МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ’Я УКРАЇНИ

ХАРКІВСЬКІЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

РУДЕНКО ТЕТЯНА АНАТОЛІЇВНА

УДК:616.12 - 008.46 – 036.1 – 06:616.379 – 008.64 – 07:577.112:616.12 –

- 008.318 – 085.22+615.272

ОПТИМІЗАЦІЯ ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ ХРОНІЧНОЮ СЕРЦЕВОЮ НЕДОСТАТНІСТЮ ІШЕМІЧНОГО ПОХОДЖЕННЯ В ПОЄДНАННІ З ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ 2-ГО ТИПУ НА ПІДСТАВІ ВИВЧЕННЯ МАРКЕРІВ ФІБРОЗУ ГАЛЕКТИНА 3, МАТРИКСНОЇ МЕТАЛОПРОТЕЇНАЗИ 1

14.01.02 – внутрішні хвороби

АВТОРЕФЕРАТ

дисертації на здобуття наукового ступеня

кандидата медичних наук

Харків - 2017

Дисертацією є рукопис.

Робота виконана в Харківській медичній академії післядипломної освіти МОЗ України

**Науковий керівник:** доктор медичних наук, професор,

**БІЛЬЧЕНКО Олександр Вікторович,**

Харківська медична академія післядипломної освіти

МОЗ України, завідувач кафедри терапії, нефрології та загальної практики – сімейної медицини.

**Офіційні опоненти**: доктор медичних наук, професор,

**ПАСІЄШВІЛІ Людмила Михайлівна,**

Харківський національний медичний університет МОЗ України, завідувач кафедри загальної практики – сімейної медицини та внутрішніх хвороб;

доктор медичних наук, старший науковий співробітник

**РУДИК Юрій Степанович,**

ДУ «Національний інститут терапії ім. Л.Т.Малої

НАМН України», завідувач відділу клінічної фармакології і фармакогенетики неінфекційних захворювань.

Захист відбудеться «\_\_» 2017 року о годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 64.600.04 при Харківському національному медичному університеті МОЗ України (61022, м. Харків, пр. Науки, 4).

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

Автореферат розісланий «\_\_»\_\_\_\_\_\_2017 р.

Учений секретар

спеціалізованої ученої ради Д 64.600.04,

доктор медичних наук, професор Т.В. Фролова

**ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ**

**Актуальність теми**. Серед людей працездатного віку смертність від хвороб системи кровообігу займає перше місце у загальній смертності в Україні, що має важливе соціально-економічне значення і відображає структуру втрат трудового потенціалу країни (Воронков Л.Г, Амосова К.М., 2012; Коваленко В.М., 2016).

У розвинених країнах приблизно 1-2% дорослих мають серцеву недостатність (СН), ризик розвитку якої складає понад 10% серед пацієнтів у віці старше 70 років (Mozaffarian D., 2015; ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure, 2016).

Цукровий діабет (ЦД) 2-го типу тісно корелює з СН зі збереженою фракцією викиду або діастолічною СН (Сіренко Ю.М., 2016). Встановлено, що гіперглікемія індукує метаболічні порушення, які викликають окисне пошкодження, дисрегуляцію цитокінів та зміну сигнальних рецепторів (Маньковский Б.Н., 2016; [Chong C.R](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Chong%20CR%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=28177068).,,2017). Результатом ушкодження міокарда є апоптоз і порушення міжклітинного зчеплення, веде до підвищеного колагеноутворення і ремоделювання екстрацелюлярного матриксу (ЕЦМ) ([Zou C](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Zou%20C%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=28347819)., 2017). Фіброз міокарда може впливати на збудливість міоцитів, зв'язок між клітинами і зміни внутрішньоклітинного та міжклітинного транспорту кальцію, що призводить до диссинхронії міокарда (ДМ) ([Lin L.Y](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Lin%20LY%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=26846306)., 2013). Патологічна активація міофібробластів і синтезу колагену сприяє збільшенню реактивного інтерстиціального міокардіального і замісного фіброзу, що впливає на діастолічну, а в подальшому і на систолічну функцію ([Lin L.Y](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Lin%20LY%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=26846306). 2016; Joshua G., 2016). Наслідком цих процесів є функціональні зміни серцевого м’язу**,** включаючи підвищену жорсткість міокарда, порушення скоротливості та релаксації, формування субстрату для виникнення патологічного скорочення. Все це розглядається, як один з критеріїв підвищеного ризику розвитку раптової смерті внаслідок порушеньпровідності та скоротливості (Gyöngyösi M., 2017). Підвищена кількість фіброзної тканини може бути виявлена вже на ранніх етапах міокардіальних змін (Ladeiras-Lopes R., 2015; Kuruvilla S., 2015). Важливим компонентом репаративної реакції між ураженням міокарда та розвитком реактивного фіброзу є запалення (Ivashkiv L. B., 2014). Численні запальні клітини, включаючи нейтрофіли і макрофаги, інфільтруються в місці ушкодження, вивільняють прозапальні цитокіни і відіграють важливу роль в початковій індукції - проліферації фібробластів, одночасно впливаючи на відновлення міокарда за допомогою аутокринної і паракринної експресії цитокінів (Kate M., 2017). Інтерлейкіни сприяють міграції фібробластів за рахунок збільшення експресії білків, залучених в систему EЦM, в тому числі матриксних металопротеїназ (ММП).

Кардіальний фіброз і ураження міокарда виявляються з плином часу за допомогою сироваткових біомаркерів (Cesare Cuspidi, 2015). При надмірному зростанні рівня колагену запускаються процеси його деградації, в числі яких провідну роль займає активація ММП (Kate M., 2017). Високий вміст циркулюючих біомаркерів, зокрема галектина – 3 (Гал-3), як предиктора низької виживаності пацієнтів з ХСН, відображає стан фіброзування (Воронков Л.Г. 2013; ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure, 2016).

Не дивлячись на вже відомі механізми активації та дегенерації механізмів колагену, до сих пір не існує єдиного унікального маркера фіброзу (Joshua G., 2016). Залишається не вивченим причинно-наслідковий зв'язок між ініціацією патологічного фіброзу міокарда і його диссинхронії (Miki T., 2013; Gay N.J., 2015). Незрозумілий зв'язок ступеня патологічного фіброзу з подальшою відповіддю на медикаментозну терапію, поширеність шлуночкової диссинхронії та її кореляція з несприятливим ремоделюванням лівого шлуночка (ЛШ) (Furtado M.B., 2014; Song X., 2015). Відсутня ефективна терапія міокардіального фіброзу, що пов'язано з недостатнім розумінням функцій клітинного типу, відповідальних за підтримання EЦM, та фібробластів (Heymans S., 2015; Mann D.L., 2015).

Незважаючи на низку досліджень, виконаних на моделях тварин, клінічні результати випробувань антифібротичної терапії показали неоднозначні результати, серед яких відмічено помірну регресію фіброзу, негативні наслідки дії лікування на судинну стінку, гепатобіліарну систему тощо (Lajiness J.D., 2014; Ivey M.J., 2016; Fang L., 2017). Все це потребує подальшого розгляду.

Вищенаведене вимагає пріоритетного вивчення складних механізмів, які лежать в основі фіброзної сигналізації та мають першорядне значення для розробки інноваційних ефективних методів діагностики та корекції міокардіального фіброзу, зменшення проявів ДМ у хворих з ХСН ішемічного походження та супутнім ЦД 2-го типу (Joshua G.,2016).

Вирішенню цих питань присвячено цю роботу, що обумовлює її актуальність.

**Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.** Дисертаційна робота виконана відповідно до плану науково-дослідних робіт Харківської медичної академії післядипломної освіти МОЗ України і є фрагментом науково-дослідної роботи кафедри терапії, нефрології та загальної практики - сімейної медицини «Кардіальні і нейрогуморальні механізми розвитку хронічної серцевої недостатності у хворих із сумісною патологією» (№ державної реєстрації - 0111U003579). Здобувач є співвиконавцем теми.

**Мета дослідження.** Оптимізація діагностики та лікування хворих з ХСН ішемічного походження в поєднанні з ЦД 2-го типу шляхом оцінки ДМ внаслідок розвитку фіброзу та його маркерів – Гал-3 і ММП-1.

Для досягнення поставленої мети були сформульовані такі завдання:

1. Вивчити взаємозв'язок перебігу ХСН ішемічного генезу в поєднанні з ЦД 2-го типу та встановити роль метаболічних порушень у розвитку ДМ.
2. Визначити особливості структурно-функціонального стану серця та оцінити вплив диссинхронії на ремоделювання міокарда у хворих з супутнім перебігом ХСН і ЦД 2 типу.
3. Дослідити вміст маркерів фіброзу Гал-3 і ММП-1 та їх зв'язок з маркерами запалення у хворих з коморбідністю ХСН та ЦД 2 типу та встановити діагностичне та прогностичне значення їх варіацій у даних пацієнтів.
4. Розробити модель автоматизованої експертної системи діагностики ДМ у хворих на ЦД 2-го типу та ХСН ішемічного походження.
5. Провести порівняльну оцінку впливу антагоністів мінералокортикоїдних рецепторів на зміни маркерів фіброзу Гал -3 і ММП-1, екстрацелюлярного матриксу та ДМ у хворих з ХСН ішемічного походження в поєднанні з ЦД 2-го.
6. Розробити методи оптимізації лікування хворих з ХСН ішемічного генезу в поєднанні з ЦД 2-го типу на підставі корекції ДМ.

*Об’єкт дослідження:* хронічна серцева недостатність ішемічного походження з супутнім цукровим діабетом 2-го типу.

*Предмет дослідження:* ехокардіографічні показники структурно-функціонального стану серця і судин; показники ДМ; маркери фіброзу Гал-3 і ММП–1; ліпідний профіль; глікозильований гемоглобін (HbA1c); взаємозв’язки з маркерами запалення; нечіткі штучні нейронні мережі; ефективність використання антагоністів мінералокортикоїдних рецепторів.

*Методи дослідження:* загальноклінічні, інструментальні, біохімічні, імуноферментні, статистичні.

**Наукова новизна отриманих результатів.** Розширені наукові дані, які підтверджують взаємозв’язок ДМ з клінічним перебігом ХСН ішемічного походження в поєднанні з ЦД 2-го типу. Доведена залежність ФК ХСН від механічної ДМ. Встановлено роль метаболічних порушень на структурно -функціональний стан серця. У хворих з порушенням глікемії відмічено прогресування діастолічної дисфункції лівого шлуночка серця та збільшення проявів ДМ.

У хворих ХСН ішемічного походження з супутнім ЦД 2-го типу виявлено взаємозв’язок ДМ з порушенням морфо-функціональних показників серця та досліджено вплив ДМ на ремоделювання міокарда.

Отримано нові наукові дані, що підкреслюють взаємозв’язок зміни рівнів сироваткових маркерів фіброзу Гал-3 та ММП-1 з ДМ та прогресуванням діастолічної та систолічної дисфункції у хворих з ХСН ішемічного походження та супутнім ЦД 2-го типу

Доведена прогностична значимість та ефективність використання створеної моделі автоматизованої експертної системи діагностики ДМ у хворих з ХСН ішемічного походження з ЦД 2-го типу, що підвищує чутливість та специфічність виявлення дисфункції провідної системи серця.

Розширені наукові дані про вплив антагоністів мінералокортикоїдних рецепторів еплеренону та спіронолактону на ДМ на тлі ХСН зі збереженою фракцією викиду ЛШ ішемічного походження в поєднанні з ЦД 2-го типу. Уточнено, що рівні параметрів ліпідного обміну, показники хронічного системного запалення та сироваткові рівні Гал-3, ММП-1 у хворих з ХСН ішемічного походження з супутнім ЦД 2-го типу, залежать від прийому антагоністів мінералокортикоїдних рецепторів. Виявлено зменшення проявів ДМ на фоні прийому препаратів антагоністів мінералокортикоїдних рецепторів.

Доповнено наукові дані щодо впливу антагоніста мінералокортикоїдних рецепторів – еплеренону - на показники метаболічного стану та зміни ЕхоКГ показників механічної ДМ у хворих з ХСН ішемічного походження зі збереженою ФВ ЛШ та супутнім ЦД 2-го типу.

**Практична значимість отриманих результатів.** Стратифікація ризику розвитку несприятливих подій у хворих з ХСН ішемічного походження зі збереженою ФВ ЛШ та супутнім ЦД 2-го типу повинна включати комплексне обстеження пацієнтів з розширеним комплексом QRS з урахуванням ехокардіографічних показників механічної ДМ, що дозволить лікарям закладів охорони здоров’я поліпшити точність діагностики і розробити персоніфікований підхід до лікування.

Визначення сироваткового вмісту Гал-3 та ММП-1 у хворих з проявами ДМ на фоні ХСН ішемічного походження зі збереженою ФВ ЛШ та супутнім ЦД 2-го типу дасть змогу лікарям кардіологічних та терапевтичних напрямків ідентифікувати пацієнтів з високим ризиком виникнення міокардіального фіброзу для своєчасної корекції прогресування дисфункції серця і ремоделювання міокарда, що підвищить ефективність прогнозування несприятливого перебігу коморбідної патології.

Для поліпшення якості діагностики у пацієнтів з ХСН ішемічного генезу зі збереженою ФВ ЛШ та супутнім ЦД 2-го типу варто використовувати математичний апарат цифрової обробки і аналізу даних електрокардіографії та ехокардіографії - автоматизовану систему діагностики ДМ, що дозволяє лікарям загальної практики прискорити і спростити встановлення діагнозу та підвищити ефективність оцінки розповсюдження ДМ.

Додаткове призначення до комплексної терапії антагоніста мінералокортикоїдних рецепторів – еплеренону, сприяє підвищенню ефективності лікування та поліпшенню прогнозу пацієнтів з ХСН ішемічного походження зі збереженою ФВ ЛШ та супутнім ЦД 2-го типу з проявами механічної ДМ.

Результати роботи впроваджено в практичну діяльність терапевтичних відділень КЗОЗ «Харківська міська клінічна лікарня швидкої та невідкладної медичної допомоги ім. проф. Мещанінова О.І. », КЗОЗ «Харківська міська клінічна лікарня № 8», КЗОЗ «Харківська міська поліклініка №21», КЗОЗ «Харківська міська поліклініка №24», КЗОЗ «Лозівська центральна районна лікарня», ОКУ «Чернівецька обласна клінічна лікарня», а також у навчальний процес на кафедрі терапії, нефрології та загальної практики-сімейної медицини Харківської медичної академії післядипломної освіти.

**Особистий внесок здобувача.** Здобувач самостійно визначила мету та завдання дослідження, розробила дизайн роботи, карту обстеження пацієнтів, провела відбір тематичних хворих, виконала клінічне обстеження пацієнтів. За безпосередньої участі здобувача проведено аналіз інструментальних та біохімічних досліджень; провела статистичний аналіз результатів дослідження, створила базу даних на персональному комп'ютері, підготовила наукові дані до публікацій. На підставі отриманих результатів роботи здобувач сформулювала висновки і практичні рекомендації, забезпечила впровадження наукових розробок в практичну діяльність лікувальних установ, які відображені в матеріалах конференцій і доповідях.

**Апробація результатів дисертації.** Результати дослідження доповідалися та обговорювалися на: науково-практичній конференції молодих вчених з міжнародною участю «Медицина XXI століття» 24 листопада 2012 р., м. Харків; науково-практичній конференції молодих вчених, яка присвячена 90-річчю ХМАПО «Медицина ХХІ століття» 26 листопада 2013 р. м. Харків; науково-практичній конференції молодих вчених з міжнародною участю «Медицина XXI століття» 22 листопада 2014 р., м. Харків; II Міжнародному медико-фармацевтичному конгресі студентів та молодих вчених «Нові тенденції у медицині та фармації» 8-10 квітня 2015 р., м. Чернівці; науково-практичній конференції молодих вчених НМАПО ім. П. Л. Шупика, присвяченій «Дню науки» 30 квітня 2015р., м. Київ; науково - практичній конференції за участю міжнародних спеціалістів «Хронічні неінфекційні захворювання: заходи профілактики і боротьби з ускладненнями» 5 листопада 2015 р., м. Харків; науково–практичній конференції за участю міжнародних спеціалістів «Хронічні неінфекційні захворювання: заходи профілактики і боротьби з ускладненнями» 5 листопада 2015 р., м. Харків; Всеукраїнській науково-практичній конференції молодих вчених «Медична наука в практику охорони здоров’я» 20 листопада 2015 р., м. Полтава; науково-практичній конференції молодих вчених з міжнародною участю «Медицина XXI століття» 26 листопада 2015 р., м. Харків; міжнародній науково-практичній конференції, присвяченій Всесвітньому дню здоров’я 7-8 квітня 2016р., м. Київ; VI науково-практичній конференції асоціації аритмологів України 19-20 травня 2016 р., м. Київ; ХVІI Національному конгресі кардіологів України, 21 - 23 вересня 2016 р., м. Київ; 12 міжнародній науково-практичній конференції «Динамиката на съвременната наука - 2016», 17 - 22 липня 2016 р., м. Софія, Болгарія; науково-практичній конференції молодих вчених з міжнародною участю «Медицина XXI століття» 24 листопада 2016 р., м. Харків ; VIІ науково-практичній конференції асоціації аритмологів України 18-19 травня 2017 р., м. Київ.

**Публікації.** За матеріалами дисертації опублікована 21 робота, серед них 5 статей - у наукових фахових виданнях України (4 – монопублікації), 1 стаття в зарубіжному журналі, 15 тез у збірниках матеріалів наукових конференцій.

**Структура і обсяг дисертації.** Дисертація викладена на 160 сторінках машинописного тексту (без списку літератури), ілюстрована 32 рисунками та 32 таблицями. Дисертація складається із введення, огляду літератури, матеріалів та методів дослідження, власних досліджень, що включають 6 підрозділів, обговорення одержаних результатів, висновків та практичних рекомендацій. Список використаної літератури складає 275 джерел, серед них 42 кирилицею та 233 латиницею.

**ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ**

**Матеріали і методи дослідження.** Відповідно до мети та задач дослідження проведено комплексне обстеження 106 хворих з поєднаним перебігом ХСН ішемічного походження та ЦД 2 типу. Прояви ХСН відповідали І–IV функціональним класам (ФК) за класифікацією NYHA (Нью-Йоркської Асоціації Серця, 1964), ФВ ЛШ дорівнювала або перебільшувала 45% («середня» або «збережена» за критеріями European Society of Cardiology**,** 2016**)**. Середній вік хворих складав (67,45+10,32) років; переважали жінки (63 особи – 59,4%) віком (69±10,37) років. Пацієнти чоловічої статі (43 - 40,6%) мали середній вік (65+10,62) років. Всі обстежені знаходились на лікуванні в терапевтичному та кардіологічному відділеннях КЗОЗ «Харківська міська клінічна лікарня швидкої та невідкладної медичної допомоги ім. проф. О.І.Мещанінова».

Критерії включення до основної групи: ХСН (за критеріями European Society of Cardiology**,** 2016 **)** в поєднанні з ЦД 2-го типу (за критеріями American Diabetes Association (ADA) American Diabetes Association Diabetes Care,2017; протокол надання медичної допомоги хворим на неускладнений цукровий діабет, затверджений наказом МОЗ України № 1118 від 21.12.2012 р.); розширений комплекс QRS>120мс, блокади лівої та правої ніжок пучка Гіса за даними ЕКГ; післяінфарктний кардіосклероз. Критерії виключення: гострі та хронічні гнійно-запальні захворювання міокарда, післяопераційні хворі, доброякісні та злоякісні пухлини, запальні захворювання гепатобіліарної системи, хвороби крові, травматичні пошкодження опорно-рухового апарату.

Усі обстежені були розподілені на дві групи залежно від наявності ДМ. Перша група – пацієнти з ДМ (83 особи – 78,3%): 35 чоловіків (42,2%) середній вік (64,71±10,62) років та 48 жінок (57,8%) середній вік (68,59±10,4) років. Друга група - хворі без ДМ (23 - 21,7%): 8 чоловіків та 15 жінок.

Для участі в роботі пацієнти дали письмову інформовану згоду. Дослідження проводили відповідно до вимог Гельсінської декларації прав людини (1964), Конференції з гармонізації належної клінічної практики (ICH GCP), Конвенції Ради Європи про захист прав і гідності людини у зв’язку з використанням біології та медицини (Конвенція про права людини та біомедицину) (ETS-164), включаючи додатковий протокол до Конвенції щодо біомедичних досліджень від 25.01.2005 р. і законодавством України.

Усім хворим була виконана стандартна ЕКГ (апарат Cardio Lab - НТЦ «ХАІ – Медика», Україна) в 12-ти відведеннях за загальноприйнятою методикою. Для виявлення електричної ДМ використовували критерії вузького комплексу QRS < 120 мс і подовженого комплексу QRS ≥ 120 мс.

Діагностику ДМ та морфо-функціональних показників серцевої діяльності проводили за допомогою ЕхоКГ на ультразвуковій системі Siemens Ac USONSC 2000 (Siemens Medical Solution, MountainView, США). Використовували датчик від 3,5 до 7 МГц після 15-хвилинного періоду адаптації при підтриманні постійної температури в приміщенні. ЕхоКГ синхронізували з реєстрацією ЕКГ у чотирьох серцевих циклах зі стандартних доступів. Були використані методики: М-режим, 2D-режим, стандартна і тканинна доплерографія, імпульсно-хвильова доплерографія (за критеріями **Аmerican society of echocardiography аnd European association of cardiovascular imaging,** 2015). Для визначення ДМ визначали: затримку активації заднє-бічної стінки ЛШ (SPWMD), час передвигнання до аорти (APEI) та легеневої артерії (PPEI), інтервентрикулярну механічну затримку (IVМD), час наповнення лівого шлуночка (LVFT), час реєстрації хвиль Е і А, час вигнання з лівого шлуночка, (LVET), час ізоволюмічного розслаблення ЛШ (IVRT), час уповільнення потоку раннього наповнення шлуночків (DT), час від початку комплексу QRS до початку пікової систолічної швидкості, час до піку систолічної швидкості (Ts), середньоквадратичне відхилення часу до піку систолічної швидкості ЛШ (Ts-SD).

ДМ розподіляли на внутрішньошлуночкову, міжшлуночкову, передсердно- шлуночкову (атріовентрікулярну) та комбіновану.

Стан вуглеводного обміну оцінювали за показниками глюкози сироватки крові натще - глюкозооксидантний метод, – та вмісту HbA1c (біохімічний аналізатор Stat Fax, Awareness Technology). Ліпідний спектр крові досліджували за допомогою біохімічного аналізатора RT – 9200.

Наявність міокардіального фіброзу оцінювали за вмістом Гал-3 в сироватці крові імуноферментним методом за набором «Human Galectin-3» (Platinum ELISA; eBioscience, Bender MedSystems, Австрія) та вмістом ММП-1 (набор «Human ММЗ-1», ELISA; Abfrontier Biotehnology supplier, Південна Корея). Об’ємну фракцію інтерстиціального колагену (ОФІК) розраховували за методикою J. Shirani. Для визначення взаємозв’язку з маркерами фіброзу вивчали сироваткові рівні маркерів запалення - ІЛ-1β та ІЛ-10 – метод ІФА, набори реактивів фірми Bender Med Systems GmbH (Відень, Австрія). Калібрування виконували відповідно до заводських рекомендацій і нормалізували за стандартною кривою.

Для розробки автоматизованого комплексу діагностики ДМ використовували: в якості мови програмування - Visual Basic, а в якості середовища розробки - VBA (Visual Basic for Applications, ВБА).

Статистичну обробку результатів дослідження здійснено за допомогою пакету програм загального призначення STATISTICA. Для визначення неперервної шкали використовували середнє вибіркове та медіану, як показники центральної тенденції; інтерквартильний розмах, мінімальне та максимальне значення - як міри розкиду. Зв'язок між непереривними величинами встановлювали за допомогою непараметричного коефіцієнта рангової кореляції Спірмена. Для перевірки статистичної значущості результатів використовували методів непараметричної статистики: медіанний тест, критерій Краскела – Уолліса, як непараметричний аналог дисперсійного аналізу; КМУ для порівняння незв’язаних вибірок та для зв’язаних - критерій Вілкоксона. У багатовимірній площині користувалися багатовимірним регресійним аналізом, факторним аналізом та аналізом канонічних кореляцій (Халафян А.А., 2013).

**Результати дослідження та їх обговорення.** В залежності від наявності ураження органів–мішенів та асоційованих клінічних станів артеріальна гіпертензія (АГ) була діагностована у 102 обстежених (96,2 %). З них 1 ступень захворювання визначали у 9 осіб (8,8 % ), 2 ступень - у 34 (33,4%) і 3 ступень – у 59 пацієнтів (57,8%). Середній систолічний артеріальний тиск (САТ) по групі складав (144,7+17,82) мм.рт.ст., діастолічний артеріальний тиск (ДАТ) – (76,7+11,16) мм.рт.ст. Тривалість захворювання в середньому по групі дорівнювала (16,84+9,81) роки. В анамнезі перенесли інфаркт міокарда (ІМ) 66 хворих (62,3%); вісім (12,2%) з них мали повторні епізоди ІМ.

Ожиріння було встановлено у 37 пацієнтів (34,9 %), серед них І ступінь вирахували у 20 осіб, 2-й - у 14 та 3-й - у 3-х хворих. Надлишкова вага була притаманна 55 пацієнтам (51,9%). ЦД 2-го типу мало 59 хворих (55,7%) з тривалістю анамнезу по групі (10,1+7,4) роки та середнім рівнем глюкози сироватки крові - (8,4+2,26) ммоль/л. Прояви хронічної хвороби нирок діагностовано у 27 осіб; атеросклероз периферичних артерій - у 44 пацієнтів.

Механічну ДМ виявлено у 83 хворих (78,3 %). З них ізольований тип ДМ діагностовано у 52 пацієнтів (62,7%), внутрішньошлуночковий - у 49 (59,0%), атріовентрикулярний - у 2-х (2,4%) та міжшлуночковий – в одному випадку (1,2%). Комбінований тип ДМ мав 31 хворий (37,3%). Електрична ДМ за розширеним комплексом QRS зустрічалась у 49 обстежених, що склало 46,2% від загальної кількості пацієнтів. Середній показник QRS (n=49) дорівнював (173,87+45,66) мс.

І ФК було визначено у 6 хворих (5,7%), ІІ ФК – у 48 (45,3%) , ІІІ ФК – у 35 (33%) та ІV ФК - у 17 (16%).

У 47,8 % обстежених з розширеним комплексом QRS не відмічено ознак механічної ДМ. Це доводить, що наявність електричної ДМ не є ознакою механічних змін у міокарді та потребує додаткових діагностичних методик та необхідність виявлення асинхронного скорочення методом ЕхоКГ.

У всіх обстежених спостерігалося порушення діастолічної функції серця. У пацієнтів з ЦД 2-го типу і ДМ та в групі з ЦД 2-го типу без ДМ відмічалися початкові ознаки типу сповільнення релаксації. Виражені ознаки типу сповільнення релаксації відмічено у пацієнтів з ДМ без ЦД 2-го типу за рахунок підвищення піку діастолічного наповнення ЛШ за час систоли, збільшення показників ізоволюмічного розслаблення та підвищення часу сповільнення раннього діастолічного наповнення. У хворих без ЦД 2-го типу та ДМ визначали рестриктивний тип діастолічної дисфункції.

Аналізуючи структурно-функціональних параметрів серця у пацієнтів з поєднанням ХСН ішемічного походження і ЦД 2-го типу в разі наявності ДМ було визначено збільшення розмірів та об’ємних показників з підвищенням ФК ХСН. Так, у хворих з IV ФК виявлено достовірне збільшення лівого передсердя (p<0,000015), правого передсердя (р<0,014), КДО (р<0,006), КСД (р<0,0001) і КСО (р<0,000006).

При дослідженні вмісту Гал-3 були виявлені гендерні відмінності сироваткових рівнів: у чоловіків рівень Гал-3 складав (8,13±4,72) нг/мл, у жінок - (6,68±4,62) нг/мл. Також було встановлено зростання рівня Гал-3 з підвищенням ФК ХСН ішемічного генезу зі збереженою ФВ ЛШ та супутнім ЦД 2-го типу. Найбільші показники ОФІК були визначені у хворих з ІІІ ФК ХСН. У пацієнтів з ДМ на тлі ЦД 2-го типу у порівнянні з групою без ДМ було доведено збільшення показника Гал-3 (7,49+0,6) нг/мл та ОФІК (7,6±4,03)% і зменшення ММП-1 (0,46+0,2) нг/мл (р<0,05). Одночасно спостерігалося зростання рівнів Гал-3 за умови наявності поєднаних форм механічної ДМ. Так, при одночасному комбінуванні внутрішньо-шлуночкової та міжшлуночкової або атріовентрикулярної ДМ, рівень Гал-3 був найбільшим (9,03+4,63) нг/мл на тлі зменшення вмісту ММП-1 (0,2±1,7) нг/мл. У хворих з опосередкованими проявами ДМ, тобто наявності однієї з форм, Гал-3 був значно меншим (6,67+5,14) нг/мл, однак підвищувався рівень ММП-1 (0,78+1,55) нг/мл (р<0,05). У пацієнтів з ХСН ішемічного генезу без ЦД 2-го типу та ДМ рівень Гал-3 був найменшим (5,13±0,37) нг/мл. Найвищий вміст Гал-3 спостерігали у хворих без ЦД 2-го типу з проявами ДМ (7,92±0,95) нг/мл. При наявності ЦД 2-го типу кількісні показники Гал-3 були більшими у порівнянні з хворими без ЦД 2-го типу та ДМ.

Рівень ММП-1 знижувався з проявами супутньої патології: найменші його значення відмічалися у хворих на ЦД 2-го типу та ДМ (0,33±0,06) нг/мл; найбільші - у пацієнтів без ДМ та ЦД 2-го типу (1,46±0,81) нг/мл. Дані результати можуть свідчити про посилення міокардіального фіброзу при приєднанні ДМ або ЦД 2-го типу.

Виявлено позитивний кореляційний зв'язок між рівнем Гал-3 та лактатдегідрогенази (r=+0,67; p<0,05). ОФІК, отриманий при використанні методів ЕхоКГ та ЕКГ, був вищий у пацієнтів з ЦД 2-го типу без проявів ДМ (8,04±0,47) % (р<0,05) порівняно з групою без ЦД 2-го типу та без ДМ (5,47±0,56)%, що можна трактувати як підвищення рівня інтерстиціального фіброзу у хворих з гіперглікемією. Спостерігався зворотній зв’язок між ОФІК та ММП-1: у хворих без проявів ЦД 2-го типу та ДМ - ОФІК (5,47±0,56) % був найнижчий, а показник ММП-1 - найвищий (1,46±0,81) нг/мл.

При вивченні зв’язків сироваткових рівнів маркерів запалення з маркерами фіброзу у хворих з ХСН ішемічного генезу зі збереженою ФВ ЛШ на тлі ЦД 2-го типу з проявами ДМ виявлено підвищення рівня ІЛ-1β у всіх обстежених. Найбільший вміст ІЛ-1-β відмічався у хворих з проявами ДМ без ЦД 2-го типу (32,86+23,84 ) пг/мл; найменший - з супутніми проявами ЦД 2-го типу та ДМ - (13,08+3,38) пг/мл. Виявлено активність ІЛ-10 та ФНП-α у групах з проявами ДМ: рівні означених цитокінів мали найбільші значення у пацієнтів з ЦД 2-го типу та ДМ: (31,85+6,24) пг/мл і (24,64+4,26) пг/мл відповідно. Відмічено збільшення вмісту ІЛ-10 та ФНО-α при комбінованих формах ДМ (р<0,05), тоді як зміни ІЛ-1β були недостовірними. Виявлено позитивний кореляційний зв'язок між рівнем Гал-3 та ІЛ-10 (r=+0,59; p<0,05).

Отримані результати вносили до розробленого програмного комплексу автоматизованої системи діагностики диссинхронії міокарда (АСД ДМ), в основі якої використали нечіткі штучні нейронні мережі. Сімнадцять вхідних нейронів формують на своїх виходах нечіткі оцінки 17 вхідних параметрів, після чого ці оцінки надходять на вхід проміжних нейронів та після тимчасової роботи - на входи вихідного нейрона, що формує головну діагностичну гіпотезу у вигляді нечіткої оцінки ДМ. Структура АСД ДМ відповідає класичній структурі автоматизованої системи обробки даних і прийняття рішень вхідні параметри P1, P2 ... PN - результати ЕКГ, ЕхоКГ, що надходять на нормалізуючий фаззіфікатор, який виконує попередню обробку цих параметрів шляхом їх приведення до нечіткого виду та нормалізації показників. Для фазифікації кожного параметра використовується відповідна "функція приналежності", що може бути відображена у вигляді таблиці, аналітично (формулою) або графічно. На виході фаззіфікатора формуються нечіткі оцінки вхідних параметрів, причому, на відміну від вхідних параметрів, їх можна порівняти між собою, оскільки є безрозмірними величинами з діапазону від 0 до 1. Значення 0 визначає норму, значення в діапазоні від 0 до 1/3 - незначну патологію, значення в діапазоні від 1/ 3 до 2/3 - помірну патологію, значення в діапазоні від 2/3 до 1 - значну патологію. Підсистема виведення на основі нечіткої штучної нейронної мережі формує діагностичні гіпотези, які надходять безпосередньо на вихід системи або на вхід рефаззіфікатора, що перетворює значення неперервної нечіткої логіки в значення дискретної нечіткої логіки, видаються на ВИХІД 2. У першому випадку отримується діагностичні гіпотези в числовому вигляді, кожна гіпотеза представлена числом від 0 до 1. У другому випадку лікар отримує діагностичні гіпотези, виражені у вигляді лінгвістичних значень «норма», «незначна патологія», «помірна патологія» або «значна патологія» (рисунок).

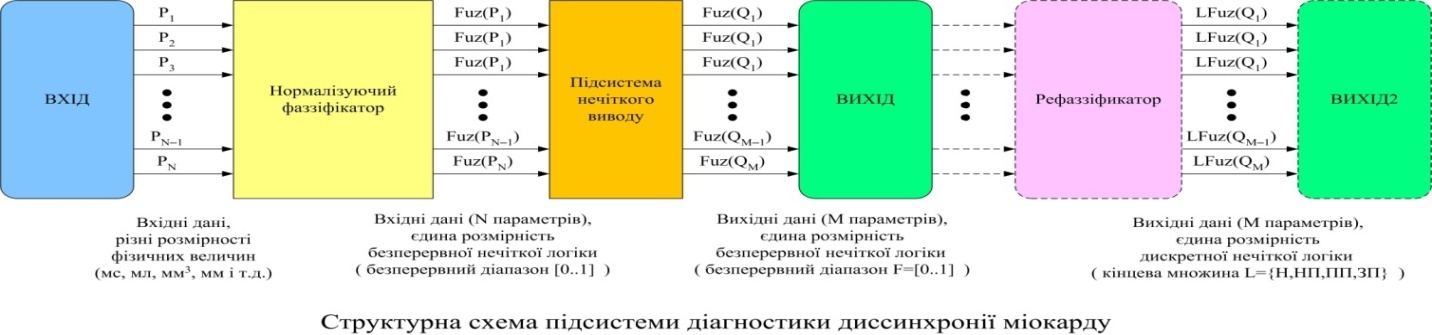


Рисунок. Структурна схема підсистеми діагностики диссинхронії міокарда

Загальної розбіжності лінгвістичних значень за всіма пацієнтам (n=106) виявлено не було.

Для проведення порівняльної оцінки впливу антагоністів мінералокортикоїдних рецепторів на зміни маркерів фіброзу Гал -3 і ММП-1 та ДМ у хворих з ХСН в поєднанні з ЦД 2-го типу пацієнти були розподілені на 3 групи: 1) 40 осіб (37,7%), які не приймали антагоністи мінералокортикоїдних рецепторів; 2) 34 пацієнта (32,1%), яким призначали спіронолактон 50 мг на добу. До 3-ї групи увійшло 32 хворих (30,2%) з використанням еплеренону по 50 мг на добу. У групі хворих, що знаходилися на спіронолактоні, активність маркерів фіброзу була найбільш виражена, ніж у пацієнтів що приймали еплеренон. Найбільші показники міжшлуночкової ДМ відмічались у пацієнтів, що не приймали антагоністів мінералокортикоїдних рецепторів. Затримка активації заднє-бічної стінки ЛШ та затримка активації МШП були найменшими в групі, що приймали еплеренон у порівнянні з пацієнтами, яким призначали спіронолактон (р<0,02). Виявлено значне підвищення показників ІЛ-1β, ІЛ-10 та ФНП-α у хворих без прийому антагоністів мінералокортикоїдних рецепторів; найменший показник ІЛ-1β (р<0,04) і ФНП-α відмічено у осіб з еплереном. Найбільший показники Гал-3 та ММП-1 відмічено у пацієнтів зі спіронолактоном. Значення ОФІК між групами 2 та 3 значно не відрізнялись. Коефіцієнт атерогенезу також був нижчим у 2-й та 3-й групах.

При повторному обстеженні через 1 місяць, у пацієнтів з еплереноном відмічено зниження показники міжшлуночкової ДМ. Після лікування зростав показник атріовентрикулярної ДМ, відбувалось зниження показників внутрішньошлуночкової ДМ; затримка активації заднє-бічної стінки ЛШ до лікування становила (355,64±89,29) мс та після лікування - (350,5±123,2) мс. Після прийому зазначеного лікування відбувалось скорочення комплексу QRS до (129,87±48,65) мс (р<0,05). Відбувалось зменшення ОФІК з (9,2± 3,06)% до (7,3± 2,4)%. Активність Гал-3 та ММП-1 у продовж місяця після лікування не змінювалась.

Таким чином, при поєднанні ХСН ішемічного походження та ЦД 2 типу спостерігається надлишкове формування міокардіального фіброзу, що призводить до дисфункції провідної системи серця та проявів ДМ. Додаткове призначення антагоніста мінералокортикоїдних рецепторів еплеренона хворим з ХСН ішемічного походження зі збереженою ФВ ЛШ на тлі ЦД 2-го типу призводить до зменшення проявів механічної та електричної ДМ, нормалізації метаболічних процесів.

**ВИСНОВКИ**

1. У дисертаційній роботі представлене нове рішення однієї з сучасних проблем внутрішньої медицини, а саме, оптимізація діагностики та лікування хворих з ХСН ішемічного походження в поєднанні з ЦД 2-го типу шляхом оцінки ДМ внаслідок розвитку фіброзу на підставі дослідження біомаркерів фіброзу Гал-3 та ММП-1, параметрів кардіогемодинаміки та їх взаємозв’язку.
2. При коморбідності ХСН ішемічного генезу та ЦД 2-го типу вже на початкових етапах існування патології спостерігаються метаболічні порушення, що спричиняють електричну ДМ та супроводжуються подовженням тривалості комплексу QRS на тлі зростання ФК ХСН.
3. У хворих ЦД 2-го типу в поєднанні з ХСН ішемічного генезу при збереженій ФВ ЛШ та проявами ДМ спостерігаються виражені порушення морфо-функціональних показників лівих відділів серця, визначається збільшення КДР ЛШ та КСО ЛШ, маси міокарда та діаметру аорти. Перебіг захворювання при ДМ характеризується підвищенням лінійних і об'ємних ехокардіографічних показників, прогресуванням діастолічної дисфункції за типом сповільнення релаксації з переходом у рестриктивний тип. У пацієнтів з І - ІІІ ФК розвиваються діастолічні порушення за типом сповільнення релаксації, у при IV ФК ХСН - діастолічні порушення рестриктивного типу. Хворі без проявів механічної ДМ мають збільшення об’ємних показників КДО та КСО.
4. . При поєднанні ХСН ішемічного ґенезу та ЦД 2 типу відбувається зростання сироваткового рівню Гал-3, яке корелює з прогресуванням механічної ДМ, підвищенням ФК ХСН, розвитком систолічної та діастолічної недостатності. Вміст ММП-1 залежать від форми механічної ДМ - зменшуються при поєднаних формах, та зростає, починаючи з ІІ ФК ХСН, що свідчить про ініціацію процесів фіброзу. У хворих з ІІ та ІІІ ФК ХСНпідвищується ОФІК. У хворих на ХСН ішемічного ґенезу, що перебігає на тлі ЦД 2 типу, формування ДМ призводить до активація протизапальних цитокінів ІЛ-1β, ІЛ-10 та ФНП-α, що посилює метаболічні порушення в міокарді на фоні хронічного запалення при гіперглікемії. Маркери запалення достовірно асоційовані з підвищенням ФК ХСН та рівнем Гал-3.
5. . Створена та апробована АСД ДМ, яка розроблена з використанням мови програмування Visual Basic, в середовищи Visual Basic for Applications та вбудована в табличний редактор Excel з пакету програм Microsoft Office на основі вхідних даних, отриманих за результатами ЕКГ та ЕхоКГ. Запропоновані методи оцінки диссинхронії міокарда забезпечують простий спосіб визначення оцінки наявності ДМ, як інтегрального параметра, що залежить від різнотипних даних різних розмірностей. Лінгвістичне значення усередненої оцінки одного і того ж пацієнта різними експертами збігається з лінгвістичним значенням, отриманим від АСД ДМ.
6. У хворих на ХСН ішемічного генезу зі збереженою ФВ ЛШ та супутнім ЦД 2-го типу, при прийомі антагоністів мінералокортикоїдних рецепторів зменшуються прояви механічної ДМ, підвищуються рівні маркерів фіброзу Гал-3 та ММП-1 та знижується активність маркерів запалення. Еплеренон достовірно ефективніше за спіронолактон зменшує затримку активації міжшлуночкової перетинки, поліпшує ліпідний обмін.
7. . Включення до комплексної терапії антагоніста мінералокортикоїдних рецепторів еплеренону в дозі 50 мг на добу вже через місяць лікування поліпшує гемодинамічні параметри, зменшує показники міжшлуночкової та внутрішньошлуночкової ДМ, але супроводжується зростанням атріовентрікулярної ДМ. Одночасно зменшується рівень загального холестерину крові та глікозильованого гемоглобіну на тлі тенденції до нормалізації активності маркерів фіброзу та запалення.

**ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ**

1. З метою попередження ремоделювання серця та прогресування діастолічної дисфункції у хворих на ХСН ішемічного походження зі збереженою зі збереженою та середньою фракцією викиду ЛШ (ФВ ЛШ>45%.) та супутнім ЦД 2-го типу рекомендовано включення в комплексне обстеження ехокардіографічних та електрокардіографічних показників ДМ.
2. Для підвищення якості оцінки динаміки лікування хворих на ХСН ішемічного походження зі збереженою та середньою фракцією викиду ЛШ (ФВ ЛШ>45%.) та супутнім ЦД 2-го типу з проявами ДМ, обґрунтовано доцільність визначення рівнів галектина-3 і ММП-1 в сироватці крові, зміни рівня Гал-3 більше ніж 5,06 .нг/мл та ММП-1 менше ніж 0,09 нг/мл, рекомендується вважати ознаками несприятливого перебігу коморбідної патології та асоціювати з погіршенням функціонального стану міокарда та прогресуванням ХСН ішемічного генезу.
3. Для підвищення ефективності діагностики проявів механічної ДМ у хворих на ХСН ішемічного походження зі збереженою та середньою фракцією викиду ЛШ (ФВ ЛШ>45%.) та супутнім ЦД 2-го типу рекомендовано визначати тривалість комплексу QRS. При збільшенні QRS ніж 120 мс на ЕКГ застосовувати автоматизований комплекс діагностики ДМ.
4. Хворим на ХСН ішемічного походження зі збереженою зі збереженою та середньою фракцією викиду ЛШ (ФВ ЛШ>45%.) та супутнім ЦД 2-го типу з проявами механічної ДМ доцільно призначення антагоністу мінералокортикоїдних рецепторів - еплеренону з визначенням індивідуальної дози з метою зменшення рівня міокардіального фіброзу під контролем ступеню калію крові.

**СПИСОК НАУКОВИХ РОБІТ ОПУБЛІКОВАНИХ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ**

1. Руденко Т.А. Системы нечеткой логики в диагностике диссинхронии миокарда/ Т.А.Руденко, М.А.Власенко // Scientific Journal «ScienceRise». – 2015. – №5. – С.52–61. (*Здобувачу належить ідея дослідження, набір хворих, статистична обробка даних, узагальнення і тлумачення отриманих результатів, підготовка матеріалів до друку).*
2. Руденко Т.А. Влияние диссинхронии миокарда на морфо-функциональные показатели левого желудочка у больных сахарным диабетом 2-го типа / Т.А.Руденко. // ВІСНИК ВДНЗУ «Українська медична стоматологічна академія». – 2015. – С.108–112.
3. Rudenko T.A. A comparative assessment of the effect of mineralocorticoid receptor antagonists on changes in galectin-3 and mmp-1 fibrosis mar-kers in patients with chronic car-diac failure combined with type 2 diabetes mellitus with manifesta-tions of myocardium dyssynchrony/ T.A.Rudenko. // Journal of V. N. Karazin` KhNU.. – 2016. – №32. – Р.43 –47.
4. Rudenko T.A. Role of glycaemia level in the development of interstitial collagen in patients with coronary heart disease and type 2 diabetes/ T.A.Rudenko. // Journal of V. N. Karazin` KhNU.. – 2015. – №30. – Р.30 –33.
5. РуденкоТ.А. Галектин-3 та матриксна металопротеїназа-1 в патогенезі диссинхронії міокарда у хворих з хронічною серцевою недостатністю та цукровим діабетом 2-го типу/ Т.А.Руденко. // Український науково-медичний молодіжний журнал – 2016. – №1. – С.70–73.
6. Руденко Т.А. Роль маркерів системного запалення в діагностиці прогресування хронічної серцевої недостатності у хворих на цукровий діабет 2-го типу за наявності диссинхронії міокарда / Т.А.Руденко. // Динамиката на съвременната наука - 2016, Болгария – 2016. – С. 71–74.
7. Руденко Т.А. Перспективы использования Эхо-кг как метода диагностики диссинхронии миокарда у больных с хронической сердечной недостаточностью / Т.А.Руденко // Медицина ХХІ століття: матеріали науково-практичної конференції молодих вчених з міжнародною участю, Україна, Харків, 24 листопада 2012 р. – 2012. – С.82.
8. Руденко Т.А. Можливості використання ехокардіографії в оцінці розвитку механічної диссинхронії міокарда у хворих на хронічну серцеву недостатність / Т.А.Руденко // Сучасні теоретичні та практичні аспекти клінічної медицини: Матеріали Міжнародної наукової конференції студентів та молодих вчених присвяченої 155- річчю з дня народження В.В.Підвисоцького,Україна, Одеса,19-20 квітня 2012р. – 2012. – С.127.
9. Руденко Т.А. Перспективы использования автоматизированной системы диагностики диссинхронии миокарда / Т.А.Руденко // Медицина ХХІ століття: матеріали науково-практичної конференції молодих вчених з міжнародною участю, Україна, Харків, 26 листопада 2013 р. – 2013. – С.77.
10. Руденко Т.А. Диссинхрония миокарда у больных с ишемической болезнью сердца и сахарным диабетом как фактор прогрессирования хронической сердечной недостаточности / Т.А.Руденко // Всеукраїнський медичний журнал молодих вчених "ХИСТ"– 2013. – №15. – С.164.
11. Руденко Т.А. Автоматизированная экспертная система диагностики диссинхронии миокарда у больных с сахарным диабетом 2-го типа / Т.А.Руденко // Медицина ХХІ століття: матеріали науково-практичної конференції молодих вчених з міжнародною участю, Україна, Харків, 22 листопада 2014р. – 2014. – С.98.
12. Руденко Т.А. Экспертная система диагностики диссинхронии миокарда у больных хронической сердечной недостаточностью / Т.А.Руденко // Всеукраїнський медичний журнал молодих вчених "ХИСТ" – 2015. – №17. – С.162.
13. Руденко Т. А. Системы интеллектуальной поддержки в диагностике диссинхронии сердца у больных сахарным диабетом 2-го типа / Т.А.Руденко // Інновації молодих вчених медиків і їх впровадження в практичну охорону здоров'я: матеріали всеукраїнської науково-практичної конференції молодих вчених НМАПО імені П.Л. Шупика, присвяченої Дню науки, Україна, Київ, 30 квітня 2015 р. – 2015. – С.9–11.
14. Руденко Т.А. Перспективи використання ехокардіографії у визначенні інтерстиціального колагену у хворих з диссинхронією серця за наявності цукрового діабету 2-го типу / Т.А.Руденко // Медицина ХХІ століття: матеріали науково-практичної конференції молодих вчених з міжнародною участю, Україна, Харків, 26 листопада 2015р. – 2015. – С.65.
15. Руденко Т.А. Метод эхокардиографии в структуре экспертной автоматизированной системы диагностики диссинхронии миокарда / Т.А.Руденко // Актуальні питання сучасної медицини: матеріали ХІІ Міжнародної наукової конференції студентів та молодих вчених, збірник тез, Україна, Харків, 16-17 квітня 2015 р. – 2015. – С.34.
16. Руденко Т.А. Влияние миокардиального фиброза на развитие хронической сердечной недостаточности /Т.А.Руденко, Е.Ю.Липакова. // Актуальні питання теоретичної та практичної медицини: збірник тез доповідей ІІІ Міжнародної науково-практичної конференції студентів та молодих вчених,Україна, Суми, 23-24 квітня 2015 р. – 2015. – С.103–104.(*Здобувачу належить ідея дослідження, огляд сучасних літературних джерел з даної проблеми, набір хворих, узагальнення і тлумачення отриманих результатів, підготовка матеріалів до друку).*
17. Руденко Т.А. Вплив інтерстиціального колагену та диссинхронії міокарда на тлі цукрового діабету 2 типу як факторів формування різних видів ремоделювання серця / Т.А.Руденко // Хронічні неінфекційні захворювання: заходи профілактики і боротьби з ускладненнями: матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участі, 5 листопада 2015 р. – 2015. – №5. – С.241.
18. Руденко Т.А. Роль маркерів фіброзу в патогенезі хронічної серцевої недостатності у хворих на цукровий діабет 2-го типу з диссинхронією міокарда / Т.А.Руденко // Коморбідна і мультиморбідна патологія в клініці внутрішніх хвороб: науково-практична конференція, Одеса, 2–3 червня 2016 року: тези доповідей., – ОНМедУ, 2016. – С.55-56.
19. Руденко Т.А. Оцінка диссинхронії міокарда у хворих з хронічною серцевою недостатністю за допомогою використання автоматизованого математичного комплексу діагностики / Т.А.Руденко // Аритмологія. – 2016. – №2. – С.62.
20. Руденко Т.А. Зміни маркерів позаклітинного матриксу у хворих на цукровий діабет 2-го типу з диссинхронією міокарда / Т.А.Руденко // Український кардіологічний журнал: матеріали ХVІI Національного конгресу кардіологів України. – 2016. – С.104.
21. Руденко Т.А. Оптимізація лікування хворих на хронічну серцеву недостатність та цукровий діабет 2-го типу з проявами диссинхронії міокарда/ Т.А.Руденко // Аритмологія. – 2017. – №2(22). – С.51.

**АНОТАЦІЯ**

**Руденко Т.А**. **Оптимізація лікування хворих хронічною серцевою недостатністю ішемічного походження в поєднанні з цукровим діабетом 2-го типу на підставі вивчення маркерів фіброзу галектина 3, матриксної металлопротеінази 1 – Рукопис.**

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.02 – внутрішні хвороби. – Харківський національний медичний університет МОЗ України, Харків, 2017.

Дисертація присвячена розробці методів оптимізація діагностики та лікування хворих з ХСН ішемічного походження в поєднанні з ЦД 2-го типу шляхом оцінки ДМ внаслідок розвитку фіброзу та його маркерів – Гал-3 і ММП-1.

Визначено особливості наявності ДМ на клінічний перебіг ХСН ішемічного походження з супутнім ЦД 2-го типу, що призводять до порушення морфо-функціональних показників серця з прогресуванням діастолічної дисфункції та ремоделюванням міокарда.

Виявлено, зміну рівнів маркерів фіброзу Гал – 3, ММП-1 в сироватці крові у залежності від наявності ДМ та асоціацію їх з маркерами запалення. Для поліпшення діагностики розроблена модель автоматизованої система діагностики ДМ у хворих з ХСН ішемічного генезу та супутнім ЦД 2-го

типу на основі аналізу ехокардіографічних та електрокардіографічних показників. Продемонстровано вплив антагоністів мінералокортикоїдних рецепторів на ДМ. Терапія за допомогою додавання антагоніста мінералокортикоїдних рецепторів - еплеренону у хворих на ХСН ішемічного походження зі збереженою ФВ ЛШ та супутнім ЦД 2-го типу з проявами ДМ, вже через місяць лікування поліпшує геодинамічні показники, зменшує показники міжшлуночкової ДМ та внутрішньошлуночкової ДМ.

**Ключові слова:** диссинхронія міокарда, галектин-3, матриксна металопротеїназа-1, хронічна серцева недостатність, цукровий діабет 2-го типу.

АННОТАЦИЯ

Руденко Т.А. Оптимизация лечения больных хронической сердечной недостаточностью ишемического происхождения в сочетании с сахарным диабетом 2-го типа на основании изучения маркеров фиброза галектина 3, матриксной металлопротеиназы 1 - Рукопись.

Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.02 - внутренние болезни. - Харьковский национальный медицинский университет МЗ Украины, Харьков, 2017.

Диссертация посвящена разработке методов оптимизация диагностики и лечения больных с хронической сердечной недостаточностью ишемического происхождения в сочетании с сахарным диабетом 2-го типа путем оценки диссинхронии миокарда и активности маркеров фиброза :галектина-3 и матриксной металлопротеиназы-1.

В работе представлены результаты изучения показателей структурно-функционального состояния сердца, параметров диссинхронии миокарда, уровней маркеров фиброза галектина-3 и матриксной металлопротеиназы-1 их взаимосвязей у 106 больных хронической сердечной недостаточностью ишемического происхождения с сопутствующим сахарным диабетом 2-го типа.

Определены особенности влияния диссинхронии миокарда на клиническое течение хронической сердечной недостаточности ишемического происхождения с сопутствующим сахарным диабетом 2-го типа, приводящие к нарушению морфо-функциональных показателей сердца с прогрессированием диастолической дисфункции и ремоделированием миокарда.

Выявлено, изменение уровней маркеров фиброза галектина - 3, ММП-1 в сыворотке крови в зависимости от наличия диссинхронии миокарда и ассоциации их с маркерами воспаления.

Для улучшения диагностики разработана модель автоматизированной системы диагностики диссинхронии миокарда у больных с хронической сердечной недостаточностью ишемического генеза и сопутствующим сахарным диабетом 2-го типа на основании анализа эхокардиографических и электрокардиографических показателей с применением нейронной сети. Предложенные нечеткие модели и методы оценки диссинхронии миокарда обеспечивают простой способ определения оценки наличия диссинхронии миокарда, как интегрального параметра, который зависит от разнотипных данных различных размерностей.

Продемонстрировано влияние антагонистов минералокортикоидных рецепторов на диссинхронию миокарда. Выявлено, что эффективность применения эплеренона выше в сравнении со спиронолактоном у данной категории больных.

В следствии добавления к терапии антагониста минералокортикоидных рецепторов – эплеренона, у больных хронической сердечной недостаточностью ишемического происхождения с сохраненной ФВ ЛЖ и сопутствующим сахарным диабетом 2-го типа с диссинхронией миокарда, уже через месяц лечения улучшаются геодинамические показатели, показатели липидного и углеводного обмена, уменьшаются проявления межжелудочковой и внутрижелудочковой диссинхронии миокарда.

Ключевые слова: диссинхрония миокарда, галектин-3, матриксная металлопротеиназ-1, хроническая сердечная недостаточность, сахарный диабет 2-го типа.

SUMMARY

**Rudenko T. A. Optimization of treatment of patients with chronic heart failure of ischemic origin in combination with type 2 diabetes mellitus on the basis of studying markers of fibrotic galectin-3, matrix metalloproteinase-1 –The manuscript.**

Dissertation for the scientific degree of Candidate of Medical Sciences in specialty 14.01.02 - internal diseases. - Kharkov National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine, Kharkiv, 2017.

The thesis is devoted to the development of methods for optimizing the diagnosis and treatment of patients with chronic heart failure of ischemic origin in combination with type 2 diabetes mellitus by evaluating myocardial dyssynchrony due to the development of fibrosis and its markers - galectin-3 and matrix metalloproteinase-1.

The features of the presence of myocardial dyssynchrony on the clinical course of CHF of ischemic origin with concomitant type 2 DM, which lead to a violation of morph-functional parameters of the heart with the progression of diastolic dysfunction and myocardial remodeling are determined.

The change in the levels of markers of galactine-3, MMP-1 in serum of blood, depending on the presence of DM and their association with the markers of inflammation was revealed. In order to improve the diagnosis, an automated system for diagnosing myocardial dyssynchrony in patients with CHF of ischemic genesis and concomitant type 2 DM on the basis of the analysis of echocardiographic and electrocardiographic parameters was developed. The influence of mineralocorticoid receptor antagonists on myocardial dyssynchrony is demonstrated. Therapy with the addition of an antagonist of the mineralocorticoid receptors - eplerenone in patients with CHF of ischemic origin with a preserved left ventricular ejection fraction and associated type 2 DM with manifestations of myocardial dyssynchrony in one month of treatment improves hemodynamic indices, reduces the rates of inter- and intraventricular myocardial dyssynchrony.

**Key words:** myocardial dyssynchrony, galectin-3, matrix metalloproteinase-1, chronic heart failure, type 2 diabetes mellitus.

**ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ**

АГ - артеріальна гіпертензія;

АТ - артеріальний тиск;

АСД ДСМ - автоматизованої системи діагностики диссинхронії міокарда;

БНПГ - блокада ніжок пучка Гіса;

Гал – 3 - галектин 3;

ЕКГ - електрокардіографія;

ЕхоКГ - ехокардіографія;

ЕЦМ - екстрацелюлярний матрикс;

ДМ - диссинхронія міокарда;

ІЛ - інтерлейкін;

ММП -1 - матриксна металопротеїназа 1;

ОФІК - об’ємна фракція інтерстиціального колагену;

ФВ ЛШ - фракція викиду лівого шлуночка;

ФНП - фактор некрозу пухлини;

ХСН - хронічна серцева недостатність;

ЦД - цукровий діабет;

APEI - Aortic Pre-ejection Interval;

DT - час уповільнення кровоточу раннього діастолічного наповнення;

IVRT - час ізоволюмічного розслаблення міокарду;

LVFT - Left Ventricle Filling Time;

PPEI - Pulmonary Pre –Ejection Interval;

To-SD - середньо - квадратичне відхилення часу від початку QRS до піку систолічної швидкості.