

# Прогнозування несприятливого перебігу серцевої недостатності у хворих із супутньою тиреоїдною патологією



С. М. Пивовар<sup>1</sup>,  
Ю. С. Рудик<sup>1</sup>,  
Л. В. Паніна<sup>2</sup>

**Мета** — визначити предиктори несприятливого перебігу серцевої недостатності (СН) з урахуванням тиреоїдного статусу хворих.

**Матеріали та методи.** Проведено комплексне обстеження 381 пацієнта із СН, що виникла на тлі ішемічної хвороби серця (ІХС) після інфарктного кардіосклерозу. Усі пацієнти госпіталізовані до кардіологічного відділення у зв'язку з декомпенсацією СН. Коморбідну тиреоїдну патологію (ТП) мали 57,22 % пацієнтів (92 (24,15 %) — нетоксичний зоб, 126 (33,07 %) — автоімунний тиреоїдит). У 142 (37,3 %) хворих діагностували синдром низького рівня трийодтироніну, у 26 (6,82 %) — субклінічний гіпотиреоз. Для виділення несприятливих чинників щодо перебігу СН у хворих із супутньою ТП порівняно з пацієнтами без цієї коморбідності проведено регресійний аналіз Кокса (модель пропорційних ризиків (Cox proportional hazards model)). Побудовано графіки Каплана-Мейєра.

**Результати.** За даними регресійного аналізу Кокса обчислено прогностичний коефіцієнт. З огляду на значення  $\beta$ -коефіцієнтів змінних, залучених до моделі, побудовано рівняння регресії Кокса, за яким можна визначити ймовірність розвитку повторної госпіталізації (ПГ) у пацієнтів із СН протягом 24 міс. За результатами ROC-аналізу встановлено, що ризик ПГ пацієнтів із СН у зв'язку з декомпенсацією захворювання зростає при досягненні оптимальної точки розподілу для значення відношення ризиків (hazard risk (HR)) > 0,104 (чутливість — 51,61 %, специфічність — 96,47 %,  $p < 0,0001$ ). Відношення шансів ризику ПГ протягом 2 років становило 21,60 (95 % довірчий інтервал (ДІ) 6,34–73,63),  $\chi^2 = 31,543$ ;  $p = 0,0001$ ). Повторно проведений ROC-аналіз виявив, 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 (95 % ДІ 3,74–38,21),  $\chi^2 = 18,35$ ;  $p = 0,0001$ ). Застосування ROC-аналізу у пацієнтів із СН без ТП не дало змоги встановити вірогідне прогностичне значення HR. Проведено перевірку моделі прогнозування несприятливого перебігу СН у хворих із ТП на групі із 66 хворих із СН на тлі ІХС, яка не була залучена в розробку прогностичної регресійної моделі Кокса. Групи статистично значущо не відрізнялися за віком, статтю, частотою ТП і ПГ. Чутливість зазначеної величини коефіцієнта становила 86,36 %, специфічність — 78,57 %, прогностична цінність позитивного результату — 86,4 %.

**Висновки.** Кумулятивний ризик ПГ у пацієнтів із СН на тлі ІХС та супутньою ТП є вищим порівняно з таким у хворих без зазначеної коморбідної патології. Ризик є найвищим у пацієнтів із супутнім нетоксичним зобом. Високий ризик несприятливого перебігу СН при коморбідній ТП зумовлений наявністю синдрому низького рівня трийодтироніну. Предикторами, що зумовлюють несприятливий перебіг СН у пацієнтів із супутньою ТП, відповідно до результатів регресійного аналізу Кокса є рівень холестерину ліпопротеїдів низької густини, інтерлейкіну-4 та вільного трийодтироніну. Ризик несприятливого перебігу СН зростає при значенні HR для регресійної моделі > 0,043 (відношення шансів — 11,960).

## Ключові слова:

серцева недостатність, нетоксичний зоб, автоімунний тиреоїдит, повторна госпіталізація, прогноз.

<sup>1</sup> ДУ «Національний інститут терапії імені Л. Т. Малої НАМН України», Харків

<sup>2</sup> Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

## КОНТАКТНА ІНФОРМАЦІЯ

Пивовар Сергій Миколайович

д. мед. н., ст. наук. співр. відділу клінічної фармакології та фармакогенетики неінфекційних захворювань

E-mail: sn\_p@ukr.net

Стаття надійшла до редакції 21 квітня 2022 р.

© Український терапевтичний журнал, 2022

Середній показник поширеності серцевої недостатності (СН) становить від 1,5 до 5,5% [29, 33]. З віком цей показник прогресивно зростає, сягаючи і 10% серед осіб віком понад 70 років [32]. Найчастішим етіологічним чинником СН у Європі та США є ішемічна хвороба серця (ІХС), яку, за даними епідеміологічних та багатоцентрових клінічних досліджень, діагностують у 60–75% таких хворих. Прогноз пацієнтів із клінічними виявами СН є несприятливим. Більше половини хворих помирає протягом 5 років [3, 29]. Незважаючи на успіх у вивченні патогенезу та шляхів лікування СН в останні десятиліття, ця патологія залишається однією із найтяжчих і прогностично несприятливих [1, 3, 35]. Прогнозування перебігу СН є актуальним завданням кардіології. Щоб стратифікація за групами ризику була клінічно значущою, вона має враховувати внесок різних чинників прогресування хвороби [3]. Це має велике значення при СН, оскільки пацієнти нерідко мають декілька супутніх захворювань [5]. Попри те, що ураження серця є перманентним чинником прогресування СН, важливу клінічну роль при цьому синдромі відіграють розлади інших органів, зокрема нирок, печінки, судин, скелетних м'язів, щитоподібної залози (ЩЗ), головного мозку. Зазначені порушення можуть бути наслідком існуючої коморбідності [3, 7, 25, 31]. Правильне розуміння природи і механізмів таких порушень є корисним у реалізації стратегії персоналізованого лікування СН [3]. В Україні спостерігається зростання кількості хворих із різною патологією органів ендокринної системи, зокрема ЩЗ [6, 10].

**Мета роботи** – визначити предиктори несприятливого перебігу серцевої недостатності з урахуванням тиреоїдного статусу хворих.

### Матеріали та методи

Проведено комплексне обстеження 381 пацієнта із СН, що виникла на тлі ІХС після інфарктного кардіосклерозу. Усі пацієнти госпіталізовані до кардіологічного відділення у зв'язку з декомпенсацією СН.

Під час дослідження дотримувалися вимог Гельсінської декларації прав людини (1964), Конференції з гармонізації належної клінічної практики (ICH GCP E6(R2), 2016) [27], Конвенції Ради Європи щодо захисту прав і гідності людини у зв'язку з використанням досягнень біології та медицини (Конвенція про права людини та біомедицину) (ETS-164), зокрема додаткового протоколу до Конвенції про біомедичні дослідження від 25.01.2005 р., та законодавства України.

Спостереження за хворими тривало 24 міс.

Діагноз СН установлювали на підставі скарг, наявності чинників судинного ризику, кардіологічного анамнезу хвороби, результатів об'єктивного обстеження, лабораторних та інструментальних досліджень. При діагностиці СН та формуванні клінічних груп використовували класифікацію Нью-Йоркської асоціації серця (NYHA, 1964) з урахуванням рекомендацій Асоціації кардіологів України та Української асоціації фахівців із серцевої недостатності (2017) [2, 9] і рекомендацій Європейського товариства кардіологів (2016) [32].

Ішемічну хворобу серця діагностували на підставі клінічних та електрокардіографічних критеріїв відповідно до рекомендацій експертів ВООЗ і Європейського товариства кардіологів, стандартів діагностики та лікування Асоціації кардіологів України, наказу МОЗ України № 152 від 02.03.2016 р. «Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги «Стабільна ішемічна хвороба серця»».

Нетоксичний зоб діагностували за ультразвуковими критеріями [16] за відсутності лабораторних ознак порушення функції ЩЗ та підвищеного титру антитіл до тиреоїдної пероксидази (АТ-ТПО) і тиреоглобуліну (АТ-ТГ) [24]. Діагноз аутоімунного тиреоїдиту (АІТ) установлювали за стандартними критеріями [4, 30].

Синдром низького рівня трийодтироніну (СНТ<sub>3</sub>) діагностували як стан, за якого рівень вільного трийодтироніну (Т<sub>3в</sub>) є меншим за нижню межу норми (2,5 пмоль/л) при нормальних рівнях вільного тетраіодтироніну (Т<sub>4в</sub>) і тиреотропного гормону (ТТГ) [19, 33, 21]. Субклінічний гіпотиреоз (СКГ) – при рівні ТТГ від 4,0 до 9,9 мМО/л на тлі нормального вмісту Т<sub>4в</sub> і Т<sub>3в</sub> [14, 36].

Популяція пацієнтів із СН представлена переважно чоловіками (68,00%) середнього віку з II (41,20%) та III (48,82%) функціональним класом за NYHA. У 62,73% фракція викиду (ФВ) лівого шлуночка (ЛШ) була нижче за 40,00%. У 33,24% хворих діагностовано II тип діастолічної дисфункції ЛШ.

Коморбідну тиреоїдну патологію (ТП) мали 57,22% пацієнтів із СН, з них 92 (24,15%) – нетоксичний зоб (НЗ), 126 (33,07%) – АІТ. У 142 пацієнтів (37,3%) діагностували СНТ<sub>3</sub>, у 26 (6,82%) – субклінічний гіпотиреоз.

До контрольної групи залучено 55 практично здорових волонтерів з медіаною віку – 57,0 [52,0–65,0], з них у 28 визначили поліморфізми генів системи β-адренорецепції.

Пацієнти з СН не відрізнялися від контрольної групи за розподілом статі та віком.

Для дослідження лабораторних параметрів забір крові проводили вранці натще із ліктвової вени у поліетиленові пробірки («Епіндорф»). Для отримання сироватки пробірки з кров'ю інкубували протягом 30 хв за температури  $+37^{\circ}\text{C}$ . Відшаровували від стінки пастерівською піпеткою згусток, що утворювався, та інкубували за температури  $+4^{\circ}\text{C}$  протягом 1 год для ретракції згустка. Перенесли сироватку у скляні пробірки, центрифугували протягом 15 хв при 1500 об./хв, відокремлювали супернатант і розливали у пробірки «Епіндорф». Зберігали зразки за температури  $-20^{\circ}\text{C}$ .

Біохімічне дослідження передбачало визначення рівня загального холестерину (ЗХС) та холестерину ліпопротеїдів високої густини (ХС ЛПВГ) у сироватці крові, стабілізованій гепарином, пероксидазним методом з використанням набору реактивів «Cholesterol Liquicolor» фірми «Human» (Німеччина). Вміст тригліцеридів визначали ферментативним колориметричним методом з використанням набору реактивів «Triglycerides GPO» фірми «Human» (Німеччина).

Для визначення сироваткового рівня ТТГ (норма —  $0,3\text{--}4,0$  МО/л),  $T_{3в}$  (норма —  $2,5\text{--}5,8$  пмоль/л) і  $T_{4в}$  (норма —  $10\text{--}25$  пмоль/л) використовували набори реактивів («ТТГ-ІФА», «вТ4-ІФА», «вТ3-ІФА», «Хема», Україна). Визначення рівня реверсивного трийодтироніну ( $T3r$ ) (норма —  $90\text{--}350$  пг/мл) проводили за допомогою реактиву «RT3 — Elisa kit» («Elabscience®», Китай).

Сироватковий рівень N-термінального фрагмента попередника мозкового натрійуретичного пептиду (NT-proBNP) (норма  $< 125$  пг/мл) визначали за допомогою реактиву «Elisa kit», фактора некрозу пухлин  $\alpha$  (ФНП- $\alpha$ ) (норма  $< 6,0$  пг/мл), інтерлейкіну (ІЛ)- $1\alpha$  (норма  $< 11$  пг/мл), ІЛ-4 (норма  $< 4$  пг/мл), ІЛ-6 (норма  $< 10$  пг/мл) — за допомогою наборів реактивів «А-8756», «А-8766», «А-8754», «А-8768» («Вектор Бест»). Для визначення титрів АТ-ТПО (норма  $< 34$  МО/мл) і АТ-ТГ (норма  $< 115$  МО/мл) використовували набори реактивів АТ-ТПО-ІФА та ТироїдІФА-атТГ-1 («Хема», Україна). Імуноферментні дослідження проводили за допомогою напівавтоматичного імуноферментного аналізатора «Immunochem-2100» (High Technology, США).

Електрокардіографію у стані спокою реєстрували у 12 стандартних відведеннях за допомогою електрокардіографа «ECG600G» СІ1304100021 (Китай), ехокардіографію проводили за стандартною методикою [18, 26] з використанням ультразвукового апарата GE «Vivid-3» (№ 6009) (США).

Ультразвукове дослідження ЩЗ виконували за допомогою ультразвукового датчика  $7,5$  мГц. Оцінювали розмір залози, наявність вогнищевих утворень, їх локалізацію, розмір, ехогенність (вузли дифузні (нормо-, гіпер- і гіпогенні) анехогенні кісти), внутрішню структуру (гомогенні або гетерогенні), контур (чіткий, гладенький або розмитий, нерегулярний), розмір кальцифікатів (мікрокальцифікати або макрокальцифікати), васкуляризацію всієї пульпи і вогнищеві зміни (за допомогою кольорового доплера) [15]. Після ультразвукової візуалізації ЩЗ обстежували зони регіонального лімфовідтоку (за ходом судинно-нервових пучків шиї) від верхньої третини шиї до надключичних ділянок з обох боків, а також верхній відділ середостіння вище за дугу аорти для заперечення метастатичного ураження лімфатичних вузлів [13]. У разі підозри на злоякісне новоутворення ЩЗ хворих не залучали у дослідження, а рекомендували проведення тонкогोलкової біопсії новоутворення.

Лікування пацієнтів із СН, ІХС, нетоксичним зобом і АІТ проводили згідно з галузевими стандартами, регламентованими наказом МОЗ України № 436 від 03.07.2006 р. (зі змінами і доповненнями, внесеними наказом МОЗ 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) [32], Асоціації кардіологів України та Української асоціації фахівців із СН (2017) [2], Американської тиреоїдної асоціації «Настанова з діагностики та лікування дорослих із вузлами ЩЗ та з диференційованим раком ЩЗ» (2015) [20] та «Ведення хворих з гіпотиреозом» (2014) [23], «Ведення хворих з тиреоїдитами» (2018), рекомендації Європейської тиреоїдної асоціації «Діагностика та лікування ендемогенного субклінічного гіпотиреозу» (2015) [14].

За показаннями (клінічний гіпотиреоз на тлі АІТ та підвищення титру АТ-ТПО і АТ-ТГ на тлі АІТ) 109 (28,61 %) пацієнтів на момент залучення в дослідження приймали левотироксин в індивідуально підібраних дозах протягом не менше року з досягненням еутиреоїдного стану.

Із  $\beta$ -адреноблокаторів хворим призначали бісопролол у початковій (мінімальній) дозі у стаціонарі після стабілізації їх стану з титруванням

щонайменше через 14 днів [32]. Після виписки пацієнтам рекомендували візити до лікаря для титрування препарату.

Упродовж наступних двох років один раз на 3 міс проводили телефонне опитування (за потреби — візит до лікаря в Національний інститут терапії імені Л. Т. Малої НАМН України, де хворих дообстежували та коригували терапію). У міжвізитний період пацієнти перебували під наглядом кардіолога та ендокринолога за місцем проживання. Через 24 міс після першого візиту проводили повторне обстеження з використанням лабораторних та інструментальних методів дослідження (за зазначеними показниками).

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

Протягом 24 міс спостереження після виписки 109 (28,61 %) хворих продовжували приймати левотироксин в індивідуально підібраних дозах під контролем рівня ТТГ і Т<sub>зв</sub>. Хворі продовжували спостерігатися в ендокринолога. У разі розвитку ятрогенного субклінічного гіпертиреозу дозу левотироксину знижували та контролювали концентрацію зазначених гормонів.

Статистичну обробку даних здійснювали за допомогою рекомендованих для медико-біологічних досліджень методик, що відповідають критеріям доказової медицини [8]. Результати дослідження оброблено із застосуванням статистичного пакета програми IBM®SPSS® Statistics, 20.0 та MedCalc, 16.4 (free version). Аналіз нормальності розподілу показників виконували за допомогою критерію Шапіро—Уїлка. Дані наведені як середнє арифметичне значення (M) і стандартне відхилення (SD) (у разі нормального розподілу) або як медіана (Me) та міжквартильний діапазон [25—75] (якщо розподіл даних відрізнявся від нормального). Кількісні показники порівнювали за допомогою непарного Т-тесту або непараметричного критерію (Манна—Уїтні). Для проведення парних порівнянь рівнів показників у групах застосовували парний критерій

Вілкоксона. Різницю за частотами ознак у групах оцінювали за критерієм  $\chi^2$  Пірсона. Для виявлення предикторів несприятливого перебігу СН, а саме ПГ у зв'язку з декомпенсацією захворювання, використовували регресійний аналіз. Для виділення несприятливих чинників щодо перебігу СН у хворих із супутньою ТП порівняно з пацієнтами без цієї коморбідності проведено регресійний аналіз Кокса (модель пропорційних ризиків (Cox proportional hazards model)). Будували графіки Каплана—Мейєра [17]. Різницю між значеннями вважали статистично вірогідною за умови  $p < 0,05$ .

### Результати та обговорення

Для оцінки кумулятивного ризику ПГ з приводу декомпенсації СН побудовано криві Каплана—Мейєра для пацієнтів, розділених у групи залежно від наявності супутньої ТП.

Аналіз продемонстрував, що пацієнти із СН на тлі ІХС із супутньою ТП мають більшу ймовірність ПГ протягом 24 міс спостереження порівняно з хворими без ТП (40,4 та 16,6 %, відповідно; відносний кумулятивний ризик (RR) — 2,78 (1,91—4,05) (табл. 1). Середній час розвитку події у групі із ТП становив ( $17,3 \pm 0,6$ ) міс, у хворих без цієї коморбідності — ( $22,3 \pm 0,4$ ) міс.

Пацієнтів із СН розділили на дві групи залежно від наявності СНТ<sub>3</sub>. Побудовано криві Каплана—Мейєра. Установлено, що пацієнти із СН та супутнім СНТ<sub>3</sub> (незалежно від виду ТП) мають більшу ймовірність ПГ з приводу декомпенсації патології серця протягом 24 міс спостереження порівняно з хворими без синдрому периферійного дистереоїдизму (78,4 і 12,5 % відповідно; RR 45,05 (27,37—74,14) (табл. 2).

У подальшому дані пацієнтів із СНТ<sub>3</sub> були вилучені зі статистичного аналізу. Решту пацієнтів із СН розділили на дві групи залежно від наявності ТП. Аналіз не виявив статистично значущої різниці за ймовірністю ПГ з приводу декомпенсації СН між групами хворих з та без супутньої ТП (без СНТ<sub>3</sub>) (табл. 3).

Далі пацієнтів із СН розділили на три групи. До 1-ї зараховано хворих без супутньої ТП, до 2-ї — пацієнтів, які мали НЗ, до 3-ї групи — пацієнтів

**Таблиця 1.** Зведення випадків та час кумулятивного ризику у пацієнтів із серцевою недостатністю залежно від наявності супутньої тиреоїдної патології

Група	Подія (ПГ)	Цензуровані дані	Разом	Час, міс (M ± SD)	Час 50 % імовірності
СН без ТП	27 (16,6 %)	136 (83,4 %)	163	22,3 ± 0,4	—
СН з ТП	88 (40,4 %)	130 (59,9 %)	218	17,3 ± 0,6	—
Усього	115 (30,2 %)	266 (70,0 %)	381	19,4 ± 0,4	—

$\chi^2 = 28,402$ ;  $p < 0,0001$ .

**Таблиця 2.** Зведення випадків та час кумулятивного ризику пацієнтів із серцевою недостатністю за наявності синдрому низького рівня трийодтироніну

Група	Подія (ПГ)	Цензуровані дані	Разом	Час, міс (M ± SD)	Час 50 % імовірності*
СН без СНТ <sub>3</sub>	35 (12,5 %)	244 (87,5 %)	279	22,6 ± 0,3	–
СН з СНТ <sub>3</sub>	80 (78,4 %)	22 (21,8 %)	102	10,8 ± 0,8	6,0 [5,0—12,0]
Усього	115 (30,2 %)	266 (69,8 %)	381	19,4 ± 0,4	–

$\chi^2 = 224,283$ ;  $p < 0,0001$ .

\*Медіана та 95 % довірчий інтервал.

**Таблиця 3.** Зведення випадків та час кумулятивного ризику у пацієнтів із серцевою недостатністю залежно від наявності супутньої тиреоїдної патології (при вилученні пацієнтів із синдромом низького рівня трийодтироніну)

Група	Подія (ПГ)	Цензуровані дані	Разом	Час, міс (M ± SD)	Час 50 % імовірності
СН без ТП	20 (13,6 %)	127 (86,4 %)	174	22,7 ± 0,3	–
СН з ТП	15 (11,4 %)	117 (88,6 %)	132	22,4 ± 0,4	–
Усього	35 (12,5 %)	244 (87,5 %)	279	22,6 ± 0,3	–

$\chi^2 = 0,167$ ;  $p = 0,683$ .

**Таблиця 4.** Зведення випадків та час кумулятивного ризику у пацієнтів із серцевою недостатністю залежно від виду супутньої тиреоїдної патології

Група	Подія (ПГ)	Цензуровані дані	Разом	Час, міс (M ± SD)	Час 50 % імовірності*
СН без ТП	27 (16,6 %)	136 (83,4 %)	163	22,3 ± 0,4	–
СН з НЗ	51 (55,4 %)	41 (44,6 %)	92	14,5 ± 1,0	13,0 [12,0—16,0]
СН з АІТ	35 (32,4 %)	73 (67,6 %)	108	18,8 ± 0,8	–
Усього	113 (31,1 %)	250 (68,9 %)	363	19,3 ± 0,4	–

$\chi^2 = 53,28$ ;  $p < 0,0001$ . Для тренду:  $\chi^2 = 12,33$ ;  $p = 0,0005$ .

\*Медіана та 95 % довірчий інтервал.

**Таблиця 5.** Зведення випадків та час кумулятивного ризику у пацієнтів із серцевою недостатністю залежно від виду супутньої тиреоїдної патології (при вилученні хворих із синдромом низького рівня трийодтироніну)

Група	Подія (ПГ)	Цензуровані дані	Разом	Час, міс (M ± SD)	Час 50 % імовірності
СН без ТП	20 (13,6 %)	127 (86,4 %)	147	22,7 ± 0,3	–
СН з НЗ	9 (21,4 %)	33 (78,67 %)	42	21,0 ± 0,9	–
СН з АІТ	5 (6,8 %)	69 (93,3 %)	74	23,1 ± 0,4	–
Усього	34 (12,9 %)	229 (87,1 %)	263	22,6 ± 0,3	–

$\chi^2 = 1,06$ ;  $p = 0,304$ .

з АІТ, які до залучення в дослідження приймали левотироксин. Хворих з АІТ без застосування левотироксину не залучали до аналізу через малу чисельність групи ( $n < 30$ ). Установлено, що пацієнти із СН та супутнім АІТ мають більшу ймовірність ПГ з приводу декомпенсації патології серця протягом 24 міс спостереження порівняно з пацієнтами із СН без ТП (32,4 і 16,6 % відповідно; RR 2,25 (1,47–3,46)), а особи із СН та супутнім НЗ — порівняно із пацієнтами із СН без ТП (55,4 та 16,6 %; RR 4,72 (2,91–7,67)) та особами із супутнім АІТ (55,4 і 32,4; RR 2,10 (1,23–3,57)) (табл. 4).

Після вилучення із груп пацієнтів, які мали СНТ<sub>3</sub>, не виявлено статистично значущої різниці за кумуляцією ризику ПГ залежно від виду тиреоїдної патології (табл. 5).

Таким чином, кумулятивний ризик ПГ у пацієнтів із СН на тлі ІХС із супутньою ТП є вищим порівняно з хворими без коморбідної патології. Ризик є найвищим у хворих із супутнім НЗ. Високий ризик несприятливого перебігу СН при коморбідній ТП зумовлений наявністю СНТ<sub>3</sub>, який поширений серед пацієнтів із цією патологією ЩЗ.

Для медичної практики важливе значення має рання оцінка прогнозу пацієнта, своєчасне виявлення чинників ризику для корекції медикаментозної чи інтервенційної стратегії лікування, що може запобігти розвитку ускладнень.

При статистичному аналізі обрано:

- змінною, що кодувала перебіг СН (кінцева точка), ПГ;
- змінною часу — термін, коли у кожного пацієнта була досягнута кінцева точка (ПГ);
- стратифікатором — змінну, що кодувала наявність чи відсутність у хворого супутньої коморбідної ТП;
- коваріантами (можливими предикторами) було вибрано 45 змінних (дані анамнезу, показники клінічного аналізу крові та ліпідограми, концентрація цитокінів у крові, ТТГ і гормонів ЩЗ, поліморфізми генів  $\beta$ -адренорецепції).

Регресійний аналіз із покроковим залученням параметрів відібрав для прогностичної моделі такі показники: ФВ ( $\beta = -0,195$ ;  $p = 0,032$ ), значення індексу маси тіла ( $\beta = +0,234$ ;  $p = 0,004$ ), сироватковий рівень  $T_{3\beta}$  ( $\beta = -0,592$ ;  $p = 0,0001$ ) та ІЛ-4 ( $\beta = +0,122$ ;  $p = 0,122$ ). Модель була стабільна, про що свідчить значення  $F = 12,531$  ( $p = 0,0001$ ) (табл. 6).

Наступним етапом була спроба моделювання несприятливого перебігу СН з урахуванням чинника наявності коморбідної ТП.

Для виявлення предикторів несприятливого перебігу СН, а саме ПГ у зв'язку з декомпенсацією захворювання, проведено регресійний аналіз Кокса, який також називають моделлю пропорційних ризиків (Cox proportional hazards model), що вивчає залежність часу розвитку визначеної кінцевої точки (ПГ) від незалежних змінних [12]. Зазначений напівпараметричний метод передбачає прогнозування ризику настання події (відношення ризиків, hazard risk (HR)) для даного об'єкта і оцінює вплив незалежних змінних на ризик. При цьому ризик настання події є функцією, залежною від часу, і виявляє імовірність настання події для об'єктів з групи ризику [28]. Історично склалося так, що зазначений метод найчастіше асоціюється з аналізом імовірності летального наслідку, але у медицині під подією можуть розглядатися також одужання, рецидив захворювання та будь-які результати, які становлять інтерес для вивчення щодо часу їх виникнення [22].

У регресійному аналізі Кокса важливим є три види показників: результат, період спостереження, предиктори. Якщо дослідника цікавлять лише результат і предиктори, то можна скористатися для аналізу методом логістичної регресії [11]. При зацікавленості в оцінці результату щодо часу

**Таблиця 6.** Параметри, залучені до регресійної моделі та значення коефіцієнтів

Змінна	$B \pm m$	B	p
C (константа)	1,520 $\pm$ 0,363	NA	0,0001
ФВ ЛШ, %	-0,147 $\pm$ 0,068	-0,195	0,032
Індекс маси тіла, кг/м <sup>2</sup>	0,026 $\pm$ 0,009	0,234	0,004
$T_{3\beta}$ пмоль/л	-0,315 $\pm$ 0,049	-0,592	0,0001
ІЛ-4, пг/мл	0,037 $\pm$ 0,024	0,122	0,122

$F = 12,531$ ;  $p = 0,0001$ .

**Таблиця 7.** Кроки регресійного аналізу Кокса та значення коефіцієнтів моделі

Крок	-2 Log правдоподібності (G)*	Загальний результат	
		$\chi^2$	p
1	37,935	11,119	0,001
2	35,788	13,250	0,001
3	31,740	16,360	0,001

\* Початкове значення коефіцієнта G = 46,412.

можна провести аналіз методом Каплана-Мейєра або побудови таблиць дожиття [11]. У регресійному аналізі Кокса можна оцінити вплив багатьох предикторів на результат з урахуванням періоду спостереження [12].

Із 381 хворого, залученого у дослідження, утворили дві групи. До 1-ї потрапили 115 пацієнтів, які мали протягом двох років ПГ з приводу декомпенсації СН, у 88 з них діагностовано супутню ТП, до 2-ї групи — 266 пацієнтів із СН, які не мали протягом двох років ПГ з приводу декомпенсації, із них 130 були із супутньою ТП.

Використовували покроковий метод залучення змінних за значенням критерію Вальда. Кроки аналізу, які застосувала статистична програма, наведено у табл. 7. Значення індексу G (-2 Log) для моделі без предикторів (базова модель) — 46,412.

Під час I кроку до моделі залучено одну незалежну змінну « $T_{3\beta}$ ». Значення індексу G зменшилося до 37,935, величина  $\chi^2$  становила 11,11 ( $p = 0,001$ ), що не дає змоги прийняти нульову гіпотезу, відповідно предиктор ( $T_{3\beta}$ ) поліпшував прогностичну здатність моделі.

Під час II кроку побудови моделі додатково залучено ІЛ-4 (табл. 8). Це спричинило подальше зниження значення індексу G (до 35,788) і зростання величини  $\chi^2$  до 13,250 ( $p = 0,001$ ). Під час III кроку до моделі (додатково до двох зазначених змінних) залучено холестерин ліпопротеїдів низької густини (ХС ЛПНГ). Це зумовило зниження величини індексу G до 31,740 та зростання значення  $\chi^2$  до 16,360 ( $p = 0,001$ ).

Таблиця 8. Змінні, залучені до моделі та коефіцієнти

Крок	Змінна	$\beta$	Критерій Вальда	p	Exp(B) (95% ДІ)
1	$T_{3в}$	$-1,427 \pm 0,498$	8,211	0,004	0,240 (0,090—0,637)
2	ІЛ-4	$0,209 \pm 0,119$	3,076	0,079	1,233 (0,976—1,558)
	$T_{3в}$	$-1,637 \pm 0,538$	9,243	0,002	0,195 (0,068—0,559)
3	ХС ЛПНГ	$0,575 \pm 0,287$	4,022	0,045	1,776 (1,013—3,115)
	ІЛ-4	$0,307 \pm 0,148$	4,285	0,038	1,359 (1,016—1,816)
	$T_{3в}$	$-2,141 \pm 0,670$	10,203	0,001	0,117 (0,032—0,437)

ДІ — довірчий інтервал.

Таблиця 9. Кореляційна матриця регресійних коефіцієнтів

	ХС ЛПНГ	ІЛ-4
ІЛ-4	0,308	–
$T_{3в}$	–0,508	–0,601

Таким чином, до моделі було відібрано значення ХС ЛПНГ ( $\beta = +0,575$ ;  $p = 0,045$ ), ІЛ-4 ( $\beta = +0,307$ ;  $p = 0,038$ ),  $T_{3в}$  ( $\beta = -2,141$ ;  $p = 0,001$ ) (див. табл. 8).

Згідно з кореляційним матриксом виявлено кореляції слабкої (0,2–0,5) та середньої (0,5–0,7) сили (табл. 9). Не виявлено залежностей великої сили ( $r > 0,7$ ), що дає змогу використати зазначені показники.

З графіків (рисунок) кумулятивного виживання (імовірності, що ПГ протягом 24 міс не буде) і кумулятивного ризику ПГ протягом періоду спостереження залежно від наявності ТП, видно, що прогноз є сприятливішим для пацієнтів без ТП.

На наступному етапі дослідження за даними регресійного аналізу Кокса зроблено спробу обчислити прогностичний коефіцієнт.

Формула, яка описує ризик настання події (HR) для і-го об'єкта, має вигляд:

$$HR = \frac{h_i(t)}{h_0(t)} = \exp(\beta_1 x_1 + \beta_2 x_2 + \dots + \beta_i x_i),$$

де  $h_i(t)$  — ризик для і-го об'єкта;  $h_0(t)$  — базовий ризик, однаковий для усіх об'єктів;  $x_i$  — чинник ризику прогресування захворювання;  $\beta_i$  — коефіцієнт регресії.

З огляду на значення  $\beta$ -коефіцієнтів змінних, залучених до моделі, побудували рівняння регресії Кокса, за яким можна визначити ймовірність розвитку ПГ у пацієнтів із СН протягом 24 міс:

$$HR = \exp(-2,141 \cdot T_{3в} + 0,575 \cdot \text{ХС ЛПНГ} + 0,307 \cdot \text{ІЛ-4}).$$

Розраховано величину HR для кожного хворого, залученого до аналізу.

За даними ROC-аналізу встановлено, що ризик ПГ пацієнтів із СН ( $n = 299$ ) у зв'язку з декомпенсацією захворювання зростає при досягненні оптимальної точки розподілу (cut-off value) для

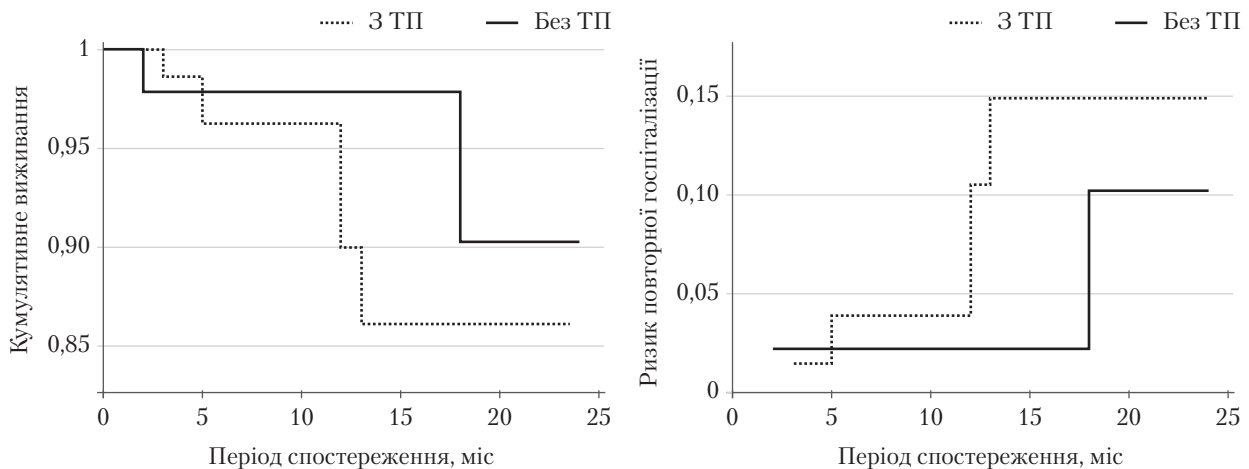


Рисунок. Криві Каплана—Мейера кумулятивного виживання (імовірності, що повторної госпіталізації протягом 24 міс не станеться) та кумулятивного ризику повторної госпіталізації протягом періоду спостереження залежно від наявності тиреоїдної патології ( $p = 0,001$ )

величини  $HR > 0,104$  (площа під кривою (AUC) 0,796 (0,711–0,865), чутливість – 51,61 %, специфічність – 96,47 %,  $p < 0,0001$ ).

Аналіз продемонстрував, що пацієнти із СН, у яких значення  $HR > 0,104$ , мали вищий ризик ПГ протягом 2 років порівняно з таким при  $HR \leq 0,104$  (відношення шансів (ВШ) – 21,60 (6,34–73,63),  $\chi^2 = 31,543$ ;  $p = 0,0001$ ). Повторно проведений ROC-аналіз установив, що у пацієнтів із СН та супутньою ТП ( $n = 175$ ) ризик ПГ у зв'язку з декомпенсацією захворювання зростає при досягненні оптимальної точки розподілу для величини  $HR > 0,043$  (AUC 0,828 (0,724–0,905), чутливість – 80,77 %, специфічність – 74,00 %,  $p < 0,0001$ ).

Пацієнти із СН із супутньою ТП, у яких значення  $HR > 0,043$ , мали вищий ризик ПГ протягом 2 років порівняно з таким при  $HR \leq 0,043$  (ВШ 11,95 (3,74–38,21),  $\chi^2 = 18,35$ ;  $p = 0,0001$ ). Застосування ROC-аналізу у групі осіб із СН без супутньої ТП ( $n = 124$ ) не дало змоги встановити вірогідне прогностичне значення індексу  $HR$  (точка розподілу  $> 0,0034$ , AUC 0,594 (0,428–0,746), чутливість – 100 %, специфічність – 25,71 %,  $p = 0,466$ ).

Таким чином, предикторами, що зумовлюють несприятливий перебіг СН у хворих із супутньою ТП, за результатами регресійного аналізу Кокса є рівень ХС ЛПНГ, ІЛ-4 і  $T_{3\beta}$ . У пацієнтів із СН та супутньою ТП ризик ПГ зростає при значенні  $HR > 0,043$  (ВШ 11,95 (3,74–38,21),  $p = 0,0001$ ).

Проведено перевірку моделі прогнозування несприятливого перебігу СН у хворих із ТП на групі із 66 пацієнтів, вилучених із когорти, в якій було розраховано прогностичну регресійну модель Кокса (формула 2). Зазначені групи не відрізнялися статистично значущо за віком, статтю, частотою ТП і ПГ (табл. 10). Хворих групи перевірки розподілили на дві підгрупи: перша – 25 (37,9 %) пацієнтів, що мали протягом двох років ПГ з приводу декомпенсації СН, із них 22 пацієнти були із супутньою ТП, друга – 41 (62,1 %) особа із СН, котрі не мали протягом двох років ПГ з приводу декомпенсації, у 14 із них діагностовано супутню ТП.

Аналіз продемонстрував, що пацієнти із СН, у яких значення  $HR > 0,104$ , мали вищий ризик ПГ протягом 2 років порівняно з таким при  $HR \leq 0,104$  (ВШ 3,81 (1,27–11,45),  $\chi^2$  (Мантель-Хенцель) = 4,965;  $p = 0,030$ ). Чутливість становила 48,0 %, специфічність – 80,49 %, прогностична цінність позитивного результату – 60,0 % (табл. 11).

Пацієнти із СН та супутньою ТП, у яких значення  $HR > 0,043$ , мали вищий ризик ПГ протягом 2 років порівняно з таким при  $HR$

**Таблиця 10.** Характеристика груп пацієнтів із серцевою недостатністю ( $n = 365$ )

Показник	Формування моделі ( $n = 299$ )	Перевірка моделі ( $n = 66$ )	p
Вік, роки	58,00 [54,00–67,00]	58,00 [53,75–67,00]	$> 0,05$
Жінки	88 (29,4 %)	22 (33,3 %)	$> 0,05$
Чоловіки	211 (70,6 %)	44 (66,7 %)	
ТП	175 (58,5 %)	36 (54,5 %)	$> 0,05$
ПГ	87 (29,1 %)	25 (37,9 %)	$> 0,05$

**Таблиця 11.** Залежність частоти повторної госпіталізації від значення  $HR$  (0,104)

Показник	$HR \leq 0,104$ ( $n = 46$ )	$HR > 0,104$ ( $n = 20$ )
Без ПГ	33 (71,7 %)	8 (40,0 %)
З ПГ	13 (28,3 %)	12 (60,0 %)

$\chi^2 = 4,965$ ;  $p = 0,030$ .

**Таблиця 12.** Залежність частоти повторної госпіталізації від значення  $HR$  (0,043)

Показник	$HR \leq 0,043$ ( $n = 14$ )	$HR > 0,043$ ( $n = 22$ )
Без ПГ	11 (78,6 %)	3 (13,6 %)
З ПГ	3 (21,4 %)	19 (86,4 %)

$\chi^2 = 12,570$ ;  $p = 0,0001$ .

$\leq 0,043$  (ВШ 23,22 (3,98–135,55),  $\chi^2$  (Мантель-Хенцель) = 12,221;  $p = 0,0001$ , OR (ln) – 3,15 (1,38–4,91). Чутливість – 86,36 %, специфічність – 78,57 %, прогностична цінність позитивного результату – 86,4 % (табл. 12).

Отримані дані свідчать про можливість використання даної системи прогнозування несприятливого перебігу СН у хворих із супутньою ТП.

Таким чином, на основі багатофакторного регресійного аналізу пропорційних ризиків Кокса розроблено прогностичну модель імовірності ПГ пацієнтів із СН на тлі ІХС та супутньої ТП з урахуванням сироваткових рівнів  $T_3$  ( $\beta = -2,141$ ), ХС ЛПНГ ( $\beta = +0,575$ ) та ІЛ-4 ( $\beta = +0,307$ ). Доведено, що ризик несприятливого перебігу СН зростає при значенні  $HR$  для даної моделі  $> 0,043$  (ВШ 11,960).

## Висновки

Кумулятивний ризик повторної госпіталізації у хворих із серцевою недостатністю на тлі ішемічної хвороби серця із супутньою тиреоїдною патологією є вищим порівняно з таким у хворих



без зазначеної коморбідної патології. Ризик є найвищим у пацієнтів із супутнім нетоксичним зобом. Високий ризик несприятливого перебігу серцевої недостатності при коморбідній тиреоїдній патології зумовлений наявністю синдрому низького рівня трийодтироніну.

Предикторами, що зумовлюють несприятливий перебіг серцевої недостатності у хворих із супутньою тиреоїдною патологією, відповідно до регресійного аналізу Кокса, є рівень холестерину ліпопротеїдів низької густини, інтерлейкіну-4 та вільного трийодтироніну.

*Конфлікту інтересів немає.*

*Участь авторів: концепція та дизайн дослідження, збір, аналіз та інтерпретація даних, написання статті — С. П.; редактування — Ю. Р., Л. П.*

Ризик несприятливого перебігу серцевої недостатності зростає при значенні HR для регресійної моделі  $> 0,043$  (ВШ 11,960).

**Перспективи подальших досліджень.** Оскільки дослідження обмежене невеликою кількістю хворих та малим періодом спостереження, це зменшує потужність статистичних даних. Результати подальших досліджень, імовірно, дадуть змогу точніше стратифікувати групи пацієнтів з несприятливим перебігом серцевої недостатності та оптимізувати індивідуальну терапевтичну програму.

## Список літератури

1. Березин Е. А. Перспективные направления медикаментозного лечения острой и хронической сердечной недостаточности // Серцева недостатність та коморбідні стани. — 2018. — № 1. — С. 5—17.
2. Воронков Л. Г., Амосова К. М., Дзяк Г. В. та ін. Рекомендації Асоціації кардіологів України з діагностики, лікування хронічної серцевої недостатності. — К.; 2017. — 68 с.
3. Воронков Л. Г., Ляшенко А. В., Ткач Н. А. Хронічна серцева недостатність як мультиморбідний стан // Укр. кардіол. журн. — 2019. — № 4. — С. 90—101.
4. Гончарова О. А. Автоімунний тиреоїдит. — Харків, 2014. — 60 с.
5. Ковальова О. М. Семантический анализ и клиническое значение коморбидности и мультиморбидности // Укр. тер. журн. — 2019. — № 2. — С. 79—86.
6. Опарин А. А., Яранцева Н. А. Роль тиреоидных гормонов в формировании моторно-секреторных нарушений у больных гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью с сопутствующим аутоиммунным тиреоидитом // Современная гастроэнтерология. — 2018. — № 4. — С. 25—29.
7. Плиговка В. Н., Фадеенко Г. Д. Влияние бессимптомной гиперурикемии на метаболические показатели и толщину комплекса интима у больных гипертонической болезнью с ожирением и гиподисфункцией щитовидной железы // Вісник проблем біології і медицини. — 2014. — № 4. — С. 177—182.
8. Реброва О. Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ Statistica. — М.; 2006. — 312 с.
9. Серцево-судинні захворювання. Класифікація, стандарти діагностики та лікування / За ред. В. М. Коваленка, М. І. Лутая, Ю. М. Сиренка, О. С. Сичова. — 4-те вид., переробл. і доповн. — К.: МОПОН, 2020. — 240 с.
10. Ткачук Н. П., Шеремет М. І. Оцінка маркерів проліферації та апоптозу у хворих на післяопераційний рецидивний зоб // Клінічна анатомія та оперативна хірургія. — 2019. — № 2. — С. 40—46.
11. Холматова К. К., Гржибовский А. М. Применение анализа дожития в здравоохранении // Наука и здравоохранение. — 2017. — № 5. — С. 5—28.
12. Шарашова Е. Е., Холматова К. К., Горбатова М. А., Гржибовский А. М. Применение регрессии Кокса в здравоохранении с использованием пакета статистических программ SPSS // Наука и здравоохранение. — 2017. — № 6. — С. 5—27.
13. Шилин Д. Е. Клинические аспекты ультразвуковой диагностики заболеваний щитовидной железы // SonoAce International. — 2001. — № 8. — С. 3—10.
14. Biondi B., Bartalena L., Cooper D. S., Hegedus L., Laurberg P., Kahaly G. J. The 2015 European Thyroid Association Guidelines on Diagnosis and Treatment of Endogenous Subclinical Hyperthyroidism // Eur. Thyroid J. 2015. — Vol. 4. — P. 149—163. doi: 10.1159/000438750.
15. Biondi B., Cooper D. S. The clinical significance of subclinical thyroid dysfunction // Endocr. Rev. — 2008. — Vol. 29. — P. 76—131. doi: 10.1210er.2006-0043.
16. Cooper D. S., Doherty G. M., Haugen B. R. et al. Revised American Thyroid Association management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer // Thyroid. — 2009. — Vol. 19(11). — P. 1167—1214. doi: 10.1089/thy.2009.0110.
17. Dretzke J., Ensor J., Bayliss S. et al. Methodological issues and recommendations for systematic reviews of prognostic studies: an example from cardiovascular disease // Syst. Rev. — 2014. — Vol. 3. — P. 140. doi: 10.1186/2046-4053-3-140.
18. Feigenbaum H. Echocardiographic evaluation of left ventricular function: beyond ejection fraction // J. Cardiol. — 2006. — Vol. 48(4). — P. 175—182.
19. Gao R., Liang J. H., Wang L. et al. Low T3 syndrome is a strong prognostic predictor in diffuse large B cell lymphoma // British Journal of Haematology. — 2017. — Vol. 177. — P. 95—105. doi: 10.1111/bjh.14528.
20. Haugen B. R., Alexander E. K., Bible K. C. et al. 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer // Thyroid. — 2016. — Vol. 26(1). — P. 1—133. doi: 10.1089thy.2015.0020.
21. Hayashi T., Hasegawa T., Kanzaki H. et al. Subclinical hypothyroidism is an independent predictor of adverse cardiovascular outcomes in patients with acute decompensated heart failure // ESC. Heart Fail. 2016. — Vol. 3(3). — P. 168—176. doi: 10.1002/ehf2.12084.
22. Hosmer J. R., Lemeshow S. Applied survival analysis. regression modeling of time to event data. — New York: John Wiley & Sons, 1999. — 416 p.
23. Jonklaas J., Bianco A. C., Bauer A. J. et al. Guidelines for the Treatment of Hypothyroidism. Prepared by the American Thyroid Association. Task Force on Thyroid Hormone Replacement // Thyroid. — 2014. — Vol. 24(14). — P. 1670—1750. doi: 10.1089thy.2014.0028.
24. Knobel M. Which is the ideal treatment for benign diffuse and multinodular non-toxic goiters? // J. Endocrinol. Invest. — 2016. — Vol. 39. — P. 357—373. doi: 10.1007/s40618-015-0391-7.
25. Kolesnikova E., Potapenko A. Effect of the cardiometabolic risk factors on vascular aging in patients with non-alcoholic fatty liver disease concomitant with subclinical hypothyroidism // Georgian Medical News. — 2017. — N 9. — P. 69—75.
26. Lang R. M., Bierig M., Devereux R. B. et al. Recommendations for chamber quantification. American Society of Echocardiography's Nomenclature and Standards Committee; Task Force on Chamber Quantification; American College of Cardiology Echocardiography Committee; American Heart Association; European Association of Echocardiography, European Society of Cardiology // Eur. J. Echocardiogr. 2006. — Vol. 7(2). — P. 79—108. doi: 10.1016/j.euje. 2005.12.014.

27. Lourenco C., Orphanos N., Parker C. The International Council for Harmonisation: Positioning of the future with its recent reform and over 25 years of harmonisation work // *Pharmaceuticals Policy and Law*. — 2016. — Vol. 18 (1—4). — P. 82.
28. Machin D., Cheung Y., Palmer M. *Survival analysis. A practical approach*. — 2nd ed. — New York, 2006. — 267 p.
29. McMurray J. J., Trueman D., Hancock E. et al. Cost-effectiveness of sacubitril/valsartan in the treatment of heart failure with reduced ejection fraction // *Heart*. — 2018. — Vol. 104. — P. 1006—1013. doi: 10.1136/heartjnl-2016-310661.
30. Mincer D. L., Jialal I. Hashimoto thyroiditis. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK459262>.
31. Ponikowski P., Voors A. A., Anker S. D. et al., ESC Scientific Document Group. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2016. The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC // *Eur. Heart J.* — 2016. — Vol. 8. — P. 123 doi: 10.1093/eurheartj/ehw128.
32. 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. — Vol. 73 (7). — P. 1402—1409.
33. Robertson R. W., Howard K., Meisberger E. et al. Successful pharmacist intervention to optimize guideline directed medical therapy in heart failure patients // *JACC*. — 2020. — Vol. 75 (11). — P. 958.
34. Seferović P. M., Jankowska E., Coats A. J. et al. The Heart Failure Association Atlas: rationale, objectives, and methods // *Eur. J. Heart Fail.* — 2020. — Vol. 22 (4). — P. 638—645. doi: 10.1002/ejhf.1768. Epub 2020 Mar 3.
35. Sole X., Guino E., Valls J., Iniesta R., Moreno V. SNPStats: a web tool for the analysis of association studies // *Bioinformatics*. — 2006. — Vol. 22. — P. 1928—1929. doi: 10.1093/bioinformatics/btl268.
36. Surks M. I., Ortiz E., Daniels G. H. et al. Subclinical Thyroid Disease. Scientific Review and Guidelines for Diagnosis and Management // *JAMA*. — 2004. — Vol. 291. — P. 228—238.

### S. M. Pyvovar, Y. S. Rudyk, L. V. Panina

GI «L. T. Mala National Therapy Institute of NAMS of Ukraine», Kharkiv

## Prediction of unfavorable course of heart failure in patients with concomitant thyroid pathology

**The aim** — to determine the predictors of unfavorable course of heart failure (HF) with account of thyroid status of patients.

**Materials and methods.** A comprehensive examination involved 381 patients with HF, developed against the background of coronary heart disease (CHD) after infarction cardiosclerosis. All patients were hospitalized in Cardiology department due to HF decompensation. From them, 57.22 % had comorbid thyroid pathology (TP): 92 (24.15 %) non-toxic goiter (NG) and 126 (33.07 %) autoimmune thyroiditis (AIT). 142 patients (37.3 %) were diagnosed with low triiodothyronine syndrome (LT3S), and 26 (6.82 %) were diagnosed with subclinical hypothyroidism. The results of the study were processed using the statistical package of IBM®SPSS® Statistics, 20.0 and MedCalc, 16.4 (free version). To identify adverse factors for the course of HF in patients with concomitant TP in comparison with patients without this comorbidity, a regression analysis of Cox (proportional risk model (Cox proportional hazards model)) was used. Kaplan-Meier graphs were constructed.

**Results.** The prognostic factor was calculated based on the data of Cox's regression analysis. With account of  $\beta$ -coefficients of the variables included in the model, the Cox regression equation was developed, which determines the probability of rehospitalization (RH) of HF patients within 24 months. During the ROC analysis it was found that the RH risk in patients with HF due to decompensation of the disease increases when reaching the optimal distribution point for the value of  $HR > 0.104$  (sensitivity — 51.61 %, specificity — 96.47 %,  $p < 0.0001$ ). The RH risk chance ratio for 2 years was 21.60 (6.34—73.63),  $\chi^2 = 31.543$ ;  $p = 0.0001$ ). Repeated ROC analysis revealed that in patients with HF in combination with TP, the risk of RH due to decompensation of the disease increases when reaching the optimal distribution point for the value of  $HR > 0.043$  (sensitivity — 80.77 %, specificity — 74.00 %,  $p < 0.0001$ ). GHG risk chance ratio for 2 years = 11.95 (3.74—38.21),  $\chi^2 = 18.35$ ;  $p = 0.0001$ ). The use of ROC-analysis in the group of patients with CH without TP did not allow to establish a probable prognostic value of the HR index. The model of predicting the adverse course of HF in patients with TP was tested on a separate group of 66 patients with HF against the background of coronary heart disease, which was not included in the development of Cox prognostic regression model. These groups did not differ in age, sex, TP and RH frequency. The sensitivity of the specified value of the coefficient was 86.36 %, specificity = 78.57 %. The prognostic value of the positive result was 86.4 %.

**Conclusions.** The cumulative rehospitalization risk in patients with HF against the background of coronary heart disease with concomitant TP is higher compared to patients without this comorbid pathology. The risk is highest in patients with concomitant emergency situations. The high risk of unfavorable HF course in patients with comorbid TP was stipulated by presence of the low triiodothyronine syndrome. According to Cox regression analysis, the following predictors that cause an unfavorable HF course in patients with concomitant TP were defined: levels of low-density lipoprotein cholesterol, interleukin-4 and free triiodothyronine. The risk of unfavorable HF course increases with the value of the hazard ratio: for the regression model  $> 0.043$  (OR = 11.960).

**Keywords:** heart failure, non-toxic goiter, autoimmune thyroiditis, rehospitalization, prognosis.

### ДЛЯ ЦИТУВАННЯ

Пивовар С. М., Рудик Ю. С., Паніна Л. В. Прогнозування несприятливого перебігу серцевої недостатності у хворих із супутньою тиреоїдною патологією // Український терапевтичний журнал. — 2022. — № 1—2. — С. 52—61. <http://doi.org/10.30978/UTJ2022-1-52>.

Pyvovar SM, Rudyk YS, Panina LV. Prediction of unfavorable course of heart failure in patients with concomitant thyroid pathology [in Ukrainian]. *Ukrainian Therapeutic Journal*. 2022;1—2:52-61. <http://doi.org/10.30978/UTJ2022-1-52>.