МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ’Я УКРАЇНИ

ХАРКІВСЬКА МЕДИЧНА АКАДЕМІЯ ПІСЛЯДИПЛОМНОЇ ОСВІТИ

На правах рукопису

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

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук

Науковий керівник:

доктор медичних наук, професор

Більченко Олександр Вікторович

Харків - 2017

**ЗМІСТ**

Стор.

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ………………………………………...4

ВСТУП………………………………………………………………………….5

РОЗДІЛ 1 ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ…………………………………………...14

1.1.Сучасні уявлення про взаємний перебіг цукрового діабету 2-го типу та хронічної серцевої недостатності……………………………………………14

1.2. Фіброз міокарда та зміни екстрацелюлярного матриксу у хворих на ЦД 2-го типу в патогенезі ХСН…………………………………………………18

1.3. ДМ в патогенезі ХСН за наявності ЦД 2-го типу……………………..32

РОЗДІЛ 2. КЛІНІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ОБСТЕЖЕНИХ

ПАЦІЄНТІВ…………………………………………………………………..42

РОЗДІЛ 3 МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ……………………………………..50

РОЗДІЛ 4 ВЛАСНІ СПОСТЕРЕЖЕННЯ

4.1 Особливості взаємозв’язоку клінічного перебігу ХСН ішемічного генезу в поєднанні з ЦД 2-го типу з показниками диссинхронії міокарду………………………………………………………………….….61

4.2. Особливості структурно-функціонального стану серця та оцінка впливу диссинхронії на ремоделювання міокарда у хворих з супутнім перебігом ХСН і ЦД 2 типу. ………………………………………………..80

4.3. Вміст та роль маркерів фіброзу Гал-3 і ММП-1 у хворих з коморбідністю ХСН та ЦД 2 типу та їх зв'язок з маркерами запалення……………………………………………………………………..93

3.4. Прогностичне та диференційно-діагностичне значення факторів розвитку диссинхронії міокарда та гемодинамічних порушень у пацієнтів зХСН та ЦД 2-го типу…………...…………………………………………..111

4.5. Порівняльна оцінка 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 …………………………………………………………………………...……122

4.6. Розробка методів оптимізації лікування хворих з хронічною серцевою недостатністю ішемічного генезу в поєднанні з цукровим діабетом 2-го типу на підставі корекції диссинхронії міокарда……………………….....132

ПЕРЕЛІК НАУКОВИХ РОБІТ, ОПУБЛІКОВАНИХ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ…………………………………………………..…………….140

АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ………144

ВИСНОВКИ…..……………………………………………………………...156

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ…………………………………………….159

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ …………………………………..161

**ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ**

АГ - артеріальна гіпертензія;

АТ - артеріальний тиск;

АСД ДМ - автоматизованої системи діагностики диссинхроніїміокарда;

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.

**ВСТУП**

**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 [9,10,19]. У розвинених країнах приблизно 1-2% дорослих мають серцеву недостатність (СН), ризик розвитку якої складає понад 10% серед пацієнтів у віці старше 70 років [138; 275]. Цукровий діабет (ЦД) 2-го типу тісно корелює з СН зі збереженою фракцією викиду або діастолічною СН [33]. Встановлено, що гіперглікемія індукує метаболічні порушення, які викликають окисне пошкодження, дисрегуляцію цитокінів та зміну сигнальних рецепторів [25, 82]. Результатом ушкодження міокарда є апоптоз і порушення міжклітинного зчеплення, веде до підвищеного колагеноутворення і ремоделювання екстрацелюлярного матриксу (ЕЦМ) [91]. Фіброз міокарда може впливати на збудливість міоцитів, зв'язок між клітинами і зміни внутрішньоклітинного та міжклітинного транспорту кальцію, що призводить до диссинхронії міокарда (ДМ) [223]. 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 [223]. 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 порушень провідності та скоротливості[223]. Підвищена кількість фіброзної тканини може бути виявлена вже на ранніх етапах міокардіальних змін [151,199]. Важливим компонентом репаративної реакції між ураженням міокарда та розвитком реактивного фіброзу є запалення [159]. 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 [166]. 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 [23].При надмірному зростанні рівня колагену запускаються процеси його деградації, в числі яких провідну роль займає активація ММП [84]. Високий вміст циркулюючих біомаркерів, зокрема галектина – 3 (Гал-3), як предиктора низької виживаності пацієнтів з ХСН, відображає стан фіброзування [8,275].

Не дивлячись на вже відомі механізми активації та дегенерації механізмів колагену, до сих пір не існує єдиного унікального маркера фіброзу [63]. Залишається не вивченим причинно-наслідковий зв'язок між ініціацією патологічного фіброзу міокарда і його диссинхронії [49, 186]. Незрозумілий зв'язок ступеня патологічного фіброзу з подальшою відповіддю на медикаментозну терапію, поширеність шлуночкової диссинхронії та її кореляція з несприятливим ремоделюванням лівого шлуночка (ЛШ) [78,214].Відсутня ефективна терапія міокардіального фіброзу, що пов'язано з недостатнім розумінням функцій клітинного типу, відповідальних за підтримання EЦM, та фібробластів [180,234].

Незважаючи на низку досліджень, виконаних на моделях тварин, клінічні результати випробувань антифібротичної терапіїпоказали неоднозначні результати, серед яких відмічено помірну регресію фіброзу, негативні наслідки дії лікування на судинну стінку, гепатобіліарну систему тощо [167, 254]. 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 [270].

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 хронічною серцевою недостатністю ішемічного походження в поєднанні з цукровим діабетом 2-го типу шляхом оцінки ДМ внаслідок розвитку фіброзу та його маркерів – галектина 3 і матриксної металопротеїнази 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 «Лозівськацентральна районна лікарня», ОКУ «Чернівецька обласна клінічна лікарня», а також у навчальний процес накафедрі 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.

**РОЗДІЛ 1**

**ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ**

**1.1 Сучасні уявлення про взаємний перебіг цукрового діабету 2-го типу та хронічної серцевої недостатності.**

Цукровий діабет - проблема всесвітньої охорони здоров'я у зв'язку з високою глобальною поширеністю, неухильним зростанням і асоційованими судинними ускладненнями [232]. За даними International diabetes Federation (IDF) на 2013 рік налічувалося 382 млн. хворих на ЦД, очікується зростання випадків захворюваності приблизно до 592 млн. осіб у 2035 році. До п'яти країн з найбільшим числом людей з діабетом входять: Китай, Індія,Сполучені Штати Америки, Бразилія та Мексика. До регіонів з найвищим поширенням діабету є острови Тихого океану і Ближнього Сходу. Оскільки ЦД 2 –го типу є більш поширеним переважно в процесі старіння населення, при цьому створюється серйозна проблема для громадської охорони здоров'я. ЦД і пов'язані з ним наслідки причина 5,1 млн. смертей у 2013 році [152,145].

За 2012 рік у Сполучених Штатах зареєстровано 29,1 млн. американців - 9,3% населення з діагностованим ЦД. Приблизно1 серед 13 людей, що живуть у Сполучених Штатах хворіють на ЦД, від 90% до 95% з виявлених випадків припадає на ЦД 2 типу. [195] Серед діагностованих випадків ЦД 2-го типу мають приблизно 12.6 млн. жінок (10,8%) та 13 млн. чоловіків (11,8%) старше 20 років [75,105195,144].

Згідно багаторічного дослідження «Bogalusa Heart Study», де вивчався процес старіння з 19 до 44 років, показано, що у молодих людей з метаболічними розладами у юнацькому віці, з проявами ожиріння, гіпертензії, дисліпідемії, та метаболічним синдромом у подальшому розвивається ішемічна хвороба серця.[221] Серед підлітків з ЦД 2 типу, 10.4% мають надлишкову вагу і 79.4% страждають ожирінням [229].(табл.1.1.1)

*Таблиця 1.1.1*

**Розподіл людей з ЦД за віковими групами, 2015 та 2040 роки**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Вік | 2015  Кількість людей з ЦД | 2040  Кількість людей з ЦД |
| 20-40 років | 320,5 млн. | 441,3 млн. |
| 65-79 років | 94,2 млн. | 200,5 млн. |

Серцево - судинні захворювання (ССЗ) у осіб з ЦД 2-го типу становлять більш ніж 75% госпіталізацій і більш ніж 50% серед загальної смертності населення працездатного віку [74]. Наявність клінічних проявів ЦД підвищує ймовірність розвитку ХСН у пацієнтів без структурних захворювань серця та несприятливо впливає на наслідки у хворих з вже існуючими проявами ХСН [45,169].При наявності ЦД ризик розвитку СН збільшується на 40%. [51,74 ]

Згідно першого Фремінгемського дослідження серця, ризик серцевої недостатності в 2 рази вище у чоловіків ( р <0,05) і в 5 разів вище у жінок з ЦД ( р <0,01) порівняно з пацієнтами без ЦД з проявами СН. [74] Без діабету у жінок менше серцево-судинних подій, ніж у чоловіків того ж віку,[74] це пояснюється багатофакторними властивостями фізіологічних відмінностей, у тому числі впливу статевих гормонів, відмінністю серцево-судинних факторів ризику, і відмінності між статями в діагностиці та лікуванні ЦД та ССЗ [74]. У 16–60 % летальних випадків припадає на безбольову ішемію міокарда, яка проявляється асимптомним ураженням серцево-судинноїсистеми (ССС) хворих на ЦД 2-го типу. [107] Ведуться суперечки щодо вторинної профілактики ССЗ для усіх пацієнтів на ЦД та розробки моделей прогнозування серцево-судинного ризику [119,120].

Прогресування СН при ЦД розвивається за активації нейрогуморальних систем - ренін–ангіотензин–альдостеронової системи (РААС) і симпатичної нервової системи (СНС). Нейрогуморальна активація спочатку має компенсаторний патофізіологічний характер, але з часом стає дезадаптованою [51,74], що призводить до прогресивного зниження функції лівого шлуночка (ЛШ)та до смерті через декомпенсацію. Ризик раптової серцевої смерті (РСС) у хворих з ХСН та ЦД за 3 роки наближається до 40%. На сьогодні відомі 5 механізмів атерогенезу, що лежать в основі розвитку ХСН на тлі ЦД 2-го типу: метаболічний (гіперглікемія, глікування, вільні жирні кислоти, інсулінорезистентність, діабетична гіперліпідемія), окисний стрес, ендотеліальна дисфункція (порушення синтезу та біодоступності оксиду азоту), запалення (надлишок цитокінів та розчинних ліпопротеїновмісних імунних комплексів), тромбоз (підвищення фібриногену, надлишок інгібітору активатора плазміногену 1), однак у кожному випадку їх роль може різнитись, що створює додаткові труднощі для діагностики та лікування [46]. Так при синдромі інсулінорезистентності збільшується утворення вільних жирних кислот у системі портальної вени, що призводить до запуску патологічної дії прозапальних цитокінів: фактора некрозу пухлин (ФНП) -альфа, інтерлейкін (ІЛ) -6, ІЛ-8, С-реактивний білок (СРБ) і продуктів окиснення вільних радикалів. Прозапальний цитокін ФНП - α підвищує кардіоваскулярний ризик, оскільки рівень даного цитокіну підвищується у хворих з артеріальною гіпертензією (АГ) і у хворих із надлишковою масою тіла та абдомінальним ожирінням. Міокардіальне ушкодження високим тиском активує імунокомпетентні клітини-макрофаги, лімфоцити, що генерують і секретують надлишок цитокінів, у тому числі і ФНО-α, підвищена концентрація якого впливає на розвиток гіпертрофії кардіоміоцитів, та стан ЕЦМ міокарда. Існує гіпотеза міокардіальної продукції цитокінів, що пояснює їх утворення з позицій гемодинамічної перебудови, тобто підвищення рівня кінцево-діастолічного тиску в порожнині ЛШ, що призводить до стану діастолічного стресу. Вироблення цитокінів пояснюють із позиції виникнення ендотеліальної дисфункції, порушення ендотелій залежної дилатації судин, тканинної гіпоксії, збільшення рівня вільних радикалів внаслідок пошкодження міокарда і зниження серцевого викиду [3, 4, 22].

Захоплення глюкози кардіоміоцитами є інсулінозалежним. Тому при м’язовій інсулінорезистентності, яка домінує при порушеннях із постпрандіальною гіперглікемією, постачання глюкозою кардіоміоцитів обмежене. Важливі захисні процеси в міокарді — утилізація енергетичних субстратів, ішемічне прекондиціонування, фізіологічна гіпертрофія — реалізуються через інсуліновий сигнальний шлях фосфатидил-інозитол-3-кіназу, який при інсулінорезистентності заблокований, тоді як працює інший сигнальний шлях міоген - активованої протеїнкінази, що стимулює клітинну проліферацію і трансформацію та сприяє таким чином патологічній гіпертрофії міокарда [8, 11, 23].

До сих пір не виявлено чітких початкових клінічних ознак, що могли б вказувати на початок дисфункції серця. Так у клінічних дослідженнях показано, що розмір інфаркту міокарда після ішемічної реперфузійної терапії був більше на 30-80% у хворих на ЦД[2, 257].Коронарний кровотік відновлювався за допомогою черезшкірного коронарного втручання у діабетичної і не діабетичної групи. Підвищена чутливість до ішемії - реперфузії може бути важливою ознакою діабетичної кардіоміопатії.

Незважаючи на відомі данні в популяційних дослідженнях, поняття «діабетична кардіоміопатія» має багато суперечок, до сих пір не встановлені конкретні стратегії що до запобігання або лікування ХСН пов'язаної з ЦД 2-го типу. За стандартами лікування інгібіторами ангіотензин-перетворюючого ферменту (АПФ) та бета блокаторами, прогноз ХСН у пацієнтів з ЦД гірше, ніж від ХСН у пацієнтів без діабету незалежно від ФВ ЛШ. [6, 185] Критерії корекції ХСН із збереженою ФВ ЛШ інтенсивно в подальшому розглядаються при ЦД 2-го типу.[7, 68] Залишається невирішеним питання у хворих зі зниженою ФВ ЛШ.

**1.2 Фіброз міокарда та зміни екстрацелюлярного матриксу у хворих на цукровий діабет 2-го типу в патогенезі хронічної серцевої недостатності**

ЦД 2-го типу - результат структурних і функціональних порушень, що призводять до діабетичної кардіоміопатії та визначаються, як первинний патологічний процес. [7, 59,192] ЦД 2-го типу тісно корелює з СН зі збереженою фракцією викиду або діастолічною СН. Діастолічна дисфункція є одним з ранніх проявів цукрового діабету-індуковані зміни функції ЛШ. Результатом є підвищення жорсткості серцевої тканини, що перешкоджає нормальним процесам збудження та скорочення.[19, 21, 70]

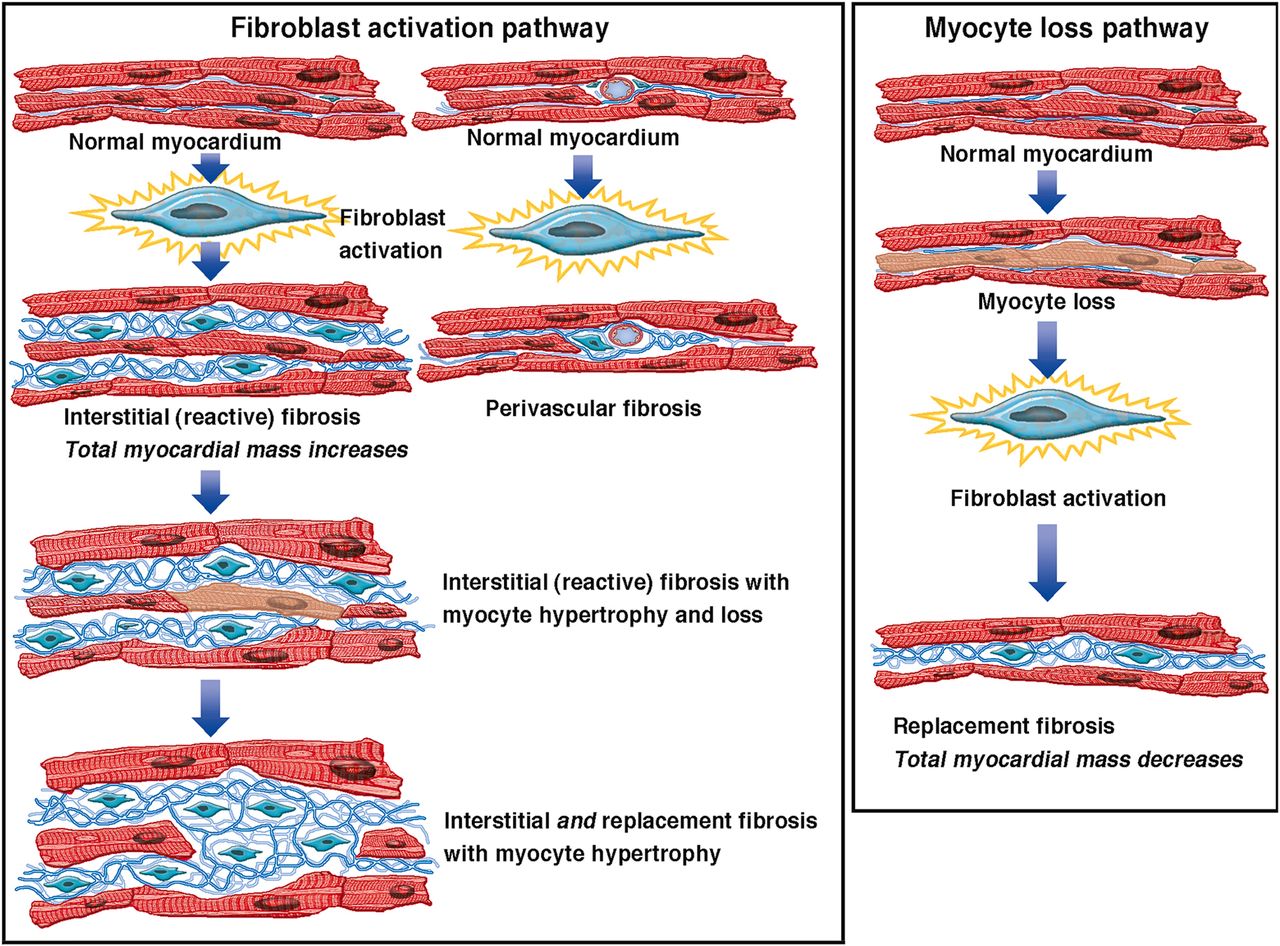
Активно вивчаються патогенетичні механізми та структурні порушення в міокарді ЛШ. Периваскулярний і проміжний фіброз, мають загальні ознаки, що зустрічаються при ЦД 2-го типу.[23, 25, 246] Ведуться дослідження, мета яких знайти первинну ланку розвитку діабетичної кардіоміопатії.[25, 143, 192] Молекулярні механізми, відповідальні за підвищення жорсткості у хворих на ЦД та СН до кінця не вивчені. Відомо, що хронічна гіперглікемія, кінцеві продукти глюкурування, оксидативний стрес, активація РААС і підвищення рівня прозапальних і профібротичних цитокінів у молекулярних шляхів беруть участь у регуляції діастолічної жорсткості. Взаємодія цих шляхів ведуть до активації профібротичних умов діабетичного міокарда. Компенсаторна реакція, що часто розвивається у таких пацієнтів - ремоделювання серця у відповідь на стійкі підвищення в ЛШ тиску або об'єму, веде до структурних зміни кардіоміоцитів і позаклітинного матриксу. Ремоделювання вважається компенсаторним, якщо воно призводить до нормалізації міокардіального стресу і підтримки функції ЛШ. При прогресуванні ХСН та збільшення ремоделювання, межі компенсаторного механізму досягаються без досягнення нормалізації, тоді процес ремоделювання стає не адаптивним кінцевим результатом. [24, 162]

Гіперглікемія індукує метаболічні порушення, які викликають окисне пошкодження і дерегулювання цитокінів, зміну сигнальних рецепторів, результатом клітинного ушкодження є порушення міжклітинного зчеплення, і апоптоз клітин міокарда. Ці події, у свою чергу, активують відкладення колагену і ремоделювання ЕЦМ [27, 28, 246].

ЕЦМ складається з основної речовини - сполучної тканини, це переважно колаген з відносно невеликими кількостями фібронектину, ламініну і еластину. Оскільки фібрилярний колаген є відносно жорстким матеріалом, що знаходиться у безпосередньому контакті з усіма іншими компонентами міокарду, він відіграє ключову роль у підтриманні форми шлуночків, розміру та функцій. Колаген синтезується фібробластами і міофібробластами. Після перетворення у зрілу форму і згодом зшивання, інтерстиціальний фібрилярний колаген надзвичайно стабільний і стійкий до розкладання. Концентрація інтерстиціального колагену в міокарді залежить від балансу між його синтезом і деградацією, а дисбаланс призводить до несприятливого ремоделювання колагенової структури і міокарда у цілому[32, 70, 119,120].

Відповідно до кардіоміопатичного процесу було зареєстровано різні типи фіброзу. Перший тип - інтерстиціальний реактивний фіброз з дифузним розподілом в інтерстиції, може бути більш конкретно периваскулярним. Цей тип фіброзу має прогресивний початок і супроводжується збільшенням синтезу колагену шляхом міофібробластів під впливом різних подразників. В структурі ЦД розвивається за допомогою активації РААС, β-адренергічної системи, надлишку активних форм кисню і метаболічних порушень, індукованих гіперглікемією [119,120 ]. Цей тип фіброзу також присутній у вікових процесах серця, при ідіопатичній дилатаційній кардіоміопатії [119] і з підвищеним тиском в ЛШ, індукованих хронічною регургітацією аортального клапана у результаті формування стенозу [120]. Інтерстиціальний фіброз є проміжним маркером важкості захворювання, як було показано при гіпертонічній кардіоміопатії, він передує необоротнім замінам фіброзування, [119] є оборотним при специфічній терапії, тому є певний клінічний інтерес в оцінці ефективності медикаментозної терапії у пацієнтів з АГ, ЦД-2го типу, первинної дилатаційної кардіоміопатії і клапанними вадами.[34, 120]

Інфільтративний інтерстиціальний фіброз, підтип фіброзу, що індукується, як прогресивний депозит нерозчинних білків або глікосфінголіпідів в інтерстиції серця. [119,120] (рис.1.2.1)



*Рисунок. 1.2.1 Відкладення фіброзу та зміни ЕЦМ (Адаптовано з Mann D.L., Barger P.M., Burkhoff D. (2012) Myocardial recovery and the failing heart: myth, magic, or molecular target? J Am Coll Cardiol 60:2465–2472)*

Після пошкодження клітин відбувається заміщення сітчастим фіброзом, переважно колагену I типу Заміна рубцювання або фіброз відповідає заміщенню міозитів. Замісний фіброз з'являється при пошкоджені цілісності. Він може мати локалізований характер або дифузний розподіл відповідно до базової етіології, заміна фіброзом відбувається на пізніх стадіях захворювання, коли з'являються пошкодження клітин і кардіоміоцитів, некроз або апоптоз[32, 39, 40, 119, 120].

Осередки інтерстиціального і периваскулярного фіброзу в гістологічних препаратах – є відмітною ознакою діабетичної кардіоміопатії. [94] ступінь фіброзу корелює з вагою міокарда[46, 94].В додаток до збільшення відкладення загального колагену, зростає кількість ізольованих колагенових волокон, що сприяють зменшенню дієздатного міокарда. В дослідженнях Falcao [170] зазначено, що глікація колагенового волокна, дійсно збільшує вагу в міокардіпри ЦД 2-го типу. Клінічні докази, що підтримують дану гіпотезу є суперечливими. Гіпертрофія кардіоміоцитів у хворих на діабетичну кардіоміопатію вивчається давно, але її внесок в шлуночкову гіпертрофію до сих пір до кінця не зрозумілий, що потребує подальшого вивчення.

У дослідженнях біопсії міокарда під час операції коронарного шунтування, виявлено збільшення площі перерізу з кардіоміоцитів і інтерстиціального фіброзу у пацієнтів з ЦД 2-го типу порівняно з особами, які не страждають ЦД[170]. Однак достовірного збільшення середнього діаметра міоцитів не виявлено [94].

При надмірному зростанні рівня колагену запускаються процеси деградації, серед яких головну роль займає активація ММП, ферментів, що в першу чергу впливають на структурні білки ЕЦМ та діють на рівень колагену в міокарді [206]. Є шість різних мембранних типів ММП. МТ1 - ММП є першим і найбільш активним базовим ферментом у фібротичних реакціях [96]. Однак, отримані результати досліджень ставлять під сумнів канонічну концепцію, що ММП можуть діяти тільки на деградацію колагену і зменшувати накопичення колагену. [141, 153, 161]При дослідженнях в пробірці і в природних умовах виявили, що для певного класу мембран пов'язані ММП, зокрема мембранного типу 1 (РК1)-ММП, насправді може сприяти розвитку фіброзу [141,153,161]. ММП діють на широкий асортимент профібротичних сигнальних молекул [141, 209 ].

На відміну від інших ММП, РК1 ММП активується внутрішньоклітинно та інсталюються в мембрану у повністю функціональному вигляді; отже, його транскрипційне регулювання являє собою критичні контрольні точки [209].РК1-ММП транскрипційної активації змінюється шляхом механічних подразників [209].Існують припущення, що подразники, які присутні у природних умовах при хронічному запаленні є достатніми для збільшення РК1-ММП промоутера активаціїі зв'язаного з розвитком фіброзу та ремоделюванням ЕЦМ[209].

При досліджені гендерних особливостей розвитку міокардіального фіброзу виявлено різна реакція ізольованих чоловічих і жіночих фібробластів до естрогену. Так у міокардіальних фібробластах досліджуваних лабораторних щурів– у самців підвищувалась експресія колагену I і III типів у відповідь на естроген, в той час як експресія цих самих генів була знижена в жіночих клітинах, інкубованих з естрогенами [278]. Так у цьому ж досліджені після створення свища-індукованого підвищення серцевого об’єму у самців щурів, значне збільшення активності ММП відбувалося протягом 12 годин, якеу подальшому підтримувалось протягом першого тижня, на третій день відбувалась фибрилярна деградація колагену, [141] що проявлялась прогресуючою шлуночковою дилатацією і гіпертрофією вже через тиждень спостережень [141]. Такі зміни в позаклітиному матриксі згубні в тому, що згодом призводить дозниженняскротливої та провідної функцій серця. Інгібітори ММП знижували шлуночкову дилатацію у самців щура [162] і та самців свині. З цих висновків, можна зробити висновок, що підвищення активності ММП на ранніх стадіях пошкодження або підвищена напруга стінки і подальшої деградації фибрилярного колагену відповідають за ініціювання прогресивного ремоделювання, що в кінцевому підсумку призводить до потоншення стінки і розширення камер [162].

На експериментальній моделі на тлі ЦД 2-го типу, розглядали взаємозв’язок гіперглікемії з серцевою активацією тучних клітин, та механізм відкладенням колагену і ремоделювання серця. Тучні клітини визнані активними учасниками алергічних та анафілактичних реакцій [182]. Недавні дослідження показали, що тучні клітини опосередковують широкий спектр аутоімуних захворювань, запалення [181] і інфекції [274]. Тучні клітини є тканино-специфічними та реагують на різні стимулятори в різних тканинах. Клітини функціонують, виробляючи секреторні гранули, що активують асортимент біологічно активних молекул, включаючи цитокіни, хемокіни, і протеази, такі як хімази і типази, в навколишні тканини. Вже відомо, що активація тучних клітин сприяє ремоделюванню серця [181]. Вивчається роль хімаз, що призводять до ремоделювання серця за рахунок збільшення ангіотензину IIнезалежно від РААС і шляхом зміни метаболізму колагену. Припускають що хімази можуть розщеплювати про-ММП-9 та про-ММП-2, [192] що може сприяти деградації колагену і ремоделювання серцевого позаклітинного матриксу. Фармакологічне інгібування дегрануляції через недокроміли, не тільки знижує серцеве ремоделювання, але нормалізує експресію цитокінів, таких як інтерферон-γ і ФНО-α, а також протизапального цитокіну ІЛ - 4 та ІЛ-10. Дослідження, що проводились на щурах, клітини яких були захищені від несприятливого ремоделювання міокарда ЛШ, шляхом інгібування, де грануляції через недокроміл, показали зниження показників активності ММП, ФНО - αта осередків колагену [192].

Існують данні, де тучні клітини можуть взаємодіяти з МТ1 –ММП.У самців щурів серцевої тучних клітин, є важливим джерелом ФНО-α[162].ФНО-α індукують активність ММП-2 та мембранній тип 1-ММП (МТ1-ММР або ММП-14) в моделі драглистого ядра дегенерації тканини і ММП-2-9 у рогівкових епітеліальних клітин людини.[256] Цікава знахідка в моделі TAC РВ є те, що МТ1-ММР мРНК підвищується регулювання 148% у самців щурів після 2 -х тижнів TAC, але тільки 42% у самок щурів[60]. MT1-MMП чутливий до змін механічного навантаження, в результаті чого підвищена напруга стінки прискорює активність промотору МТ1-ММП в пробірці [96, 231]. При збільшенні міокарда, МТ1-ММП експресія була виявлена у тварин зі стійким підвищенням об’єму у ЛШ.[209, 213] Це впливає на розвиток фіброзу через здатність МТ1-ММП активувати про-фіброзні шляхи. Наприклад МТ1-ММП діє на латентний трансформуючий ростовий фактор (TGF) - зв'язуючий білок-1 (LTBP1), що призводить до вивільнення активного TGF – beta[162]. Здатність МТ1-ММП для активації ФНО-α може бути важливим фактором у вивільненні тучних клітин, отриманих ФНО-α. MT1 - ММП важлива патогенетична ланка у процесі ремоделювання через його здатність активувати інші ММР, що руйнують матрицю і ініціюють шлуночкову дилатацію [162].

Фактори, відповідальні за визначення здатності МТ1-ММП викликати погіршення ЕЦМ і викликати фіброз в залежності від виду стресу у людей до кінця не вивчені, вирішення даного питання може мати неоціненне значення у визначенні критичних рівнів ММП1, що запускають механізми ремоделювання ЛШ [162]. Самі профібротичні ефекти культивування нормальних фібробластів при гиперглікемічних рівнях,фенотипічно відрізняються від серцевих фібробластів при хронічному впливі в природних умовах гіперглікемії та кінцевих продуктів глікурування при ЦД 2-го типу. Були проведені досліди з використанням генетично-індукованої моделі у щурів ЦД 2-го типу, що генерувалися локальними мутаціями в генах рецептора лептину, в результаті спостерігалась атрофія рецепторів лептину моделі у щурів. У результатах отриманих досліджень було продемонстровано, що ЦД 2-го типу асоціюється з підвищеним рівнем накопиченням колагену у ЛШ і віковими особливостями зшивання колагену, які проявляються жорсткістю міокарда і діастолічною дисфункцією. Ізольовані фібробласти фенотипічно відрізняються від нормальних клітин що спостерігалось у збережені запрограмованого профібротичного фенотипу, незважаючи на зміни у рівня глюкози [70].

Важливою ланкою у практикуючий медицині є застосування єдиного доступного та інформативного методу діагностики рівня колагену в міокарді.

Результати різних методологічних підходів, в тому числі визначення циркулюючих маркерів синтез колагену і деградації, серцевих гормонів і ультрасонографічних методик (коефіцієнт зворотного перерізу, аналіз кількісних показників ЕхоКГ, були перевірені з паралельним підтвердженням результатів визначення фракційного колагену за допомогою ендоміокардіальної біопсії. Раніше гістологічна оцінка в ендоміокардіальних біоптатах тканин, була єдиною методикою для оцінки міокардіального фіброзу, що а дозволяла якісно макроскопічно оцінити стан розвитку фіброзування після фарбування по Масону та відображала абсолютні кількісні оцінки в зразках тканин методом кількісної морфометрії під поляризованим світлом.Хоча цей метод забезпечує абсолютну кількісну оцінку фіброзу в міокардіальних препаратах, та він має свої недоліки: інвазивність процедури- біопсія, помилку вибірки обмежує точність біопсії у разі локалізованої форми фіброзу, [241] не можна визначити фіброз усього ЛШ [119, 120]. Інвазивні і неінвазивні дослідження підтвердили, що підвищена кількість фіброзної тканини можебути виявлена на ранніх періодах міокардіальних змін.[199] Кардіальний фіброз і пошкодження міокарда виявляються з плином часу з допомогою сироваткових біомаркерів [135]. Не дивлячись на вже відомі механізми активації та дегенерації механізмів колагену до сих пір не існує єдиного унікального маркера фіброзу. Що підкреслює доцільність вивчення даного питання.

Серцева магнітно-резонансна томографія – неінвазивний метод візуалізації, що дозволяє провести комплексну оцінку анатомії і функції міокарда з рівнем точності і відтворюваності. Але в даний час немає чіткого консенсусу щодо порогової інтенсивності параметрів, щоб використовувати метод для клінічної оцінки фіброзу міокарда [96].Зареєстровані результати пояснюють варіабельність частоти фіброзу міокарда обчислених у дослідженнях. Це ставить під сумнів надійність та відтворюваність зображення для фіброзу міокарда кількісної оцінки в клінічних умовах. Ще одна проблема - це розширення використання для визначення міокарда у "сірій зоні" в клінічних дослідженнях. "Сіра зона" була визначена довільно на пізніх етапах поліпшення зображень в міокарді з проміжним посиленням інтенсивності сигналу між нормальним і осередками фіброзних накопичень міокарда. [157] Ця область відображає гетерогенність тканини в інфаркт – периферії, було показано, що сильно корелює з шлуночковою екстрасистолією та смертністю в постінфарктний період [58]. Використання "сірої зони" у хворих з ЦД 2-го типу, додатково розширює кількісну оцінку, що виходить за ділянки обмеження скупчення фіброзу. [263]

Виявлення нових біомаркерів субклінічного пошкодження дозволяють поліпшити оцінку ризику серцево-судинних ускладнень.[263] Активність Гал-3вивчається при багатьох патологічних станах, таких як фиброгенез, тканинна репарація, запалення, пухлинний ріст та ремоделювання серця. [65]

Галектини – профібротичні речовини, члени сімейства ендогенних розчинних бета-галактозид-зв'язуючих білків, що належать до лектинів, які знаходяться в цитоплазмі та ядрі, вони відіграють важливу роль у процесах фіброзу, запалення, імунних реакціях шляхом індукування патогенного фагоцитозу та рецептор-опосередкованого фагоцитозу. [90] Гал-3 секретується активованими макрофагами в позаклітинний простір, взаємодіє з поверхневими рецепторами фіброцитів, готових до активації сигнальних шляхів для здійснення різноманітних клітинних функцій. .[35, 39, 40, 65] У Гал-3 низька молекулярна маса (29-35 кДа) Тип химера галектин, експресується на високому рівні в різних клітинах і відбувається в клітинному ядрі, цитоплазмі і на поверхні клітин. [39, 52, 61] Молекула Гал-3 містить N-кінцевий домен, що складає короткі сегменти амінокислоти і С-кінцевий домен вуглеводів розпізнавання, домени виконують сигнальну функцію розпізнавання. Біологічна активність Гал-3 залежить від N-кінцевого домену, С-кінцевий домен необхідний для активності лектинів. Основна біологічна роль Гал-3 - регулювання в клітці міграції, адгезії, росту та диференціювання, модуляція сплайсингу мРНК, також Гал-3 впливає на структуру позаклітинного матриксу. Контролює процеси ангіогенезу та малігнізації [40, 52]. За допомогою відповідних мембранних рецепторів для молекул клітинної адгезії Гал-3 регулює взаємовідносини міжклітинного та внутрішньоклітинного матриксу через механізм зв'язування протеїнкінази С. В активованих фібробластах Гал-3 індукує синтез про-колагену типу I і, як результат, розвиток позаклітинного фіброзу і ремоделювання [39, 240]. Гал-3 може регулювати процеси через експресії генів HIF-1α. Але в ранньому ішемічному періоді в міокарді виявляються обидва підвищення транскрипційного і трансляційного рівнів Гал-3 [39, 40, 90].

Гал – 3 відомий, як фактор ризику розвитку атеросклерозу у загальній популяції. Існують кореляційні зв'язки між сироватковими рівнями Гал-3 і високою чутливістю СРБ, індексом маси тіла (ІМТ), загальною кількістю коронарних артерій та з наявністю судинних бляшок [222]. Шляхом регулювання міграції макрофагів за допомогою ендогенного пептиду N-ацетил-сирил-аспартилсилина-пролін. [222].В сироватці крові підвищений вміст рівня Гал-3 може відображати вроджені патогенетичні механізми, які беруть участь в етіології атеросклерозу, розвитку та розриву бляшки, тобто реакцій запалення, інфільтрації бляшки шляхом окисного процесу. Рівень Гал-3 підвищується вже на ранніх стадіях атеросклерозу судин до клінічних проявів. [147 ] Протеїнкінази С чинять вплив від експресії Гал-3 до кінцевого продукування лектину. Ангіотензин II, де активація протеїнкінази С може сприяти розвитку кардіального фиброзу і модулювати розвиток СН через Гал-3-залежні механізми [239].

Так збільшення експресії Гал-3 були знайдені в бляшках коронарних судин і міокарді, встановлено зв'язок з розвитком ішемічного ушкодження і некрозу [245]. Відзначено підвищення рівнів циркулюючих Гал-3 з підйомом сегмента ST при інфаркті міокарда протягом короткого періоду часу щодо строків реперфузії [246, 248]. Аналіз декількох досліджень показав, що збільшення рівня Гал-3 понад 15% від вихідного рівня протягом шести місяців при підвищенні сегмента ST з явищами ХСН відображає підвищений ризик несприятливих результатів [251]. Незважаючи на це, немає тісної кореляції між циркулюючими і тканинними рівнями Гал-3, однак збільшення рівня в сироватці Гал-3 - незалежний предиктор виживання у пацієнтів з ХСН зі збереженою ФВ ЛШ. [268] Розглядається роль Гал-3 у венозних тромбозах. Де спостерігали кореляцію між розміром тромбу і підвищеними рівнями Гал-3 та ІЛ-6 у венозній стінці. Виявлено, що підвищені циркулюючі рівні Гал-3 корелюють з гострою шлуночковою тахікардією [39, 268 ].

Відома роль циркулюючого в крові Гал-3 в прогнозуванні аномальної зміни геометрії ЛШ (концентрична гіпертрофія і ексцентрична гіпертрофія ЛШ, концентричне ремоделювання ЛШ) у хворих на АГ. Підвищений міокардіальний стрес із-за стійкого підвищення артеріального тиску, викликає фіброз міокарда в результаті активізації фібробластів і накопичення колагену позаклітинного матриксу. Патофізіологія цього процесу сприяють складні взаємодії чинників, що регулюють синтез і деградацію колагену та активність фібробластів. В останні кілька років, Гал-3 розглядають, як біомаркер некрозу, запалення та фіброзу. [268] В експериментальних дослідженнях при безперервному протягом 4-х тижнів введенні низьких інфузій доз Гал-3 в перикард здорових лабораторних щурів, де спостерігалася дисфункція ЛШ з потрійним збільшенням вмісту колагену I над колаген III. Гал-3 бере участь у патофізіології СН із-за його профібротичних та запальних ефектів. Визначення збільшення рівня циркулюючого Гал-3 запропоновано, щоб виділити маркер активного ремоделювання міокарда і прогнозувати несприятливі наслідки. Ряд недавніх досліджень продемонстрував, що у пацієнтів з СН мають вищі рівні Гал-3, ніж пацієнти з збереженою функцією ЛШ. Підвищення рівнів виявилося безпосередньо пов'язані з ризиком госпіталізації і смертності у результаті серцево-судинних епізодів із-за зниження насосної функції серця або раптової смерті. Значення Гал-3 в прогнозуванні кардіальної патології і розвитку СН вивчалися в цілому на основі загальної популяції. В підмножині медичних досліджень, [268] документально підтверджено, що більш високі плазмові рівні Гал-3 пов'язані з великим ризиком розвитку СН після перебудови міокарда внаслідок кількох обтяжуючих чинників. Високі квартилі Гал-3 асоціюються з 57% ризиком СН у мультипараметричній скоригованій моделі у порівнянні з найнижчою квартилью. Ці висновки є послідовними з попередніми даними з дослідження Framingham Heart Study, де зафіксовано 28% підвищення ризику розвитку СН на одне стандартне відхилення збільшення висоти Гал-3. [67] Гал-3 має регуляторний вплив на глікозилювання сироваткового альбуміну людини - індукування експресії ендотеліальних клітин специфічної молекули-1 [67, 70]. Експресія ендотеліальних клітин специфічного гена молекули-1 з допомогою регуляції запальних цитокінів, які сприяють діабетичної ендотеліальної дисфункції. [122, 123] Гал-3 може безпосередньо активувати активатори проліферації пероксисом рецепторів PPARγ на адипоцити і приводити до диференціювання адипоцитів в штучних і природних умовах [121]. Виходячи з цього, Гал-3 розглядається, як біомаркер пошкодження судин на ранній стадії порушень вуглеводного обміну.

Отже Гал - 3 використовується для прогнозування інцидентів смертність від СН у загальній популяції населення [121, 122, 123, 128]. Є маркером серцевого фіброзу. Хоча роль Гал-3 в патогенезі кардіальної патології документально підтверджена низкою досліджень, але роль біомаркера в прогнозуванні СН при наявності ЦД 2-го типу та ДМ, вивчена недостатньо і залишається актуальною для подальшого розгляду. [130] Припускають, що фармакологічна протидія цього лектину може бути успішним для лікування СН у пацієнтів на ЦД.

Теоретично, при збільшенні біомеханічного міокардіального стресу, або пошкодженні клітин, внаслідок ряду патологічних змін при ЦД, збільшуються прояви атеросклерозу, що збільшує прояви ішемії тим самим сприяє прогресуванню ХСН, подальше ремоделювання серця приводить до підвищення рівня Гал-3 у сироватці крові [129]. Підвищення рівня Гал-3 до діабету у суб'єктів з високим ризиком розвитку СН або ж Гал-3 назад відображає вже існуючу реакцію ремоделювання тканини в результаті запалення, фіброзу, апоптозу, все ще до кінця залишається не ясним [121, 122, 130].У дослідженнях, що проводилися на піддослідних щурах показано суперечливі результати зміни рівня Гал-3 у сироватці крові штучно індукованого діабету у щурів [121, 122].Виявлено, прискорення дефіциту Гал-3 із-за штучно викликаними ожирінням внаслідок діабету, апоптоз бета-клітин, [130] на відміну від апоптозу бета-клітин, де відбувалася відсутність Гал-3, [130], гіперекспресія Гал-3 була продемонстрована в ділянках ендотеліальних клітину щурів з індукованим діабетом і ожирінням. [130] Однак гіперекспресія Гал-3 запобігала руйнуванню бета-клітин обумовленому цитотоксичною дією Il-1beta клітинами [130, 131,134].

Отримані дані показали, що Гал-3 бере участь у патогенезі діабетичних ускладнень через властивість цього білка в якості рецептора для глюкурування і ліпідного окислення кінцевих продуктів.[134]

Існують дані, що хворі з ожирінням демонструють підвищені рівні Гал-3, які співвідносяться навпаки пропорційно глікозильованому гемоглобіну на тлі ЦД 2-го типу [122, 130, 134].Гал-3 корелює в залежності від гормональних порушень, [131, 132, 135] так Гал - 3 позитивно корелює з інсулінорезистентністю у жінок з синдромом полікістозних яєчників [131]. Активація нуклеарного фактора-В, сімейство транскрипційних факторів, які регулюють експресію прозапальних генів при клітинної стимуляції з різними факторами, у тому числі гіперглікемія і вільні жирні кислоти, є молекулярними механізмами, що беруть участь у розвитку інсулінорезистентності [122, 123, 133].Відома роль молекули адаптера - білка ASC іпрокаспаза-1, яка каталітично активує каспазу-1, що призводить до швидкого зростання ІЛ-1 та ІЛ - 18, так при своєчасному втручанні на дані ділянки, можна запобігти розвитку інсулінорезистентності [123, 130, 132, 133]. Гал-3 на відміну від AGE, чинить протекторну дію від зворотної індикації пошкоджених тканин.[130] Гал-3 захищає B-клітини від цитотоксичних дій ІЛ-1b у хворих ЦД 2-го типу [122, 123, 130, 131, 133].

З огляду на вищесказане необхідно відзначити, що у виявлені асоціації Гал-3 з ремоделюванням ЛШ, необхідно враховувати додаткові фактори, які впливають на перебудову міокарда, такі як, вік, стать і ІМТ.З клінічної точки зору, цінність визначення рівня Гал-3 при ремоделюванні ЛШ залишається гіпотетичним і потребує подальшого вивчення. [130] Обговорюються дані досліджень, виходячи з яких Гал-3 можна розглядати,як незалежний предиктор ЦД 2-го типу.[130, 133, 134, 135]Суперечливі результати щодо рівня Гал-3 у діабетичної популяції ставляться з урахуванням можливих супутніх захворювань, які можуть діяти на підвищення рівнів Гал-3. Діабет і ремоделювання ЕЦМ, пов'язаного з фіброзом вважається як взаємодіючі параметри,а ЦД 2-го типу вікове захворювання, при якому вже підвищується рівень Гал-3. Показано, що зв'язок сироваткового рівня Гал-3 з віком - гомеостатична модель оцінки резистентності до інсуліну, індекс чутливості до інсуліну відрізняється стійкою гендерною взаємодією [121, 130].

Виходячи з цього контрольована роль Гал-3, як маркера в осіб з метаболічними порушеннями на тлі ЦД 2-го типу, особливо, у порівнянні з іншими біомеханічними стресовими біомаркерами, такими як ST2 і N-термінальним B-типу натрійуретичним пептидом, до кінця не встановлена та потребує подальшого розгляду.

**1.3 Диссинхронія міокарда в патогенезі хронічної серцевої недостатності при цукровому діабеті 2-го типу**

В результаті гіперглікемії на тлі ЦД 2-го типу, збільшується позаклітинний колаген 1-го типу, змінюються Т-канальці, зменшується вміст F-актину в межах міоцитів, з’являються мітохондріальні зміни, що постачають необхідну для синхронного скорочення енергію. Ці структурні зміни, є одними з відомих факторів, що сприяють прогресуванню скорочувальної дисфункції при ЦД 2-го типу. [269] Порушення скорочення ділянок міокарда характеризують, як ДМ.

Механічна ДМ вивчається протягом 10 років. [164, 165, 269] Досі немає чіткого алгоритму її визначення і чітких рекомендацій виявлення даної патології в рутинній клінічній практиці.[165, 166] Немає чіткого визначення терміна ДМ. ДМ явище, при якому підвищується тимчасова різниця, або електрична або механічна активація в шлуночках. Показник ДМ - діапазон ширини комплексу QRS на ЕКГ, як різниця в часі пікової деформації укорочення кривих. В основному електрична і механічна ДМ збігаються, відмінністю є відсутність подовження комплексу QRS при механічній ДМ. Поширені причини виникнення ДМ - стимуляція правого шлуночка (ПШ) і блокада лівої ніжки пучка Гіса (БЛНПГ). Зменшення ДМ корелює з поліпшенням клінічного перебігу ХСН.[171, 173]

У виникненні ДМ лежать певні патофізіологічні механізми.Скорочення в серцевому м'язі викликано збільшенням в міоцитах концентрації внутрішньо - клітинного Ca2 + . Поширення потенціалу дії по всій поверхні сарколеми і по всій поперечної системі Т-трубочок відкриває потенціал залежні L-типу Са2 + каналів, викликаючи синхронізований приплив Са2 + на міоцити. Са2 + струм ініціює вивільнення Ca2+ зі з'єднувального регіону саркоплазматичного ретикулуму. Концентрації внутрішньоклітинного Ca2+ швидко збільшуються в спокійному стані до 10 раз. У подальшому Са2 + дифундує до скорочувальних білків, де він зв'язується з тропоніном C. Ці механізми лежать в основі порушення скоротливості при декомпенсації у хворих з ХСН ішемічного походження. [259, 269] При начвності ЦД 2-го типу, гіперглікімія змінює потенціал дії, а саме чутливість скорочувальних кардіоміоцитів до Са2+ [259]. Подовжується тривалість потенціалу дії та уповільнюється згасання проходження Са2+ . Такі зміни спостерігаються на початкових етапах,коли відсутні прояви діастолічної та систолічної шлуночкової дисфункції. [168]Дана гіпотеза доведена у ряді досліджень, де утрабекулах щурів при ЦД пригнічувалась скорочувальна функція в порівнянні зі трабекулами щурів без ЦД. [168] Подовження тривалості потенціалу дії є компенсаторним механізмом збереження Са2+ каналів, проте, це призводить до несприятливого результату. У дослідженні за використанням велоергометрії було показано, що регулювання К+каналів[259, 266]індукує підвищення Са2+, активація кальциневрину, призводить до виникнення інтерстиціального фіброзу та скорочувальної дисфункція шлуночків.Зниження регуляції Kv4.2 (альфа-субодиниця підродини закритого K+ канала), лежить в основі зниження K+ струму в діабетичних серцях. Механізм Kv4.2залишається до кінця невивченим, до якого можуть залучатися інактивація піруватдегідрогенази (PDH) і активація активатора проліферації пероксисом рецептора-а. В міокарді за наявності ЦД, PDH пригнічується кіназою-4 (PDK4), відбувається інгібування PDH за допомогою 3-бромопірувата, що зменшує електричну активність К+ в нормальних кардіоміоцитах. І навпаки, зниження активності К+ в постміокардіальному ремоделюванні серця відновлюється через 4-5 годин при застосуванні діхлорацетату або пірувату.

Уповільнений розпад активності Са2+ при перехідних процесах в діабетичних кардіоміоцитів теоретично пояснюється зниженням рівня Са2+ виведенню з цитоплазми або спорідністю буферів в цитоплазмі тропоніна С та Са2+[159, 259, 231]. Дослідження з використанням моделі ЦД на тваринах послідовно показали зниження рівня білка саркоплазматичного ретикулуму Са2+ АТФ ази 2aльфа (SERCA2a) [259]. Виявлено неферментативне глікозилювання SERCA2a (тобто формування передових кінцевих продуктів гліколізу на SERCA). в моделі ЦД, що потенційно ставить під загрозу насосну активність SERCA2a. Ці результати показують, що негативна регуляція з SERCA2a полягає в основі механізмів уповільненої реакції в Са2+ каналів. Механізм, за допомогою яких при ЦДзменшується експресія SERCA2a не відомий, хоча участь нуклеарного O-GlcNA було запропоновано виходячи з результататів експериментів з використанням аденовірус-опосередкованого надлишку експресіії O-GlcNAc-трансферази і O-GlcNAcase [259].Зміни активності Са 2+ та чутливість скорочувальних білків на тлі ЦД є дискусійними. Немає чіткого пояснення суперечливих результатів.

Збільшений обмін АТФ дає недостатнє вилучення отриманої енергії з субстратів в міокарді. Зниження ефективності синтезу АТФ впливає на компенсаторні клітинні функції, включаючи скорочення та релаксацію. При ЦД знижується ефективність виробництва енергії шляхом збільшення жирних кислот і поглинання пригнічення окислення глюкози [95]. Засвоєння глюкози порушується завдяки зниженню регуляції експресії GLUT4/GLUT1і транслокації в GLUT4 у відповідь на інсулін. Порушенням фосфорилювання тирозину рецепторів інсуліну та субстратів інсулінових рецепторів змінюється активація сигнального PI3K-Akt.[93, 95] Мітохондріальна дисфункція, відіграє опосередковану роль у зниженнї ефективності виробництва енергії в міокарді [93, 94]. Виробництво цитотоксичних активних форм кисню є доповненням мітохондрій на різних етапах діабетичного міокарда.

Збільшення окислення жирних кислот, що має більш високий потяг кисню порівняно з глюкозою та підвищення активності різних білків в мітохондріях, лежать в основі додаткової продукції цитотоксичних активних форм кисню, що безпосередньо можуть активувати специфічні білки і в подальшому знижувати ефективність виробництва АТФ в мітохондріях [92]. Є дані про те, що втрата нормальної поперечної структури канальців є ключовою особливістю у хворих з проявами ХСН на тлі ЦД [93, 94, 95].Розглянутий механізм порушення збудження та проведення імпульсу в міокарді, один із механізмів порушення насосної функції серця, що потребує подальших досліджень у цій сфері.

Скорочення в нормальному ЛШ географічно скоординовані так, що волокна вкорочення в шарах м'язової стінки діють синхронно, починаючи з однією величиною охоплюючи всю камеру. Це досягається за рахунок провідної системи Пуркіньє, волокна якої швидко забезпечують збудження ендокарда до міокарда. Нормальне скорочення порушується в результаті патологічних процесів в провідній системі серця. Скорочення лівого шлуночка стає неефективним, оскільки одна сторона переходить всередину, раніше іншої, відбувається перерозтягнення стінок. Частина об'єму крові залишається в камері, в результаті чого розвивається падіння загальної систолічної продуктивності [ 92].

У нормально-функціонуючому міокарді, вплив ДМ незначний. Проте наявності ДМ відіграє роль у розвитку ХСН. Проведені дослідження показали ефективність кардіоресинхронізуючої терапії (СРТ). Первинною метою якою, є використання штучної електричної стимуляції та зміни шлуночкової функції [89].

Послідовність нормальної активації порушується, тому що ЛШ більше не активується через лівий пучок гілки і волокна Пуркіньє. Замість цього, електрична активація поширюється від ПШ через перетинки в бік ЛШ. Початок активації через передачу імпульсу від міоцита до міоциту відбувається повільніше, ніж через систему Пуркіньє, стінка лівого шлуночка, будучи місцем найбільш віддаленим від правого шлуночка, активується пізніше. Результати ряду досліджень, [89, 179]з використанням методів ЕКГ показали, що активація серця при наявності БЛНПГ являє собою певну схему збудження та провідності. Деполяризація ЛШ починається від перегородки в круговому і поздовжньому напрямку. Істотне посилення відбувається за допомогою передньої хвилі, що проходить через вершини до бічної стінки ЛШ (U структура активації). U тип кривої провідності накладається на послідовність активації ЛШ за трансмуральної функціональної лінії блоку, розташованої між перетинкою ЛШ і бічною стінкою з подовженням часу активації. Транссептальне повільне проведення при БЛНПГ [175] відбувається за рахунок вертикальної орієнтації ламінарних листів міоцитів у перетенці.

Кожен потенціал дії ініціює процес скорочення в міоцитах.[269]Вимірювання електричної активації та пікове скорочення мають тісний взаємозв'язок, особливо у кандидатів на СРТ. ДМ електричної активації ЛШ причина ранньої активації перегородки, узгоджена з перешкодою зменшення навантаження, що призводить до розтягування стінок ЛШ. [97,98] Перерозтягування збільшує скоротливу силу стінок ЛШ та розтягує перегородки в систолу. Обидва види систолічного розтягування витрачають час на здійснену роботу [99]. Це призводить до погіршення координації скорочення, що призводить до погіршення насосної функції серця. Атиповий імпульс провідності ДМ у шлуночків призводить до патологічної серцевої механіки, а також молекулярних і клітинних пошкоджень. Корекція диссинхронії - активація сигнальних шляхів, відкриває нові можливості в лікуванні ХСН. Погіршення насосної функції з наявністю постійної БЛНПГ є наслідком різних процесів ремоделювання в міокарді. Ці процеси можна віднести до нейрогормональної активації, викликані поганою насосною функцією. В наслідок проведених досліджень стало відомим, щобарорефлекс змінює активність протягом п'яти секунд після зміни послідовності активації [156].Підвищена симпатична активація продемонстрована у собак при хронічній шлуночковій стимуляції і підвищення системного судинного опору у хворих під час шлуночкової стимуляції [157, 158]. СРТ у респондерів створює рівномірну симпатичну стимуляцію [160, 164].На відміну від тих, хто не відповідає на СРТ, у них може не бути структурних змін, але відзначається функціональна неповноцінність нейровегетативной системи.Інша частина процесу ремоделювання викликана регіональною відмінністю механічних навантажень. Спочатку спостерігається низьке механічне навантаження в області ранньої активації і найвища в області пізньої активації[164, 165]. Зміни рефлекторно відображаються на регіональному кровотоку та споживанні кисню[164, 165]. Знижується ударний об'єм. Об’ємні зрушення відбуваються, коли збільшується різниця активації ранньої і пізньої зон скорочення. Тому швидкість збільшення тиску і пізнього систолічного скорочення, є чутливими показниками ДМ. При тривалому перерозподілі механічного навантаження в стінці шлуночка розвивається асиметрична гіпертрофія[164, 165, 166, 255].

Інші фактори, які сприяють ремоделюванню, порушують насосну функцію серця, що призводить до шлуночкової дилатації, і збільшення напруги стінок. Нескординоване та диссинхронне скорочення збільшує потребу кисню в міокарді, при одночасному зменшенні часу діастолічної перфузії. Таке поєднання може призвести до зниження коронарного перфузійного резерву підвищивши чутливість до ішемії та гібернації міокарда.

З ряду досліджень, проведених на собаках з БЛНПГ і без неї зі штучно –індукованою СН, а також в серці щура після хронічної стимуляції ПШ, де імітували асиметрію макроскопічної гіпертрофії ДМ, спостерігалось, як збільшення експресії окремих генів і білків або рівномірної депресії, так і регіональні відмінності в експресії. Відзначалась приблизно рівномірна депресія генів і білків практично у всіх калієвих каналів, кілька кальцієвих каналів і β-адренергічних рецепторах [74, 255, 259, 257, 261].Відбувається одночасна активація внутрішньоутробно - генної програми та апоптоз-пов'язаних генів у піддослідних з наявністю ДМ зХСН ішемічного походження. На відміну від L-типу кальцієвих каналів, перехід здійснюється назовні калієвого струму, що проявляється більш вираженим пригніченням, пізніше - активуються віддалені регіони [71, 73, 75, 77].При пізній-активації бічної стінки ЛШ активуються кінази, ФНП-альфа.[79, 86,91] і дефіцит сполуки білка коннексина 43. Коннексин 43 пов'язаний з уповільненням швидкості проведення імпульсів [261].Глобальні і регіональні зміни призводять до складних молекулярних наслідків ДМ і ремоделюванню серця.

Досягнення зворотного ремоделювання серця і нормалізації функцій міокарда базується на нормалізації скорочення. Існують відомості, що властивості міокарда кориговані СРТ з попередніми явищами ДМ краще, ніж в міокарді без попередньої ДМ [89].За даними багато центрового дослідження MADIT-CRT, у пацієнтів з I-II ФК СН за NYHA, фракцією викиду ≤ 30% з БЛНПГ відзначався позитивний клінічний ефект на СРТ із застосуванням дифибрилятора, де знижувалося прогресування СН і знижувався ризик шлуночкових тахіаритмій. У пацієнтів без БЛНПГ, але з наявністю БПНПГ або порушеннями внутрішньошлуночкової провідності даної видимої позитивної відповіді не відзначалося. [89, 175, 179] У хворих зі стенозом аортального клапана при проведення транс-катетерної імплантації індукується минуща БЛНПГ. Тимчасово активована персистуюча БЛНПГ, стійко збільшує ризик смерті порівняно з пацієнтами без БЛНПГ. Але у пацієнтів з розвиненої швидко-минущої БЛНПГ (БЛНПГ зникала протягом року), відсоток виживання більший, ніж у пацієнтів, у яких не розвивається БЛНПГ під час транс-катетерної імплантації. [175, 176, 179, 225]

Створена періодична або тимчасова ДМ може бути кардіопротекторною. [232].Кардіопротекторні властивість продемонстровано на серцях кроля та свині, використовуючи короткі періоди шлуночкової електрокардіостимуляції перед (прекондиціювання) і після (посткондиціювання) періоду ішемії.[232] Підвищене механічне навантаження викликає прекондиціювання, ДМ підвищує синхронність навантаження в пізньо-активованих регіонах міокарда, що призводить до кардіопротекції. Переривчаста ДМ, індукована шлуночковою стимуляцією, на початку реперфузії зменшує розмір інфаркту у доклінічних дослідженнях. Посткондиційована стимуляція застосовувалася в дослідженні у пацієнтів з першим інфарктом міокарда, відразу ж після черезшкірного коронарного втручання, з допомогою МРТ було виявлено зменшення розміру ушкодження міокарда у 25 % [232]. Захисний ефект стимуляції посткондиціюування не опосередковано стимулює ділянку ішемії. Експерементально показано, що руйнування мікротрубочок з колхіцином і блокування стретч активованих каналів з гадолінієм блокує захисний ефект стимуляції пост кондиціювання [232]. Після періоду тимчасової диссинхронізації, відновлення з допомогою ресинхронізації не призводить до повернення базових функціональнихх особливостей міокарда. Надаючи вплив засобів симпатичної стимуляції в ділянці пошкодження міокарда, змінює функціональні особливості серцевого м'яза. Розуміння молекулярних механізмів ДМ може привести до відкриття нових терапевтичних завдань у вирішенні питання прогресування ХСН.

Отже, ДМ призводить до ремоделирования серця. Ремоделювання може бути пов'язано не тільки з порушенням гемодинаміки, але і з патологічним скороченням. Наслідки таких змін залишаються до кінця не вивченими та подальшого розгляду [240, 241, 257].

Виявлено, що захворюваність і смертність вища у хворих з систолічною дисфункцією ЛШ і пролонгованим комплексом QRS на ЕКГ, ніж у пацієнтів з нормальною тривалістю QRS. Вважається, що тривалість комплексу QRS відображає наявність шлуночкової ДМ Проте, 30-40% пацієнтів, відібраних на основі тривалого QRS не відповідають на СРТ, так як вони не показують будь-яких значних оборотних змін ремоделювання ЛШ.[260] Умови, що знижують відповідь на СРТ - рубці, відсутність ДМ ЛШ, неоптимальна позиція шлуночкових електродів, а також неадекватні підібрані параметри діагностики. Отже, виявлення механічної ДМ, особливо всередині шлуночкової диссинхронізації, набагато якісніше електричної ДМ. Однак не існує єдиної думки про кращі підходи і кращі параметри ультразвуку для відбору кандидатів на СРТ.[89, 175, 179] Механічна ДМ може оцінюватися з допомогою різних методів візуалізації: звичайний М-режим, доплер-ЕхоКГ, тканинної доплерографії (TDI) і нових методів, таких як швидкість деформації зображень і 3D- STE [215]. ЕхоКГ оцінка механічної ДМ актуальна для виявлення потенційних відповідачів на СРТ. Незважаючи на великий обсяг досліджень по виявленню диссинхронії ЛШ і СРТ, метод ЕхоКГ потребує подальшого розглядання та виявлення нових методик діагностики, як передбачення позитивного результату на СРТ, використовують тканинну доплерографію.[175] У результаті багатоцентрового дослідження PROSPECT, [225] ЕхоКГ параметри ДМ відзначені середньою чутливістю та специфічністю для передбачення відповіді у претендентів на СРТ. Перспектива використання ЕхоКГ –супроводжується методологічними дискусіями, що не мають достовірних остаточних результатів, так як діагностичні критерії та методики недостатньо вивчені та потребують подальшого розгляду [179, 225, 226] ЕхоКГ критеріями ДМ є: наявність пресистолічної мітральної регургітації, затримка активації заднєбічної стінки ЛШ порівняно з міжшлуночковою перетинкою, міжшлуночкова механічна затримка, затримка предзігнання з аорти, час від початку зубця Q на ЕКГ до відкриття аортального клапана .

Перспективо розглядається прогностична цінність оцінки ДМ даними методами для оновлення стандартних критеріїв відбору для ресинхронізуючої терапії. Імпульсно-доплерівська оцінка міжшлуночкової ДМ може передбачити реакцію на СРТ, але більш достовірні докази підтверджують оцінки внутрішньошлуночкової ДМ методом спекл-трекінг, як засобу виявлення респондерів на СРТ [175, 179, 225]. Серцева ресинхронізуюча терапія використовується в доповнення до терапії у пацієнтів з ХСН і порушеннями внутрішньошлуночкової провідності. У дослідженнях доведено ефективність цієї терапії у хворих ХСН, у той час, як патофізіологічні механізми що лежать в основі порушення провідності вивчені не до кінця. В даний час поєднання низки досліджень призвели до кращого, хоча і не повного, розуміння патофізіології ДМ та її лікування з допомогою СРТ.. Актуальним стає вивчення даних патофізіологічних механізмів для лікування ХСН. Існує багато досліджень, які підтверджують регенерацію міокарда шляхом відновлення електро - стимуляції і проведення. Основною і безпосередньою метою СРТ є зменшення тимчасової різниці в електричної активації та порушеннями провідної системи серця. В основному використовують бівентрикулярну електрокардіостимуляцію у хворих з ДМ. У пацієнтів з нормальною провідністю, вузьким комплексом QRS, СРТ не є ефективною, навіть може посилювати явища ХСН.[148, 274]. Ці результати переконливо свідчать про те, що ефективність від СРТ вимагає певного електричного субстрату, яким є БЛНПГ.[275] Одним з позитивних ефектів СРТ - підвищення насосної функції серця.[89, 232] Гемодинамічний ефект використовує для оптимізації параметрів електрокардіостимуляції. [232] Залишається невирішеним питання про необхідність застосування СРТ що до гострих порушеннях гемодинаміки. [232] В експериментальних моделях собак з БЛНПГ, де частота серцевих скорочень підтримувалася на фізіологічному рівні, під контролем ЕхоКГ методик визначення ДМ, при постійному застосуванні СРТ, спостерігалося відновлення основної маси нормальної геометрії міокарда та асиметричної гіпертрофії ЛШ.[232]У тахікардія-індукованої моделі СН з БЛНПГ, через три тижні бівентрикулярної електрокардіостимуляції, спостерігалися незначні поліпшення насосної функції серця, але були відзначені значні молекулярні зміни, які не вказують на відновлення міокарда. Відзначено, що в результаті даної терапії знижується рівень катехоламінів, що супроводжується посиленням експресії β1-адренергічних рецепторів [87, 89]. Також немає переконливих даних за повне одужання у пацієнтів, які знаходяться на СРТ. У респондерів при тривалому використанні ЕКС відбувається зворотне ремоделювання серця, на ЕхоКГ визначається збільшення ФВ ЛШ і зниження кінцевого систолічного об'єму ЛШ (КСО ЛШ) [54].Даний ефект був продемонстрований згідно отриманих результатів багато центрового дослідження CARE-HF, де стан пацієнтів покращувався навіть після 18 місяців терапії - ФВ ЛШ, збільшувалася на 3,7% і 6,9% через 3 і 18 місяців.[54, 61] Існують дані, що зворотне ремоделювання ЛШ пов'язано зі зниженням в плазмі крові аннексина А5 (AnxA5), білка пов'язаного з пошкодженням клітин і систолічною дисфункцією. Підвищення AnxA5 має патологічний вплив на HL-1 кардіоміоцити. Ці відомості свідчать про те, що сприятливі ефекти ЕКС можуть бути пов'язані з зменшенням AnxA5 в плазмі крові [71, 72, 234].Більш виражені електрофізіологічні зміни видно із спостереження за Т-хвилею під час терапії і під час тимчасового припинення ЕКС у пацієнтів. У пацієнтів з БЛНПГ бівентрикулярна стимуляція викликає розвиток серцевої пам'яті, змінюється вектор і кут Т хвилі, в той час, як при стимуляція тільки ЛШ змінюється лише амплітуда хвилі Т. Протягом приблизно 2-х тижнів після припинення ЕКС, із-за феномена серцевої пам'яті поновлюються прояви ДМ. [232]Серцева пам'ять – змінений реполяризаційний фенотип, результатом якого є зміна активації, проведення імпульсу. Різні типи пам'яті залежать від біофізичних властивостей іонних каналів міокарда, обороту цих каналів, епігенетичних змін в генах. Процеси, які відповідають за функції пам'яті припускають зміни функцій, які можуть призводити до патологічного ремоделювання. Серцева пам'ять виконує роль предиктора патологічних процесів у майбутньому. [232] Після ЕКС в молекулярних, імуногістохімічних і клітинних дослідженнях біопсії міокарда спостерігається зниження відкладення колагену і імунореактивного TNFa і клітинної активності апоптозу. [232, 259, 269] У респондерів на СРТ підвищується циркулюючий апелін (секретуючий гормон, який може блокувати несприятливе ремоделювання і виявляє позитивну інотропну дію[232].Зменшується кількість біомаркерів позаклітинного матриксу в тенасцин-C, і металопротеїназ, хемоатрактант моноцитів білка-1, інтерлейкін-8, інтерлейкін-6 [250].

Незважаючи на вже відомі ефекти від СРТ, до сих пір не має достовірних доказів медикаментозної корекції ДМ, що підкреслює актуальність оптимізації лікування хворих з ХСН ішемічного генезу та ЦД 2-го типу з проявами ДМ.

**РОЗДІЛ 2.**

**КЛІНІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ОБСТЕЖЕНИХ ПАЦІЄНТІВ**

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 пацієнти знаходились на лікуванні в терапевтичному та кардіологічному відділеннях КЗОЗ «Харківська міська клінічна лікарня швидкої та невідкладної медичної допомоги ім. проф. О.І.Мещанінова».

До основної групи пацієнтів увійшли пацієнти з ХСН (згідно рекомендацій European Society of Cardiology**,** 2016)в поєднанні з ЦД 2-го типу (за критеріями American Diabetes Association (ADA) American Diabetes Association Diabetes Care, 2017 та Європейської Асоціації з вивчення ЦД 2-го типу - EASD), протоколу надання медичної допомоги хворим на неускладнений цукровий діабет, затверджений наказом МОЗ України № 1118 від 21.12.2012 р.); розширений комплекс QRS>120мс, БЛНПГ та БПНПГ 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.

Диссинхронію міокарда діагностували згідно рекомендацій Європейської асоціації ехокардіографіїї. [157, 264, 266]. ДМ розподіляли на внутрішньошлуночкову, міжшлуночкову, передсердно-шлуночкову (атріовентрікулярну) та комбіновану.

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.

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; середній рівень HbA1C складав (7,5 + 1,88) %. Усі хворі на ЦД 2-го типу приймали метформін з індивідуально визначеною дозою. Прояви хронічної хвороби нирок (ХХН) діагностовано у 27 осіб; атеросклероз периферичних артерій - у 44 пацієнтів.

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%); 8 (12,2%) з них мали повторні епізоди ІМ..

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%).( табл.2.1)

*Таблиця 2.1*

**Розподіл пацієнтів ХСН ішемічного походження в поєднанні з ЦД 2 типу в залежності від ступеню артеріальної гіпертензії**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Ступінь АГ | Пацієнти  (n=102) | Середнє значення артеріального тиску по групі | |
| САТ | ДАТ |
| 1 ступінь | 9 (8,8 %) | 123,3+ 21,05 | 67,7+ 13,73 |
| 2 ступінь | 34 (33,4 %) | 140,18 + 17,68 | 70,6 + 11,01 |
| 3 ступінь | 59 (57,8 %) | 150,4 + 17,82 | 77,5 + 10,85 |

Ожиріння було встановлено у 37 пацієнтів (34,9%) та надлишкову вагу реєстрували у 55 випадках (табл. 2.2)

*Таблиця 2.2*

**Розподіл пацієнтів, що були обстежені, з урахуванням індексу маси тіла за формулою Кетлє**

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Ступінь ожиріння | Пацієнти | Середні значення по групі | | | | |
| Вага, кг | | Зріст, см | | ІМТ, кг/м2 |
| І ступінь | 20 (19%) | 92,72+14,77 | 171,95+7,01 | | 31,60+4,66 | |
| ІІ ступінь | 14 (13%) | 103,83+14,73 | 168,42+6,94 | | 36,59 + 4,70 | |
| ІІІ ступінь | 3( 2,8%) | 110 + 17,28 | 162,6 + 6,15 | | 41,47 + 6,37 | |
| Надлишкова вага | 55( 52%) | 80,44+ 14,67 | 171,87+ 7,33 | | 27,03+ 4,81 | |

Розлади ритму і провідності були притаманні більшості хворих з ХСН ішемічного походження та супутнім ЦД 2-го типу. Так, пароксизмальна тахікардія була притаманна 42% пацієнтів, фібриляція передсердь - 11%, та у 47% осіб спостерігали блокади різної локалізації (рис.2.1)

*Рис. 2.1. Порушення ритму та провідності серед загальної кількості обстежених хворих з ХСН та ЦД 2-го типу*

Механічну диссинхронію міокарда було виявлено у 83 хворих (78,3%); серед них переважав ізольований, внутрішньошлуночковий та комбінований типи ДМ (табл. 2.3)

*Таблиця 2.3*

**Розподіл хворих ХСН ішемічного походження та ЦД 2-го типу за типами диссинхронії міокарду**

|  |  |
| --- | --- |
| Тип ДМ | Кількість хворих |
| Механічна | 83 (78,3 %) |
| Внутрішньошлуночкова | 49 (46%) |
| Атріовентрикулярна | 2 (1,8%) |
| Міжшлуночкова | 1 (0,94%) |
| Комбіновані форми | 31 (29%) |

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. 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.

Усі хворі отримували симптоматичну терапію згідно ураження ССС.

**РОЗДІЛ 3.**

**МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ**

Усімхворим з ХСН ішемічного генезу та ЦД 2-го типу проведено загальноклінічні лабораторні дослідження в умовах клінічної лабораторії КЗОЗ «Харківська міська клінічна лікарня швидкої та невідкладної допомоги ім. проф. О.І. Мещанінова». Інструментальні методи дослідження (ЕхоКГ з визначенням показників ДМ, УЗД органів черевної порожнини, , рентгенографія ОГК, ЕКГ) виконувалися в кабінетах функціональної та ультразвукової діагностики, рентгенологічному відділенні лікарні.

Окрім загальноприйнятих методів обстеження, які включали клінічний аналіз крові, сечі, біохімічний аналіз крові, в процесі виконання роботи на базі лабораторії ООО «ВИРОЛА» проводили визначення рівнів галектину-3, матриксної металопротеїнази-1, ФНП- альфа, інтерлейкінів 1 та 10.

Для визначення стану вуглеводного обміну всім хворим проводили дослідження глюкози сироватки крові натще глюкозооксидантним методом за допомогою аналізатора Ексан – Г.Глікозильований гемоглобін (HbA1c) визначали на біохімічному аналізаторі Stat Fax (Awareness Technology) та ліпідний спектр крові - за допомогою біохімічного аналізатора RT – 9200.

В якості маркерів фіброзу міокарда визначали рівень Гал-3, ММР-1.

Вміст Гал-3 в сироватці крові досліджували імуноферментним методом за набором «Human Galectin-3» (Platinum ELISA; eBioscience, Bender MedSystems, Австрія) у відповідності до інструкції фірми-виробника. Принцип методу полягає вадсорбуванні моноклональних антитіл до Гал-3 в ланках планшету. Гал-3 зв’язується з антитілами, що сорбовані в ланках планшету. Далі додають біотинільовані моноклональні антитіла, що зв’язуються з Гал-3. Після інкубації та промивки з ланок видаляється не зв’язаний біотиновий кон’югат антитіл до Гал-3, і в ланки додається кон’югат стрептавідин-пероксидаза, що зв’язується з попередньо кон’югованим з антитілами до Гал-3 біотином. Після інкубації та промивки видаляється не зв’язаний стрептавідиновий кон’югат і додається субстратний розчин, що взаємодіє з ферментним комплексом з утворенням забарвленого розчину. Інтенсивність забарвлення прямо пропорційна концентрації Гал-3, що присутній у зразках. Реакція зупиняється додаванням кислоти у ланки пінелі та абсорбція вимірюється на довжині хвилі 450 нм. Концентрація Гал-3 у зразках визначається по стандартній кривій, що побудована на 7 приготованих розведень стандарту Гал-3. Розподіл рівнів Гал-3 здійснювали за допомогою статистичного методу поділу варіаційних рядів на квартилі: І квартиль – менше 5,62 нг/мл, ІІ квартиль –5,62 – 6,21 нг/мл, ІІІ квартиль – 6,22 – 7,73 нг/мл, ІV квартиль – більше 7,73 нг/мл. Медіана – 6,22 [2,66 – 22,78] нг/мл.

Вміст ММП-1 в сироватці крові визначали імуноферментним методом за набором «Human ММЗ-1» (ELISA; Abfrontier Biotehnology supplier, Південна Корея). Принципи методу людського ММП-1 у сироватці крові заснований на аналізі стандартного пошарового-імуноферментного адсорбування специфічних попередньо-ізольованих поліклональних антитіл на лунках планшету. Забір плазми проводили з використанням гепарину в якості антикоагулянта. Центрифугували протягом 15 хв при1000 х G протягом 30 хв. Заморожували та зберігалиекземпляри при температурі -20°С до використання у лабораторних умовах у відповідності з інструкцією фірми-виробника.

Об’ємну фракцію інтерстиціального колагену розраховували за методикою*,*де визначали на підставі загального вольтажу комплексу QRS у 12 стандартних відведеннях, росту, маси міокарда лівого шлуночка, де нормальний рівень 1-2% [160].

ОФІК = (1-1,3 \* ((загальний QRS\*зріст)/ ММЛШ ))\*100.

Де ОФІК – обємна фракція інтерстиціального колагену, %;

ММЛШ- маса міокарда лівого шлуночка, г;

зріст, м;

загальний вольтаж QRS, мм.

Для визначення взаємозв’язку з маркерами фіброзу вивчали сироваткові рівні маркерів запалення.

Сироваткові рівніІЛ-1β та ІЛ-10 визначали імуноферментним методом - реактиви ELISA фірми Bender MedSystems GmbH (Відень, Австрія). Калібрування виконували відповідно до заводських рекомендацій і нормалізували за стандартною кривою.

Для діагностики ДМ та визначення морфо-функціональних показників серцевої діяльності проводилася ЕхоКГ на ультразвуковій системі SiemensAcUSONSC 2000 (SiemensMedicalSolution, MountainView, США) з датчиком 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, згідно загальноприйнятої методики. Були використані методики: М-режим, 2D-режим, стандартна і тканинна доплерографія імпульсно-хвильова доплерографія. Дослідження проводили згідно рекомендацій Американської спільноти з вивчення ехокардіографії **(**Аmerican society of echocardiography) та Європейської асоціації кардіваскулярного зображення (European association of cardiovascular imaging), прийнятих у 2015 році[135].

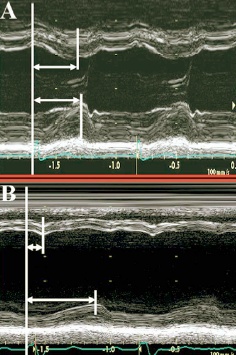
В М-модальному режимі з парастернального доступу визначали: кінцево-діастолічний діаметр ЛШ (КДД) в (мм), кінцево-систолічний діаметр ЛШ (КСД) в (мм); товщину задньої стінки ЛШ (ТЗСЛШ) в (мм.), міжшлуночкової перегородки (ТМШП) в (мм.), переднє-задній розмір лівого передсердя (ЛП) у (мм). Для розрахунку кінцево-діастолічного (КДО) і кінцево-систолічного(КСО) (мл). об'ємів ЛШ (мл.) використовували метод дисків (модифікований алгоритм Simpson). Результати приводили до одиниці площі поверхні тіла обстежених, отримуючи відповідні індексовані показники: КДО ЛШ (мл/м2) та КСО ЛШ (мл/м2). ФВ ЛШ (%), визначали за формулою ударний об'єм (УО) поділений на КДО ЛШ. Масу міокарда ЛШ (г) розраховували за формулою R. B. Deveruex, рекомендовану Американським эхокардиографическим суспільством:

ММЛШ = 0,8 х [1,04 х (ТМШП + КДР + ТЗСЛШ)3 х (КДР)3] + 0,6.

де: ММЛШ – маса міокарда лівого шлуночка, г;ТМШП – товщина міжшлуночкової перетинки, мм;КДР – кінцево-діастолічний розмір, мм;ТЗСЛШ – товщина задньої стінки лівого шлуночка, мм.

ДМ розподіляли на внутрішньошлуночкову, міжшлуночкову, предсердношлуночкову (атріовентрікулярну) та комбіновану.

Методика виявлення ДМ. Затримка активації заднє-бічної стінки лівого шлуночка (Septal-Posterior Wall Motion Delay, SPWMD) – визначається в М-режимі (LAX) з лівого парастернального доступу по короткій осі лівого шлуночка на рівні папілярних м'язів шляхом підрахунку часу між максимальним відхиленням МШП і заднє-бічної стінки ЛШ в порожнину ЛШ(рис. 3.1)



*Рис. 3.1Затримка активації заднє-бічної стінки лівого шлуночка(Адатовано з Gorcsan J, Oyenuga O, Habib PJ, Tanaka H, Adelstein EC, Hara H, McNamara DM, Saba S. Relationship of echocardiographic dyssynchrony to long-term survival after cardiac resynchronization therapy.//Circulation.- 2010 - №122 – Р.1910–1918.*

Примітки: А-представлена ЕхоКГ у людини без ДМ Різниця у часі скорочення зазначених відділів міокарда не перевищує 40мс. В - відставання заднє-бічної стінки 220мс. Значення SPWMD>130мс. свідчить про наявність міжшлуночкової ДМ.

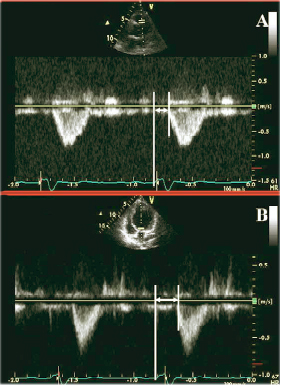
У разі вираженого зниження насосної функції серця не завжди просто визначити максимальне відхилення однієї або обох стінок ЛШ через малу їх амплітуди. У цьому випадку використання тканинного доплера значно полегшує завдання. (рис.3.2).



# *Рис. 3.2 Затримка активації заднєбічної стінки лівого шлуночка з використанням тканинного доплера (Адаптовано з Gorcsan J, Oyenuga O, Habib PJ, Tanaka H, Adelstein EC, Hara H, McNamara DM, Saba S. Relationship of echocardiographic dyssynchrony to long-term survival after cardiac resynchronization therapy.//Circulation.- 2010 - №122 – Р.1910–1918.)*

Аналогічно визначали затримку бічної та передньої стінок ЛШ порівняно з МШП, хоча технічно визначення цих параметрів складніше. Їх роль у визначенні прогнозу у хворих на ХСН вивчена менше, оскільки відтворюваність даних методів низька, вони практично не представлені в багатоцентрових рандомізованих дослідженнях.

Імпульснохвильова доплерографія (PW/CW).Час предзігнання в аорту (Aortic Pre-Ejection Interval, APEI) – час від початку зубця Q на ЕКГ до відкриття аортального клапана, яке реєструється при Доплер-Ехокг в імпульсному режимі (PWD) з апікальної «п'ятикамерної» позиції, як показано на (рис.3.3)



# *Рис. 3.3Період передзігнання лівого шлуночка та інтервентрикулярна механічна затримка(Адаптовано з Gorcsan J, Oyenuga O, Habib PJ, Tanaka H, Adelstein EC, Hara H, McNamara DM, Saba S. Relationship of echocardiographic dyssynchrony to long-term survival after cardiac resynchronization therapy.//Circulation.- 2010 - №122 – Р.1910–1918.)*

У нормі APEI не перевищує 100 мс. Величина в 140мс і вище свідчить про порушення внутрішньошлуночкової провідності, і як наслідок, про ДМ. Синонім APEI – період предзігнання лівого шлуночка (Left Ventricular Pre-Ejection Period, LPEP).

Час передзігнання в легеневу артерію (Pulmonary Pre-Ejection Interval, PPEI) - з парстернального доступу по короткій осі лівого шлуночка на рівні аортального клапана. В нормі він коротший, ніж APEI, оскільки тиск в легеневій артерії менше, ніж в аорті, та правому шлуночку необхідно менше часу, щоб досягти його.

Інтервентрикулярна механічна затримка (interventricular mechanical delay, IVМD) - різниця між APEI і PPEI - показник міжшлуночкової диссинхронії, в нормі він не перевищує 40мс.

Мітральна регургітація визначається за стандартною методикою з апікального доступу. Певною альтернативою ступеня мітральної регургітації, є визначення площі потоку мітральної регургітації - вказує на атріовентрикулярну диссинхронію.

Час наповнення лівого шлуночка (Left Ventricle Filling Time, LVFT) – відношення тривалості наповнення ЛШ (час реєстрації хвиль Е і А на ЕхоКГ) до тривалості серцевого циклу, виражене у відсотках:

LVFT = (час реєстрації хвиль Е і А) / R-R \* 100%

де: LVFT - відношення тривалості наповненнялівого шлуночка, %;

Е – пік раннього діастолічного наповнення,см/с;

А- пікпізньогонаповнення,см/с;

R-R – відстань між зубцями R ЕКГ, мм.

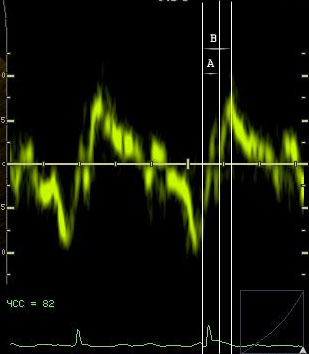
В нормі цей показник перевищує 50%, при наявності диссинхронії зменшений за 40% .

Час вигнання з лівого шлуночка (Left Ventricular Ejection Time, LVET) – тривалість кровообігу в аорті за даними ЕхоКГ. Величина цього показника варіює залежно від ЧСС. При ДМ подовжується.

Час ізоволюмічного розслаблення ЛШ шлуночка (IVRT). вимірюється при одночасній реєстрації аортального та трансмітрального кровообігу в постійно-хвильовому режимі з апікального доступу, це інтервал між закінченням потоку у вихідному тракті ЛШ і початком потоку через мітральний клапан, є показником швидкості початкової релаксації шлуночка. У нормі IVRT ЛШ становить не більше 70-75 мс.

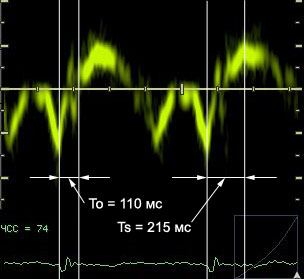
Час уповільнення потоку раннього наповнення шлуночків (DT). У нормі - 200 мс. Трансмітральний кровообіг визначали за допомогою піків А та Е і відношення між ними. Де Е – раннє діастолічне наповнення лівого та правого шлуночків відповідно, А – пізнє діастолічне наповненню лівого та правого шлуночків. Співвідношення швидкостей Е/А в нормі ≥ 1. Потік через мітральний та трикуспідальний клапани дозволяють оцінити діастолічну функцію обох шлуночків серця. Дослідження проводили з апікальної позиції. Оцінюючи результати співвідношення Е/А виявлено типи діастолічної дисфункції: тип І (уповільненого розслаблення) – Е/А1, тип ІІ (псевдонормалізації) – відношення Е/А відповідає нормальним показникам , подовження часу IVRT, DT, тип ІІІ (рестриктивний) – різке переважання піку Е над А (Е/А2), укорочення часу IVRT та DT.

Спектральна тканинна доплерографія оцінює швидкості руху міокарда в графічному відображенні. Дослідження проводили з апікального доступу, контрольним об'єднання об'ємом 6-8 мм, що розташований в центрі регіону дослідження. Реєстрацію проводили у трьох послідовних серцевих циклах при спокійному диханні пацієнта або під час короткої затримки дихання, для мінімізації фізіологічних коливань швидкостей міокарда. Оцінювали: час до піку і час до початку S-хвилі на кривій тканинного доплера (Time to peak & Time to onset) – час від початку зубця Q поверхневої ЕКГ відповідно до піку Ві до початку А (рис.3.4) хвилі S тканинного доплеру на рівні різних сегментів міокарда.



*Рис. 3.4 Час до піку і час до початку S-хвилі на кривій тканинного доплера (Адаптовано з Gorcsan J, Oyenuga O, Habib PJ, Tanaka H, Adelstein EC, Hara H, McNamara DM, Saba S. Relationship of echocardiographic dyssynchrony to long-term survival after cardiac resynchronization therapy.//Circulation.- 2010 - №122 – Р.1910–1918.)*

Час від початку комплексу QRS до початку пікової систолічної швидкості (Time-to-onset peak systolic velocity, To) - в нормі до 110мс. Час до піку систолічної швидкості (Time-to-peak systolic velocity, Ts) для різної кількості сегментів у нормі - 215 мс.(рис.3.5)



*Рис. 3.5 Час до піку систолічної швидкості (Адаптовано з Gorcsan J, Oyenuga O, Habib PJ, Tanaka H, Adelstein EC, Hara H, McNamara DM, Saba S. Relationship of echocardiographic dyssynchrony to long-term survival after cardiac resynchronization therapy.//Circulation.- 2010 - №122 – Р.1910–1918.)*

Визначаємо To і Ts для всіх 16 сегментів міокарда (у деяких літературних джерелах міокард ЛШ ділитися на 17 сегментів) з подальшим обчисленням середньоквадратичного відхилення часу до початку систолічної швидкості ЛШ - То-SD, критерій наявності ДМ - 17мс та середньоквадратичного відхилення часу до піку систолічної швидкості ЛШ - Ts-SD (індекс Yu), критичне значення цього показника на рівні 32,6 мс [167].

Всім хворим була виконана стандартна ЕКГ. Реєстрацію здійснювали за допомогою апарату CardioLab (НТЦ «ХАІ – Медика», Харків Україна) в 12-ти відведеннях за загальноприйнятою методикою. Швидкість стрічки - 50мм/сек. Аналіз даних включав оцінку ритму та провідності, ознак гіпертрофії правих та лівих відділів серця, зон ішемії. Для виявлення електричної ДМ використовували загальноприйнятий критерій вузького комплексу QRS < 120 мс і подовженого комплексу QRS ≥ 120 с.

Статистична обробка отриманих результатів виконана на персональному комп’ютері за допомогою пакетів програм «Microsoft Office Excel 2007» та STATISTICA 6.0. Для визначення неперервної шкали використовували середнє вибіркове та медіану, як показники центральної тенденції , дані приведені у результатах дослідження, як М±m, де М – середня арифметична величина, m – середнє квадратичне (арифметичне) відхилення.; інтерквартильний розмах, мінімальне та максимальне значення - як міри розкиду. Дані приведені як М±m, де М – середня арифметична величина, m – середнє квадратичне (арифметичне) відхилення. Розбіжність вважали достовірною, якщо вірогідність випадкової розбіжності не перевищувала 0,05 (р<0,05). 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 [38].

**РОЗДІЛ 4.**

**РЕЗУЛЬТАТИ ВЛАСНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ**

**4.1Особливості взаємозв’язоку клінічного перебігу ХСН ішемічного генезу в поєднанні з ЦД 2-го типу з показниками диссинхронії міокарду**

Є доведеним, щоу результаті формування ДМ відбувається зниження серцевого викиду, уповільнення швидкості релаксації та зниження пікової швидкості наповнення, що веде до підвищеного споживання енергії міокардом [54, 55,61

Асинхронне скорочення може призводити до деформації волокон в міокарді і патологічного перерозподілу кровообігу, що веде до порушення перфузії міокарда [242]

Аномальні закономірності стиснення і розтягування серцевого м'язу збільшують механічне навантаження і потенційно погіршують функціональне відновлення після ішемічного ушкодження[232].

Низкою дослідників було доведено, що при розгляді патофізіологічних механізмів розвитку ХСН відбувається негативний вплив порушення провідної системи серця на клінічну нестабільність і підвищення ризику смерті у пацієнтів з ХСН[232, 243, 261].

У пацієнтів з ХСН систолічна і діастолічна дисфункція лівого шлуночка пов'язана з його асинхронними скороченнями. Асинхронне скорочення ЛШ погіршує систолічну і діастолічну функції ЛШ, що призводить до збільшення тиску наповнення ЛШ з подальшим погіршенням функціональних можливостей під час фізичних вправ у таких пацієнтів. Таким чином, відновлення асинхронних скорочень ЛШ може допомогти поліпшити симптоматику хворих з ХСН.

Вивчення особливостей впливу ДМ на перебіг ХСН відкриває нові патофізіологічні ідеї і потенційні терапевтичні шляху для збільшення ефективності методів лікування [269, 272, 275].

Приведені дані були підставою довивченнявзаємозв'язку перебігу ХСН ішемічного генезу в поєднанні з ЦД 2-го типу та встановлення ролі метаболічних порушень у розвитку ДМ.

Усі обстежувані були розподілені на дві групи залежно від наявності механічної ДМ . Перша група була представлена 23 особами (22%), які не мали ДМ. Серед них було 8 чоловіків (7,5%), середній вік яких дорівнював (66,37±11,09) років та 15 жінок (14%) віком (70,33± 10,34) років.

До другої група з ДМ увійшло 83 (78%) хворих: 35 чоловіків (33%) віком (64,71±10,62) років та 48 жінок (45%) з середнім віком по групі (68,59±10,4) років.

Показники середнього артеріального тиску між пацієнтами обох груп істотно не відрізнялися (табл.4.1.1)

*Таблиця 4.1.1*

**Показники артеріального тиску у хворих з ХСН ішемічного походження та ЦД 2-го типу в залежності від ДМ (M+m)**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| АТ,  мм. рт. ст. | Пацієнти без ДМ  (n=23) | Пацієнти з ДМ  (n=83) | Загалом  (n=106) |
| САТ | 144,78±17,9 | 142,54±17,53\*\* | 143,02±17,82 |
| ДАТ | 79,13±11,21 | 76,4±11,14\*\* | 77±11,16 |

Примітки: \* - ступінь вірогідності відмінностей у групі 2 порівняно з показниками групи 1 (р<0,05).

\* \*- ступінь вірогідності відмінностей у групі 2 порівняно з показниками групи 1 (р>0,05).

В цілому у всіх пацієнтів з ХСН ішемічного походження середній рівень глюкози сироватки крові становив (6,7±2,24) ммоль/л. В той же час у 46 осіб без ЦД 2-го типу середні показники глюкози відповідали показникам норми(табл.4.1.2).

*Таблиця 4.1.2*

**Рівень глюкози крові хворих з ХСН ішемічного походження**

**та ЦД 2-го типу в залежності від ДМ (M+m)**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Групи хворих | Без ЦД 2 типу | З ЦД 2 типу |
| Без диссинхронії  міокарда  (n=23) | (n=11)  5,16+2,26 ммоль/л | (n=12)  7,79+2,2 ммоль/л |
| З диссинхронією  міокарда  (n=83) | (n=36 )  4,92+2,27\*\*  ммоль/л | (n= 47)  8,10+ 2,26  ммоль/л |

Примітки: \* - ступінь вірогідності відмінностей у групі з ДМ порівняно з показниками групи без ДМ (р<0,05).

\* \*- ступінь вірогідності відмінностей у групі з ДМ порівняно з показниками хворих без ДМ (р>0,05).

Таким чином, в наданих групах пацієнтів відзначали коливання показників глюкози сироватки крові, які залежали не від наявності або відсутності ДМ, а були, закономірно, обумовлені супутньою патологією – цукровим діабетом.

Прояви хронічної хвороби нирок мали 27 осіб, серед них - 4хворих у групі без ДМ. За стадією захворювання розподіл був однаковим: 2 особи з І та 2 - з ІІ стадією. У групі з диссинхронією міокарда ХХН реєстрували у 23 випадках: І ст. - у 14 осіб, ІІ - у 5, ІІІ – у 3 та ІV – у однієї особи.

У 66 пацієнтів (62,3%) основної групи на попередніх етапах лікування було встановлено гострий інфаркт міокарда, який підтверджено документально.Причому серед осіб з ДМ він визначався в 4,1 рази частіше. Переважною локалізацією інфаркту міокарда були передня стінка ЛШ з ураженням перетинки, верхівки та бічної стінки.

Атеросклероз периферичних артерій в анамнезі було діагностованоу 10 осіб 1 групи (без ДМ) та у 34 - 2 групи (з ДМ) - рис.4.1.1.

*Рис. 4.1.1. Розподіл хворих з ХСН ішемічного походження та ЦД 2- го типу в залежності від даних анамнезу та ДМ (M+m)*

При визначенні ІМТ було встановлено переважання в 1,3 рази кількості осіб з надлишковою масою тіла серед пацієнтів, які мали ДМ. Ожиріння І-го ступеню майже з однаковою частотою реєстрували в обох групах хворих; та ожирінняІІ-го ступеню частіше зустрічали у пацієнтів при наявності ДМ (8,6% проти 14% відповідно). При ожирінні ІІІ-го ступеню, напроти, показник розповсюдження був за вищиму 1-й групі хворих з ХСН та ЦД 2-го типу (рис.4.1.2).

*Рис.4.1.2 Розподіл хворих з ХСН ішемічного генезу та супутнім ЦД 2-го типу залежно від ІМТ та наявності ДМ*

Одночасно в обох групах хворих спостерігали пацієнтів з нормальною масою тіла, однак значно частіше ці особи реєструвалася у 1-й групі обстежених - 21,7% випадків проти 10,8% (табл.. 4.1.3).

Тобто, достовірно не можна довести, що ІМТ впливає на формування диссинхронії міокарду при коморбідності ХСН та ЦД 2-го типу, хоча і визнані деякі його коливання при різних ступенях ожиріння.

*Таблиця 4.1.3*

**Характеристика хворих з ХСН ішемічного генезу та супутнім ЦД 2-го за показником індексу маси тіла (M+m).**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| ІМТ | Показник | Пацієнти, що були обстежені | |
| Без ДМ | З ДМ |
| Надлишкова вага | Вага | 79±14,67 | 80,76±14,47\*\* |
| Зріст | 170,7 ±7,33 | 172,13±7,32\*\* |
| ІМТ | 28,24± 4,86 | 27,02±4,83\* |
| Ожиріння І ступінь | Вага | 97,2±14,13 | 91,23±14,77\* |
| Зріст | 176,4±6,82 | 170,46±7,01\*\* |
| ІМТ | 31,29± 3,94 | 31,7±4,66\*\* |
| Ожиріння ІІ ступінь | Вага | 110±14,84 | 102,8±14,73\*\* |
| Зріст | 173,5±6,78 | 167,58±6,94\* |
| ІМТ | 36,55±4,29 | 36,59±4,7\*\* |
| Ожиріння ІІІ ступінь | Вага | 111 | 109,5±17,28 |
| Зріст | 164 | 162±6,15 |
| ІМТ | 41,2 | 41,6±6,37 |
| Нормальна вага | Вага | 63,2±14,7 | 63,11±14,79\*\* |
| Зріст | 171,4±5,98 | 167,77±6,55\*\* |
| ІМТ | 21,56± 4,2 | 22,14±4,51\*\* |

Примітки:\* - ступінь вірогідності відмінностей у групі 2 порівняно з показниками групи 1 (р<0,05).

\* \*- ступінь вірогідності відмінностей у групі 2 порівняно з показниками групи 1 (р>0,05).

При співставленні скарг хворих між пацієнтами з ХСН та ЦД 2-го типу в залежності від диссинхронії міокарда визначено їх переважання та більша емоційна забарвленість при наявності ДМ.

Так, значно частіше ці пацієнти мали ядуху, серцебиття та біль в ділянці серця, перебої в його роботі. Зв'язок болю з фізичними навантаженнями також переважав у пацієнтів 2-ї групи – 53% проти 34,7% відповідно (рис.4.1.3).

*Рис.4.1.3. Скарги пацієнтів з ХСН та ЦД 2-го типу в залежності від наявності ДМ*

При визначенні функціонального класу ХСН серед загальної кількості обстежених (n=106), частіше реєструвалиІІ та ІІІ ФК, що вказувало на середньої тяжкості та тяжкий перебіг серцевої недостатності (рис.4.1.4).

*Рис. 4.1.4 Розподіл обстежених хворих з урахуванням ФК ХСН без диссинхронії міокарда*

В той же час ІV ФК ХСН в 2,1 рази частіше визначали у осіб з диссинхронією міокарда (рис.4.1.5).

Рис. 4.1.5. Розподіл хворих з урахуванням ФК ХСН з диссинхронією міокарда

Отримані результати підтверджують вже існуючі данні літератури [245].

Вивчено порушення ритму і провідності у даних хворих в залежності від наявності або відсутності ДМ. Так, виявлені показники майже не відрізнялися при наявності пароксизмальної тахікардії та блокади лівої ножки пучка Гіса, та мали вірогідні відмінності при визначенні AV блокади та фібриляції передсердь (рис. 4.1.6).

*Рис. 4.1.6. Частота реєстрації порушення ритму та провідності у хворих з ХСН та ЦД 2-го типу та урахуванням диссинхронії міокарда*

Подальше дослідження дозволило встановити, що у 19 обстеженихспостерігались ознаки механічної ДМ ізольованого типу. Також 1-го пацієнта були відмічені ознаки міжшлуночкової ДМ і 1-го - атріовентрикулярноїДМ. 17 хворих мали внутрішньошлуночкову ДМ, ау 19 випадках спостерігались ознаки механічної ДМ комбінованого типу. Також нами було встановлено, що не вусіх хворих з ознаками електричної диссинхронії міокардавиявлялася механічна ДМ.

У 47,8 % обстежених осіб першої групи з розширеним комплексом QRS не відмічено ознак механічної ДМ, що доводить необхідність виявлення асинхронного скорочення методом ЕхоКГ. При цьому середній комплекс QRS (n=11) дорівнював (176 ± 45,66) мс, а у пацієнтів без проявів механічної та електричної ДМ-(106,6± 42,09) мс.

У осіб другої групи з механічною ДМелектрична ДМ реєструвалася у 45,7% обстежених з комплексом QRS, що дорівнював (173,26±45,79)мс.

Тобто, наявність електричної ДМ не можна розглядати як ознаку механічних змін у міокарді,та її уточнення потребує додаткових діагностичних методик.

При співставленні змін в комплексі QRS була визначена його залежність від з ФК ХСН, що підтверджувалося його подовженням та ознаками електричної ДМ.Так, при ІІ ФК ХСН комплекс QRS дорівнював (126,29±6,76) мс., при ІІІ ФК ХСН - (134,31±7,30) мс.та при ІV ФК ХСН - (156,52±8,5) мс. (р<0,05).

Таким чином, по мірі збільшення функціонального класу хронічної серцевої недостатності зростає подовження комплексу QRS та досягає свого максимуму при ІV ФК.

Механічна ДМ була виявлена у 83 хворих (78,3 %) з поєднанням ХСН та ЦД 2-го типу. 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%). В той же час у всіх наведених пацієнтах, незважаючи на різноманіть ДМ, реєстрували початкові порушення діастолічної функції серця.

У 1-й групі – хворі без ДМ - відмічався тип сповільнення релаксації, де пік діастолічного наповнення за час фази швидкого наповнення ЛШ (Е) був вищим за пік діастолічного наповнення ЛШ за час систоли (А), а відношення Е/А зменшувалось до 1,0 та нижче. При цьому було підвищення часу сповільнення раннього діастолічного наповнення (DT) та тривалості фази ізоволюмічного розслаблення(табл.4.1.4).

У групі пацієнтів з ДМ відмічався тип сповільнення релаксації найбільш виразно за рахунок підвищення піку діастолічного наповнення ЛШ за час систоли (А), підвищення показників ізоволюмічного розслаблення (IVRT) та підвищення часу сповільнення раннього діастолічного наповнення (DT).

У хворих з ІІІ ФК ХСНспостерігалось зниження піку Е та підвищення піку А. Проте пік Е не перевищував пік А, як це спостерігалось у попередніх групах.

Час сповільнення раннього діастолічного наповнення знижувався, а показник ізоволюмічного розслаблення був підвищеним. Такі зміни вказують на початок псевдонормалізації кровообігу та розвитку рестриктивного типу діастолічної дисфункціїї, що може бути пов’язано з декомпенсацією ХСН у обстежуваних хворих.При обстеженні та інтерпретації результатів звертали увагу на вікові особливості пацієнтів.(табл..4.1.4).

*Таблиця 4.1.4*

**Показники діастолічної функції у хворих з ХСН ішемічного походження та супутнім ЦД 2-го типу з проявами механічноїДМ(М+m).**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Показники | І ФК | ІІ ФК | ІІІ ФК | ІV ФК |
| Е,м/c | 0,72±0,06 | 0,58±0,03 | 0,57±0,03 | 0,49±0,04 |
| А, м/c | 0,79±0,07 | 0,63±0,02 | 0,67±0,12 | 0,45±0,05 |
| Е/A | 0,92±0,09 | 1,03±0,11 | 1,4±0,22 | 1,4±0,22 |
| DT, мс | 199,83±37,83 | 229,71±12,50 | 201,91±8,96 | 182,76±11,22  (р<0,017)\* |
| IVRT, мс | 88±6,53 | 87,52±3,60 | 101,2±5,96  (р<0,03)\* | 90,83±5,14 |

Примітки: \* - ступінь ймовірності відмінностей у 3 та 4 групах у порівнянні з 2 групою (р<0,05);\*\* ступінь ймовірності відмінностей у 4 групі у порівнянні з 3 (р<0,05);

Диссинхронія міокарда серед пацієнтів з І ФК ХСН зустрічалась у 66,6% випадків; серед пацієнтів з ІІ ФК - у 47%. Серед пацієнтів з ІІІ ФК ХСН у 74%. При ІV ФК ДМ була визначена у 94% випадків.

У пацієнтівз І ФК ХСНізольований тип з проявами внутрішньошлуночкової ДМ було виявлено у 4 випадках (3,7 %).ІІ-му ФК ХСН(37 осіб - 34,9 %) у 23 випадках був притаманний ізольований тип з превалюванням внутрішньошлуночкової ДМ, 14 осіб (13,2%) мали комбінований тип.При ІІІ-му ФК ХСН(26 осіб- 24,5 %) у 2-х пацієнтів реєстрували атріовентрикулярну форму ДМ; у 16 (15%) – внутрішньошлуночкову та у 8 ( 7,5 %) – комбіновану.У хворих з ІV ФК ХСНвиявлено ДМ у 16 осіб (15%), з них міжшлуночкова – у 1 пацієнта, 5 - мали внутрішньошлуночкову диссинхронію та 10 - комбінований тип.

У всіх групах було встановлено подовжуваннячасу передзігнання в аорту (APEI) та передзігнання у ЛШ (LPEP). При цьому, що при нормальних значеннях ці показники не повинні перевищувати 100 мс. Найменші значення реєстрували у хворих з І ФК (106,5±8,04)мс та найбільш - у хворих з ІV ФК ХСН (147,7+16,32)мс.

Показники в контролі часу передзігнання в ЛА (PPEI) не перевищували 40 мс. Однак, РРЕІ значно перевищував визначену нормув усіх групах з найбільшою виразністю - у 4-й групі, що вказує на присутність змін в міокарді вже на початкових етапах розвитку ХСН (табл.4.1.5).

*Таблиця 4.1.5*

**Показники міжшлуночкової ДМ згідно ФК ХСН(М+m).**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Показники | І ФК | ІІ ФК | ІІІ ФК | ІV ФК |
| APEI, мс  (Норма <100мс) | 106,5±8,04 | 114,6+3,65 | 116+4,25 | 147,7±16,32  (р<0,001)\*  (р<0,003)\*\* |
| APEI, мс  (Норма <100мс) | 106,5±8,04 | 114,6+3,65 | 116+4,25 | 147,7±16,32  (р<0,001)\*  (р<0,003)\*\* |
| LPEP, мс  (Норма <100мс) | 106,5+8,04 | 114,6+3,65 | 116 +4,25 | 147,7+16,32  (р<0,001)\*  (р<0,003)\*\* |
| PPEI, мс  (<40 мс) | 87,83+7,52 | 88,36+2,61 | 85,48+3,85 | 92,52+3,72 |
| IVMD, мс<40 мс | 18,66+2,17 | 25,20+2,15 | 30,51+2,6 | 39,7+2,42  (р<0,0005)\*  (р<0,03)\*\* |

Примітки: \* - ступінь ймовірності відмінностей у 3 та 4 групах у порівнянні з 2 групою (р<0,05);

\*\* ступінь ймовірності відмінностей у 4 групі у порівнянні з 3 групою (р<0,05);

Не дивлячись на існуючи порушення часових інтервалів потоку крові у судинах в період передзігнання, загальний показник міжшлуночкової ДМ IVMD, який визначають як різницю часу інтервалів вигнання з лівого і правого шлуночків,у хворих з І-ІІІ ФК ХСН не перевищував нормальні показники - 40 мс.Крайні межи показників норми спостерігались у хворих ІV ФК ХСН, що можна пояснити ймовірною декомпенсацією ХСН. В той же час, наявність подовшення часу, що одночасно спостерігаються у всіх судинах у фазу передзігнання на початку може грати компенсаторну роль (табл..4.1.6).

*Таблиця 4.1.6*

**Показники атріовентрикулярної та внутрішньошлуночкової ДМ згідно ФК ХСН (М+m).**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Функціональні класи ХСН | І ФК | ІІ ФК | ІІІ ФК | ІV ФК |
| Атріовентрикулярна ДМ | | | | |
| LVFT, %  (Норма >50%) | 155,83±23,69 | 123,03±5,94 | 117,52±8,19 | 111±13,64 |
| Внутрішньошлуночкова ДМ | | | | |
| SPWMD, мс.  (Норма 130) | 358,66±4,12 | 347,12+11,01 | 359,6+13,65 | 362,29+34,62 |
| LWMD, мс  (Норма 130) | 397+28,54 | 325,14+14,12 | 325,81+22,36 | 362,17+30,06 |

Примітки: \* - ступінь ймовірності відмінностей у 3 та 4 групах у порівнянні з 2 групою (р<0,05); \*\* ступінь ймовірності відмінностей у 4 групі у порівнянні з 3 групою (р<0,05);

Середній час наповнення ЛШ (LVFT) у всіх групах залишався в межах норми. Затримка активації заднє-бічної стінки ЛШ (SPWMD), яку вимірювали з позиції по короткій осі на рівні папілярних м’язів, на основі аналізу самого короткого інтервалу між максимальним заднім зміщенням перегородки та максимальним зміщенням задньої стінки ЛШ, була найвища у хворих з ІV ФК ХСН (362,29±34,62) мс при пороговомузначенні SPWMD – 130 мс., що свідчило про наявність у даних пацієнтів ознак внутрішньошлуночкової ДМ.

Pitzalis M.V. та співав. визначили достовірність даного показника, як предиктора зворотнього процесу ремоделювання міокарда у короткочасний період, ніж подовження комплексу QRS[102].

Значне підвищення показника затримки активації МШП (LWMD) відмічалось у хворих 1-ї (397±28,54)мс та 4-ї групи (362,17±30,06)мс.

При застосуванні тканинного доплера вираженість показників ДМ визначалася в 4-й групі осіб на IV ФК ХСН. Де То дорівнював (67,16 ± 18,89) мс, Ts-I - (110,05 ± 20,77) мс, To SD- (26,2± 9,73), Ts SD - (33,23 ± 9,94).

Визначено підвищення показників у міру підвищення ФК ХСН. Найменші зміни реєстрували у групі пацієнтів з І ФК ХСН: показник То становив (26,46+3,46) мс, Ts-I - (42,18+8,05) мс, To SD - (10,75+1,23) та Ts SD - (17,27+3,72), р<0,05по відношенню до 4 групи.

У групі хворих з ІІ ФК ХСН означені показники складали: То -(48,15+21,84) мс, Ts-I - (67,93+37,05) мс, To SD - (23,92+ 7,42) і Ts SD - (27,24+11,91).

Для пацієнтів з ІІІ ФК ХСН було характерним наступне: То складав (49,4+20,06) мс, Ts-I - (76,65+34,67) мс, To SD - (24,78+2,68), Ts SD -(27,45+10,35). В цілому серед всіх хворих на ХСН, що перебігала в поєднанні з ЦД 2-го типу, середні показники набули наступних значень: Тодорівнював (50,40+20,59) мс, Ts-I - (76,18+35,55) мс, To SD - (24,84+2,55) та Ts SD - (27,64+10,61). (рис.4.1.7.)

*Рис.4.1.7 ВнутрішньошлуночковаДМ за методом тканинного доплера у хворих з різним ФК ХСН.*

При аналізі структурних змін серця у хворих ЦД 2-го типу з ХСН ішемічного генезу і проявами ДМ виявлено збільшення діаметру аорти в цілому по групі до (32,34+0,38) мм; та відкриття Ао КЛ було в межах нормальних показників. (17,88+0,26) мм. (табл.4.1.7)

*Таблиця 4.1.7*

**Показники гемодинаміки у хворих ЦД 2-го типу залежно від ФК ХСН**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Показники | І ФК | ІІ ФК | ІІІ ФК | ІV ФК |
| Діаметр Ао, мм | 32,5+1,54 | 31,81+0,54 | 32,97+0,65 | 32,52+1,14 |
| Відкриття  Ао КЛ, мм | 17+1 | 17,75+0,4 | 18,42+0,39 | 17,47+0,89 |

*Продовження таблиці 4.1.7*

**Показники гемодинаміки у хворих ЦД 2-го типу залежно від ФК ХСН**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Показники | І ФК | ІІ ФК | ІІІ ФК | ІV ФК |
| ЛП, мм | 35,66±0,21 | 37,1±0,81 | 40,12±0,85  (р<0,016)\* | 44,23±1,49  (p<0,000015)\*  (p<0,013)\*\* |
| ПП, мм | 32,66±2,15 | 33,6±0,86 | 38,48±1,28  (p<0,0014)\* | 38,29±1,62  (р<0,014)\* |
| КДО, мл | 107,16±9,13 | 148,74±7,64 | 164,79±7,56 | 188,4±13,7  (р<0,006)\* |
| КСД, мм | 38,5±1,92 | 38,54±1,32 | 39,01±1,26 | 48,37±2,23  (р<0,0001)\*  (р<0,0003)\*\* |
| КСО, мл | 44,43±4,51 | 67,49±4,67 | 81,51±5,31 | 112,64±9,68  (р<0,000006)\* |
| ТЗСЛШ, мм | 12,66±0,8 | 12,25±0,28 | 13,89±0,43  (р<0,0008)\* | 12,11±0,36  (р<0,006)\*\* |
| ТМШП, мм | 12,16±0,7 | 12,68±0,29 | 14,56±0,54  (р<0,0008)\* | 13,88±0,39 |
| М міокарда ЛШ, г | 241,42±14,96 | 269,39±13,75 | 337,85±19,61  (р<0,006)\* | 400,61±33,39  (р<0,000059) |
| ФВ,% | 58,22±3,85 | 55,85±1,45 | 51,49±1,87 | 40,54±2,18  (р<0,000001)\*  (р<0,0004)\*\* |
| УО, мл | 62,73±7,91 | 81,25±4,15 | 83,28±4,14 | 75,75±6,8 |
| P a. pulmonale | 21,83±0,54 | 23,91±0,53 | 23,06±0,69 | 26±1,51  (р<0,025)\*\* |

Примітки: \* - ступінь ймовірності відмінностей у 3 та 4 групах у порівнянні з 2 групою (р<0,05);\*\* ступінь ймовірності відмінностей у 4 групі у порівнянні з 3 групою (р<0,05).

Доведено, що з підвищенням ФК збільшувався розмір ЛП. Так, найбільший розмір визначали у хворих з ІV ФК ХСН (44,23±1,49) мм., та найменший - у хворих з І ФК ХСН (35,66±0,21) мм. У хворих з ІІІ ФК ХСН розміри ЛП мали крайні межі нормальних значень (40,12±0,85) мм (p<0,000015). ПП у всіх групах залишався в нормальних значеннях, алез підвищенням ФК ХСНрозміри збільшувались.

У всіх групах було збільшення ПШ з найбільшим його значенням у хворих ІV ФК ХСН- (32,57±1,06) мм.

КДР ЛШ та КДО ЛШ підвищувалися у хворих починаючи з ІІІ ФК ХСН та були найбільшими у обстежуваних з IV ФК ХСН: КДР ЛШ становив (63,8± 2,49) мм, КДО ЛШ - (188,4±13,7) мл. Збільшення показника КСД ЛШ відзначалось у 4-й групі до (48,37±2,23)мм, а зростання КСО ЛШ спостерігалось починаючи з 2-ї групи (67,49±4,67)мл, та було найбільшим у хворих з ІV ФК - (112,64±9,68)мл. Є визнаним, що перевантаження об’ємом спостерігається раніше ніж зміни розмірів камер серця. Цю особливість змін характеристики систолічної функції ЛШ можна розглядати як предиктор структурних змін у міокарді.

Одночасно у всіх групах визначено збільшення ТЗСЛШ та ТМШП. Це може бути пов’язано з наявністю АГ у обстежених хворих та розглядатися як ознака гіпертрофії міокарда ЛШ. Найбільші показники відзначались у хворих з ІІІ ФК ХСН. Так ТЗСЛШ становив (13,89±0,43) мм, ТМШП -(14,56±0,54) мм. Зменшення цих показників у пацієнтів ІV ФКможуть свідчити про дистрофічні зміни в міокарді, що проявляються потоншенням його стінок. Найбільше значення відзначено в 4-й групі. (26±1,51) мм.рт.ст.

Значне збільшення маси міокарда відзначалося у 3-й та 4-й групах пацієнтів. Середній показник – ММЛШ(311,46±11,48) г. Зниження ФВ ЛШ відзначалась у 4-й групі (40,54±2,18)%.

**Висновки:**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.

Матеріалами розділу опубліковано в матеріалах:

1. 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.
2. 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.
3. 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.
4. 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.

**4.2. Особливості структурно-функціонального стану серця та оцінка впливу диссинхронії на ремоделювання міокарда у хворих з супутнім перебігом ХСН і ЦД 2 типу.**

У дослідженнях CHARM I-PRESERVE було показано, що у хворих на ЦД та СН прогноз гірше, ніж у пацієнтів з СН без супутньої патології незалежно від рівня ФВ ЛШ. [81]. Це пояснюється тим, що за наявності ЦД 2-го типу підсилюється жировий обмін, пригнічується окислення глюкози і змінюється внутрішньоклітинна передача сигналу, що призводить до порушення збудження та скорочення серця. Втрата функціонуючих мікросудин і ремоделювання позаклітинного матриксу також беруть участь в скорочувальній дисфункції при діабетичній кардіоміопатії та розвитку дискординованого скорочення[81, 82, 139].

Патологічна дезорієнтована електрична активація ЛШ - причина ранньої активації міжшлуночкової перетинки, результатом чого є збільшення навантаження на міокардіальні волокна, що призводить до розтягування стінок ЛШ[232, 269]. Дані зміни супроводжуються погіршенням координації скорочення, яке призводить до погіршення насосної функції. Атиповий імпульс провідності ДМ шлуночків є предиктором до розвитку патологічної серцевої механіки, а також молекулярних і клітинних ушкоджень[271]. Але до сих пір не має чітких уявлень про структурні зміни серця при наявності різних форм ДМ у хворих з ЦД 2-го типу. Тобто, не визначені особливості структурно-функціонального стану серця та визначено вплив диссинхронії на ремоделювання міокарда у хворих з коморбідністю ХСН і ЦД 2 типу.

Детальний аналіз проведеного інструментального дослідження пацієнтів, що приймали участь в роботі, дозволив визначити, що значно частіше при ХСН відбувається формування диссинхронії міокарда (78,3%), чим відсутність означених змін (21,7 %),

Одночасно було встановлено, що перебіг означеної кардіальної патології супроводжується розширення діаметру аорти, виразність якої в більшій мірі була притаманна пацієнтам 2-ї групиз проявами ДМ (32,45±0,44) мм. Також при наявності ДМ було зареєстровано збільшення КДР ЛШ (155,80±5,72) мм, КСД ЛШ (40,45±0,99)мм, М міокарда ЛШ (313,37±12,94) г, діаметра аорти (32,45±0,44) у порівняні з пацієнтами без ДМ, (р>0,05).

У хворих з ДМ була більш виражена дилатація камер серця, що призвело до ремоделюванню міокарда. В той час, як об’ємні показники були незначно збільшені у пацієнтів без ДМ, спостерігалось ймовірне збільшення правих камер серця у пацієнтів, що було підтверджено зростанням об’єму ПП (p< 0,03), ПШ (p < 0,03). (рис. 4.2.1).

*Рис. 4.2.1 Показники гемодинаміки залежно від наявності ДМ*

Сумарні показники скоротливої функції серця були збереженні в обох групах, аледекілька перевищувалиу групі з проявами ДМ (рис.4.2.2)

*Рис. 4.2.2. Показники гемодинаміки у хворих з комор бідністю ХСН та ЦД 2-го типу залежно від наявності ДМ*

У обох групах пацієнтів визначали збільшення МО, середній рівень якого серед усіх обстежених дорівнював (6,48±0,21) л/хв. Показник УО знаходився у крайніх межах норми та складав (79,99±2,61)мл. В обох групах пацієнтів реєстрували гіпертензію в ЛА, при цьому середній систолічний тиск дорівнював (23,85±0,42) мм.рт.ст. та майже не відрізнявся.

У осіб з ДМ на тлі ХСН та ЦД 2-го типу визначали зміни в показниках трансмітрального кровоточу: спостерігалась діастолічна дисфункція за типом сповільненої релаксації. (рис.4.2.3) Так пік Е, як показник фази наповнення ЛШ був нижчим за пік А – передсердний компонент діастолічного наповнення ЛШ (р>0,05).

Одночасно визначалось збільшення часу ізоволюмічного розслаблення ЛШ IVRT (p < 0,02) і часу уповільнення раннього діастолічного наповнення DT (р>0,05) - табл.4.2.3.

*Рис.4.2.3. Показники діастолічної функції та ДМ у хворих на ХСН в поєднанні з ЦД 2-го типу.*

Ці зміни на початку можна пояснити компенсаторним адаптаційним механізмом, у наслідок якого ЛП скорочується з більшою напругою; подальше прогресування проявів ДМ веде до зростання тиску наповнення ЛШ та підвищення тиску у малому колі кровообігу.

*Таблиця 4.2.1*

**Показники діастолічної функції та ДМ у пацієнтів з ХСН та ЦД 2-го типу**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Показник, що вивчали | Без ДМ(n=23) | З ДМ(n=83) |
| Е,м/c | 0,64±0,04 \*\* | 0,55±0,02 \*\* |
| А, м/c | 0,58±0,05 \*\* | 0,64±0,05 \*\* |
| Е/A | 1,51±0,26 \*\* | 1,12±0,09 \*\* |
| DT, мс | 209±16,33 \*\* | 211,25±7,78 \*\* |
| IVRT, мс | 80,26±4,33 \* | 95,49±3,15 \* |

Примітки: \* - ступінь ймовірності відмінностей у групі з ДМ в порівнянні з групою без ДМ (р<0,05);

\*\* - ступінь ймовірності відмінностей у групі з ДМ в порівнянні з групою без ДМ (р>0,05).

Подальше прогресування порушень внутрішньосерцевої гемодинаміки веде до збільшення тиску в ЛП та зростання передсердно-шлуночкового градієнта тиску під час фази швидкого наповнення. Це супроводжується значним прискоренням раннього діастолічного наповнення шлуночка при одночасному зменшенні швидкості кровотоку під час систоли передсердя). Зростання кінцево-діастолічного тиску в ЛШ сприяє збільшенню обмеження кровообігу під час передсердної систоли, в результаті чого відбувається патологічна псевдонормалізація діастолічного наповнення ЛШ зі збільшенням значень максимальної швидкості раннього діастолічного наповнення та зменшенням швидкості передсердного наповнення.

Оскільки діастолічна дисфункція у хворих на ХСН є прогностичним фактором, то при виявленні початкових проявів ДМ, потрібна корекція медикаментозними препаратами ще до виникнення клінічних проявів та змін в геометрії серця. У пацієнтів з ДМ діастолічна дисфункція передує над проявами систолічної дисфункції, та як результат розвивається діастолічна серцева недостатність, що в подальшому веде до зниження діастолічного розслаблення, розтяжності волокон.

Таблиця 4.2.2

**Показники диссинхронії міокарда у хворих на ЦД 2-го типу та ХСН ішемічного генезу**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Показники | | Без ДМ  (n=23) | ДМ  (n=83) | Загалом  (n=106) |
| Міжшлуночкова ДМ | | | | |
| APEI, мс | 109,77±4,04 \*\* | | 122,76+4,4 \*\* | 120,01+3,61 |
| LPEP, мс | 108,95±4,12 \*\* | | 122,74±4,41 \*\* | 119,82±3,62 |
| PPEI, мс | 91,40±4,87 \*\* | | 87,14±2 \*\* | 88,04±1,88 |
| IVMD, мс | 19,30±2,39\* | | 31,57±1,62\* | 28,91±1,45 |
| Атріовентрикулярна ДМ | | | | |
| LVFT, % | 126,93±9,18 \*\* | | 119,53±5,32 \*\* | 121,14±4,61 |
| Внутрішньошлуночкова ДМ | | | | |
| SPWMD, мс | 351,82±10,57 \*\* | | 355,03±10,63 \*\* | 354,33±8,61 |
| LWMD, мс | 358,78±23,97 \*\* | | 328,6±12,42 \*\* | 335,37±11,04 |
| То, мс | 23,92±20,66 | | 57,42± 20,62 \* | 50,40±20,59 |
| Ts-I, мс | 30,93±35,55 | | 88,18± 35,67 \* | 76,18±35,55 |
| To SD | 24±2,56 | | 24,8±2,58 | 24,84±2,55 |
| Ts SD | 19,87±10,65 | | 30,47±10,69\* | 27,64±10,61 |

Примітки: \* - ступінь ймовірності відмінностей у групі з ДМ в порівнянні з групою без ДМ (р<0,05); \*\* - ступінь ймовірності відмінностей у групі з ДМ в порівнянні з групою без ДМ (р>0,05).

Показник міжшлуночкової диссинхронії залишався у межах нормальних значень (< 40мс.) в обох групах, при цьому час передзігнання в аорту та час передзігнання в легеневу артерію були збільшені за норму. Таким чином можна припустити, що при наявності початкових проявів диссинхронії в обох шлуночках відбувається компенсація скорочення, що проявляється загальним подовженням часу передзігнання. При переважанні ДМ в одній із камер відбувається декомпенсація процесу, що підвищує вірогідність ремоделювання міокарда(рис. 4.2.4).

*Рис. 4.2.4 Показники міжшлуночкової ДМ у пацієнтів з ХСН та ЦД 2-го типу*

Затримка активації заднє-бічної стінки ЛШ була вища у хворих з ДМ, а затримка активації МШП превалювала у хворих без ДМ. Достовірної різниці у групах між цими показниками не відбувалось (р>0,05).

У осіб з наявністю ДМ відмічалось достовірне (р<0,05) підвищення показників То (57,42± 20,62)мс., Ts-I (88,18± 35,67)мс. та TsSD (30,47±10,69).

Є визначеним, що локальна внутрішньошлуночкова ДМ може відігравати роль передвісника прогресування ХСНще до появи систолічної та діастолічної дисфункції міокарда. Але при своєчасному виявленні різниці скорочень можна запобігти прогресування подальшого патологічного стану шляхом нормалізації збудження та скорочення окремих локусів міокарда в період початкових змін.

На другому етапі хворі були розподілені на 4 групи: 1 група - хворі з ЦД2-го типу та ДМ, 2 група – хворі на ЦД 2-го типу без ДМ, 3 група - хворі з ДМ без ЦД 2-го типу, 4 група хворі без ЦД 2-го типу та ДМ (табл.4.2.3).

*Таблиця 4.2.3*

**Показники гемодинаміки залежно від наявності ЦД 2-го типу та ДМ у пацієнтів з ХСН**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Показники | Група 1 | Група 2 | Група 3 | Група 4 |
| Діаметр Ао,мм | 32,04±0,5 | 33,08±1,06 | 33±0,6 | 30,72±0,9 |
| ВідкриттяАо КЛ | 17,80±0,42 | 18,83±0,6 | 17,80±0,4 | 11,45±0,4 |
| ЛП,мм | 39,00±0,81 | 38,66±1,52 | 38,89±1,11 | 41,27±1,78 |
| ПП,мм | 34,80±0,9 | 38,41±2,26 | 35,58±1,18 | 39,00±2,40 |
| ПШ,мм | 30,10±0,43 | 31,83±1,26 | 29,91±0,79 | 32,18±1,40 |
| КДР,мм | 169,40±116,08 | 50,50±2,96 | 56,52±1,54 | 53,74±3,40 |
| КДО,мл | 147,06±7,82 | 156,16±15,09 | 167,21±8,09 | 177,08±17,24 |
| КСД,мм | 37,55±1,20\* | 39±2,42 | 44,25±1,45\* | 40,29±3,25 |
| КСО,мл | 68,17±4,92\* | 79,50±12,33\* | 85,88±5,53\* | 93,09±14,03 |
| ТЗСЛШ | 12,68±0,33\* | 12,75±0,70\* | 12,42±0,33\* | 14,54±0,62\* |
| ТМШП, мм | 13,82±0,43 | 12,66±0,77 | 13,10±0,33 | 14,00±0,57 |
| М  міокардаЛШ, г | 311,34±19,46 | 268,49±31,02 | 316,02±15,92 | 343,92±39,10 |
| ФВ,% | 54,98±1,71\* | 51,00±4,18 | 49,45±1,36\* | 49,56±4,38 |
| ФУ,% | 30,92±2,36\* | 22,66±1,81\* | 21,88±1,16\* | 25,38±3,36 |
| УО, мл | 78,88±4,35 | 76,66±7,54 | 81,33±3,78 | 83,99±9,26 |
| ХО, л/ хв. | 6,61±0,38 | 6,0±0,53 | 6,30±0,29 | 7,08±0,7 |

Примітки: \* - ступінь ймовірності відмінностей у групі з ДМ в порівнянні з групою без ДМ (р<0,05).

У хворих 4-ї групи без ЦД 2-го типу та ДМ діаметр аорти був найменшим та мав крайні межі нормальних значень, напроти, в 1, 2 та 3 групах спостерігали підвищення показника діаметру аорти. Визначені різниці відмінностей між цими групами можуть бути пов’язані з розвитком змін судинної стінки за рахунок розвитку атеросклерозу.

У 4-й групі хворих відмічено звуження аортального клапану, що можна пояснити розвитком атеросклерозу судин, результатом якого було формування ХСН ішемічного походження. У всіх інших групах показники не виходили за межі нормальних значень (рис.4.2.5).

*Рис. 4.2.5 Показники гемодинаміки у хворих з ХСН залежно від наявності ЦД 2-го типу та ДМ*

Найбільшим розмір ЛП визначався у 4-й групі пацієнтів., де ЛП перевищував нормальні межі. ПП у всіх групах хворих не виходило за межу норми, але декілька більші його параметри були притаманні пацієнтам 2-ї групи. У всіх групах відмічено збільшення розміру ПШ та найбільша дилатація його камери відбувалась у групах без ДМ.

Отримані суперечливі результати що до збільшення розмірів правих камер серця у хворих без ДМ можуть бути пов’язані з тим,що у більшості осіб виявлено внутрішньошлуночковийтип ДМ переважно ЛШ.

У хворих 1 -ї групи з ЦД 2-го типу та ДМ значно підвищувався показник КДР у порівнянні з іншими групами (р>0,05). Спостерігалося достовірне збільшення КСД в групі з ДМ без ЦД 2-го типу по відношенню до КСД у хворих з ДМ і ЦД 2-го типу (р<0,05). Найбільші прояви гіпертрофії міокарда ЛШ були встановлені у групі пацієнтів із ХСН ішемічного походження без ЦД 2-го типу і ДМ: відбувалось достовірне збільшення ТЗСЛШ (р<0,05) по відношенню до групи з ДМ без ЦД 2-го типу. Достовірних відмінностей серед груп у ТМШП не було встановлено (р>0,05). Такі дані можуть свідчити про те, що при тривалому впливу глюкози на міоцити і порушенні процесів збудження та проведення, відбуваються атрофічні зміни в міокарді,які призводять до витончення міокарда і збільшення розмірів порожнини, що сприяє погіршенню насосної функції серця.

У 1-й групі з ХСН та ЦД 2-го типу фракція викидуЛШ була найбільшою, одночасно вірогідно збільшувалася ФУ (р<0,05). Такі результати можна пояснити залученням компенсаторних механізмів, коли на початку відбувається підвищення скоротливості, але надалі наступає швидке виснаження ресурсів міокарда та швидке прогресування ХСН.

Найбільші показники УО визначались у пацієнтів 3-їі 4-й груп тавірогідної різниці між групами не було встановлено. У всіх групах спостерігалась гіпертензія в a. рulmonalе та її найбільша виразність реєструвалася у осіб 3-ї групи з ДМ без ЦД 2-го типу.

Пік Е - раннього діастолічного наповнення - був достовірно вищим у 2-й групі хворих з ЦД 2-го типу без ДМ (р<0,05) та його найменше значення спостерігалося у осіб 3-й групи. Пік А – показник пізнього діастолічного наповнення, або систола передсердь, був найвищим у хворих 1-ї групи (р<0,05) та найнижчим у 3-й групі хворих (р<0,05).

У всіх групах відмічались прояви порушеної діастолічної функції, визначалось підвищення показника Е/A та зміни IVRT та DT.

У 1,2,3 групах привалював передсердний компонент систоли – пік А був вищим або дорівнював піку Е, та підвищувався час уповільнення раннього діастолічного наповнення.(рис.4.2.6).

*Рис. 4.2.6 Показники діастолічної функції у групах хворих, що були обстежені*

Відзначалась діастолічна дисфункція за типом уповільнення релаксації з переходом у рестриктивний тип. Дані зміни є характерними для хворих з блокадами ніжок пучка Гіса та є проявом електричної ДМ,що виникає у хворих 1-ї групи. В свою чергу час ізоволюмічного розслаблення ЛШ підвищувався в 1-й та 3-й групах, де знаходились пацієнти з диссинхронією міокарда. У 4-й групі показник IVRT був достовірно найнижчим (р<0,05)у порівнянні з групою хворих з ДМ.

У осіб без ДМ і ЦД 2-го типу показники трансмітрального кровотоку E та А знаходилися в межах крайніх нормальних значень. У 2-й і 3-й групах, де були хворі тільки з ЦД 2-го типу і тільки з ДМ відмічалися початкові прояви діастолічної дисфункці з підвищенням показників IVRT і DT, при цьому пік Е залишався дещо вищим ніж пік А. Одночасно спостерігалося збільшення IVRT у хворих з ДМ у порівнянні з групою без ДМ і ЦД 2-го типу (р<0,05). У хворих на ЦД 2-го типу у 1-й та 2-й групах показник DT був найбільшим. Тобто ДМ у хворих з ЦД 2-го типу викликає швидше декомпенсацію серцевої функції (рис.4.2.7).

*Рис.4.2.7 Показники ДМ у хворих на ХСН ішемічного походження та ЦД 2-го типу*

APEI- час передзігнання в аорту - був збільшений у всіх групах. Найбільші його показники були притаманні хворим 1-ї та 3-ї груп з диссинхронією міокарда. Також значно підвищувався показник часу передзігнання в ЛА - PPEI. Показник IVMD мав нормальні значення за рахунок одномоментного підвищення показників APEI та PPEI.

Встановлено підвищення SPWMD у всіх групах хворих,що є результатом внутрішньошлуночкової диссинхронії.

Достовірно збільшувався показник тканинного доплера скорочень ділянок серця: показники То (р<0,05) і Ts-I (р>0,05) були найвищими в групі з поєднаною патологією. Виявлена вірогідна різниця Ts-I (р<0,05) між групами з ДМ без ЦД 2-го типу та пацієнтами без ДМ і ЦД 2-го типу.

Отримані дані свідчать про те, що тривала гіперглікемія посилює прояви ДМ, але і при нормальному метаболізмі глюкози ДМ міокарда відбиває патологічний вплив на серцевий м'яз.

**Висновки.** 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.

Матеріалами розділу дисертаційного дослідження опубліковано в наукових працях:

1. 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.
2. 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.
3. 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.

**4.3. Вміст та роль маркерів фіброзу Гал-3 і ММП-1у хворих з коморбідністю ХСН та ЦД 2 типу та їх зв'язок з маркерами запалення**

Патологічний внесок у зміни діастолічної жорсткості вносить багато факторів, серед яких розглядають фіброз, підвищене накопичення колагену та зшивання, гіпертрофію міоцитів і титин-ізоформи перемикання тощо [109]. Осередки інтерстиціального і периваскулярного фіброзу в гістологічних препаратах є відмітною ознакою у хворих з ЦД 2-го типу. Причому ступінь фіброзу корелює з вагою міокарда [227]. В додаток до збільшення відкладення загального колагену, зростає кількість осередкованих колагенових волокон, які сприяють зменшенню дієздатного міокарда. Клінічні докази, що підтримують це поняття, є суперечливими, але в деяких дослідженнях зазначено, що глікація колагенового волокна дійсно збільшує вагу серця при ЦД 2-го типу[88, 90].

Гіпертрофія кардіоміоцитів у хворих на діабетичну кардіоміопатію вивчається давно, але її внесок в шлуночкову гіпертрофію до теперішнього часу не зрозумілий до кінця. Виявлення нових біомаркерів субклінічного пошкодження дозволяє поліпшити оцінку ризику серцево-судинних ускладнень [121, 123]. Стає актуальним вивчення маркерів фіброзу для своєчасної діагностики первинних змін екстрацелюлярного матриксу у хворих на ЦД 2-го типу.

Численні дослідження з використанням трансгенних тварин, як і фармакологічні інгібітори показали, що змінена активності ММП, що розщеплюють колаген в міокарді, пов'язана з несприятливим ремоделюванням серця[124; 221; 130].

Значна кількість ізоформ ММП представленні в міокарді, щоб активуватись в різних регіонах серця в різний час після виникнення пошкодження в міокарді [108]. Надмірна активація ММП матриксу в області некрозу після інфаркту міокарда викликає зниження колагенової зшивок мережі, що призводить до розриву серцевих волокон. Надмірне розкладання позаклітинного матриксу,як відомо, пов'язано з потоншенням стінки серця, а також прискореною дегенерацією кардіоміоцитів і дилатацію ЛШ [164].

Активність Гал-3 вивчається при багатьох патологічних станах, таких як фіброгенез, тканинна репарація, запалення, пухлинний ріст та ремоделювання серця[128, 131] Серед проявів кардіоваскулярних захворювань найбільша увага приділяється СН із-за високої поширеності цього синдрому, що пов'язано з підвищеним ризиком смертності серед населення у всьому світі [129; 265].Гал-3 використовується для прогнозування інцидентів смертність від СН у загальній популяції населення [132, 137] Він розглядається як прогностичний маркер у хворих з СН [72,132, 134, 137]. Існують дані, що плазмові рівні Гал-3 корелюють з поширеністю ЦД 2-го типу і пов’язаних з ними метаболічних станів, тим самим припускають, що фармакологічна блокада цього лектину може бути успішною при лікуванні ХСН у пацієнтів з ЦД. Гал-3 розглядається не тільки в якості маркера СН, але і в якості посередника хвороби, із-за його профібротичної дії, хоча дані встановлені на підставі досліджень у щурів з дефіцитом Гал-3. Дефіцит Гал-3, що спостерігається в експерименті гострого запалення і фіброзу, призводить до ослаблення пошкодження тканини. Існує потреба у перспективних дослідженнях у хворих на ЦД 2-го типу, спеціальних дослідженнях відношення рівнів Гал-3 у даної категорії хворих з тим, щоб встановити ефективну роль цього лектину у пошкодженні міокарда [152]. Окрім того, Гал-3 на сьогодні розглядається як маркер міокардіального фіброзу [162].

Наведені дані були підставою до визначення вмісту та ролі Гал-3, ММП-1 і ОФІК у 72 хворих з поєднаним перебігом ХСН та ЦД 2-го типу.

Було встановлено, що вміст Гал-3 мав залежність від статі пацієнта (переважав у чоловіків), на той час як показники ММП-1 та ОФІК не мали гендерних відмінностей. ( рис. 4.3.1).

*Рис. 4.3.1 Вміст Гал-3, ММП-1 та ОФІК у хворих з ХСН та ЦД 2-го типу з урахуванням гендерних особливостей*

У процесі дослідження пацієнтів буливиявлені особливості змін маркерів фіброзу залежно відФК ХСН. (табл..4.3.1)

*Таблиця 4.3.1*

**Активність маркерів фіброзу у хворих залежно відФК ХСН (М+ m)**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Показник | Група 1 | Група 2 | Група 3 | Група 4 |
| Гал-3, нг/мл | 5,06+0,55 | 7,01+0,56 | 7,39+0,99 | 7,41+1,004 |
| ММП-1, нг/мл | 0,095+0,35 | 0,67+0,42 | 0,52+0,17 | 0,58+0,42 |
| ОФІК, % | 5,98±1,55 | 7,31±0,41 | 7,4±0,52 | 6,99±0,81 |

Примітки: \* - ступінь ймовірності відмінностей у 2, 3 та групах у порівнянні з 1 групою (р<0,05);

В цілому по групі (72 пацієнта) вміст Гал-3 дорівнював 7,19+0,48 нг/мл, ММП-1 - 0,58+0,19 нг/мл та об’ємна фракція інтерстиціального колагену становила 7,22±0,29%.

Визначено, що в усіх групах хворих відбувається вірогідне зменшення вмісту галектину-3 у сироватці крові з незначними коливаннями цього показника між 2, 3 та 4 групами. В той же час, у пацієнтів 1-ї групи з ЦД 2-го типу і ознаками диссинхронії міокарда величина Гал-3 більше, ніж в 3 рази зменшувалася по відношенню до контролю. Тобто, означену групу хворих можна розглядати як найбільш несприятливу в прогнозі перебігу захворювань та формування ускладнень.

Також у пацієнтів з ЦД 2-го типу та ДМ встановлені мінімальні значення ММП-1 та ОФІК по відношенню до інших груп, що можна пояснити значними метаболічними змінами при ЦД та кардіогемодинамічною напругою при формуванні ХСН з диссинхронією міокарда.

Виявлена тенденція до зростання Гал-3 зі збільшенням ФК ХСН, тобто прогресування клінічної симптоматики захворювання є не тільки результатом гемодинамічних змін, але й метаболічних ушкоджень міокарда.

Показано, що вміст ММП-1 коливався при різних ФК ХСН, але мав найбільшу виразність у пацієнтів з 2-м ФК. Виходячи з цього можна припустити, що структурні зміни в ЕЦМ, що приводять до запалення та фіброзування міокарда, відбуваються у хворих починаючи з ІІ ФК (рис.4.3.2)

*Рис. 4.3.2 Активність Гал – 3 та ММП-1 у обстежених хворих залежно від ФК ХСН*

Найменшою об’ємна фракція інтерстиціального колагену була встановлена у групі пацієнтів з ЦД та ДМ та її вміст поступово збільшувався у осіб 2-ї та 3-ї груп (рис.4.3.3). Ймовірно, що у хворих з ІІ та ІІІ ФК ХСН відмічається найбільший розвиток міокардіального фіброзу, в той час, як при IV ФК збільшується деградацію колагену та розвиток дистрофічних змін в міокарді.

*Рис. 4.3.3. Активність ОФІК залежно від ФК ХСН у хворих, що були обстежені*

Для визначення рівнів маркерів фіброзу відносно наявності диссинхронії міокарда, пацієнтів поділили на 2 групи: до 1 групи увійшло 56 осіб з наявністюДМ; група 2 група була представлена 16 особами без ознак ДМ (табл..4.3.2).

*Таблиця 4.3.2*

**Активність маркерів фіброзу у хворих на ЦД 2-го типу та ХСН ішемічного генезу залежно від наявності ДМ**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Показник | ДМ  (n=56) | Без ДМ  (n=16) |
| Гал-3, нг/мл | 7,49+0,6 | 6,14+0,42 |
| ММП-1, нг/мл | 0,46+0,2 | 1+0,47\* |
| ОФІІК, % | 7,6±4,03 | 6,52±2,36 |

Примітки: - ступінь ймовірності відмінностей в групі 2 у порівнянні з групою 1 (р<0,05)

Отримані результати свідчать про те, що формування ДМпризводить до збільшення виразності фібротичних змін.

Буладосліджена залежність рівнів маркерів фіброзу від ступеню розвитку ДМ. Спостерігалось зростання рівнів Гал-3 за умови наявності поєднаних форм ДМ. Так у хворих, де одночасно зустрічалось комбінування внутрішньошлуночкової, міжшлуночкової або атріовентрикулярної ДМ (n=28) рівень Гал-3 був найбільшим, а приізольованих формах ДМ, тобто наявності однієї з форм, вміст Гал-3 був значно меншим (рис.4.3.5)

Вміст ММП-1 також залежав від поєднання ДМ та був найменшим у хворих з комбінованими (n=28) формами ДМ. Величина ОФІК також корелювала з формами ДМ (рис. 4.3.4)

*Рис.4.3.4.Активність показників фіброзу у хворих з ДМ на тлі ХСН*

Для виявлення особливостей змін маркерів фіброзу у хворих на ЦД 2-го типу за наявністю ДМ обстежувані були розподілені на 4 групи (табл.4.3.3).

*Таблиця 4.3.3*

**Активність маркерів фіброзу у хворих за наявності ЦД 2-го типу та ДМ**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Показники | Пацієнти | | | |
| без ЦД та без ДМ  (12,5%) | ЦД - ДМ  ( 9,7%) | без ЦД з  ДМ,  (45,8%) | ЦД + ДМ,  (31,9%) |
| Гал-3, нг/мл | 5,13±0,37 | 7,43±0,52 | 7,92±0,95 | 6,86±0,55 |
| ММП-1, нг/мл | 1,46±0,81 | 0,41±0,18 | 0,54±0,35 | 0,33±0,06 |
| ОФІК,% | 5,47±0,56 | 8,04±0,47\* | 7,69±0,56\* | 7,05±0,46 |

Примітки: \* - ступінь ймовірності відмінностей в групах 2 та 3 у порівнянні з групою 1 (р<0,05);

У групі пацієнтів ХСН ішемічного генезу без ЦД та ДМ були визначені найменші показники Гал-3; та найбільший вміст галектину визначали у пацієнтів з ЦД2го типу без ДМ. Можна припустити, що наявність диссинхронії не тільки проявляється функціональними порушеннями з боку провідної системи серця, але змінюється екстрацелюлярний матрикс та розвивається фіброз, що є необоротними структурними змінами.

Нами не були встановлені кореляційні зв’язки між показниками Гал-3, ММП-1 та глюкозою сироватки крові у хворих на ЦД-2-го типу. Але виявлено позитивний кореляційний зв'язок між рівнем Гал-3 і ІЛ-10 (r=+0,59; p<0,05) та Гал-3 та лактатдегідрогеназою(r=+0,67; p<0,05).

Доведено, що вміст ММП-1 знижувавсяпри появі супутньої патології; найменший показник відмічався у хворих на ЦД 2-го типу та ДМ та найбільший - у групі без ДМ та ЦД 2-го типу. Дані результати можуть свідчити про наявність підвищеного розвиту міокардіального фіброзу при приєднанні ДМ або ЦД 2-го типу.

Відсоток показника ОФІК, що вираховували з використанням методів ЕхоКГ та ЕКГ був вищий у групі осіб з ЦД 2-го типу без проявів ДМ (8,04±0,47)% (р<0,05) у порівнянні з групою без ЦД 2-го типу та без ДМ (5,47±0,56)%, де цей показник був найнижчий, що є результатом підвищення рівня інтерстиціального фіброзу у хворих з гіперглікемією (рис. 4.3.6).

*Рис.4.3.6. Показник ОФІК у хворих на ЦД 2-го типу за наявністю ДМ*

Спостерігається зворотний зв’язок між змінами показника ОФІК і рівнем ММП-1. Так у групі без проявів ЦД 2-го типу таДМ - ОФІК був найнижчий (5,47±0,56) %,а показник ММП-1 -найвищий (1,46±0,81) нг/мл. Значне збільшення показника ОФІК побічно свідчило про високу інтенсивність інтерстиціального колагену вміокарді.

Компенсаторне зниження сироваткового рівня і активності ММП-1 при  
підвищенні глюкози сприяло зміцненню колагеновоїінтерстиціальної мережі для протистояння підвищеному функціональному напруженніміокарда внаслідок метаболічних порушень, що проявляються підвищенням АТ і маси міокарда.

Хворих розподіляли на 4 групи: 1 група - хворі на ЦД 2-го типу з ДМ (n=23), 2 група – хворі з ЦД 2-го типу без ДМ (n=7), 3 група – без ЦД 2-го типу з ДМ (n=33) , 4 група хворі без ДМ та ЦД 2-го типу (n=9 ).

У всіх групах відмічався підвищений рівень ІЛ-1-β . У групі 1 з ЦД 2-го типу та ДМ (n= 23 ) середній рівень ІЛ-1бета (13,08+3,38) пг/мл. У 2-й групі обстежуваних без ЦД 2-го типу та ДМ (n=7 ) середній рівні ІЛ-1бета (15,75+11,37) пг/мл. У групі 3 обстежуваних без ЦД 2-го типу та з наявністю ДМ (n= 33) середній рівень ІЛ-1-β (32,86+23,84) пг/мл. У групі 4 обстежуваних без ДМ та ЦД 2-го типу (n=9) середній рівень ІЛ-1-β (21,60+9,10) пг/мл.

Найбільший ІЛ-1-β відмічався у хворих з проявами ДМ без ЦД 2-го типу (32,86+23,84 ) пг/мл. Найменший у групі хворих з супутніми проявами ЦД 2-го типу та ДМ (13,08+3,38) пг/мл. Достовірної різниці між показниками не знайдено.

У даному випадку при підвищені ІЛ-1, що синтезується короткочасно, тільки у відповідь на потрапляння в організм антигену, у групі з ізольованою диссинхронією міокарда швидко запускаються механізми імунного запалення. При постійному хронічному порушенню гемодинаміки та метаболічних процесів імуно-запальні механізми протікають повільно, за рахунок вже створених умов внутрішньоклітинного пошкодження. Наявність диссинхронії міокарда у хворих з ЦД 2-го типу сприяє змінам з боку внутрішньоклітинних запальних процесів. Та подальшому розвитку міжклітинного колагенозу. Про що свідчать данні показника ІЛ -10, що пригнічує синтез цитокінів Т-клітинами, знижує активність макрофагів, зменшує продукцію запальних цитокінів. Його дія протилежна дії ІЛ-1-β . ІЛ-10 бере участь у гуморальному компоненті імунної відповіді, відповідаючи за алергічну налаштованість організму і антипаразитарний захист.

Активність ІЛ-10 більша в групах з проявами ДМ. Найбільша при наявності супутньої патології у першій групі хворих (31,85+6,24) пг/мл. У групі без диссинхронії міокарда з ЦД 2-го типу ІЛ-10 підвищується,та реагує повільніше на хронічні метаболічні порушення (15,77+5,54) пг/мл, що говорить про те, що постійні метаболічні порушення без локальних порушень скоротливості та провідності повільніше призводять до запальних змін в екстрацелюлярному матриксі.

У групі 1 з ЦД 2-го типу та ДМ (n= 23 ) середній рівень ФНП (24,64+4,26) пг/мл. У 2-й групі обстежуваних без ЦД 2-го типу та ДМ (n=7 ) середній рівень ФНП (8,61+1,82) пг/мл. У групі 3 обстежуваних без ЦД 2-го типу та з наявністю ДМ (n= 33) середній рівень ФНП (18,85+4,22) пг/мл. У групі 4 обстежуваних без ДМ та ЦД 2-го типу (n=9) середній рівень ФНП (17,51+5,76) пг/мл.

ФНП (норма 0 - 8,21 пг/мл) був найвищим у групах з ДМ. Як і у випадку з ІЛ -10. Враховуючи те, що у середніх концентраціях ФНП, надходячи в кров, діє як гормон, надаючи пірогенний ефект та стимулює утворення фагоцитів, підсилюючи згортання крові, то дивлячись з отриманих результатів, при диссинхронії міокарда підвищується ризик тромбоутворення а при наявності ще й ЦД 2-го типу імуннозапальні зміни в міокарді прискорюють прогресування ХСН(рис.4.3.7).

*Рис.4.3.7. Активність маркерів запалення у хворих на ЦД 2-го типу з проявами ДМ.*

У групі 1, обстежуваних без диссинхронії міокарда (n=16) середній показник ІЛ-1-β (19,04±6,93) пг/мл, ІЛ-10 (16,28±2,52) пг/мл, ФНП альфа (13,61±3,44) пг/мл, тоді як у групі 2, обстежуваних 2-ї групи з наявністю диссинхронії міокарда ІЛ-1-β ( 24,8±14,09) пг/мл,ІЛ-10 (25,84±3,35) пг/мл, ФНП альфа ( 21,23±3,04) пг/мл .

З отриманих показників видно, що у хворих з проявами диссинхронії міокарда, визначались найбільші показники ІЛ-1бета, ІЛ-10, ФНП альфа у порівнянні з групою без проявів диссинхронії міокарда. Ступінь ймовірності відмінностей у групі з диссинхронією міокарда у порівнянні з групою без диссинхронії міокарда (р<0,05). (табл.4.3.4.)

*Таблиця 4.3.4.*

**Показники системного запалення відносно наявності диссинхронії міокарда (М+m)**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Показник | Без ДМ  (n=16) | З ДМ  (n=56) | Загалом  ( n=72) |
| ІЛ-1бета, пг/мл | 19,04±6,93 | 24,8±14,09\* | 23,52±11,04 |
| ІЛ-10, пг/мл | 16,28±2,52 | 25,84±3,35\* | 23,71±2,7 |
| ФНП альфа, пг/мл | 13,61±3,44 | 21,23±3,04\* | 19,54±2,5 |

Примітки: Примітки: \* - ступінь ймовірності відмінностей у групі з ДМ у порівнянні з групою без ДМ (р<0,05);

\*\* - ступінь ймовірності відмінностей у групі з ДМ в порівнянні з групою без ДМ (р>0,05).

При розподілі хворих з диссинхронією міокарда на ізольовані форми та комбіновані форми диссинхронії міокарда у всіх обстежуваних відмічено підвищення показників ІЛ-1бета,ІЛ-10, ФНО-α вище за нормальні показники. У групі з ізольованими показниками диссинхронії міокарда (n=27) ІЛ-1-β становив (8, 89±16,33) пг/мл , ІЛ -10 (20,11±21,93) пг/мл , ФНО-α (13,77±15,73) пг/мл.

У групі обстежуваних з проявами комбінованих форм диссинхронії міокарда ІЛ-1бета (6,5±14,47) пг/мл, ІЛ-10 (23,4±11,29) пг/мл , ФНО-α (26,99±20,79) пг/мл. Ступінь ймовірності відмінностей в групі ДМ – ізольовані форми у порівнянні з групою ДМ - поєднані форми (р<0,05) відмічалась серед показника ФНП альфа. Достовірної різниці серед ІЛ-1-β та ІЛ-10 не відмічалось.

У обстежуваних хворих з поєднаними формами диссинхронії міокарда відмічалось підвищення показників ІЛ - 10 та ФНО у порівнянні з обстежуваними без диссинхронії міокарда, тоді як у хворих з ізольованими формами диссинхронії міокарда ІЛ - 1 був вищим, ніж у пацієнтів з поєднаними формами. (табл.4.3.5)

*Таблиця 4.3.5*

**Маркери запалення в залежності від форм диссинхронії міокарда (М+m)**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Показник | ДМ ізольовані форми,  (n=27) | ДМ поєднані форми,  (n=28) |
| ІЛ-1-β , пг/мл | 8,89±16,33 | 6,5±14,47 |
| ІЛ-10, пг/мл | 20,11±21,93 | 23,4±11,29 |
| ФНО-α, пг/мл | 13,77±15,73 | 26,99±20,79\* |

Примітки:\* ступінь ймовірності відмінностей в групі 1 у порівнянні з групою 2 (р<0,05);

При розподілі хворих з ХСН ішемічного генезу та супутнім ЦД 2-го типу на групи залежно від ФК ХСН отримані такі дані: у групі обстежуваних з І ФК ХСН , середній рівень ІЛ - 1бета (55,4±24,9)пг/мл, середній рівень ІЛ -10 (35,6±17,6) пг/мл, ФНП альфа (24,5±19,3)пг/мл. У обстежуваних з ІІ ФК ХСН середній показник ІЛ – 1 бета (8,83±1,9)пг/мл, ІЛ - 10 (20,48±4,19) пг/мл, ФНП альфа (14,47±2,8)пг/мл. Обстежувані з ШШ ФК ХСН мали середні показники ІЛ-1-β (14,04±4,06) пг/мл, ІЛ-10 (24,19±4,88)пг/мл, ФНО-α (18,04±3,59)пг/мл.Хворі з ІV ФК ХСН мали такі середні показники:ІЛ-1-β (63,4±52,23) пг/мл, ІЛ-10 (27,06±5,19)пг/мл, ФНО-α (30,8±7,97 ) пг/мл. Ступінь ймовірності відмінностей в групі 2 у порівнянні з групою 4 (р<0,05) серед показників ФНП альфа. Серед інших показників достовірності відмінностей не відмічено.

З отриманих результатів виходить, що значний зріст ІЛ - 1бета та ФНО-α відбувається переважно в групах з І та ІV ФК ХСН, так групі з І ФК ІЛ-1 (55,4±24,90 ) пг/мл, ФНП (24,5±19,3)пг/мл та у хворих з ІV ФК ІЛ-1(63,4±41,30)пг/мл, ФНО (30,8±7,97)пг/мл.

Аналізуючи це, можна зробити висновок, що даний показник гостро реагує на початкові зміни в кардіоміоцитах та значну дисфункцію, так названу декомпенсацію ХСН. В той час, як найбільший зріст ІЛ-10 відбувається у хворих І ФК ХСН (35,60±17,60)пг/мл. (рис.4.3.8)

*Рис.4.3.8. Активність маркерів запалення залежно від ФК ХСН*

Виявлено позитивний кореляційний зв'язок між рівнем Гал-3 та ІЛ-10 (r=+0,59; p<0,05).

Для дослідження тривалого впливу глюкози на показники запалення хворих розподілили на 2 групи. У 1-й групі хворі без ЦД 2-го типу (n=41) виявлено ІЛ-1-β (30,53±18,78) пг/мл, ІЛ-10 (20,58±2,84) пг/мл, ФНП альфа (18,56±3,51) пг/мл. У 2-й групі хворих з ЦД 2-го типу (n=31) середні показники ІЛ-1-β (13,70±3,6) пг/мл, ІЛ - 10 (28,10±5,07)пг/мл, ФНП альфа (20,9±3,51) пг/мл. (табл. 4.3.6.)

*Таблиця 4.3.6*

**Активність маркерів запалення в залежності від наявності ЦД 2-го типу (М+m).**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Показник | Без ЦД 2-го типу  (n=41) | З ЦД 2-го типу  (n=31) | Загалом  (n=72) |
| ІЛ-1бета, пг/мл | 30,53±18,78 | 13,70±3,6\* | 23,52±11,04 |
| ІЛ-10, пг/мл | 20,58±2,84 | 28,10±5,07 | 23,71±2,7 |
| ФНП альфа, пг/мл | 18,56±3,51 | 20,9±3,51 | 19,54±2,5 |

Примітки:\* ступінь ймовірності відмінностей в групі 2 у порівнянні з групою 1 (р<0,05);

У всіх обстежуваних показники запалення були вищими за нормальні показники . Спостерігалось достовірне підвищення показника ІЛ – 1бета у групі без ЦД 2-го типу в порівнянні з групою з ЦД 2-го типу (р<0,05). У групі хворих з ЦД 2-го типу підвищувались показники ІЛ-10 та ФНП альфа.

Активність маркерів фіброзу міокарда у хворих з ЦД 2-го типу пояснюється тим, що при постійному підвищенні глюкози в сироватці крові відбувається розвиток мікроангіопатії. На одиницю площі міокарду зменшується кількість капілярів, це призводить до ішемії серцевого м’яза, посилюються процеси апоптозу кардіоміоцитів та активація фіброгенезу. [247]. При ЦД 2-го типу відбувається посилення експресії генів AGE та кінцевих продуктів глікування, це призводить до збільшення кількості зшивок колагену та фіброзу в міокарді [45]. При підвищеному рівні інсуліну, стимулюється проліферація клітин гладких м’язів та утворення патологічного колагену [247].

**Висновки.**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 тарівнем Гал-3.

Матеріали даної глави представлені в наукових виданнях:

1. 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.
2. 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.
3. 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.
4. 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).
5. 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.
6. 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.
7. 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.

**4.4 Прогностичне та диференційно-діагностичне значення факторів розвитку диссинхронії міокарда та гемодинамічних порушень у пацієнтів з ХСН та ЦД 2-го типу**

Є доведеним, що формування ДМ на тлі ЦД 2-го типу призводить до достовірного підвищення ймовірності раптової серцевої смерті та прогресуванню ХСН ішемічного походженняз подальшим ремоделюванням ЛШ.Наявні на даний момент існуючі методикиДМ успішно застосовуються в діагностиці пацієнтів з ХСН для пошуку респондерів на СРТ. Проте до теперішнього часу немає єдиного стандарту, що визначає ступінь розповсюдження ДМ.

Нами була поставлена задача побудови структурної моделі ДМ та розробки програмного продукту (програми), що забезпечує автоматизовану оцінку ДМ на основі вхідних даних, отриманих за результатами ЕКГ та ЕхоКГ. Оскільки ЕКГ та ЕхоКГ дозволяють діагностувати не тільки ДМ, а й інші патологічні зміни у міокарді, обов'язковими вимогами до програми є гнучкість і масштабованість [15, 26, 30, 37, 42 ].

Так як, ДМ є досить специфічною патологією, передбачається, що дана програма в подальшому може бути розвинена до рівня великого програмного комплексу, що забезпечить автоматизовану діагностику не тільки ДМ, але й різноманітних аритмій [26, 30, 42].

Також важливим є виконання вимог автономності, можливість використання програми окремо і незалежно від програмного комплексу, компонентом якого вона є, або має бути, тобто можливість самостійного запуску програми і її повноцінного виконання.

З урахуванням перерахованих вище вимог, в якості мови програмування була вибрана мова Visual Basic (Віжуал Бейсік), а в якості середовища розробки - середовище розробки VBA (Visual Basic for Applications, ВБА), вбудована в табличний редактор Excel з пакету програм Microsoft Office. Microsoft Excel досить популярний і поширений як в навчальних закладах, так і на підприємствах та в лікувальних закладах, тому при використанні Excel в якості середовища розробки відпадає необхідність використання будь-яких додаткових програм, крім Excel. Оскільки програма VBA [45] у вигляді так званого "Макросу" інтегрована в відповідний файл c розширенням XLS ( "таблицю Excel"), для її роботи досить скопіювати цей файл на будь-який жорсткий диск.

Мова Visual Basic є досить простою і в порівнянні з популярними мовами С ++ (Сі-плюс-плюс) і С # (Сі-Шарп) здається примітивною, однак відсутність складності, властиве С ++ і С #, для Visual Basic виявляється перевагою, особливо коли постає питання спільної роботи медичних працівників,що не є програмістами та програмістів без медичної освіти у сфері біомедичних інформаційних технологій. Простота мови Visual Basic і середовища розробки VBA дозволяє лікарям загальної практики, кардіологам і програмістам легше порозумітися, швидко, гнучко і ефективно організувати колективну працю.

Ще однією перевагою VBA, як інструменту розробки програм є те, що в Microsoft Excel вже вбудовані можливості обробки табличних даних і їх графічне представлення у вигляді діаграм і графіків, тому при необхідності візуалізації даних великих таблиць з боку користувача або розробника не потрібно особливих зусиль.

Таким чином, нашим завданням було розробити узагальнену структуру програмного комплексу автоматизованої системи діагностики ДМ (АСД ДМ) і реалізувати певні компоненти, модулі цього програмного комплексу у вигляді макросів VBA для Excel.

Використання нечітких штучних нейронних мереж, [32] в якості математичного апарату цифрової обробки і аналізу даних медичних досліджень, дозволяє лікареві прискорити і спростити побудову діагнозу, проаналізувати і порівняти результати лікування пацієнтів, об'єктивізувати аналіз стану пацієнта шляхом порівняння фаззі-оцінок контрольованих параметрів, спочатку непорівнянних у вихідному (нефаззіфіцированому) поданні. Адаптивність штучних нейронних мереж на основі нечіткої логіки, простота і гнучкість їх розробки і використання в поєднанні з високою надійністю аналізу і обробки даних робить їх ефективним інструментом лікаря-діагноста [45].

Структура АСД ДМ відповідає класичній структурі автоматизованої системи обробки даних і прийняття рішень (рис.4.4.1): вхідні параметри P1, P2 ... PN - результати обстеження, надходять на нормалізуючий фаззіфікатор [32], який виконує попередню обробку цих параметрів шляхом їх приведення до нечіткого виду, так званої фазифікації і нормалізації. Для фазифікації кожного параметра використовується відповідна функція приналежності, яка може бути задана таблично, аналітично – формулою, або графічно. В результаті фазифікації виходить нечітка оцінка даного параметра: значення 0 визначає норму, значення в діапазоні (0..1 / 3] незначну патологію, значення в діапазоні (1 / 3..2 / 3] - помірну патологію, значення в діапазоні (2 /3..1] - значну патологію.

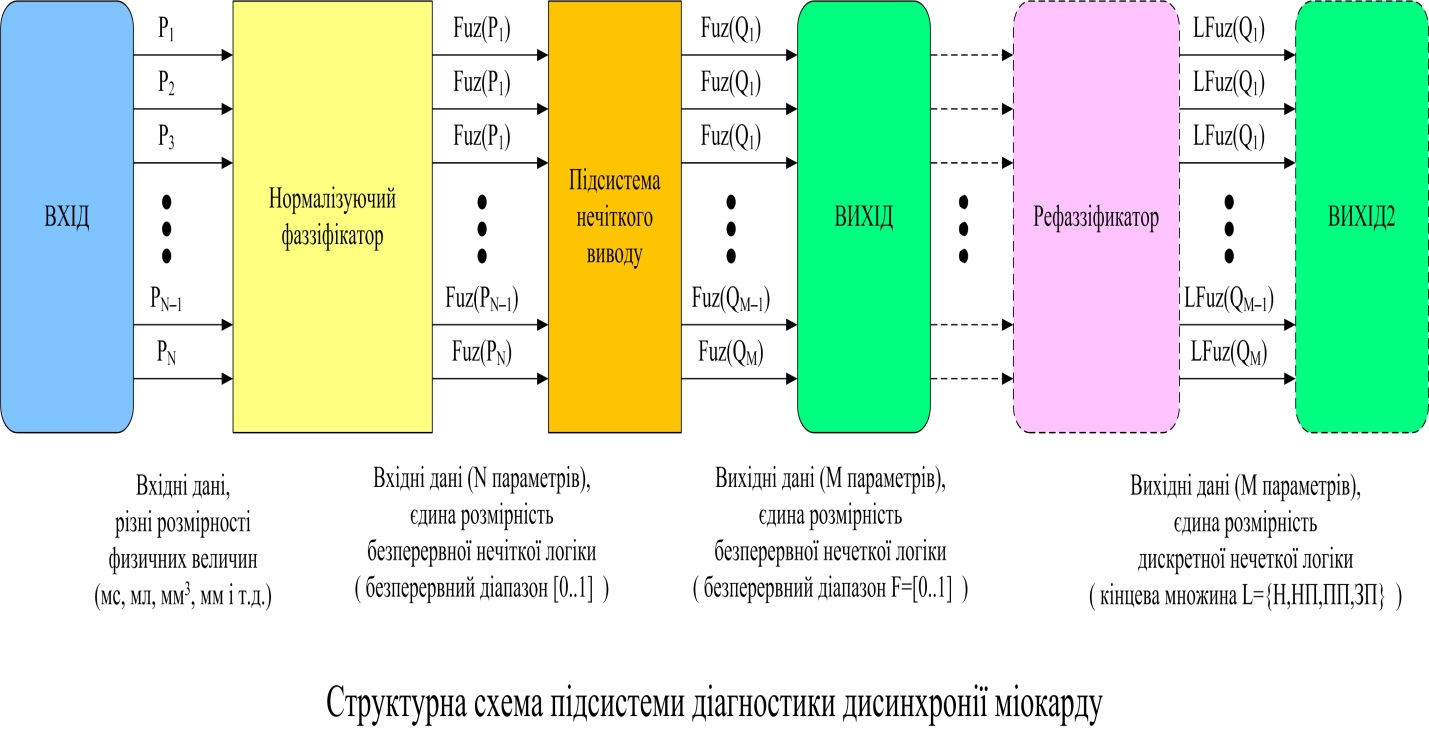
На виході фаззіфікатора формуються нечіткі оцінки вхідних параметрів, причому, на відміну від вхідних параметрів, всі ці нечіткі оцінки можна порівняти між собою, оскільки є безрозмірними величинами з діапазону від 0 до 1.

Підсистема нечіткого виведення на основі нечіткої штучної нейронної мережі формує діагностичні гіпотези (також у вигляді нечітких величин), 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. (рис.4.4.1), у першому випадку отримуємо діагностичні гіпотези в числовому вигляді, кожна гіпотеза представлена числом від 0 до 1 і таке уявлення зручно для подальшої обробки, як ручної, так і автоматизованої, наприклад, для оцінювання динаміки лікування пацієнта або результатів СРТ терапії . У другому випадку отримуємо діагностичні гіпотези, виражені у вигляді лінгвістичних значень "НОРМА", "незначні ПАТОЛОГІЯ",

"ПОМІРНА ПАТОЛОГІЯ" або "ЗНАЧНА ПАТОЛОГІЯ".

Таке уявлення більш наочно, проте менш зручно при необхідності подальшої обробки отриманих гіпотез, тому блок фаззіфікатора і допоміжний вихід системи відзначені пунктиром як необов'язкові.(рис.4.4.1)

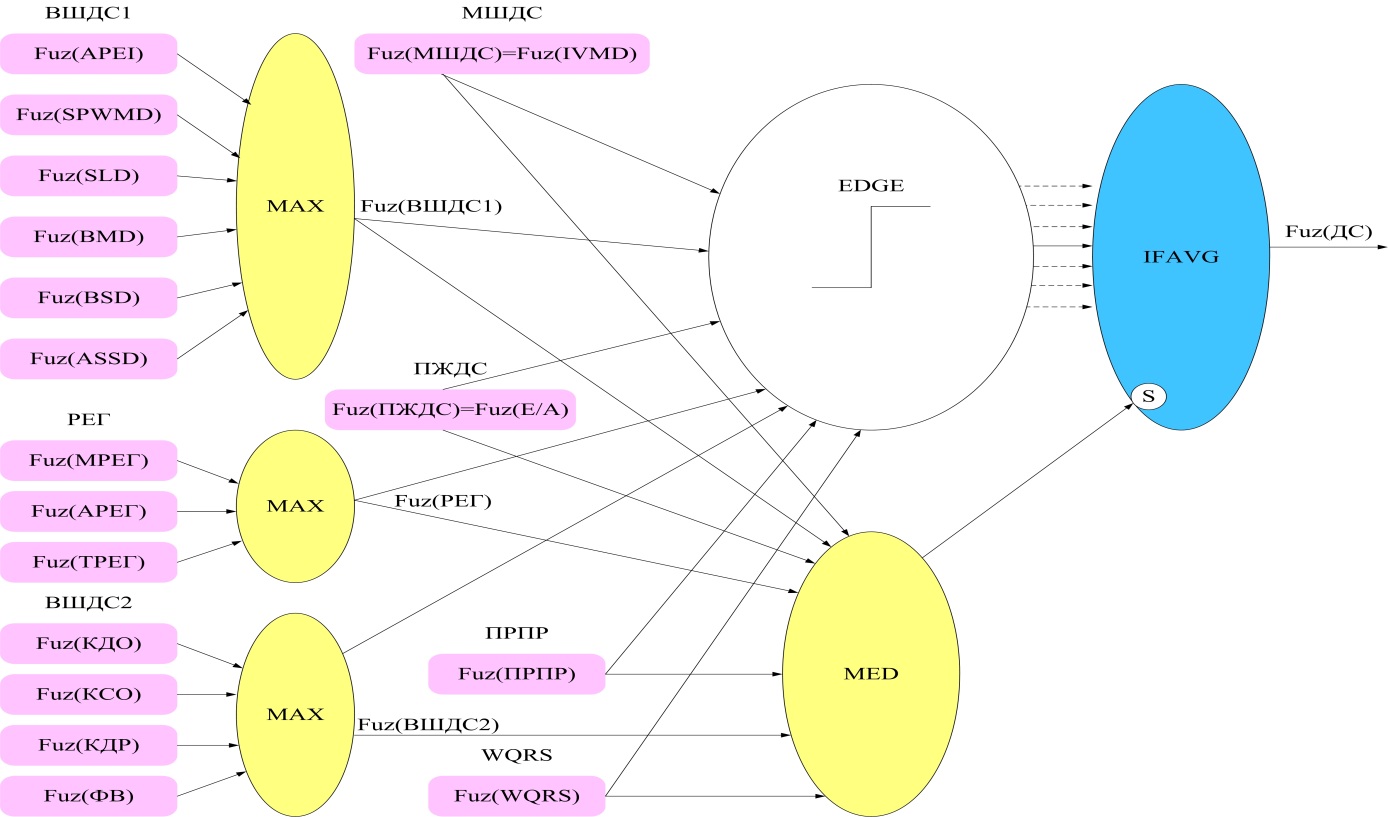
У даній роботі побудована і програмно реалізована найвідповідальніша частина АСД - підсистема нечіткого виведення діагностичної гіпотези. Структура НІНС - сімнадцять вхідних нейронів формують на своїх виходах нечіткі оцінки 17 вхідних параметрів, після чого ці оцінки надходять на вхід проміжних нейронів НІНС, після тимчасової роботи - на входи вихідного нейрона, що формує головну діагностичну гіпотезу у вигляді нечіткої оцінки ДМ. Розглянемо більш докладно функціональне призначення і принципи роботи нейронів НІНС нечіткого виведення.



*Рисунок4.4.1 Структура автоматичної системи діагностики ДМ*

На виході фаззіфікатора формуються нечіткі оцінки вхідних параметрів, причому, на відміну від вхідних параметрів, всі ці нечіткі оцінки можна порівняти між собою, оскільки є безрозмірними величинами з діапазону від 0 до 1.

Нейрони з групи внутрішньошлуночкової диссинхронії серця (ВШДС) - група 1, формують нечіткі оцінки за вхідними параметрами, які представляють різноманітні затримки (APEI, SPWMD та інше). Проміжний нейрон-максимізатор вибирає найбільше з цих 6 значень (максимум) і видає його на свій вхід. Нейрони з групи ВШДС2 -група 2, формують нечіткі оцінки за вхідними параметрами, які характеризують ДМ з точки зору патології насосної функції міокарда: нечіткі оцінки КДО, КСО, КДР і ФВ ЛШ, надходять на входи відповідного проміжного нейрона-максимізатор, а на виході цього нейрона формується максимальне значення. Нейрони з групи РЕГ - група оцінювання регургітації, де формують нечіткі оцінки відповідно мітральної, аортальної і трикуспідального регургітацій, після чого на виході відповідного проміжного нейрона-максимізатор формується відповідне значення максимуму. Чотири одиночних вхідних нейрона формують нечіткі оцінки відповідно: міжшлуночкова диссинхронія серця (МШДС), передсердно-шлуночкова диссинхронія серця (ПШДС); тривалість QRS-комплексу (WQRS) – електрична ДМ, порушень ритму і провідності (НРПР).



*Рисунок 4.4.2 Структура штучної нейронної мережі нечіткого виведення*

Таким чином, виходить 7 нечітких оцінок (4 первинних і 3 вторинних), за якими необхідно сформувати результуючу загальну оцінку.

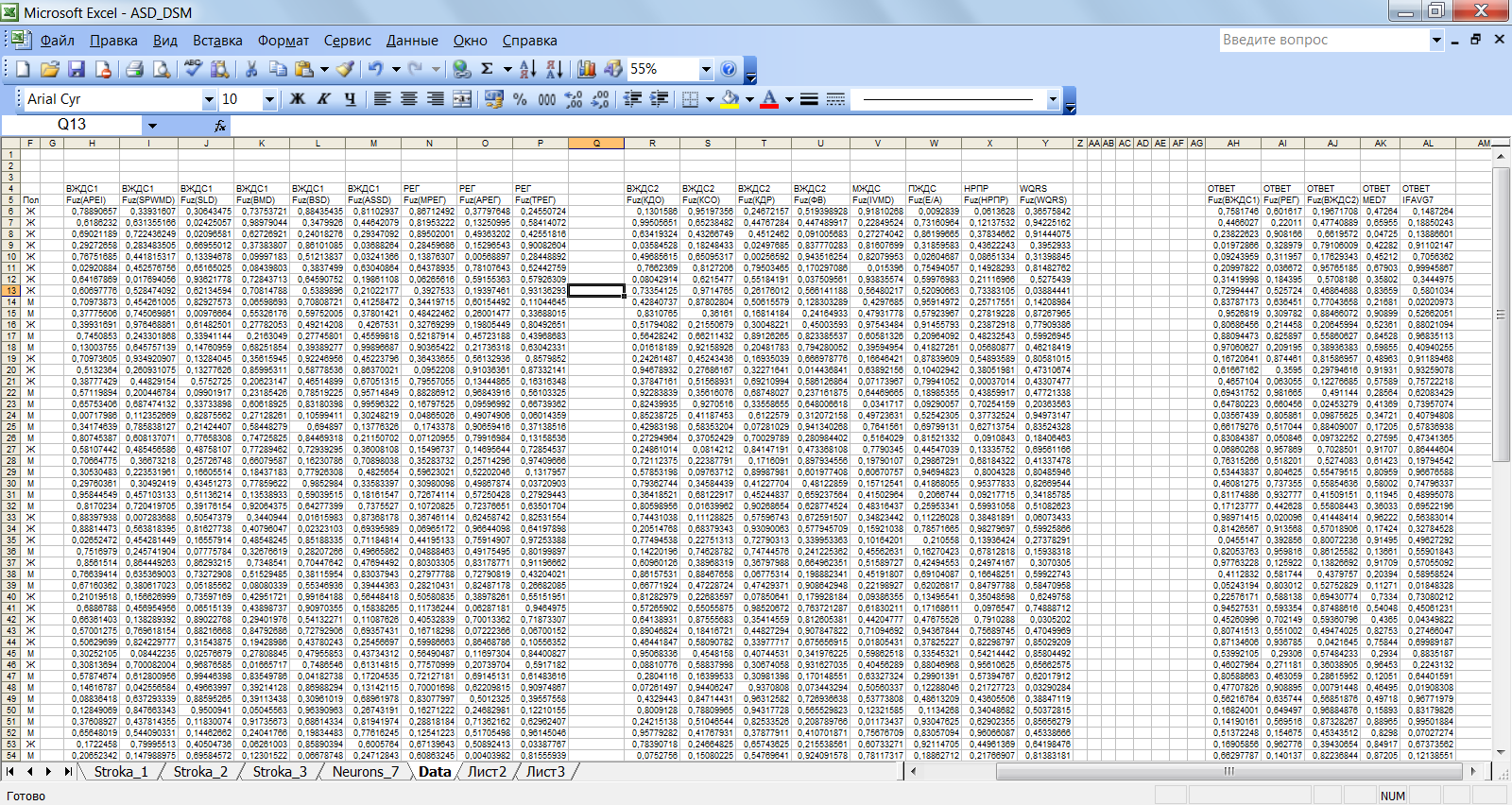
Для того, щоб об'єктивізувати результуючу діагностичну гіпотезу - загальну оцінку ДМ, необхідно, з одного боку, виділити найбільш значимі оцінки патології [37, 42] а з іншого боку, коректно враховувати нечіткі оцінки, близькі до норми, тобто виключити можливість надто «оптимістичної» чи занадто «песимістичної» діагностики.

Для цього використовуються такі проміжні нейрони - медіанний усередник (MED), пороговий фільтр (EDGE) і умовний арифметичний усередник (IFAVG). Відомо, що медіанне усереднення невідчутно до мінімальних і максимальних значень оброблюваних даних, до шумів і викидів, тоді як арифметичне усереднення чуттєве до них, зате дозволяє формувати сигнал з урахуванням всіх оброблюваних даних, без винятку максимальних і мінімальних.

Переваги кожного із способів усереднення використовуємо такий спосіб. Результат медіанного усереднення 7 нечітких оцінок з медіанного усереднювача надходить на опорний - пороговий вхід арифметичного усереднювача. Таким чином, нейрон арифметичного усереднювача враховує тільки ті свої входи, сигнали на яких більше порогового, тобто більше медіани. За даним подмножиних нечітких оцінок обчислюється арифметичне середнє і видається на вихід системи нечіткого виведення як результуюча діагностична гіпотеза. По суті, діагностична гіпотеза, загальна оцінка, є середнім арифметичним тих оцінок, які більше медіани, тобто ґрунтується на найбільш значущих нечітких оцінках, однак з урахуванням всіх оцінок, в тому числі і тих, які нижче порога, оскільки сама медіана обчислюється за всіма оцінками. В результаті діагностична гіпотеза ніколи не буде занадто «оптимістичною»,тому що арифметичне середнє завжди менше максимуму, а також не буде занадто «песимістичною», тому що біля-нормовані значення оцінок знижують значення медіани і результуюча оцінка також буде знижена. Основні формули для розрахунку відповідних нечітких оцінок: оцінка внутрішньошлуночкової ДМ за параметрами групи 1:Fuz (ВШДС1) = Max (Fuz (APEI), Fuz (SPWMD), Fuz (SLD), Fuz (BMD), Fuz (BSD), Fuz (ASSD)).Оцінка внутрішньошлуночкової ДМ 2 за параметрами групи 2:Fuz (ВШДС2) = Max (Fuz (КДО), Fuz (КСВ), Fuz (КДР), Fuz (ФВ)). Оцінка регургітації: Fuz (РЕГ) = MAX (Fuz (МРЕГ), Fuz (Арег), Fuz (Трег)). Оцінка міжшлуночкової ДМ:Fuz (МШДС) = Fuz (IVMD).Оцінка передсердно-шлуночкової ДМ: Fuz (ПШДС) = Fuz (E / A). Оцінку порушень ритму і провідності Fuz (НРПР) і оцінку тривалості QRS-комплексу Fuz (WQRS) для системи нечіткого виведення вважатимемо вхідними параметрами, оскільки такі оцінки є інтегральними, мають самостійне значення і, швидше за все, повинні окремо виводитися модулем електрокардіографічного аналізу, що входить до складу всього комплексу автоматизованої діагностики так само, як система діагностики ДМ. Позначимо безліч M1 вхідних параметрів для розрахунку узагальненої оцінки ДМ:M1 = {Fuz (ВШДС1), Fuz (ВШДС2), Fuz (РЕГ), Fuz (МШДС), Fuz (ПЖДС), Fuz (НРПР), Fuz (WQRS)}. Визначивши опорне значення рівня ДМ (контрольний рівень значущості) як медіану по безлічі M1 EDGE = Med (M1), позначимо через M2 підмножина таких параметрів з безлічі M1, які перевищують контрольний рівень значущості: M2: M1, M2 = {X1, X2 .. XJ}, Xj> EDGE:j = 1.J.

Особливий випадок, теоретично досяжний, проте малоймовірний на практиці, складає безліч M1, що складається з однакових елементів. В такому винятковому випадку вважаємо безліч M2 рівним M1, оскільки жоден з елементів M1 не може перевищувати його медіану, а безліч M2 має бути непустою. Далі висловимо узагальнену оцінку ДМ у вигляді середнього арифметичного безлічі M2: Fuz (DS) = Avg (M2) = (X1 + X2 + ... + XJ-1 + XJ) / J.

Система нечіткого виводу описана макросами VBA, (рис.4.4.3) Для введення даних і для роботи програми потрібно перейти на лист з назвою "Data". Запуск макросів повинен бути попередньо розблоковано - якщо це не так, потрібно розблокувати макроси (викликати меню Excel Сервіс-> Макрос-> Безпека і вибрати рівень безпеки «Середній» або «Низький»). Щоб запустити макроси програми, потрібно викликати меню Excel Сервіс-> Макрос-> Макроси і зі списку вибрати необхідний макрос. На поточний момент є три макросу - AutoAnaliz, ClearAll і GenValues.



*Рисунок4.4.3. Зовнішній вигляд файлу АСД ДМ з макросами*

Макрос ClearAll призначений для очищення всіх осередків поточного листа. Макрос GenValues призначений для автоматичного заповнення осередків тестовими даними і виведення заголовків таблиць (тестові дані генеруються випадковим чином і не уявляють реальні клінічні випадки, вони потрібні для швидкої перевірки працездатності програми в цілому і виведення діаграм). Для ручного введення реальних даних потрібно очистити тестові дані, залишивши заголовки таблиці, після чого можна запускати макрос AutoAnaliz. Макрос AutoAnaliz реалізує роботу системи нечіткого виведення і призначений для нечіткого виведення узагальненої діагностичної гіпотези про ступінь вираженості ДМ, він обчислює узагальнену нечітку оцінку ДМ. При запуску макрос запитує початковий і кінцевий номери рядків Excel, які треба ввести. Наприклад, якщо потрібно проаналізувати стан 10 пацієнтів, потрібно ввести числа 6 і 16, тому що в рядках 1-5 розташовані заголовки таблиці, а самі вхідні дані пацієнтів повинні бути введені з першої по 16-ю рядки. Після завершення роботи макросу в осередку стовпців, зазначених підписами «ВІДПОВІДЬ», будуть занесені результати обчислень проміжних і результуючої нечітких оцінок, а на аркушах з діаграмами оновляться діаграми, що відповідають першим трьом рядкам, в разі потреби можна додати необхідну кількість додаткових діаграм. Узагальнена оцінка ДМ виводиться в стовпець "IFAVG7", опорна медіана - в стовпець "MED7".

Для практичного відпрацювання АСД ДМ використовувалися дані хворих з ХСН ішемічного походження та супутнім ЦД -2 типу.

Для перевірки адекватності використовуваних обчислювальних моделей і методів використовувався незалежне опитування групи з 12 експертів-лікарів кардіологів, терапевтів, що полягає в самостійному виробленні кожним експертом діагностичної гіпотези, оцінки ДМ на підставі даних пацієнтів. Лінгвістичне значення усередненої оцінки одного і того ж пацієнта різними експертами збігається з лінгвістичним значенням, отриманим від АСД ДМ. Загальної розбіжності лінгвістичних значень за всіма пацієнтам (n=106) виявлено не було.

**Висновки.**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 ДМ 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.

Матеріалами розділу опубліковано в матеріалах:

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. 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.
3. 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.
4. 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.
5. 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.
6. 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.
7. 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.

**4.5. Порівняльна оцінка 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 типу**

Підвищений рівень альдостерону має тенденцію сприяти розвитку фіброзу в гіпертрофованих шлуночків серця, зменшує перфузію міокарда [43]. З систематичного огляду клінічних випробувань проведеного Ezekowitz А. та іншими [124], виявлено, що застосовані антагоністи мінералокортикоїдних рецепторів у пацієнтів з ХСН знижують смертність на 20%. Загальновизнано, що ремоделювання серця є основною патогенетичною ознакою дисфункції ЛШ. Кілька клінічних випробувань були проведені для вивчення потенційного впливу даних препаратів на ремоделювання серця у хворих із ХСН, проте, комплексної оцінки цього впливу не достатньо. З огляду на це, існує необхідність продовження досліджень направлених на вивчення особливостей змін структури і функції серця, у хворих з дисфункцією ЛШ.

Згідно рекомендацій Європейського товариства кардіологів антагоністаммінералокортикоїдних рецепторів присвоєно клас доказовості IA як препаратам першої лінії для лікування ХСН ішемічного походження [275]. Але досі широко обговорюється питання застосування даних препаратів для зниження міокардіального фіброзу, ведуться дискусії між тим, якому препарату віддати перевагу, спіронолактону або еплеренону [17, 47, 275].

В результаті проведеного рандомізованого дослідження - RALES (Randomized Aldactone Evaluation Study), де оцінювали ефективність і безпеку спіроналактону у хворих з ХСН III і IV класу за NYHA і фракцією викиду ЛШ ≤35% виявлено, що в групі антагоністів рецепторів альдостерону ризик раптової серцевої смерті і смерті від прогресування ХСН значно нижчий. Також були отримані дані про запобігання ремоделювання ЛШ у даної категорії хворих. З огляду на побічні явища спіронолактону виник інтерес, спрямований на вивчення інших представників групи антагоністів мінералокортикоїдних рецепторів. У дослідженні EPHESUS (Eplerenone Post-acute Myocardial Infarction Heart Failure Efficacy and Survival Study), де вивчали ефективність еплеренону у пацієнтів з ХСН після ІМ, було показано позитивні здібності еплеренону на запобігання ремоделювання міокарда [17, 106, 275].Частота госпіталізацій з серцево-судинних причин була нижче в групі еплеренону, він позитивно впливав на прогноз у пацієнтів з ХСН після ІМ незалежно від виконання черезшкірного коронарного втручання і наявності або відсутності елевації сегмента ST, але була виявлена тяжка гіперкаліємія в порівнянні з групою плацебо. У дослідженні EMPHASIS-HF (Eplerenone in Mild Patients Hospitalization and Survival Study in Heart Failure) показано, що прийом еплеренону у пацієнтів з ХСН II класу по NYHA і фракцією викиду ЛШ ≤35%, зменшує смертність і частоту госпіталізацій,але супроводжується побічними реакціями. Zannad F. [275].У дослідженні Aldo-DHF (Aldosterone Receptor Blockade inDiastolic Heart Failure) [17, 106], за даними ЕхоКГ було показано поліпшення діастолічної функція у групі пацієнтів,що приймали антагоністимінералокортикоїдних рецепторів [106].В результаті дослідження TOPCAT (Treatment Of Preserved Cardiac Function Heart Failure with an Aldosterone anTagonist) були отримані сумнівні дані про можливість застосування антагоністів мінералокортікодних рецепторів у хворих з ХСН зі збереженою ФВ ЛШ[258].Отримані дані представлені недостатньо добре, так як всі дослідження припинялися достроково через розвиток побічного ефекту – гіперкаліємію [275]. Необхідно враховувати і те, що великих рандомізованих досліджень, в яких порівнювали б ефективність спіронолактону і еплеренону, не проводилося і обидва препарати вважаються терапевтично еквівалентними. Також не було розглянуто вплив даних препаратів на ДМ.

Існують дані, що для еплеренону характерний більш безпечний метаболічний профіль, ніж для спіронолактону [258, 275]. У пацієнтів, які отримували спіронолактон, спостерігався більш високий рівень кортизолу і гемоглобіну А1с через 4 міс після початку лікування [15].

Висока ефективність еплеренону при постінфарктному ремоделюванні міокарда ЛШ дозволила припустити, що його застосування також виправдано у пацієнтів з ураженням серця на тлі ЦД 2-го типу. У дослідженні на щурах було виявлено, що еплеренон дозволяє зменшити активність мітохондріального окислення і апоптозу в кардіоміоцитах при ЦД 2-го типу, не впливаючи при цьому на рівень глікемії [106].

Такому разі нами було поставлене завдання 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 типу.

Для виконання поставленої задачі всіпацієнти(n=106) були розподілені на 3 групи. Група 1 (40 осіб – 37,7 %), пацієнти якої не приймали антагоністи мінералокортикоїдних рецепторів. 2-га група (34 – 32,1%) -приймали спіронолактон 50 мг на добу та до 3-ї групи увійшло 32 хворих (30,2%), які приймали еплеренон 50 мг на добу.Отримані результати аналізували враховуючи наявність механічної ДМ в групах.

У 1-й групі 8 осіб (20%) не мали ознак ДМ, у 1-го (2,5%) спостерігали міжшлуночкову ДМ, 20 хворих (50%) мали внутрішньошлуночкову ДМ, 11 осіб ( 27,5%) - комбінований тип ДМ. У 2-й групі 9 пацієнтів (26%) не мали ознак ДМ, у 12 осіб (35%) діагностовано внутрішньошлуночкову ДМ; 13 ( 38%) мали комбінований тип ДМ. У 3-й групі 7 хворих (22%) не мали ознак ДМ, 2 особи (6 %) мали атріовентрикулярну диссинхронію, 16 (50%) - внутрішньошлуночкову ДМ, у 7-ми (22%) відмічався комбінований тип ДМ.(табл.4.5.1)

*Таблиця 4.5.1*

**Дані ЕхоКГ в залежності від прийому антагоністів мінералокортикоїдних рецепторів. (М+m).**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Показники | Група 1  (n=40) | Група 2  (n=34) | Група 3  (n=32) |
| Діаметр Ао,мм | 31,68±0,5 | 33,23±0,6 | 33,15±0,77 |
| ЛП, мм | 40,54±1,01 | 39,0±1,14 | 39,48±0,8 |
| ПП, мм | 37,04±0,96 | 34,76±1,17 | 36,76±1,19 |
| ПШ, мм | 31,68±0,57 | 30,37±0,64 | 29,73±0,72\* |
| КДР, мм | 55,12±1,51 | 54,32±1,76 | 55,88±1,36 |
| КДО, мл | 163,06±8,36 | 157,81±10,12 | 155,4±6,66 |
| КСД, мм | 39,31±1,21 | 40,23±1,98 | 41,65±1,27 |
| КСО, мл | 78,52±5,66 | 81,89±7,66 | 77,77±4,46 |
| ТЗСЛШ, мм | 12,77±0,34 | 12,58±0,37 | 13,43±0,34 |
| ТМШП, мм | 13,47±0,26 | 13,64±0,51 | 13,87±0,5 |
| М міокарда ЛШ, г | 321,87±19,28 | 318,2±4,46 | 315,93±14,13 |
| ФВ,% | 53,16±1,9 | 50,76±2,16 | 50,59±1,46 |
| МО, л/ хв | 7,4±0,55\* | 6,2±0,32 | 6,09±0,35\* |
| P a. pulmonale, мм.рт.ст. | 21,72±1,33 | 24,20±0,71 | 18,77±1,49\*\* |

Примітки: \* - ступінь ймовірності відмінностей у групі 3 в порівнянні з групою 1 (р<0,05);\*\* - ступінь ймовірності відмінностей у групі 3 в порівнянні з групою 2 (р>0,05).

У всіх групах спостерігалось розширення діаметру аорти. У пацієнтів 3 групи діаметр аорти був найбільшим, а в 1-ї -найменшим. Середні показники відкриття Ао КЛ, ЛП, ПП знаходилися в межах нормальних значень у всіх обстежених, також в усіх випадках визначали розширення ПШ. Найбільшим показник збільшення ПШ відмічено у 1-ї групи хворих та найменший - у осіб, що приймали еплеренон (р<0,03). Коливання інших показників, що вивчали у даних хворих, також мали деякі відмінності між групами, але достовірної різниці між показниками не було відмічено.

Визначено зміни в показниках тиску в a.pulmonale, які мали вірогідні відмінності (р<0,004) між пацієнтами 2-ї та 3-ї груп.

У всіх групах спостерігалось зниження піку Е та підвищення піку А, проте вони не перевищували один одного. Час сповільнення раннього діастолічного наповнення DT знижувався у 1-й та 3-й групах, а показник ізоволюмічного розслаблення IVRT був підвищеним. Найбільші його значення були притаманні пацієнтам 3-ї групи. Такі зміни характерні для псевдо нормалізації кровотоку та розвитку рестриктивного типу діастолічної дисфункціїї, що може бути пов’язано з декомпенсацією ХСН у хворих усіх 3-х груп (табл.4.5.2)

*Таблиця 4.5.2*

**Показники діастолічної функції та ДМу хворих з ХСН та ЦД 2-го типу залежно від метода лікування**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Показники | Група 1  (n=40) | Група 2  (n=34) | Група 3  (n=32) |
| Діастолічна функція | | | |
| Е,м/c | 0,58±0,03 | 0,52±0,03 | 0,6±0,03 |
| А, м/c | 0,65±0,03 | 0,7±0,12 | 0,74±0,12 |
| Е/A | 1,5 ±,0,7 | 1,05±0,14 | 1,6±0,7 |

*Продовження таблиці 4.5.2*

**Показники діастолічної функції та ДМ у хворих з ХСН та ЦД 2-го типу залежно від метода лікування**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Показники | Група 1  (n=40) | Група 2  (n=34) | Група 3  (n=32) |
| DT, мс | 192,9±12,8 | 220±11,57 | 194±11,23 |
| IVRT, мс | 91,9±8,87 | 93,6±5,62 | 101,07±5,24 |

Примітки: \* - ступінь ймовірності відмінностей у групі 3 в порівнянні з групою 1 (р<0,05);

\*\* - ступінь ймовірності відмінностей у групі 2 в порівнянні з групою 1 (р>0,05).

Середні показники міжшлуночкової диссинхронії були виражені у всіх пацієнтів, але найбільші реєстрували у осіб 1-й групи. Однак середні значення показників різниці часу передвигнання в аорту та передвигнання в ЛА - IVMD - знаходились в межах нормальних значень. Ці дані можуть свідчити про включення резервних механізмів у некомпенсованих хворих.

Час наповнення ЛШ – LVFT – у хворих 2-ї групи був найбільшим та мав вірогідні (р<0,0001) відмінності з даним показником у 1-ї групи хворих.(табл.4.5.3)

*Таблиця 4.5.3*

**Вплив запропонованих лікувальних заходів на показники механічної ДМ у хворих з ХСН та ЦД 2-го типу**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Показники | Група 1  (n=40) | Група 2  (n=34) | Група 3  (n=32) |
| Міжшлуночкова ДМ | | | |
| APEI, мс | 121,56±7,5 | 121,48±4,09 | 117,57±4,1 |
| LPEP, мс | 121,56±7,5 | 121,48±4,09 | 117,57±4,1 |

*Продовження таблиці 4.5.3*

**Вплив запропонованих лікувальних заходів на показники механічної ДМ у хворих з ХСН та ЦД 2-го типу**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Показники | Група 1  (n=40) | Група 2  (n=34) | Група 3  (n=32) |
| PPEI, мс | 84,29±2,66 | 90,45±3,21 | 91,82±3,33 |
| IVMD, мс | 31,56±2,29 | 29,64±2,65 | 26,82±2,41 |
| Атріовентрикулярна ДМ | | | |
| LVFT, % | 129,7±18,58 | 265,4±65,26 \*\* | 141,1±309\* |
| Внутрішньошлуночкова ДМ | | | |
| SPWMD, мс | 352,79±15,44 | 369,55±12,51 | 344,47±16,39 |
| LWMD, мс | 346,45±15,97 | 366,67±18,15 | 307,23±18,37\* |
| То, мс | 33,35±2,90 | 29,59±2,87 | 26,56±2,66 |
| Ts-I, мс | 59,62±4.56 | 57,83±4,4 | 48,41±4,26 |
| To SD | 23,24±4,61 | 11,85±1,35\*\* | 30,81±5,61 |
| Ts SD | 24,39±2,79 | 24,33±2,34 | 22,83±2,87 |

Примітки: \* - ступінь ймовірності відмінностей у групі 3 в порівнянні з групою 1 (р<0,05); \*\* - ступінь ймовірності відмінностей у групі 2 в порівнянні з групою 1 (р>0,05).

Було встановлено розширення комплексу QRS, яке було більш наявним у осіб 2-ї групи (табл.4.5.4).

*Таблиця 4.5.4*

**Електрична ДМ у комплексі QRS в залежності від наявності механічної ДМ(M+m).**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Показник, що вивчали | Група 1  (n=40) | Група 2  (n=34) | Група 3  (n=32) |
| QRS, мс | 130,46±7,21 | 139,75±8,14 \* | 131,34±7,6 |

Примітки: \* - ступінь вірогідності відмінностей у групі 2 порівняно з показниками групи 1 (р<0,05).

Були зареєстровані зміни в показниках прозапальних цитокінів сироватки крові, які мали вірогідні відмінності між групами хворих (р<0,05). (табл. 4.5.5).

*Таблиця 4.5.5*

**Рівні маркерів запалення в залежності від прийому антагоністів мінералокортикоїдних рецепторіву хворих ХСН та ЦД 2-го типу (M+m)**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Показник | Група 1  (n=40) | Група 2  (n=34) | Група 3  (n=32) |
| ІЛ-1β, пг/мл | 45,12±29,02 | 15,23±4,92 | 6,54±1,04\* |
| ІЛ-10, пг/мл | 30,05±5,11 | 25,87±5,42 | 16,92±3,8\* |
| ФНП-α, пг/мл | 29,69±5,16 | 17,09±3,42\* | 11,37±2,17\*\* |

Примітки:\* ступінь ймовірності відмінностей в групі 2 у порівнянні з групою 1 (р<0,05);

\*\* ступінь ймовірності відмінностей в групі 3 у порівнянні з групою 2 (р<0,05);

Динаміка показників активності фібротичних змін, яку визначали за даними Гал-3, ММП-1 та ОФІК, на тлі проведеної терапії у хворих з ХСН та ЦД 2-го типу дозволила визначити позитивні зсуви по ряду параметрів (табл.4.5.6)

*Таблиця 4.5.6*

**Активність показників фіброзу у хворих на ЦД 2-го типу та ХСН ішемічного генезу залежно від прийому антагоністів мінералокортикоїдних рецепторів(М+ m)**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Показник | Група 1  (n=40) | Група 2  (n=34) | Група 3  (n=32) |
| Гал-3, нг/мл | 6,68±0,64 | 9,03±1,06 | 7,07±0,93 |
| ММП-1, нг/мл | 0,27±0,05 | 0,72±0,36\* | 0,64±0,36 |
| ОФІІК, % | 6,92±0,47 | 7,26±0,46 | 7,55±0,49 |

Примітки: - ступінь ймовірності відмінностей в групі 2 у порівнянні з групою 1 (р<0,05);

Середні значення загального холестерину знаходились в межах нормальних показників у всіх трьох групах. Найменший показник у 3-й групі,де обстежувані приймали еплеренон (4,92±0,28) ммоль/л та у хворих 2-ї та 1-ї груп дорівнював 5,63±0,33 ммоль/л та. 5,42±0,22 ммоль/л відповідно.

Інші біохімічні показники, що визначали при первинній курації хворих з ХСН та ЦД 2-го типу надані в таблиці 4.5.7.

*Таблиця 4.5.7*

**Біохімічні показники крові залежно від прийому антагоністів мінералокортикоїдних рецепторів (М+m)**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Показник | Група 1  (n=40) | Група 2  (n=34) | Група 3  (n=32) |
| Трігліцеріди, ммоль/л | 1,87±0,17 | 1,83±0,17 | 1,77±0,16 |

*Продовження таблиці 4.5.7*

**Біохімічні показники крові залежно від прийому антагоністів мінералокортикоїдних рецепторів (М+m)**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Показник | Група 1  (n=40) | Група 2  (n=34) | Група 3  (n=32) |
| HbA1C, % | 6,45±0,33 | 6,58±0,37 | 6,47±0,28 |
| Сечовина, ммоль/л | 8,94±1,5 | 8,05±0,74 | 7,78±0,59 |
| Креатинін, мкмоль/л | 146,58±25,33 | 120,51±16,89 | 104,33±5,64 |
| Загальний білок, г/л | 74,95±1,63 | 73,11±1,66 | 74,37±1,16 |
| Загальний білірубін, мкмоль/л | 17,27±1,86 | 16,8±1,82 | 13,46±1,41 |
| АСТ, Од/л | 27,82±2,06 | 33,93±3,62 | 26,03±2,41\*\* |
| АЛТ,Од/л | 28,85±2,07 | 38,60±6,88 | 31,76±3,82 |
| ЛПВЩ, ммоль/л | 1,09±0,07 | 1,21±0,05 | 1,4±0,05 |
| ЛПНЩ, ммоль/л | 3,63±0,2 | 3,53±0,28 | 2,85±0,23\* |
| ЛПДНЩ, ммоль/л | 0,74±0,09 | 0,69±0,1 | 0,81±0,11 |
| К.атерогенезу, ОД. | 4,24±0,37 | 3,73±0,28 | 3,5±0,23 |
| Глюкоза, ммоль/л | 6,37±0,38 | 6,54±0,41 | 6,65±0,45 |

Примітки: \*- ступінь ймовірності відмінностей в групі 3 у порівнянні з групою 1 (р<0,05);\*\*- ступінь ймовірності відмінностей в групі 3 у порівнянні з групою 2 (р<0,05); \*\*ступінь ймовірності відмінностей ЛПНЩ в групі 3 у порівнянні з групою 1 (р<0,01).

**Висновки.** У хворих на ХСН ішемічного генезу зі збереженою ФВ ЛШ та супутнім ЦД 2-го типу при прийомі антагоністів мінералокортикоїдних рецепторів відбувається зменшення проявів 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 обміню

Матеріали даного розділу дисертаційної роботи надані в наступних виданнях:

1. 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.

**4.6.Розробка методів оптимізації лікування хворих з хронічною серцевою недостатністю ішемічного генезу в поєднанні з цукровим діабетом 2-го типу на підставі корекції диссинхронії міокарда.**

Диссинхронія міокарда сприяє прогресуванню ХСН на тлі ЦД 2-го типу. На сьогоднішній час єдиним достовірним методом корекції ДМ є ресинхронізуюча терапія, але медикаментозні методи корекції розроблені не достатньо. Відомо, що на тлі ЦД 2-го типу розвивається діабетична кардіоміопатії, формування якої пов’язують з надмірним відкладанням колагену, що, у свою чергу, являє собою субстрат для розвитку шлуночкових аритмій.

Антагоністи мінералокортикоїдних рецепторів впливають на ЕЦМ. Співвідношення внутрішньосерцевого і сироваткового альдостерону корелює з рівнем N-кінцевого фрагмента проколлагена III - біохімічного маркера міокардіального фіброзу. Припускають, що альдостерон може функціонувати як стимулятор фіброзу серцевого м'яза. При прийомі спіронолактону зменшується внутрішньосерцева екскреція альдостерону, та знижується активність процесів фіброзування [258, 275]. Прийом антагоністів мінералокортикоїдних рецепторів, достовірно пригнічує гіперсінтез N-кінцевого фрагмента проколлагена III [275] та запобігає ремоделюванню серця поісля ІМ, у пацієнтів, що приймають інгібітори ангіотензин-перетворюючого ферменту.

В даному розділі поставлена задача розробити методи оптимізації лікування хворих з ХСН ішемічного генезу в поєднанні з ЦД 2-го типу на підставі корекції ДМ

Було обстежено 10 пацієнтів з ЦД 2-го типу та ХСН ішемічного походження. Через 1 місяць після призначеної терапії еплеренон у дозі 50 мг на добу проводили повторне обстеження, де визначали гемодинамічні показники за допомогою ЕхоКГ,електрофізіологічну активність серця, показники ДМ, біохімічні показники маркерів запалення та фіброзу, ліпідний спектр, глюкозу крові, АСТ, АЛТ, креатинін та сечовину. (табл..4.6.1)

*Таблиця 4.6.1*

**Порівняльна характеристика показників гемодинаміки у хворих з поєднаним перебігом ХСН та ЦД 2 типу**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Показники | До лікування | Після лікування |
| Діаметр Ао,мм | 32,45±4,09 | 35,77±4,08 |
| Відкриття Ао КЛ | 17,83±2,78 | 16,54±2,57 |
| ЛП, мм | 39,07±6 | 42,5±6,73 |
| ПП, мм | 35,61±6,95 | 40,3±5,96 |
| ПШ, мм | 30,32±4,03 | 30,53±5,48 |
| КДР, мм | 112,085±15,6 | 55,07±11,19\* |

*Продовження таблиці 4.6.1*

**Порівняльна характеристика показників гемодинаміки у хворих з поєднаним перебігом ХСН та ЦД 2 типу**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Показники | До лікування | Після лікування |
| КДО, мл | 158,11±52,39 | 150,7±41,47 |
| КСР, мм | 41,05±8,95 | 44,17±9,39 |
| КСО, мл | 77,77±35,58 | 80,69±28,23 |
| ТЗСЛШ, мм | 12,61±2,16 | 11,61±2,18 |
| ТМШП, мм | 13,28±2,59 | 12,38±3,68 |
| М міокарда ЛШ, г | 311,26±122,48 | 242,98±121,99\* |
| ФВ,% | 49,74±12,53 | 52,49±8,74 |
| ФУ,% | 25,65±12,71 | 22,68±31,95 |
| УО, мл | 80,34±27,23 | 71,2±21,6\* |

Примітки: \* - ступінь ймовірності відмінностей у групі 2 у порівнянні з групою без 1 (р<0,05).

На тлі проведеної терапії було відзначено зменшення середнього показника КДР і КДО та помірне збільшення показників кінцевого систолічного розмір(рис.4.6.1).

*Рис.4.6.1 Порівняльна характеристика показників гемодинаміки у хворих ХСН та ЦД 2-го типу*

Перед початком терапії відбувалось зниження показників ТЗСЛШ та ТМШП та наприкінці лікування вірогідної різниці з вихідними даними не було визначено. В той же час реєстрували зниженнямаси міокарда лівого шлуночка (рис.4.6.2).

*Рис.4.6.2 Порівняльна характеристика гемодинамічних показників в динаміки лікування у осіб з ХСН та ЦД 2-го типу*

Динаміка діастолічної функції по ряду показників у пацієнтів з ХСН та ЦД була позитивною (табл..4.6.2).

*Таблиця 4.6.2*

**Динаміка змін діастолічної функції та ДМ (М+m).**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Показники | До лікування | Після лікування |
| Діастолічна функція | | |
| Е,м/c | 0,57±0,2 | 0,52±0,19 |
| А, м/c | 0,63±0,4 | 0,6±0,23 |
| Е/A | 1,2±1,02 | 1,34±1,36 |
| DT, мс | 212,73±72,85 | 134±84\* |
| IVRT, мс | 93,49±27,57 | 107,27±35,52\* |

*Примітки: \* - ступінь ймовірності відмінностей у групі 2 в порівнянні з групою 1 (р<0,05);*

Значних змін серед показників Е, А та Е/А не відмічено. Після лікування спостерігалось зниження показника DT та тенденція збоку IVRT (табл..4.6.3).

*Таблиця4.6.3*

**Динаміка змін показників діастолічної функції та ДМ (М+m).**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Показники | До лікування | Після лікування |
| Міжшлуночкова ДМ | | |
| APEI, мс | 119,04±24,34 | 112±25,6 |
| LPEP, мс | 118,82±24,53 | 112±25,6 |
| PPEI, мс | 89,09±18,09 | 87,08±16,07 |
| IVMD, мс | 29,08±15,03 | 31±16,42 |
| Атріовентрикулярна ДМ | | |
| LVFT, % | 93,30±46,2 | 95,5±42,5 |
| Внутрішньошлуночкова ДМ | | |
| SPWMD, мс | 355,64±89,29 | 350,5±123,2 |
| LWMD, мс | 330±116,4 | 330,6±77,46 |
| То, мс | 30,35±16,76 | 35,83±16,55\* |
| Ts-I, мс | 59,68±27,91 | 63±25 |
| To SD | 13,79±5,4 | 19±5,7\* |
| Ts SD | 25,96±12,75 | 25,7± 10,3 |

Примітки: \* - ступінь ймовірності відмінностей у групі 2 в порівнянні з групою 1 (р<0,05);

Також відбувалось зниження показників внутрішньошлуночкової диссинхронії, так 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 значне скорочення комплексу QRS ( 129,87±48,65)мс.Позитивний результат лікування було підтверджено зниженням активністі маркерів фіброзу, а, саме, об’ємної фракції інтерстиціального колагену. В той же час активність Гал-3 та ММП-1 не змінювалась (табл.4.6.4).

*Таблиця 4.6.4*

**Порівняльна характеристика активності маркерів фіброзу у хворих на ЦД 2-го типу та ХСН ішемічного генезу (М+ m)**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Показник | До лікування | Після лікування |
| Гал-3, нг/мл | 7,63±4,77 | 7,61±4,8 |
| ММП-1, нг/мл | 0,54±1,62 | 0,55±1,63 |
| ОФІІК, % | 9,2± 3,06 | 7,3± 2,4 |

Примітки: - ступінь ймовірності відмінностей в групі 2 у порівнянні з групою 1 (р<0,05).

Зміна в біохімічних показниках також була визначена тільки по окремих складових ліпідного обміну (табл.4.6.5).

*Таблиця 4.6.5*

**Порівняльна характеристика біохімічних показників крові зважаючи на призначену терапію (М+m**).

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Показник | До лікування | Після лікування |
| Загальний холестерин, ммоль/л | 5,45±1,48 | 4,35±1,39 |
| Трігліцеріди, ммоль/л | 1,87±0,95 | 1,28±0,93 |
| HbA1C, % | 6,44±1,91 | 5,09±1,82 |
| Сечовина, ммоль/л | 7,67±3,59 | 7,68±3,61 |
| Креатинін, мкмоль/л | 113±60,7 | 113,33±61,05 |
| Загальний білок,г/л | 73,7±7,09 | 73,81±7,11 |
| Загальний білірубін, мкмоль/л | 16,11±8,38 | 16,19±8,44 |

*Таблиця 4.6.5*

**Порівняльна характеристика біохімічних показників крові зважаючи на призначену терапію (М+m**).

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Показник | До лікування | Після лікування |
| АСТ, Од/л | 30,26±15,07 | 30,24±15,13 |
| АЛТ,Од/л | 33,23±25,04 | 31,2±23,2 |
| ЛПВЩ, ммоль/л | 1,18±0,38 | 1,05±0,35 |
| ЛПНЩ, ммоль/л | 3,27±1,29 | 1,25±1,3 |
| ЛПДНЩ, ммоль/л | 0,73±0,48 | 0,74±0,48 |
| К.атерогенезу, ОД. | 3,63±0,85 | 2,3± 0,81 |
| Глюкоза, ммоль/л | 6,46±2,19 | 6,41±2,16 |

Примітки: \*- ступінь ймовірності відмінностей в групі 2 у порівнянні з групою 1 (р<0,05);

**Висновки.** 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.

Результати дослідження, представлені в розділі, опубліковано в працях:

1. 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.
2. 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.

**ПЕРЕЛІК 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.

**АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ**

Серцево - судинні захворювання у осіб з ЦД 2-го типу становлять більш ніж 50% серед загальної смертності населення працездатного віку [1, 3, 4, 275].Наявність ЦД 2-го типу підвищує ймовірність розвитку ХСН у пацієнтів без структурних захворювань серця та сприяє прогресуванню вже існуючої ХСН ішемічного походження [7,9Б 257]. Гіперглікемія індукує метаболічні порушення, які викликають окисне пошкодження і дерегулювання цитокінів, зміну сигнальних рецепторів, як результат клітинне ушкодження та порушення міжклітинного зчеплення у подальшому апоптоз клітин міокарда, що активує відкладення колагену і ремоделювання ЕЦМ [16, 18, 23, 232, 269 ]. Збільшується позаклітинний колаген 1-го типу, змінюються Т-канальці, зменшується вміст F-актину в межах міоцитів, з’являються мітохондріальні зміни, що постачають необхідну для синхронного скорочення енергію. Інтерстиціальний фіброз є проміжним маркером важкості захворювання, він передує необоротнім замінам фіброзування, [269] та є оборотним при специфічній терапії, тому викликає клінічний інтерес в оцінці ефективності медикаментозної терапії у пацієнтів з ХСН та супутнім ЦД 2-го типу. Підвищена кількість фіброзної тканини може бути виявлена на ранніх періодах міокардіальних змін.[133]Кардіальний фіброз і пошкодження міокарда виявляються з плином часу за допомогою сироваткових біомаркерів. [32, 35, 39, 274,275] При надмірному зростанні рівня колагену запускаються процеси деградації, серед яких головну роль займає активація ММП, ферментів, що в першу чергу впливають на структурні білки ЕЦМ та діють на рівень колагена в міокарді.[84] Однак, отримані результати досліджень ставлять під сумнів те, що ММП можуть діяти тільки на деградацію колагену і зменшувати накопичення колагену [70, 220, 221]. Не дивлячись на вже відомі механізми активації та дегенерації механізмів колагену до сих пір не існує єдиного унікального маркера міокардіального фіброзу. [217] Виявлення нових біомаркерів субклінічного пошкодження дозволяє поліпшити оцінку ризику серцево-судинних ускладнень.[236] В останні кілька років, Гал-3 розглядають, як біомаркер некрозу, запалення та фіброзу [6]. Визначення збільшення рівня циркулюючого Гал-3 запропоновано, щоб виділити маркер активного ремоделювання міокарда і прогнозувати несприятливі наслідки. Хоча роль Гал-3 в патогенезі кардіальної патології документально підтверджена низкою досліджень, але роль біомаркера в прогнозуванні ХСН та супутнім ЦД 2-го типу з наявністю ДМ, вивчена недостатньо і залишається актуальною для подальшого розгляду [6, 14, 24]. Припускають, що фармакологічна протидія цього лектину може бути успішним для лікування ХСН у пацієнтів на ЦД 2-го типу.

Структурні зміни ЕЦМ, є одним з відомих факторів, що сприяють прогресуванню скорочувальної дисфункції при ЦД 2-го типу [153] та розвитку ДМ. При тривалому перерозподілі механічного навантаження в стінці шлуночка розвивається асиметрична гіпертрофія. [197, 254] Не дивлячись на вже відомі особливості ДМ, [63] досі немає чіткого алгоритму її визначення та чітких рекомендацій виявлення даної патології в рутинній клінічній практиці [81,163]. Дискординоване та диссинхронне скорочення збільшує потребу кисню в міокарді, при одночасному зменшенні часу діастолічної перфузії та призводить до зниження коронарного перфузійного резерву підвищуючи чутливість до ішемії та гібернації міокарда. ДМ призводить до ремоделювання міокарда. Наслідки таких змін залишаються до кінця не вивченими та потребують подальшого розгляду.[253, 254, 255] СРТ використовується, як головний метод корекції ДМ та лікування хворих з ХСН ішемічного походження, проте великий відсоток хворих не відповідає на даний метод лікування, що підкреслює актуальність оптимізації діагностики для пошуку респондерів на СРТ та лікування хворих з ХСН ішемічного походження та ЦД 2-го типу з проявами ДМ шляхом застосування медикаментозної терапії.

Враховуючи представлені дані літератури та відсутність клінічних досліджень, які б їх підтверджували або спростовували, метою нашого дисертаційного дослідження стала оптимізація лікування хворих хронічною серцевою недостатністю ішемічного походження в поєднанні з цукровим діабетом 2-го типу на підставі вивчення маркерів фіброзу галектина 3, матриксної металлопротеїнази 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 типу.
6. Розробити методи оптимізації лікування хворих з ХСН ішемічного генезу в поєднанні з ЦД 2-го типу на підставі корекції ДМ.

Відповідно до мети та задач дослідження проведено комплексне обстеження 106 хворих з поєднаним перебігом ХСН ішемічного походження та ЦД 2-го типу. Прояви ХСН відповідали І–IV функціональним класам 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>120 мс., 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 року, 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 на апараті 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, час передвигнання до аорти та легеневої артерії, інтервентрикулярну механічну затримку (IVМD), час наповнення лівого шлуночка, час реєстрації хвиль Е і А, час вигнання з лівого шлуночка, час ізоволюмічного розслаблення ЛШ , час уповільнення потоку раннього наповнення шлуночків, час від початку комплексу QRS до початку пікової систолічної швидкості, час до піку систолічної швидкості, середньоквадратичне відхилення часу до піку систолічної швидкості ЛШ.

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 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).

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». 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) іФНП-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 тарівнем 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 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 ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ**

1. Асоціація кардіологів України, Всеукраїнська асоціація фахівців з ехокардіографії. Рекомендації робочої групи з функціональної діагностики (2013) [Електронний ресурс].– Режим доступу: http://www.webcardio.org/Data/Sites/1/lecture/rekomendacii-colichestva.pdf
2. Барна О. М. Сучасні рекомендації щодо профілактики серцево-судинних ускладнень у пацієнтів з цукровим діабетом [Текст] / О. М Барна, Н. Ю. Гержан, П. І. Погойда // Мистецтво лікування. – 2011. –N 9. – С. 27-30.
3. Беловол А. Н. Патогенетические аспекты развития хронической сердечной недостаточности в зависимости от пола и возраста. Что мы знаем об этом сегодня? /А. Н. Беловол, Л. Р.Бобронникова, И. А. Ильченко // Украинский терапевт. –. 2014. – № 3/4. – С. 7–15.
4. Березин А.Е. Биологические маркеры в оценке риска наступления неблагоприятных клинических исходов у пациентов с хронической сердечной недостаточностью ишемического генеза. / А.Е. Березин, А.А. Кремзер // Український кардіологічний журнал.– 2014. – №5. – С. 88-96.
5. Бокерия Л.А. Методика применения и оценка эффективности использования эхокардиографии в диагностике диссинхронии до и после имплантации устройств ресинхронизации сердца]/ Л.А.Бокерия, Л.О.Бокерия, О.Н.Кислицина. //Анналы аритмологии. – 2010. – №3 – С. 31-42.
6. Болотских А.В. Инсулинорезистентность и уровень галектина-3 у пациентов с сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией без сахарного диабета 2 типа / Болотских А.В. // Кардиология Узбекистана. – 2014. - Вып. 1-2. – С. 170.
7. Власенко М. А. Особенности влияния диссинхронии на ремоделироание миокарда у больных с хронической сердечной недостаточностью в сочетании с сахарным диабетом второго типа. / М.А. Власенко, Ю.В. Родионова // Клиническая медицина –2013. – №11. – С. 44-47.
8. Воронков Л.Г., Горовенко Н.Г., Ільницька М.Р.. Поліморфізм T–786-C гена ендотеліальної NO-синтази в пацієнтів з хронічною серцевою недостатністю залежно від наявності інсулінорезистентності. / Л. Г. Воронков, Н. Г. Горовенко, М. Р. Ільницька //.Український кардіологічний журнал. – 2015. – № 1. -С. 69-74.
9. Воронков Л. Г., Амосова К. М., Дзяк Г. В. Рекомендації Асоціації кардіологів України з діагностики та лікування хронічної серцевої недостатності. / Л. Г.Воронков, К. М. Амосова, Г. В. Дзяк // Серцева недостатність та коморбідні стани – Київ. –2017 – №1 – дод. 1. 66 с.
10. Воронков Л.Г. Рекомендації з діагностики та лікування хро- нічної серцевої недостатності / Л.Г. Воронков, К.М. Амосова, А.Е. Багрій et al. // Серцева недостатність. – 2012. – №3. – C. 60–96.
11. Воронков Л.Г. Рекомендації з діагностики та лікування хронічної серцевої недостатності / Л.Г. Воронков, К.М. Амосова, А.Е. Багрій et al. // Серцева недостатність. – 2012. – №3. – C. 60–96.
12. Гельсінська декларація Всесвітньої медичної асоціації "Етичні принципи медичних досліджень за участю людини у якості об'єкта дослідження" від 01.06.1964 р. із змінами від 10.2008 р. [Електронний ресурс]. – Режим доступу : http://zakon2.rada.gov.ua/laws/show/990\_005.
13. Гончарь А. В. Сердечно-сосудистое ремоделирование и диастолическая дисфункция у больных гипертонической болезнью с ожирением. / Гончарь А. В. // Український кардіологічний журнал. – 2013. – № 4 – С. 91–92.
14. Дагхар С. Прогностическое значение уровня галектина-3 у больных гипертрофической кардиомиопатией. / Дагхар С. // Медицина неотложных состояний – 2017. – № 1 (80). – С. 151-158.
15. Дмитриева Н.В. Полипараметрическая диагностика в медико-биологических исследованиях / Дмитриева Н.В. // Программные продукты и системы – Тверь, МНИИПУ – 2002. - №3. – С. 32-34.
16. Жарінова В.Ю. Діагностичні та прогностичні можливості кардіотропних аутоантитіл у пацієнтів похилого віку з ішемічною хворобою серця з різною скоротливою здатністю міокарда / В.Ю. Жарінова, В.О. Табакович-Вацеба, І.О. Сенько // Український кардіологічний журнал – 2015. – №4 – С. 81-86.
17. Карпов Ю. А. Эплеренон: улучшение прогнозау больных с хроническойсердечной недостаточностьюишемической этиологии / Ю.А. Карпов // Хроническая сердечная недостаточность. – 2014 – С. 28-36.
18. Коваленко В. М. Оптимізація діагностики серцевої недостатності зі збереженою фракцією викиду лівого шлуночкау хворих на гіпертонічну хворобу шляхомвикористання спекл-трекінг ехокардіографії / В. М. Коваленко, О. Г. Несукай, Є. Ю. Тітов, Н. та ін. // Український кардіологічний журнал. – 2015. - №5. – С. 43-49.
19. Коваленко В.М. Серцево-судинні хвороби: медико-соціальне зна- чення та стратегія розвитку кардіології в Україні / В.М. Коваленко, А.П. Дорогой // Український кардіологічний журнал. – 2016. –Додаток 3. – C. 5–14.
20. Конвенція про захист прав та гідності людини у зв'язку з використанням досягнень біології та медицини (Конвенція про права людини та біомедицину) (ETS-164) від 04.04.1997 р. із змінами від 25.01.2005 р. [Електронний ресурс]. – Режим доступу : http://aau.edu.ua/static/lll/texts/medlaw/Konvenc%D1%96ya-pro-prava-lyudyny-ta-b%D1%96omedycynu.pdf.
21. Королева Е. В. Диастолическая дисфункция и ремоделирование левого желудочка у больных сахарным диабетом II типа с коморбидными ожирением и артериальной гипертензией / Е. В. Королева, А. Е. Кратнов, Е. В. Тимганова // Вестн. современ. клин. медицины. – 2014. – Т. 7, вып. 3. – С. 232-238.
22. Кравчун П. П. Гендерні та вікові особливості ремоделювання серця у хворих з постінфарктним кардіосклерозом, цукровим діабетом 2 типу та ожирінням. /Кравчун П. П. // Міжнародний ендокринологічний журнал. – 2015. – № 2(66).– С. 20–25.
23. Кравчун П. П., Габисония Т. Н., Кадыкова О. И. Новые маркеры прогрессирования хронической сердечной недостаточности у больных с постинфарктным кардиосклерозом, сахарным диабетом 2 типа и ожирением. /П. П. Кравчун, Т. Н. Габисония, О. И. Кадыкова // Georgian Medical News. – 2015. – № 1 (238). – С. 60–64.
24. Кушнір Ю.С.Рівень галектину-3 у хворих на ХСН зі збереженою фракцією викиду./ Ю.С. Кушнір, О.В. Курята, Д.Л. Чвора. // Український кардіологічний журнал. – 2016. –Дод. 3. – С. 194-195.
25. Маньковский Б. Н. Сахарный диабет 2 типа и сердечно-сосудистые осложнения: как снизить риск и не навредить пациенту? / Маньковский Б. Н. // Діабет. Ожиріння. Метаболічний синдром. – 2016. – № 1. – C. 39-51.
26. Насер А. А. Информационно-аналитическое сопровождение и информационное моделирование процессов принятия решений в различных подсистемах ВУЗа / А. А. Насер // Современные научные исследования и инновации. – 2011. – № 8 [Электронный ресурс]. Режим доступу: http://web.snauka.ru/issues/2011/12/5592 (дата обращения: 29.09.2017).
27. ПоничН.В. Оцінювання предикторів поліпшення систолічної функції лівого шлуночка в пацієнтів з критичним аортальним стенозом після протезування аортального клапана. / Н.В. Понич, О.Й. Жарінов, О.А. Єпанчінцева, Б.М. Тодуров //Cardiac Surgary and Inventional Cardiology. – 2016. - №1.
28. Протокол надання медичної допомоги хворим на неускладнений цукровий діабет, затверджений наказом МОЗ України № 1118 від 21.12.2012 р. [Електронний ресурс].– Режим доступу: http://www.moz.gov.ua/docfiles/dod1118\_2\_2012.pdf.
29. Радченко Е.М.Особенности течения и лечения ишемической болезни сердца у больных с нарушениями метаболизма глюкозы и сахарным диабетом / Е.М.Радченко, О.Я Королюк // Международный эндокринологический журнал. – 2015.– № 6 (70). – С. 11-16 .
30. Рутковская Д. Нейронные сети, генетические алгоритмы и нечеткие системы [Teкст]: учеб / Д. Рутковская, М. Пилиньский, Л. Рутковский – М.: Горячая Линия-Телеком. – 2013. – 384 с.
31. Серцева недостатність та коморбідні стани. Спеціальний випуск. Рекомендації Асоциації кардіологів України з діагностики та лікування хронічної серцевої недостатності. Український науково-практичний журнал для лікарів з проблем ХСН. – 2017.- 67 с.
32. Сиволап В.Д. Маркери фіброзу міокарда та функція нирок у хворих на хронічну серцеву недостатність ішемічного генезу з фібриляцією передсердь. / В.Д. Сиволап, Д.А.Лашкул // Український медичний часопис. – №3 (107). – V/VI 2015. – с. 77-79.
33. Сіренко Ю. М. Досвід лікування Ноліпрелом пацієнтів з артеріальною гіпертензією та цукровим діабетом 2-го типу в Україні (огляд досліджень) / Ю. М. Сіренко, О. Л. Рековець // Артеріальна гіпертензія. – 2016. – № 4. – С. 27-34.
34. Соколова Л.К. Контроль глікемії та кардіоваскулярний ризик у хворих на цукровий діабет 2 типу: нові перспективи чи колишні сумніви? / Соколова Л.К. // Здоровя України № 10 (407). – Травень 2017 р. – С.46-47.
35. Сычёв О.С. Итоги 2013 года мировой и отечественной кардиологии / О.С.Сычёв // Здоров´я України. – 2014. – С.16.
36. Уніфікований клінічний протокол первинної та вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги. Цукровий діабет 2 типу [Електронний ресурс]: затв. Наказ М-ва охорони здоров'я від 21.12.2012 р. №1118. – [Б.м.], 2012. – Режим доступу : http://www.moz.gov.ua/docfiles/dod1118\_2\_2012.pdf.
37. Уокенбах, Дж. “Excel 2013: профессиональное программирование на VBA” [Teкст]:учеб, пособие / Дж.Уокенбах // –М.: «ДИАЛЕКТИКА». – 2014. – 960 с.
38. Халафян А. А. Современные статистические методы медицинских исследований / А. А. Халафян. // – Изд. 2-e. – М. : Изд-во ЛКИ, 2013. – 320 с.
39. Целуйко В.И., Дагхар С. Уровень галектина-3 и по- казатели холтеровского мониторирования электрокардио граммы у больных гипертрофической кардиомиопатией / В.И. Целуйко, С. Дагхар // Український кардіологічний журнал. — 2016. — № 4. — С. 80-86.
40. Целуйко В.Й.Динамика изменения уровня галектина-3 у больных с хронической сердечной недостаточностью при шестимесячном наблюдении / В.Й. Целуйко, Н. В. Матвийчук, К. Ю. Киношенко // Международный медицинский журнал. –2013. – № 2 – С. 35-39.
41. Цукровий діабет, предіабет і серцево-судинні захворювання: Методичні рекомендації Робочої групи Асоціації кардіологів України та Асоціації ендокринологів України з метаболічного синдрому, діабету, предіабету і серцево-судинних захворювань. – К.: Асоціація кардіологів України, 2014. – С. 40.
42. Чернодуб А. Н. [Обзор методов нейроуправления](http://ailen.org/wp-content/uploads/2011/08/2011_NeuroControl_Survey.pdf)/ А. Н. Чернодуб, Д. А. Дзюба // Проблемы программирования.— 2011.— No 2.— С. 79—94.
43. A breaker of advanced glycation end product sattenuates diabetes-induced my ocardialstructural changes / [R. Candido, J. Forbes, M. Thomas et al.]. // Circ. Res. – 2003. – №92. – Р. 785–792.
44. Abraham SN Mast cell-orchestrated immunity to pathogens./ Abraham SN, St John AL // Nat Rev Immunol – 2010 – №10 – Р. 440–452.
45. ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure. / [C.W. Yancy, M. Jessup, B. Bozkurt et al.] //Journal of the American College of Cardiology. – 2013. – P. 1-206.
46. Additive amelioration of left ventricular remodeling and molecular alterations by combined aldosterone and angiotensin receptor blockade after myocardial infarction / [D. Fraccarollo, P. Galuppo, I. Schmidt et al.]. // Cardiovasc. Res.. – 2005. – №67. – Р. 97–105.
47. Ademi Z. Cost effectiveness of eplerenone in patients with chronic heart failure. / Z. Ademi, K. Pasupathi, H. Krum. // Cardiovasc. Drugs. – 2014. – №14. – P. 209–216.
48. Adipocytokines, hepatic and inflammatory biomarkers and incidence of type 2 diabetes. / [P Marques-Vidal, R Schmid, M Bochud et al. ] //The CoLaus Study. PLoS One.– 2012 – №7– e51768.
49. Advances in Toll-like receptor biology: Modes of activation by diverse stimuli / [N. Gay, S. Heymans, S. Sacre et al.]. // Bryant Crit Rev Biochem Mol Biol. – 2015. – №50 (5). – Р. 359–579.
50. AHA Scientific Statement/Sex Differences in the Cardiovascular Consequences of Diabetes Mellitus/A Scientific Statement From the American Heart Association/[Judith G. Regensteiner](http://circ.ahajournals.org/search?author1=Judith+G.+Regensteiner&sortspec=date&submit=Submit), , Co-Chair; [Sherita Golden](http://circ.ahajournals.org/search?author1=Sherita+Golden&sortspec=date&submit=Submit), Co-Chair; [Amy G. Huebschmann](http://circ.ahajournals.org/search?author1=Amy+G.+Huebschmann&sortspec=date&submit=Submit), [Elizabeth Barrett-Connor](http://circ.ahajournals.org/search?author1=Elizabeth+Barrett-Connor&sortspec=date&submit=Submit),[Alice Y. Chang](http://circ.ahajournals.org/search?author1=Alice+Y.+Chang&sortspec=date&submit=Submit), [Deborah Chyun](http://circ.ahajournals.org/search?author1=Deborah+Chyun&sortspec=date&submit=Submit), [Caroline S. Fox](http://circ.ahajournals.org/search?author1=Caroline+S.+Fox&sortspec=date&submit=Submit),Circulation - 2015. - №132 – Р.2424-2447.
51. Aksoy H. Baseline aortic pre-ejection interval predicts reverse remodeling and clinical improvement after cardiac resynchronization therapy / Aksoy. // Cardiol J.. – 2011. – №18. – Р.639–47.
52. Aldo-DHF Investigators. Effect of spironolactone on diastolic function and exercise capacity in patients with heart failure with preserved ejection fraction:the Aldo-DHF randomized controlled trial / [F. Edelmann, R. Wachter, A. Schmidt et al.]. // JAMA. – 2013. – V309. – С. 781–791.
53. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus – 2010. – №33. – P. 62–69..
54. American Society of Echocardiography Dyssynchrony Writing Group. Echocardiography for cardiac resynchronization therapy: recommendations for performance and reporting--a report from the American Society of Echocardiography Dyssynchrony Writing Group endor / [J. Gorcsan, T. Abraham, D. Agler et al.]. // J Am Soc Echocardiogr. – 2008. – №21 (3). – Р. 191–213.
55. Assess mentof Myocardial Fibrosiswith Cardiac Magnetic Resonance / [[Mewton Nathan](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Nathan%20M%5Bauth%5D), [LiuChiaYing](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Ying%20LC%5Bauth%5D), [Croisille Pierre](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Pierre%20C%5Bauth%5D)et al]//[Jam Coll Cardiol. - 2011 – №57(8) – P. 891–903.](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/eutils/elink.fcgi?dbfrom=pubmed&retmode=ref&cmd=prlinks&id=21329834)
56. Assessment of wasted myocardial work: a novel method to quantify energy loss due to uncoordinated left ventricular contractions. / [Russell K, Eriksen M, Aaberge L, et al] // Am J Physiol Heart Circ Physiol– 2013– №305 – H996–1003.
57. Association between serum galectin-3 levels and coronary atherosclerosis and plaque burden/structure in patients with type 2 diabetes mellitus. / [D Ozturk, O Celik, S Satilmis et al. ] // Coron Artery Dis. – 2015.
58. Auricchio A In vivo electromechanical assessment of heart failure patients with prolonged QRS duration / [W. Kroon, M. Potse, R. Krause et al.]. // Heart Rhythm. - 2015 - Vol 12(6) , P.1259–1267.
59. Azevedo C. Prognostic Significance of Myocardial Fibrosis Quantification by Histopathology and Magnetic Resonance Imaging in Patients With Severe Aortic Valve Disease / C. Azevedo, M. Nigri, M. Higuchi. // J Am Coll Cardiol. – 2010. – №56. – P. 278–287.
60. Barrow H. Simultaneous determination of serum galectin-3 і -4 levels detects metastases in colorectal cancer patients / H. Barrow, J. Rhodes, L. Yu. // Cell Oncol (Dordr). – 2013. – №36. – Р. 9–13.
61. Baseline left ventricular dP/dtmax rather than the acute improvement in dP/dtmax predicts clinical outcome in patients with cardiac resynchronization therapy / [M. Bogaard, P. Houthuizen, F. Bracke et al.]. // Eur J Heart Fail. – 2011. – №13. – Р. 1126–1132.
62. Berezin A. Is Elevated Circulating Level of Galectin-3 A Marker with Diagnostic and Predictive Value in Diabetic Patients? / Alexander Berezin. // Heart Health Open Access. – 2015. – №2. – P. 110.
63. Blaxall Cardiac Fibrosis: The Fibroblast Awakens / [J. Travers, F. Kamal, J. Robbins et al.]. // Circ Res. – 2016. – №118 (6). – Р. 1021–1040.
64. Blendea D. Lead positioning strategies to enhance response to cardiac resynchronization therapy / D. Blendea, J. Singh. // Heart Fail. Rev. – 2011. – №16. – Р. 291–303.
65. Body mass index and adverse cardiovascular outcomes in heart failure patients with preserved ejection fraction: results from the Irbesartan in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction (I-PRESERVE) trial / [M. Haass, D. Kitzman, I. Anand et al.]. // Circ Heart Fail. – 2011. – №4. – Р. 324–331.
66. Borlaug B. Heart failure with preserved ejection fraction: pathophysiology, diagnosis, and treatment / B. Borlaug, W. Paulus. // Eur Heart J. – 2011. – №2. – Р. 670–679.
67. Bošnjak I. Prognostic value of galectin-3 in patients with heart failure / I. Bošnjak, K. Selthofer-Relatić, A. Včev. // Dis Markers. – 2015. – Р. 690205.
68. Bugger H. Mitochondria in the diabetic heart / H. Bugger, E. Abel. // Cardiovasc Res. – 2010. – №88. – Р. 229–240.
69. Can emerging biomarkers of myocardial remodelling identify asymptomatic hypertensive patients at risk for diastolic dysfunction and diastolic heart failure? / [P. Collier, C. Watson, V. Voon et al.]. // Eur J Heart Fail. – 2011. – №13. – Р. 1087–1095.
70. Cardiac fibroblast-dependent extracellular matrix accumulation is associated with diastolic stiffness in type 2diabetes./ KR [Hutchinson](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Hutchinson%20KR%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=23991045) , CK [Lord](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Lord%20CK%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=23991045) , TA [West](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=West%20TA%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=23991045) // [PLoS One.](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23991045) – 2013 - №8(8):e72080
71. Cardiac peroxisome proliferator-activated receptor-a activation causes increased fatty acid oxidation, reducing efficiency and postischaemic functional loss / [A. Hafstad, A. Khalid, M. Hagve et al.]. // Cardiovasc Res. – 2009. – №83. – Р. 519–526.
72. Cardiac restricted overexpression of membrane type-1 matrix metalloproteinase causes adverse myocardial remodeling following myocardial infarction. / [FG. Spinale, R. Mukherjee, JA. Zavadzkas et al ] // JBiolChem. – 2010.– 285: 30316–30327.
73. Cardiac resynchronization therapy and cardiac sympathetic function. / [ C Martignani, I Diemberger, C Nanni et al. ] //Eur J Clin Invest. –2015 – №45 – P.792–799.
74. Cardiac resynchronization therapy corrects dyssynchrony-induced regional gene expression changes on a genomic level. / [A. Barth, T. Aiba, V. Halperin et al.]. // Circ Cardiovasc Genet. – 2009. – №2. – Р. 371–378.
75. Cardiac Resynchronization Therapy Reduces Subcellular Heterogeneity of Ryanodine Receptors, T-Tubules, and Ca2+ Sparks Produced by Dyssynchronous Heart Failure. / [L. Lichter, J. Seidel, T. Tomaselli et al.] // [Circ Heart Fail.](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26294422) - 2015 - №8(6) – Р.1105-1114.
76. Cardiac resynchronization therapy-induced left ventricular reverse remodelling is associated with reduced plasma annexin A5. / [S [Ravassa](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Ravassa%20S%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=20542876) , I [García-Bolao](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Garc%C3%ADa-Bolao%20I%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=20542876) , A [Zudaire](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Zudaire%20A%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=20542876) et al. ]//[Cardiovasc Res.](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20542876)2010 – №88(2) – P. 304-13.
77. Cardiacmastcells:the centre piece in adverse myocardial remodelling / [S. Levick, G. Meléndez, E. Plante et al.]. //[CardiovascRes.](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20736239) – 2011 - №89(1) – Р.12-19.
78. Cardiogenic genes expressed in cardiac fibroblasts contribute to heart development and repair / [M. Furtado, M. Costa, E. Pranoto et al.]. // Circ Res. – 2014. – Р. 1422–1434.
79. CD8+ effector T cells contribute to macrophage recruitment and adipose tissue inflammation in obesity. / [S Nishimura, I Manabe, M Nagasaki et al ] // Nat Med – 2009 – №15 – P. 914–920.
80. Characteristics and clinical significance of late gadolinium enhancement by contrast-enhanced magnetic resonance imaging in patients with hypertrophic cardiomyopathy. / [R Rubinshtein, JF Glockner, SR Ommen et al. ] // Circ Heart Fail.– 2010– №3 – P.51–58.
81. Charm Investigators Impact of diabetes on outcomes in patients with low and preserved ejection fraction heart failure: an analysis of the candesartan in heart failure: Assessment of Reduction in Mortality and morbidity (CHARM) programme. /[ MR MacDonald, MC Petrie, FVaryani et al.] // Eur Heart J – 2008 – № 29 – Р.1377–1385.
82. Chong C.R Levelt EMetabolic Remodeling in Diabetic Cardiomyopathy / C. Chong, K. Clarke. // CardiovascRes. – 2017.
83. Clinical pacing post-conditioning during revascularization after AMI. / [J. Waltenberger, M. Gelissen, S.C. Bekkers et al.] // JACC Cardiovasc Imaging. – 2014. – №7. – P. 620–622.
84. Clinical Perspective of Anti-Fibrotic Therapies for Cardiovascular Disease / L. Fang, A. Murphy, A. Dart. // Front Pharmacol. – 2017. – С. 80–186.
85. Cobb D. The Role of Atrioventricular and Interventricular Optimization for Cardiac Resynchronization Therapy / D. Cobb, M. Gold. // Card Electrophysiol Clin. – 2015. – №7 (4). – Р. 765–79.
86. Collaborative Organization of RheothRx Evaluation (CORE) Trial Investigators Infarct size, ejection fraction, and mortality in diabetic patients with acute myocardial infarction treated with thrombolytic therapy / [J. Algeria, T. Miller, R. Gibbons et al.]. // Am Heart J. – 2007. – №154. – P. 743–750.
87. Cost-effectiveness of eplerenone in patients with systolic heart failure and mild symptoms / [D. Lee, K. Wilson, R. Akehurst et al.]. // Heart. – 2014. – №100. – Р. 1681–1687.
88. Critical role of galectin-3 in phagocytosis by macrophages. / [H Sano, DK Hsu, JR Apgar et al.] // J Clin Invest. – 2003– №112 (3). – P. 389-397.
89. CRT-D effectiveness by QRS duration and morphology in the MADIT-CRT patients. / W. Zareba, H. Klein, I. Cygankiewicz et al. // Heart Rhythm. – 2010. – 5S S24.
90. Darrow A. Galectin-3 deficiency exacerbates hyperglycemia and the endothelial response to diabetes / A. Darrow, R. Shohet. // Cardiovasc Diabetol. – 2015. – №14. – Р. 73.
91. Deferiprone attenuates inflammation and myocardial fibrosis in diabetic cardiomyopathyrats. / [C. [Zou](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Zou%20C%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=28347819) , X. [Liu](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Liu%20X%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=28347819) , R. [Xie](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Xie%20R%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=28347819) et al.] // [Biochem Biophys Res Commun.](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28347819) – 2017. – №486(4). – P. 930-936.
92. Delhaas T. Regional fibre stress-fibre strain area as estimate of regional oxygen demand in the canine heart / T. Delhaas, T. Arts, F. Prinzen. // J Physiol (London). – 1994. – №477 (3). – Р. 481–496.
93. Diabetes mellitus worsens diastolic left ventricular dysfunction in aortic stenosis through altered myocardial structure and cardiomyocyte stiffness / [I. Falca˜o-Pires, N. Hamdani, A. Borbe´ly et al.]. // Circulation. – 2011. – №124. – Р. 1151–1159.
94. Diabetic cardiomyopathy: pathophysiology and clinical features. / [M. [Takayuki](http://link.springer.com/article/10.1007/s10741-012-9313-3#author-details-1), Y [Satoshi](http://link.springer.com/article/10.1007/s10741-012-9313-3#author-details-2), K [Hidemichi](http://link.springer.com/article/10.1007/s10741-012-9313-3#author-details-3) et al] //[Heart Failure Reviews](http://link.springer.com/journal/10741). – 2013. – Vol 18. – P. 149–166.
95. Diabetic cardiomyopathy: pathophysiology and clinical features. / [T. Miki, S. Yuda, H. Kouzu et al] // Heart Failure Reviews. – 2013. –Vol. 18. – P. 149–166.
96. Differential effects of mechanical and biological stimuli on matrix metalloproteinase promoter activation in the thoracic aorta. / [JM Ruddy, JA Jones, RE Stroud et al ] // Circulation – 2009. – № 120 – P. 262–268.
97. Differential regional gene expression from cardiac dyssynchrony induced by chronic right ventricular free wall pacing in the mouse / [K. Bilchick, S. Saha, E. Mikolajczyk et al.]. // Physiol Genomics. – 2006. – №26. – Р. 109–115.
98. Diffuse late gadolinium enhancement by cardiovascular magnetic resonance predicts significant intraventricular systolic dyssynchrony in patients with non-ischemic dilated cardiomyopathy. / [K. Tigen, T. Karaahmet, C. Kirma et al.] // J Am Soc Echocardiogr –2010.– №23. – P. 416-422.
99. Donal E. Will mechanical dyssynchrony one day impact our management of chronic heart failure patients? / E. Donal, A. Bernard, J. Daubert. // European Heart Journal Cardiovascular Imaging. – 2013. – №14. – Р. 93–94.
100. Dormandy JA. "Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive Study (PROspective pioglit Azone Clinical Trial In macroVascular Events): a randomised controlled trial". / JA Dormandy //The Lancet – 2005 – 366(9493) – P. 1279-1289.
101. Dyssynchrony by speckle-tracking echocardiography and response to cardiac resynchronization therapy: results of the Speckle Tracking and Resynchronization (STAR) study. / [H. Tanaka, HJ. Nesser, T. Buck et al ] // Eur Heart J.–2010. –№31. – P.1690–1700.
102. Early detection of Fabry cardiomyopathy by tissue Doppler imaging/ [M Pieroni, C Chimenti , Ricci R. et al ] // Circulation. – 2003. – Vol. 107. – P. 1978–1984.
103. Echocardiographic modelling of cardiac dissynchrony before and during multisite stimulation: a prospective study / [S. Cazeau, P. Bordachar, G. Jauvert et al.]. // Pacing Clin.Electrophysiol. – 2003. – Vol.26 - №1. – Р. 137–143.
104. Effect of cardiac resynchronization therapy on global and regional oxygen consumption and myocardial blood flow in patients with non-ischaemic and ischaemic cardiomyopathy / [ O Lindner, J Vogt, A Kammeier et al.] //Eur Heart J. – 2005 – №26 – Р.70–76.
105. Effect of eplerenone on insulin action in essential hypertension: a randomised, controlled, crossover study / [E.M McMurray, I.R.Wallace, Р. Ennis et al] // J. Hum. Hypertens – 2014. – Р.260.
106. Effect of eplerenone in percutaneous coronary intervention-treated post-myocardial infarction patients with left ventricular systolic dysfunction: a subanalysis of the EPHESUS trial / Iqbal J., Fay R., Adlam D. et al. // Eur. J. Heart Fail. - 2014. - V. 16. - P. 685–691.
107. Effect of eplerenone versus spironolactone on cortisol and hemoglobin A1(c) levelsin patients with chronic heart failure / [M. Yamaji, T. Tsutamoto, C. Kawahara et al.] // Am. Heart J. – 2010. – V. 160. – P. 915–921.
108. Effect of intensive treatment of hyperglycaemia on microvascular complications of type 2diabetes: an analysis of the ACCORD randomised trial. / [F. Ismail Beigi, T. Craven, M. Banerji et al.]. // Lancet2010. – 376: 419–30.
109. Efficacy of cardiac resynchronization in acutely infarcted canine hearts with electromechanical dyssynchrony / [G. Chow, M. Silverman, R. Tunin et al.]. // Heart Rhythm. – 2014. – №11 (10). – Р. 1819–1826.
110. Electrical and mechanical dyssynchrony for prediction of cardiac events in patients with systolic heart failure / [G. Cho, H. Kim, Y. Kim et al.]. // Heart. – 2010. – №96 (13). – Р. 1029–1032.
111. Electrophysiologic substrate and intraventricular left ventricular dyssynchrony in nonischemic heart failure patients undergoing cardiac resynchronization therapy / [S. Ghosh, J. Silva, R. Canham et al.]. // Heart Rhythm.. – 2011. – №8. – Р. 692–699.
112. Electrophysiological consequences of dyssynchronous heart failure and its restoration by resynchronization therapy / [T. Aiba T, G. Hesketh, A. Barth et al.]. // Circulation. – 2009. – №119. – Р.1220–30.
113. Eplerenone attenuated cardiac steatosis, apoptosis and diastolic dysfunction in experimental type-II diabetes / [E Ramírez, M Klett-Mingo, S. Ares-Carrasco et al. ] // Cardiovasc. Diabetol.– 2013.– V. 12. – P. 172.
114. Eplerenone in patients with systolic heart failure and mild symptoms. // N. Engl. J. Med. – 2011. – V 364. – Р. 11–21.
115. Eplerenone-mediated regression of electrical activation delays and myocardial fibrosis in heart failure / C.Tanaka-Esposito, S.Varahan, D.Jeyaraj еt al. // J Cardiovasc Electrophysiol. – 2014. – May.25(5). – Р. 537-44.
116. Equilibrium contrast cardiovascular magnetic resonance for the measurement of diffuse myocardial fibrosis: preliminary validation in humans / [A. Flett, M. Hayward, M. Ashworth et al.]. // Circulation. – 2010. – №122. – Р. 138–144.
117. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012 / J. John, V. McMurray, D. Anker et al. // European Heart Journal. – 2012. – № 33. – Р. 1787 – 1847.
118. ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC./ McMurray JJ, Adamopoulos S, Anker SD [et al.]//Eur J Heart Fail. – 2012 - №14 (8) - P.803–869.
119. ESC Guidelines on cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy / Michele Brignole, Angelo Auricchio, Gonzalo Baron-Esquivias et al. // European Heart Journal. –2013.–34.–Р.2281-2329.
120. ESC Guidelines on cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy The Task Force on cardiac pacing and resynchronization therapy of the European Society of Cardiology (ESC). Developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association (EHRA). / [Michele Brignole, Angelo Auricchio, Gonzalo Baron-Esquivias et al]// European Heart Journal - 2013 - № 34 – Р.2281–2329.
121. Evaluation of the prognostic serum of galectin-3 in American Joint Committee on Cancer stage III and stage IV melanoma patients. // Melanoma Res – 2015 -№ 19(5) – Р. 316-320.
122. Evaluation of the prognostic значення serum of galectin-3 in American Joint Committee on Cancer stage III and stage IV melanoma patients. / [P. Vereecken, A. Awada, S. Suciu et al ] // Melanoma Res. – 2009. – № 19(5). – P. 316-320.
123. Examination of galectins in phagocytosis. / [H.Y. Chen, I.C. Weng, C.S. Li et al.] // Methods Mol Товарbiol. – 2015 – 1207. – P.201-213.
124. Ezekowitz J. Aldosterone blockade and left ventricular dysfunction: a systematic review of randomized clinical trials / J. Ezekowitz, F. McAlister. // Eur Heart J. – 2009. – №30. – Р. 469–477.
125. Factors associated with outcome in heart failure with preserved ejection fraction: findings from the Irbesartan in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction Study (I-PRESERVE) / [M. Komajda, P. Carson, S. Hetzel et al.] // Circ Heart Fail – 2011. - № 4 – Р.27–35.
126. Fatty acid-induced NLRP3-ASC inflammasome activation interferes with insulin signaling. / [H. Wen, D. Gris, Y. Lei et al.] // Nat Immunol. – 2011. – №12. – P. 408-415.
127. Follow-up of blood-pressure lowering and glucose control in type 2 diabetes./ [S. Zoungas, J. Chalmers, B. Neal et al.] // The New England Journal of Medicine. – 2014. – № 371(15). – P. 1392-1406.
128. Galectin-3 activates PPARγ and supports white adipose tissue formation and high-fat diet-induced obesity / [J. Baek, S. Kim, H. Kang et al.]. // Endocrinology. – 2015. – №156 (11). – P. 147–56.
129. Galectin-3 and Hypertensive Heart Disease / [C. Cuspidi, M. Tadic, C. Sala et al.]. // The Journal of Clinical Hypertension. – 2015. – Р. 13.
130. Galectin-3 deficiency accelerates high-fat diet-induced obesity and amplifies inflammation in adipose tissue and pancreatic islets. / [NN Pejnovic, JM Pantic, IP Jovanovic et al] // Diabetes – 2013– №62(6) – P. 1932-1944
131. Galectin-3 Deficiency Accelerates High-Fat Diet–Induced Obesity and Amplifies Inflammation in Adipose Tissue and Pancreatic Islets/ [N. Nada, Pejnovic, M. Jelena et al] // Diabetes – 2013 – № 62 – P.1932-1944.
132. Galectin-3 deficiency protects pancreatic islet cells from cytokine-triggered apoptosis in vitro. / [T Saksida, I Nikolic, M Vujicic et al ] // J Cell Physiol– 2014–№7 – P. 1568-1576.
133. Galectin-3 in diabetic patients. / [G Pugliese, C Iacobini, C Ricci et al] // Clin Chem Lab Med – 2014 – №52(10) – P. 1413–1423.
134. Galectin-3, a marker of cardiac fibrosis, predicts incident heart failure in the community / [J. Ho, C. Liu, A. Lyass et al.]. // J Am Coll Cardiol. – 2012. – №60 (14). – Р. 1249–1256.
135. Galphas-biased beta2-adrenergic receptor signaling from restoring synchronous contraction in the failing heart / [K. Chakir, C. Depry, V. Dimaano et al.]. // Sci Transl Med. – 2011. – №3. – Р. 100–188.
136. Guillermo Torre-Amione Cellular Evidence of Reverse Cardiac Remodeling Induced by Cardiac Resynchronization Therapy / [C. Orrego, N. Nasir, G. Oliveira et al.]. // Congestive Heart Failure. – 2011. – №17(3). – Р. 140–146.
137. Hashmi S. Galectin-3 is expressed in the myocardium very early post-myocardial infarction. / Hashmi S, Al-Salam S. // Cardiovasc Pathol. - 2015 - № 24(4) – Р. 213-23.
138. Heart disease and stroke statistics-2015 update a report from the american heart association. / [D Mozaffarian, EJ Benjamin, DK Arnett et al] // Circulation.– 2015.– №131.– Р. 29–322.
139. Heart failure with systolic dysfunction complicating acute myocardial infarction – differential outcomes but similar eplerenone efficacy by ST-segment or non- ST-segment elevation: a post hoc substudy of the EPHESUS trial / [S. Carillo, Y. Zhang, R. Fay et al.]. // Arch. Cardiovasc. Dis. – 2014. – №107. – Р. 149–157.
140. Heather LC. Metabolism, hypoxia and the diabetic heart./ LC Heather, K Clarke // J Mol Cell Cardiol – 2011 – № 50 – Р.598–605.
141. Heterogeneity in MT1-MMP activity with ischemia-reperfusion and previous myocardial infarction: relation to regional myocardial function. / [J. Dixon, W. Gaillard, W. Rivers et al.]. // Am J Physiol Heart Circ Physiol. – 2010. – №299. – Р. 1947–1958.
142. Hyperglycemic myocardial damage is mediated by proinflammatory cytokine: macrophage migration inhibitory factor. / X.Y. Yu, H.M. Chen, J.L. Liang et al. // PLoS One. – 2011. – № 6 (1). – e16239.
143. Hysiological and pathological left ventricular hypertrophy of comparable degree is associated with characteristic differences of in vivo hemodynamics.// Am J Physiol Heart Circ Physiol. - 2015 - ajpheart.00588.
144. IDF Diabetes Atlas / International Diabetes Federation. – 7th ed. – Brussels : International Diabetes Federation, 2015. – 144 p.
145. IDF Global Guideline for Managing Older People with Type 2 Diabetes. / A. Sinclair, T. Dunning, S. Colagiuri. // International Diabetes Federation. – 2013. – Р. 1–94.
146. IgE influences the number and function of mature mast cells, but not progenitor recruitment in allergic pulmonary inflammation/ [CB Mathias, EJ Freyschmidt, B Caplan et al.] // J Immunol – 2009 – №182 – P.2416–2424.
147. Impact of clinical and echocardiographic response to cardiac resynchronization therapy on long-term survival / [M. Bertini, U. Höke, R. van Bommel et al.]. // Eur Heart J Cardiovasc Imaging. – 2013. – №14(8). – Р. 774–781.
148. Impact of ESC/ACCF/AHA/WHF universal definition of myocardial infarction on mortality at 10 years / F. Costal, J. Ferreiral. // EuroHeart J. – 2012. – №33 (20). – Р. 2544 – 2550.
149. [Impact of mineralocorticoid receptor antagonists on changes in cardiac structure and function of left ventricular dysfunction: a meta-analysis of randomized controlled trials /[ X. Li, Y. Qi, S. Zhang. et al]](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23400891) // Circ Heart Fail. – 2013 – №6(2) – Р.156-65.
150. Increased adiposity, dysregulated glucose metabolism and systemic inflammation in Galectin-3 KO mice. / [Pang J, Rhodes DH, Pini M et al] // PLoS One – 2013– №8(2) – e57915.
151. Increased extracellular volume and altered mechanics are associated with LVH in hypertensive heart disease, not hypertension alone / [S. Kuruvilla, R. Janardhanan, P. Antkowiak et al.].// JACC Cardiovasc Imaging. - 2015 - №8 – Р.172-180.
152. Increased levels of galectin-3 were associated with pre diabetes and diabetes: new risk factor? J Endocrinol Invest 2014 Alexander E Berezin, Is Elevated Circulating Level of Galectin-3 A Marker with Diagnostic and Predictive Value in Diabetic Patients? / [H. Yilmaz, M. Cakmak, O. Inan et al.] // Heart Health Open Access – 2015 - № 2 – P.110
153. Inflammasome is a central player in the induction of obesity and insulin resistance. / [R. Stienstra, JA. van Diepen, CJ. Tack et al.] // Proc Natl Acad Sci USA. – 2011 – 108:15324–15329.
154. [Influence of left ventricular lead position relative to scar location on response to cardiac resynchronization therapy: a model study.](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25362172)/ PR Huntjens, J Walmsley, S Ploux et al. // Europace. - 2014 №16(4) :iv62-iv68.
155. International Diabetes Federation.Diabetes Atlas. – 6 th ed. – Brussels, Belgium International Diabetes Federation – 2013 –№ 116 – р.35.
156. Interstitial myocardial fibrosis is associated with arrhythmic sudden death / [Z.H. Tseng, Ursel lP., ColburnB. et al.] // J. Amer. Coll. Cardial.– 2013.– № 61 (10 S).
157. Intra-left ventricular electromechanical asynchrony. A new independent predictor of severe cardiac events in heart failure patients / [H. Bader, S. Garrigue, S. Lafitte et al.]. // J Am Coll Cardiol. – 2004. – №43. – P. 248–256.
158. Invasive acute hemodynamic response to guide left ventricular lead implantation predicts chronic remodeling in patients undergoing cardiac resynchronization therapy / [S. Duckett, M. Ginks, A. Shetty et al.]. // //J Am Coll Cardiol. – 2011. – №58. – Р. 1128–1136.
159. Ivashkiv LB. Regulation of type i interferon responses./ LB Ivashkiv, LT Donlin // Nat Rev Immunol.– 2014. – № 14.– P.36–49.
160. J.Shirani et al. Usefuiness of the Electrocardiogram and Echocardiogram in predicting the amount of interstitial myocardial collagen in endomyocardial biopsy specimens of patients with chronic heart failure / J.Shirani et al //Am. J.Cardiol. – 1992. - №69 –Р.1502.
161. Janicki J. Gender differences in non-ischemic myocardial remodeling: are they due to estrogen modulation of cardiac mast cells and/or membrane type 1 matrix metalloproteinase. / J. Janicki, F. Spinale, S. Levick. // [Pflugers Arch.](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23417570) - 2013 - № 465(5) – Р. 687-97
162. Jin Q. Serum galectin-3: a risk factor for vascular complications in type 2 diabetes mellitus / Q. Jin, Y. Lou, T. Li. // Chin Med J (Engl). - 2013 - №126(11) - Р.2109-15
163. Kengne AP. Multiple risk factor interventions and inflammatory biomarkers in high risk individuals with type 2 diabetes./ AP Kengne, E Sobngwi, J. Chalmers // Diabetes Res Clin Pract. – 2012 - № 95 – P.386-388.

1. [Khidir MJ](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Khidir%20MJ%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=27322767). Mechanical dyssynchrony in patients with heart failure and reduced ejection fraction: how to measure? / MJ [Khidir](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Khidir%20MJ%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=27322767) ,V [Delgado](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Delgado%20V%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=27322767) NA [Marsan](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Marsan%20NA%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=27322767)  // [Curr Opin Cardiol.](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27322767) – 2016. – Р.54.

1. [Kirk](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Kirk%20JA%5Bauth%5D) J. Electromechanical Dyssynchrony and Resynchronization of the Failing Heart /[J. Kirk](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Kirk%20JA%5Bauth%5D), [D. Kass](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Kass%20DA%5Bauth%5D) // [Circ Res. - 2013. - №113(6) - 10.1161](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/eutils/elink.fcgi?dbfrom=pubmed&retmode=ref&cmd=prlinks&id=23989718)

1. [Kirk JA](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Kirk%20JA%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=26596804).Cellular and Molecular Aspects of Dyssynchrony and Resynchronization [Card Electrophysiol Clin.](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26596804) / JA [Kirk](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Kirk%20JA%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=26596804) ,DA [Kass](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Kass%20DA%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=26596804) //- 2015 – №7(4) – P.585-597.
2. Lajiness J. Origin, development, and differentiation of cardiacfibroblast. / J. Lajiness, S. Conway. // J Mol Cell Cardiol. – 2014. – №70. – Р. 2–8.
3. Lang RM. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the american society of echocardiography and the European association of cardiovascular imaging.[ RM Lang, LP Badano, V Mor-Avi et al.]//Eur Heart J Cardiovasc Imaging. – 2015 – №16(3).
4. Langenberg C. Type 2 diabetes and incidence of cardiovascular diseases: a cohort study in 1–9 million people. / C. Langenberg , E Rapsomaniki // Lancet Diabetes Endocrinol. – 2015. – №3 – Р.105–113.
5. Lean, but not obese, fat is enriched for a unique population of regulatory T cells that affect metabolic parameters / [M. Feuerer, L. Herrero, D. Cipolletta et al.]. // Nat Med. – 2009. – №15. – Р. 930–939.
6. Left ventricular dyssynchrony predicts response to cardiac resynchronization therapy / D. Knappe, A. C. Pouleur, A. M. Shah et al // Circ. Heart Fail. – 2011. - № 4. – P. 33–40.
7. Leitman M. Two-dimensional strain-a novel software for real-time quantitative echocardiographic assessment of myocardial function [Text]/ M. Leitman, P. Lysyansky, S. Sidenko et al. // J. Am. Soc.Echocardiogr. – 2004. – Vol.17. – Р. 1021–1029.
8. Leong DP1. Effects of myocardial fibrosis and ventricular dyssynchrony on response to therapy in new-presentation idiopathic dilated cardiomyopathy: insights from cardiovascular magnetic resonance and echocardiography. [Leong DP1, Chakrabarty A, Shipp N et al.] //Eur Heart J. – 2012.– № 33 (5) P. 640-648.
9. Leung M. Rationale and design of a randomized trial on the impact of aldosterone antagonism on cardiac structure and function in diabetic cardiomyopathy /[ M. Leung, V.W.Wong, S. Heritier et al] // Cardiovasc. Diabetol. – 2013. – V. 12. – P. 139.
10. Linde, C. Cardiac resynchronization therapy (CRT): clinical trials, guidelines, and target populations / C.Linde, K.Ellenbogen, F.A.McAlister //Hearth Rhytm. – 2012, vol.9 –№85. – Р.3-13.
11. Long-term protection and mechanism of pacing-induced postconditioning in the heart / [F. Babiker, I. Lorenzen-Schmidt, E. Mokelke et al.]. // Basic Res Cardiol. – 2010. – №105. – Р. 523–33.
12. Low serum galectin-3 concentrations are associated with insulin resistance in patients with type 2 diabetes mellitus. / [T Ohkura, Y Fujioka, R Nakanishi et al.]// Diabetol Metab Syndr. – 2014; – №6(1) P. 106.
13. Lumeng CN. Inflammatory links between obesity and metabolic disease / CN Lumeng, AR Saltiel. // J Clin Invest – 2011 – №121 – Р.2111–2117
14. [MADIT-CRT Investigators](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=MADIT-CRT%20Investigators%5BCorporate%20Author%5D). Effectiveness of Cardiac Resynchronization Therapy by QRS Morphology in the Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial-Cardiac Resynchronization Therapy (MADIT-CRT). / [W. [Zareba](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Zareba%20W%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=21357819) ,H. [Klein](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Klein%20H%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=21357819) , I. [Cygankiewicz](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Cygankiewicz%20I%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=21357819) et al.] // [Circulation.](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21357819) – 2011. – №123(10). – Р.1061-1072.
15. Mann DL. Innate immunity and the failing heart: the cytokine hypothesis revisited. / DL Mann //Circ Res. – 2015. – №116(7). – P. 1254-68.
16. Mast cells and inflammation. / [Theoharides TC, Alysandratos KD, Angelidou A et al. ] // Biochim Biophys Acta. – 2012. – 1822.– Р. 21–33.
17. McCullough PA. Galectin-3: a novel blood test for the evaluation and management of patients with heart failure. / PA McCullough, A Olobatoke, TE Vanhecke // Rev Cardiovasc Med – 2011 – 12(4) – P.200-210.
18. Mechanical dyssynchrony and deformation imaging in patients with functional mitral regurgitation / [I. Rosa, C. Marini, F. Ancona et al.]. // World J Cardiol. – 2016 - № 8(2) – Р. 146–162.

1. [Megumi E](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Eguchi%20M%5Bauth%5D).Diabetes influences cardiac extracellular matrix remodelling after myocardial infarction and subsequent development of cardiac dysfunction /E. [Megumi](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Eguchi%20M%5Bauth%5D) , Xu [Guoxiong](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Xu%20G%5Bauth%5D), Li [Ren-Ke](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Li%20RK%5Bauth%5D) .// J Cell Mol Med. – 2012 – №16(12) – P. 2925–2934.
2. Mice with tissue inhibitor of metalloproteinases 4 (Timp4) deletion succumb to induced myocardial infarction but not to cardiac pressure overload / [I. Koskivirta, Z. Kassiri, O. Rahkonen et al.]. // J Biol Chem. – 2010 – №285 – P.24487–93.
3. MikiT. Diabetic cardiomyopathy: pathophysiology and clinical features. / T Miki, S Yuda, H Kouzu // HeartFailRev. – 2013. – р.60.
4. Morphology and contractility of cardiac myocytes in early stages of streptozotocin-induced diabetes mellitus in rats / M.Cagalinec, I. Waczulíková, O. Uličná, D. Chorvat. // Physiol Res. – 2013. – №62. – Р. 489–501.
5. Motiwala S. R. Serial measurement galectin-3 in patients with chronic heart failure: results from ProBNPOutpatient Tailored Chronic Heart Failure Therapy (PROTECT) study / S. R. Motiwala, J. Szymonifka [et al.] // Eur. J. Heart Fail. – 2013. – Vol. 15. – P. 1157-1163.
6. Muraoka H. Reverse remodeling achieved by combination therapy with high-dose beta blocker and cardiac resynchronization / H. Muraoka, T. Imamura, K. Kinugawa // Int. Heart. J. – 2015. – № 18.
7. Myocardial fibrosis: biomedical research from bench to bedside. / [M. Gyöngyösi, J. Winkler, I. Ramos et al.]. // Eur J Heart Fail. – 2017. – №19. – Р. 177–191.
8. Myocardial Regional Interstitial Fibrosis is Associated With Left Intra-Ventricular Dyssynchrony in Patients With Heart Failure: A Cardiovascular Magnetic Resonance StudyKirk / [L. Wu, C. Juang, J. Wang et al.]. // Electromechanical dyssynchrony and resynchronization of the failing heart. Circ Res. – 2013. – №113. – Р. 765–776.
9. Myocardial Remodeling in Diabetic Cardiomyopathy Associated with Cardiac Mast Cell Activation / [Z. Huang, Q. Jin, M. Fan et al.]. // PLoS ONE. – 2013. – №8(3): e60827.
10. Myocardial systolic and diastolic consequences of left ventricular mechanical dyssynchrony in heart failure with normal left ventricular ejection fraction / [DA Morris, AV Pérez, F. Blaschke et al] //Eur Heart J Cardiovasc Imaging. – 2012.– №13. – Р.556-567.
11. Nagarajan V. The role of aldosterone receptor antagonists in the management of heart failure: an update / V. Nagarajan, M. Chamsi-Pasha, W.H. Tang // Cleve. Clin. J. Med. – 2012. – V. 79. – P. 631–639.
12. National Diabetes Fact Sheet: National Estimates and General Information on Diabetes and Prediabetes in the United States.Atlanta, GA:Centers for Disease Control and Prevention – 2011. – P. 76 -78.
13. Newer biomarkers in heart failure / [R. De Boer, L. Daniels, A. Maisel et al.]. // Eur J Heart Fail. – 2015. – Р. 54.
14. Nirala BK. Glycated serum albumin stimulates expression of endothelial cell specific molecule-1 in human umbilical vein endothelial cells: Implication in diabetes mediated endothelial dysfunction. / BK Nirala, V Perumal, NK Gohil // Diab Vasc Dis Res. 2015 pii: 1479164115583192.
15. Novel inflammatory markers in hyperlipidemia: clinical implications. / [A Papapanagiotou, G Siasos, E Kassi et al ] // Curr Med Chem. – 2015.
16. Novel therapeutic targets of metformin: metabolic syndrome and cardiovascular disease / [R. Ladeiras-Lopes, R. Fontes-Carvalho, N. Bettencourt et al.].// Expert Opin Ther Targets – 2015 – № 19 – Р.869-877.
17. Occurrence, fate and consequences of ventricular conduction abnormalities after transcatheter aortic valve implantation. / [P. Houthuizen, R. van der Boon, M. Urena et al.]. // EuroIntervention. – 2014. – №9. – Р. 1142–1150.
18. Overexpression of human C-reactive protein exacerbates left ventricular remodeling in diabetic cardiomyopathy /[ Y Mano, T Anzai, H Kaneko, et al.] .// Circ J. 2011 – №75 (7). – P. 1717-1727.
19. Pacing-induced dys-synchrony preconditions rabbit myocardium against ischemia/reperfusion injury. / [W.Y. Vanagt, R.N. Cornelussen, Q.P. Poulina et al.] // Circulation.– 2006.– №114(1). – P. 264–9.
20. Past, present and future of cardiac resynchronization / [C. Daubert, S. Cazeau, P. Ritter et al.]. // Arch Cardiovasc Dis. – 2012. – №105. – Р. 291–299.
21. Paulus WJ. Cytokines and heart failure. Heart Fail Monit. / WJ Paulus // PLoS One. – 2014. – №1. – P. 50-56.
22. Paulus WJ. Novel paradigm for heart failure with preserved ejection fraction: comorbidities drive myocardial dysfunction and remodeling through coronary microvascular endothelial inflammation./ WJ Paulus, C. A Tschöpe // J Am Coll Cardiol – 2013 – №23 – P. 263-271.
23. Plasma galectin 3 and heart failure risk in the Physicians' Health Study / [L. Djoussé, C. Matsumoto, A. Petrone et al.]. // Eur J Heart Fail. – 2013. – №43. – С. 73.
24. Plasma galectin 3 and heart failure risk in the Physicians' Health Study./ [C. Matsumoto, A. Petrone et al.] // Eur J Heart Fail.2014. – №16 – P. 350-354.
25. Predictive value of galectin-3 for incident cardiovascular disease and heart failure in the population-based FINRISK 1997 cohort. / [A. Jagodzinski, A. Havulinna, S. Appelbaum et al.].// Int J Cardiol. - 2015. - № 192. – Р. 33-39.
26. Pressure overload-dependent membrane type 1-matrix metalloproteinase induction: relationship to LV remodeling and fibrosis / M.R. [Zile](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Zile%20MR%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=22287584) //[Am J Physiol Heart Circ Physiol.](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22287584) – 2013. - №341(9). – P. 1359-39.
27. Prognostic value of changes in galectin-3 levels over time in patients with heart failure: data from CORONA and COACH. / [A.R. Van der Velde, L. Gullestad, T. Ueland et al] // Circ Heart Fail – 2013.– № 6(2). – P. 219-226.
28. Prognostic value of late gadolinium enhancement in hypertensive patients with known or suspected coronary artery disease / [R. Krittayaphong, T. Boonyasirinant, V. Chaithiraphan et al.] //  Int J Cardiovasc Imaging. -  2010. - 26 Suppl 1:123–13164.
29. Prognostic value of plasma galectin-3 levels in patients with coronary heart disease and chronic heart failure. / X. Yu, Y. Sun, Y. Zhao et al. // IntHeartJ. – 2015 – 56(3) – P. 314-318.
30. Progressive induction of left ventricular pressure overload in a large animal model elicits myocardial remodeling and a unique matrix signature./ [W.M. Yarbrough, R. Mukherjee, R.E. Stroud et al.] // J Thorac Cardiovasc Surg. – 2012 - №143 – P.215–223.
31. Protein kinase C promotes cardiac fibrosis and heart failure by modulating galectin-3 expression. / [X. Song, X. Qian, M. Shen et al.] // Biochim Biophys Acta – 2015. – 1853(2). –P. 513-521.
32. Qiangjun Cai M.D.Left Ventricular Dyssynchrony by Three-Dimensional Echocardiography: / M.D. Qiangjun Cai, M.D. Masood Ahmad // Current Understanding and Potential Future Clinical Applications Echocardiography. – 2015. – [V 32](http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/echo.2015.32.issue-8/issuetoc). – P. 1299–1306.
33. Rat model of exercise-induced cardiac hypertrophy: hemodynamic characterization using left ventricular pressure-volume analysis. / [T Radovits, A Oláh, Á Lux. et al] // Am J Physiol Heart Circ Physiol. – 2013. – № 305(1). – P. 124-134.
34. Recent advances in understanding the biochemical and molecular mechanism of diabetic cardiomyopathy. /[ Liu JW, Liu D, Cui KZ et al.] //Biochem Biophys Res Commun. – 2012. - № 427. – Р. 441–443.
35. Recommendations for the echocardiographic assessment of native valvular regurgitation: an executive summary from the European Association of Cardiovascular Imaging / [P. Lancellotti, C. Tribouilloy, A. Hagendorff et al.] // Eur. Heart J. Cardiovasc. Imaging.– 2013.– Vol. 14 (7).– P. 611−644.
36. Recycling of galectin-3 in epithelial cells. / [E. Hönig, K. Schneider, R. Jacob et al.]. // Eur J Cell Товарbiol.. – 2015. – С. S0171 – 9335(15)00050–3.
37. Regression of myocardial hypertrophy after a orticvalvere placement: fasterin women? / [G Petrov, V Regitz-Zagrosek, E. Lehmkuhl et al] // Circulation.– 2010. – №122. –P. 23–28.
38. Relationship of echocardiographic dyssynchrony to long-term survival after cardiac resynchronization therapy / [J. Gorcsan, O. Oyenuga, P. Habib et al.]. // Circulation. – 2010. – №122. – Р. 1910–1918.
39. Replacement and reactive myocardial fibrosis in idiopathic dilated cardiomyopathy: comparison of magnetic resonance imaging with right ventricular biopsy. / [S Schalla, SC Bekkers, R Dennert et al. ]// Eur J Heart Fail – 2010 – №12 – P. 227–231.
40. Repolarization Alternans and Ventricular Arrhythmia in a Repaired Tetralogy of Fallot Animal Model / [S. Chiu, C. Tsai, et al.]. // J Am Heart Assoc. – 2015. – №11.
41. Repolarization changes in patients with heart failure receiving cardiac resynchronization therapy-signs of cardiac memory. / [L. Wecke, C.J. van Deursen, L. Bergfeldt et al.] // J Electrocardiol. – 2011. – № 44. – P. 590–598.
42. Results of the Predictors of Response to CRT (PROSPECT) trial / [E. Chung, A. Leon, L. Tavazzi et al.]. // Circulation. – 2008. – №117 (20). – С. 2608 –2616.
43. Results of the Prospective Minnesota Study of ECHO/TDI in Cardiac Resynchronization Therapy (PROMISE-CRT) study / [A. Bank, C. Kaufman, A. Kelly et al.]. // J Card Fail. – 2009. – №15. – С. 401–409.
44. Rodriguez-Poncelas A. Affiliated with Comparison of different vascular risken gines in the identification of type 2 diabetes patients with high cardio vascular risk/BMC / A. Rodriguez-Poncelas, G. Coll-de Tuero. // Cardiovascular Disorders. – 2015. – №15. – P. 121.
45. Role of biomarkers in cardiac structure phenotyping in heart failure with preserved ejection fraction / [E. D'Elia, M. Vaduganathan, M. Gori et al.]. // European Journal of Heart Failure. – 2015. – V 17. – Р. 1231–1239.
46. Role of nuclear factor κB in diabetic cardiomyopathy. /[ O. Lorenzo, В. Picatoste, Ares-Carrasco et al.] // Mediators Inflamm. – 2011: 652097.

1. [Rosen MR](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Rosen%20MR%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=25842262). Cardiac memory: The slippery slope twixt normalcy and pathology. / MR [Rosen](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Rosen%20MR%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=25842262) , L [Bergfeldt](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Bergfeldt%20L%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=25842262)  // [Trends Cardiovasc Med.](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25842262) – 2015. – № 25(8). – P. 687-96.
2. Ruschitzka F. Cardiac-resynchronization therapy in heart failure with a narrow QRS complex / F. Ruschitzka, W.T.Abraham, J.P.Singh, // N.Engl.J.Med.– 2013 – vol.10 – №15 – P.1395-1408.

1. [Schreurs](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Schreurs%20R%5Bauth%5D) R. Pathophysiology of dyssynchrony: of squirrels and broken bones Neth Heart J./ R. F, [. Schreurs](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Schreurs%20R%5Bauth%5D) R, F.W [Prinzen](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Prinzen%20FW%5Bauth%5D) // – 2016 – №24(1) –P. 4–10.
2. SEARCH for Diabetes in Youth Study Group. Prevalence of overweight and obesity in youth with diabetes in USA: the SEARCH for Diabetes in Youth study. / [L.L. Liu, J.M. Lawrence, C. Davis et al.] // Pediatr Diabetes. – 2010. – №11. – Р.4–11.
3. Searching for new mechanisms of myocardial fibrosis with diagnostic and orther apeutic potential / [S. Heymans, A. González, A. Pizard et al.]. // Eur J Heart Fail. – 2015. – №17 (8). – С. 764–771.
4. Septal rebound stretch reflects the functional substrate to cardiac resynchronization therapy and predicts volumetric and neurohormonal response / [B. De Boeck, A. Teske, M. Meine et al.]. // Eur J Heart Fail. – 2009. – №11. – С. 863–871.
5. Serum galectin-3 levels in women with PCOS / [H. Yilmaz, H.T. Celik, O. Ozdemir et al.] .// J Endocrinol Invest – 2014 – 201437(2). P. 181-187.
6. Shirani J. Usefulness of the Electrocardiogram and Echocardiogram in predicting the amount of interstitial myocardial collagen in endomyocardial biopsy specimens of patients with chronic heart failure / J.Shirani, R.Pick, Y. Quo // Am. J. Cardiol. – 1992. – V. 69. – P. 1502.
7. Simon J.A. What’s new in hormone replacement therapy: focus on transdermal estradiol and micronized progesterone. / J.A. Simon // Climacteric.– 2012. – №15. – P.3–10.
8. Simultaneous determination of serum galectin-3 і -4 levels detects metastases in colorectal cancer patients. Cell Oncol (Dordr) – V 36(1). – P. 9-13.
9. Smiseth O.A. The role of echocardiography in quantification of left ventricular dyssynchrony: state of the art and future directions. / O.A. Smiseth, K. Russell, H. Skulstad //Eur Heart J Cardiovasc Imaging. – 2012. –№ 13(1). – P.61-68.
10. Structural myocardial alterations in diabetes and hypertension: the role of galectin-3. / [J.P. Seferovic, N.M. Lalic, F. Floridi et al.] // Clin Chem Lab Med. – 2014. – №52(10). – P. 1499-505.
11. Successful reduction of intraventricular asynchrony is associated with superior response to cardiac resynchronization therapy / [H. Dreger, A. Borges, G. Baumann et al.]. // Cardiovasc Ultrasound. – 2010. – №8. – Р. 35.
12. Sundell, J. The effects of cardiac resynchronization therapy on left ventricular function, myocardial energetics, and metabolic reserve in patients with dilated cardiomyopathy and heart failure / J. Sundell, E. Engblom, J. Koistinen // J. Am. Coll.Cardiol. – 2004. – Vol. 43. – P. 1027–1033.
13. Superoxide production of NAD(P)H oxidase and mitochondria is increased in genetically obese and hyperglycemic rat heart and aorta before the development of cardiac dysfunction. The role of glucose-6-phosphate dehydrogenase-derived NADPH. / [S. Serpillon, BC. Floyd, RS. Gupte et al] // Am J Physiol Heart Circ Physiol. – 2009. – № 297.– P.153–162.
14. Targeted disruption of the galectin-3 gene results in decreased susceptibility to multiple low dose streptozotocin-induced diabetes in mice. / [E.P. Mensah-Brown, Z. Al Rabesi, A. Shahin et al] // Clin Immunol. – 2009. – №130(1). – P. 83–88.
15. Temporal expression of galectin-3 following myocardial infarction. / [TD Milner, AC Viner, AC MacKinnon et al] // Acta Cardiol. – 2014. – №69(6). – P. 595-602.
16. The acute effects of changes to AV delay on blood pressure and stroke volume: potential implications for design of pacemaker optimization protocols. / [C. Manisty, A. Al-Hussaini, B. Unsworth et al.] // Circ Arrhythm Electrophysiol.– 2012. – №5. – P.122–130.
17. The association between galectin-3 and clinical parameters in patients with first acute myocardial infarction treated with primary percutaneous coronary angioplasty. / [I. Szadkowska, RN. Wlazeł, M .Migała et al.] // Cardiol J. – 2013. – №20(6). –P. 577-582.
18. The influence of right ventricular stimulation on acute response to cardiac resynchronisation therapy. /[ J. [Neth Heart,](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26649436) L. [Wu](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Wu%20L%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=26649436), G.J. [de Roest](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=de%20Roest%20GJ%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=26649436)  et al] // [Neth Heart J.](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26649436) – 2016 – №24(1). – P. 66-72.
19. The NLRP3 inflammasome instigates obesity-induced inflammation and insulin resistance. / [B. Vandanmagsar, Y.H. Youm, A. Ravussin et al.] // Nat Med. – 2011.– №17. – P. 179-188.
20. The role of galectin-3 and galectin-3–binding protein in venous thrombosis / [P. Elise, S. Wrobleski, E. Shea et al.] // Blood. – 2015. – №125 (11). – Р. 1813 – 1821.
21. The role of inflammation in diabetic cardiomyopathy / [S Nunes, E Soares, FC Pereira et al ] // International Journal of Interferon, Cytokine and Mediator Research. – 2012. – Vol 4. – P. 59-73.
22. The Soft and Hard Heartedness of Cardiac Fibroblasts: Mechanotrans duction Signaling Path ways in Fibrosis of the Heart / [K. Herum, I. Lunde, A. McCulloch et al.] // J Clin Med. – 2017. – №6. – Р. 53.
23. The Soft- andHard-Heartednessof Cardiac Fibroblasts: MechanotransductionSignalingPathwaysin Fibrosis of the Heart / [L. . Djoussé, K. Herum, L. IdaG et al.]. // JClinMed. – 2017. – №53.
24. TIMP2 deficiency accelerates adverse post-myocardial infarction remodeling because of enhanced MT1-MMP activity despite lack of MMP2 activation./ [V Kandalam, R Basu, T Abraham et al.]// Circ Res. – №2010. – №106. – P.796–808.
25. TNF-alpha Stimulates MMP-2 and MMP-9 Activities in Human Corneal Epithelial Cells via the Activation of FAK/ERK Signaling. / [Y.N. Yang, F. Wang, W. Zhou et al.] // Ophthalmic Res. – 2012. – №48. – P.165–170.
26. Tomographic left ventricular volumetric emptying analysis by real-time 3-dimensional echocardiography: influence of left ventricular dysfunction with and without electrical dyssynchrony / [S. De Castro, F. Faletra, E. Di Angelantonio et al.]. // Circ Cardiovasc Imaging. – 2008. – №1 (1). – Р.41–49.
27. Topcat Investigators. Treatment Of Preserved Cardiac Function Heart Failure with an Aldosterone anTagonist (TOPCAT). / [M.A. Pfeffer, S McKinlay., B. Pitt et al.] // Program and abstracts of the American Heart Association Scientific Sessions 2013. – Dallas. – 2013.
28. Transient outward potassium channel regulation in healthy and diabetic hearts. / [M. Gallego, A. Alday, J. Urrutia et al.]. // Can J Physiol Pharmacol. – 2009. – №87. – С. 77–83.
29. Transseptal conduction as an important determinant for cardiac resynchronization therapy, as revealed by extensive electrical mapping in the dyssynchronous canine heart. / [M. Strik, CJM. van Deursen, LB. van Middendorp et al.] // Circ Arrhythm Electrophysiol. – 2013. – №6. – P. 682–689.
30. Ukkonen H. Effect of cardiac resynchronization on myocardial efficiency and regional oxidative metabolism / H. Ukkonen, R. S. Beanlands, I. G. Burwashn // Circulation. – 2003. – Vol. 107. – Р. 28–31.
31. Update on aldosterone antagonists use in heart failure with reduced left ventricular ejection fraction. / Heart Failure Society of America Guidelines Committee / [J. Butler, J. Ezekowitz, S. Collins et al.]. // J Card Fail. – 2012. – №18. – Р. 265–281.
32. Van Veldhuisen. Implementation of device therapy (cardiac resynchronization therapy and implantable cardioverter defibrillator) for patients with heartfailure in Europe: changes from 2004 to 2008 / D. J. Van Veldhuisen, A. H. Maass, S. G. Priori // Eur. J. Heart Fail. – 2009. – Vol. 11. – P. 1143–1151.
33. Vitarelli, A. Echocardiographic assessment of ventricular asynchrony in dilated cardiomyopathy and congenital heart disease: tools and hopes / A. Vitarelli, P. Franciosa, Y. Conde et al. // J. Am. Soc. Echocardiogr. – 2005. – Vol. 18. – p. 1424–1439.
34. Voulgari.С. Diabetic cardiomyopathy: from the pathophysiology of the cardiacmyocytesto current diagnosis and management strategies / C. Voulgari, D. Papadogiannis, N. Tentolouris // Vasc. Health Risk Manag. – 2010. – Vol. 6. – P. 883-903.

1. [Wang H](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Wang%20H%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=22283200). Real time three-dimensional echocardiography in assessment of left ventricular dssynchrony and cardiac resynchronization therapy. / H. [Wang](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Wang%20H%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=22283200), M. [Shuraih](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Shuraih%20M%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=22283200), M. [Ahmad](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Ahmad%20M%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=22283200) // [Echocardiography.](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22283200) – 2012. – Vol. 29(2). – P. 192-199.
2. Ward M. L. Mechanisms underlying the impaired contractility of diabetic cardiomyopathy / M. L. Ward, D. J. Crossman // World Journal of Cardiology. –2014. – vol. 6(7). – P. 577–584.
3. Weigert J. Serum galectin-3 is elevated in obesity and negatively correlates with glycosylated hemoglobin in type 2 diabetes. / J. Weigert, M. Neumeier, J. Wanninger // J Clin Endocrinol Metab. – 2010. –№ 95(3). – P. 1404–1411.

1. [Wiegerinck](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Wiegerinck%20RF%5Bauth%5D) R. F[. Schreurs](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Schreurs%20R%5Bauth%5D) R,[Prinzen](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Prinzen%20FW%5Bauth%5D) F.W. Pathophysiology of dyssynchrony: of squirrels and broken bones / R. F. [Wiegerinck](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Wiegerinck%20RF%5Bauth%5D) // Neth Heart J. – 2016. -– №24(1). – P. 4–10.

1. [Yang F](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Yang%20F%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=26566731). Postconditioning of ischemic heart by intermittent ventricular pacing at the beginning of reperfusion: novel mechanisms and potential utilities in interventional cardiology settings. / F. [Yang](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Yang%20F%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=26566731) ,L. [Xi](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Xi%20L%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=26566731)  // [Am J Physiol Heart Circ Physiol.](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26566731) – 2016. – №310(1). – P.1-3.
2. Younce CW, Wang K, Kolattukudy PE. Hyperglycemia-induced cardiomyocyte death is mediated via MCP-1 production and induction of a novel zinc-finger protein MCPIP. / C.W. Younce, K. Wang, P.E. Kolattukudy // Cardiovas Res. – 2010. – №87. – P. 665-674.
3. Yu, C. M. Critical appraisal of methods to access mechanical dissynchrony [Text]/ C. M. Yu, J.Bax, J.Gorcsan //Curr.Opin.Cardiol. – 2009. Vol. -24 №1 p.18-28.

1. [Zhen E.Y](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Zhen%20EY%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=23872001). Pyroglutamyl apelin-13 identified as the major apelin isoform in human plasma. / E.Y. [Zhen](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Zhen%20EY%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=23872001) , R.E. [Higgs](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Higgs%20RE%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=23872001), J.A. [Gutierrez](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Gutierrez%20JA%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=23872001) // [Anal Biochem.](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23872001) – 2013. – Vol.442(1). – P. 1-9.
2. 2016 ACC/AHA/HFSA Focused Update on New Pharmacological Therapy for Heart Failure: An Update of the 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Failure Society of America // Circulation. – 2016. – Vol. 134(13). – Р. 282-293.
3. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) / P. Ponikowski et al.// European Heart Journal. – Vol. 2016. – №37 (27). – P. 2129–2200.