TSH levels (by 35.0 %) with concordant increasing of T_{4fr} (on 17.0 %) and T_{3fr} (by 11.7 %). Besides, they demonstrated smaller ejection fraction of the left ventricle (5.26 %), decreased size of the left (2.22 %) and right (1.86 %) atriums. The serum T_{3r} level had a positive correlation with the presence of atrial fibrillation ($r = 0.176$, $p = 0.028$) and relative granulocytes' levels ($r = 0.363$, $p < 0.001$); negative correlation with the thickness of the interventricular sept in diastole ($r = -0.169$, $p = 0.048$), and with the relative blood monocytes' levels ($r = -0.204$, $p = 0.018$). The regressive model of the high T_{3r} levels included the following parameters: HF FC ($\alpha = 0.160$, $p = 0.008$), T_{3r} level ($\alpha = 0.095$, $p = 0.009$), and age of the first myocardial infarction ($\alpha = 0.012$, $p = 0.026$).

Key words: heart failure, reversible triiodothyronine, course of disease, triiodothyronine, thyroxine.