

**Резюме.** В дослідженні проаналізована поширеність гіперурикемії у хворих ХБП 5 стадії, які лікуються гемодіалізом (ГД) і визначено взаємозв'язок дисфункції епіфіза з порушенням пуринового обміну. Досліджено 130 осіб (50% чоловіки), які перебувають на постійному лікуванні гемодіалізом. Контроль склали 20 здорових осіб. Проведено визначення денного і нічного рівня мелатоніну (МТ) в слині і клініко-лабораторні дослідження. В результаті дослідження встановлено, що для хворих ХБП 5 стадії, які перебувають на лікуванні ГД, притаманне часте порушення МФЕ (84,6%) і значимі порушення пуринового обміну (74,6%). У хворих на ГД порушення пуринового обміну мають вік-залежний характер і детермінуються тривалістю НЗТ, стадією артеріальної гіпертензії, рівнем гемоглобіна, рівнями МТ.

**Ключові слова:** хронічна хвороба нирок, гемодіаліз, мелатонін, мелатоніноутворююча функція епіфіза, гіперурикемія, мочевина.

### RELATIONSHIP BETWEEN MELATONIN-FORMING FUNCTION OF EPIPHYSIS WITH HYPERURICEMIA IN PATIENTS WITH CHRONIC KIDNEY DISEASE 5 STAGES

Petrova A., Karpenko O., Ostashevska T., Krasiuk E., Hryhorieva Y.

**Abstract. Aim.** To analyze the prevalence of hyperuricemia in patients with stage 5 CKD treated with hemodialysis (HD) and to determine the relationship of pineal dysfunction with impaired purine metabolism.

**Object and methods.** 130 people (50% of men) aged 58.5 were surveyed [43; 66] years on permanent hemodialysis treatment. Controls were 20 healthy individuals. The determination of daytime and nighttime levels of melatonin (MT) in saliva, based on the level of which, a group of patients with impaired MFE was isolated. Clinical and laboratory studies were carried out for all patients: general and biochemical blood tests with determination of uric acid level, office blood pressure (BP) measurements were performed.

**Results.** Significant prevalence of MFE disorders in patients with stage 5 CKD treated with hemodialysis and its relationship to hyperuricemia has been identified. Analysis of uric acid (UC) levels between hemodialysis patients with stage 5 CKD and practically healthy subjects showed a higher value of 29.2% for patients with renal replacement therapy (NRT) ( $p < 0.001$ ).

**Conclusion.** For patients with stage 5 CKD undergoing hemodialysis, there is a frequent violation of MFE (84.6%) and significant disorders of purine metabolism (74.6%). The analysis of the result of the study of purine metabolism showed more profound disorders in patients with impaired MFE, which may indicate a link between epiphysis dysfunction and hyperuricemia in patients with NRT. In patients with hemodialysis, disorders of purine metabolism are age-dependent and are determined by the duration of NRT, the experience of hypertension, hemoglobin levels, and MT levels.

We have identified a relationship between impaired purine metabolism and MTF disturbance by daytime and nighttime MT.

**Key words:** chronic kidney disease, hemodialysis, melatonin, melatonin-forming function of the epiphysis, hyperuricemia, uric acid.

Рецензент – проф. Скрипник І. М.  
Стаття надійшла 15.02.2020 року

DOI 10.29254/2077-4214-2020-1-155-187-193

УДК 616.12-008.46-085.22:616.441-006.5]-092:575.174.015.3:612.017

Пивовар С. М., Рудик Ю. С., Лозик Т. В., Кротова О. Б., Гальчинська В. Ю., Ченчик Т. О.

### АСОЦІАЦІЯ КЛІНІЧНОГО ПЕРЕБІГУ СЕРЦЕВОЇ НЕДОСТАТНОСТІ З РІВНЯМИ ІНТЕРЛЕЙКІНІВ У ХВОРИХ З НЕТОКСИЧНИМ ЗОБОМ

ДУ «Національний інститут терапії ім. Л. Т. Малої НАМН України» (м. Харків)

sn\_p@ukr.net

**Зв'язок публікації з плановими науково-дослідними роботами.** Дослідження є фрагментом НДР відділу клінічної фармакології та фармакогенетики неінфекційних захворювань: «Розробити методи профілактики несприятливого перебігу хронічної серцевої недостатності з урахуванням фармакогенетичного профілю хворих та супутньої патології» (№ державної реєстрації: 0116U003038).

**Вступ.** Серцева недостатність (СН), як кінцевий етап серцево-судинного континуума, асоціюється з високою смертністю населення більшості країн світу [1,2]. Відомо, що з перебігом СН пов'язані супутні захворювання та динаміка цілої низки гормонів, біомаркерів, у тому числі й інтерлейкінів (ІЛ) [3]. Деякі з ІЛ мають прогностичну цінність, що перевершує за точністю традиційні маркери ризику [4].

Нетоксичний зоб (НЗ) – одна з найпоширеніших патологій щитоподібної залози (ЩЗ) у нашій країні [5]. ІЛ відіграють певну роль у розвитку патології ЩЗ [6]. Відомо про кореляційні зв'язки з цитокінами та сироватковими рівнями тиреоїдних гормонів [7]. У дослідженні, проведеному науковцями з Польщі, було продемонстровано, що тиреоцити людини можуть синтезувати ІЛ, котрі активують Т та В лімфоцити [8]. Автори показали, що у хворих з НЗ спостерігається підвищення концентрації прозапальних ІЛ [8].

Можливо припустити, що є певні особливості впливу ІЛ на перебіг СН у хворих з НЗ.

**Мета роботи:** вивчити зв'язок клінічного перебігу СН у хворих з НЗ з рівнями ІЛ у крові.

**Об'єкт і методи дослідження.** Протокол дослідження було затверджено локальним Комітетом з

питань етики та деонтології Інституту терапії. Усі проведені процедури дослідження за участю пацієнтів було виконано у відповідності з етичними нормами Гельсінської декларації. Хворі були залучені до дослідження на момент госпіталізації до кардіологічного відділення у зв'язку з декомпенсацією СН. У дослідження залучили 354 хворих з СН європеїдної раси. У 205 (57,9 %) хворих діагностували НЗ.

Критерії залучення: підписання інформованої згоди, інфаркт міокарду (ІМ) в анамнезі, верифікований діагноз СН – II–IV ФК за НУНА. Критерії виключення: не підписання інформованої згоди, гемодинамічно значущі клапанні вади серця, СН іншої, ніж післяінфарктний кардіосклероз етіології, тиреосупресивне лікування, клінічний гіпотиреоз, тиреотоксикоз, запальні захворювання, інші серйозні патології (пухлина, туберкульоз), що могли б ускладнити лікування чи знизити очікувану тривалість життя.

Контрольну групу склали 38 здорових осіб (без наявності ішемічної хвороби серця, СН, НЗ). Статистичний аналіз не виявив вірогідної різниці за віком та розподілом частот статі між контрольною групою та хворими з СН.

Діагностування СН і лікування хворих виконали відповідно до рекомендацій Європейського товариства кардіологів [2].

Для визначення сироваткового рівня тиреотропного гормона (ТТГ) (діапазон норми – 0,3–4,0 мМО/л), вільного  $T_3$  ( $T_{3в}$ ) (діапазон норми – 2,5–5,8 пмоль/л) та вільного  $T_4$  ( $T_{4в}$ ) (діапазон норми – 10–25 пмоль/л) використовували набори реактивів («ТТГ-ИФА», «свТ4-ИФА» та «свТ3-ИФА» компанії «Хема», Україна). Для визначення сироваткового рівня фактора некроза пухлин- $\alpha$  (ФНП- $\alpha$ ) (діапазон норми – (0–6,0) пг/мл), інтерлейкіна (ІЛ)-1 $\beta$  (діапазон норми – (0–11) пг/мл), ІЛ-4 (діапазон норми – (0–4) пг/мл), ІЛ-6 (діапазон норми – (0–10) пг/мл) використовували набори реактивів («А-8756», «А-8766», «А-8754» та «А-8768», відповідно, компанії «Вектор Бест»). Імуноферментні дослідження виконали на приладі «Напівавтоматичний імуноферментний аналізатор «Immunochem-2100» (High technology, США).

Синдром «низького трийодтироніну» (СНТ) визначали, як стан при якому рівні  $T_{4в}$  та ТТГ були в межах вікової норми, при концентрації  $T_{3в}$  меншій 2,07 пмоль/л [9]. Субклінічний гіпотиреоз (СГ) діагностували при рівні ТТГ у межах 4,1–9,9 мМО/л [10].

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

Під час ультразвукового дослідження ЩЗ оцінювали величину залози, наявність вогнищевих утворень – їх локалізації, величини, ехогенності (вузли дифузні: нормо-, гіпер- і гіпогенні; анехогенні кісти), внутрішню структуру (гомо- або гетерогенні); межі (чіткі та гладкі або розмиті, нерегулярні), харак-

Таблиця 1 – Сироваткові рівні ІЛ

Параметр	Група		p
	Контрольна (n = 38)	Хворі з СН (n = 354)	
ФНП $\alpha$	1,96 [1,57 ; 2,27]	2,72 [2,10 ; 3,33]	< 0,0001
ІЛ-1 $\beta$ , пг/мл	2,13 [1,99 ; 2,43]	2,35 [1,73 ; 3,13]	> 0,05
ІЛ-4, пг/мл	1,32 [0,99 ; 1,70]	0,96 [0,78 ; 1,35]	< 0,0001
ІЛ-1 $\beta$ / ІЛ-4, УО	1,75 [1,39 ; 2,24]	2,25 [1,64 ; 3,36]	< 0,0001
ІЛ-6, пг/мл	2,13 [1,40 ; 6,42]	4,61 [2,81 ; 8,69]	< 0,0001

Таблиця 2 – Сироваткові рівні ІЛ у хворих з СН

Параметр	Групи хворих з СН (n = 354)		p
	Без НЗ (n = 149)	З НЗ (n = 205)	
ФНП $\alpha$	2,89 [2,15 ; 3,48]	2,69 [2,07 ; 3,17]	0,13
ІЛ-1 $\beta$ , пг/мл	2,42 [1,70 ; 3,16]	2,31 [1,73 ; 3,13]	0,94
ІЛ-4, пг/мл	0,96 [0,83 ; 1,45]	0,96 [0,76 ; 1,32]	0,27
ІЛ-1 $\beta$ / ІЛ-4, УО	2,19 [1,56 ; 3,38]	2,29 [1,71 ; 3,32]	0,34
ІЛ-6, пг/мл	4,24 [ 2,56 ; 7,92]	4,82 [3,22 ; 8,72]	0,10

Параметр	Групи хворих з СН (n = 354)		p
	Без СНТ (n = 263)	З СНТ (n = 91)	
ФНП $\alpha$	2,81 [2,10 ; 3,37]	2,48 [1,99 ; 3,13]	0,06
ІЛ-1 $\beta$ , пг/мл	2,42 [1,73 ; 3,23]	2,24 [1,64 ; 2,69]	0,10
ІЛ-4, пг/мл	0,97 [0,80 ; 1,41]	0,92 [0,74 ; 1,28]	0,08
ІЛ-1 $\beta$ / ІЛ-4, УО	2,25 [1,64 ; 3,30]	2,25 [1,65 ; 3,45]	0,82
ІЛ-6, пг/мл	4,60 [2,70 ; 8,72]	4,59 [3,00 ; 7,89]	0,66
Параметр	Групи хворих з СН та НЗ (n = 205)		p
	Без СНТ (n = 125)	З СНТ (n = 80)	
ФНП $\alpha$	2,74 [2,10 ; 3,21]	2,45 [1,91 ; 3,09]	0,10
ІЛ-1 $\beta$ , пг/мл	2,56 [1,78 ; 3,23]	2,00 [1,62 ; 2,68]	0,03
ІЛ-4, пг/мл	1,04 [0,79 ; 1,41]	0,92 [0,74 ; 1,20]	0,04
ІЛ-1 $\beta$ / ІЛ-4, УО	2,33 [1,74 ; 3,19]	2,27 [1,66 ; 3,45]	0,97
ІЛ-6, пг/мл	5,36 [3,33 ; 9,59]	4,50 [3,00 ; 7,84]	0,16

тер кальціфікатів (мікро- або макро-кальціфікати), васкуляризацію всієї пульпи і вогнищеві зміни (дослідження кольоровим доплером).

Протягом 2 років проводили спостереження за хворими, враховували наявність повторної госпіталізації (ПГ) з приводу декомпенсації СН (чи внутрішньовенне застосування петлевих діуретиків за призначенням кардіолога). Враховували смертність. Визначали комбіновану кінцеву точку (ККТ), як поєднання смерті чи госпіталізації чи внутрішньовенного застосування петлевих діуретиків.

Аналіз нормальності розподілу показників виконали за допомогою критерію Шапіро-Уїлка. Дані наведені як медіана (Me) й інтерквантильний діапазон (при розподілі даних, що відрізняється від нормального). Кількісні показники порівнювали за допомогою непараметричного критерію – Манна-Уїтні. Різницю між значеннями вважали статистично вірогідною при рівні критерію значущості  $p < 0,05$ . Статистичну обробку проводили за допомогою програми IBM®SPSS® Statistics, 20.0 (free-download version).

**Результати дослідження.** Хворі з СН, порівнюючи з даними у контрольній групі, мали вищі рівні ФНП $\alpha$  (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 $\beta$ /ІЛ-4 (на 37,9 %,  $p < 0,0001$ ) (табл. 1).

Поряд з цим, хворі з СН та НЗ не відрізнялися за рівнями ІЛ від пацієнтів з СН без НЗ (табл. 2). Пацієнти з СН та з СНТ мали тенденцію до нижчих рівнів ФНП $\alpha$  (на 15,3 %,  $p = 0,06$ ) та ІЛ-4 (на 5,2 %,  $p = 0,08$ ),

порівнюючи до хворих з СН без СНТ. Після вилучення підгрупи хворих на СН без НЗ зі статистичного аналізу, було встановлено, що хворі на СН у поєднанні з СНТ та НЗ мають вірогідно нижчі рівні ІЛ-1 $\beta$  (на 21,9 %,  $p = 0,03$ ) та ІЛ-4 (на 11,5 %,  $p = 0,04$ ).

Подальший статистичний аналіз продемонстрував, що хворі на СН з субклінічним гіпотиреозом не мають вірогідної різниці у рівнях ІЛ.

Також не вдалося встановити вірогідної різниці за рівнями ІЛ у групах хворих, що мали сприятливий та не сприятливий плин СН протягом двох років (табл. 3).

Поряд з цим, хворі без НЗ, що вмерли протягом періоду спостереження мали вищий рівень ФНП $\alpha$  (на 29,2 %,  $p = 0,01$ ), а пацієнти з досягненням ККТ мали тенденцію до збільшення вмісту ІЛ-1 $\beta$  (на 16,6 %,  $p = 0,05$ ) (табл. 4).

У пацієнтів з СН та з НЗ, що мали повторну госпіталізацію протягом двох років, рівень ІЛ-4 був вірогідно нижчим (на 14,4 %,  $p = 0,04$ ), порівнюючи до такого у хворих зі сприятливим плином СН (табл. 5). Подібна закономірність була знайдена й у хворих, що мали ККТ (на 14,4 %,  $p = 0,02$ ).

**Обговорення.** У XXI столітті СН залишається проблемною галуззю сучасної медицини та має величезне соціальне значення у зв'язку з високою поширеністю, неухильно зростаючим, прогностично несприятливим перебігом і значними економічними втратами [11]. Актуальним аспектом проблеми СН є коморбідність [12]. НЗ – це дифузне або вузлове збільшення ЩЗ, що не є наслідком запального або неопластичного процесу та не пов'язане з порушенням функції залози на початковому етапі розвитку. Регулярні обстеження з використанням чутливих методів візуалізації дають досить велику частоту виявлення НЗ. Так, у трьох проспективних дослідженнях частота виявлення НЗ за допомогою УЗД становила 16-67 % [13].

Дослідниками з Австрії було продемонстровано, що очищені фолікулярні клітини ЩЗ (відібрані у хворих з НЗ) експресували великі рівні не тільки мРНК ІЛ-1 $\alpha$  та ІЛ-6, але й зазначені ІЛ [14].

ІЛ – група цитокінів, що синтезуються переважно лейкоцитами (з цієї причини був обраний корінь «лейкін»). Вони також виробляються мононуклеарними фагоцитами та іншими клітинами як імунної так і других систем. Це клас невеликих пептидів (8-30 кДа), що регулюють міжклітинні та міжсистемні взаємодії в організмі, включаючи стимуляцію чи пригнічення росту клітин, диференціацію, функціональну активність і апоптоз, а також забезпечують узгодженість дії імунної, ендокринної і нервової систем у нормальних умовах та при захворюваннях [15]. ІЛ активні в малих концентраціях. Їх біологічний ефект на клітини реалізується через взаємодію із специфічними рецепторами, локалізованим на клітинній мембрані. Утворення і секреція ІЛ відбувається короткочасно та строго регулюється. Спектри біологічної активності ІЛ значною мірою перекриваються: один і той же процес може активуватися у клітині більш ніж одним ІЛ. У багатьох випадках у діях ІЛ спостерігається синергізм. ІЛ – антиген неспецифічні фактори, тому специфічна діагностика інфекційних, аутоімунних і алергічних захворювань за допомогою визначення рівня ІЛ неможлива. Але визначення їх концентрації у крові дає інформацію про функціо-

Таблиця 3 – Рівень ІЛ та перебіг СН протягом двох років (усі хворі)

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

Таблиця 4 – Рівень ІЛ та перебіг СН протягом двох років (хворі без НЗ)

Параметри	Перебіг		p
	Без ПГ (n = 123)	3 ПГ (n = 26)	
ФНП $\alpha$	3,11 [2,58 ; 3,49]	2,99 [1,38 ; 3,70]	0,69
ІЛ-1 $\beta$ , пг/мл	2,89 [2,06 ; 3,47]	1,97 [1,73 ; 2,86]	0,13
ІЛ-4, пг/мл	0,97 [0,91 ; 1,74]	1,59 [1,28 ; 1,80]	0,16
ІЛ-1 $\beta$ / ІЛ-4, УО	2,25 [1,62 ; 3,84]	1,61 [1,03 ; 2,06]	0,90
ІЛ-6, пг/мл	7,09 [4,46 ; 14,02]	3,40 [2,20 ; 6,57]	0,63
	Перебіг		p
	Без летального виходу (n = 141)	3 летальністю протягом 2 років (n = 8)	
ФНП $\alpha$	2,74 [2,07 ; 3,42]	3,54 [3,44 ; 4,53]	0,01
ІЛ-1 $\beta$ , пг/мл	2,42 [1,68 ; 3,13]	2,51 [1,97 ; 6,53]	0,30
ІЛ-4, пг/мл	0,96 [0,81 ; 1,45]	1,03 [0,91 ; 1,44]	0,51
ІЛ-1 $\beta$ / ІЛ-4, УО	2,19 [1,53 ; 3,37]	2,20 [1,88 ; 7,16]	0,40
ІЛ-6, пг/мл	4,04 [2,40 ; 6,89]	8,59 [3,78 ; 18,02]	0,08
	Перебіг		p
	Без ККТ (n = 115)	3 ККТ (n = 34)	
ФНП $\alpha$	2,66 [2,02 ; 3,40]	3,17 [2,45 ; 3,69]	0,07
ІЛ-1 $\beta$ , пг/мл	2,28 [1,62 ; 3,13]	2,66 [1,97 ; 3,28]	0,05
ІЛ-4, пг/мл	0,93 [0,80 ; 1,35]	1,19 [0,88 ; 1,56]	0,11
ІЛ-1 $\beta$ / ІЛ-4, УО	2,19 [1,51 ; 3,16]	2,20 [1,60 ; 3,70]	0,57
ІЛ-6, пг/мл	3,83 [2,55 ; 6,57]	4,91 [2,57 ; 13,39]	0,17

нальну активність різних типів імунокомпетентних клітин, про тяжкість запального процесу, його перехід на системний рівень і прогноз захворювання [15].

Серія експериментальних досліджень продемонструвала, що біологічні ефекти ІЛ можуть пояснити деякі аспекти синдрому СН. Патогенетична роль прозапальних ІЛ при СН підтверджена різними моделями трансгенних мишей. Примітно, що системне введення ФНП $\alpha$  у концентраціях, порівняних до таких у плазмі хворих з СН проковує розвиток дилатаційної кардіоміопатії у тварин [16]. Більш пізні досліджен-

**Таблиця 5 – Рівень ІЛ та перебіг СН протягом двох років (хворі з НЗ)**

Параметри	Перебіг		р
	Без ПГ (n = 121)	З ПГ (n = 84)	
ФНП $\alpha$	2,69 [2,09 ; 3,15]	2,76 [2,00 ; 3,23]	0,75
ІЛ-1 $\beta$ , пг/мл	2,56 [1,82 ; 3,18]	2,00 [1,62 ; 2,96]	0,07
ІЛ-4, пг/мл	1,04 [0,80 ; 1,33]	0,89 [0,72 ; 1,26]	0,04
ІЛ-1 $\beta$ / ІЛ-4, УО	2,27 [1,71 ; 3,08]	2,40 [1,70 ; 3,57]	0,41
ІЛ-6, пг/мл	5,17 [3,04 ; 8,75]	4,72 [3,46 ; 8,50]	0,67

	Перебіг		р
	Без летального виходу (n = 191)	З летальністю протягом 2 років (n = 14)	
ФНП $\alpha$	2,69 [2,06 ; 3,19]	2,69 [2,20 ; 2,91]	0,60
ІЛ-1 $\beta$ , пг/мл	2,31 [1,73 ; 3,13]	2,58 [1,93 ; 3,92]	0,29
ІЛ-4, пг/мл	0,94 [0,76 ; 1,30]	1,12 [0,74 ; 1,43]	0,43
ІЛ-1 $\beta$ / ІЛ-4, УО	2,29 [1,70 ; 3,27]	2,32 [1,73 ; 3,87]	0,72
ІЛ-6, пг/мл	5,02 [3,37 ; 8,96]	3,56 [2,02 ; 6,30]	0,06

ня на гено-модифікованих мишах також показали зв'язок між ІЛ-6 та його рецепторною субодиницею глікопротеїна (gp) 130, котрий є загальними для декількох цитокінів у сімействі ІЛ-6, а також для різних хемокінів (наприклад, MCP-1) та CXCL13) та розвитком СН [17]. Прозапальні ІЛ можуть модулювати функції міокарда за допомогою різних механізмів, включно й стимуляцію гіпертрофії та фіброзу шляхом прямої дії на кардіоміоцити та фібробласти, порушення скоротливої здатності міокарда через пряму дію на внутріклітинний транспорт кальцію та передачу сигналу через  $\beta$ -адренорецептори, індукцію апоптоза та стимуляції низки генів у кардіоміоцитах, що відповідають за ремоделювання серця [18]. Медіатори запалення також можуть нести більш опосередкований вклад у прогресування СН через порушення функції кісткового мозку з розвитком вторинної анемії, неадекватну активацію ендотеліальних клітин та порушення периферійних м'язів з вторинною індукцією системного запалення та рефректорних аномалій притаманних СН [18].

У нашому дослідженні встановлено, що хворі з СН, порівнюючи з даними у референтній групі, мають вищі рівні ФНП $\alpha$  (на 38,8 %,  $p < 0,0001$ ), ІЛ-6 (на 116,4 %,  $p < 0,0001$ ) та нижчу концентрацію ІЛ-4 (на 27,3 %,  $p < 0,0001$ ), а також більше значення співвідношення ІЛ-1 $\beta$ /ІЛ-4 (на 37,9 %,  $p < 0,0001$ ).

ФНП (TNF – англ. Tumor necrosis factor) – білок, що кодується однойменним геном, розташованим у людей на короткому плечі 6-ї хромосоми [19]. Довжина поліпептидного ланцюга білка становить 233 амінокислоти [19]. ФНП за функціями належить до клітинних сигнальних білків (цитокінів, фосфопротейнів), бере участь у процесах системного запалення, є одним з цитокінів, що формують реакцію гострої фази. ФНП виробляється переважно активованими макрофагами, меншою мірою його синтезують інші

типи клітин (Т-хелпери, NK-клітини, нейтрофіли, тучні клітини, еозинофіли). Основна роль ФНП полягає у регуляції взаємодії імунних клітин, він запускає процес апоптозу, спричиняє кахексію, запалення та пригнічення росту пухлини, реплікацію вірусів, регулює продукцію прозапальних ІЛ1 та ІЛ6 [19].

ІЛ-1 (англ. Interleukin-1, IL-1) – цитокін, медіатор запалення та імунітету, синтезується багатьма клітинами організму, в першу чергу активованими макрофагами, кератиноцитами, В-лімфоцитами та фібробластами. ІЛ-1 був відкритий одним з перших інтерлейкінів у 1943-1948 роках при дослідженнях цитокінів з клітин перитонеального ексудату, виділених у кролика. Контролює активність лейкоцитів, збільшує кількість клітин кісткового мозку. Пізніше було виявлено, що існує два подібних інтерлейкіни-1:  $\alpha$  та  $\beta$  [15].

ІЛ-4 синтезується активованими Т-хелперами 2 типу (Th2), тучними клітинами й еозинофілами. Регулює ріст і диференціювання В-лімфоцитів, а також процеси біосинтезу та секреції антитіл [20]. Даний ІЛ впливає на продукцію і секрецію ІgE і ІgG1 В-лімфоцитами, на перемикання С-генів Th2, накопичення еозинофілів, експресію на В-лімфоцитах і тучних клітинах низькоафінних рецепторів до ІgE CD23. Він перешкоджає диференціюванню Th1 і продукції ними інших ІЛ. ІЛ-4 пригнічує прозапальну активність макрофагів і секрецію ними ІЛ-1, ФНП та ІЛ-6, тобто проявляє в решті-решт протизапальний ефект [20].

ІЛ-6 (англ. Interleukin-6, IL-6) – синтезується активованими макрофагами та Т-лімфоцитами. Може діяти як прозапальний так і антизапальний цитокін, стимулює імунну відповідь [20].

Нами встановлено, що хворі на СН у поєднанні з СНТ та НЗ мають вірогідно нижчі рівні ІЛ-1 $\beta$  (на 21,9 %,  $p = 0,03$ ) та ІЛ-4 (на 11,5 %,  $p = 0,04$ ), порівнюючи до пацієнтів без СНТ.

СНТ (low T3 (triiodothyronine) syndrome, euthyroid sick syndrome або nonthyroidal illness syndrome) був описаний у 1970-х роках [21]. Дане відхилення в рівні Т3 за визначенням не відносяться до патології внутрішніх органів та до порушень у гіпоталамус-гіпофізарно-ЩЗ осі, але радше представляє собою дисбаланс у конверсії гормонів ЩЗ ензимами периферійних органів [22]. Ознакою цього синдрому є падіння сироваткового рівня Т3, при нормальній концентрації Т4. Сироватковий рівень ТТГ зазвичай залишається нормальним. При СН поширеність СНТ складає близько 18 % [23], але може досягати 23% [24]. У пацієнтів з вищим функціональним класом (ФК) СН виразність зниження Т3 є більшою. Низькі концентрації Т3 асоціюються з вищим рівнем смертності пацієнтів, госпіталізованих у зв'язку з декомпенсацією СН. При цьому, концентрація Т3, була більш сильним предиктором несприятливого плину, ніж інші фактори ризику, такі як ліпопротеїни низької щільності, вік та фракція викиду лівого шлуночка [25]. Ряд дослідників припускають, що ІЛ також відіграють не останню роль у генезі СНТ [25].

Нами було встановлено, що пацієнти без НЗ, що вмерли протягом двох років спостереження, мали вищий рівень ФНП $\alpha$  (на 29,2 %,  $p = 0,01$ ), а пацієнти з досягненням ККТ, мали тенденцію до збільшення вмісту ІЛ-1 $\beta$  (на 16,6 %,  $p = 0,05$ ). У пацієнтів з СН та з НЗ, що мали ПГ, рівень ІЛ-4 був вірогідно нижчим

(на 14,4 %,  $p = 0,04$ ), порівнюючи до такого у хворих зі сприятливим плином СН. Подібна закономірність була знайдена й у хворих, що мали ККТ (на 14,4 %,  $p = 0,02$ ).

У роботах закордонних авторів продемонстровано збільшення експресії та вивільнення прозапальних ІЛ, таких як ФНП $\alpha$ , ІЛ-1, ІЛ-6, ІЛ-18, кардіотрофін-1 та ліганд Fas, а також декількох хемокинів у хворих з СН [3,26-28]. Рівні прозапальних ІЛ у плазмі, частіше всього підвищені, прямо пропорційно погіршенню ФК за NYHA та ФВ ЛШ [3]. Більш того, було знайдено, що деякі з цих медіаторів дають прогностичну інформацію, що перевершує за точністю традиційні маркери ризику [4].

Наше дослідження має сильні та й слабкі сторони. Переваги – характер протоколу дослідження та суворі критерії включення. На відміну від інших досліджень, такий підхід дозволив створити відносно гомогенну групу з виключенням хворих з клінічними порушеннями функції ЩЗ, з іншою, крім НЗ, супутньою патологією, що могла б впливати на рівень гормонів.

З іншого боку, такі критерії не дозволили сформувати велику групу хворих з НЗ. Також, дослідження обмежено тільки 2 роками спостереження.

**Висновки.** Отримані результати дозволяють зробити висновок про те, що рівні інтерлейкінів можуть бути асоційовані з плином серцевої недостатності у хворих з нетоксичним зобом. Пацієнти з вищевказаними патологіями у поєднанні з синдромом «низького трийодтироніну» мають вірогідно нижчі рівні ІЛ-1 $\beta$  та ІЛ-4. При серцевій недостатності в поєднанні з нетоксичним зобом у хворих, що мали повторну госпіталізацію чи комбіновану кінцеву точку рівень ІЛ-4 є вірогідно нижчим, порівнюючи до такого при сприятливому плинні патології. Хворі без нетоксичного зобу, що вмерли протягом періоду спостереження мали вищий рівень ФНП $\alpha$ , а пацієнти з досягненням комбінованої кінцевої точки, мали тенденцію до збільшення вмісту ІЛ-1 $\beta$  ( $p = 0,05$ ).

**Перспективи подальших досліджень.** Виявлення чинників, що можуть бути асоційованими з моделюванням плинну серцевої недостатності, з урахуванням коморбідної патології є актуальним завданням кардіології. Досягнення цієї мети дає змогу своєчасно стратифікувати групу хворих високого ризику та оптимізувати їх лікування.

### Література

- Voronkov LH, Amosova KM, Bahriy AE, Dziak GV, Diadik OI, Zarinov OI, et al. Rekomendatsiyi Asotsiatsiyi kardiologiv Ukrayiny z diahnostryky, likuvannya ta profilaktyky khronichnoyi sertsevoyi nedostatnosti u doroslykh. Kyiv; 2009. s. 4-22. [in Ukrainian].
- Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF, Coats AJS, et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2016. The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *European Heart Journal*. 2016;8:2129-200. DOI: 10.1093/eurheartj/ehw128
- Aukrust P, Ueland T, Lien E, Bendtzen K, Muller F, Andreassen AK, et al. Cytokine network in congestive heart failure secondary to ischemic or idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol*. 1999;83:376-82.
- Deswal A, Petersen NJ, Feldman AM, Young JB, White BG, Mann DL. Cytokines and cytokine receptors in advanced heart failure. *Circulation*. 2001;103:2055-9. DOI: 10.1161/01.cir.103.16.2055
- Yuzvenko TYu. Osoblyvosti perebihu tsukrovoho diabetu 2-ho typu u poyednanni z hipotyreozyom. *Mizhnarodnyy endokrynolohichnyy zhurnal*. 2015;8(72):73-7. DOI: 10.22141/2224-0721.8.72.2015.72341 [in Ukrainian].
- Provatopoulou X, Georgiadou D, Sergentanis TN, Kalogera E, Spyridakis J, Gounaris A, et al. Interleukins as markers of inflammation in malignant and benign thyroid disease. *Inflammation Research*. 2014;63:667-74. DOI: 10.1007/s00011-014-0739-z
- Abo-Zenah HA, Shoeb SA, Sabry AA, Ismail HA. Relating circulating thyroid hormone concentrations to serum interleukins-6 and -10 in association with non-thyroidal illnesses including chronic renal insufficiency. *BMC Endocrine Disorders*. 2008 Jan 22;8:1. DOI: 10.1186/1472-6823-8-1
- Bossowski A, Urban M. Serum levels of cytokines in children and adolescents with Graves' disease and non-toxic nodular goiter. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2001;14(6):741-7.
- Pyvovar SM, Rudyk YuS, Lozyk TV, Galchinska VYu, Chenchik TO. Osoblyvosti vyznachennya syndromu «nyz'koho tryyodtyroninu» pry sertsevyi nedostatnosti ta yoho vplyv na perebih zahvoryuvannya. *Zaporiz'kyy medychnyy zhurnal*. 2019;4(21):437-43. [in Ukrainian].
- Bekkering GE, Agoritsas T, Lytvyn L, Heen AF, Feller M, Moutzouri E, et al. Thyroid hormones treatment for subclinical hypothyroidism: a clinical practice guideline. *BMJ*. 2019;365. DOI: <https://doi.org/10.1136/bmj.l2006> (Published 14 May 2019).
- Belovol AN, Knyaz'kova II. Antagonisty mineralo-kortikoidnykh retseptorov pri serdechnoy nedostatochnosti: chto my o nikh znayem i kak dolzhny ispol'zovat'. *Sertseva nedostatnist' ta komorbidni stani*. 2017;1:15-29. [in Russian].
- Berezin AYe. Vyzhivaniye patsiyentov s serdechnoy nedostatochnost'yu so snizhennoy fraktsiyey vybrosa i ishemicheskoy bolezn'yu serdtsa pri primenenii invazivnykh i konservativnykh strategiy lecheniya: rezul'taty metaanaliza. *Sertseva nedostatnist' ta komorbidni stani*. 2017;3:12-26. [in Russian].
- Tan GH, Gharib H. Thyroid incidentalomas: management approaches to nonpalpable nodules discovered incidentally on thyroid imaging. *Ann Intern Med*. 1997 Feb 1;126(3):226-31.
- Grubeck-Loebenstien B, Buchan G, Chantray D, Kassal H, Londei M, Pirich K, et al. Analysis of intrathyroidal cytokine production in thyroid autoimmune disease: thyroid follicular cells produce interleukin-1 $\alpha$  and interleukin-6. *Clin. Exp. Immunol*. 1989;77:324-30.
- Bujak M. The role of IL-1 in the pathogenesis of heart disease. *Arch. Immunol. Ther. Exp*. 2009;57(3):165-76.
- Bozkurt B, Kribbs SB, Clubb FJ, Michael LH, Didenko VV, Hornsby PJ, et al. Pathophysiologically relevant concentrations of tumor necrosis factor-alpha promote progressive dysfunction and remodeling in rats. *Circulation*. 1998;97:1382-91.
- Fischer P, Hilfiker-Kleiner D. Role of gp130-mediated signalling pathways in the heart and its impact on potential therapeutic aspects. *Br J Pharmacol*. 2008;153(1):414-27.
- Mann DL. Inflammatory mediators and the failing heart: past, present, and the foreseeable future. *Circ Res*. 2002;91:988-98.
- Kosmala W. Plasma levels of TNF-alpha, IL-6, and IL-10 and their relationship with left ventricular diastolic function in patients with stable angina pectoris and preserved left ventricular systolic performance. *Coron. Artery Dis*. 2008;19(6):375-82. DOI: 10.1097/MCA.0b013e3282fc617c
- Hedayat M, Mahmoudi MJ, Rose NR. Proinflammatory cytokines in heart failure: double-edged swords. *Heart Fail Rev*. 2010;15(6):543-62. DOI: 10.1007/s10741-010-9168-4
- Mebis L, Van den Berghe G. Thyroid axis function and dysfunction in critical illness. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2011 Oct;25(5):745-57. DOI: 10.1016/j.beem.2011.03.002

22. Moura Neto A, Parisi MC, Alegre SM, Pavin EJ, Tambascia MA, Zantut-Wittmann DE. Relation of thyroid hormone abnormalities with subclinical inflammatory activity in patients with type 1 and type 2 diabetes mellitus. *Endocrine*. 2016 Jan;51(1):63-71. DOI: 10.1007/s12020-015-0651-5
23. Opasich C, Pacini F, Ambrosino N. Sick euthyroid syndrome in patients with moderate-to-severe chronic heart failure. *European Heart Journal*. 1996;17(12):1860-6.
24. Manowitz NR, Mayor GH, Klepper MJ, DeGroot LJ. Subclinical hypothyroidism and euthyroid sick syndrome in patients with moderate-to-severe congestive heart failure. *American Journal of Therapeutics*. 1996;3(12):797-801.
25. Iervasi G, Pingitore A, Landi P. Low-T3 syndrome: a strong prognostic predictor of death in patients with heart disease. *Circulation*. 2003;107(5):708-13.
26. Testa M, Yeh M, Lee P, Fanelli R, Loperfido F, Berman JW, et al. Circulating levels of cytokines and their endogenous modulators in patients with mild to severe congestive heart failure due to coronary artery disease or hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 1996;28:964-71.
27. Torre-Amione G, Kapadia S, Benedict C, Oral H, Young JB, Mann DL. Proinflammatory cytokine levels in patients with depressed left ventricular ejection fraction: a report from the Studies of Left Ventricular Dysfunction (SOLVD). *J Am Coll Cardiol*. 1996;27:1201-6.
28. Aukrust P, Ueland T, Muller F, Andreassen AK, Aass H, Kjekshus J, et al. Elevated circulating levels of C-C chemokines in patients with congestive heart failure. *Circulation*. 1998;97:1136-43.

### АСОЦІАЦІЯ КЛІНІЧНОГО ПЕРЕБІГУ СЕРЦЕВОЇ НЕДОСТАТНОСТІ З РІВНЯМИ ІНТЕРЛЕЙКІНІВ У ХВОРИХ З НЕТОКСИЧНИМ ЗОБОМ

Пивовар С. М., Рудик Ю. С., Лозик Т. В., Кротова О. Б., Гальчинська В. Ю., Ченчик Т. О.

**Резюме.** *Мета:* вивчити зв'язок клінічного перебігу серцевої недостатності (СН) у хворих з нетоксичним зобом (НЗ) з рівнями інтерлейкінів (ІЛ) у крові.

*Об'єкт і методи дослідження.* Включено 354 хворих з СН на фоні післяінфарктного кардіосклерозу. У 205 (57,9 %) хворих діагностували НЗ. Визначали рівні фактора некрозу пухлин- $\alpha$  (ФНП $\alpha$ ) ІЛ-1 $\beta$ , ІЛ-4, ІЛ-6, ТТГ, Т<sub>3в</sub> та Т<sub>4в</sub>. Проводили ехокардіоскопію та ультразвукове дослідження щитоподібної залози (ЩЗ). Вивчали перебіг СН протягом 2 років.

*Результати дослідження.* Хворі з СН, порівнюючи з даними у референтній групі, мають вищі рівні ФНП $\alpha$  (на 38,8 %,  $p < 0,0001$ ), ІЛ-6 (на 116,4 %,  $p < 0,0001$ ) та нижчу концентрацію ІЛ-4 (на 27,3 %,  $p < 0,0001$ ), а також більше значення співвідношення ІЛ-1 $\beta$ /ІЛ-4 (на 37,9 %,  $p < 0,0001$ ). Хворі на СН у поєднанні з синдромом «низького трийодтироніну» (СНТ) та НЗ мають вірогідно нижчі рівні ІЛ-1 $\beta$  (на 21,9 %,  $p = 0,03$ ) та ІЛ-4 (на 11,5 %,  $p = 0,04$ ). Пацієнти без НЗ, що вмерли протягом двох років спостереження мали вищий рівень ФНП (на 29,2 %,  $p = 0,01$ ), а пацієнти з досягненням комбінованої кінцевої точки (ККТ), мали тенденцію до збільшення вмісту ІЛ-1 $\beta$  (на 16,6 %,  $p = 0,05$ ). У пацієнтів з СН та з НЗ, що мали ПГ, рівень ІЛ-4 був вірогідно нижчим (на 14,4 %,  $p = 0,04$ ), порівнюючи до такого у хворих зі сприятливим плином СН. Подібна закономірність була знайдена й у хворих, що мали ККТ (на 14,4 %,  $p = 0,02$ ).

*Висновки.* Рівні інтерлейкінів можуть бути асоційовані з плином СН у хворих з НЗ. Пацієнти з вищевказаними патологіями у поєднанні з СНТ мають вірогідно нижчі рівні ІЛ-1 $\beta$  та ІЛ-4. При СН у поєднанні з НЗ у хворих, що мали повторну госпіталізацію чи ККТ, рівень ІЛ-4 є вірогідно нижчим. Хворі без НЗ, що вмерли мали вищий рівень ФНП, а пацієнти з досягненням ККТ, мали тенденцію до збільшення вмісту ІЛ-1 $\beta$ .

**Ключові слова:** серцева недостатність, нетоксичний зоб, синдром «низького трийодтироніну», фактор некрозу пухлин, інтерлейкіни, перебіг захворювання.

### АСОЦІАЦІЯ КЛІНІЧНОГО ТЕЧЕННЯ СЕРДЕЧНОЇ НЕДОСТАТНОСТІ С УРОВНЯМИ ІНТЕРЛЕЙКІНІВ У БОЛЬНИХ С НЕТОКСИЧНИМ ЗОБОМ

Пивовар С. М., Рудик Ю. С., Лозик Т. В., Кротова О. Б., Гальчинська В. Ю., Ченчик Т. О.

**Резюме.** *Цель:* изучить связь клинического течения сердечной недостаточности (СН) у больных с нетоксическим зобом (НЗ) с уровнями интерлейкинов (ИЛ) в крови.

*Объект и методы исследования.* Включено 354 больных с СН на фоне постинфарктного кардиосклероза. У 205 (57,9 %) больных диагностировали НЗ. Определяли уровни фактора некроза опухолей- $\alpha$  (ФНП $\alpha$ ), ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-4, ИЛ-6, ТТГ, Т<sub>3св</sub> и Т<sub>4св</sub>. Проводили эхокардиоскопию и ультразвуковое исследование щитовидной железы (ЩЖ). Изучали течение СН на протяжении 2 лет.

*Результаты исследования.* Больные с СН, по сравнению с данными в референтной группе, имеют более высокие уровни ФНП $\alpha$  (на 38,8 %,  $p < 0,0001$ ), ИЛ-6 (на 116,4 %,  $p < 0,0001$ ) и меньшую концентрацию ИЛ-4 (на 27,3 %,  $p < 0,0001$ ), а также большее значение соотношения ИЛ-1 $\beta$ /ИЛ-4 (на 37,9 %,  $p < 0,0001$ ). Больные СН в сочетании с синдромом «низкого трийодтиронина» (СНТ) и НЗ имеют достоверно более низкие уровни ИЛ-1 $\beta$  (на 21,9 %,  $p = 0,03$ ) и ИЛ-4 (на 11,5 %,  $p = 0,04$ ). Пациенты без НЗ, умершие на протяжении двух лет наблюдения имели более высокий уровень ФНО $\alpha$  (на 29,2 %,  $p = 0,01$ ), а пациенты с достижением комбинированной конечной точки (ККТ), имели тенденцию к увеличению содержания ИЛ-1 $\beta$  (на 16,6 %,  $p = 0,05$ ). У пациентов с СН и НЗ, которые имели повторную госпитализацию, уровень ИЛ-4 был достоверно ниже (на 14,4 %,  $p = 0,04$ ), сравнимая с таковым у больных с благоприятным течением СН. Подобная закономерность была найдена и у больных, имевших ККТ (на 14,4 %,  $p = 0,02$ ).

*Выводы.* Уровни интерлейкинов могут быть ассоциированы с течением СН у больных с НЗ. Пациенты с вышеуказанными патологиями в сочетании с СНТ имеют достоверно более низкие уровни ИЛ-1 $\beta$  и ИЛ-4. При СН в сочетании с НЗ у больных, имевших повторную госпитализацию или ККТ, уровень ИЛ-4 достоверно ниже. Больные без НЗ, которые умерли, имели более высокий уровень ФНО, а пациенты с достижением ККТ, имели тенденцию к увеличению содержания ИЛ-1 $\beta$ .

**Ключевые слова:** сердечная недостаточность, нетоксический зоб, синдром «низкого трийодтиронина», фактор некроза опухолей, интерлейкины, течение заболевания.

### ASSOCIATION OF CLINICAL COURSE OF HEART FAILURE WITH INTERLEUKIN LEVELS IN PATIENTS WITH NON-TOXIC GOITER

Pyvovar S. M., Rudyk Yu. S., Lozyk T. V., Krotova O. B., Galchinska V. Yu., Chenchik T. O.

**Abstract.** Heart failure (HF), as the final stage of the cardiovascular continuum, is associated with high mortality in most countries of the world. It is known that concomitant diseases and dynamics of a number of hormones, biomarkers, including interleukins (IL), are associated with the course of HF. Some ILs have predictive value that exceeds the accuracy of traditional risk markers. Non-toxic goiter (NTG) is one of the most common thyroid pathologies in our country. ILs play a role in the development of thyroid pathology. We know about the correlation with cytokines and serum levels of thyroid hormones. A study by scientists from Poland showed that human thyrocytes can synthesize ILs that activate T and B lymphocytes. The authors demonstrated that in patients with NTG there is an increase in the concentration of proinflammatory IL. It is possible to assume that there are certain features of the influence of IL on the course of HF in patients with NTG.

**Objective:** to study the relationship of the clinical course of heart failure (HF) in patients with non-toxic goiter (NTG) with blood levels of interleukins (IL).

**Object and research methods.** 354 patients with heart failure on the background of post-infarction atherosclerosis were included. In 205 (57.9 %) patients, NS was diagnosed. The levels of tumor necrosis factor- $\alpha$  (TNF $\alpha$ ), IL-1 $\beta$ , IL-4, IL-6, TSH, T<sub>3f</sub> and T<sub>4f</sub> were determined. Echocardiography and ultrasound of the thyroid gland (TG) were performed. The course of HF for 2 years was studied.

**Results.** Compared with the data in the reference group, patients with heart failure have higher levels of TNF $\alpha$  (by 38.8 %,  $p < 0.0001$ ), IL-6 (by 116.4 %,  $p < 0.0001$ ) and low the concentration of IL 4 (by 27.3 %,  $p < 0.0001$ ), as well as a larger value of the ratio of IL-1 $\beta$ /IL-4 (by 37.9 %,  $p < 0.0001$ ). Patients with heart failure in combination with low triiodothyronine syndrome (LTS) and NTG have significantly lower levels of IL-1 $\beta$  (by 21.9 %,  $p = 0.03$ ) and IL-4 (by 11.5 %,  $p = 0.04$ ). Patients without NTG who died within two years of observation had a higher level of TNF $\alpha$  (by 29.2 %,  $p = 0.01$ ), and patients with a combined endpoint (CEP) tended to increase the content of IL-1 $\beta$  (by 16.6 %,  $p = 0.05$ ). In patients with heart failure and with NG who had re-hospitalization, the level of IL-4 was significantly lower (by 14.4 %,  $p = 0.04$ ), compared with that in patients with a favorable course of heart failure. A similar pattern was found in patients who had CEP (by 14.4 %,  $p = 0.02$ ).

**Conclusions.** Interleukin levels may be associated with HF in patients with NTG. Patients with the above pathologies in combination with TNF have significantly lower levels of IL-1 $\beta$  and IL-4. In patients with HF in combination with NTG with re-hospitalization or CEP, the level of IL-4 is significantly lower. Patients without NTG who died had a higher level of TNF $\alpha$ , and patients with CEP tended to increase the content of IL-1 $\beta$ .

**Key words:** heart failure, non-toxic goiter, low T3 syndrome, tumor necrosis factor, interleukins, the course of the disease.

Рецензент – проф. Катеренчук І. П.

Стаття надійшла 05.02.2020 року

DOI 10.29254/2077-4214-2020-1-155-193-199

УДК 616.145.154-065.6+617.7-07-06:[616.126.32:616.132:616.132.2]

Риков С. О., Венедіктова О. А.

### МАРКЕРИ ВИНИКНЕННЯ ОКЛЮЗІЇ ВЕН СІТКІВКИ ПІСЛЯ КАРДІОХІРУРГІЧНИХ ВТРУЧАНЬ З ВИКОРИСТАННЯМ ШТУЧНОГО КРОВООБИГУ

Національна медична академія післядипломної освіти імені П. Л. Шупика МОЗ України (м. Київ)  
Olga\_eye@ukr.net

**Зв'язок публікації з плановими науково-дослідними роботами.** Стаття є фрагментом НДР кафедри офтальмології Національної медичної академії післядипломної освіти імені П. Л. Шупика «Клінічне та експериментальне обґрунтування діагностики, лікування та профілактики рефракційних, дистрофічних, травматичних і запальних захворювань органа зору» (№ державної реєстрації 0116U002821, 2016-2020 рр.).

**Вступ.** Оклюзія вен сітківки займає друге місце після діабетичної ретинопатії в світі серед судинних причин втрати зорових функцій [1] та п'яте місце серед причин, що викликають монокулярну сліпоту [2]. За поєднаними даними популяційних досліджень в США, Європі, Азії і Австралії близько 16,4 мільйона дорослого населення мають оклюзію вен сітківки з середньою розповсюдженістю 5,2 на 1000 населення [3]. За даними Гутенбергського дослідження поширеність оклюзії вен сітківки склала

0,40%, а чоловіки в 1,7 рази частіше страждали від цієї патології, ніж жінки [4].

При цьому чітко простежується зв'язок оклюзії судин сітківки з серцево-судинною патологією: серед пацієнтів, які перенесли оклюзійні захворювання вен сітківки, протягом останніх 12 років кожен п'ятий (26%) помирає від гострого інфаркту міокарда, а кожен вісімнадцятий (5,3%) – від цереброваскулярних захворювань [5]. Серед осіб з оклюзією вен сітківки у 91,5% був один чи декілька серцево-судинних факторів ризику в порівнянні з особами без оклюзії (75,9%) [4]. Оклюзія гілок центральної вени сітківки (ЦВС) була пов'язана з артеріальною гіпертензією (відношення шансів 2,69, 95% вірогідний інтервал 1,27-5,70) і фібриляцією передсердь (відповідно, 3,37; 1,24-9,12).

З іншого боку, в літературі описано випадки розвитку оклюзій вен сітківки після виконання кардіологічних операцій, особливо з використанням штучного