

Міністерство охорони здоров'я України
Харківський національний медичний університет



ПИВОВАР СЕРГІЙ МИКОЛАЙОВИЧ

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

ОПТИМІЗАЦІЯ ПРОГНОЗУВАННЯ ПЕРЕБІГУ ТА ЕФЕКТИВНОСТІ
ЛІКУВАННЯ СЕРЦЕВОЇ НЕДОСТАТНОСТІ У ХВОРИХ НА ІШЕМІЧНУ
ХВОРОБУ СЕРЦЯ З СУПУТНЬОЮ
ТИРЕОЇДНОЮ ПАТОЛОГІЄЮ

14.01.02 – внутрішні хвороби

Автореферат
дисертації на здобуття наукового ступеня
доктора медичних наук

Харків – 2020

Дисертацією є рукопис.

Робота виконана в Державній установі «Національний інститут терапії імені Л.Т. Малої Національної академії медичних наук України».

Науковий консультант: доктор медичних наук, старший науковий співробітник **Рудик Юрій Степанович**, ДУ «Національний інститут терапії імені Л.Т. Малої НАМН України», завідувач відділу клінічної фармакології та фармакогенетики неінфекційних захворювань

Офіційні опоненти: - доктор медичних наук, професор **ВОРОНКОВ Леонід Георгійович**, ДУ «Національний науковий центр «Інститут кардіології ім. акад. М.Д. Стражеска» НАМН України», завідувач відділу серцевої недостатності;

- доктор медичних наук, професор **КОВАЛЬОВА Ольга Миколаївна**, Харківський національний медичний університет МОЗ України, професор кафедри загальної практики – сімейної медицини та внутрішніх хвороб;

- доктор медичних наук, професор **ОПАРІН Олексій Анатолійович**, Харківська медична академія післядипломної освіти МОЗ України, завідувач кафедри терапії, ревматології та клінічної фармакології.

Захист відбудеться «**18 ГРУ 2020**» 2020 р. о 10⁰⁰ годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 64.600.04 при Харківському національному медичному університеті МОЗ України (61022, м. Харків, просп. Науки, 4).

З дисертацією можна ознайомитись у бібліотеці Харківського національного медичного університету МОЗ України (61022, м. Харків, просп. Науки, 4).

Автореферат розісланий «**17 ЛИС 2020**» 2020 р.

Учений секретар
спеціалізованої вченої ради Д 64.600.04
доктор медичних наук, професор



Т. В. Фролова

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Актуальність теми. Середній показник розповсюдженості СН за даними різних країн, складає від 1,5 до 5,5 % (McMurray J.J., et al., 2018; Robertson R.W., et al., 2020). З віком поширеність зазначеної патології прогресивно зростає, сягаючи 10 % і більше серед осіб старших за 70 років (Ponikowski P., et al., 2016). 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 (Воронков Л.Г. та співавт., 2019; McMurray J.J., 2018). Незважаючи на очевидні успіхи останніх десятиліть в області вивчення патогенезу та шляхів лікування СН, ця патологія залишається однією із найважчих і прогностично несприятливих (Березін О.Є., 2018; Воронков Л.Г. та співав., 2019; Seferović P.M., et al., 2020).

Прогнозування перебігу СН є актуальним завданням кардіології. Щоб стратифікація за групами ризику була клінічно значущою, вона має одночасно враховувати внесок різних чинників прогресування хвороби (Беловол А.Н. та співав., 2017; Воронков Л.Г. та співав., 2019). Це особливо важливо при СН, оскільки пацієнти нерідко мають кілька супутніх захворювань (Ковальова О.М., 2019). 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 (Беловол А.Н. та співав., 2017; Воронков Л.Г. та співав., 2019). Правильне розуміння природи та механізмів таких порушень є корисним у реалізації стратегії персоналізованого лікування СН (Воронков Л.Г. та співав., 2019). В Україні спостерігається зростання числа хворих із різною патологією органів ендокринної системи та, зокрема, ЩЗ (Гончарова О.А., 2015; Опарин А.А. та співав., 2018; Ткачук Н.П. та співав., 2019).

Дифузний нетоксичний зоб та аутоімунний тиреоїдит – найпоширеніші захворювання ЩЗ (Thomsen H., et al., 2020; Zimmermann M.B., et al., 2015). Чинники їхнього розвитку включають: генетично зумовлені порушення росту тиреоцитів, синтезу та метаболізму гормонів ЩЗ, зміни аутоімунітету; вживання продуктів та лікарських засобів, котрі містять речовини, що інгібують синтез тиреоїдних гормонів; дефіцит чи надлишок йоду та селену (Gupta P., et al., 2020; Thomsen H., et al., 2020). 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 (Gupta P., et al., 2020).

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 (Razvi S., 2020). Наявні дані показують, що рівень Т₃ 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 ДІ (Gao R., et al., 2017; Huang G.Q., et al., 2019; Kazukauskienė N., et al., 2020). 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 (Winther K.H., et. al., 2020.).

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 (Воронков Л.Г., та співав., 2019; Ковальова О.М., 2019).

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 (Arvanitis M., et al., 2020). Генетичні фактори, безсумнівно, відіграють важливу роль у патогенезі СН, але відомостей про механізми генетичного контролю схильності до ССЗ недостатньо (Arvanitis M., et al., 2020). Наявні дані клінічних досліджень про поліморфізм генів, що відповідають за розвиток ССЗ, є суперечливими (Кадикова О.І., 2018). Не вивчено прогностичну цінність виявлених поліморфізмів генів у хворих із СН ішемічного генезу та у поєднанні з коморбідною патологією (Кадикова О.І., 2018). 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 паренхіматозних органів, у тому числі й ЩЗ, печінки, а також Т-хелперів, моноцитів, нейтрофілів, клітин паренхіми селезінки (Leach S., et. al., 2020; Ortega E., et al., 2019). На рівні β-АР відбувається зв'язок симпатичного відділу нервової та імунної систем (Galvez I., et al., 2020). Показано наявність експресії β-АР у людських мононуклеарних лейкоцитів, які при стимуляції катехоламінами викликали збільшення продукції інтерлейкінів (Galvez I., et al., 2020). Катехоламіни, через β-АР регулюють функціональну здатність і ЩЗ та, зокрема, активність ДІ, як у самій залозі, так й у печінці та жировій тканині (Seara F.A.C., et al., 2019).

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, сформовано та подано запити щодо фінансування. Він брав участь у відборі тематичних хворих, їх обстеженні, формуванні бази даних для статистичної обробки, аналізі отриманих результатів та 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 (β₁- та β₂-адренорецептори, G-протеїн (β₃-субодиниця)) з перебігом серцевої недостатності у хворих на ішемічну хворобу серця з коморбідною тиреоїдною патологією.
4. Вивчити асоціації поліморфізмів генів системи β-адренорецепції (β₁- та β₂-адренорецептори, G-протеїн (β₃-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 (ФНП α , 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 аутоімунний 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 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 ризику 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 $T_{3в} \leq 2,07$ пмоль/л. Хворі з СНТ₃ мають важчий перебіг СН: більший відсоток пацієнтів із ІV ФК. У них вищий вміст NT-proBNP; виразніші дилатації 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 $T_{3г}$ мають 20,8 % хворих з СН під час госпіталізації. У хворих з підвищеним рівнем $T_{3г}$ спостерігаються: підвищення гранулоцитів, зменшення відносного вмісту моноцитів (на 7,1 %), підвищений вміст ТТГ (на 35,0 %) з конкордатним підвищенням $T_{4в}$ (на 17,0 %) та $T_{3в}$ (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 A поліморфізму Ser49Gly (c.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 (c.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 із СН бісопрололом. Так, призначення бісопрололу у дозі > 5 мг призводить до зменшення ризику ККТ за наявності генотипу G/A поліморфізму Ser49Gly (c.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 (c.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 (c.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 (c.145A>G) гена β_1 -АР та гомозиготного (C / C) поліморфізму Ser275 гена β_3 -субодиниці G-протеїну.

На основі багатофакторного 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 препарату 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 СН₂ дозволить лікарям загальної практики – сімейної медицини та кардіологам – підвищити прогностичну цінність верифікації даного синдрому.

Обґрунтовано доцільність визначення поліморфізму Gly389Arg (c,1165G>C) гена β_1 -AP та поліморфізму Gln27Glu (c,79C>G) гена β_2 -AP, 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 «Львівська 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. Здобувачем визначено напрямок 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 обґрунтовано 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,

присвяченні 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 конгресс 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.

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

Матеріали та методи дослідження. Проведено комплексне обстеження 381 хворого із СН, що виникла на фоні ІХС післяінфарктного кардіосклерозу. До дослідження були включені пацієнти кардіологічного відділення. Обстеження проведені у період госпіталізації для лікування у зв'язку з декомпенсацією СН. Усі хворі дали письмову інформовану згоду на участь у дослідженні. Під час проведення дослідження суворо дотримувалися усіх вимог, що пред'являються до клінічних випробувань відповідно до Гельсінської декларації прав людини (1964), Конференції з гармонізації належної клінічної практики (GCP-ICH), Конвенції Ради Європи про захист прав і гідності людини у зв'язку з використанням досягнень біології та медицини, Конвенції про права людини та біомедицину, включаючи Додатковий протокол до Конвенції про біомедичні дослідження та законодавства України.

При відборі пацієнтів до дослідження, визначили наступні критерії включення: підписання інформованої згоди; інфаркт міокарда в анамнезі (щонайменше за 3 міс. до включення до дослідження); верифікований діагноз СН – II–IV ФК за NYHA; підтверджений за допомогою УЗД та лабораторних методів дослідження, діагноз дифузного нетоксичного зобу чи автоімунного тиреоїдиту (для частини хворих); європеїдна раса. Критеріями виключення були: не підписання інформованої згоди; гострий коронарний синдром чи гостре порушення мозкового кровообігу протягом 3 місяців до включення у дослідження;

гемодинамічно значущі клапанні вади серця; тиреосупресивне лікування; клінічний гіпотиреоз без компенсації левотироксином; 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 чи лімфопроліферативного захворювання впродовж попередніх 5 років до включення у дослідження; системні захворювання сполучної тканини; наявність в анамнезі трансплантації; імуносупресивна терапія.

При діагностиці СН використовували рекомендації Асоціації кардіологів України та Української асоціації фахівців із серцевої недостатності (2017) та Європейського товариства кардіологів (2016).

НЗ діагностували за ультразвуковими критеріями (Cooper D.S., et al., 2009) за відсутності лабораторних ознак порушення функції ЩЗ та підвищеного титру АТ до ТПО й АТ до ТГ (Knobel M., 2016). Автоімунний тиреоїдит діагностували за критеріями Американської тиреоїдної Асоціації (Gigliotti B.J., 2017). 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 (Rothberger G.D., et al., 2017). Субклінічний гіпотиреоз діагностували при рівні ТТГ у межах від 4,0 мМО/л до 9,9 мМО/л, при нормальних рівнях $T_{4в}$ та $T_{3в}$ (Biondi B., et al., 2015).

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 тип діастолічної дисфункції ЛШ. Коморбідну ТП мали 218 (57,22 %) хворих із СН. Із них 92 (24,15 %) пацієнтів мали НЗ; 126 (33,07 %) хворих – АІТ. У 112 пацієнтів (29,4 %) діагностували СНТ₃, у 26 (6,82 %) – СКГ.

До контрольної групи увійшло 55 практично здорових волонтерів із медіаною віку – 57,00 [52,00 - 65,00]. Хворі з СН не відрізнялися від обстежуваних контрольної групи за розподілом статі та віком.

За дизайном дослідження усі відібрані хворі з СН були розподілені на дві групи: основну – 218 пацієнтів (57,22 %) із СН та з супутньою ТП (НЗ та АІТ), до групи порівняння увійшло 163 (42,78 %) хворих із СН без ТП. Хворі обох груп не відрізнялися за віком.

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», із урахуванням рекомендацій Європейського товариства кардіологів (2016) (Ponikowski P., et al.) і рекомендацій Асоціації кардіологів України та Української асоціації фахівців із серцевої недостатності (2017) (Воронков Л.Г., та співавт.); 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) (Haugen A., et al.) та «Ведення хворих з тиреоїдами» (2018); рекомендацій Європейської тиреоїдної асоціації «Стратифікація злоякісних пухлин за допомогою ультразвуку у дорослих хворих з вузлами щитоподібної залози» (The EU-TIRADS) (2017) (Russ G., et al.); рекомендацій Європейської тиреоїдної асоціації «Діагностика та лікування ендемічного субклінічного гіпотиреозу» (2015) (Biondi B., et al.).

Для дослідження лабораторних параметрів забір крові проводили вранці натщесерце із ліктьової вени. Проводили визначення показників клінічного аналізу крові та біохімічних параметрів: ліпідного обміну (загальний холестерин, тригліцериди, холестерин ліпопротеїдів високої, низької та дуже низької щільності). Здійснювали імуноферментні дослідження (тиреотропний гормон, вільний трийодтиронін, вільний тетрайодтиронін, зворотній (реверсивний) трийодтиронін), N-термінальний фрагмент попередника мозкового натрійуретичного пептиду (NT-proBNP), фактор некрозу пухлин- α , інтерлейкіни (IL)-1 β , IL-4, IL-6, титри антитіл до тиреоїдної пероксидази та тиреоглобуліну).

Імуноферментні дослідження виконували на приладі «Напівавтоматичний імуноферментний аналізатор «Immunochem-2100» (High technology, США).

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. Генотипування поліморфних сайтів генів β_1 -AP (rs1801253, p.Ser49Gly; 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. Ампліфікацію проводили за допомогою «Системи детекції продуктів ПЛР в реальному часі CFX96 Touch (BioRad). Для алейної дискримінації використовували програмне забезпечення CFX Manager Software.

Визначали антропометричні показники: зріст, масу тіла. Розраховували індекс маси тіла.

Доплер-ехокардіоскопію проводили за стандартною методикою (Feigenbaum H., 2006) на ультразвуковому апараті GE «VIVID-3» (№ 6009) (США) із визначенням параметрів систолічної та діастолічної функцій міокарда. Ультразвукове дослідження ШЗ проведено за допомогою датчика 7,5 мГц.

Лікування хворих із СН, ІХС, НЗ та АІТ проводили згідно з галузевими стандартами, регламентованими наказом МОЗ України № 436 від 03.07.2006 р. (зі 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 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 «Ведення хворих з гіпотиреозом» (2014), «Ведення хворих з тиреоїдами» (2018); рекомендації Європейської тиреоїдної асоціації «Діагностика та лікування ендемічного субклінічного гіпотиреозу» (2015).

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

Селективний β -адреноблокатор бісопролол призначали у початкових (мінімальних) дозах хворим у стаціонарі після стабілізації їхнього стану з наступною титрацією дози мінімум через 14 днів (Ponikowski P., et al., 2016). Після виписки проводили візити подальшої титрації зазначеного препарату.

Упродовж наступних двох років, кожні три місяці пацієнти мали телефонні, а за потреби, й очні візити за умов ДУ «Національний інститут терапії ім. Л.Т. Малої НАМН України», протягом якого відбувалося дообстеження хворих та корекція терапії. У міжвізитний період пацієнти також знаходилися під спостереженням 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 зазначеного періоду, враховували наявність ПГ з приводу декомпенсації СН, смертність. За цими показниками визначали комбіновану кінцеву точку.

Протягом 24 міс. бісопролол приймав 301 (79,00 %) хворий. Інші 80 (21,00 %) пацієнтів були інтолерантними до вказаної групи препаратів. Із 239 пацієнтів, що мали СН зі зниженою ФВ ЛШ, 215 (89,96 %) були толерантними до застосування бісопрололу протягом двох років.

Статистичну обробку даних здійснено за допомогою рекомендованих для медико-біологічних досліджень методик, що відповідають критеріям доказової медицини. Результати дослідження оброблено із застосуванням статистичного пакету програми IBM®SPSS® Statistics, 20.0 та MedCalc, 16.4. Генетико-епідеміологічний аналіз виконано за допомогою on-line програми SNPStats® (2006, Institut Catala d'Oncologia).

Аналіз нормальності розподілу показників виконували за допомогою критерію Шапіро-Уїлка. Дані наведені як середнє значення (М) 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 $T_{3в}$ 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). Для визначення зв'язку між показниками виконували кореляційний аналіз Спірмана. При необхідності порівняння значень показника одночасно у трьох і більше групах використовувалася 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). 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. 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-Мейєра. Різницю між значеннями вважали статистично вірогідною при рівні критерію $p < 0,05$.

Результати дослідження. Статистичний аналіз продемонстрував, що у хворих із СН на фоні ІХС післяінфарктного кардіосклерозу за наявності супутньої тиреоїдної патології, порівняно з пацієнтами без ТП, частіше реєструвався ІV ФК за NYHA (відповідно – 13,3 %, проти 5,5 %; $p = 0,039$), було відмічено на 33,4 % вищий рівень NT-proBNP ($p = 0,001$), 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) УО, $p = 0,01$); спостерігався вищий титр АТ до ТПО (41,57 (33,06 - 86,11) МО/мл проти 39,81 (27,57 - 50,73) МО/мл, при $p = 0,017$) та АТ до ТГ (191,92 (83,33 - 252,47) МО/мл, проти 107,74 (76,54 - 142,11) МО/мл, при $p = 0,007$); такі пацієнти здебільшого були жіночої статі (відповідно 42,7 % проти 16,6 %, при $p = 0,001$). У хворих із СН та ТП зареєстровано вищі показники: КДО ЛШ, на 8,9% ($p = 0,006$), КСО ЛШ, на 13,2 % ($p = 0,002$); відмічено меншу ФВ ЛШ, на 6,5 % ($p = 0,02$). Пацієнти з СН та ТП частіше мали ФВ ЛШ < 40 % (70,2 %, проти 52,8 %, $\chi^2 = 12,11$; $p = 0,001$), ІІ тип діастолічної дисфункції міокарда ЛШ (44,4 % проти 18,8 %, $\chi^2 = 25,610$; $p = 0,0001$). Пацієнти з СН із супутньою ТП, порівняно з хворими із СН без ТП, мали: меншу пізньо-діастолічну швидкість трансмітрального кровотоку (Va) (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 Ve/Va (на 26,4 % – 1,16 (0,65 – 1,70) УО та 0,85 (0,56 – 1,35) УО, відповідно; $p = 0,008$), меншу тривалість ізоволюмічного розслаблення міокарда лівого шлуночка (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 ТП мали вищий ризик СНТ₃ (ВШ = 2,08 (1,35 - 3,20), $p = 0,001$) та СКГ (ВШ = 5,21 (1,52 - 17,90), $p = 0,004$), ПГ (ВШ = 3,041 (2,081 - 5,586), $p = 0,0001$) та ККТ (ВШ = 2,776 (1,758 - 4,382), $p = 0,0001$), протягом двох років, порівняно з пацієнтами з СН без ТП.

Після виключення із аналізу хворих із СНТ₃, було встановлено, що пацієнти з СН та супутньою ТП не мають вірогідних відмінностей за ризиком ПГ, смертністю та ККТ. Водночас, 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), $p = 0,0001$).

Аналізуючи динаміку параметрів морфо-функціонального стану серця, було виявлено, що у хворих із ТП відбувається подальше вірогідне зниження величини ФВ ЛШ (на 11,1 %). Водночас у хворих без ТП зареєстровано вірогідне збільшення величини зазначеного параметра (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 ізоволюмічного розслаблення міокарда ЛШ (на 30 %). Подібних змін не виявлено у групі хворих без ТП.

У групі пацієнтів із ТП, через 24 міс. після включення до дослідження, зберігалася більша частка хворих, котрі мали ФВ < 40 %, порівняно з такими без супутньої патології ЩЗ (74,3 % проти 51,3 %, відповідно; $\chi^2 = 12,827$, $p = 0,001$) та вища частота ІІ типу порушення діастолічної функції міокарда ЛШ (49,7 % проти 18,8 %, відповідно; $\chi^2 = 33,791$, $p = 0,001$).

Для хворих із СН та супутнім НЗ, порівняно з такими без ТП, притаманним є: більший відсоток жінок (45,7%, проти 16,6 %, відповідно; $\chi^2 = 25,210$; $p < 0,001$) та більша частота ІV ФК СН за NYHA (14,1 %, проти 5,5 % відповідно; $\chi^2 = 6,894$, $p = 0,032$); вищий 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 %, $p = 0,011$), менша величина ФВ ЛШ (на 20,1 %, $p = 0,0001$); менша швидкість пізньо-діастолічного трансмітрального потоку (Va) (на 24,7 %, $p = 0,002$), більше співвідношення швидкостей даного кровотоку (Ve/Va) (на 42,4 %, $p = 0,004$) та менша тривалість ізоволюмічного 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 ДД ЛШ (48,1 %, проти 17,8 %, відповідно; $\chi^2 = 22,186$, $p = 0,0001$). Хворі з НЗ 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 $T_{3в}$ (на 27,5 %, $p = 0,0001$) та менше значення співвідношення $T_{3в}$ до $T_{4в}$ (на 36,8 %, $p = 0,0001$). Хворі вказаної групи мали вищу концентрацію

ІІ-6 (на 39,9 %, $p = 0,043$). Пацієнти з СН та супутнім НЗ, порівняно з хворими 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 пацієнтів із СН та супутнім АІТ, що не приймали левотироксин, порівняно з такими із СН без ТП, характерним був (як і у групі з НЗ) більший відсоток жінок (41,2 %, проти 16,6 %, відповідно; $\chi^2 = 6,087$; $p < 0,014$), вищий 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 % ($p = 0,004$)); більший ІММ ЛШ (на 15,9 %, $p = 0,02$); менше співвідношення швидкостей трансмітрального потоку (Ve/Va) (на 11,8 %, $p = 0,036$). Хворі зазначеної групи частіше мали СКГ, порівняно з пацієнтами без супутньої ТП ($p = 0,0001$), вищий рівень ТТГ (на 377,9 %, $p = 0,0001$) та титри АТ до ТПО (на 64,6 %, $p = 0,007$) та АТ до ТГ (на 61,1 %, $p = 0,001$).

Для пацієнтів із СН та супутнім АІТ, котрі на момент включення до дослідження приймали левотироксин, порівняно з групою хворих із СН без коморбідної ТП, характерним був: 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 пізньо-діастолічного трансмітрального потоку (Va) (на 14,8 %, $p = 0,025$), більше співвідношення швидкостей трансмітрального потоку (Ve/Va) (на 67,2 %, $p = 0,025$) та менша тривалість ізоволюмічного розслаблення ЛШ (на 16,7 %, $p = 0,0001$); більший відсоток хворих мали ІІ тип ДД 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 цієї 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, порівняно з хворими без супутньої ТП. У них також був нижчим сироватковий рівень $T_{3в}$ (на 10,0 %, $p = 0,014$) та менше значення $T_{3в}/T_{4в}$ (на 5,2 %, $p = 0,037$). Хворі зазначеної групи мали вищі титри антитіл до ТПО (на 34,2 %, $p = 0,015$) та АТ до ТГ (на 28,0 %, $p = 0,025$).

Таким чином, у хворих із супутньою тиреоїдною патологією, СН має несприятливіший перебіг, імовірно внаслідок великої поширеності СНТ₃.

За даними ROC-аналізу встановлено, що ризик ПГ хворих із СН з приводу декомпенсації зростає при сироватковому рівні $T_{3в} \leq 2,07$ пмоль/л (чутливість – 70,19 %, специфічність – 91,34 %, $p = 0,0001$). Хворі з СНТ₃ (рівень $T_{3в} \leq 2,07$ пмоль/л), порівняно з пацієнтами без зазначеного синдрому мають: більші частоти виявлення ІV ФК за NYHA (16,6 % проти 6,8 %, відповідно; $\chi^2 = 25,082$, $p = 0,0001$) та НЗ (84,3 %, проти 47,3 %; $\chi^2 = 41,777$, $p = 0,0001$), вищий уміст NT-proBNP (на 38,4 %, $p = 0,0001$). Аналіз параметрів внутрішньосерцевої гемодинаміки продемонстрував, що хворі 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 %, $p = 0,0001$); 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 %, $p = 0,047$), менший час ізоволюмічного розслаблення ЛШ (на 16,7 %, $p = 0,003$). Більша частина пацієнтів із СНТ₃, порівняно з хворими без вказаного синдрому, мали 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 ККТ за той самий період (ВШ = 20,505 (11,410-36,848), $p = 0,0001$).

Наявність СНТ₃ підвищувала ризик ПГ хворих з приводу декомпенсації СН, як у підгрупі зі збереженою ФВ ЛШ так і у пацієнтів, що мали ФВ ЛШ меншу ніж 40 %. Так, у хворих зі зниженою ФВ ЛШ lnВШ ризику ПГ, за наявності СНТ₃, становив 3,40 (2,43-4,37) ($p = 0,0001$). У пацієнтів зі збереженою ФВ ЛШ цей показник дорівнював 3,44 (2,53-4,34) ($p = 0,0001$).

СНТ₃ підвищує ризики ПГ та ККТ у хворих із СН незалежно від статі. Так, у жінок, за наявності СНТ₃, lnВШ ризику ПГ становить 2,72 (1,73-3,71) ($p = 0,0001$); lnВШ ризику ККТ становить 2,65 (1,65-3,64) ($p = 0,0001$). У чоловіків lnВШ ризику ПГ, за наявності СНТ₃, становить 3,45 (2,71-4,18) ($p = 0,0001$); lnВШ ризику ККТ становить 3,20 (2,47-3,93) ($p = 0,0001$). Вірогідних відмінностей за частотами ПГ, ККТ та смертельного виходу залежно від статі не виявлено.

99 хворих (25,98 %) мали цукровий діабет 2 типу, що є фактором ризику ІХС. Невключення хворих із цією патологією було неможливим. Статистичний аналіз продемонстрував відсутність вірогідних відмінностей у розподілі пацієнтів із ЦД 2 типу між групами з СНТ₃ та без такого (31,7 % проти 24,4 %, відповідно; $p > 0,05$). Це виключало вплив даної ендокринної патології на відмінності у параметрах прогнозу між групами хворих із СН й із СНТ₃ та без нього.

Встановлено, що хворі з СН та субклінічним гіпотиреозом, порівняно з пацієнтами без СКГ, мали: більшу частоту ТП (86,4 % проти 44,2 %; $\chi^2 = 14,341$, $p = 0,0001$; ВШ = 8,01 (2,31 – 27,82)), закономірно, вищу концентрацію ТТГ (на 356,1 %, $p = 0,0001$) та нижчий рівень $T_{3г}$ (на 4,4 %, $p = 0,011$); виразнішу дилатацію порожнини лівого та правого шлуночків (більші величини: КРД ЛШ (на 5,6 %, $p = 0,038$), КДО ЛШ (на 13,5 %, $p = 0,038$), кінцево-діастолічного діаметру ПШ (на 11,5 %, $p = 0,049$) та ПП (на 8,1 %, $p = 0,033$)); сироватковий рівень NT-proBNP був вищим (на 109,7 %, $p = 0,003$). Зазначені групи не відрізнялися за перебігом СН протягом двох років спостереження.

Аналіз асоціацій перебігу СН із поліморфізмами генів системи β -адренорецепції продемонстрував, що у групі хворих із СН, 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 та ВШ = 0,51 (0,28 – 0,92), $p = 0,020$ у лог-адитивній моделі спадковості). Алель G (C/G-G/G) поліморфізму Gln27Glu гена β_2 -АР підвищує ризик ККТ у хворих із 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). Встановлено, що носійство А алелі (A/G-A/A) поліморфізму Ser49Gly гена β_1 -АР

асоційовано зі зниженням ризику ПГ (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). Не виявлено вірогідного ступеня асоціації ризику дворічної смерті хворих із СН та поліморфізмами генів системи β -адренорецепції.

У групі хворих із СН генотип C/G поліморфізму Gln27Glu гена β_2 -AP асоційований зі зниженням ризику розвитку СНТ₃ (ВШ = 0,54 (0,30 – 0,98), $p = 0,037$, надмірnodомінантна модель спадковості). При гомозиготному поліморфізмі (G/G) цього гена ризик СНТ₃ зростає (ВШ = 2,21 (1,05 – 4,28), $p = 0,037$, рецесивна модель). Виявлено тенденцію до підвищення ризику розвитку СНТ₃ за наявності генотипу C/T поліморфізму Ser275 гена GN β_3 (ВШ = 1,75 (0,99 – 3,07), $p = 0,054$, надмірnodомінантна модель спадковості). За наявності СНТ₃, ризик ПГ підвищується при C/G поліморфізму Gln27Glu гена β_2 -AP (ВШ = 1,25 (0,85 – 1,82), $p = 0,025$, надмірnodомінантна модель спадковості).

У групі хворих із СН генотип G/C поліморфізму Gly389Arg гена β_1 -AP асоційований зі зниженням ризику ФП (ВШ = 0,14 (0,03–0,61), $p = 0,004$, кодомінантна модель спадковості та при 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.

Таким чином, проведений аналіз виявив спільні генетичні чинники, що асоційовані зі зростанням ризику несприятливого перебігу СН (наявність алелі G поліморфізму Gln27Glu гена β_2 -AP підвищує ризик ККТ (ВШ = 1,76 (1,04 – 2,96), $p = 0,032$) та з розвитком СНТ₃ (гомозиготний генотип G/G даного гена ВШ = 2,21 (1,05 – 4,28), $p = 0,037$).

Хворі з СН, 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 вище співвідношення ІЛ-1 β /ІЛ-4 (на 37,9 %, $p < 0,0001$).

Водночас хворі з СН та ТП не відрізнялися за рівнями цитокінів від пацієнтів із СН без ТП. Пацієнти з СН та СНТ₃ мали тенденцію до нижчих рівнів ФНП α (на 15,3 %, $p = 0,06$) та ІЛ-4 (на 5,2 %, $p = 0,08$), порівняно з хворими з СН без СНТ₃. Після вилучення підгрупи хворих із СН без ТП з аналізу, було встановлено, що хворі на СН у поєднанні з СНТ₃ та ТП мали вірогідно нижчі рівні ІЛ-1 β (на 21,9 %, $p = 0,03$) та ІЛ-4 (на 11,5 %, $p = 0,04$). Пацієнти без ТП, котрі померли протягом періоду 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 із СН та з ТП, що мали ПГ протягом двох років, рівень ІЛ-4 був вірогідно нижчим (на 14,4 %, $p = 0,04$), порівняно з таким у хворих зі сприятливим плином СН. Подібна закономірність була знайдена й у хворих, що мали ККТ (на 14,4 %, $p = 0,02$).

Подальший аналіз продемонстрував, що у хворих із СН, С-алель поліморфізму Gly389A гена β_1 -AP асоційована зі зниженням ризику підвищення сироваткового рівня ФНП- α вище за 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). Ризик збільшення концентрації ІЛ-1 β > 2,13 пг/мл зростає у хворих із СН з А-алелю поліморфізму Ser49Gly гена β_1 -AP (ВШ = 1,82 (1,01 – 3,27), $p = 0,042$ – домінантна модель спадковості). Гетерозиготні (за А/Г – поліморфізмом Ser49Gly гена β_1 -AP) хворі з СН мають зниження ризику зростання рівня ІЛ-6 більше за 2,13 пг/мл (ВШ = 0,44 (0,21–0,93), $p = 0,035$ – надмірно-домінантна модель спадковості). Встановлено, що у хворих із СН та ТП за наявності гетерозиготного генотипу поліморфізму Ser49Gly (c,145A>G) гена β_1 -AP зростає ризик підвищення рівня ФНП- α (ВШ = 4,55 (1,27–16,34), $p = 0,028$). Ризик збільшення рівня ІЛ-6 зростає у гомозиготних (С / С) хворих за поліморфізмом Ser275 гена GN β_3 (ВШ = 5,86 (1,81–19,0), $p = 0,003$).

Таким чином, сироваткові концентрації цитокінів можуть бути асоційовані з перебігом СН у хворих із супутньою ТП. Рівні цитокінів у крові хворих із СН можуть бути пов'язані з генетичними відмінностями у шляхах β -адренорецепції. Ризик підвищення рівнів ФНП- α та ІЛ-1 β зростає за наявності ТП у хворих з СН і гетерозиготного генотипу поліморфізму Ser49Gly (c,145A>G) гена β_1 -AP та гомозиготного (С / С) поліморфізму Ser275 гена GN β_3 , відповідно.

Вивчено вплив застосування бісопрололу на перебіг СН протягом 2 років спостереження. Вірогідних відмінностей за параметрами перебігу СН поміж групами хворих, що приймали чи були інтолерантними до вказаного препарату не виявлено. Проведений пробіт-регресійний аналіз також не продемонстрував залежності ймовірності ПГ від дози бісопрололу у хворих із СН ($\chi^2 = 0,003$; $p = 0,957$).

Після вилучення хворих із СНТ₃, пробіт-регресійний аналіз продемонстрував від'ємну ($\beta = -0,10 \pm 0,03$) залежність зниження ймовірності ПГ у хворих із СН (без СНТ₃) від дози бісопрололу ($\chi^2 = 14,63$; $p = 0,0001$). При застосуванні бісопрололу у дозі 1,67 (-0,33 – 3,66) мг ймовірність ПГ у хворих цієї категорії становила 0,2, при застосуванні препарату у дозі 6,13 (4,14 – 8,13) мг, цей показник зменшується до 0,1, а у дозі 9,83 (7,81 – 11,84) мг – ймовірність знижувалася до 0,05.

Під час подальшого проведення пробіт-регресійного аналізу хворі без ТП були виключені зі статистичної обробки. Встановлено тенденцію до позитивної залежності ймовірності зростання ризику ПГ від дози бісопрололу ($\beta = +0,04 \pm 0,02$) у хворих із СН та супутньою ТП ($\chi^2 = 3,623$; $p = 0,057$).

Вилучення хворих із СНТ₃ з аналізу допомогло встановити від'ємну залежність ($\beta = -0,07 \pm 0,04$) зниження ймовірності ПГ з приводу декомпенсації СН хворих з ТП від дози бісопрололу ($\chi^2 = 3,634$; $p = 0,0566$).

Хворі з СН, що приймали бісопролол, були розподілені на групи залежно від максимально переносимої дози препарату. Аналіз продемонстрував, що хворі з СН без ТП, котрі приймали β -АБ у дозі більшій за 5 мг мали вірогідне зниження ризику ПГ (ВШ = 0,174 (0,057 – 0,530), $p = 0,002$) та ККТ (ВШ = 0,403 (0,180 – 0,905), $p = 0,025$), порівняно з хворими, котрі в результаті інтолерантності, приймали бісопролол у дозі ≤ 5 мг. Водночас не вдалося виявити зниження ризику

ПГ, смертності чи ККТ внаслідок підвищення дози β -АБ у групі хворих із СН на фоні ТП та у всіх хворих.

Після вилучення пацієнтів із СНТ₃ з аналізу встановлено, що призначення бісопрололу призводить до зменшення ризику ПГ (ВШ=0,404 (0,212-0,769), $p=0,005$) та ККТ (ВШ = 0,456 (0,248 - 0,839), $p=0,011$). Зниження ризику ПГ (ВШ = 0,399 (0,173 - 0,925), $p=0,029$) та ККТ (ВШ = 0,419 (0,188 - 0,935), $p=0,031$) виявлено також і у групі хворих із СН у поєднанні з ТП (але без СНТ₃), порівняно з хворими, що не приймали бісопролол.

Призначення бісопрололу в дозі > 5 мг хворим із СН без СНТ₃ призводило до зниження ризику ПГ (ВШ = 0,106 (0,041 - 0,274), $p=0,0001$) та ККТ (ВШ = 0,280 (0,147 - 0,534), $p=0,001$), порівняно з пацієнтами, що приймали препарат у дозі ≤ 5 мг. Подібний позитивний вплив мало застосування бісопрололу в дозі > 5 мг й хворим групи з СН без СНТ₃ та ТП: зменшення ризику ПГ (ВШ = 0,089 (0,020 - 0,397), $p=0,0001$) та ККТ (ВШ = 0,351 (0,146 - 0,846), $p=0,029$), а також групи пацієнтів із СН без СНТ₃, але з ТП (величина ВШ для ПГ становила 0,123 (0,035 - 0,431), $p=0,0001$; та ВШ для ККТ - 0,224 (0,086 - 0,587), $p=0,001$).

Пробіг-регресійний аналіз виявив тенденцію до позитивної залежності зростання ймовірності ПГ від дози бісопрололу ($\beta = +0,06 \pm 0,03$) у хворих із СН та СНТ₃ ($\chi^2 = 3,226$; $p=0,072$).

З метою стратифікації дози бісопрололу, що впливає на ризик ПГ у хворих із СН, було проведено ROC-аналіз. Встановлено, що частота ПГ у групі хворих із СН без СНТ₃ є вищою при дозі препарату $\leq 5,0$ мг, порівняно із застосуванням більшої дози (чутливість - 85,00 % та специфічність - 47,41 %, $p=0,0001$). Водночас зазначений аналіз продемонстрував зворотній ефект бісопрололу в групі хворих із СНТ₃. Так, частота ПГ у хворих із СН (за наявності СНТ₃) зростала під час перевищення оптимальної точки поділу для дози бісопрололу > 5 мг (чутливість - 67,35 % та специфічність - 57,50 %, $p=0,0001$).

Серед усіх хворих із СН відносний ризик ПГ на фоні застосування дози бісопрололу > 5 мг знижувався та становив 0,709 (0,504 - 0,977) ($p=0,048$). Серед хворих із СН без СНТ₃ відносний ризик ПГ на фоні застосування дози β -АБ > 5 мг теж знижувався та становив 0,144 (0,059 - 0,349) ($p=0,0001$). У групі хворих із СН та СНТ₃ відносний ризик ПГ на фоні застосування бісопрололу > 5 мг зростав та становив 1,609 (1,051 - 2,462) ($p=0,029$).

Подальший аналіз продемонстрував, що у групі хворих із СН зі зниженою ФВ ЛШ та супутнім СНТ₃ при застосуванні бісопрололу у дозі 1,25-5 мг протягом 2 років, спостерігається підвищення рівня Т_{3в} ((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 ($p=0,039$)). При застосуванні бісопрололу у дозі > 5 мг у хворих даної категорії протягом 24 міс. спостерігалось вірогідне подальше зменшення сироваткового рівня Т_{3в} ((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 Т_{4в} ((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 Т_{3в}/Т_{4в} ((з 0,11 [0,09-0,12] до 0,10 [0,08-0,12] ($p=0,025$)).

У групі хворих із СН зі зниженою ФВ ЛШ та з СНТ₃, котрі приймали бісопролол у дозі 1,25-5 мг протягом 2 років, відзначалося зменшення КСР ЛШ ((з 4,95 [4,29-5,50] см до 3,91 [3,40-4,26] см) - на 1,04 см ($p=0,012$)), КСО ЛШ ((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 ФВ ЛШ (з 32,36 [27,15-37,68] % до 36,24 [33,33-42,80] %, $p=0,034$); зменшення розміру ПШ ((з 2,85 [2,60-3,62] см до 2,65 [2,40-2,85] см) - на 0,20 см ($p=0,039$)). Водночас, при застосуванні бісопрололу у дозі > 5 мг відбувалося 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 КСО 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 ПШ ((з 2,80 [2,60-3,03] см до 3,25 [3,13-3,50] см) - на 0,45 см ($p=0,009$)).

У хворих обох груп відзначалося вірогідне зменшення ЧСС протягом 2 років. Так, у пацієнтів, що приймали бісопролол 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 хворих, що приймали бісопролол у дозі більшій ніж 5 мг, зниження ЧСС становило 16,62 хв⁻¹ (з 72,56 [66,00-83,24] хв⁻¹ до 55,41 [50,38-63,08] хв⁻¹, $p=0,0010$).

Частота ПГ у хворих групи із СН зі зниженою ФВ ЛШ та з супутнім СНТ₃ протягом двох років була більшою при застосуванні бісопрололу у дозі > 5 мг, порівняно з групою хворих які застосовували препарат у дозі 1,25-5 мг (92,3 %, проти 64,5 %, відповідно; $p=0,004$). Водночас 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 хворими, котрим дозу препарату мали змогу титрувати більшу ніж 5 мг ($p=0,021$).

Таким чином, частота ПГ у хворих із СН без СНТ₃ є вищою при застосуванні бісопрололу $\leq 5,0$ мг, порівняно із більшою дозою. Водночас, у хворих із СНТ₃, при перевищенні дози препарату > 5 мг, зростає ризик ПГ, зменшується сироватковий рівень Т_{3в}, підвищується концентрація Т_{4в}, падає співвідношення Т_{3в} / Т_{4в}, відбувається подальше збільшення порожнин серця.

З метою виявлення залежності ризику ПГ хворих із СН зі зниженою ФВ ЛШ від часу титрації дози бісопрололу до 5 мг/доба проведено ROC-аналіз. Встановлено, що у хворих групи із СН без СНТ₃ частота ПГ є вищою при досягненні зазначеної дози упродовж терміну, більшого, ніж 85 днів, порівняно з меншим строком титрації (чутливість - 85,71 % та специфічність - 56,76 %, $p=0,027$). Водночас, зазначений аналіз продемонстрував зворотну залежність ризику ПГ від часу досягнення добової дози бісопрололу 5 мг у хворих групи із СН зі зниженою ФВ ЛШ та з СНТ₃. Частота ПГ хворих із СН у поєднанні з СНТ₃ зростала, якщо термін титрування дози препарату був ≤ 63 днів (чутливість - 95,38 % та специфічність - 85,22 %, $p=0,0001$).

Пацієнти, що приймали левотироксин (у зв'язку з гіпотиреозом, що розвився на фоні АІТ у індивідуально підібраних дозах не менше року до включення у дослідження та досягли на фоні замісної терапії еутиреозу чи СКГ), порівняно з

хворими з СН в еутиреоїдному стані, котрі не приймали зазначений препарат, мали вищі сироваткові рівні $T_{3в}$ (на 19 %, $p = 0,01$), $T_{4в}$ (на 14,2%, $p = 0,02$) та менший ТТГ (на 39,1 %, $p = 0,0001$), нижчий рівень NT-proBNP (на 26,3%, $p = 0,009$), менші розміри (КДР та КСР) та об'єми (КДО та КСО) ЛШ, більшу на 22,9 % величину ФВ ЛШ ($p = 0,0001$). Медіана дози ЛТ становила 0,63 [0,35 – 1,11] мкг/кг. Для виявлення зв'язку величини ФВ із дозою ЛТ, хворі з СН були розподілені на 6 підгруп за перцентилями дози препарату. У підгрупі хворих, котрі приймали ЛТ у дозі 0,1 – 0,69 мкг/кг, ФВ ЛШ не відрізнялася від такої у пацієнтів без ЛТ. При застосуванні препарату у дозі 0,7 – 1,19 мкг/кг, ФВ ЛШ була більшою, порівняно з такою у пацієнтів, що не приймали ЛТ (на 37,9 %) та щодо хворих, що приймали ЛТ у 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 (58,2 $\pm$ 6,7 %). У хворих цієї підгрупи вона була більшою, порівняно з такою у пацієнтів, які не застосовували ЛТ взагалі, чи призначали у дозі 0,1 – 0,69 мкг/кг, проте вірогідно не відрізнялася від такої у хворих, які приймали ЛТ у дозі 0,7 – 1,19 мкг/кг.

Спостереження за хворими протягом 2 років продемонструвало, що подальше застосування ЛТ зменшує ризик ПГ (ВШ = 0,490 (0,281 – 0,857), $p = 0,018$). Також виявлено тенденційне зниження ризику досягнення ККТ (на 27,9 %, $p = 0,074$) на фоні ЛТ. ROC-аналіз показав, що ризик ПГ хворих на СН, зменшується при застосуванні ЛТ у дозі $> 0,53$ мкг/кг (чутливість – 69,25 %, специфічність – 74,42 %, $p = 0,029$). За результатами вказаного аналізу хворих із СН та ТП розподілили на 3 групи. До I увійшли 109 (50,0 %) пацієнтів, яким не застосовували ЛТ. У II групу – 37 (16,9 %) пацієнтів, які продовжили приймати після включення до дослідження ЛТ у дозі 0,1–0,53 мкг/кг. До III групи – 72 хворих (33,1 %), що приймали ЛТ в дозі $> 0,53$ мкг/кг. Пацієнти III групи мали найнижчу частоту ПГ (27,8 %), порівняно з такою при застосуванні ЛТ у дозі 0,1 – 0,53 мкг/кг (32,4 %) та при відсутності прийому препарату (45,9 %) ($\chi^2 = 6,559$, при $p = 0,038$).

Проведений у подальшому пробіт-регресійний аналіз продемонстрував від'ємну ($\beta = -0,65 \pm 0,33$) залежність зниження імовірності повторної госпіталізації з приводу декомпенсації СН хворих на ІХС з супутнім АІТ від дози ЛТ (мкг/кг) ($\chi^2 = 3,88$; $p = 0,049$). Так, при застосуванні дози левотироксину 1,07 (0,68–1,45) мкг/кг імовірність повторної госпіталізації з приводу декомпенсації серцевої недостатності протягом 24 міс. у хворих цієї категорії, становила 0,25, тоді як при застосуванні дози 0,03 (–0,36 – 0,42) мкг/кг, цей показник сягав 0,5.

Застосування ЛТ у дозі $> 0,53$ мкг/кг у гомозиготних носіїв С алелі (Gln27Gln) поліморфізму (с.79C>G) гена β_2 -АР веде до зниження ризику ПГ протягом двох років (ВШ = 0,09 (0,02 – 0,48)). Водночас 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.

Таким чином, застосування ЛТ хворим із СН на фоні ІХС та супутнього АІТ має дозозалежний позитивний вплив на ФВ ЛШ та призводить до зменшення

ризiku повторної госпіталізації з приводу декомпенсації серцевої недостатності протягом 24 міс. спостереження. Генетичні відмінності у шляхах β -адренорецепції можуть асоціюватися з ефектами даного препарату.

З метою оцінки залежності кумулятивного ризику ПГ з приводу декомпенсації СН від наявності ТП були побудовані криві Каплана-Мейєра, за їхніми даними проведено аналіз. Встановлено, що хворі з СН на фоні ІХС та супутньою ТП мають більшу ймовірність ПГ подій протягом 24 місяців спостереження, порівняно з пацієнтами з СН без ТП (40,4 %, проти 16,6 %, відповідно: $RR = 2,78$ (1,91–4,05); $\chi^2_{(Log Rank (Mantel-Cox))} = 28,402$; $p < 0,0001$). Середній час розвитку події у групі із ТП становив 17,3 $\pm$ 0,6 міс., проти 22,3 $\pm$ 0,4 міс. серед хворих без ТП.

Подальший аналіз впливу СНТ₃ на імовірність ПГ хворих із СН за даними кривих Каплана-Мейєра встановив, що хворі з СН на фоні ІХС та СНТ₃ (незалежно від наявності ТП) мають більшу ймовірність ПГ з приводу декомпенсації патології серця протягом 24 місяців спостереження порівняно з пацієнтами без СНТ₃ (78,4 %, проти 12,5 %, відповідно; $RR = 45,05$ (27,37–74,14); $\chi^2_{(Log Rank (Mantel-Cox))} = 224,283$; $p < 0,0001$). Середній час розвитку події у групі хворих із СНТ₃ становив 10,8 $\pm$ 0,8 міс., проти 22,6 $\pm$ 0,3 міс. серед хворих без синдрому периферичного дистиреоїдизму. Для групи хворих із СН у поєднанні з СНТ₃ медіана часу з 50 % імовірності ПГ становила 6,0 (5,0 – 12,0) міс.

Після вилучення хворих із СНТ₃ не було виявлено вірогідних закономірностей, щодо впливу ТП на імовірність ПГ.

Подальший аналіз також продемонстрував, що хворі з СН на фоні ІХС та супутнім АІТ мають більшу ймовірність ПГ з приводу декомпенсації патології серця протягом 24 місяців спостереження, порівняно з пацієнтами з СН без ТП (32,4 %, проти 16,6 %, відповідно; $RR = 2,25$ (1,47–3,46)). Пацієнти з СН та супутнім НЗ мали більшу ймовірність ПГ, порівняно з пацієнтами з СН без ТП (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)) ($\chi^2_{(Log Rank (Mantel-Cox))} = 53,28$; $p < 0,0001$; для тренду: $\chi^2 = 12,33$; $p = 0,0005$). Середній час розвитку події у групі хворих з СН із НЗ 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 з СН у поєднанні з НЗ медіана часу 50 % імовірності ПГ з приводу декомпенсації становила 13,0 (12,0–16,0) міс. Але, після вилучення із зазначених груп пацієнтів, що мали СНТ₃, не було отримано вірогідних відмінностей у кумуляції ризику ПГ залежно від виду ТП.

Лінійний регресійний аналіз було використано отримання прогностичної моделі ризику ПГ у хворих із СН на фоні ІХС, до якої увійшли: величина фракції викиду ($\beta = -0,195$; $p = 0,032$), значення ІМТ ($\beta = 0,234$; $p = 0,004$), сироваткові рівні $T_{3в}$ ($\beta = -0,592$; $p = 0,0001$) та ІЛ-4 ($\beta = 0,122$; $p = 0,122$) ($F = 12,531$ ($p = 0,0001$)).

У подальшому, з метою виявлення предикторів, що зумовлюють несприятливий перебіг СН, а саме ПГ у зв'язку з декомпенсацією захворювання у

хворих із супутньою ТП, було проведено регресійний аналіз Кокса, (модель пропорційних ризиків (Cox proportional hazards model)), що вивчає залежність часу розвитку визначеної кінцевої точки (survival time) від незалежних змінних (predictor variables) (Machin., et al., 2016). Змінною, що кодувала перебіг СН також було обрано ПГ; змінною часу був термін, коли у кожного пацієнта була досягнута дана кінцева точка; як стратифікатор було вибрано змінну, що кодувала наявність чи відсутність у хворого коморбідної ТП. Коваріантів (можливих предикторів) було вибрано 45 змінних, що характеризують дані анамнезу, параметри клінічного аналізу крові та ліпідограми, концентрації ІЛ, ТТГ та гормонів ЩЗ крові, а також поліморфізми генів β -адренорецепції.

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_{3в}». 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_{3в}) покращує прогностичну здатність моделі. На другому кроці побудови моделі, додатково до Т_{3в} було включено ІЛ-4. Це призвело до подальшого зниження величини індексу G (до 35,788) та зростання значення χ^2 (до 13,250) ($p = 0,001$). Під час третього кроку до моделі (додатково до двох вищезазначених змінних) було включено ХС ЛПНЩ. Це призвело до подальшого зниження індексу G (до 31,740) та зростання χ^2 (до 16,360) ($p = 0,001$).

За даними вищеописаного регресійного аналізу Кокса, була прийнята спроба обчислити прогностичний коефіцієнт. Із огляду на β -коефіцієнти змінних, що увійшли до моделі, було складено рівняння регресії Кокса, за яким визначається ймовірність розвитку ПГ у хворих з СН протягом 24 міс:

$$HR = \frac{h_i(t)}{h_0(t)} = \exp(-2,141 \cdot T_{3в} + 0,575 \cdot \text{ХСЛПНЩ} + 0,307 \cdot \text{ІЛ4}) \quad (1)$$

де: HR – відношення ризиків; $h(t)$ – ризик для i -того об'єкту; $h_0(t)$ – базовий ризик, однаковий для усіх об'єктів; Т_{3в} – вільний трийодтиронін; ХС ЛПНЩ – холестерин ліпопротеїдів низької щільності; ІЛ4 – інтерлейкін-4

Розраховано величину HR для кожного хворого.

Під час ROC-аналізу було встановлено, що ризик ПГ пацієнтів із СН у зв'язку з декомпенсацією захворювання зростає при досягненні оптимальної точки розподілу для величини HR > 0,104 (чутливість – 51,61 %, специфічність – 96,47 %, $p < 0,0001$). Відношення шансів ризику ПГ протягом 2 років, становило 21,60 (6,34 – 73,63), χ^2 (Мантель-Хенцель) = 31,543; $p = 0,0001$.

Повторно проведений ROC-аналіз встановив, що у пацієнтів із СН у поєднанні з ТП 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 %, $p < 0,0001$). Відношення шансів ризику ПГ протягом 2 років = 11,95 (3,74 – 38,21), χ^2 (Мантель-Хенцель) = 18,35; $p = 0,0001$.

Застосування ROC-аналізу у групі хворих з СН без ТП не дозволило встановити вірогідного прогностичного значення індексу HR.

Проведено перевірку моделі прогнозування несприятливого плину СН у хворих із ТП на окремій групі 66 хворих із СН на фоні ІХС, яка не була включена у розробку прогностичної регресійної моделі Кокса. Зазначені групи не відрізнялися між собою за віком, статтю, частотою ТП та частотою ПГ. Чутливість вказаного значення коефіцієнта становила 86,36 %, специфічність = 78,57 %. Прогностична цінність позитивного результату становила 86,4 %. Отримані дані свідчать про можливість використання запропонованої моделі прогнозування несприятливого перебігу СН у хворих із ТП.

Таким чином, із урахуванням: значущого впливу СНТ₃ на перебіг СН (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 ПГ у зв'язку з декомпенсацією (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 -AP підвищує ризик ККТ (ВШ = 1,76 (1,04 – 2,96), $p = 0,032$) та розвитком СНТ₃ (гомозиготний генотип G/G цього гена ВШ = 2,21 (1,05 – 4,28), $p = 0,037$); входження низького рівня Т_{3в} до моделі несприятливого перебігу СН ($\beta = -2,141$, $p = 0,001$); нівелювання ефекту біспрололу із збільшенням його дози у хворих цієї категорії (ризик ПГ при дозі > 5 мг становить 1,609 (1,051 – 2,462), $p = 0,029$)) є доцільним виділення перебігу СН із СНТ₃ як окремого класифікаційного варіанту.

У хворих із СН зі зниженою ФВ ЛШ із супутнім СНТ₃, не доцільним є титрування дози біспрололу 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 біспрололу.
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 (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.
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 $T_{3в} \leq 2,07$ 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.

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 (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 (ВШ = 0,52; $p = 0,022$, домінантна модель) та комбінованої кінцевої точки (ВШ = 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 генотипі 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 фракцією 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 рекомендуються 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 аутоімунним тиреоїдитом із розвитком гіпотиреозу рекомендується тривале застосування левотироксину у дозі $> 0,53$ мкг/кг.

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_2 -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 трийодтироніну» 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., Гальчинська 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., Гальчинська 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., Гальчинська 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., Гальчинська 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 тематичних хворих, статистичну обробку результатів та підготовку тез до друку).
28. Пивовар С.М. Поліморфізм c825t (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 "низького 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., Pivovar 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. 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. (Здобувач здійснив відбір тематичних хворих, статистичну обробку результатів та підготовку тез до друку).
32. Пивовар С.Н., Рудик 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 Данилівські 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 нетоксичним 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. Pyovov 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., Рудик 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., Рудик 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).

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. – Харківський національний медичний університет МОЗ України, Харків, 2020.

Дослідження присвячене удосконаленню прогнозування перебігу та оптимізації лікування СН у хворих на ІХС у поєднанні з ТП на підставі вивчення гормональних та генетичних чинників. Результати ґрунтуються на даних обстеження 381 хворого із СН, що виникла на фоні ІХС післяінфарктного кардіосклерозу. Основну групу становили 218 хворих із СН та супутньою ТП (92 хворих із НЗ та 126 пацієнтів з АГТ), до групи порівняння увійшло 163 хворих з СН без ТП. Контрольну групу становили 55 здорових волонтерів. Доведено, що у хворих із ТП, СН має несприятливіший перебіг. Однією з ймовірних причин є значне поширення СНТ₃. Зокрема, серед хворих із СН частка таких із СНТ₃ становить 7,3 %, при наявності супутньої ТП – сягає 38,4 %. Ризик несприятливого перебігу СН збільшується при зниженні рівня Т_{3в} ≤ 2,07 пмоль/л. Обґрунтовано доцільність виділення перебігу СН із СНТ₃ як окремого класифікаційного варіанта з урахуванням: негативного впливу СНТ₃ на перебіг СН; спільних генетичних чинників зростання ризиків несприятливого перебігу СН та розвитку СНТ₃; нівелювання дозозалежного ефекту бісопрололу у хворих цієї категорії. Оптимізовано схему титрування дози бісопрололу при СН у хворих із супутньою ТП.

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

АННОТАЦИЯ

Пивовар С.М. Оптимизация прогнозирования течения и эффективности терапии сердечной недостаточности у больных ишемической болезнью сердца с сопутствующей тиреоидной патологией. – Квалификационный научный труд на правах рукописи.

Диссертация на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.02 – внутренние болезни. – Харьковский национальный медицинский университет МЗ Украины, Харьков, 2020.

Исследование посвящено усовершенствованию прогнозирования течения и оптимизации терапии СН у больных ИБС в сочетании с ТП на основании изучения гормональных и генетических факторов. Результаты основаны на данных обследования 381 больного с СН, возникшей на фоне ИБС постинфарктного кардиосклероза. В основную группу вошло 218 больных с СН и с сопутствующей ТП (92 больных с нетоксическим зобом и 126 пациентов с аутоиммунным тиреоидитом), в группу сравнения вошло 163 больных с СН без ТП.

В контрольную группу включено 55 здоровых добровольцев. Проводили: антропометрические (рост и масса тела, рассчитывали индекс массы тела); биохимические (показатели липидного обмена); иммуноферментные (тиреотропный гормон (ТТГ), свободный трийодтиронин (T_{3f}), свободный тетрайодтиронин (T_{4f}), реверсивный трийодтиронин (T_{3r}); N-терминальный фрагмент предшественника мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP), фактор некроза опухолей- α (ФНО- α), интерлейкины (ИЛ) -1 β , ИЛ-4, ИЛ-6, титры антител к тиреоидной пероксидазе и тиреоглобулину)); генетические, методом полимеразной цепной реакции (аллельные полиморфизмы генов β_1 -адренорецепторов (β_1 -AP) (rs1801253; c.1165G> C; p.Gly389Arg) и (rs1801252; c.145A> G; p.Ser49Gly), β_2 -AP (rs1042714; c.79C> G; p.Gln27Glu) и гена β_3 -субъединицы G-протеина (GN β_3) (rs5443; c.825C> T; p.Ser275); инструментальные (электро- и эхокардиография, ультразвуковое исследование щитовидной железы) методы исследований. Наблюдение за больными выполняли на протяжении двух лет, учитывая частоту повторной госпитализации (ПГ) по поводу декомпенсации СН, смертность и достижения комбинированной конечной точки (ККТ), как сочетание ПГ и смерти.

Выявлено, что у больных с ТП СН имеет более тяжелое течение: чаще регистрируется IV ФК по NYHA, выше уровень NT-proBNP, большие размеры ЛЖ и меньше его сократительная способность, больший процент больных с ФВ ЛЖ < 40 % и со II типом диастолической дисфункции выше риск ПГ. В динамике наблюдения в группе больных с ТП происходит снижение величины ФВ ЛЖ, ухудшение параметров, характеризующих диастолическую функцию миокарда. Неблагоприятное течение СН обусловлено большой частотой распространения СНТ $_3$ среди пациентов исследуемой популяции. Частота СНТ $_3$ среди больных с СН составляет 7,3%, при наличии сопутствующей ТП – достигает 38,4 %. Риск ПГ по данным ROC-анализа увеличивается при снижении уровня $T_{3c} \leq 2,07$ пмоль / л. Больные с СНТ $_3$ имеют более тяжелое течение СН: больший процент пациентов с IV ФК, выше содержание NT-proBNP; более выраженная дилатация полости ЛЖ и снижение систолической функции миокарда, нарушение его расслабления; выше риск ПГ и ККТ. Генетические различия в путях β -адренорецепции ассоциированы с течением СН: аллель G полиморфизма Gln27Glu (c.79C> G) гена β_2 -AP повышает риск ККТ (отношение шансов (ОШ) = 1,76, доминантная модель наследственности и ОШ = 1,75 при чрезмерно-доминантной модели). Аллель A полиморфизма Ser49Gly (c.145A> G) гена β_1 -AP ведет к снижению риска ККТ (ОШ = 0,52, доминантная модель наследственности; ОШ = 0,51 при лог-аддитивной модели). Генетические различия в путях β -адренорецепции ассоциированы также и с развитием СНТ $_3$ у больных с СН (гомозиготный генотип G полиморфизма Gln27Glu гена β_2 -AP приводит к росту риска данного синдрома (ОШ = 2,21, рецессивная модель наследственности)). Применение бисопролола у больных с СН на фоне ИБС в сочетании с сопутствующей ТП не имеет дозозависимого положительного влияния. Вероятной причиной этого является большая частота распространения СНТ $_3$ среди пациентов исследуемой популяции. Применение бисопролола у больных СН с ТП, но без СНТ $_3$, приводит к достоверному

снижению частоты ПГ и риска ККТ на протяжении двух лет. При СНТ $_3$ повышение дозы бисопролола > 5 мг у больных с СН со сниженной ФВ ЛЖ приводит к повышению риска ПГ, уменьшению уровня T_{3c} , повышению уровня T_{4c} , уменьшению соотношения T_{3f}/T_{4f} , дальнейшему увеличению полостей сердца в динамике наблюдения. В работе обоснована целесообразность выделения течения СН с СНТ $_3$ как отдельного классификационного варианта, с учетом: негативного воздействия СНТ $_3$ на течение СН (высокий процент больных с IV ФК, со сниженной ФВ ЛЖ и со II типом диастолической дисфункции миокарда, рост риска ПГ в связи с декомпенсацией (ОШ = 23, 35); общих генетических факторов, ассоциированных с ростом риска неблагоприятного течения СН (наличие аллели G полиморфизма Gln27Glu гена β_2 -AP (ОШ = 1,76) и развитием СНТ $_3$ (гомозиготный генотип G / G данного гена – ОШ = 2,21), нивелирования дозозависимого эффекта бисопролола у больных данной категории (рост риска ПГ при дозе > 5 мг (ОШ = 1,609)). Оптимизирована схема титрования дозы бисопролола при СН у больных с сопутствующей ТП.

Ключевые слова: сердечная недостаточность, нетоксический зоб, аутоиммунный тиреоидит, синдром низкого трийодтиронина, прогноз, течение, β -адреноблокаторы, полиморфизм, гены, β -адренорецепторы.

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 the Degree of Doctor of Medical Sciences, specialty 14.01.02 – Internal Medicine. – Kharkiv National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine, Kharkiv, 2020.

The study aims to improve prognosis of the clinical outcome and to optimise heart failure (HF) treatment in patients with coronary artery disease combined with thyroid pathology (TP) on the basis of hormonal and genetic factors study. The results are based on the examination data collected from 381 patients with HF on the background of coronary artery disease: post-infarction cardiosclerosis. The main group consisted of 218 patients with HF and concomitant TP (92 with non-toxic goiter; 126 with autoimmune thyroiditis), the comparison group consisted of 163 patients with HF without TP. 55 healthy volunteers made up the control group. It has been proved, that patients with TP have a less favourable HF outcome. One of the possible causes is the considerable frequency of low triiodothyronine syndrome (LT $_3$ S). In particular, among patients with HF, the percentage of individuals with LT $_3$ S constitutes 7.3 %, and it reaches 38.4 % in the presence of concomitant TP. The risk of adverse HF outcome increases with decrease of T_{3f} levels ≤ 2.07 pmol / L. It has been substantiated that it is advisable to distinguish the outcome of HF with LT $_3$ S as a separate classification variant, taking into account the following: the negative impact of LT $_3$ S on the HF outcome; common genetic factors of unfavourable clinical outcome HF and LT $_3$ S risks increase; the neutralization of a dose-dependent effect of β -blockers in patients of this category. The bisoprolol dose titration scheme for HF in patients with concomitant TP has been optimised.

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

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ

AIT	– автоімунний тиреоїдит
AT	– антитіла
BP	– відносний ризик
ВШ	– відношення шансів
ДД	– діастолічна дисфункція
ДЙ	– дейодиназа
ІЛ	– інтерлейкіни
ІХС	– ішемічна хвороба серця
ИБС	– ишемическая болезнь сердца
ИЛ	– интерлейкин
КДО	– кінцево-діастолічний об'єм
КДР	– кінцево-діастолічний розмір
ККТ	– комбінована кінцева точка
КСО	– кінцево-систолічний об'єм
КСР	– кінцево-систолічний розмір
ЛЖ	– левый желудочек
ЛТ	– левотироксин
ЛШ	– лівий шлуночок
ММ	– маса міокарда
НЗ	– нетоксичний зоб
ОШ	– отношение шансов
ПГ	– повторна госпіталізація
СКГ	– субклінічний гіпотиреоз
СН	– серцева недостатність
СНТ ₃	– синдром низького трийодтироніну
ССЗ	– серцево-судинні захворювання
ССС	– серцево-судинна система
T _{3в}	– трийодтиронін вільний
T _{4в}	– тетраіодтиронін
ТГ	– тиреоглобулін
ТП	– тиреоїдна патологія
ТПО	– тиреопероксидаза
ТТГ	– тиреотропний гормон
УЗД	– ультразвукове дослідження
ФВ	– фракція викиду
ФК	– функціональний клас
ФНПа	– фактор некрозу пухлин- α
ФП	– фібриляція передсердь

ЦД	– цукровий діабет
ЩЗ	– щитоподібна залоза
GN β_3	– β_3 -субодиниця G-протеїну
lnBШ	– натуральний логарифм відношення шансів
NT-proBNP	– N-термінальний фрагмент мозкового натрійуретичного пептиду
β -АБ	– β -адреноблокатори
β -АР	– β -адренорецептори

Формат 60x84/16. Ум. друк. арк. 1.9. Тир. 100 прим. Зам. № 320-20.
Підписано до друку 27.10.2020. Папір офсетний.

Надруковано з макету замовника у ФОП Бровін О.В.
61022, м. Харків, вул. Трінклера, 2, корп.1, к.19. Т. (057) 758-01-08, (066) 822-71-30
Свідectво про внесення суб'єкта до Державного реєстру
видавців та виготовників видавничої продукції серія ДК 3587 від 23.09.09 р.

СТИЛЬ®
ИЗДАТ
ТИПОГРАФИЯ
www.stil-izdat.com