

Особливості визначення синдрому «низького трийодтироніну» при серцевій недостатності та його вплив на перебіг захворювання

С. М. Пивовар*^{A-D}, Ю. С. Рудик^{E,F}, Т. В. Лозик^E, В. Ю. Гальчінська^{C, E}, Т. О. Ченчик^C

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

A – концепція та дизайн дослідження; B – збір даних; C – аналіз та інтерпретація даних; D – написання статті; E – редагування статті; F – остаточне затвердження статті

Серцева недостатність (СН) – актуальна проблема кардіології. Синдром «низького трийодтироніну» (СНТ) спостерігають при СН. Немає єдиної думки щодо критеріїв визначення СНТ.

Мета роботи – дослідити особливості визначення СНТ при СН і його зв'язок із перебігом захворювання.

Матеріали та методи. У дослідження залучили 157 хворих на СН на тлі післяінфарктного кардіосклерозу. На першому етапі дослідження хворих поділили на 2 когорти: I – 122 пацієнти з нормальними рівнями вільних T_3 (T_{3c}), T_4 (T_{4c}) і тиреотропного гормона (ТТГ); II – 35 хворих із СНТ ($T_{3c} \leq 2,5$ пмоль/л при нормальних рівнях T_{4c} та ТТГ). На другому етапі в I групу включили 129 хворих без СНТ; II – 28 пацієнтів із СНТ (при $T_{3c} \leq 2,07$ пмоль/л). Визначили рівні ТТГ, T_{3c} і T_{4c} реверсивного T_3 (T_{3r}). Виконали ехокардіоскопію. Вивчили перебіг СН протягом 2 років.

Результати. Частота СНТ (при $T_{3c} < 2,5$ пмоль/л) серед хворих на СН становить 22,3 %. Ризик повторної госпіталізації хворих із приводу декомпенсації, за ROC-аналізом, зростає при перетині точки розподілу $T_{3c} \leq 2,07$ пмоль/л ($p = 0,0017$). При $T_{3c} \leq 2,07$ пмоль/л поширення СНТ становить 17,8 %. Хворі із СНТ (при $T_{3c} \leq 2,07$ пмоль/л) молодші (на 2,5 року, $p = 0,039$), мають більші КДР (на 4,8 %, $p = 0,010$), КДО (на 10,2 %, $p = 0,012$), КСР (на 8,8 %, $p = 0,003$), КСО (на 20,1 %, $p = 0,006$), меншу фракцію викиду лівого шлуночка (на 9,5 %, $p = 0,033$), порівнюючи з пацієнтами без СНТ. Відносний ризик повторної госпіталізації хворих при СНТ (при $T_{3c} \leq 2,07$ пмоль/л) становить 2,224 [1,363–3,630] ($p < 0,05$).

Висновки. Частота синдрому СНТ (за критерієм $T_{3c} < 2,5$ пмоль/л) серед хворих на СН становить 22,3 %; при рівні $T_{3c} \leq 2,07$ пмоль/л – 17,8 %. Ризик розвитку повторної госпіталізації хворих за даними ROC-аналізу збільшується при перетині рівня $T_{3c} \leq 2,07$ пмоль/л. Хворі із СНТ (при $T_{3c} \leq 2,07$ пмоль/л) молодші, мають більшу дилатацію лівого шлуночка та меншу його фракцію викиду, більшу частоту коронарних інтервенцій і вищий ризик повторної госпіталізації, порівняно з пацієнтами без СНТ.

Ключові слова:

синдром «низького трийодтироніну», тиреотропний гормон, крива ROC, ризик, дилатація шлуночків, зворотний трийодтиронін, ехокардіографія, серцева недостатність.

Запорізький медичний журнал.

– 2019. – Т. 21, № 4(115). – С. 437–443

DOI:

10.14739/2310-1210.2019.4.173178

*E-mail:

sn_p@ukr.net

Особенности определения синдрома «низкого трийодтиронина» при сердечной недостаточности и его влияние на течение заболевания

С. Н. Пивовар, Ю. С. Рудик, Т. В. Лозик, В. Ю. Гальчинская, Т. А. Ченчик

Сердечная недостаточность (СН) – актуальная проблема кардиологии. Синдром «низкого трийодтиронина» (СНТ) наблюдают у части больных СН. Нет единого мнения относительно критериев определения СНТ.

Цель работы – исследовать особенности определения СНТ при СН и его связь с течением заболевания.

Материалы и методы. Обследовали 157 больных СН на фоне постинфарктного кардиосклероза. На первом этапе исследования больных разделили на 2 когорты: I – 122 пациента с нормальными уровнями свободных T_3 (T_{3c}), T_4 (T_{4c}) и тиреотропного гормона (ТТГ); II – 35 больных СНТ ($T_{3c} \leq 2,5$ пмоль/л при нормальных уровнях T_{4c} и ТТГ). На втором этапе в I группу включили 129 больных без СНТ; во II – 28 пациентов с СНТ (при $T_{3c} \leq 2,07$ пмоль/л). Определяли уровни (ТТГ), T_{3c} и T_{4c} реверсивного T_3 (T_{3r}). Проводили эхокардиоскопию. Изучали течение СН на протяжении 2 лет.

Результаты. Частота СНТ (при $T_{3c} < 2,5$ пмоль/л) среди больных с СН составляет 22,3 %. Риск повторной госпитализации пациентов по поводу декомпенсации, согласно ROC-анализа, возрастает при пересечении точки $T_{3c} \leq 2,07$ пмоль/л ($p = 0,0017$). При $T_{3c} \leq 2,07$ пмоль/л распространение СНТ составляет 17,8 %. Больные с СНТ (при $T_{3c} \leq 2,07$ пмоль/л) младше (на 2,5 года, $p = 0,039$), имеют большие КДР (на 4,8 %, $p = 0,010$), КДО (на 10,2 %, $p = 0,012$), КСР (на 8,8 %, $p = 0,003$), КСО (на 20,1 %, $p = 0,006$), меньшую фракцию выброса левого желудочка (на 9,5 %, $p = 0,033$) по сравнению с пациентами без СНТ. Относительный риск повторной госпитализации больных при СНТ (при $T_{3c} \leq 2,07$ пмоль/л) составляет 2,224 [1,363–3,630] ($p < 0,05$).

Выводы. Частота синдрома СНТ (по критерию $T_{3c} < 2,5$ пмоль/л) среди больных с СН составляет 22,3 %; при уровне $T_{3c} \leq 2,07$ пмоль/л – 17,8 %. Риск развития повторной госпитализации больных возрастает при пересечении уровня $T_{3c} \leq 2,07$ пмоль/л. Больные с СНТ (при $T_{3c} \leq 2,07$ пмоль/л) младше, имеют большую дилатацию левого желудочка и меньшую фракцию выброса, большую частоту коронарных интервенций и более высокий риск повторной госпитализации по сравнению с пациентами без СНТ.

Ключевые слова:

синдром «низкого трийодтиронина», тиреотропный гормон, кривая ROC, риск, дилатация желудочков, обратный трийодтиронин, эхокардиография, сердечная недостаточность.

Запорожский медицинский журнал.

– 2019. – Т. 21, № 4(115). – С. 437–443

The features of “low T_3 ” syndrome definition in a heart failure and its effect on a course of the disease

S. M. Pyovov, Yu. S. Rudyk, T. V. Lozyk, V. Yu. Halchinska, T. O. Chenchyk

Heart failure (HF) is an important issue in cardiology. Some patients with HF have the low T_3 syndrome (LT₃S). There is no consensus regarding the criteria for determining LT₃S.

Key words:

euthyroid sick syndromes, thyrotropin, ROC curve, risk, dilatation, heart ventricles, reverse triiodothyronine, echocardiography, heart failure.

Zaporozhye medical journal 2019; 21 (4), 437–443

The purpose is to study the features of LT_3S determination in HF and its relationship with the disease course.

Materials and methods. A total of 157-patients with HF and postinfarction atherosclerosis were examined. At the I stage, all patients were divided into 2 groups: I – 122 patients with normal level of free T_{3f} , T_{4f} and thyroid-stimulating hormone (TSH); II – 35 patients with LT_3S ($T_{3f} \leq 2.5$ pmol/l and normal levels of T_{4f} and TSH). At the II stage, 129 patients without LT_3S were included into group I and 28 patients with LT_3S ($T_{3f} \leq 2.07$ pmol/l) – into group II. Serum levels of TSH, T_{3f} , T_{4f} , reverse T_3 (T_{3r}) were determined. Echocardiography was performed. HF course was studied during 2 years.

Results. The frequency of LT_3S ($T_{3f} < 2.5$ pmol/l) among patients with HF is 22.3 %. The risk of rehospitalization of patients according to ROC-analysis increases at the intersection of the point $T_{3f} \leq 2.07$ pmol/l ($P = 0.0017$). At $T_{3f} \leq 2.07$ pmol/l the frequency of LT_3S is 17.8 %. Patients with LT_3S ($T_{3f} \leq 2.07$ pmol/l) are younger (2.5 years younger; $P = 0.039$), have larger end-diastolic size (by 4.8 %; $p P = 0.010$) and volume (by 10.2 %; $P = 0.012$), end-systolic size (by 8.8 %; $P = 0.003$) and volume (by 20.1 %; $P = 0.006$), lower left ventricle (LV) ejection fraction (by 9.5 %; $P = 0.033$), than the patients without LT_3S . The relative risk of rehospitalization in patients with LT_3S ($T_{3f} \leq 2.07$ pmol/l) is 2.224 ($P < 0.05$).

Conclusions. The frequency of LT_3S ($T_{3f} < 2.5$ pmol/l) among patients with HF is 22.3 % at level of $T_{3f} \leq 2.07$ pmol/l – 17.8 %. The risk of rehospitalization in patients with HF increases at intersection of the point $T_{3f} \leq 2.07$ pmol/l. Patients with LT_3S ($T_{3f} \leq 2.07$ pmol/l) are younger, have larger LV dilatation and lower ejection fraction, higher frequency of coronary intervention and rehospitalization risk than the patients without LT_3S .

Наслідок інфаркту міокарда (ІМ) – серцева недостатність (СН). Ця патологія – актуальна медико-соціальна проблема в нашій країні [1]. Поширеність СН серед дорослого населення в Україні коливається від 1,5 до 5,5 % та зростає пропорційно віку [2]. Про серйозність прогнозу СН свідчить те, що приблизно половина пацієнтів помирає протягом 4 років [1]. Розуміння нових патофізіологічних механізмів, що детермінують перебіг захворювання, важливе для оптимізації схем терапії.

З перебігом СН та її прогресуванням пов'язані супутні захворювання та динаміка низки біомаркерів. Серед усіх нейроендокринних систем гормони щитоподібної залози (ГЩЗ) відіграють важливу роль у гомеостазі серцево-судинної системи [3,4]. Синдром «низького трийодтироніну» (СНТ) (синдром «Low T_3 », синдром «периферійного дистироїдизму») спостерігають у частини хворих на СН. Порушення активності перетворення тироксину (T_4) у T_3 периферійними дейодиназами має зв'язок із клінічним перебігом СН [5]. У попередніх дослідженнях синдрому «низького T_3 » у хворих на СН, концентрація ГЩЗ виміряна у стабільній фазі СН [6,7]. Однак поширеність і прогностичний вплив цього синдрому під час госпіталізації хворих із приводу декомпенсації СН не досліджено.

Мета роботи

Дослідити особливості визначення синдрому «низького T_3 » при СН і його вплив на перебіг захворювання.

Матеріали і методи дослідження

Набір хворих здійснювали у клініко-діагностичному терапевтичному відділенні, що є клінічною базою відділу. У дослідження залучили 157 хворих на СН (36 жінок і 121 чоловіка) європеїдної раси. Критерії залучення: підписання інформованої згоди, ІМ в анамнезі, верифікований діагноз СН – I–IV ФК за NYHA. Критерії виключення: не підписання інформованої згоди, гемодинамічно значущі клапанні вади серця, СН іншої, ніж післяінфарктний кардіосклероз етіології, замісна гормональна терапія L-тироксином, тиреосупресивна терапія, клінічний чи субклінічний гіпотиреоз, тиреотоксикоз, запальні захворювання, інші серйозні патології (пухлина, туберкульоз), що могли б ускладнити лікування чи знизити очікувану тривалість життя.

Діагностування СН і лікування хворих виконали відповідно до рекомендацій Європейського товариства кардіологів [8]. Пацієнти пройшли стандартизоване обстеження, що включало детальне вивчення історії хвороби (супутні захворювання та ліки), фізикальний огляд, параметри клінічного та біохімічного аналізів крові, електрокардіограма (12 відведень) під час госпіталізації.

Доплер-ехокардіоскопічне дослідження виконали за допомогою ультразвукової діагностичної системи VIVID-3, (General Electric, USA) на базі відділення функціональної діагностики. Визначали кінцево-діастолічний і кінцево-систолический розміри (КДР і КСР відповідно) лівого шлуночка (ЛШ), товщину міжшлуночкової перетинки (МШП), задньої стінки ЛШ (ЗСЛШ), діаметр лівого передсердя (ЛП), правого шлуночка (ПШ) та інші параметри. Розраховували кінцево-діастолічний об'єм ЛШ (КДО), кінцево-систолический об'єм ЛШ (КСО), фракцію викиду ЛШ (ФВ ЛШ), індекс ЛП (ІЛП), масу міокарда ЛШ (ММ ЛШ) та її індекс (ІММ ЛШ).

Дослідження зразків крові виконали в лабораторії біохімічних та імуноферментних методів досліджень із морфологією. Для визначення сироваткового рівня тиреотропного гормону (ТТГ) (діапазон норми – 0,3–4,0 мМО/л), вільного T_3 ($T_{3в}$) (діапазон норми – 2,5–5,8 пмоль/л) та вільного T_4 ($T_{4в}$) (діапазон норми – 10–25 пмоль/л) використовували набори реактивів («ТТГ-ИФА», «свТ4-ИФА» та «свТ3-ИФА» компанії «Хема», Україна). Рівень реверсивного трийодтироніну (T_{3r}) (діапазон норми – 90–350 пг/мл) визначили за допомогою реактиву «ELISA kit» (Elabscience®, КНР).

Імуноферментні дослідження виконали на приладі «Напівавтоматичний імуноферментний аналізатор «Immunochem-2100» (High technology, USA) № 501322057FSE. Свідоцтво про останню перевірку № 08-421/2 від 26.11.2018 р.

Період спостереження за хворими становив 2 роки, протягом котрого оцінювали перебіг СН, враховували розвиток пароксизмів фібриляції передсердь, частоту госпіталізацій із приводу декомпенсації захворювання.

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 інтерквартильний діапазон (при розподілі даних, що відрізня-

ється від нормального). Кількісні показники порівнювали за допомогою непарного Т-тесту або непараметричного критерію – Манна–Уїтні. 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} виконали ROC-аналіз. Здійснили парне порівняння параметрів ROC-аналізу для різних параметрів. Розрахували відносний ризик (ВР) із 95 % довірчим інтервалом (ДІ). Для визначення зв'язку між показниками виконали кореляційний аналіз Спірмана (враховуючи вид розподілу рівня T_{3r}). Різницю між значеннями вважали статистично вірогідною при рівні критерію значущості $p < 0,05$.

Статистичне опрацювали за допомогою пакета програми MedCalc, 16.4 (free version).

Результати

На першому етапі дослідження хворих на СН поділили на 2 групи: в першу увійшли 122 (77,7 %) пацієнти, які мали нормальні рівні T_{3b} , T_{4b} та ТТГ (табл. 1); у другу – 35 (22,3 %) хворих із рівнем T_{3b} , що менший за нижню межу норми (2,5 пмоль/л) при нормальних рівнях T_{4b} і ТТГ. У цих хворих діагностували СНТ. Під час статистичного аналізу встановили, що хворі із СНТ порівняно з пацієнтами без цього синдрому мали вірогідно більше значення індексу маси тіла (ІМТ) ($31,00 \pm 5,52$ кг/м² проти $28,95 \pm 5,07$ кг/м²) – на 7,1 % ($p = 0,046$) і меншу сироваткову концентрацію вільного T_3 ($1,77$ [1,59–2,07] пмоль/л проти $3,49$ [3,13–3,79] пмоль/л) – на 49,3 % ($p = 0,001$).

Хворі на СН на тлі СНТ мали дилатацію порожнини ЛШ: КДР був більшим на 3,3 %, порівнюючи з групою пацієнтів без СНТ ($5,57 \pm 0,42$ см проти $5,39 \pm 0,44$ см, $p = 0,040$); КДО – на 7,7 % ($155,03 \pm 26,81$ мл проти $144,00 \pm 26,81$ мл, $p = 0,041$); КСР – на 5,2 % ($4,20 \pm 0,47$ см проти $3,99 \pm 0,57$ см, $p = 0,056$); КСО – на 11,6 % ($81,34 \pm 21,64$ мл проти $72,91 \pm 25,05$, $p = 0,084$) (табл. 1).

Аналіз частот ознак у групах (за критерієм χ^2) продемонстрував, що у групі хворих на СН на тлі СНТ ІІІ ФК за NYHA був у 40,0 % пацієнтів проти 18,9 % у групі без периферійного дистиреоїдизму ($\chi^2 = 6,77$, $p = 0,034$); вірогідно частіше був ІІІ функціональний клас стенокардії напруження (57,1 % проти 28,7 % при $\chi^2 = 20,01$, $p < 0,001$), більший відсоток хворих мав коронарну інтвенцію (22,9 % проти 4,9 %, при $\chi^2 = 10,78$, $p < 0,001$).

Спробували виділити групу хворих на СН, котрі мали рівень $T_{3b} < 2,5$ пмоль/л, нормальні сироваткові концентрації T_{4b} і ТТГ і високий рівень T_{3r} (> 350 пг/мл). Однак тільки 5 хворих відповідали цим критеріям, тому статистичний аналіз не виконували.

Кореляційний аналіз показав, що сироватковий рівень реверсивного T_3 має позитивну залежність тільки з відносним вмістом гранулоцитів крові ($r = 0,363$, $p < 0,001$).

Хворі на СН із повторною госпіталізацією протягом 2 років, порівнюючи з пацієнтами зі сприятливим перебігом патології, мали нижчі рівні T_{3b} ($1,90$ [1,57–2,30] пмоль/л, проти $3,44$ [2,86–3,75] пмоль/л) – на 44,7 % ($p = 0,001$) та T_{3r} ($239,10$ [173,37–361,11] пг/мл, проти $293,67$ [219,19–365,65] пг/мл) – на 18,6 % ($p = 0,038$) (табл. 2).

За рівнями T_{4b} і ТТГ групи хворих не відрізнялися (табл. 2).

Таблиця 1. Характеристика груп хворих на СН за наявністю СНТ (за критерієм $T_3 < 2,5$ пмоль/л)

Показник, одиниці вимірювання	Групи хворих з СН (n = 157)		с ² ; p
	Без СНТ (n = 122)	Із СНТ (n = 35)	
Вік, роки	58,00 [54,75–67,00]	57,00 [51,00–67,00]	> 0,05
Стать, жінки, n (%)	28 (23,0)	8 (22,9)	0,10; 0,05
ІМТ, кг/м ²	28,95 ± 5,07	31,00 ± 5,52	0,046
ФК СН за NYHA, n (%):			
II	95 (77,9)	20 (57,1)	6,77; 0,034
III	23 (18,9)	14 (40,0)	
ФК стенокардії напруження, n (%):			
I	3 (2,5)	0	20,01; 0,001
II	14 (11,5)	9 (25,7)	
III	35 (28,7)	20 (57,1)	
Цукровий діабет 2 типу, n (%)	20 (16,4)	8 (22,9)	0,78; 0,05
Нетоксичний зоб, n (%)	7 (5,7)	4 (11,8)	1,47; 0,05
Коронарна інтвенція, n (%)	6 (4,9)	8 (22,9)	10,78; 0,001
Фібриляція передсердь, n (%)	10 (8,2)	5 (14,3)	1,17; >0,05
Вік розвитку ІМ, роки	51,00 [47,00–59,25]	54,00 [46,00–60,00]	>0,05
САТ, мм рт. ст.	140,00 [126,75–160,00]	138,00 [120,00–160,00]	>0,05
ДАТ, мм рт. ст.	85,50 [80,00–95,00]	90,00 [80,00–100,00]	>0,05
ЧСС, хв ⁻¹	75,00 [70,00–82,00]	75,00 [69,00–81,00]	>0,05
Еритроцити, 10 ¹² /л	4,60 [4,20–4,90]	4,55 [4,25–4,94]	>0,05
Гемоглобін, г/л	139,78 ± 15,79	137,51 ± 16,34	>0,05
Лейкоцити, 10 ⁹ /л	6,72 ± 1,78	6,47 ± 1,46	>0,05
Гранулоцити, %	62,42 ± 9,08	61,06 ± 10,82	>0,05
Лімфоцити, %	27,83 ± 8,37	31,27 ± 9,34	0,05
Моноцити, %	6,68 ± 2,92	6,16 ± 2,79	>0,05
Тромбоцити, 10 ⁹ /л	205,00 [180,00–236,00]	205,50 [189,00–250,25]	>0,05
Креатинін, мкмоль/л	85,00 [75,00–105,20]	85,05 [75,05–94,78]	>0,05
Глюкоза, ммоль/л	5,24 [4,5–6,3]	5,23 [4,70–6,64]	>0,05
Загальний ХС, ммоль/л	5,02 ± 1,53	4,50 [3,84–6,03]	>0,05
ХС ЛПНЩ, ммоль/л	3,04 ± 1,35	4,88 ± 1,45	>0,05
ХС ЛПВЩ, ммоль/л	1,12 ± 0,29	1,01 ± 0,22	>0,05
ХС ЛПДНЩ, ммоль/л	0,76 ± 0,50	0,70 ± 0,38	>0,05
Тригліцериди, ммоль/л	1,48 [0,99–2,12]	1,30 [0,84–2,18]	>0,05
ТТГ, мМО/л	1,88 [1,13–2,89]	1,67 [1,13–2,74]	>0,05
T_{3b} , пмоль/л	3,49 [3,13–3,79]	1,77 [1,59–2,07]	0,001
T_{4b} , пмоль/л	11,96 [8,63–15,57]	12,22 [9,06–12,96]	>0,05
T_{3r} , пг/мл	293,67 [215,60–369,24]	233,99 [204,18–298,20]	>0,05
КДР ЛШ, см	5,39 ± 0,44	5,57 ± 0,42	0,040
КДО ЛШ, мл	144,00 ± 26,81	155,03 ± 26,81	0,041
КСР ЛШ, см	3,99 ± 0,57	4,20 ± 0,47	0,056
КСО ЛШ, мл	72,91 ± 25,05	81,34 ± 21,64	0,084
МШП, см	1,20 [1,10–1,20]	1,20 [1,10–1,20]	>0,05
ЗСЛШ, см	1,20 [1,10–1,20]	1,20 [1,10–1,20]	>0,05
ФВ ЛШ, %	50,12 ± 10,88	47,89 ± 8,21	>0,05
ММ ЛШ, г	336,52 ± 74,77	329,36 ± 70,96	>0,05
ІММ ЛШ, г/м ²	117,07 ± 25,94	113,48 ± 23,97	>0,05
ЛП, см	4,08 ± 0,53	4,13 ± 0,46	>0,05
ІЛП, см/м ²	1,42 ± 0,21	1,43 ± 0,20	>0,05
ПШ, см	2,70 [2,60–3,00]	2,75 [2,50–3,00]	>0,05
ПП, см	3,60 [3,40–4,00]	3,60 [3,50–3,89]	>0,05
Повторна госпіталізація, n (%)	28 (23,0)	13 (37,1)	2,84; > 0,05

ФК: функціональний клас; САТ: систолічний артеріальний тиск; ДАТ: діастолічний артеріальний тиск; ХС: холестерин.

Під час ROC-аналізу встановили, що ризик розвитку повторної госпіталізації хворих на СН із приводу декомпенсації захворювання зростає при досягненні оптимальної точки розподілу для сироваткового рівня $T_{3b} \leq 2,07$ пмоль/л (чутливість – 67,77 %, специфічність – 71,05 %, $p = 0,0017$) та $T_{3r} \leq 253,88$ пг/

Таблиця 2. Сироваткові концентрації тиреоїдних гормонів і ТТГ у хворих із СН

Показник, одиниці вимірювання	Групи хворих із СН (n = 157)		p
	Без повторної госпіталізації (n = 114)	З повторною госпіталізацією (n = 43)	
ТТГ, мМО/л	1,88 [1,22–2,79]	1,51 [1,02–2,97]	>0,05
T _{4в} , пмоль/л	11,96 [8,58–14,61]	12,59 [9,86–15,30]	>0,05
T _{3в} , пмоль/л	3,44 [2,86–3,75]	1,90 [1,57–2,30]	0,001
T _{3г} , пг/мл	293,67 [219,19–365,65]	239,10 [173,37–361,11]	0,038

Таблиця 3. Прогностична цінність сироваткових рівнів T_{3в} і T_{3г} (ROC-аналіз)

Показник, одиниці вимірювання	Точка розподілу (cut-off value)	Площа під кривою (AUC)	95 % ДІ	Чутливість, %	Специфічність, %	p
T _{3в} , пмоль/л	≤2,07	0,670	0,564–0,776	67,44	71,05	0,0017
T _{3г} , пг/мл	≤253,88	0,608	0,526–0,685	58,14	65,49	0,04

Таблиця 4. Парне порівняння параметрів ROC-аналізу для T_{3в} і T_{3г}

Показник	Значення
Різниця площі	0,0617
Середньоквадратична похибка	0,0751
Інтервал довіри 95 %	-0,0854–0,2090
z-статистика	0,823
P	0,4107

мл (чутливість – 58,14 %, специфічність – 65,49 %, p = 0,04) (табл. 3).

Парне порівняння даних ROC-аналізу не показало вірогідну різницю прогностичної цінності рівнів вільного та реверсивного T₃ (табл. 4).

На другому етапі дослідження, за результатами ROC-аналізу, хворих на СН поділили на 2 групи. У першу ввійшли 129 (82,2 %) пацієнтів, які мали нормальні рівні вільного T₄ та ТТГ, рівень вільного T₃ у межах 2,08–5,80 пмоль/л. У другу групу – 28 (17,8 %) хворих, які мали рівень вільного T₃ ≤2,07 пмоль/л при нормальних рівнях вільного T₄ та ТТГ. У пацієнтів цієї групи діагностували СНТ (за критерієм T_{3в} ≤2,07 пмоль/л). Хворі з СНТ (за рівнем T_{3в} ≤2,07 пмоль/л) порівняно з пацієнтами без синдрому є молодшими (55,50 [49,50–60,50] року проти 58,00 [55,00–67,50]) – на 2,5 року (p = 0,039), мають більші КДР (5,64 ± 0,35 см проти 5,38 ± 0,45 см) – на 4,8 % (p = 0,010), КДО (158,60 ± 22,44 мл проти 143,86 ± 27,45 мл) – на 10,2 % (p = 0,012), КСР (4,33 ± 0,42 см проти 3,98 ± 0,56 см) – на 8,8 % (p = 0,003), КСО (86,70 ± 20,49 мл проти 72,20 ± 24,59 мл) – на 20,1 % (p = 0,006) та меншу фракцію викиду ЛШ (45,70 ± 7,15 % проти 50,49 ± 10,75 %) – на 9,5 % (p = 0,033) (табл. 5).

Хворі із СНТ мали нижчий рівень вільного T₃ (1,65 ± 0,33 пмоль/л проти 3,40 ± 0,58 пмоль/л) – на 51,5 % (p = 0,001) і реверсивного T₃ (243,38 [206,48–306,87] пг/мл проти 289,54 [214,53–367,77] пг/мл) – на 15,9 % (p = 0,031) (табл. 5).

Аналіз різниці частот ознак у групах показав, що у групі хворих на СН на тлі СНТ (за критерієм T₃ ≤2,07 пмоль/л) ІІІ ФК за NYHA був у 42,9 % пацієнтів проти 19,4 % у групі без цього синдрому (c² = 7,20, p = 0,027), вірогідно більший ФК стенокардії напруження (c² = 14,47, p < 0,002), більший відсоток хворих мали коронарну ін-

тервенцію (25,9 % проти 5,4 % при c² = 10,85, p < 0,001), більшу частоту повторних госпіталізацій із приводу декомпенсації СН протягом 2 років спостереження (50,0 % проти 22,5 % при c² = 8,76, p = 0,003) (табл. 5).

Аналіз показав, що відносний ризик повторної госпіталізації хворих на СН протягом 2 років за наявності в них СНТ (за рівнем T_{3в} ≤2,07 пмоль/л) становить 2,224 [1,363–3,630] (p < 0,05). При СНТ (за критерієм T_{3в} ≤2,5 пмоль/л) відносний ризик повторної госпіталізації хворих на СН протягом 2 років дорівнює 1,618 [0,943–2,777] (p > 0,05).

Спробували виокремити групу хворих на СН із рівнем T_{3в} ≤2,07 пмоль/л, нормальною концентрацією T_{4в} і ТТГ при рівні T_{3г} >350 пг/мл. Цим критеріям відповідали 3 особи. Статистичний аналіз не виконували.

Обговорення

Секреція гормонів ЩЗ контролюється гіпофізарним ТТГ, що стимулюється гіпоталамічним тиреотропін-релізінговим гормоном (ТРГ) і пригнічується негативним зворотним зв'язком від сироваткових рівнів тиреоїдних гормонів. ЩЗ виділяє кілька гормонів, включаючи T₄, T₃ і T_{3г}, та є єдиним джерелом T₄. На відміну від останнього, T₃ (біологічно активніший гормон) секретується ЩЗ не більше ніж 20 % від загального рівня. Решта T₃ синтезується іншими тканинами (поза ЩЗ) шляхом ферментативного видалення атома йоду з молекули T₄ дейодиназами, що наявні в кількох формах. Дейодиназа типу I (D₁) міститься передусім у печінці та нирках і відповідає за синтез 80 % T₃. Дейодиназа II типу (D₂) розташована найбільше у мозку та в м'язах, включаючи серце людини, та регулює тканинну концентрацію T₃. Дейодиназа III типу (D₃), перетворюючи T₄ у реверсивний T₃ (неактивний), зменшує сироватковий рівень T_{3в} [9].

Ефекти тиреоїдних гормонів на функціонування серцево-судинної системи відомі протягом багатьох років та є яскраво вираженими як при тиреотоксикозі, так і при гіпотиреозі. Тироксин проходить крізь мембрани у клітину та відповідає за низку геномних і негеномних ефектів. T₃ має позитивну іотропну та хронотропну дію щодо міокарда, регулюючи транскрипцію міоцит-специфічних генів [9]. T₃ безпосередньо впливає на гладкі м'язи судин, зумовлюючи дилатацію артерій і зниження периферичної судинної резистентності. Для нормального функціонування серцево-судинної системи (ССС) необхідні оптимальні концентрації ГЩЗ; їхній надлишок або дефіцит мають дезінтегративну дію.

Зниження сироваткової концентрації T₃ і паралельне підвищення T_{3г} є результатом багатьох захворювань, травм, голодування та післяопераційного стану [10]. Ці зміни функції осі «гіпоталамус – гіпофіз – щитоподібна залоза» (ГЩЗ), взяті разом, називають СНТ. У стані голодування цей перехід від виробництва метаболічно сильного гормону T₃ до синтезу метаболічно неактивного зворотного (реверсивного) T_{3г} має компенсаторну роль. Але під час хронічних захворюваннях, як-от СН і депресія, низька концентрація T₃ може мати негативні наслідки. Ці зміни в осі ГЩЗ також називають синдромом еутиреоїдних патологій (ЕТП) – термін, який мінімізує клінічне значення цього стану. Альтернативне

позначення, яке не припускає метаболічного значення, є «синдром нетиреоїдної хвороби» [10].

Основним механізмом низької концентрації T_3 у сироватці крові пацієнтів із нетиреоїдними захворюваннями є знижена активність D_1 у печінці. Підвищена концентрація цитокінів, як-от інтерлейкіна-6 і фактора некрозу пухлини α , є причиною порушення експресії печінкової D_1 . 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 [10].

СНТ – поширена зміна метаболізму ГЩЗ при СН, що мають близько третини пацієнтів [6]. За даними нашого дослідження, частота СНТ (при $T_{3в} < 2,5$ пмоль/л) серед хворих із СН становить 22,3 %.

У фаховій літературі немає єдиної думки щодо критеріїв дефініції синдрому СНТ. Так, у роботах [6,7,11] використовували нижнє значення діапазону норми $T_{3в}$, що коливалося від 4,0 до 2,5 пмоль/л, при нормальних рівнях $T_{4в}$ і ТТГ.

У статтях італійських дослідників [12,13] поряд із названими параметрами використовували додатковий критерій – підвищений рівень $T_{3г}$. Нам не вдалося сформулювати репрезентативну групу хворих на СН, що мали б знижений рівень $T_{3в}$ нормальні концентрації ТТГ і $T_{4в}$, підвищений рівень $T_{3г}$.

У цьому дослідженні встановили: хворі на СН із повторною госпіталізацією протягом 2 років, порівнюючи з пацієнтами зі сприятливим перебігом патології, мали нижчі рівні $T_{3в}$ (1,90 [1,57–2,30] пмоль/л проти 3,44 [2,86–3,75] пмоль/л) – на 44,7 % ($p = 0,001$). ROC-аналіз показав, що ризик розвитку повторної госпіталізації хворих на СН із приводу декомпенсації збільшується під час перевищення оптимальної точки поділу для сироваткового рівня $T_{3в} \leq 2,07$ пмоль/л. Виявлено, що при граничному рівні $T_{3в} \leq 2,07$ пмоль/л поширеність СНТ становить 17,8 %. Нижчий прогностичний рівень $T_{3в}$ у нашій когорті хворих, імовірно, пояснюється неоднорідністю пацієнтів за показником ФВ ЛШ. У дослідження залучили хворих і зі зниженою, і зі збереженою ФВ.

Не встановили вірогідний кореляційний зв'язок рівня реверсивного T_3 із параметрами внутрішньосерцевої гемодинаміки, клінічного та біохімічного аналізів крові (за винятком гранулоцитів крові, $r = 0,363$), концентраціями тиреоїдних гормонів. Не змогли сформулювати групу хворих із низьким рівнем $T_{3в}$ і високим зворотнім T_3 , достатню для статистичного аналізу. Це може вказувати на недоцільність використання рівня реверсивного T_3 як додаткового критерію для діагностики СНТ.

За даними японських дослідників, навіть пацієнти з I ФК СН та у стадії компенсації мають ранні прояви СНТ [6]. У пацієнтів із СН цей синдром асоціюється з поганою функцією ЛШ, тахіаритмією та підвищенням смертності [13]. Низька концентрація T_3 при СН – сильніший прогностичний предиктор, ніж дисліпідемія, вік чи ФВ ЛШ [14].

У нашому дослідженні хворі з СНТ (за рівнем $T_{3в} \leq 2,07$ пмоль/л), порівнюючи з пацієнтами без цього синдрому, є молодшими, мають більшу дилатацію лівого шлуночка, меншу величину його фракції викиду. Також

Таблиця 5. Характеристика груп хворих на СН за наявністю СНТ (за критерієм $T_{3в} \leq 2,07$ пмоль/л)

Показник, одиниці вимірювання	Групи хворих на СН (n = 157)		с ² ; p
	Без СНТ (n = 129)	З СНТ (n = 28)	
Вік, роки	58,00 [55,00–67,50]	55,50 [49,50–60,50]	0,039
Стать, жінки, n (%)	31 (24,0)	5 (17,9)	0,48; >0,05
ІМТ, кг/м ²	28,08 [25,59–31,14]	29,75 [26,12–32,93]	>0,05
ФК СН за NYHA, n (%):			
II	100 (77,5)	15 (53,6)	7,20; 0,027
III	25 (19,4)	12 (42,9)	
ФК стенокардії напруги n (%):			
I	3 (2,3)	0	14,47; 0,002
II	16 (12,4)	7 (25,0)	
III	39 (30,2)	16 (57,1)	
Цукровий діабет 2 типу, n (%)	22 (17,1)	6 (21,4)	0,58; >0,05
Нетоксичний зоб, n (%)	7 (5,4)	4 (14,8)	3,00; 0,083
Коронарна інтервенція, n (%)	7 (5,4)	7 (25,0)	10,85; 0,001
Фібриляція передсердь, n (%)	11 (8,5)	4 (14,3)	0,83; >0,05
Вік розвитку ІМ, роки	51,00 [47,50–60,00]	51,00 [45,00–57,00]	>0,05
САТ, мм рт.ст.	140,00 [125,00–160,00]	140,00 [122,5–160,00]	>0,05
ДАТ, мм рт.ст.	85,00 [80,00–95,00]	90,00 [80,00–100,00]	>0,05
ЧСС, хв ⁻¹	75,00 [70,00–82,00]	74,50 [64,50–81,75]	>0,05
Еритроцити, 10 ¹² /л	4,60 [4,20–4,89]	4,60 [4,30–5,01]	>0,05
Гемоглобін, г/л	138,99 ± 16,30	140,31 ± 14,26	>0,05
Лейкоцити, 10 ⁹ /л	6,68 ± 1,68	6,57 ± 1,43	>0,05
Гранулоцити, %	62,21 ± 9,05	61,57 ± 1,43	>0,05
Лімфоцити, %	28,29 ± 8,46	30,19 ± 9,71	>0,05
Моноцити, %	6,56 ± 2,91	6,58 ± 2,87	>0,05
Тромбоцити, 10 ⁹ /л	203,00 [180,00–233,00]	212,50 [192,00–253,00]	0,062
Креатинін, мкмоль/л	85,50 [75,00–103,25]	84,50 [73,15–94,53]	>0,05
Глюкоза, ммоль/л	5,24 [4,50–6,30]	5,23 [4,68–6,41]	>0,05
Загальний ХС, ммоль/л	4,97 ± 1,50	5,05 ± 1,54	>0,05
ХС ЛПНЩ, ммоль/л	3,04 ± 1,65	3,28 ± 1,15	>0,05
ХС ЛПВЩ, ммоль/л	1,12 ± 0,29	0,98 ± 0,21	>0,05
ХС ЛПДНЩ, ммоль/л	0,76 ± 0,49	0,66 ± 0,40	>0,05
ТГ, ммоль/л	1,49 [0,99–2,19]	1,14 [0,84–2,03]	>0,05
ТТГ, мМО/л	1,81 [1,14–2,67]	1,80 [1,10–2,97]	>0,05
$T_{3в}$, пмоль/л	3,40 ± 0,58	1,65 ± 0,33	0,0001
$T_{4в}$, пмоль/л	11,76 [8,62–15,24]	12,46 [9,21–13,97]	>0,05
T_3 , пг/мл	289,54 [214,53–367,77]	243,38 [206,48–306,87]	0,031
КДР ЛШ, см	5,38 ± 0,45	5,64 ± 0,35	0,010
КДО ЛШ, мл	143,86 ± 27,45	158,60 ± 22,44	0,012
КСР ЛШ, см	3,98 ± 0,56	4,33 ± 0,42	0,003
КСО ЛШ, мл	72,20 ± 24,59	86,70 ± 20,49	0,006
МШП, см	1,20 [1,10–1,22]	1,20 [1,10–1,20]	>0,05
ЗСЛШ, см	1,20 [1,10–1,20]	1,20 [1,10–1,20]	>0,05
ФВ ЛШ, %	50,49 ± 10,75	45,70 ± 7,15	0,033
ММ ЛШ, г	335,30 ± 73,83	332,9 ± 74,66	>0,05
ІММ ЛШ, г/м ²	116,76 ± 25,43	113,90 ± 25,98	>0,05
ЛП, см	4,08 ± 0,53	4,14 ± 0,47	>0,05
ІЛП, см/м ²	1,42 ± 0,20	1,42 ± 0,22	>0,05
ПШ, см	2,65 [2,60–3,00]	2,90 [2,50–3,00]	>0,05
ПП, см	3,60 [3,40–4,00]	3,60 [3,50–3,84]	>0,05
Повторна госпіталізація, n (%)	29 (22,5)	14 (50,0)	8,76; 0,003

ФК: функціональний клас; САТ: систолічний артеріальний тиск; ДАТ: діастолічний артеріальний тиск; ХС: холестерин.

пацієнти із СН на тлі СНТ (за критерієм $T_3 \leq 2,07$ пмоль/л) мали меншу толерантність до фізичного навантаження та частіше мали коронарну інтервенцію. Відносний ризик повторної госпіталізації хворих на СН протягом 2 років за наявності в них СНТ (за рівнем $T_{3в} \leq 2,07$ пмоль/л) становить 2,224 [1,363–3,630] ($p < 0,05$).

Питання лікування хворих на СН у поєднанні з СНТ залишається відкритим. Дані фахової літератури свідчать [15], що лікування ГЦЗ гіпотетично може поліпшувати серцеву функцію при СН, як це відбувається в пацієнтів із гіпотиреозом. Призначення T_3 нормалізує серцеву функцію при СНТ, що викликаний голодуванням. При трансплантації серця трийодтиронін використовують для реанімації серця донорів із поганою функцією, в реципієнтів – для поліпшення аеробного метаболізму міокарда, а також для посилення функції серця в потенційних донорів після смерті головного мозку [15]. Повідомлялося, що після операції на серці в дітей і дорослих введення T_3 підсилювало серцево-судинне функціонування [13]. Є відомості, що нормалізація концентрації T_3 корисна також для пацієнтів із СН [15]. Великих рандомізованих досліджень щодо застосування трийодтироніну при СН нині немає. Доволі не зрозумілими залишаються особливості застосування β -адреноблокаторів при СНТ, враховуючи їхню негативну дію на активність дийодинази.

Висновки

1. Частота синдрому СНТ (за критерієм $T_{3в} < 2,5$ пмоль/л) серед хворих на СН становить 22,3 %. При граничному рівні $T_{3в} \leq 2,07$ пмоль/л поширеність цього синдрому дорівнює 17,8 %.

2. У хворих із синдромом «низького T_3 » (за критерієм $T_{3в} \leq 2,5$ пмоль/л) вірогідно більшими є значення індексу маси тіла (на 7,1 %), дилатація лівого шлуночка; частіше встановлюють ІІІ ФК за NYHA та коронарну інтервенцію в анамнезі.

3. У хворих на СН із повторною госпіталізацією рівень вільного трийодтироніну є меншим за 2,0 пмоль/л (1,90 пмоль/л проти 3,44 пмоль/л у групі без повторної госпіталізації). Ризик повторної госпіталізації хворих на СН із приводу декомпенсації захворювання, за результатами ROC-аналізу, зростає при досягненні точки розподілу для сироваткового рівня $T_{3в} \leq 2,07$ пмоль/л (чутливість – 67,77 %, специфічність – 71,05 %).

4. Хворі з синдромом «низького T_3 » (за критерієм $T_{3в} \leq 2,07$ пмоль/л) вірогідно молодші (на 2,5 року), мають меншу фракцію викиду лівого шлуночка (на 9,5 %), вищий ризик повторної госпіталізації протягом 2 років.

5. Враховуючи отримані дані щодо впливу синдрому «низького T_3 » на перебіг серцевої недостатності, можна припустити: для діагностики цього стану доцільніше використання сироваткового рівня $T_{3в} \leq 2,07$ пмоль/л порівняно з концентрацією цього гормону $< 2,5$ пмоль/л.

Перспективи подальших досліджень. Оскільки β -адреноблокатори, що призначаються за стандартом лікування хворих на СН та ІХС, знижують активність дийодинази, передбачається з'ясувати їхній вплив на перебіг серцевої недостатності при синдромі низького трийодтироніну.

Фінансування

Дослідження – фрагмент НДР відділу клінічної фармакології та фармакогенетики неінфекційних захворювань: «Розробити методи профілактики несприятливого перебігу хронічної серцевої недостатності з урахуванням фармако-генетичного профілю хворих та супутньої патології» (№ держреєстрації: 0116U003038).

Конфлікт інтересів: відсутній.

Conflicts of interest: authors have no conflict of interest to declare.

Надійшла до редакції / Received: 13.12.2018

Після доопрацювання / Revised: 06.03.2019

Прийнято до друку / Accepted: 14.03.2019

Відомості про авторів:

Пивовар С. М., канд. мед. наук, старший науковий співробітник відділу клінічної фармакології та фармакогенетики неінфекційних захворювань, ДУ «Національний інститут терапії імені Л. Т. Малої НАМН України», м. Харків.
ORCID ID: 0000-0002-9991-8027

Рудик Ю. С., д-р мед. наук, старший науковий співробітник, зав. відділу клінічної фармакології та фармакогенетики неінфекційних захворювань, ДУ «Національний інститут терапії імені Л. Т. Малої НАМН України», м. Харків.
ORCID ID: 0000-0002-3363-868X

Лозик Т. В., науковий співробітник, відділ клінічної фармакології та фармакогенетики неінфекційних захворювань, ДУ «Національний інститут терапії імені Л. Т. Малої НАМН України», м. Харків.
ORCID ID: 0000-0001-8188-1898

Гальчинська В. Ю., канд. біол. наук, зав. лабораторії біохімічних та імуноферментних методів досліджень з морфологією, ДУ «Національний інститут терапії імені Л. Т. Малої НАМН України», м. Харків.

Ченчик Т. О., старший науковий співробітник лабораторії біохімічних та імуноферментних методів досліджень з морфологією, ДУ «Національний інститут терапії імені Л. Т. Малої НАМН України», м. Харків.

Сведения об авторах:

Пивовар С. Н., канд. мед. наук, старший научный сотрудник отдела клинической фармакологии и фармакогенетики неинфекционных заболеваний, ГУ «Национальный институт терапии имени Л. Т. Малой НАМН Украины», г. Харьков.

Рудык Ю. С., д-р мед. наук, старший научный сотрудник, зав. отделом клинической фармакологии и фармакогенетики неинфекционных заболеваний, ГУ «Национальный институт терапии имени Л. Т. Малой НАМН Украины», г. Харьков.

Лозик Т. В., научный сотрудник, отдел клинической фармакологии и фармакогенетики неинфекционных заболеваний, ГУ «Национальный институт терапии имени Л. Т. Малой НАМН Украины», г. Харьков.

Гальчинская В. Ю., канд. биол. наук, зав. лабораторией биохимических и иммуноферментных методов исследований с морфологией, ГУ «Национальный институт терапии имени Л. Т. Малой НАМН Украины», г. Харьков.

Ченчик Т. А., старший научный сотрудник, лаборатория биохимических и иммуноферментных методов исследований с морфологией, ГУ «Национальный институт терапии имени Л. Т. Малой НАМН Украины», г. Харьков.

Information about authors:

Pivovar S. M., MD, PhD, Senior Researcher of the Department of Clinical Pharmacology and Pharmacogenetics of Non-Communicable Diseases, Government Institution "L. T. Mala Therapy National Institute of the NAMS of Ukraine", Kharkiv, Ukraine.

Rudyk Yu. S., MD, PhD, DSc, Senior Researcher, Head of the Department of Clinical Pharmacology and Pharmacogenetics of Non-Communicable Diseases, Government Institution "L. T. Malaya Therapy National Institute of the NAMS of Ukraine", Kharkiv, Ukraine.

Lozyk T. V., Researcher of the Department of Clinical Pharmacology and Pharmacogenetics of Non-Communicable Diseases, Government Institution "L. T. Mala Therapy National Institute of the NAMS of Ukraine", Kharkiv, Ukraine.

Halchinska V. Yu., PhD, Head of the Laboratory of Biochemical and Immunoenzyme Methods of Research with Morphology, Government Institution "L. T. Mala Therapy National Institute of the NAMS of Ukraine", Kharkiv, Ukraine.

Chenchyk T. O., Senior Researcher of the Laboratory of Biochemical and Immunoenzyme Methods of Research with Morphology, Government Institution "L. T. Mala Therapy National Institute of the NAMS of Ukraine", Kharkiv, Ukraine.

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. *Український терапевтичний журнал*. 2015. №1. С. 24–31.
- [2] Обоснование, дизайн и результаты украинского многоцентрового исследования КОРИОЛАН (КОРИОЛ – Альтернатива насосной Недостаточности сердца) / Л. Г. Воронков, Г. В. Дзяк, Е. Н. Амосова и др. *Серцева недостатність*. 2015. №2. С. 28–33.
- [3] Рудык Ю. С., Пивовар С. Н., Билецкая О. М. Кардиопротективные механизмы гормонов щитовидной железы. *Украинский терапевтический журнал*. 2013. №3. С. 95–102.
- [4] N-terminal pro-B-type natriuretic peptide (NT-pro-BNP) in different thyroid function states / M. Schultz, J. Faber, C. Kistorp, et al. *Clin Endocrinol. (Oxf)*. 2004. Vol. 60. P. 54–59. doi: 10.1111/j.1365-2265.2004.01941.x
- [5] Gerdes A. M., Ojamaa K. Thyroid hormone and cardioprotection. *Compr Physiol*. 2016. Vol. 6. Issue 3. P. 1199–1219. doi: 10.1002/cphy.c150012
- [6] Subclinical hypothyroidism is an independent predictor of adverse cardiovascular outcomes in patients with acute decompensated heart failure / T. Hayashi, T. Hasegawa, H. Kanzaki, et al. *ESC Heart Fail*. 2016. Vol. 3. Issue 3. P. 168–176. doi: 10.1002/ehf2.12084
- [7] Usefulness of Serum Triiodothyronine (T3) to Predict Outcomes in Patients Hospitalized With Acute Heart Failure / G. D. Rothberger, S. Gadhvi, N. Michelakis, et al. *Am J Cardiol*. 2017. Vol. 119. Issue 4. P. 599–603. doi: 10.1016/j.amjcard.2016.10.045
- [8] 2016. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. 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 / P. Ponikowski, A. Voors, D. Anker, et al. *European Heart Journal*. 2016. Vol. 37. Issue 27. P. 2129–2200. doi: 10.1093/eurheartj/ehw128
- [9] Larsen P. R., Zavacki A. M. Role of the Iodothyronine Deiodinases in the Physiology and Pathophysiology of Thyroid Hormone Action. *Eur Thyroid J*. 2012. Vol. 1. Issue 4. P. 232–242. doi: 10.1159/000343922
- [10] De Groot L. 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. Vol. 22. Issue 1. P. 57–86. doi: 10.1016/j.ccc.2005.10.001
- [11] Low T3 syndrome is a strong prognostic predictor in diffuse large B cell lymphoma / R. Gao, J. H. Liang, L. Wang, et al. *British Journal of Haematology*. 2017. Vol. 177. Issue 1. P. 95–105. doi: 10.1111/bjh.14528
- [12] Iervasi G., Nicolini G. Thyroid hormone and cardiovascular system: from basic concepts to clinical application. *Intern Emerg Med*. 2013. Vol. 8. Suppl 1. S71–4. doi: 10.1007/s11739-013-0911-4
- [13] A loss of function genetic screening identifies novel mediators of thyroid cancer cell viability / M. C. Cantisani, A. Parascandolo, M. Perala, et al. *Oncotarget*. 2016. Vol. 7. P. 28510–28522. doi: 10.18632/oncotarget.8577
- [14] Danzi S., Klein I. Thyroid disease and the cardiovascular system. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2014. Vol. 43. Issue 2. P. 517–528. doi: 10.1016/j.ecl.2014.02.005
- [15] Effects of triiodothyronine replacement therapy in patients with chronic stable heart failure and low-triiodothyronine syndrome: a randomized, double-blind, placebo-controlled study / A. Amin, M. Chitsazan, S. Taghavi, et al. *ESC heart failure*. 2015. Vol. 2. Issue 1. P. 5–11.
- [3] Rudyk, Yu. S., Pyvovar, S. N., & Beletskaia, O. M. (2013). Kardioprotektivnye mekhanizmy gormonov shchitovidnoj zhelezy [The cardioprotective mechanisms of thyroid hormones]. *Ukrainskyi terapevtychnyi zhurnal*, 3, 95–102. [in Russian].
- [4] Schultz, M., Faber, J., Kistorp, C., Jarlov, A., Pedersen, F., Wiinberg, N., & Hildebrandt, P. (2004). N-terminal pro-B-type natriuretic peptide (NT-pro-BNP) in different thyroid function states. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 60(1), 54–59. doi: 10.1111/j.1365-2265.2004.01941.x
- [5] Gerdes, A. M., & Ojamaa, K. (2016). Thyroid hormone and cardioprotection. *Compr Physiol*, 6(3), 1199–1219. doi: 10.1002/cphy.c150012
- [6] Hayashi, T., Hasegawa, T., Kanzaki, H., Funada, A., Amaki, M., Takahama, H., et al. (2016). Subclinical hypothyroidism is an independent predictor of adverse cardiovascular outcomes in patients with acute decompensated heart failure. *ESC Heart Failure*, 3(3), 168–176. doi: 10.1002/ehf2.12084
- [7] Rothberger, G. D., Gadhvi, S., Michelakis, N., Kumar, A., Calixte, R., & Shapiro, L. E. (2017). Usefulness of Serum Triiodothyronine (T3) to Predict Outcomes in Patients Hospitalized With Acute Heart Failure. *Am J Cardiol*, 119(4), 599–603. doi: 10.1016/j.amjcard.2016.10.045
- [8] Ponikowski, P., Voors, A., Anker, D., Bueno, H., Cleland, J. G. F., Coats, A. J. S., et al. (2016). 2016. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. 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*, 37(27), 2129–2200. doi: 10.1093/eurheartj/ehw128
- [9] Larsen, P. R., & Zavacki, A. M. (2012). Role of the Iodothyronine Deiodinases in the Physiology and Pathophysiology of Thyroid Hormone Action. *Eur Thyroid J*, 1(4), 232–242. doi: 10.1159/000343922
- [10] De Groot, L. J. (2006). 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*, 22(1), 57–86. doi: 10.1016/j.ccc.2005.10.001
- [11] Gao, R., Liang, J. H., Wang, L., Zhu, H. Y., Wu, J. Z., et al. (2017). Low T3 syndrome is a strong prognostic predictor in diffuse large B cell lymphoma. *British Journal of Haematology*, 177(1), 95–105. doi: 10.1111/bjh.14528
- [12] Iervasi, G., & Nicolini, G. (2013). Thyroid hormone and cardiovascular system: from basic concepts to clinical application. *Intern Emerg Med*, 8, Suppl 1, S71–4. doi: 10.1007/s11739-013-0911-4
- [13] Cantisani, M. C., Parascandolo, A., Perala, M., Allocca, C., Fey, V., Sahlberg, N., et al. (2016). A loss-of-function genetic screening identifies novel mediators of thyroid cancer cell viability. *Oncotarget*, 7(19), 28510–28522. doi: 10.18632/oncotarget.8577
- [14] Danzi S., Klein I. Thyroid disease and the cardiovascular system. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2014. Vol. 43. Issue 2. P. 517–528. doi: 10.1016/j.ecl.2014.02.005
- [15] Amin, A., Chitsazan, M., Taghavi, S., & Ardeshiri M. (2015). Effects of triiodothyronine replacement therapy in patients with chronic stable heart failure and low-triiodothyronine syndrome: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *ESC heart failure*, 2(1), 5–11. doi: 10.1002/ehf2.12025

References

- [1] Voronkov, L. G., Ільницька, М. Р., & Бабич, П. М. (2015) Prohnoz patsientiv iz khronichnoiu sertsevoiu nedostatnistiu ta systolichnoiu dysfunksiieiu livoho shlunochka zalezno vid danykh neinvazyvnykh metodiv obstezhennia [The prognosis of patintes with chronic heart failure and left ventricular systolic dysfunction depending on the data noninvasive method examination]. *Ukrainskyi terapevtychnyi zhurnal*, 1, 24–31. [in Ukrainian].
- [2] Voronkov, L. G., Dzyak, G. V., Amosova, E. N., Bagrij, A. E., Volkov, V. I., & Lutaj, M. I. (2015). Obosnovanie, dizajn i rezul'taty ukrainskogo mnogocentrovogo issledovaniya KORIOLAN (KORIOLAN – A'l'ternativa nasosnoj Nedostatocnosti serdca). [Rationale, design, and the results of Ukrainian multicenter study KORIOLAN (KORIOLAN – Alternative pumping Heart Failure)]. *Sertseva nedostatnist*, 2, 28–33. [in Russian].