Харківська медична академія післядипломної освіти

Міністерство охорони здоров’я України

Кваліфікаційна наукова

праця на правах рукопису

Асоян Ірина Миколаївна

УДК: [616.12-008.46-036.1+616.379-008.64]-07:616-002-02:616.127-085.27

**Дисертація**

Оптимізація діагностики та лікування хронічної серцевої недостатності, асоційованої з цукровим діабетом 2-го типу, на підставі визначення впливу запальних механізмів на розвиток дисинхронії серця

14.01.02 – внутрішні хвороби

222 - медицина

Подається на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук

Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей, результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне джерело

\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ І.М. Асоян

Науковий керівник: Більченко Олександр Вікторович, доктор медичних наук, професор

Харків - 2018

**Анотація**

*Асоян І.М.* Оптимізація діагностики та лікування хронічної серцевої недостатності, асоційованої з цукровим діабетом 2-го типу, на підставі визначення впливу запальних механізмів на розвиток дисинхронії серця. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.02 – «Внутрішні хвороби». - Харківська медична академія післядипломної освіти, Харків, 2018.

Проведене дослідження присвячене проблемі активації запальних механізмів та їх ролі у розвитку та прогресуванні дисинхронії серця (ДС), а також їх корекції шляхом включення метаболічного препарату коензиму Q10 у стандартну терапію хронічної серцевої недостатності (ХСН) у хворих з цукровим діабетом 2 типу (ЦД 2 типу).

У обстеження включено 140 пацієнтів з ХСН ІІ-ІІІ функціонального класу (ФК), з них у 100 хворих ХСН була асоційована з ЦД 2 типу.

Визначення у сироватці крові концентрацій маркерів запалення (ІЛ-1β, ІЛ-6, ФНП-α, CРБ) проводилося методом імуноферментного аналізу.

Структурно-функціональні показники серця та механічну дисинхронію вивчали за допомогою ехокардіографіїв М- і В режимах, в режимах імпульсної, постійно-хвильової та спектральної тканинної доплер-ехокардіографії.

Під час дослідження було виявлено, що поєднання ЦД 2 типу з ХСН, сприяло достовірному підвищенню на 21% (р<0,05) частоти зустрічальності дисинхронії серця (з діабетом - 61%, а у осіб без ЦД 2 типу - 40%).

Виявлено, що у хворих з ХСН та ЦД 2 типу збільшувалася частота виявлення електричної в 2,80 раз (р<0,05) і механічної дисинхронії (Ts в 1,87 раз (р<0,05), Ts-SD у 1,78 раз (р<0,05), АPEI у 1,47 раз (р<0,05), PPEI у 4,20 раз (р<0,05), IVMD у 2,48 раз (р<0,05)), а також зростала частота виявлення комбінації типів дисинхронії серця: внутрішньо- та міжшлучкової (Ts-SD+IVMD) у 4,98 раз (р<0,05), атріовентрикулярної та міжшлучкової (LVFT+IVMD) у 1,84 раз (р<0,05) у порівнянні з пацієнтами без діабету. Асоціація всіх типів дисинхронії (Ts-SD+LVFT+IVMD) була виявлена лише у 3 хворих і це були пацієнти з коморбідністю ХСН та ЦД 2 типу.

Аналіз показників дисинхронії у хворих з ХСН та ЦД 2 типу показав, що у групі з рівнем глікозильованого гемоглобіну HbA1c<7,0 спостерігалось статистично достовірне збільшення QRS на 33,33% (р<0,05), Ts на 79,50% (р<0,05) та Ts-SD на 67,77% (р<0,05) у порівнянні з групою з HbA1c≥7,0.

Виявлено, що у хворих ІІІ ФК ХСН, ЦД 2 типу та ДС, відбувається достовірне підвищення значень Ts на 35,53% (p<0,05), Ts-SD - на 41,57% (p<0,05) та IVMD - на 144,44% (p<0,05) у порівнянні з хворими з ХСН ІІ ФК.

Доведено, що у пацієнтів з ХСНзі зниженою фракцією викиду лівого шлуночка (ФВ ЛШ)≤40% та ЦД 2 типу спостерігається достовірне збільшення QRS на 33,33% (p<0,05), Ts на 55,01% (p<0,05), Ts-SD на 39,49% (p<0,05), IVMD на 25,5 мс (p<0,05), а також зменшення медіани РРЕІ на 6,67% (p<0,05) та LVFT на 13,40% (p<0,05) у порівнянні з хворими зі збереженою ФВ ЛШ>40%.

Досліджено, що при появі патологічних типів геометричних моделей лівого шлуночка (ЛШ) у хворих з ХСН та ЦД 2 типу виявляється достовірне збільшення таких маркерів дисинхронії, як Ts (р<0,05), Ts-SD (р<0,05), IVMD (р<0,05) та достовірне зменшення РРЕІ (р<0,05).

Визначено, що приєднання дисинхронії у хворих з ХСН та ЦД 2 типу асоціюється з достовірним збільшенням ударного об'єму (УО), ударного індексу (УІ), хвилинного об'єму (ХО), серцевого індексу (СІ), кінцево-систолічного розміру (КСР), кінцево-діастолічного розміру (КДР), кінцево-систолічного об'єму (КСО), кінцево-діастолічного об'єму (КДО), маси міокарда ЛШ (ММЛШ) та індексу маси міокарда ЛШ (ІММЛШ), а також зменшення відносної товщини стінки ЛШ (ВТСЛШ), фракції викиду (ФВ) та ступеня вкорочення передньозаднього розміру в систолу (ΔS), що вказує на подальше неадекватне ремоделюваннята погіршеня насосної функції серця.

У хворих з ХСН ІІІ ФК, ЦД 2 типу та ДС спостерігався достовірний ріст медіан діаметру ЛП на 15,07% (p<0,05), КСР на 19,48% (p<0,05), КДР на 6,67% (p<0,05), КСО на 39,06% (p<0,05) і КДО на 16,03% (p<0,05), ММЛШ на 21,91% (p<0,05) та ІММЛШна 19,10% (p<0,05), а також достовірне зменшення ФВ ЛШ на 32,38% (p<0,05) та ΔS на 37,93% (p<0,05) по відношенню до хворих ІІ ФК ХСН.

У процесі аналізу даних було виявлено, що приєднання ДС у хворих з ХСН та ЦД 2 типу асоціюється з достовірним збільшенням частки осіб з найважчим типом ремоделювання - ексцентричною гіпертрофією ЛШ на 14,5% (p<0,05) та достовірно зменшується кількість хворих на 11,4% (p<0,05) з найбільш легким типом - концентричним ремоделюванням ЛШ.

Доведено, що у хворих з ХСН, ЦД 2 типу та дисинхронієюу порівнянні з хворими без дисинхронії спостерігається погіршення показників, що відображують діастолічну функцію ЛШ, а саме: достовірне збільшення Е на 28,57% (p<0,05), Е/А на 34,12% (p<0,05) та вірогідне зменшення значень А на 6,67% (p<0,05), IVRT на 86,75% (p<0,05) і DT на 45,35% (p<0,05), що призвело до трансформації типу порушеної релаксації у більш тяжкий - псевдонормальний тип, який спостерігався у 100% хворих з дисинхронією.

Приєднання ДС у пацієнтів з ХСН та ЦД 2 типу асоціюється здостовірним ростом концентрацій СРБ на 75,39% (р<0,05), ФНП-α на 87,15% (р<0,05), ІЛ-1β на 52,57% (р<0,05), ІЛ-6 на 62,98% (р<0,05).

Нами були виявлені статистично значущі прямі кореляційні зв'язки між рівнями маркерів запалення і показниками дисинхронії міокарда: СРБ та Тs (r=0,604; р<0,001) й Ts-SD (r=0,611; р<0,001); ФНП-α і Тs (r=0,585; р<0,001) та Ts-SD (r=0,561; р<0,001); ІЛ-1β з QRS (r =0,257; р<0,05), Ts (r=0,365; р<0,001), Ts-SD (r=0,350; р<0,001) та IVMD (r=0,272; р<0,05); ІЛ-6 з Ts (r=0,744; р<0,001) й Ts-SD (r=0,744; р<0,001). Тобто активація системного запалення при ХСН посилює прояви дисинхронії серця.

У хворих з ХСН ІІІ ФК, ЦД 2 типу та ДС спостерігався достовірний ріст концентрацій СРБ на 55,53% (р<0,05), ФНП-α на 40,57% (р<0,05), ІЛ-1β на 83,29% (р<0,05) та ІЛ-6 на 37,87% (р<0,05) по відношенню до ІІ ФК ХСН.

У досліджені було визначено, що у хворих з ХСН та ЦД 2 типу та зі зниженою ФВ ЛШ≤40% відмічається достовірне підвищення СРБ на 80,00% (р<0,05), ФНП-α на 74,48% (р<0,05), ІЛ-1β на 97,82%(р<0,05), ІЛ-6 на 64,51%(р<0,05) у порівнянні з пацієнтами з ФВ ЛШ>40%.

Доведено, що найвищі показники концентрацій СРБ,ФНП-α, ІЛ-1β та ІЛ-6 були виявлені в групі хворих з найтяжчим типом ремоделювання ЛШ (ексцентричною гіпертрофією) й вони були достовірно більші ніж у хворих з концентричним ремоделюванням та з концентричною гіпертрофією ЛШ.

Було доведено, що посилення запальних процесів асоціюється з погіршенням структурно-функціональних показників міокарда, неадекватним ремоделюванням серця, прогресуваннямдисинхронії таХСН.

Проведення стандартної терапії у пацієнтів з ХСН зі збереженою ФВ ЛШ>40%, ЦД 2 типу та ДС без включення коензиму Q 10 призвело до достовірного зменшення значення ХОна 6,75% (р<0,05) та збільшення ФВ на 5,60% (р<0,05) йΔSна 6,28% (р<0,05),показники діастоли до та після терапії статистично не відрізнялися. З включенням у схему лікування коензиму Q 10 у таких хворих відбулося достовірне зменшення медіан КСР на 10,81% (р<0,05), КДР на 6,00% (р<0,05), КСО на 27,68% (р<0,05), КДО на 14,46% (р<0,05), ММЛШ на 18,03% (р<0,05), ІММЛШ на 16,78% (р<0,05), ХО на 15,43% (р<0,05), СІ на 12,08% (р<0,05) та збільшення ФВ ЛШ на 8,87% (р<0,05) й значення ΔS на 9,98% (р<0,05), а також покращення діастолічної функції: достовірне зменшення Е/А на 6,60% (р<0,05) й збільшення DT на 8,72% (р<0,05) та IVRT на 9,76% (р<0,05) що вказує на суттєвий позитивний вплив коензиму Q10 на морфо-функціональні показники міокарда.

При аналізі показників ДС у хворих з ХСН зі збереженою ФВ ЛШ>40%, ЦД 2 типу та ДС, які отримували стандартну терапію виявлено достовірне зменшення IVMD на 42,65% (р<0,05). У групі, яка отримувалакоензим Q10 відбулося достовірне збільшення LVFT на 22,73% (р<0,05) і PPEI на 12,36% (р<0,05) та зменшення IVMD на 33,33% (р<0,05), що вказує на істотний додатковий ефект коензиму Q10 у зменшенні проявів дисинхронії.

У хворих після стандартної терапії було виявлено достовірне зменшення ФНП-α на 41,05% (р<0,05). У хворих з ХСН зі збереженою ФВ ЛШ, ЦД 2 типу та ДС, які додатково отримували коензим Q10, відзначалося достовірне зменшення концентрацій СРБ на 20,13% (р<0,05), ФНП-α на 44,36% (р<0,05), ІЛ-1β на 33,08% (р<0,05), а ІЛ-6 на 35,97% (р<0,05), тобто коензим Q10 позитивно впливає на зменшення запальних процесів.

Під час проведення тесту 6-хвилинної ходьбидо та після стандартного лікування було виявлено, що медіана даної дистанції змінилась з 297м до 332м, така різниця (збільшилась на 10,54%) виявилась недостовірною (р>0,05). А у пацієнтів з додаванням коензиму Q10медіана дистанції достовірнозрослаз 289м до 347м (зросла на 16,71% (р<0,05)).

У дослідженнівизначено, що середнє значення функціонального класу ХСН у хворихпри проведенні стандартної терапії зменшилося на 10% (р>0,05), а саме з 2,2 до 2,0, а у пацієнтів з додаванням до лікування коензиму Q10 даний показник зменшився з 2,18 до 1,91, тобто на 14,14% (р<0,05).

Отже, було виявлено, що додаткова терапія коензимом Q10 у хворих з ХСН ішемічного ґенезу зі збереженою ФВ ЛШ>40%, ЦД 2 типу та дисинхронією призводить до зменшення запальної відповіді, тим самим уповільнює процеси ремоделювання серця та позитивно впливає на структурно-функціональні показники міокарда, синхронність скорочення камер і сегментів міокарда, а також уповільнює прогресування ХСН. Тому у даної категорії пацієнтів для корекції порушень запальної відповіді та зменшення дисинхронії й покращення перебігу ХСН є доцільним включення до стандартної терапії метаболічного препарату коензиму Q 10 у дозі 60 мг/добу на протязі не менше ніж 12-ти тижнів.

**Ключові слова:** хронічна серцева недостатність, цукровий діабет 2-го типу, дисинхронія серця, запальні механізми, коензим Q10.

**SUMMARY**

*Asoyan I.N.* Optimization of diagnosis and treatment of chronic heart failure associated with diabetes mellitus type 2, based on the determination of the effect of inflammatory mechanisms in the development heart dyssynchrony. - Research project manuscript.

Thesis for the degree of Candidate of Medical Sciences in specialty 14.01.02 - «Internal diseases». - Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education, Kharkiv, 2018.

The study devoted to the problem of activation inflammatory mechanisms and their role in the development and progression of heart dyssynchrony (НD) and their correction by including metabolic drug coenzyme Q10 in the standard therapy of chronic heart failure (CHF) in patients with type 2 diabetes mellitus (DМ 2).

The study included 140 patients with CHF II-III functional class (FC), of which in 100 patients with CHF was associated with DМ 2.

Determination of serum concentrations of inflammatory markers (IL-1β, IL-6, TNF-α, CRР) was performed by the method of immunoassay analysis.

The structural and functional parameters of the heart and mechanical dyssynchrony were studied by echocardiography in M- and B-modes, in pulse and continuous-wave modes, and spectral tissue doppler echocardiography.

During the study, it was found that a combination of DM 2 with CHF, contributed to a significant increase in the incidence of heart dyssyncrony by 21% (p <0.05) (61% with diabetes, and 40% without diabetes).

It was found that in patients with CHF and DM 2 diabetes increased the frequency of detection of electrical (expansion QRS> 120 ms) by 2.80 times (р<0,05) and mechanical dyssynchrony (Ts by 1.87 times (р<0,05) Ts-SD by 1.78 times (р<0,05), APEI 1.47 times (р<0,05), PPEI by 4.20 times (р<0,05), IVMD by 2.48 times (р<0,05)), and the frequency of detection of a combination of types of heart dyssynchrony intraventricular and interventricular (Ts-SD+IVMD) is 4.98 times (р<0,05), atrioventricular and interventricular (LVFT+IVMD) increased by 1.84 times compared to patients without diabetes. The association of all types of dyssynchrony (Ts-SD+LVFT+IVMD) was detected in 3 patients and these were patients with comorbidity of CHF and DM 2.

The analysis of the dyssynchrony in patients with CHF and DM 2 showed that in a group with a level of glycosylated hemoglobin HbA1c<7.0 was observed a statistically significant increase QRS by 33.33% (p<0.05), Ts by 79.50% (p<0.05) and Ts-SD by 67,77% (p<0.05) compared with the group with HbA1c≥7,0.

It was found that in patients with CHF III FC, DM 2 and HD was found a significant increase in the values of Ts by 35.53% (p<0.05), Ts-SD - by 41.57% (p <0.05) and IVMD - by 144,44% (p<0.05) compared with patients with CHF II FK.

It is proved that in patients with CHF with reduced left ventricle ejection fraction (HFrEF)≥40% and DM 2, was observed a significant increase QRS by 33.33% (p<0.05), Ts by 55.01% (p<0.05), Ts-SD by 39.49% (p<0.05), IVMD by 25.5 ms (p<0.05), as well as a reduction of the median of PREI by 6.67% (p <0.05) and LVFT by 13,40% (p<0.05) compared with patients with CHF with preserved left ventricular ejection fraction (HFpEF)> 40%.

It was investigatedthat the appearance of pathological types geometric models of the left ventricle (LV) in patients with CHF and DM 2 diabetesappears a significant increase in such markers of dyssynchrony as Ts (p<0.05), Ts-SD (p<0.05), IVMD (p<0.05) and a significant reduction of PREI (p<0.05).

Itwas determined that joining dyssynchrony in patients with CHF and DM 2 is associated with a significant increase in shock volume (SV), shock index (SI), minute volume (MI), cardiac index (СI), end-systolic size (ESS), end-diastolic size, (EDS), end-systolic volume (ESV), end-diastolic volume (EDV), myocardial mass of LV (MMLV), index of myocardial mass (IMMLV), as well as reduction of simultaneous thinning of the wall of the left ventricle(STWLV), the of LV emission fraction (LVEF), and the degree of shortening of the forebrain size in the systole (ΔS), that indicating the further inadequate remodeling and deterioration of the pumping function of the heart.

In patients with CHF III FC, DM 2 and HD, was observed a significant increase in the median of the diameter of the left atrium (LА) by 15.07% (p<0.05), ESS by 19.48% (p<0.05), EDS by 6.67 % (p <0,05) and ESV by 39,06% (p<0.05), EDV by 16,03% (p<0.05), MMLV by 21,91% (p<0, 05)and IMMLV by 19.10% (p<0.05), as well as a significant reduction LVEF by 32.38% (p<0.05) and ΔS by 37.93% (p<0.05) in relation to the patientswithCHF II FC.

In the process of data analysis, it was found that joining the НD in patients with CHF and DM 2 is associated with a significant increase in the proportion of people with the most severe type of remodeling - an eccentric hypertrophy of LV by 14.5% (p<0.05) and significantly decreases the number of patients by 11,4% (p<0.05) with the most mild type - concentric remodeling of LV.

It is proved that in patients with CHF, DM 2 and dyssynchrony in comparison with patients without dyssynchrony is accompanied by a deterioration of the indicators reflecting the diastolic function of the left ventricle, namely: a significant increase E by 28.57% (p<0.05), Е/А by 34,12% (p<0.05) and a decrease in the values of A by 6.67% (p<0.05), IVRT by 86.75% (p<0.05) and DT by 45.35% (p<0.05), which led to the transformation of the type of disturbed relaxation into a more severe - pseudonormal type, which was observed in 100% of patients with dyssynchrony.

Addition of НD in patients with CHF and DM 2 is associated with a significant increase concentrations of CRP by 75.39% (p<0.05), TNF-α by 87.15% (p<0.05), IL-1β by 52.57% (p<0.05), IL-6 by 62,98% (p<0.05).

We have found statistically significant direct correlation between the levels of inflammation markers and the indicators of myocardial dyssynchrony: CRР and Ts (r=0.604; p<0.001) and Ts-SD (r=0.611; p<0.001); TNF-α and Ts (r=0.585; p<0.001) and Ts-SD (r=0.561; p<0.001); IL-1β and QRS (r=0.257; p<0.05), Ts (r=0.365; p<0.001), Ts-SD (r=0.350; p<0.001) and IVMD (r=0.272; p<0.05); IL-6 and Ts (r=0.744; p<0.001) and Ts-SD (r=0.744; p<0.001). That is, the activation of systemic inflammation in CHF increases the manifestations of heart dyssynchrony.

In patients with CHF III FС, DM 2 and НD, there was a significant increase concentrations of CRРby 55.53% (p<0.05), TNF-α by 40.57% (p<0.05), IL-1β by 83.29% (p<0.05) and IL-6 by 37.87% (p<0.05) in relation to CHFII FС.

In the research it was determined that in patients withHFrEFand DM 2 was observed a significant increase CRP by 80.00% (p<0.05), TNF-α by 74.48% (p<0.05), IL-1β by 97.82%(р<0,05), IL-6 by 64.51% (р<0,05) compared to patients with HFpEF.

It was proved that the highest values concentrations of CRP, TNF-α, IL-1β and IL-6 was found in the group of patients with the most severe type of remodeling of LV (eccentric hypertrophy) and was significantly higher than in patients with concentric remodeling and with concentric hypertrophy of LV.

It was proved that the increase of inflammatory processes is associated with deterioration of the structural and functional parameters of the myocardium, inadequate cardiac remodeling progression of dyssynchrony and CHF.

Conducting standard therapy in patients with HFpEF>40%, DM 2 and НD without the inclusion of coenzyme Q 10 resulted in a significant reduction of the value of MV by 6.75% (p<0.05) and an increase LVEF by 5.60% (p <0,05) and ΔS by 6,28% (p <0,05), respectively, the diastolic parameters before and after therapy was not statistically significant. With the inclusion of the coenzyme Q 10 in such patients there was a significant decrease in the median of ЕSS by 10.81% (p<0.05), ЕDS by 6.00% (p<0.05), ЕSV by 27.68% (p<0.05), ЕDV by 14.46% (p<0.05), MMLV by 18.03% (p<0.05), IMMLV by 16.78% (p<0.05), MV by 15.43% (р<0,05), СІ by 12.08% (р<0,05) and increase the value of LVEF by 8.87% (p<0.05) and ΔS by 9.98% (p <0,05), as well as improvement of diastolic function: a significant reduction of E/A by 6.60% (p<0.05) and an increase of DT by 8.72% (p<0.05) and IVRT by 9.76% (p<0.05), indicating a significant positive effect of coenzyme Q10 on morpho-functional myocardial parameters .

In the analysis indices of НD in patients with HFpEF>40%, DM 2 and НD receiving standard therapy, was found a significant decrease of IVMD by 42.65% (p<0.05). In the group of patients receiving coenzyme Q10 there was a significant increase of LVFT by 22.73% (p<0.05) and PPEI by 12.36% (p<0.05) and reduction of IVMD by 33.33% (p<0.05), indicating a significant additional effect of coenzyme Q10 in reducing the manifestations of dyssynchrony.

In patients after standard therapy, was observed a significant decrease ofTNF-α by 41.05% (p<0.05). In patients with CHF with preserved LV, DM 2 and HD, which was additionally coenzyme Q10, there was a significant decrease concentrations of CRP by 20.13% (p<0.05), TNF-α by 44.36% (p<0.05), IL-1β by 33.08% (p<0.05), and IL-6 by 35.97% (p<0.05), that is, coenzyme Q10 positively affects the reduction of inflammatory processes.

During the 6-minute walk before and after standard treatment, it was found that the median of this distance changed from 297m to 332m, this difference (increased by 10.54%) was unreliable (p>0.05). And in patients with the addition of coenzyme Q10, the median distance significantly increased from 289m to 347m (increased by 16.71% (p<0.05)).

The study determined that the average value of the functional class of CHF in patients with standard therapy decreased by 10% (p>0,05), namely from 2,2 to 2,0, and in patients with addition to the treatment of coenzyme Q10, this indicator decreased from 2.18 to 1.91, namely by 14.14% (p<0.05).

Consequently, it was found that additional therapy with coenzyme Q10 in patients with HFpEF of ischemic genesis, DM 2 and dyssynchronyleads to a decrease in the inflammatory response, thus slowing down the processes of heart remodeling and positively affects the structural and functional parameters of the myocardium , synchronization of the reduction of chambers and segments of the myocardium, and also slows the progression of CHF. Therefore, in this category of patients for correction of inflammatory response disorders and reduction of dyssynchrony and improvement of the course of CHF, it is expedient to include in the standard therapy of the metabolic drug coenzyme Q 10 at a dose of 60 mg/day for at least 12 weeks.

**Key words:** chronic heart failure, type 2 diabetes mellitus, heart dyssynchrony, inflammatory mechanisms, coenzyme Q10.

**Список публікацій здобувача**

***Наукові праці, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації:***

1. Асоян, І. М. (2015). Структурно-функціональні та гемодинамічні особливості міокарда лівого шлуночка та роль дисинхронії серця у хворих на хронічну серцеву недостатність ішемічного ґенезу, коморбідною з цукровим діабетом 2 типу. *Український науково-медичний молодіжний журнал,* 1 (85), 6-9.
2. Асоян, І. М., Годлевська, О. М., Власенко, М. А., Родіонова, Ю. В. (2015). Патогенетичні механізми та значення дисинхронії серця в розвитку хронічної серцевої недостатності у хворих на цукровий діабет 2 типу. *Проблеми безперервної медичної освіти та науки*, 2 (18), 34–37.
3. Асоян, І. М. (2015). Значення ехокардіографічних показників у хворих на хронічну серцеву недостатність, поєднану з цукровим діабетом 2-го типу, в залежності від наявності дисинхронії серця. *Актуальні проблеми сучасної медицини*, 1 (49), 47-50.
4. Асоян, І. М. (2016). Значення рівнів маркерів запалення у хворих на хронічну серцеву недостатність, цукровий діабет 2 типу та дисинхронію міокарда. *Проблеми безперервної медичної освіти та науки,* 1 (21), 84–89.
5. Асоян, И. Н. (2016). Влияние терапии коєнзимом Q10 на показатели диссинхронии миокарда и уровни маркеров воспаления у больных с хронической сердечной недостаточностью в сочетании с сахарным диабетом 2 типа. *Проблеми безперервної медичної освіти та науки,* 2 (22), 82–86.
6. Асоян, І. М. (2016). Аналіз взаємозв'язків між індикаторами дисинхронії серця та структурно-функціональними показниками міокарда. *ScienceRise,* 8 (4), 4–9.
7. Асоян, И. Н., Бильченко, А. В., Павлов, С. Б. (2016). Взаимосвязь между воспалением и диссинхронией сердца у больных с хронической сердечной недостаточностью и сахарным диабетом 2-го типа. *Georgian Med News,* 256-257, 46-52.

***Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації:***

1. Асоян, І. М., Родіонова, Ю. В. (2014). Діагностичне значення показників міжшлуночкової дисинхронії у хворих з хронічною серцевою недостатністю, асоційованою з цукровим діабетом 2-го типу. *Медицина ХХІ століття: матеріали науково-практичної конференції молодих вчених, присвяченої 90-річчю ХМАПО. – Харків: ХМАПО,* 95-97.
2. Асоян, І. М. (2016). Значення показників електричної та механічної дисинхронії міокарда у хворих на ішемічну хворобу серця та хронічну серцеву недостатність, в залежності від наявності цукрового діабету 2 типу. *«Медична наука та практика в умовах сучасних трансформаційних процесів». Збірник тез наукових робіт учасників міжнародної науково-практичної конференції (м. Львів21-22 серпня 2016 року): Львів: ГО «Львівська медична спільнота»,* 9-12.
3. Асоян, І. М. (2015). Особливості геометрії серця у хворих з хронічною серцевою недостатністю, асоційованою з цукровим діабетом 2 типу. *Актуальні питання теоретичної та практичної медицини: збірник тез А43 доповідей ІІІ Міжнародної науково-практичної конференції студентів та молодих вчених, м. Суми, 23-24 квітня 2015 року. Суми : Сумський державний університет,* 27-28.
4. Асоян, І. М. (2015). Оцінка діастолічної функції лівого шлуночка у хворих на хронічну серцеву недостатність, коморбідною з цукровим діабетом 2 типу, в залежності від наявності дисинхронії серця. *"Щорічні терапевтичні читання: від досліджень до реалій клінічної практики ХХІ століття":Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю 23-24 квітня 2015 р.за ред. Г.Д. Фадєєнко. Х.,* 18.
5. Асоян, І. М. (2015). Вплив ступеня компенсації цукрового діабету 2 типу на показники дисинхронії міокарда у хворих з хронічною серцевою недостатністю. *Гуманітарний та інноваційний ракурс професійної майстерності: пошуки молодих учених: матеріали І Міжнародної науково-практичної конференції студентів, аспірантів та молодих учених Конференція: "Гуманітарний та інноваційний ракурс професійної майстерності: пошуки молодих учених". м. Одеса, 24 квітня 2015 року. У 3 частинах. - Одеса : Міжнародній гуманітарний університет, Частина ІІ,* 17-18.
6. Асоян, І.М. (2015). Інтенсивність запальних реакцій, в залежності від ступеня гіпертрофії міокарда лівого шлуночка у хворих з хронічною серцевою недостатністю, коморбідною з цукровим діабетом 2 типу. *«Сучасна медицина: актуальні проблеми, шляхи вирішення та перспективи розвитку»: Матеріали міжнародної науково-практичної конференції (м. Одеса, 7-8 серпня 2015 року).Одеса: ГО «Південна фундація медицини»,* 23-27.
7. Асоян, І.М. (2015). Рівні концентрації маркерів запалення, в залежності від стану міокарда лівого шлуночка у хворих на хронічну серцеву недостатність, асоційовану з цукровим діабетом 2 типу. *«Медична наука та практика: виклики і сьогодення».Збірник тез наукових робіт учасників міжнародної науково-практичної конференції (м. Львів 21-22 серпня 2015 року): Львів: ГО «Львівська медична спільнота»,* 10-13.
8. Асоян, І. М. (2016). Частота зустрічальності показників та типів дисинхронії міокарда у хворих на ішемічну хворобу серця, хронічну серцеву недостатність та цукровий діабет 2 типу. *Актуальні проблеми клінічної, теоретичної, профілактичної медицини, стоматології та фармації: матеріали міжнародної науково-практичної конференції, м. Одеса, 8-9 квітня 2016 р. Одеса: Міжнародний гуманітарний університет,* 17-21.
9. Асоян, І. М. (2016). Значення показників електричної та механічної дисинхронії міокарда у хворих на ішемічну хворобу серця та хронічну серцеву недостатність, в залежності від наявності цукрового діабету 2 типу. *«Медична наука та практика в умовах сучасних трансформаційних процесів». Збірник тез наукових робіт учасників міжнародної науково-практичної конференції (м. Львів21-22 серпня 2016 року): Львів: ГО «Львівська медична спільнота»,* 9-12.

ЗМІСТ

|  |  |
| --- | --- |
| Анотація | 2 |
| Список умовних позначень, символів, скорочень | 18 |
| Вступ | 20 |
| Розділ 1. Огляд літератури | 27 |
| 1.1. Стан проблеми коморбідності ХСН та ЦД 2 типу | 27 |
| 1.2. Роль факторів запалення у механізмах розвитку ХСН ішемічного генезу у хворих з ЦД 2 типу | 33 |
| 1.3. Патогенетичні основи дисинхронії міокарда у хворих з ХСН та цукровим діабетом 2 типу | 40 |
| 1.4. Методи лікування хворих на ХСН та ЦД 2 типу, направлені на усунення запальних механізмів та дисинхронії міокарда | 47 |
| Розділ 2. Матеріали і методи дослідження | 52 |
| 2.1. Клінічна характеристика хворих | 52 |
| 2.2. Методи дослідження | 58 |
| Розділ 3. Особливості дисинхронії серця у хворих з хронічною серцевою недостатністю ішемічного ґенезу в поєднанні з цукровим діабетом 2 типу | 65 |
| Розділ 4. Вплив супутнього цукрового діабету 2 типу на характеристики маркерів дисинхронії міокарду у хворих з хронічною серцевою недостатністю ішемічного ґенезу | 70 |
| Розділ 5. Взаємозв'язок між тяжкістю та варіантом хронічної серцевої недостатності та значеннями показників дисинхронії міокарда у хворих з супутнім цукровим діабетом 2 типу | 75 |
| Розділ 6. взаємозвязок між дисинхронією міокарду та структурно-функціональними показниками серця у хворих з хронічною серцевою недостатністю ішемічного ґенезу та цукровим діабетом 2 типу | 80 |
| 6.1. Вплив дисинхронії міокарду на морфо-функціональні показники міокарда у хворих з ХСН та ЦД 2 типу | 80 |
| 6.2. Геометричні моделі лівого шлуночка у хворих з ХСН ішемічного ґенезу та ЦД 2 типу, в залежності від наявності дисинхронії міокарда | 87 |
| 6.3. Вплив дисинхронії серця на стан діастолічної функції у хворих з ХСН ішемічного ґенезу та цукровим діабетом 2 типу | 89 |
| Розділ 7. Особливості рівнів факторів запалення у хворих з хронічною серцевою недостатністю ішемічного ґенезу та цукровим діабетом 2 типу | 93 |
| 7.1 Оцінка концентрацій прозапальних цитокінів та СРБ у хворих з ХСН, в залежності від наявності ЦД 2 типу та ДС | 93 |
| 7.2 Зв'язок між тяжкістю та варіантом ХСН, ремоделюванням ЛШ та рівнями прозапальних цитокінів та СРБ у хворих з супутнім ЦД 2 типу | 99 |
| Розділ 8. Оптимізація лікування хронічної серцевої ішемічного ґенезу недостатності у пацієнтів з цукровим діабетом 2 типу | 112 |
| Розділ 9. Аналіз результатів дослідження та їх обговорення | 129 |
| Висновки | 139 |
| Практичні рекомендації | 142 |
| Список використаних джерел | 143 |
| Додатки | 178 |

Список умовних позначень, символів, скорочень

APEI - час передвигнання в аорту

CoQ10 - коензим Q10

DT – час уповільнення раннього діастолічного наповнення

IVMD - міжшлуночкова механічна затримка

IVRT – час ізоволюмічного розслаблення

LVFT - час наповнення лівого шлуночка

NO - оксид азоту

p – достовірність відмінностей

PPEI - час предвигнання в легеневу артерію

SERCA - саркоплазматичний ретикулум Са2+-АТФази

Ts - час від початку QRS до піка систолічної швидкості

Ts-SD - стандартне відхилення часу від початку QRS до піка систолічної швидкості

ΔS - ступінь вкорочення передньозаднього розміру в систолу

А - максимальна швидкість трансмітрального кровотоку під час систоли ЛП

А/Е – співвідношення показників А та Е

АГ – артеріальна гіпертензія

АТФ - аденозинтрифосфорна кислота

ВТСЛШ - відносна товщина стінки лівого шлуночка

ДАТ – діастолічний артеріальний тиск

ДС - дисинхронія серця

Е - максимальна швидкість раннього піку діастолічного наповнення

ЕКГ – електрокардіографія

Ехо-КГ – ехокардіографія

ІАПФ - інгібітори ангіотензин-перетвороючого ферменту

ІЛ - інтерлейкін

ІМ - інфаркт міокарду

ІММЛШ - індекс маси міокарда лівого шлуночка

ІФА - імуноферментний аналіз

ІХС – ішемічна хвороба серця

КДО – кінцево-діастолічний об'єм

КДР – кінцево-діастолічний розмір

КМП - кардіоміопатія

КМЦ - кардіоміоцит

КРТ - кардіоресинхронізуюча терапія

КСО – кінцево-систолічний об'єм

КСР – кінцево-систолічний розмір

ЛП – ліве передсердя

ЛШ – лівий шлуночок

ММЛШ – маса міокарду лівого шлуночка

МШП – міжшлуночкова перетинка

ПШ – правий шлуночок

РААС - ренін-ангіотензин-альдостеронова система

САТ – систолічний артеріальний тиск

СІ – серцевий індекс

СРБ - С-реактивний білок

ТЗСЛШ - товщина задньої стінки лівого шлуночка

ТМШП - товщина міжшлуночкової перегородки

УІ – ударний індекс

УО – ударний об'єм

ФВ – фракція викиду

ФК – функціональний клас

ФНП-α - фактор некрозу пухлини альфа

ХО - хвилинний об'єм

ЛПВЩ – ліпопротеїди високої щільності

ЛПНЩ – ліпопротеїди низької щільності

ХСН – хронічна серцева недостатність

ЦД 2 - цукровий діабет 2 типу

ЧСС – частота серцевих скорочень

**ВСТУП**

**Актуальність теми**

Хронічна серцева недостатність (ХСН) - найбільш поширений термінальний синдром усіх серцево-судинних захворювань, а її декомпенсація розглядається як основна причина смерті серед кардіологічних хворих [1]. З іншого боку, цукровий діабет 2 типу (ЦД) є не тільки одним з найбільш розповсюджених захворювань у світі, а й вагомим фактором ризику для розвитку ХСН [2]. Асоціація цих двох захворювань - основна глобальна проблема охорони здоров'я, а вивчення процесів розвитку і прогресування ХСН у хворих з цукровим діабетом 2 типу є актуальним питанням сучасної медицини. Поєднання даних нозологій обумовлює тяжкий перебіг ХСН, прогресивне і часто необоротне зниження функції лівого шлуночка, що призводить до смерті внаслідок декомпенсації серцевої недостатності та ризику виникнення раптової серцевої смерті [3].

Однією з основних причин розвитку ХСН є ішемічна хвороба серця (ІХС) [4]. Велика кількість хворих на ІХС мають супутній ЦД 2, тому коморбідність ХСН-ЦД 2 типу сьогодні стала вельми поширеним явищем. Метаболічні порушення у пацієнтів на ЦД 2 типу сприяють погіршенню перебігу ХСН та швидкому розвитку ускладнень. Так, у хворих на діабет 2 типу ризик розвитку ішемічної хвороби серця та інфаркту міокарда (ІМ) значно вищий, ніж у загальній популяції [5]. Пошкодження серцевого м'язу під час інфаркту з подальшою дилатацією порожнин і зростанням напруги стінок серця у поєднанні з гіпоксією периферичних тканин, окислювальним і нейрогормональним стресом, застоєм у кишечнику, призводить до критичного підвищення рівнів прозапальних цитокінів, негативні серцево-судинні ефекти яких сприяють ще більшому пошкодженню міокарда і розвитку серцевої недостатності [6]. Цитокіни беруть участь у процесах гіпертрофії та апоптозу міоцитів, запускають додаткову сигналізацію запальних клітин і, у кінцевому рахунку, сприяють розвитку дилатаційної кардіоміопатії, запальної інфільтрації клітин серця, збільшенню інтерстиціального фіброзу і відкладенню колагену в неінфарктній зоні [7].

Активація системного запалення і підвищення рівня цитокінів під час процесу постінфарктного ремоделювання міокарда сприяє структурній перебудові лівого шлуночка, що в свою чергу викликає зміни у механічній активності серця [8]. Означені зміни сприяють порушенню скорочування за рахунок різниці в рівні систолічного потовщення, послідовності скорочення і розслаблення волокон міокарда в ішемізованих та здорових ділянках міокарда лівого шлуночка (ЛШ) та виникненню дисинхронії серця [9]. Дисинхронія міокарда являє собою дисоціацію скорочення камер та/або сегментів серця, внаслідок порушення синхронізації збудження, проведення та скорочення відділів міокарда, що сприяє формуванню і прогресуванню ХСН, як результат зниження насосної функції серця при збільшенні потреби міокарда в енергетичних субстратах [10]. Хоча поширеність дисинхроніі серця серед пацієнтів з ХСН достатньо висока, однак, взаємозв'язок маркерів системного запалення з індикаторами дисинхронії міокарда при поєднанні ХСН та ЦД 2 типу до теперішнього часу залишається не вивченим. Тому, проведення означеного дослідження може сприяти відкриттю нових напрямків у розумінні механізмів розвитку та прогресування ХСН і розробці нових підходів до лікування таких пацієнтів.

**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). Здобувачем проведено патентно-інформаційний пошук, набір тематичних хворих, аналіз отриманих результатів досліджень, статистична обробка даних.

**Мета дослідження:** оптимізація діагностики та лікування хронічної серцевої недостатності ішемічного ґенезу в поєднанні з ЦД 2 шляхом вивчення показників дисинхронії міокарда та стану факторів системного запалення, їх взаємозв'язків і динаміки під впливом медикаментозної терапії.

**Завдання дослідження:**

1. Дослідити характер дисинхронії серця у хворих з хронічною серцевою недостатністю ішемічного ґенезу та цукровим діабетом 2 типу.

2. Визначити вплив супутнього цукрового діабету 2 типу на характеристики маркерів дисинхронії міокарду у хворих з ХСН ішемічного ґенезу.

3. Дослідити зв'язок між тяжкістю і варіантом хронічної серцевої недостатності та значеннями показників дисинхронії міокарда у хворих з супутнім ЦД 2 типу.

4. Виявити взаємозв'язок між дисинхронією міокарду та структурно-функціональними показниками серця у хворих з хронічною серцевою недостатністю ішемічного ґенезу та цукровим діабетом 2 типу.

5. Оцінити рівні факторів запалення у хворих з хронічною серцевою недостатністю ішемічного ґенезу та цукровим діабетом 2 типу та дослідити залежність між запальними маркерами та показниками дисинхронії міокарда.

6. Розробити методи оптимізації лікування хворих з ХСН ішемічного ґенезу зі збереженою ФВ ЛШ, в поєднанні з ЦД 2 типу та дисинхронією міокарда

*Об’єкт дослідження:*хронічна серцева недостатність ішемічного ґенезу у хворих у поєднанні з цукровим діабетом 2 типу.

*Предмет дослідження:* структурно-функціональні та гемодинамічні показники серця, показники дисинхронії міокарда, рівні факторів системного запалення, їх взаємозв'язки та динаміка під впливом лікування.

*Методи дослідження:* загально-клінічні, лабораторні, імуноферментні, інструментальні та статистичні.

**Наукова новизна отриманих результатів**

Доповнені дані щодо збільшення частоти виявлення різних типів механічної дисинхронії міокарда (атріовентрикулярної, міжшлуночнової і внутрішньошлуночкової) та їх комбінацій у хворих з ХСН ішемічного ґенезу, що перебігає на тлі ЦД 2 типу. Встановлено взаємозв'язок між тяжкістю та варіантом ХСН (у залежності від функціонального класу, фракції викиду ЛШ) та значеннями дисинхронії міокарда.

Показано, що підвищення рівня глікозильованого гемоглобіну супроводжується збільшенням показників електричної та внутрішньошлуночкової механічної дисинхронії.

Уточнені дані про особливості впливу дисинхронії серця на структурно-функціональні показники міокарда у хворих з ХСН ішемічного ґенезу та цукровим діабетом 2 типу.

Виявлено вплив дисинхронії міокарду на ремоделювання серця, появу неадекватних геометричних моделей ЛШ та стан діастолічної функції серця.

Уперше вивчені особливості рівнів факторів запалення (СРБ, ФНП-α, ІЛ-1β, ІЛ-6) у хворих з ХСН ішемічного ґенезу та цукровим діабетом 2 типу в залежності від наявності дисинхронії міокарда, встановлена залежність між даними показниками та доведена роль підвищення рівнів активності маркерів запалення у механізмах формування дисинхронії міокарда. Досліджені значення концентрацій маркерів запалення в залежності від ФК ХСН у хворих з ХСН, ЦД 2 типу та дисинхронією міокарда. Доповнені дані щодо концентрації маркерів запалення в залежності від збереження фракції викиду ЛШ та від геометричних моделей лівого шлуночка. Проведено аналіз взаємозв'язків між індикаторами запальної відповіді та ехокардіографічними показниками, які відповідають за структуру та функції серця у хворих з ХСН, цукровим діабетом 2 типу та дисинхронією серця.

Отримані нові дані, які дозволили оптимізувати терапію ХСН та розкрити роль препарату коензиму Q 10 у комплексній терапії хворих з ХСН ІІ-ІІІ ФК зі збереженою ФВ ЛШ, цукровим діабетом 2 типу та дисинхронією міокарда. Доведено, що включення до стандартної терапії препарату коензиму Q 10 на протязі 12 тижнів у даної категорії пацієнтів сприяє зменшенню запальної відповіді, як одного з головних чинників процесу постінфарктого ремоделювання, та позитивно впливає на структурно-функціональні показники міокарда, маркери дисинхронії серця і, тим самим, призупиняє процес прогресування серцевої недостатності та зменшує інтенсивність проявів ХСН.

**Практичне значення отриманих результатів**

За результатами проведеного дослідження у хворих з ХСН ішемічного ґенезу в поєднанні з цукровим діабетом 2 типу доведено доцільність включення до плану обстеження визначення рівнів СРБ та прозапальних цитокінів (ФНП-α, ІЛ-1β, ІЛ-6), а також маркерів дисинхронії міокарду (QRS, Ts, Ts-SD, APEI, PPEI, IVMD та LVFT), як одних з провідних чинників прогресування неадекватного ремоделювання серця, появи несприятливих геометричних моделей, діастолічної дисфункції лівого шлуночка, зниження фракції викиду лівого шлуночка, що дозволить лікарям практичної ланки охорони здоров’я удосконалити лікувальні заходи та зменшити прояви серцевої недостатності.

Додаткове призначення до комплексної терапії у хворих з коморбідністю ХСН ішемічного ґенезу ІІ-ІІІ функціонального класу зі збереженою фракцією викиду і супутнім цукровим діабетом 2 типу та дисинхронією міокарда препарату коензиму Q 10 у добовій дозі 60 мг на протязі 12 тижнів, сприяє підвищенню ефективності лікування ХСН, зменшенню запальної відповіді, позитивно впливає на структурно-функціональні показники міокарда та маркери дисинхронії серця.

Результати роботи впроваджені в практичну діяльність терапевтичного відділення Харківської міської клінічної лікарні швидкої та невідкладної медичної допомоги ім. Мещанінова, терапевтичного відділення Зіньківської ЦРЛ у Полтавській області, а також у навчальний процес при підготовці лікарів-інтернів та слухачів на кафедрі терапії, нефрології та загальної практики - сімейної медицини Харківської медичної академії післядипломної освіти МОЗ України.

**Особистий внесок здобувача**

Здобувачем сформульована мета і завдання дослідження, проведено аналіз і узагальнення літературних джерел за темою дисертації, розроблено план проведення дослідження. Здобувачем самостійно розроблені карти обстеження хворих, здійснено відбір хворих, виконано клінічне обстеження всіх пацієнтів. За безпосередньої участі здобувача проведено аналіз інструментальних та лабораторних досліджень. Особисто автором проведено статистичний аналіз матеріалів дослідження, створено базу даних на персональному комп’ютері, написано всі розділи дисертації, які були покладені в основу надрукованих статей та тез, сформульовано висновки і надано практичні рекомендації, забезпечено впровадження наукових розробок у практичну діяльність лікувальних закладів.

**Апробація результатів роботи**

Основні положення і результати дисертаційної роботи оприлюднені на: науково-практичній конференції молодих вчених з міжнародною участю "Медицина ХХІ століття" 2014 року, м. Харків, Україна; "Міжнародній науково-практичній конференції, присвяченій всесвітньому дню здоров'я 2015 року", 7-8 квітня 2015 року, м. Київ, Україна; ІІІ Міжнародній науково-практичній конференції студентів та молодих вчених "Актуальні питання теоретичної та практичної медицини", 23-24 квітня 2015 року, м. Суми, Україна; Науково-практичній конференції з міжнародною участю "Щорічні терапевтичні читання: від досліджень до реалій клінічної практики ХХІ століття", присвяченої пам'яті академіка Л.Т. Малої, 23-24 квітня 2015 року, м. Харків, Україна; І Міжнародній науково-практичній конференції студентів, аспірантів та молодих учених "Гуманітарний та інноваційний ракурс професійної майстерності: пошуки молодих учених", 24 квітня 2015 року, м. Одеса, Україна; Міжнародній науково-практичній конференції "Сучасна медицина:актуальні проблеми, шляхи вирішення та перспективи розвитку", 7-8 серпня 2015 року, м. Одеса, Україна; Міжнародній науково-практичній конференції "Медична наука та практика: виклики і сьогодення", 21-22 серпня 2015 року, м. Львів, Україна; Міжнародній науково-практичній конференції "Актуальні проблеми клінічної, теоретичної, профілактичної медицини, стоматології та фармації", 8-9 квітня 2016 року, м. Одеса, Україна; Міжнародній науково-практичній конференції "Медична наука та практика в умовах сучасних трансформаційних процесів", 22-23 квітня 2016 року, м. Львів, Україна.

**Публікації**

За матеріалами дисертації опубліковано 16 наукових робіт, серед них 6 статей у наукових фахових виданнях України (4 – без співавторів), 1 стаття в зарубіжному журналі, 9 тез у збірниках матеріалів наукових конференцій.

**Структура та обсяг дисертації**

Матеріали дисертації викладені на 191 сторінках друкованого тексту. Диертація ілюстрована 36 таблицями та 30 рисунками, складається з анотації, вступу, огляду літератури, опису клінічної характеристики хворих та методів дослідження, розділів із викладом отриманих результатів та їх обговорення, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел літератури, що містить 297 найменувань (59 – кирилицею, 238 – латиницею) та додатків.

**Розділ 1**

**Огляд літератури**

**1.1. Стан проблеми коморбідності ХСН та ЦД 2 типу**

Хронічна серцева недостатність - це патофізіологічній стан, при якому насосна функція серцяне може забезпечити постачання тканин киснем відповідно до їх метаболічних потреб, незважаючи на відсутність зниження тиску наповнення шлуночків [1, 11]. Синдром ХСН характеризується зниженням толерантності до фізичних навантажень, затримкою рідини в організмі, прогресуючим перебігом та обмеженням якості й тривалості життя [12].

Підвищення рівня медичної допомоги при гострих коронарних синдромах, прогресивне старіння населення планети, посилення факторів ризику, пов'язаних зі способом життя, а також високі досягнення у терапії серцевої недостатності, призвели до постійно зростаючої поширеності ХСН. У даний час проблема ХСН вважається однією з пріоритетів громадської охорони здоров'я у розвинених країнах та основним неінфекційних синдром у регіонах, що розвиваються [13].

ХСН є одним з найбільш поширених захворювань, яке приводить до високої смертності серед кардіологічних хворих і потребує надзвичайно великих затрат на лікування. За даними ВООЗ у світі на ХСН страждає близько 2-3% населення. Синдром ХСН супроводжується істотним скороченням тривалості життя, погіршенням його якості та високою смертністю зі значною кількістю випадків раптової коронарної смерті [14-16].

Основною проблемою у лікуванні пацієнтів з ХСН є необхідність частих госпіталізацій, пов'язаних з декомпенсацією, а також величезне число звернень за екстреною медичною допомогою в амбулаторних умовах. Лікувальні і діагностичні заходи для пацієнтів з ХСН пов'язані з величезними витратами системи охорони здоров'я і суспільства у цілому [17, 18].

Безсумнівно, цукровий діабет являється однією з найактуальніших медико-соціальних проблем сьогодення. Цукровий діабет - це хронічне метаболічне захворювання, що характеризується гіперглікемією, у результаті порушення секреції інсуліну підшлунковою залозою, дії інсуліну або обох [19]. ЦД 2 типу - може змінюватися у межах від переважно резистентності до інсуліну в сполученні з відносною інсуліновою недостатністю до переважно секреторного дефекту з резистентністю до інсуліну або без неї [20].

На теперішній час в світі налічується близько 425 млн. хворих на ЦД, а згідно з прогнозами Міжнародної діабетичної федерації (International Diabetes Federation, IDF) до 2040 р. ця цифра буде вдвічі більшою [21]. Це захворювання характеризується стрімким ростом розповсюдженості та високою смертністю (кожні 7 секунд у світі реєструється 2 нових випадки ЦД і кожні 7 секунд помирає одна людина від його ускладнень), що дозволило ООН охарактеризувати ситуацію, що склалася на початку XXI ст., як пандемію ЦД [22]. По медико-соціальній значимості ЦД займає 3 місце після серцево-судинних захворювань та злоякісних новоутворень. При цьому більше 80% випадків смерті від діабету відбувається у країнах з низьким і середнім рівнем доходу [23]. Тільки за офіційними даними Центру медичної статистики МОЗ України станом на 1 січня 2016 року,загальна кількість хворих на цукровий діабет в Україні становила 1 млн. 223 тис.

Гостроту проблеми визначає не лише значне поширення, але й швидкий розвиток ускладнень, які призводять до інвалідизації та смерті хворих [24, 25]. Ризик розвитку ІХС та ГІМ у хворих з ЦД 2-го типу у декілька разів вище ніж у загальній популяції хворих [26]. При однаковій вираженості ІХС відмічається збільшення ризику летального результату в найближчому періоді після гострого ІМ у 2-4 рази у хворих з ЦД 2 типу, у порівнянні з хворими без діабету [27, 28].

У 50-80% випадків ЦД 2 типу поєднується з артеріальною гіпертензією (АГ), крім того, підвищення систолічного артеріального тиску (САТ) на кожні 10 мм.рт.ст. у хворих з діабетом збільшує ризик розвитку серцево-судинних подій на 20% [29].

Коморбідність ХСН та ЦД 2-го типу відмічається у третині випадків, при чому зустрічальність ХСН у хворих з цукровим діабетом в 2-3 рази перевищує таку в осіб без ЦД [30]. Асоціація цих двох патологій істотно взаємообтяжує перебіг кожної з них [31]. Серцево-судинна патологія як причина смертності у пацієнтів з ЦД 2-го типу займає лідируюче місце практично у всіх країнах світу, та становить більше 60% [32].

Безпосередньо розглядаючи питання етіопатогенезу досліджуваної коморбідності, необхідно відзначити, що етіологічний зв'язок ЦД і ХСН взаємно спрямований [33]. Тривалий перебіг ЦД може сприяти розвитку дисфункції міокарда і ХСН, що обумовлено потенціюванням таких процесів, як: кардіоваскулярна автономна нейропатія, ендотеліальная дисфункція, дисліпідемія, гіперкоагуляція, гіперпродукція прозапальних цитокінів; а також є результатом безпосереднього впливу гіперглікемії на функцію і морфологію міокарда [34].

З іншого боку, власне ХСН може ускладнюватись розвитком ЦД, коли у результаті гіпоперфузії органів і гіперактивації нейрогуморальних систем розвиваються патогенетичні порушення (зменшення споживання глюкози м'язовою тканиною, посилення глюконеогенезу в печінці, а також контрінсулярні ефекти катехоламінемії), які індукують збільшення концентрації глюкози у крові [35]. З патогенетичної точки зору розвиток і перебіг вищевказаних процесів визначається двома механізмами, перший з яких - потенціювання процесу атеросклерозу з подальшим прогресуванням ішемії міокарда, другий - безпосереднє ураження м'язу серця у результаті тривалої гіперглікемії, що опосередковано мікроангіопатією, порушенням транспорту кальцію і метаболізму жирних кислот [36]. Класичним прикладом подібного міокардіального ефекту гіперглікемії є діабетична кардіоміопатія (КМП), яка може розглядатися як сукупність порушень механічних властивостей міокарда, електрофізіологічних процесів і функцій рецепторів у результаті довготривалої гіперглікемії і катехоламінемії. Діабетична КМП на початкових стадіях характеризується зниженням еластичності міокарда ЛШ, що призводить до порушення діастоли, за рахунок міокардіальної контрактури з порушенням розслаблення ЛШ і виникненням ригідності серцевого м'яза [37]. У подальшому можуть розвиватися зони ішемії і некрозу в міокарді [38]. Прогресивне збільшення кінцевого діастолічного тиску сприяє трансформації діастолічної дисфункції у систолічну недостатність ЛШ з розвитком класичної картини ХСН [39].

Гліколітична фракція АТФ використовується для забезпечення мембранного транспорту кальцію, а саме Са2+-АТФази іонного насосу саркоплазматичного ретикулуму, у реакціях сполучення електрофізіологічних і контрактильних процесів у міокарді. Придушення ж гліколізу при діабеті призводить до постійного вираженого надлишку Са2+ всередині клітини. Компенсаторна реакція даного процесу характеризується підвищеним захопленням Са2+ мітохондріями. Але цей процес є енергозалежним, а значить формується обкрадання пулу АТФ, який може бути використаний на серцеве скорочення. Порушення обміну Са2+ також сприяє активації фосфоліпаз, що руйнують клітинні мембрани [40]. На експериментальних моделях діабетичної КМП у тварин показано, що зміни транспорту Са2+ і контрактильних білків кардіоміоцитів (КМЦ) сприяли субклінічним порушенням як систолічної так і діастолічної функцій ЛШ [41].

Морфологічно діабетична КМП проявляється збільшенням ядра, набуханням мітохондрій з патологічною зміною крипт, зменшенням числа рибосом, розширенням канальців саркоплазматичного ретикулуму, внутрішньоклітинним набряком, появою крапель жиру, зникненням зерен глікогену [42]. Дані порушення ультраструктури міокардіоцитів характеризуються неспецифічністю і оборотністю, тобто після усунення причини структура КМЦ відновлюється за рахунок внутрішньоклітинних регенеративних процесів [43]. Проте, останні дослідження у цій області показують, що довгостроковий неадекватний глікемічний контроль асоціюється з апоптозом, підвищенням вмісту колагенових волокон і активності желатинази у міокарді і формуванням суттєвої альтерації і фіброзу [44, 45].

У багатьох дослідженнях було встановлено, що поширеність безсимптомної діастолічної дисфункції у пацієнтів з цукровим діабетом 2 типу, становить більше половини випадків, незважаючи на проведення прийнятного глікемічного контролю [46, 47].

У патогенезі ХСН зі збереженою ФВ ЛШ провідну роль відіграє порушення діастолічної функції. Розслаблення міокарда є енергоємним процесом, яке потребує витрати АТФ на перенесення іонів Са2+ з цитозолю у саркоплазматичний ретикулум, тому при ішемії швидкість розслаблення знижується. На рівні КМЦ відбувається порушення обміну кальцію за рахунок зміни основних транспортних білків, а на рівні позаклітинного матриксу - збільшення кількості колагену 1 типу і зменшення еластину. Процес релаксації сповільнюється також і при асинхронному скороченні і розслабленні КМЦ, при порушеннях ритму і провідності, концентричному ремоделюванні, порушенні спіралеподібного підкручування шарів міокарда під час діастоли, збільшенні обсягу передсердь [48, 49]. Уповільнене або неповне розслаблення шлуночка призводить до уповільнення діастолічного наповнення і збільшення тиску наповнення шлуночків. ЛШ кожний раз недонаповнюється під час діастоли, хоча насосна функція залишається збереженою [50].

Також значну роль відіграє поєднання «ЛШ - аорта», тому що чим менша еластичність стінки аорти, тим більша швидкість пульсової хвилі. Відбита хвиля від стінки аорти швидше повертається до ЛШ і не в фазу діастоли, а в фазу ранньої діастоли або систоли. Це призводить до зростання систолічного і до зниження діастолічного АТ, до зростання центрального тиску. Такі зміни АТ призводять до трансформаційних змін перед- і післянавантаження, коронарної гіпоперфузії, що опосередковується у субендокардіальну ішемію, діастолічну дисфункцію, активацію процесів запалення та розвиток міокардіального фіброзу [51].

Хронічна гіперглікемія, яка веде до глікування білків, стимуляції перекисного окислення у пінистих клітинах ендотелію судин веде до формування мікроангіопатії різноманітної локалізації. Надмірна кількість продуктів перекисного окислення ліпідів справляє цитотоксичну дію, що проявляється пошкодженням мембран еритроцитів, лізосом. [52]. При цьому змінюється структура мембран клітин аж до їх розриву, відзначається зниження активність цитохромоксидази. Даний процес вражає і судини, які живлять серце, що лежить в основі ішемічного пошкодження серцевого м'яза [53].

Дефіцит інсуліну та інсулінорезистентність при ЦД 2 викликають дисліпідемію, що сприяє більш агресивному розвитку та прогресуванню атеросклерозу, який служить морфологічною основою ІХС та цереброваскулярних захворювань та, як наслідок, розвитку ХСН у даної групи хворих [54, 55].

Ендотеліальна дисфункція, яка зазвичай присутня у хворих з діабетом,призводить до порушення судинорозширювальної, антиатерогенної та протизапальної функції і, як наслідок, розвитку мікро- та макроангіопатії [56-59].

Таким чином патологія серцевого м'яза у хворих на ЦД характеризується широким спектром біохімічних та структурних порушень, які згодом призводять до діастолічної та систолічної дисфункції, а в завершенні до застійної серцевої недостатності [60, 61].

Оскільки цукровий діабет 2-го типу являється одним з головних незалежних факторів ризику розвитку та прогресування ХСН [62, 63], тому вивчення нових важливих ланок патогенезу даного процесу з метою їх запобігання являється актуальним питанням сучасної кардіології.

**1.2. Роль факторів запалення у механізмах розвитку ХСН ішемічного ґенезу у хворих з ЦД 2 типу**

Однією з основних причин розвитку та прогресування ХСН являється ІХС, яка в основному проявляється гострою (ІМ) і хронічною ішемією міокарда (стабільна та нестабільна стенокардія) [64]. Найбільшого ураження серце зазнає при гострому ІМ, під час якого відбувається ішемічний некроз ділянки міокарда, обумовлений абсолютною або відносною недостатністю його кровопостачання, що призводить до розвитку дисфункції шлуночків (значно частіше лівого), яка проявляється симптомами серцевої недостатності [65, 66].

Під час гострої локальної ішемії відбувається загибель клітин міокарда, у результаті некрозу та апоптозу, при чому відбувається вивільнення внутрішньоклітинних білків КМЦ у кровообіг, що запускає запальну реакцію. Запальні клітини, у тому числі нейтрофіли, моноцити, макрофаги, лімфоцити проникають у тканину і видаляють омертвілі міоцити. Після запальної відповіді, серцеві фібробласти проліферують і секретують білки позаклітинного матриксу, такі як колаген I, щоб сформувати фіброзний рубець, який замінює мертві міоцити та служить для запобігання розриву. Збільшення "жорсткості" міокарда при фіброзі як інфарктних так і непошкоджених ділянок міокарда, сприяє виникненню діастолічної дисфункції, що погіршує можливості серця збільшувати викид [67-70].

У результаті "розтягування" рубцевої зони, яка не в силах протистояти зростанню внутрішньошлуночкового тиску, то виникають зміни в неуражених ділянках шлуночка серця, а саме здорові КМЦ гіпертрофуються і дилатуються, пристосовуючись до нових умов функціонування, що сприяє виникненню процесу ремоделювання серця [71]. Ремоделювання призводить до структурно-функціонального перевлаштування міокарда та камери ЛШ, пов'язаного з наявністю ділянки постінфарктного некрозу або рубця, що приводить до порушення його геометрії (збільшення кінцевого діастолічного і кінцевого систолічного об'ємів), зниженням насосної функції (зменшенням фракції викиду), що сприяє розвитку та подальшому прогресуванню систолічної та діастолічної дисфункції [72-76].

Постінфарктне ремоделювання являється складним механізмом і запускається за допомогою активації нейрогуморальних (ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС) та симпатичної нервової системи і цитокінових сигнальних шляхів, що призводять до прогресування ХСН [77-79].

В останні роки все більше уваги приділяється концепції прогресування ХСН, в основі якої лежить імунна активація і системне запалення які визначаються як маркери несприятливого прогнозу і високого кардіоваскулярного ризику. Згідно з даною концепцією відбувається збільшення синтезу прозапальних цитокінів, що визначають розвиток дисфункції ЛШ. Незалежно від її етіології ХСН, вміст цитокінів в плазмі крові хворих з серцевою недостатністю значно перевищує нормальні значення [80-84].

ХСН міцно асоціюється із запаленням у плані патогенезу, прогресування тяжкості захворювання та прогнозу. Запальні медіатори безпосередньо впливають на КМЦ, фібробласти і β-адренорецептори, що призводить до гіпертрофії, фіброзу і порушення скорочувальної здатності серцевого м'яза, або індукують апоптоз шляхом стимуляції відповідних генів. Баланс про- та протизапальних факторів може мати корисні або шкідливі ефекти у процесі перебігу ХСН. До основних прозапальних цитокінів, які відіграють провідну роль у розвитку та прогресуванні ХСН, відносяться ФНП-α, ІЛ-1 та ІЛ-6 [85-87].

Ключовим елементом імунної системи у реалізації таких процесів, як гіперкоагуляція крові, порушення регулювання судинного тонусу, формування ендотеліальної дисфункції, негативна інотропна дія, індукція метаболічних процесів у скелетних м'язах, прогресування м'язової дистрофії, ремоделювання серця (необоротна дилатація порожнин і гіпертрофія КМЦ), посилення процесу апоптозу КМЦ і клітин периферичної мускулатури є активація низькомолекулярних молекул, що відносяться до класу цитокінів [88-90]. Цитокінова мережа - саморегулююча система, порушення в якій призводить до надмірного або недостатнього синтезу певних цитокінів, що в свою чергу може сприяти розвитку різноманітних патологічних процесів. Також цитокіни індукують продукцію білків гострої фази, таких як фібриноген, амілоїд А і СРБ [91].

У постінфарктний період цитокіни (ФНП-α, ІЛ-1β та ІЛ-6) можуть опосередковувати реконструкцію інфарктних зон, що включає у себе фагоцитоз і розсмоктування некротичної тканини, виживання клітин, гіпертрофію КМЦ, що вижили, деградацію і синтез складових позаклітинного матриксу (колаген, інтегрини), проліферацію міофібробластів, ангіогенезу, васкулогенезу і, в обмеженій кількості, проліферацію клітин-попередників. Наслідки активації цитокінів можуть бути сприятливими, тобто призводити до репарації й відновлення функції міокарда, або несприятливими - запускати процес клітинного апоптозу та викликати додаткову запальну реакцію, тобто призводити до гострих розривів серця або хронічної дилатації та розвитку серцевої недостатності, й збільшення ризику смертності [92-96].

Для ХСН властиве посилення застою і наростаюча гіпоксія периферичних тканин і самого міокарда, що цілком може стати першопричиною активації запалення і приводити до зростання ФНП-α й інших прозапальних цитокінів. Така послідовність подій підтверджується прямо пропорційною залежністю між рівнем ФНП-α і тяжкістю ХСН: чим вище ФК ХСН, тим більше виражена реакція імунної системи і вище рівень цитокінів. І, навпаки, зменшення ступеня гіпоксії знижує активність імунної системи [97-99].

Існує кілька гіпотез, що пояснюють причини і механізми підвищення рівня цитокінів при ХСН. Однак жодна з них повністю не відповідає на всі питання, пов'язані з причиною і механізмом підвищення рівня прозапальних цитокінів. Ймовірно, пошкодження міокарда з подальшою дилатацією порожнин і зростанням напруги стінок серця у поєднанні з гіпоксією периферичних тканин, окисним та нейрогормональним стресом і, неминучим при цьому, застоєм у кишечнику призводять до активації всіх основних джерел вироблення цитокінів - кардіоміоцитів, скелетної мускулатури і імунокомпетентних клітин [100, 101]. Такі процеси можуть посилюватись несвоєчасним використанням інгібіторів ангіотензин-перетворюючого ферменту, антиоксидантів, бета-блокаторів, або засобів для зниження механічного навантаження на міокард. Результатом цього є критичне підвищення рівня циркулюючих цитокінів, негативні серцево-судинні ефекти яких сприяють ще більшому пошкодженню міокарда. Так замикається патологічне "цитокінове" коло патогенезу серцевої недостатності [102, 103].

Важливим у формуванні синдрому ХСН є довготривала експресія цитокінів, що призводить до поступового руйнування позаклітинного генового матриксу міокарда, дилатації шлуночків і гіпертрофії КМЦ [104-106]. Молекулярні механізми цитокініндукованого порушення скорочувальної здібності міокарда і ремоделювання серця, до кінця не вивчені. Припускають, що це пов'язано зі здатністю прозапальних цитокінів регулювати рівень апоптозу (програмована клітинна смерть) КМЦ, який розглядають в якості фундаментального механізму, що веде до порушень скорочувальної і, можливо, діастолічної дисфункції міокарда. Рівень апоптозу багато у чому визначає варіант ремоделювання міокарда і зрештою темп прогресування ХСН [107, 108]. Поверхневий клітинний рецептор апоптоз-сигнальної системи Fas/APO-1 проявляє значну спорідненість до ФНП-α та збільшується у плазмі крові хворих з ХСН. Також відомо, що при дисфункції лівого шлуночка ФНП-α може бути потенційним індуктором апоптозу [109-111].

Цитокіни здатні послаблювати продуктивність ЛШ та скоротливу здатність міоцитів прямо або поосередковано. ФНП-α та IL-6 може послаблювати скоротність міоцитів безпосередньо через різке зменшення систолічного цитозольного Ca2+ через зміни у саркоплазматичному ретикулумі, такі процеси являються оборотними після припинення впливу цитокінів. Опосередкований вплив ФНП-α проявляється негативним інотропним ефектом через окис азоту, що послаблює чутливість міофілламентів до іонів Ca2+[112, 113, 114]. Крім того, ФНП-α, ІЛ-1β, IЛ-6 також можуть індукувати окислювальний стрес і ендотеліальну дисфункцію, що викликає зниження скоротливої здатності міоцитів частково через нейтральний сфінгомієліновий шлях. Цитокін-індукована NО синтаза призводить до збільшення виробництва окису азоту та індукувати окислювальний стрес і ендотеліальну дисфункцію, яка додатково посилює десенсибілізацію міофіламентів кальцієм, у результаті тривалого порушення скорочувальної функції серця. Цитокін-індукована форма NO надає прямий токсичний вплив на міокард і активує процеси інтерстиціального зростання і фіброзу, що підсилює негативну інотропну дію NO, викликаючи структурне ремоделювання міокарда, яке призводить до зміни розміру і геометрії його порожнини, а також до збільшення маси міокарда [115-118]. Останнє, зокрема, пов'язано з патологічним фіброзом, що є ознакою прогресування кінцевої стадії ХСН. Крім того, було показано, що стійка експресія ФНП також може призвести до зниження експресії SERCA2A, що має важливе значення для повторного поглинання кальцію після скорочення КМЦ [119-121].

У хронічній фазі ремоделювання концентрація ІЛ-1β корелює з подальшим відкладенням колагену в неінфарктій зоні міокарда, він виявлений не лише у міоцитах, а й у макрофагах, ендотеліальних клітинах і клітинах гладеньких м'язів судин. ФНП-α та ІЛ-1β можуть активувати матритриксні металопротеінази, які спочатку відповідають за деградацію колагену, а згодом за заміщення серцевого матриксу [122-128]. Доказом участі цитокінів у процесах ремоделювання, були досліди на трансгенних мишах з суперекспресією ФНП-α у міокарді [129], що призвело до поступової гіпертрофії міокарда, і у кінцевому рахунку, до розвитку дилатаційної КПМ, запальної інфільтрації клітин серця та збільшення інтерстиціального фіброзу [130-132].

У серцевому матриксі виробляється безліч білків, таких як колаген, еластин, фібронектин, які взаємодіють з інтегринами і фокальними адгезивними кіназами, що беруть участь у взаємозв'язку КМЦ з матрицею. ФНП-α здатний змінювати ізоформи інтегринів та порушувати процес передачі імпульсу в міокарді та, як наслідок, сприяти погіршенню серцевого скорочення [133-138].

У поодиноких дослідженнях вивчалася роль запалення у розвитку порушень ритму та провідності. У них було виявлено, що підвищення концентрації ФНП-α асоціювалось з шлуночковою аритмією, але не відображало тяжкості аритмії. Наряду з ФНП-α посилення продукції ІЛ-6 поєднувалось з шлуночковими порушеннями ритму, але на відміну від ФНП-α, ІЛ-6 обумовлює розвиток більш небезпечних форм аритмій та є високочутливий предиктором шлуночкової тахікардії та фібриляції шлуночків у пацієнтів після ІМ [139-142].

Експериментальне дослідження Takahashi та ін. наочно продемонструвало, що підвищена експресія СРБ посилює дисфункцію ЛШ і сприяє неадекватному постінфарктному ремоделюванню ЛШ. Шкідливий вплив СРБ на процеси ремоделювання ЛШ не залежить від розміру некрозу міокарда і може бути пов'язаний з посиленням апоптозу, інфільтрацією макрофагами, експресією моноцитами протеїну-1 та матриксної металопротеїнази-9 в прикордонній з інфактом зоні [143-145]. СРБ є прозапальним «тригером», оскільки стимулює моноцитарну продукцію IЛ-1 , IЛ-6 і ФНП-α. Однак, підвищення концентрації прозапальних медіаторів, не супроводжується відповідним збільшенням протизапальних цитокінів, що призводить до запального дисбалансу в системі цитокінів [91, 100, 146].

У дослідницьких роботах неодноразово підтверджувався тісний кореляційний зв'язок рівнів цитокінів з тяжкістю клінічних проявів та активністю нейрогуморального фону хворих з ХСН [147-149]. Ступінь підвищення концентрацій у крові таких цитокінів, як ІЛ-1β і ФНП-α, безпосередньо пов'язані зі стадіями ХСН. Це дозволяє використовувати їх в якості маркерів тяжкості ХСН [150-152].

У зв'язку з тим, що фактори запалення несуть як позитивний так і негативний вклад у постінфарктне ремоделювання серця, то покращення терапевтичного контролю запальних процесів може сприяти адекватному ремоделюванню серця, покращенню скоротливої діяльності та виживанню міокарда [153, 154].

Збільшення жирової маси, яке часто спостерігається при ЦД 2 типу, пов'язане з підвищеним рівнем ряду адипокінів (цитокінів, звільнених з жирової тканини), у тому числі ФНП-α, ІЛ-1β, ІЛ-6 та ін. Рівні цих прозапальних цитокінів, як правило, збільшуються по мірі нарощування жирової маси [155, 156]. Розвиток ХСН у хворих з ЦД 2 типу характеризується, як багатоступінчастий запальний процес [157-159]. Під дією специфічних факторів ризику (гіперглікемія, дисфункція ендотелію), а також прямої взаємодії отриманих з жирової тканини запальних цитокінів (ФНП-α та ІЛ-6), активується експресія молекул адгезії і виникає вивільнення медіаторів запалення та хемокінів, що сприяє розвитку додаткової запальної реакції у міокарді та стінці судин [160-163].

Недавні дослідження показали, що порушення регуляції симпатичної нервової системи у хворих з ЦД 2 типу, пов'язано з підвищеними рівнями запальних маркерів, таких як ІЛ-6 і СРБ, демонструючи зв'язок між вегетативною нестійкістю, запаленням та серцево-судинними захворюваннями [163-169].

Також існують дані про те, що цитокіни беруть участь у розвитку цукрового діабету 2 типу, так ФНП-α пригнічує сигнальні шляхи інсуліну в гладком'язових клітинах і сприяє розвитку інсулінорезистентності [170-172]. Одночасно ФНП-α виступає як її медіатор при ожирінні, експресія ФНП-α виражена в адипоцитах вісцеральної жирової тканини. ФНП-α знижує активність тирозинкінази інсулінового рецептора, а також гальмує експресію внутрішньоклітинних переносників глюкози ГЛЮТ-4 у м'язовій і жировій тканині [173, 174]. В експериментах in vivo показано, що ФНП-α діє у синергізмі з іншими цитокінами, які секретуються адипоцитами - ІЛ-1 та ІЛ-6. ІЛ-6 підвищує вміст тригліцеридів і глюкози в крові [175-183].

Отже, вивчення ролі цитокінів у хворих з ХСН та цукровим діабетом 2 типу являється відносно новим та перспективним напрямком у сучасній медицині та потребує проведення ряду досліджень з метою більш детального вивчення патогенезу та оптимальних підходів до лікування.

**1.3. Патогенетичні основи дисинхронії міокарда у хворих з ХСН та цукровим діабетом 2 типу**

Серцева недостатність являється складним патофізіологічним процесом, який характеризується активацією запальних механізмів, порушенням системної та місцевої нейрогормональної регуляції внаслідок дезадаптації та ремоделювання на молекулярному і клітинному рівнях [184, 185]. У результаті безлічі біомолекулярних змін при ХСН, а саме, порушення саркомерного обміну Са2+, активації різних стресових кіназ, фосфатаз та транскрипційних факторів, виникає зменшення сили та затримка релаксації міокарда, зменшення виживання клітин і неадекватне ремоделювання серця [186, 187]. Під час процесу постінфарктного ремоделювання міокарда відбувається структурно-функціональна перебудова ЛШ та виникають зміни механічної активності серця, що сприяє порушенню скорочувальної здатності і подовження КМЦ в інфарктній зоні. Такі порушення викликають різницю в рівні систолічного потовщення, послідовності скорочення і розслаблення волокон міокарда в ішемізованих та здорових ділянках міокарда ЛШ, що призводить до кінетичної асинхронності та регіонарної механічної неоднорідності у даних відділах серця [188, 189]. Перевантаження та розтягування стінки ЛШ, на тлі зміненого коронарного кровотоку, призводить до порушення сегментарної скоротливості і кінетики віддалених ділянок здорового міокарда. Наявність у міокарді зон асинхронії обумовлює зниження насосної функції серця в цілому, що призводить до поступової втрати властивості міокардіальних волокон змінювати силу своїх скорочень. [190, 191, 192]. Коли електрична затримка провідності і механічна дисинхронія накладаються на ці зміни, негативні біомолекулярні ефекти не тільки посилюються, а й виникає унікальна форма серцевої недостатності з підвищеною аритмогенною сприйнятливістю [193, 194].

Дисинхронія серця (ДС) являє собою дисоціацію скорочення камер та / або сегментів серця, внаслідок порушення синхронізації збудження, проведення та скорочення відділів міокарда, що сприяє формуванню і прогресуванню ХСН, у результаті зниження насосної функції серця при збільшенні потреби міокарда в енергетичних субстратах [195, 196].

Поширеність дисинхроніі серця серед пацієнтів з ХСН достатня висока. У дослідженні CARE-HF повідомлялося, що електрична дисинхронія (розширення комплексу QRS більш ніж 120 мс) виявлялась тільки у 25,5% обстежуваних хворих з ХСН ІІІ та ІV функціонального класу [197]. А механічна дисинхронія, яка вивчалась за допомогою доплер-ехокардіографії, була присутня в 62% випадків. Дещо більш висока поширеність дисинхронії міокарда (близько 70%) у хворих з серцевою недостатністю була виявлена в дослідженнях з використанням тканинної міокардіальної доплер-ехокардіографії [198].

Механічну дисинхронію міокарда поділяють на атріовентрикулярну, міжшлуночкову та внутрішньошлуночкову. При внутрішньошлуночковій дисинхронії збудження задньобічної стінки ЛШ відбувається пізніше, ніж міжшлуночкової перегородки (МШП), що значно знижує гемодинамічну ефективність систоли ЛШ, за рахунок відсутності синхронності скорочення його стінок. У результаті таких порушень збільшується тривалість механічної систоли ЛШ (подовження фаз передвигнання, ізоволюметричного скорочення і розслаблення ЛШ) та, як наслідок, суттєво скорочується його діастола (під час якої відбувається наповнення коронарних артерій, постачання серця киснем та енергетичним матеріалом) та виникають умови для ішемізації міокарда. Скорочення діастоли шлуночків також призводить до того, що фази швидкого та повільного (систола передсердь) наповнення ЛШ нашаровуються один на одного, зменшуючи внесок передсердної систоли (збільшення навантаження на передсердя, за рахунок регургітації гемодинамічна ефективність їхнього скорочення зменшується) [199-202].

Атріовентрикулярна дисинхронія виникає у результаті зміни нормальної послідовності скорочення стінок ЛШ, що призводить до порушення синхронності активізації папілярних м’язів мітрального клапана та виникає пізня діастолічна або пресистолічна регургітація (не пов’язана з анатомічним субстратом і є функціональною) [203].

У результаті формування міжшлуночкової дисинхронії правий шлуночок (ПШ) починає скорочуватися раніше, ніж лівий (у нормі шлуночки скорочуються одночасно, або лівий дещо випереджає правий, у результаті чого втрачається фактор випинання МШП у систолу в його просвіт, що збільшує тиск у порожнині ПШ та частково забезпечує викид крові у легеневу артерію, чим зменшує навантаження на ПШ [204, 205].

У дисинхронованому серці, як правило, найнижче навантаження припадає на МШП, а найвище – на бокову стінку ЛШ, що призводить до регіональних відмінностей у товщині стінок камери ЛШ серця, експресії щілинних білків, швидкості провідності і тривалості потенціалу дії, що сприяє виникненню підвищеної аритмогенної сприйнятливості [206].

Для визначення різних видів механічної дисинхронії серця застосовують різноманітні ехокардіографічні методики [199]. Для визначення внутрішньошлуночкової дисинхронії застосовують: М-режим, режим двовимірної деформації (2D Strain або 2D Speckle tracking) [207], тривимірну ехокардіографію, імпульсно-хвильову доплерографію, тканинну міокардіальну доплер-ехокардіографії, яка об'єднує: імпульсно-хвильовий режим, режим тканинного стеження (tissue tracking) - кодоване кольором зображення руху окремих сегментів та міокарда в цілому, за допомогою деформації (strain) і швидкості деформації міокарда (strain rate) та режим тканинної синхронізації (tissue synchronization) [208];

Визначення атріовентрикулярної дисинхронії відбувається за допомогою оцінки тривалості діастоли по відношенню до тривалості серцевого циклу ((tЕ + А/t)/RR) та діагностується при значенні менше 40-45% [209].

Міжшлуночкову дисинхронію вимірюють в імпульсно-хвильовому режимі (різниця часових інтервалів між викидом крові в легеневий стовбур і в аорту (час від Q на ЕКГ до початку потоків), що перевищує 40 мс та за допомогою тканинної міокардіальної доплер-ехокардіографії (визначається затримка між піковою систолічною швидкістю руху вільної стінки ПШ, МШП і бічної ЛШ) [210, 211].

Недавні дослідження сприяли подальшому розумінню молекулярних процесів дисинхронованої серцевої недостатності. Зокрема, дисинхронія викликає регіональну різницю в експресії білка і має важливі наслідки на глобальному та клітинному рівні [212].

На собачій моделі шлуночкової дисинхронії, вчені продемонстрували значні зміни у трансмуральних і транс-камерних градієнтах стрес-реакційних кіназ, обміні кальцію і щілинних білків. Вони виявили дворазове збільшення фосфорилювання мітоген-активованих протеїнкіназ, сигнальних білків ERK, з супутнім зниженням регуляції експресії саркоплазматичного ретикулума Са2+-АТФази (SERCA), фосфоламбану та коннексину-43 при затримці активації бічної стінки, у порівнянні з завчасно активованою перегородкою ЛШ [200]. Такі відмінності не були помічені в міокарді з синхронізованою діяльністю, незважаючи на аналогічні ступені серцевої недостатності, припускаючи, що сама по собі дисинхронія індукує таку поляризацію молекул. Ці дані були підтверджені іншим дослідженням, яке показало, що в результаті проведення кардіоресинхронізуючої терапії (КРТ) у пацієнтів "відповідачів" було скасовано ремоделювання білків обміну Ca2+, включаючи SERCA2 і Na+-Ca2+ обмінника. Ефекти зміни регіональної експресії щілинних білків призводять до збільшення аритмогенної сприйнятливості [213]. Також було виявлено регіональні відмінності у швидкості провідності і тривалості потенціалу дії. Подальше дослідження показало, що дисинхронія ЛШ викликає регіональні відмінності у K+ і Ca2+ струмах, що призвело до збільшення тривалості потенціалу дії у бічній стінці [214].

У дослідженні Chakir та ін. йшлося про часткове відновлення адренергічної реактивності за допомогою КРТ. Дані підтверджують активацію β1-андренорецепторів, як основного механізму, пов'язаного з поліпшенням активності аденілатциклази, зниженням гальмуючого сигналізацію Gi зв'язку та посиленням активності регуляторів сигналізації G-білків. Ресинхронізація поліпшує β-адренергічну чутливість, без зайвої стимуляції катехоламінів, відновлює їх нормальний баланс [215].

Також були ідентифіковані молекулярні зміни, пов'язані з неадекватним ремоделюванням при серцевій дисинхронії. В області затримки активації дисинхронованого міокарда на висоті стресу було виявлено посилення експресії стрес-кінази та активація p38 мітоген-активованих протеїнкіназ, кальцій-кальмодулін-залежної кінази II і ФНП-α, і це, в свою чергу, має важливе значення для функції м'язів, виживання та фіброзу. Крім того, поява ДС погіршує глобальну регуляцію експресії фосфорильованої протеїнкінази Akt, що являється важливим медіатором сигналізації виживання клітин. КРТ сприяє гомогенізації локальних стрес-кіназ, що знижує глобальний апоптоз за допомогою розширеної сигналізації виживання клітин [216].

У дослідженні Barth та ін. показали значний вплив механічної десинхронізації на регіональний серцевий транскриптом. Зокрема, при порівнянні факторів підвищеного стресу в боковій стінці та низького стресу в передній стінці було виявлено порушення регулювання транскриптів для отримання енергії, які впливають на шлях окисного фосфорилювання, цикл трикарбонових кислот, жирних кислот і метаболізм амінокислот. Крім того, вони зазначили, про порушення у бічній стінці регуляції сигналізування клітин і компонентів позаклітинного матриксу, у відповідь на електромеханічний стрес, у порівнянні з підвищеною регуляцією у передній стінці. За допомогою КРТ можливо відновити транскриптомну неоднорідність, індуковану дисинхронією [217].

Все вищесказане вказує на те, що ДС викликає регіональні та глобальні порушення молекулярної сигналізації, що призводить до порушення виникнення та проведення збудження, підвищує аритмогенну сприйнятливість та знижує виживання міокарда та сприяє прогресуванню ХСН [218].

Вплив ЦД 2 типу на розвиток та прогресування дисинхронії можна пояснити наявністю у хворих діабетичної автономної нейропатії та діабетичної КМП, які грають важливу роль у виникненні та прогресуванні порушень серцевого ритму та провідності. Метаболічні порушення і мікроангіопатії призводять до погіршення трофічних процесів у вегетативних центрах, нервових стовбурах, формування аксональної дегенерації і демієлінезації нервових волокон - розвитку автономної кардіальної нейропатії. Вона проявляється поступовим розвитком вагусної денервації серця, що є основною причиною порушень нормальної варіабельності серцевого ритму, що призводить до дефіциту енергії у міокарді, сприяючи прогресуванню КМП. При ЦД зустрічаються різні розлади серцевого ритму і провідності: синусова аритмія, синусова тахікардія, синусова брадикардія, періодично виникає нижньопредсердний ритм, часткове порушення внутрішньопредсердної та внутрішньошлуночкової провідності [39, 219].

Також в останні роки особливу увагу дослідників стала привертати роль запалення у розвитку та прогресуванні дисинхронії міокарда. [Osmancik P](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Osmancik%20P%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=23486075). та іншими було визначено, що до лікування у пацієнтів з серцевою недостатністю та дисинхронією було виявлено підвищений апоптоз, запалення та активація системи цитокінів і трансформуючого фактору росту-β, а через 6 місяців у респондентів (46 чоловік) КРТ концентрації ІЛ-6, ФНП-α й трансформуючого фактору росту-β достовірно знижувались [220]. Ще дослідження, проведені[Lappegård K.T](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Lappeg%C3%A5rd%20KT%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=26099323). та ін., виявили зменшення запального процесу (значуще зниження рівня ІЛ-8 та ІЛ-6. після проведення КРТ (як основного методу лікування дисинхронії) [221].

В одному дослідженні, яке включало здорових жінок з ожирінням в передменопаузі, було виявлено, що концентрації СРБ, ФНП-α та IЛ-6 були достовірно пов'язані з антропометричними показниками ожиріння та ехокардіографічними показниками шлуночкової дисинхронії[222].

У дослідженні вивчався в'язок між запальними маркерами та зворотним ремоделюванням, а також серйозними серцевими побічними ефектами (смертність від серцевої недостатності, раптова смерть та непланована серцева регоспіталізація) у 140 пацієнтів, які проходять КРТ. У ньому було виявлено зниження запального статусу, що на думку авторів було пов'язане з зворотним ремоделюванням, а також з кращим клінічним прогнозом у пацієнтів з серцевою недостатністю, які пройшли КРТ [223, 224]

Група польських дослідників оцінювала зв'язок між запальними цитокінами, тривалістю QRS та виникненням серцевої недостатності після КРТ. Ними було припущено, що ремоделювання серця при поширеній серцевій недостатності асоціюється з підвищеним запаленням, що призводить до фіброзу шлуночків та подальшому погіршенню внутрішньошлуночкової провідності. Крім того, пов'язана з шарами анізотропія створює умови для повторної появи шлуночкових тахіаритмій. А зменшення запальних цитокінів після КРТ може мати патофізіологічну роль у поліпшенні внутрішньошлуночкової провідності та подальшому поліпшенні аритмогенного субстрату [225].

Підсумовуюче все вищесказане, можна зробити висновок про можливу суттєву роль запалення у розвитку дисинхронії серця, тому подальше вивчення даного питання з метою їх корекції та покращення перебігу ХСН у хворих з ЦД 2 типу являється беззаперечно важливим завданням сучасної терапії, кардіології та кардіохірургії.

**1.4. Методи лікування хворих з ХСН та ЦД 2 типу, направлені на усунення запальних механізмів та дисинхронії міокарда**

Основний метод корекції дисинхронії при ХСН ґрунтується на використанні КРТ - електрофізіологічному методі лікування, який включає у себе кардіостимуляцію з ресинхронізацією, а також реваскуляризацію міокарда [226]. Ресинхронізація передбачає діагностику характеру ДС і вибору оптимального для кожного конкретного хворого її режиму [227]. Показанням до коронарного шунтування у хворих з ХСН ішемічної етіології є стенокардія і виражений стеноз коронарних артерій. При відсутності життєздатного міокарда та у пацієнтів з вираженою дилатацією ЛШ реваскуляризація неефективна та асоціюється з високим ризиком смерті. Тому доцільність коронарного шунтування необхідно оцінювати індивідуально [228].

Поліпшення синхронності скорочення за допомогою КРТ змінює неадекватний ріст ремоделювання, збільшує клітинне виживання та сигналізацію, покращує обмін Ca2+ та чутливість до β-адреноблокаторів, зменшує запалення [213-217, 220, 222, 223]. Її застосування веде до поліпшення клінічного статусу, збільшення переносимості фізичного навантаження, функціонального стану міокарда, зниження числа госпіталізацій, зниження летальності та смертності, у зв'язку з чим обґрунтовано належить до першого класу рекомендацій, заснованому на доказовій медицині [229-233].

Згідно з рекомендаціями AHA/ESC, показаннями до КРТ є: ХСН вище ІІ ФК за NYHA, тривалість комплексу QRS більше 120 мс, ФВ ЛЖ<35%, КДР ЛШ більше 55 мм [234]. Але дисинхронія міокарда зустрічається не лише у хворих зі зниженою систолічною функцією та тяжкою ХСН,вона наявна й у пацієнтів зі збереженою ФВ ЛШ, тому постає питання про можливі пошуки нових медикаментозних методів лікування дисинхронії міокарда у хворих зі збереженою ФВ ЛШ.[235, 236].Незважаючи на вже відомі ефекти від КРТ, до сих пір не має достовірних доказів медикаментозної корекції дисинхронії міокарда, що підкреслює актуальність оптимізації лікування хворих з ХСН ішемічного генезу зі збереженою, ЦД 2-го типу та дисинхронією [237].

Оскільки, згідно з дослідженнями, пацієнти зі збереженою ФВ ЛШ складають майже половину хворих із серцевою недостатністю, і їх загальна чисельність неухильно зростає. Так, під час аналізу даних національного регістру США гострої декомпенсації серцевої недостатності були отримані наступні дані: близько половини госпіталізацій з приводу декомпенсації серцевої недостатності приходилось на пацієнтів з непорушеною систолічною функцією ЛШ і це також були хворі старше осіб зі зниженою ФВ ЛШ, частіше це були жінки, гіпертоніки і діабетики. Пацієнти з систолічною дисфункцією і збереженою ФВ ЛШ однаково часто (близько 50%) виписуються з госпіталю з застійними симптомами при подібній тривалості госпіталізації, а комбінація загальної смертності і повторних госпіталізацій у групах була однаковою. Такі дані свідчать про те, що систолічна функція ЛШ переставала бути незалежним предиктором смертності або комбінації смертності і повторних госпіталізації при значеннях ФВ ЛШ більше 38%. Більш того, якщо в осіб з систолічною дисфункцією за останні 15 років відзначено покращення виживання, то серед пацієнтів зі збереженою ФВ ЛШ ситуація не змінилася [51]. Така ситуація вказує на серйозну недооцінку медичною системою початкових проявів ХСН, а також недостатньою діагностикою та профілактикою серцевої недостатності, а необхідність пошуку методів ранньої діагностики та оптимізації ведення пацієнтів з ХСН зі збереженою ФВ ЛШ є очевидною.

Стандартні підходи у лікуванні ХСН зі збереженою ФВ ЛШ>40% та супутньою артеріальною гіпертензією, рекомендовану Українською асоціацією кардіологів 2012 р. включають: інгібітори ангіотензин-перетворюючого ферменту (ІАПФ) або блокатори рецепторів до ангіотензинуІІ, β-адреноблокатори, антагоністи мінералокортикоїдних рецепторів, діуретики [16]. Звичайно ці препарати здатні не лише позитивно впливати на зменшення клінічних симптомів, покращення загального стану й виживання та зменшення летальності у пацієнтів даної категорії, але й позитивно впливати на важливі ланки патогенезу ХСН. Надалі ми розглянемо вплив препаратів стандартної терапії ХСН на запалення, а також висвітлимо роль коензиму Q10 у покращені даних порушень.

Нейрогуморальні ефекти інгібіторів АПФ уповільнюють ремоделювання серця і судин, завдяки кардіопротективній дії, викликаючи регрес гіпертрофії, дилатації, фіброзу та апоптозу КМЦ, перешкоджаючи ішемічним і реперфузійним пошкодженням міокарда. Також ІАПФ знижують експресію цитокінів, таких як ІЛ-1β, ІЛ-6, ФНП-α, тим самим зменшуючи участь запалення у ремоделюванні серця та прогресуванні ХСН [238-240].

Подібними кардіопротекторними властивостями з ІАПФ володіють і блокатори рецепторів ангіотензину ІІ [241]. Також у клінічних дослідженнях сартани продемонстрували здатність знижувати рівні маркерів запалення, таких як СРБ, ІЛ-6, ФНП-α та молекули адгезії [242].

Позитивними ефектами β-адреноблокаторів при ХСН є: зниження симпатичної активності, зменшення ЧСС, антиаритмічний ефект, поліпшення діастолічної функції, зменшення гіпоксії міокарда і регресія гіпертрофії, зменшення некрозу та апоптозу КМЦ, зменшення вираженості застійних явищ [243]. Крім цього вони мають протизапальну функцію, зменшуючи рівень ФНП-α, ІЛ-1β, ІЛ-6 та СРБ [244].

Також у дослідженні було продемонстровано, що спіронолактон (антагоніст альдостерону) обмежує збільшення інтерстиціального колагену, тим самим відіграючи важливу позитивну роль у процесах ремоделювання міокарда. Спіронолактон інгібує продукцію ФНП-α, IЛ-6, в той час як на секрецію IЛ-1β істотно не впливає [245].

Також пацієнтам з ХСН ішемічного генезу призначають статини, які не тільки проявляють свою гіполіпідемічну дію, а й сприяють зменшенню секреції ІЛ-1β, ІЛ-6, ФНП-α та СРБ, тобто виконують протизапальну функцію, тим самим затримують розвиток атеросклерозу та ХСН, в яких запалення відіграє одну з головних ролей [246].

Протизапальні ефекти класичних терапевтичних стратегій ХСН недостатні, а спроби безпосередньо зірвати запальний каскад в ХСН протизапальними препаратами було невиправдано через відсутність ефективності та наявність потенційної шкоди [247]. Тому пошук альтернативних шляхів корекції запальних механізмів у хворих з ХСН являється важливим аспектом сучасної медицини.

Коензим Q10 (кофермент Q10, убіхінон, CoQ10) - це бензохінон, що містить хіноідну групу та 10 ізопренілових груп. Кофермент Q10 - жиророзчинна, вітаміноподібна сполука, представлена у більшості клітин нашого організму (найвищий вміст CoQ10 відмічається у мітохондріях). Максимальний вміст убіхінона відмічається в органах з найбільшими енергетичними потребами (серце, печінка). У продуктах харчування коензим Q10 міститься у незначній кількості, а головним постачальником убіхінона для організму є ендогенний синтез клітинами печінки за допомогою вітамінів та тирозину.Максимальний синтез коензиму Q10 в організмі припадає на 30 років, а з віком починає неухильно падати [248].

Кофактор Q10 бере участь у процесі окисного фосфорилювання у мітохондріях та синтезу АТФ. Крім того, коензим Q10 має прямі антиоксидантні властивості, запобігає окисленню мембрани і перекисному окисленню ліпідів, стабілізації частинок ЛПНЩ, а також сприяє утилізації альфа-токоферолу, що покращує діяльність серця [249].

Дані досліджень показали, що зменшення рівня CoQ10 в мітохондріях міокарда постулюється як механізм розвитку та прогресуванні серцевої недостатності. Дослідники виявили, що серцевий рівень кофактору Q10 був пов'язаний з тяжкістю ХСН, а саме найнижчий рівень CoQ10 спостерігався у хворих з IV функціональним класом (NYHA) ХСН, а найвищий в пацієнтів І функціональним класом. Застосування статинів та β-адреноблокаторів у пацієнтів з ХСН, пригнічує ендогенний синтез CoQ10 за рахунок порушення біосинтезу холестерину та серцевих ферментів [250, 251].

У нещодавніх дослідженнях, які включали тривалу терапію коензимом Q10, було виявлено поліпшення симптомів серцевої недостатності, зниження рівня основних несприятливих серцево-судинних подій і смертності. У дослідженнях було відзначено поліпшення діастолічної функції ЛШ, зменшення ступеня його гіпертрофії при терапії CoQ10, а також лікування убіхіноном було безпечним та добре переносилось пацієнтами[252].

У ряді контрольованих пілотних досліджень, з додаванням у схеми лікування ХСН CoQ10, було виявлено поліпшення функціональних параметрів міокарда (фракції викиду, ударного об'єму, серцевого викиду, серцевого індексу, кінцевого діастолічного індексу, розмірів ЛШ) [253]. Застосування коензиму CoQ10 у хворих з порушенням збудливості і провідності супроводжувалося позитивною динамікою [254]. Також у хворих, які приймають статини, застосування убіхінону поліпшує толерантність до фізичного навантаження [255].

Використання коензиму Q10 у хворих на цукровий діабет 2 типу є виправданим через його потужну антиоксидантну властивість, також він здатний знижувати рівень глюкози та глікозильованого гемоглобіну у крові. Також у дослідженні було виявлено, що лікування препаратами CoQ10 призвело до зниження ФНП-α та ІЛ-6 [256-258].

Таким чином, довгострокове лікування пацієнтів з ХСН з додаванням CoQ10 є безпечними, сприяє поліпшенню симптомів, значно зменшує ризик виникнення несприятливих серцево-судинних подій і смертності.

**Розділ 2**

**Матеріали і методи дослідження**

**2.1. Клінічна характеристика хворих**

Відповідно до мети та завдань дослідження на клінічній базі кафедри терапії та нефрології Харківської медичної академії післядипломної освіти в першому та другому терапевтичному відділенні Харківської міської клінічної лікарні швидкої та невідкладної медичної допомоги ім. Мещанінова нами було обстежено 140 пацієнтів з ХСН ішемічного ґенезу ІІ-ІІІ функціонального класу відповідно класифікації NYНA, з них у 100 хворих ХСН була асоційована з ЦД 2 типу. Усі хворі дали згоду на обстеження.

Діагноз ХСН встановлювали, керуючись рекомендаціямиз діагностики та лікування хронічної серцевої недостатності (2012р.)Асоціації кардіологів України та Української Асоціації фахівців з серцевої недостатності. Постановка діагнозу цукрового діабету 2 типу проводилась відповідно до уніфікованого клінічного протоколу первинної та вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги «Цукровий діабет 2 типу», затвердженого наказом МОЗ України № 1118 від 21.12.2012 року.

Критеріями включення в дослідження вважалося:1) наявність у пацієнтів ознак ХСН. Для оцінки тяжкості ХСН (IІ-ІІІ функціональний клас) використовували функціональну класифікацію ХСН, запропоновану Нью-Йоркською Асоціацією серця (New York Heart Association, NYHA); 2) верифікований діагноз ІХС (перенесений ІМ більш ніж 12 місяців потому); 3) наявність у пацієнтів цукрового діабету 2 типу в стадії компенсації та субкомпенсації; 4) наявність інформованої згоди пацієнтів брати участь в протоколі дослідження.

Критеріями вилучення з дослідження вважалися наявність у пацієнтів: гострих запальних, інфекційних, онкологічних, імунокомплексних захворювань; хронічних захворювань у стадії загострення; хронічних неспецифічних захворювань легень; діабетичної виразки та гангрени нижніх кінцівок; гострого ІМ та оперативних втручань за останні 12 місяців.

Із загальної кількості хворих чоловіків було 59 (42,1%), жінок 81 (57,9%). Вік хворих становив 55 - 78 років, а медіана - 70,0 років (рис. 2.1.1.) Медіана значень індексу маси тіла (ІМТ) дорівнювала 29,05 кг/м², що відповідає надлишковій масі тіла, а нормальну масу тіла мали лише 19 хворих (13,6%). Медіана значень фракції викиду (ФВ) лівого шлуночка за даними ехокардіографії становила 49,65%, при чому мінімальне значення було 33,97%, а максимальне - 64,85%. При проведенні проби з 6-хвилинною ходьбою виявлено, що значення медіани дорівнювало 332,5 м (при чому значення коливались від 155 м до 395 м). У групі хворих на ЦД 2 медіана значень тесту була 315,0 м, а в групі без діабету - 345,0 м.

*Рисунок. 2.1.1. Розподіл хворих за віком та статтю*

Хронічна серцева недостатність ІІ ФК була виявлена у 88 пацієнтів (62,9%), ІІІ ФК визначена у 52 осіб (37,1%). В усіх хворих була діагностована артеріальна гіпертензія (АГ), з них у 31 (22,1%) - 1 ступінь та у 109 (77,9%) - 2 ступінь АГ. Медіани значень систолічного артеріального тиску дорівнювали 162,5 мм.рт.ст., діастолічного – 95,0 мм.рт.ст, середнього артеріального тису - 124,07 мм.рт.ст, а пульсового (ПАТ) - 70,0 мм.рт.ст.

Анамнез з ЦД 2 типу коливався від 1 до 10 років; медіана значення була 6 років.У всіх випадках реєстрували ІХС, яка була підтверджена перенесеним більше ніж за 12 місяців до обстеження інфарктом міокарда.

Група пацієнтів з ХСН та цукровим діабетом 2 типу (основна група) не відрізнялися (р>0,05) за розподілом за статтю (жінки/чоловіки), за віком, за давністю з моменту виникнення інфаркту міокарда, за показниками медіан систолічного, діастолічного, середнього та пульсового артеріального тиску, а також за середніми значеннями функціонального класу ХСН у порівнянні з групою пацієнтів без діабету (група порівняння). У пацієнтів з ЦД 2 типу були достовірно (р<0,05) вищі показники ЧСС й ІМТ та достовірно нижчі значення медіан ФВ ЛШ та дистанції тесту 6-хвилинної ходьби у порівнянні з хворими без ЦД 2 типу (табл. 2.1.1.).

Таблиця 2.1.1

Клінічна характеристика хворих з ХСН, включених у дослідження

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
|  | Хворі з ЦД 2 типу (n=100) | Хворі без ЦД 2 типу (n=40) | р |
| Стать (чоловіки/жінки), n (%) | 42 (42%)/  58 (58%) | 17 (42,5%)/  23(57,5%) | >0,05 |
| Вік, роки (Ме;Min-Max) | 70; 55-78 | 68; 55-78 | >0,05 |
| ІМТ, гк/м2 (Ме;Min-Max) | 32,64; 16,37-40,56 | 27,75; 20,99-34,02 | <0,05 |
| Анамнез ІМ, роки  (Ме;Min-Max) | 7; 1-13 | 6; 1-13 | >0,05 |
| САТ, мм.рт.ст. (Ме;Min-Max) | 165;140-175 | 160; 140-175 | >0,05 |
| ДАТ, мм.рт.ст. (Ме;Min-Max) | 95; 60-109 | 90; 70-105 | >0,05 |
| СерАТ, мм.рт.ст.  (Ме;Min-Max) | 67; 45-107 | 70; 50-90 | >0,05 |
| ПАТ, мм.рт.ст. (Ме;Min-Max) | 124,4; 96,5-134,4 | 121,3; 99,4-132,3 | >0,05 |
| ЧСС, пош./хв. (Ме;Min-Max) | 75,5; 57 - 90 | 70,0; 58 - 85 | <0,05 |
| ФВ ЛШ, % (Ме; Min-Max) | 47,35; 33,97 - 57,97 | 53,51; 36,74 - 64,85 | <0,05 |
| ФК ХСН (М±m) | 2,38±0,49 | 2,35±0,48 | >0,05 |
| Тест 6-хв. ходьби, м  (Ме;Min-Max) | 315; 155-395 | 345; 175-390 | <0,05 |

Давність з моменту виявлення цукрового діабету 2 типу коливалась від 1 до 10 років, а медіана становила 6,0 років. У хворих на діабет (n=100) максимальні та мінімальні концентрації глікозильованого гемоглобіну в крові становили від 5,60 до 8,0% при рівні медіани 7,0%.

Пацієнти з ХСН зі зниженою фракцією викиду (ФВ<40%) одержували стандартну терапію ХСН, рекомендовану Українською асоціацією кардіологів 2012р.: інгібітор ангіотензин перетворюючого фермента (лізіноприл 20-40 мг/добу), β-блокатор (бісопролол 5-10 мг/добу) та антагоніст мінералокортикоїдних рецепторів (спіронолактон в дозі 25-50 мг/добу), діуретик (фуросемід 20-40 мг/добу).

Особи з ХСН зі збереженою фракцією викиду (ФВ>40%) одержували стандартну терапію (для пацієнтів з ХСН зі збереженою ФВ та супутньою артеріальною гіпертензією), рекомендовану Українською асоціацією кардіологів 2012р.: інгібітор АПФ (лізиноприл 20-40 мг/добу), β-блокатор (бісопролол 5-10 мг/добу) та діуретик (фуросемід 20-40 мг/добу).

Усі хворі отримували ацетилсаліцилову кислоту в дозі 75 мг/добу та статин (аторвастатин - 10-20 мг/добу).

Лікування ЦД 2 типу проводилось відповідно до уніфікованого клінічного протоколу первинної та вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги «Цукровий діабет 2 типу», затвердженого наказом МОЗ України № 1118 від 21.12.2012 року: 65 чоловік одержували метформін в дозі 1000 мг 2 р/добу та/або гліклазид 80 мг 1-2 р/добу. 35 хворих на цукровий діабет 2 типу перебували на терапії інсуліном в дозі 0,6-0,8 ОД/кг маси тіла на добу.

Усі 140 пацієнтів з ХСН, в залежності від наявності цукрового діабету 2 типу та дисинхронії серця (ДС), були розподілені на 4 групи: перша група поєднана патологія ХСН, ЦД 2 типу та ДС (n=61), другу групу склали пацієнти з ХСН, ЦД 2 типу та без дисинхронії (n=39), третя група - пацієнти з ХСН без ЦД 2 типу та з дисинхронією міокарда (n=16), четверта група була представлена пацієнтами з ХСН без ЦД 2 типу та без дисинхронії серця (n=24).Також було виділено 42 хворих з ЦД 2 типу та ХСН зі збереженою фракцією викиду ЛШ (ФВ>40%) та дисинхронією міокарда, які були поділені на дві групи: І група (n=20) - хворі, яким проводилась стандартна терапія та ІІ група (n=22) - хворі, яким проводилась стандартна терапія з включенням в схему лікування препарату Доппельгерц Актив Коензим Q10 («Квайссер Фарма ГмбХ і Ко. КГ», Німеччина) в дозі 30 мг 2 р/добу протягом 3 місяців (рис. 2.1.1). Усі хворі були обстежені до та після трьох місячного прийому препаратів. Переносимість препаратів в усіх випадках була задовільною. Побічних ефектів, які б змусили пацієнтів відмовитись від лікування, зафіксовано не було.

З таблиці 2.1.2 видно, що клінічна характеристика хворих, у яких проводилось стандартне лікування та у пацієнтів з включенням коензиму Q10 не мала достовірних відмінностей.

Таблиця 2.1.2

Клінічна характеристика хворих з ХСН зі збереженою ФВ ЛШ>40%, ЦД 2 типу та дисинхронією, включених у дослідження

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
|  | Без коензиму Q10 (n=20) | З коензимом Q10 (n=22) | р |
| Стать (чоловіки/жінки), n (%) | 8 (40%)/12(60%) | 9 (41%)/13(59%) | >0,05 |
| Вік, роки (Ме;Min-Max) | 71,5; 61-78 | 71,5; 61-78 | >0,05 |
| ІМТ, гк/м2 (Ме;Min-Max) | 31,39; 16,37-34,93 | 29,87; 19,88-34,52 | >0,05 |
| Анамнез ІМ, роки (Ме;Min-Max) | 6,5; 1-13 | 6,0; 1-13 | >0,05 |
| САТ, мм.рт.ст. (Ме;Min-Max) | 162,5;140-170 | 165;140-175 | >0,05 |
| ДАТ, мм.рт.ст. (Ме;Min-Max) | 100; 70-106 | 90; 60-105 | >0,05 |
| СерАТ, мм.рт.ст. (Ме;Min-Max) | 65; 45-75 | 65; 50-107 | >0,05 |
| ПАТ, мм.рт.ст. (Ме;Min-Max) | 125,2; 101,5-132,9 | 121,9; 102,3-132,3 | >0,05 |
| ЧСС, пош./хв. (Ме;Min-Max) | 76,5; 62-90 | 74,0; 59-85 | >0,05 |
| ФВ ЛШ, % (Ме; Min-Max) | 46,63; 40,97-57,97 | 46,7; 41,12-57,78 | >0,05 |
| ФК ХСН (М±m) | 2,0±0,41 | 2,0±0,39 | >0,05 |
| Тест 6-хв. ходьби, м (Ме;Min-Max) | 297; 155-395 | 289; 155-375 | >0,05 |

**Група порівняння**

хворі з ХСН

без ЦД 2 типу (n=40)

**Основна група**

хворі з ХСН та

ЦД 2 типу (n=100)

Обстеження пацієнтів на наявність дисинхронії серця

Хворі з ХСН без ЦД 2 типу та без ДС (n=24)

Хворі з ХСН без ЦД 2 типу та з ДС

(n=16)

Хворі з ХСН, ЦД 2 типу та без ДС

(n=39)

Хворі з ХСН, ЦД 2 типу та з ДС

(n=61)

Хворі з ХСН зі зниженою ФВ ЛШ≤40%, ЦД 2 типу та дисинхронією (n=19)

Хворі з ХСН зі збереженою ФВ ЛШ>40%, ЦД 2 типу та дисинхронією (n=42)

Розподіл хворих на групи терапії

І група - стандартна терапія хворих (n=20)

ІІ група - стандартна терапія + лікування хворих коензимом Q10 (n=22)

*Рисунок. 2.1.2. Дизайн дослідження*

**2.2. Методи дослідження**

Клінічне обстеження хворих включало вивчення скарг, анамнезу життя та захворювання, результатів об'єктивного дослідження, лабораторних даних(загальний аналіз крові та сечі, глюкоза крові), біохімічний аналіз крові (АсАТ, АлАТ, білірубінова фракція, електроліти, сечовина та креатинін крові, ліпідограма, глікозильований гемоглобін), інструментальних методів (вимірювання артеріального тиску непрямим методом Н.С. Короткова, електрокардіографія (ЕКГ), ультразвукове дослідження черевної порожнини, ехокардіографія (Ехо-КГ), оглядова рентгенографія органів грудної клітини).

Із додаткових спеціалістів залучалися в усіх випадках огляд ендокринолога, окуліста та невропатолога.

Визначення в сироватці крові концентрацій маркерів запалення (ІЛ-1β, ІЛ-6, ФНП-α, C-реактивний білок) проводилося методом імуноферментного аналізу (ІФА) за допомогою комерційних наборів ЗАТ «Вектор-Бест» (Росія), в діапазоні концентрацій: для ІЛ-1β – 5-250 пг/мл, ФНП-α – 0-250 пг/мл, ІЛ-6 – 5,6-300 пг/мл, СРБ – 0-10 мг/л. Кров для аналізів брали в ранкові години (з 8 до 10 години).

Для проведення діагностики використовувались полістирольні планшети, в лунки яких вносилась досліджувана сироватка. На першій стадії аналізу досліджувані та контрольні зразки інкубуються в лунках з іммобілізованими антитілами до досліджуваних цитокінів протягом 2 годин в шейкері при температурі 37°С і 700 оборотів в хвилину. Далі зразки промивали і матеріал, який не зв'язався, видаляли промиванням.

Після цього в лунки додавали біотінільовані антитіла до досліджуваного цитокіну, далі проводили інкубацію на шейкері протягом 1 години в тих же умовах, після чого зразки знову промивали. На наступному етапі в кожну лунку вносили розчин стрептовідін-пероксидази хрону, з подальшою інкубацією на шейкері протягом 30 хвилин.Зразки повторно промивали, після чого в кожну лунку вносили розчин тетраметилбензидину і проводили остаточна інкубація при 18-25°С протягом 25 хвилин.

На кінцевій стадії в усі лунки вносили стоп-реагент і вимірювали оптичну щільність спектрофотометрично при довжині хвилі 450 нм. Інтенсивність забарвлення при цьому пропорційна кількості ферменту, а, отже, кількості антитіл. При вимірюванні оптичної щільності рідини в комірці і порівнюванні її з контрольним зразком підраховується концентрація антитіл в одиницях об'єму.

Вимірювання офісного артеріального тиску проводили за стандартною методикою відповідно до рекомендацій ВООЗ в плечовій артерії непрямим методом Н.С. Короткова. Після 10 хвилин перебування в спокої у сидячому положенні АТ вимірювався два рази, а при значній різниці між одержаними результатами три рази.

ЕКГ обстеження проводили з використанням 12 стандартних відведень, зі швидкістю стрічки 50 мм/с на електрокардіографі 6 НЕК (Німеччина), причому враховувались ознаки гіпертрофії міокарда, проводилась оцінка ритму та провідності, наявність ішемії та електричної дисинхронії міокарда.

Морфологічні показники, скоротливу здатність міокарду, показники гемодинаміки та стан діастолічної функції вивчали за допомогою ультразвукової ехокардіографії в М- і В режимах, імпульсної і постійно-хвильової доплерехокардіографії, в режимах тканинного доплера та кольорового картування на апараті SiemensACUSONSC 2000 (SiemensMedicalSolution, MountainView, США) з датчиком від 3,5 до 7 МГц. Усі вимірювання проводили згідно з рекомендаціями функціональної діагностики Асоціації кардіологів України, Всеукраїнської асоціації фахівців з ехокардіографії [259].

Проводили вимірювання товщини міжшлуночкової перегородки (ТМШП, см) та задньої стінки лівого шлуночка (ТЗСЛШ, см) в діастолу, визначали кінцевий діастолічний (КДР, см) і кінцевий систолічний розмір (КСР, см) лівого шлуночка.

Розраховували кінцеві об'єми лівого шлуночка в систолу (КСО, мл) та в діастолу (КДО, мл) за формулами L. Teicholz:

*КСО=7×КСР3/(2,4+КСР), (мл) (2.2.1.)*

*КДО=7×КДР3/(2,4+КДР), (мл) (2.2.2.)*

де КСО - кінцево-систолічний об'єм лівого шлуночка (мл), КСР - кінцево-систолічний розмір лівого шлуночка (см), КДО - кінцево-діастолічний об'єм ЛШ (мл), КДР - кінцево-діастолічний розмір ЛШ серця (см).

Визначали діаметри лівого передсердя (d ЛП, см), аорти (d Аорти, см), правого передсердя (d ПП, см) та правого шлуночка (d ПШ, см). Розраховували ударний об'єм (УО, мл) як різницю між КДО і КСО; ударний індекс (УІ, мл/м2) як відношення УО до площі поверхні тіла людини. Ступінь вкорочення передньозаднього розміру в систолу (ΔS,%) обчислювали за формулою:

*ΔS=КДР-КСР/КДР, (%) (2.2.3.)*

де ΔS - ступінь вкорочення передньозаднього розміру в систолу (%), КДР - кінцево-діастолічний розмір ЛШ серця (см), КСР - кінцево-систолічний розмір лівого шлуночка (см).

Фракцію викиду (ФВ, %) розраховували за формулою:

*ФВ=УО/КДО×100%, (%) (2.2.4.)*

де ФВ - фракція викиду (%), УО - ударний об'єм (мл), КДО - кінцево-діастолічний об'єм ЛШ (мл).

Також визначали хвилинний об'єм крові (ХО, л/хв) як добуток УО на частоту серцевих скорочень (ЧСС), а серцевий індекс (СІ, л/хв×м2) розраховували як відношення ХО до площі поверхні тіла.

Масу міокарда лівого шлуночка (ММЛШ, г) розраховували за формулою Devereux R. :

*ММЛШ=1,04×((КДР+ТЗСЛШ+ТМШП)3-КДР3)-13,6, (г) (2.2.5.)*

де ММЛШ - маса міокарда лівого шлуночка (г), КДР - кінцево-діастолічний розмір ЛШ серця (см), ТЗСЛШ - товщина задньої стінки лівого шлуночка в діастолу (см), ТМШП - товщина міжшлуночкової перегородки (см).

Визначали індекс маси міокарда лівого шлуночка (ІММЛШ, г/м2) як відношення ММЛШ до площі поверхні тіла людини.

Відносна товщина стінки лівого шлуночка (ВТСЛШ, см) розраховували за формулою:

*ВТСЛШ=(ТЗСЛШ+ТМШП)/КДР, (см) (2.2.6.)*

де ВТСЛШ - відносна товщина стінки лівого шлуночка (см), ТЗСЛШ - товщина задньої стінки лівого шлуночка в діастолу (см), ТМШП - товщина міжшлуночкової перегородки (см), КДР - кінцево-діастолічний розмір ЛШ серця (см).

Геометрична модель ЛШ визначалася з урахуванням таких показників, як ВТСЛШ та ІММЛШ. Геометрію ЛШ вважали концентричною при ІММЛШ більше 115 г/м2 (у чоловіків) або 90 г/м2 (у жінок) і ВТСЛШ більше 0,42 см, ексцентричною модель ЛШ була при ІММЛШ більше 115 г/м2 (у чоловіків) або 90 г/м2 (у жінок) і ВТСЛШ менше 0,42 см, діагноз концентричного ремоделювання ЛШ встановлювали при ІММЛШ менше 115 г/м2 (у чоловіків) або 90 г/м2 (у жінок) і ВТСЛШ більш 0,42 см. Нормальною геометрія серця вважалася при ІММЛШ менше 115 г/м2 (у чоловіків) або 90 г/м2 (у жінок) і ВТСЛШ менше 0,42 см.

З чотирикамерної апікальної позиції реєстрували трансмітральний потік, контрольний об'єм розміщували над місцем змикання стулок мітрального клапана. Максимальну швидкість раннього піку діастолічного наповнення (Е), максимальну швидкість трансмітрального кровотоку під час систоли лівого передсердя (А), визначали за допомогою імпульсної доплерехокардіографії датчиком з частотою 3,5 МГц, потім обчислювали співвідношення максимальних швидкостей раннього і пізнього наповнення (Е/А). Час ізоволюметричного розслаблення ЛШ (IVRT, мс) та час уповільнення раннього діастолічного наповнення (DT, мс) вивчали в режимі постійно-хвильової доплерехокардіографіі. IVRT визначали як часовий інтервал між закриттям аортального та відкриттям мітрального клапанів, в положенні променя між передньою стулкою мітрального клапана і виносним трактом ЛШ. DT виявляли як часовий інтервал від моменту досягнення максимуму швидкості піку Е до моменту перетину низхідної ділянки хвилі Е з нульовим рівнем. Якщо хвиля А нашаровувалася на кінцеву частину піку Е, тобто виникала перш, ніж хвиля Е досягала нуля, то в такому випадку ми екстраполювали контур спадного коліна піку Е до нульового рівня.

У залежності від тяжкості діастолічних порушень характеризували наступні типи трансмітрального діастолічного спектру: тип порушеної релаксації, псевдонормальний і рестриктивний. При Е<А, Е/А<1, DT>220 мс, IVRT>100 мс діагностували тип порушеної релаксації. Псевдонормальний тип характеризувався такими показниками, як: Е/А було від 1 до 2, DT=150-220 мс, а IVRT 60-100 мс. З метою диференціальної діагностики проводили аналіз венозного легеневого спектру. Коли максимальна швидкість легеневої хвилі Z>35 см/с перевищувала тривалість хвилі А мітрального спектру, а також за наявності максимальної швидкості антеградної діастолічної хвилі D>60 см/с і співвідношення піків систолічного S і діастолічного D антеградного потоків було <75%, то тип кровотоку діагностувався як псевдонормальний. У випадку, коли легеневі вени добре візуалізувати не вдавалося, то проводили пробу Вальсальви, якщо спостерігалося виражене зниження піку Е при відсутності зменшення амплітуди хвилі А з відповідним зменшенням Е/А більше, ніж на 25%, то ставили діагноз псевдонормального типу. Рестриктивний тип виявлявся при Е/А>2, DT<150 мс, IVRT<60 мс.

Для визначення наявності дисинхроніїї серця (ДС) використовували ЕКГ та Ехо-КГ. ЕКГ критерієм наявності електричної дисинхронії міокарда було розширення інтервалу QRS більше 120 мс. Механічні типи ДС визначалися за допомогою ехокардіографії, з використанням М-Mode-режиму, імпульсно-хвильової доплерографії, в режимах спектральної тканинної доплерографії та кольорового картування.Виділяли наступні типи дисинхронії серця: атріовентрикулярна, міжшлуночкова, внутрішньошлуночкова та комбінована.

За допомогою енергетичного тканинного Допплера оцінювали синхронність скорочення серця, як різницю в інтенсивності забарвлення сегментів міокарда, мітку ставили на певну зону, після чого, одночасно з ЕКГ, виконували реєстрацію кривої зсуву міокарда. Потім визначали показники внутрішньошлуночкової дисинхронії - Ts≥100 мс (час від початку QRS до піка систолічної швидкості), Ts-SD≥33 мс (стандартне відхилення часу від початку QRS до піка систолічної швидкості). Також досліджували час передвигнання в аорту (Aortic Pre-Ejection Interval, APEI) - час від початку зубця Q на ЕКГ до відкриття аортального клапана, який реєструється з апікальної «п'ятикамерної» позиції в імпульсному режимі доплера. У нормі APEI не перевищує 100 мс, величина в 120 мс і вище говорить про внутрішньошлуночкову дисинхронію. Аналогічно з парастернального доступу по короткій осі лівого шлуночка на рівні аортального клапана визначається час передвигнання в легеневу артерію (Pulmonary Pre-Ejection Interval, PPEI). PPEI в нормі дещо коротший, ніж APEI, тому що в легеневій артерії тиск менший, ніж в аорті, отже, правому шлуночку необхідно менший проміжок часу, щоб досягти його.

Різниця між APEI і PPEI характеризувалась як міжшлуночкова механічна затримка (Іnterventricular Мechanical Delay, IVМD). Міжшлуночкова дисинхронія визначалася при IVMD>40 мс.

Час наповнення лівого шлуночка (Left Ventricle Filling Time, LVFT) являється показником атріовентрикулярної дисинхронії. LVFT - це відношення тривалості наповнення ЛШ (час реєстрації хвиль Е і А на ЕхоКГ) до тривалості серцевого циклу (R-R), виражене у відсотках, тобто LVFT=(час реєстрації хвиль Е і А)/R-R×100%. У нормі LVFT>50%, а при дисинхронії укорочений до 40% і менше.

Статистична обробка проводилася в пакеті статистичних програм Statistica 6.0. та Microsoft Excel 2010. На першому етапі виконувався аналіз кривих розподілу. З урахуванням результату, для подальшої обробки використовували параметричні або непараметричні методи обробки та подання даних. Для аналізу статистичної достовірності відмінностей між групами статистичну обробку результатів досліджень проводили також залежно від характеру розподілу даних таким чином: якщо розподіл був близький до нормального, аналіз проводився з використанням методів варіаційної статистики, пакету програм Statistica 6.0 — статистичного методу two-way ANOVA (Fisher LCD post-hoc test), якщо він значно відрізнявся від нормального - відмінності між групами визначалися за методом «Kruskal-Wallis ANOVA and median test». Кореляційний аналіз проводився в тому ж пакеті Statistica 6.0 за методом Спірмена.

Розраховувалися значення: М-середнє значення, Ме-медіана, Min-мінімальне значення, Max-максимальне значення, КВН - нижній квартиль, КВВ - верхній квартиль. Для порівняння показників між групами ми використовували значення медіани. Відмінності вважались статистично достовірними при р<0,05.

**Розділ 3**

**Особливості дисинхронії серця у хворих з хронічною серцевою недостатністю ішемічного ґенезув поєднанні з цукровим діабетом 2 типу**

Досліджуючи показники синхронності скорочення міокарда у хворих з ХСН ішемічного ґенезу ІІ-ІІІ ФК та цукровим діабетом 2 типу виявлено, що механічна дисинхронія серця була наявна у 61 з 100 пацієнтів, що вказує на високий (61%) рівень зустрічальності серцевої дисинхронії у даної когорти пацієнтів. У хворих з серцевою недостатністю ІІ-ІІІ ФК (n=40) показники дисинхронії міокарда були виявлені у меншого відсотку хворих, а саме у 16 пацієнтів (40%). Достовірне збільшення частоти зустрічальності дисинхронії у хворих з ХСН та ЦД 2 типу на 21% (р<0,05) в порівнянні з хворими з ХСН без діабету свідчити про підвищення ризику розвитку ДС при приєднанні цукрового діабету 2 типу у хворих з ХСН.

Серед усіх обстежених нами хворих з ХСН (n=140) частота виявлення показника електричної дисинхронії, а саме розширення комплексу QRS>120 мс, становила 17,14% (24 чоловіки).

Частота зустрічальності серед усіх пацієнтів показників, характерних для наявності механічної дисинхронії, була наступною: підвищення часу від початку QRS до піка систолічної швидкості (Ts≥100 мс) спостерігалось у 51 пацієнта (36,43%), збільшення стандартного відхилення часу від початку QRS до піка систолічної швидкості (Ts-SD≥33 мс) у 49 хворих (35,00%), ріст значення часу передвигнання в аорту (APEI>120 мс) у 42 чоловік (30,00%), зменшення часу передвигнання в легеневу артерію (PPEI<110 мс) у 46 пацієнтів (32,86%), міжшлуночкова механічна затримка (IVMD>40 мс) спостерігалась у 36 хворих (25,71%), а наявність атріовентрикулярної дисинхронії (LVFT<40%) було виявлено лише у 24 чоловік (17,14%).

Як ми можемо бачити з таблиці 3.1 частота виявлення електричної дисинхронії серця (QRS>120 мс) у хворих з ХСН ішемічного ґенезу та ЦД 2 типу була в 2,80 раз (р<0,05) вищою у порівнянні з хворими з ХСН ішемічного ґенезу без діабету.

Таблиця 3.1

Частота виявлення різних показників дисинхронії серця у хворих з ХСН, в залежності від наявності цукрового діабету 2 типу

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Показники | Хворі з ХСН та ЦД 2 (n=100) | | Хворі з ХСН без ЦД 2 (n=40) | |
| Абс. число | % | Абс. число | % |
| Електрична дисинхронія | | | | |
| QRS, мс | 21 | 21,00\* | 3 | 7,50 |
| Внутрішньошлуночкова дисинхронія | | | | |
| Ts, мс | 42 | 42,00\* | 9 | 22,50 |
| Ts-SD, мс | 40 | 40,00\* | 9 | 22,50 |
| APEI, мс | 33 | 33,00 | 9 | 22,50 |
| PPEI, мс | 42 | 42,00\* | 4 | 10,00 |
| Міжшлуночкова дисинхронія | | | | |
| IVMD, мс | 31 | 31,00\* | 5 | 12,50 |
| Атріовентрикулярна дисинхронія | | | | |
| LVFT, % | 17 | 17,00 | 7 | 17,50 |

*Примітка: \* - рівень достовірності (р<0,05) по відношенню дочастоти виявлення показників дисинхронії хворих з ХСН без діабету.*

У хворих з ХСН та ЦД 2 типу відмічалось достовірне збільшення зустрічальності по 5 показниках, ніж у групи хворих з ХСН без ЦД 2 типу, а саме: збільшилась частота Ts в 1,87 раз (р<0,05), Ts-SD в 1,78 раз (р<0,05), АPEI в 1,47 раз (р<0,05), PPEI в 4,20 раз (р<0,05), а IVMD в 2,48 раз (р<0,05). Показники зустрічальності IVMD в групах майже не відрізнялися.

Під час вивчення частоти зустрічальності комбінованих типів дисинхронії міокарда в усіх хворих з дисинхронією (n=77) виявлено, що: найчастіше виявлялась комбінація внутрішньошлучкової та міжшлучкової ДС (Ts-SD+IVMD) аж в 25,97% випадків (20 чоловік), на другому місці було поєднання внутрішньошлуночкової та атріовентрикулярної дисинхронії серця (Ts-SD+LVFT) у 15,58% (12 хворих), потім йшла асоціація атріовентрикулярної та міжшлучкової (LVFT+IVMD), виявлена у 10,39% (8 пацієнтів), а от комбінація всіх типів дисинхронії (Ts-SD+LVFT+IVMD) зустрічалась лише у 3 хворих (3,90%).

З таблиці 3.2 видно, що серед хворих з дисинхронією, частота виявлення асоціації Ts-SD+IVMD та LVFT+IVMD була достовірно більшою в 4,98 раз (р<0,05) та в 1,84 раз (р<0,05) відповідно у когорті пацієнтів з ХСН та ЦД 2 типу по відношенню до хворих з ХСН без діабету. А частота зустрічальностіTs-SD+LVFT у групі з діабетом була достовірно меншою в 1,91 раз (р<0,05). Поєднання всіх типів дисинхронії у хворих з ХСН взагалі виявлено не було, на відміну від хворих з ХСН, поєднану з ЦД 2 типу, у яких дана комбінація зустрічалась у 3 пацієнтів, що становило 4,91% (р>0,05).

Таблиця 3.2

Частота комбінованих типів дисинхронії серця у хворих з ХСН та дисинхронією, в залежності від наявності ЦД 2 типу (n=77)

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Показники | Хворі з ХСН, ДС та ЦД 2 (n=61) | | Хворі з ХСН та ДС  без ЦД 2 (n=16) | |
| Абс. число | % | Абс. число | % |
| Ts-SD+LVFT | 8 | 13,11\* | 4 | 25,00 |
| Ts-SD+IVMD | 19 | 31,15\* | 1 | 6,25 |
| LVFT+IVMD | 7 | 11,48\* | 1 | 6,25 |
| Ts-SD+LVFT+IVMD | 3 | 4,91 | 0 | 0,00 |

*Примітка: \* - рівень достовірності (р<0,05) по відношенню дочастоти виявлення комбінованих типів дисинхронії хворих з ХСН без діабету.*

Аналіз частоти виявлення маркерів дисинхронії у пацієнтів з ХСН та ЦД 2 типу (n=100) показав, що у хворих зі зниженою ФВ ЛШ≤40% (n=28) типу відмічалось достовірне збільшення зустрічальності лише по 2 показниках (табл. 3.3), ніж у групи хворих зі збереженою ФВ ЛШ>40% (n=72), а саме: збільшилась частота Ts в 1,61 раз (р<0,05), Ts-SD в 1,64 раз (р<0,05).

Зустрічальність інших маркерів дисинхронії у групах майже не відрізнялися, що може вказувати на високий рівень наявності дисинхронії міокарда (як одного з важливих факторів прогресування ХСН) не лише у хворих з систолічною дисфункцією, а й у пацієнтів зі збереженою ФВ ЛШ. Тому нами рекомендовано проведення Ехо-КГ з метою виявлення маркерів дисинхронії на ранніх стадіях ХСН, ще до виникнення порушень насосної функції серця у пацієнтів з ХСН та ЦД 2 типу.

Таблиця 3.3

Частота виявлення різних показників дисинхронії серця у хворих з ХСН, ЦД 2 типу (n=100), у залежності від ФВ ЛШ

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Показники | Хворі зі збереженою  ФВ ЛШ>40% (n=72) | | Хворі зі зниженою  ФВ ЛШ≤40% (n=28) | |
| Абс. число | % | Абс. число | % |
| Електрична дисинхронія | | | | |
| QRS, мс | 14 | 19,44 | 7 | 25,00 |
| Внутрішньошлуночкова дисинхронія | | | | |
| Ts, мс | 24 | 33,33 | 15 | 53,57\* |
| Ts-SD, мс | 22 | 30,56 | 14 | 50,00\* |
| APEI, мс | 23 | 31,94 | 10 | 35,71 |
| PPEI, мс | 29 | 40,28 | 13 | 46,46 |
| Міжшлуночкова дисинхронія | | | | |
| IVMD, мс | 20 | 27,78 | 10 | 35,71 |
| Атріовентрикулярна дисинхронія | | | | |
| LVFT, % | 13 | 18,06 | 6 | 21,43 |

*Примітка: \* - рівень достовірності (р<0,05) по відношенню дочастоти виявлення показників дисинхронії хворих зі збереженою ФВ ЛШ >40%.*

Серед хворих з дисинхронією міокарда, ХСН зі зниженою ФВ ЛШ≤40% та ЦД 2 типу (n=19) частота виявлення таких асоціацій, як: Ts-SD+IVMD в 2,21 раз (р<0,05), Ts-SD+IVMD в 2,46 раз (р<0,05) та Ts-SD+LVFT+IVMD в 4,42 раз перевищувало відповідні комбінації у хворих зі збереженою ФВ ЛШ>40% (табл. 3.4).

Таблиця 3.4

Частота комбінованих типів дисинхронії серця у хворих з ХСН, ЦД 2 типу та дисинхронією міокарда (n=61)

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Показники | Хворі зі збереженою  ФВ ЛШ>40% (n=42) | | Хворі зі зниженою  ФВ ЛШ≤40% (n=19) | |
| Абс. число | % | Абс. число | % |
| Ts-SD+LVFT | 4 | 9,52 | 4 | 21,05\* |
| Ts-SD+IVMD | 9 | 21,43 | 10 | 52,63\* |
| LVFT+IVMD | 5 | 11,90 | 2 | 10,53 |
| Ts-SD+LVFT+IVMD | 1 | 2,38 | 0 | 10,53\* |

*Примітка: \* - рівень достовірності (р<0,05) по відношенню дочастоти виявлення комбінованих типів дисинхронії хворих з ХСН без діабету.*

Таким чином у хворих з ХСН та ЦД 2 типу збільшується частота виявлення як електричної (розширення QRS>120 мс) в 2,80 раз (р<0,05), так і механічної дисинхронії (Ts в 1,87 раз (р<0,05), Ts-SD в 1,78 раз (р<0,05), АPEI 1,47 раз (р<0,05), PPEI в 4,20 раз (р<0,05), IVMD в 2,48 раз (р<0,05)), а також зростає частота виявлення комбінації типів дисинхронії серця: Ts-SD+IVMDу 4,98 раз (р<0,05), LVFT+IVMD в 1,84 раз (р<0,05) та зменшується частота зустрічальності комбінації Ts-SD+LVFT в 1,91 раз (р<0,05) у порівнянні з пацієнтами без діабету. Асоціація всіх типів дисинхронії (Ts-SD+LVFT+IVMD) була виявленау 3 хворих й це були пацієнти з коморбідністю ХСН та ЦД 2 типу.

У пацієнтів з ХСН зі зниженою ФВ ЛШ≤40% та ЦД 2 типу (n=100) показав, що у хворихтипу відмічалось достовірне збільшення зустрічальності Ts в 1,61 раз (р<0,05), Ts-SD в 1,64 раз (р<0,05) ніж у групи хворих зі збереженою ФВ ЛШ>40%;

Серед хворих з дисинхронією міокарда, ХСН зі зниженою ФВ ЛШ≤40% та ЦД 2 типу частота виявлення таких асоціацій, як: Ts-SD+IVMD в 2,21 раз (р<0,05), Ts-SD+IVMD в 2,46 раз (р<0,05) та Ts-SD+LVFT+IVMD в 4,42 раз була вищою у порівнянні з хворими зі збереженою ФВ ЛШ>40%.

**Розділ 4**

**Вплив супутнього цукрового діабету 2 типу на характеристики маркерів дисинхронії міокарду у хворих з хронічною серцевою недостатністюішемічного ґенезу**

Досліджуючи значення електричної дисинхронії у хворих з ХСН (табл. 4.1) було виявлено, що приєднання ЦД 2 типу сприяло збільшенню значення медіани комплексу QRS на 25,00% (р<0,05), Ts на 24,06% (р<0,05), Ts-SD на 20,81% (р<0,05), IVMD на 2 мс (р<0,05). Значення медіан LVFT, APEI та PPEI в групах не мали достовірних відмінностей (р>0,05).

Таблиця 4.1

Характеристика показників дисинхронії у хворих з ХСН ішемічного ґенезу

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Показники | Статистичні дані | | | | |
| М | Медіана | Min-Max | КВн | КВв |
| Основна група - хворі з ХСН та ЦД 2 (n=100) | | | | | |
| QRS, мс | 0,106 | 0,10\* | 0,06-0,14 | 0,08 | 0,12 |
| Ts, мс | 96,52 | 88,95\* | 16,9 - 260 | 64,50 | 118,55 |
| Ts-SD, мс | 33,22 | 29,9\* | 6,3 - 88,9 | 21,95 | 41,93 |
| LVFT, % | 50,96 | 52,0 | 31 - 70 | 43,75 | 58,00 |
| APEI, мс | 123,63 | 115,0 | 50 - 320 | 102,00 | 133,25 |
| PPEI, мс | 101,49 | 112,0 | 50 - 144 | 83,00 | 115,25 |
| IVMD, мс | 22,08 | 1,0\* | -32 - 233 | -10,00 | 52,00 |
| Група порівняння - хворі з ХСН (n=40) | | | | | |
| QRS, мс | 0,093 | 0,08 | 0,06-0,14 | 0,08 | 0,10 |
| Ts, мс | 76,28 | 71,7 | 21,5 - 154 | 55,75 | 92,83 |
| Ts-SD, мс | 25,74 | 24,75 | 6,4 - 51,9 | 20,83 | 29,23 |
| LVFT, % | 53,68 | 54,0 | 35 - 72 | 46,75 | 61,25 |
| APEI, мс | 114,40 | 111,5 | 78 - 185 | 98,00 | 118,00 |
| PPEI, мс | 112,50 | 112,0 | 95 - 124 | 110,00 | 117,25 |
| IVMD, мс | 1,65 | -1,0 | -33 - 75 | -17,00 | 8,00 |

*Примітка: \* - рівень достовірності (р<0,05) по відношенню до показників хворих з ХСН без діабету.*

Під час дослідження груп пацієнтів з дисинхронією (табл. 4.2) було виявлено, істотне, але не достовірне збільшення медіани QRS у хворих І групи на 20,00% (р>0,05) у порівнянні з ІІ групою пацієнтів. Такі зміни QRS свідчать про те, що приєднання ЦД 2 типу у хворих з ХСН сприяє розширенню комплексу QRS й тим самим прогресуванню порушень провідності та розвитку блокад серця.

Таблиця 4.2

Показники дисинхронії міокарда у групах хворих з дисинхронією

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Показники | Статистичні дані | | | | |
| М | Медіана | Min-Max | КВн | КВв |
| І група - хворі з ХСН, ЦД 2 та дисинхронією (n=61) | | | | | |
| QRS, мс | 0,112 | 0,12 | 0,06-0,14 | 0,09 | 0,14 |
| Ts, мс | 118,58 | 113,8 | 23 - 260 | 92,30 | 135,00 |
| Ts-SD, мс | 41,00 | 39,4\* | 9,5 - 88,9 | 30,50 | 47,70 |
| LVFT, % | 47,39 | 48,0 | 31 - 66 | 40,00 | 55,00 |
| APEI, мс | 134,03 | 122,0 | 50 - 320 | 107,00 | 145,00 |
| PPEI, мс | 91,58 | 90,0\* | 50 - 144 | 78,00 | 112,00 |
| IVMD, мс | 42,39 | 43,0 | -27 - 233 | 0 | 61,00 |
| ІІ група - хворі з ХСН без ЦД 2 та з дисинхронією (n=16) | | | | | |
| QRS, мс | 0,102 | 0,10 | 0,07-0,14 | 0,08 | 0,12 |
| Ts, мс | 97,69 | 105,7 | 42,9 - 154 | 66,88 | 119,13 |
| Ts-SD, мс | 32,81 | 33,2 | 18,3 - 51,9 | 22,83 | 38,10 |
| LVFT, % | 46,81 | 46,0 | 35 - 67 | 37,75 | 53,50 |
| APEI, мс | 126,56 | 131,0 | 78 - 185 | 98,75 | 150,50 |
| PPEI, мс | 110,06 | 111,0 | 95 - 124 | 107,50 | 113,50 |
| IVMD, мс | 16,5 | 22,5 | -33 - 75 | -14,25 | 50,50 |

*Примітка: \* - рівень достовірності (р<0,05) по відношенню до показників хворих з ХСН, без ЦД та з дисинхронією*

Порівняння значень показників Ts не показало достовірної різниці між І та ІІ групою, але спостерігався ріст даного показника у хворих з діабетом на 7,66% (р>0,05). Значення медіани Ts-SD було вищим у групі з ХСН, ЦД 2 типу та ДС (39,4 мс) та достовірно відрізнялось від групи пацієнтів без діабету (33,2 мс) на 18,67% (p<0,05).

Медіана значень APEI в ІІ групі була дещо більшою (131,0 мс) по відношенню до хворих І групи на 7,38% (р>0,05). Медіана PPEI була найнижчою в групі з ХСН, коморбідною з ЦД 2 типу та ДС (90,0 мс) та достовірно відрізнялась на 23,33% (p<0,05) по відношенню до групи пацієнтів з ХСН та дисинхронією (111,0 мс). Показники IVMD та LVFT між І та ІІ не мали достовірних відмінностей (р>0,05).

Під час аналізу показників дисинхронії серця у хворих з ХСН та ЦД 2 типу, в залежності від тривалості з моменту виявлення ЦД 2 типу (табл. 4.3) достовірних (p>0,05) розбіжностей між групами з тривалістю з моменту виявлення діабету до 5 років та групою пацієнтів з тривалістю ЦД 2 типу від 6 до 10 років в значеннях показників дисинхронії міокарда виявлено не було.

Таблиця 4.3

Значення маркерів дисинхронії у хворих з ХСН та ЦД 2 типу (n=100), в залежності від тривалості з моменту виявлення діабету

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Показники | Статистичні дані | | | | |
| М | Медіана | Min-Max | КВн | КВв |
| Тривалість ЦД 2 типу до 5 років (n=49) | | | | | |
| QRS, мс | 0,104 | 0,10 | 0,06 - 0,14 | 0,08 | 0,12 |
| Ts, мс | 90,07 | 87,0 | 16,9 - 183,5 | 64,60 | 114,00 |
| Ts-SD, мс | 31,69 | 30,3 | 6,3 - 68,5 | 22,50 | 42,80 |
| LVFT, % | 51,57 | 53,0 | 32 - 70 | 45,00 | 58,00 |
| APEI, мс | 131,67 | 116,0 | 50 - 320 | 110,00 | 140,00 |
| PPEI, мс | 102,98 | 112,0 | 50 - 125 | 97,00 | 117,00 |
| IVMD, мс | 28,27 | 1,0 | -30 - 233 | 0 | 54,00 |
| Тривалість ЦД 2 типу від 6 до 10 років (n=51) | | | | | |
| QRS, мс | 0,107 | 0,12 | 0,06 - 0,14 | 0,08 | 0,12 |
| Ts, мс | 102,72 | 97,5 | 23,5 - 260 | 65,05 | 121,85 |
| Ts-SD, мс | 34,70 | 28,6 | 9,3 - 88,9 | 21,80 | 41,85 |
| LVFT, % | 50,37 | 52,0 | 31 - 66 | 43,00 | 57,00 |
| APEI, мс | 115,90 | 112,0 | 50 - 220 | 97,50 | 130,00 |
| PPEI, мс | 100,06 | 100,0 | 56 - 144 | 83,00 | 114,50 |
| IVMD, мс | 16,14 | 1,0 | -32 - 137 | -15,50 | 51,5 |

*Примітка: відмінності в групах статистично недостовірні.*

Не було встановлено достовірних (p>0,05) розбіжностей в значеннях маркерів дисинхронії серця у хворих, які отримували пероральні цукрознижувальні препарати або інсулін (табл. 4.4).

Таблиця 4.4

Значення дисинхронії у хворих з ХСН

та цукровим діабетом 2 типу (n=100), в залежності від вибору терапії

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Показники | Статистичні дані | | | | |
| М | Медіана | Min-Max | КВн | КВв |
| З інсуліном (n=35) | | | | | |
| QRS, мс | 0,105 | 0,12 | 0,06 - 0,14 | 0,08 | 0,12 |
| Ts, мс | 89,17 | 88,0 | 37 - 173 | 65,05 | 108,45 |
| Ts-SD, мс | 29,25 | 27,2 | 12,1- 63,2 | 21,80 | 34,60 |
| LVFT, % | 50,00 | 52,0 | 31 - 65 | 42,50 | 57,50 |
| APEI, мс | 128,86 | 116,0 | 50 - 320 | 98,00 | 145,50 |
| PPEI, мс | 99,51 | 100,0 | 67 - 138 | 83,00 | 112,00 |
| IVMD, мс | 29,60 | 12,0 | -32 - 220 | -17,00 | 55,50 |
| Без інсуліну (n=65) | | | | | |
| QRS, мс | 0,106 | 0,10 | 0,06 - 0,14 | 0,08 | 0,12 |
| Ts, мс | 100,48 | 92,3 | 16,9 - 260 | 64,60 | 125,00 |
| Ts-SD, мс | 35,36 | 31,2 | 6,3 - 88,9 | 22,50 | 46,00 |
| LVFT, % | 51,48 | 52,0 | 32 - 70 | 45,00 | 58,00 |
| APEI, мс | 120,82 | 115,0 | 72 - 283 | 105,00 | 122,00 |
| PPEI, мс | 102,55 | 112,0 | 50 - 144 | 84,00 | 117,00 |
| IVMD, мс | 18,03 | 0 | -30 - 233 | -4,00 | 31,00 |

*Примітка: відмінності в групах статистично недостовірні.*

Під час порівняння груп пацієнтів з ХСН та діабетом в залежності від вмісту глікозильованого гемоглобіну (табл. 4.5) достовірні розбіжності виявлено по трьом показникам, а саме збільшення в групі з рівнем глікозильованого гемоглобіну HbA1c≥7,0 медіан QRS на 33,33% (р<0,05), Ts на 79,50% (р<0,05) та Ts-SD на 67,77% (р<0,05) в порівнянні з групою пацієнтів з рівнем HbA1c<7,0.

Таблиця 4.5

Показники дисинхронії міокарда у хворих з ХСН ішемічного походження та ЦД 2 типу (n=100), в залежності від рівня глікозильованого гемоглобіну

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Показники | Статистичні дані | | | | |
| М | Медіана | Min-Max | КВн | КВв |
| HbA1c<7,0 (n=33) | | | | | |
| QRS, мс | 0,095 | 0,09 | 0,06 - 0,14 | 0,08 | 0,12 |
| Ts, мс | 60,14 | 60,0 | 16,9 - 173 | 43,10 | 76,00 |
| Ts-SD, мс | 21,72 | 21,1 | 6,3 - 63,2 | 14,90 | 27,80 |
| LVFT, % | 50,73 | 53,0 | 31 - 70 | 40,00 | 58,00 |
| APEI, мс | 125,12 | 115,0 | 50 - 320 | 103,00 | 122,00 |
| PPEI, мс | 106,61 | 112,0 | 50 - 138 | 97,00 | 120,00 |
| IVMD, мс | 18,61 | 0 | -26 - 233 | -17,00 | 23,00 |
| HbA1c≥7,0 (n=67) | | | | | |
| QRS, мс | 0,111 | 0,12\* | 0,07 - 0,14 | 0,08 | 0,14 |
| Ts, мс | 114,44 | 107,7\* | 44,5 - 260 | 87,3 | 132,00 |
| Ts-SD, мс | 38,89 | 35,4\* | 15,1 - 88,9 | 27,60 | 46,10 |
| LVFT, % | 51,07 | 51,0 | 32 - 66 | 44,50 | 58,00 |
| APEI, мс | 122,90 | 115,0 | 78 - 250 | 102,00 | 133,50 |
| PPEI, мс | 98,97 | 110,0 | 50 - 144 | 79,50 | 115,00 |
| IVMD, мс | 23,79 | 6,0 | -32 - 139 | 0 | 55,00 |

*Примітка: \* - рівень достовірності (р<0,05) по відношенню до показників дисинхронії у групі хворих з рівнем глікозильованого гемоглобіну HbA1c<7,0.*

Отже, у хворих з ХСН ішемічного ґенезу та ЦД 2 типу спостерігається достовірне збільшення медіан Ts на 24,06% (р<0,05), Ts-SD на 20,81% (р<0,05), IVMD на 2 мс (р<0,05), при співставленні з групою пацієнтів з ХСН ішемічного походження, без діабету. Також у хворих з рівнем глікозильованого гемоглобіну HbA1c≥7,0 виявлено достовірне збільшення таких маркерів дисинхронії, як: QRS на 33,33% (р<0,05), Ts на 79,50% (р<0,05) та Ts-SD на 67,77% (р<0,05), у порівнянні з групою пацієнтів з рівнем HbA1c<7,0.

**Розділ 5**

**Взаємозв'язок між тяжкістю та варіантом хронічної серцевої недостатності та значеннями показників дисинхронії міокарда у хворих з**

**супутнім цукровим діабетом 2 типу**

Досліджуючи значення маркерів дисинхронії міокарда в групі хворих з ХСН ішемічного походження, ЦД 2 типу та дисинхронією міокарда (n=61) було визначено, що у пацієнтів з ІІІ ФК виявлялись більш тяжкі порушення синхронності серця в порівнянні з хворими з ІІ ФК ХСН (табл. 5.1).

Таблиця 5.1

Значення показників дисинхронії серця у хворих з ХСН,

ЦД 2 типу та ДС (n=61), в залежності від ФК ХСН

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Показники | Статистичні дані | | | | | |
| М | Медіана | | Min-Max | КВн | КВв |
| ІІ ФК ХСН (n=34) | | | | | | |
| QRS, мс | 0,110 | 0,12 | 0,08 - 0,14 | | 0,08 | 0,14 |
| Ts, мс | 97,34 | 103,3 | 23 - 135 | | 86,65 | 113,88 |
| Ts-SD, мс | 33,92 | 33,2 | 9,5 - 49,5 | | 27,65 | 41,88 |
| LVFT, % | 48,94 | 50,0 | 31 - 66 | | 40,25 | 55,00 |
| APEI, мс | 123,12 | 122,0 | 50 - 217 | | 98,25 | 141,75 |
| PPEI, мс | 94,79 | 95,5 | 56 - 144 | | 78,00 | 112,75 |
| IVMD, мс | 28,44 | 22,5 | -27 - 139 | | 0 | 53,50 |
| ІІІ ФК ХСН (n=27) | | | | | | |
| QRS, мс | 0,115 | 0,12 | 0,06 - 0,14 | | 0,10 | 0,14 |
| Ts, мс | 145,31 | 140,0\* | 60 - 260 | | 113,05 | 173,00 |
| Ts-SD, мс | 49,93 | 47,0\* | 20,6 - 88,9 | | 36,15 | 63,20 |
| LVFT, % | 45,44 | 44,0 | 32 - 60 | | 37,50 | 51,50 |
| APEI, мс | 147,78 | 128,0 | 88 - 320 | | 111,00 | 153,00 |
| PPEI, мс | 87,48 | 83,0 | 50 - 120 | | 75,00 | 111,50 |
| IVMD, мс | 59,96 | 55,0\* | -26 - 233 | | 17,50 | 82,00 |

*Примітка: \* - рівень достовірності (р<0,05) по відношенню до хворих з ХСН ІІ ФК*

У результаті аналізу даних механічної дисинхронії у хворих з ІІІ ФК відмічалось достовірне збільшення медіан Ts на 35,53% (p<0,05), Ts-SD на 41,57% (p<0,05), а IVMD аж на 144,44% (p<0,05) у порівнянні з пацієнтами ІІ ФК. Також у пацієнтів з ІІІ ФК було виявлено не достовірне зменшення медіан LVFT на 13,64% (p>0,05), PPEI на 15,06% (p>0,05) та збільшення APEI на 4,92% (p>0,05), у порівнянні з хворими ІІ функціонального класу ХСН. Значення маркера електричної дисинхронії у хворих з ІІ та ІІІ функціональним класом ХСН не мали достовірних відмінностей (p>0,05).

Таблиця 5.2

Показники дисинхронії серця у хворих з ХСН, ЦД 2 типу та ДС (n=61), в залежності від фракції викиду ЛШ

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Показники | Статистичні дані | | | | | |
| М | Медіана | | Min-Max | КВн | КВв |
| ФВ ЛШ>40% (n=42) | | | | | | |
| QRS, мс | 0,111 | 0,11 | 0,08 - 0,14 | | 0,09 | 0,14 |
| Ts, мс | 110,86 | 111,30 | 23 - 157 | | 86,65 | 117,97 |
| Ts-SD, мс | 38,17 | 39,22 | 9,5 - 68,5 | | 27,65 | 44,58 |
| LVFT, % | 47,76 | 47,51 | 31 - 66 | | 39,25 | 55,00 |
| APEI, мс | 128,35 | 122,0 | 50 - 320 | | 100,75 | 152,75 |
| PPEI, мс | 94,26 | 95,5 | 50 - 144 | | 78,00 | 111,75 |
| IVMD, мс | 36,71 | 34,6 | -27 - 233 | | 0 | 62,25 |
| ФВ ЛШ≤40% (n=19) | | | | | | |
| QRS, мс | 0,114 | 0,14\* | 0,06 - 0,14 | | 0,85 | 0,14 |
| Ts, мс | 169,9 | 172,53\* | 88,9 - 260 | | 124,70 | 197,75 |
| Ts-SD, мс | 53,89 | 54,71\* | 30,6 - 88,9 | | 40,70 | 65,55 |
| LVFT, % | 40,32 | 41,14\* | 32 - 60 | | 43,00 | 51,50 |
| APEI, мс | 126,68 | 118,0 | 88 - 220 | | 110,50 | 142,50 |
| PPEI, мс | 85,57 | 89,13\* | 50 - 119 | | 70,00 | 113,00 |
| IVMD, мс | 58,32 | 60,1\* | -26 - 137 | | 12,50 | 78,50 |

*Примітка: \* - рівень достовірності (р<0,05) по відношенню до хворих зі збереженою фракцією викиду*

Під час вивчення показників ДС у залежності від ФВ ЛШ (табл. 5.2) у хворих з ХСН, ЦД 2 типу та дисинхронією (n=61), було виявлено, що у хворих зі зниженою ФВ ЛШ≤40% (n=19) відмічається істотне погіршення явища дисинхронії по відношенню до хворих з ФВ ЛШ>40% (n=42). Достовірно збільшились значення медіан, як електричної дисинхронії (QRS>120 мс) на 33,33% (p<0,05), так і механічної ДС (показники внутрішньошлуночкової дисинхронії міокарда Ts виросли на 55,01% (p<0,05), Ts-SD на 39,49% (p<0,05), а значення медіани IVMD збільшилось аж на 25,5 мс (p<0,05). Значення APEI достовірно не відрізнялись в групах хворих (p>0,05). Також у хворих з ФВ ЛШ≤40% відбулося зменшення медіани РРЕІ на 6,67% (p<0,05) та LVFT на 13,40% (p<0,05), що говорить про подальше порушення синхронності скорочення міокарда.

Під час проведення статистичного аналізу показників електричної дисинхронії у хворих з ХСН та ЦД 2 типу, в залежності від геометричних моделей ЛШ (табл. 5.3) виявлено, що найвищою медіана значень була в групі хворих з найбільш тяжким типом ремоделювання ЛШ, а саме в пацієнтів з ексцентричною гіпертрофією ЛШ (ІІІ група) й медіана була на 20,00% (p>0,05) більшою ніж у хворих з концентричним ремоделюванням ЛШ та на 20,00% (p>0,05) ніж у пацієнтів з концентричною гіпертрофією.

Разом з тим, в хворих з ексцентричною гіпертрофією ЛШ відмічалось достовірне збільшення медіани часу від початку QRS до піка систолічної швидкості (Ts) по відношенню до пацієнтів з концентричним ремоделюванням на 142,99% (р<0,05) та на 18,90% (р<0,05) до хворих з концентричною гіпертрофією. В ІІ групі пацієнтів виявлено достовірне збільшення Ts на 104,37% (р<0,05) в порівнянні з хворими І групи.

У ІІІ групі медіана Ts-SD була достовірно більшою на 211,18% (р<0,05) ніж в І групі та на 79,32% (р<0,05) ніж в ІІ групі хворих. У хворих з концентричною гіпертрофією медіана Ts-SD була достовірно більше на 73,53% (р<0,05) у порівнянні з хворими з концентричним ремоделюванням.

Достовірних (р>0,05) відмінностей між такими показниками дисинхронії, як APEI та LVFT в групах виявлено не було.

У групі хворих з ексцентричною гіпертрофією відмічалось достовірне зменшення медіани значень РРЕІ на 16,16% (р<0,05) по відношенню до хворих з концентричним ремоделюванням ЛШ.

Таблиця 5.3

Показники дисинхронії міокарда у хворих з ХСН ішемічного ґенезу та ЦД 2 типу, в залежності від геометричних моделей ЛШ

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Показники | Статистичні дані | | | | |
| М | Медіана | Min-Max | КВн | КВв |
| І група - хворі з концентричним ремоделюванням ЛШ (n=11) | | | | | |
| QRS, мс | 0,099 | 0,1 | 0,08-0,12 | 0,08 | 0,12 |
| Ts, мс | 40,47 | 43,5 | 16,9 - 64,2 | 23,25 | 54,40 |
| Ts-SD, мс | 15,62 | 17,0 | 6,3 - 28,2 | 9,40 | 20,00 |
| LVFT, % | 50,82 | 52,0 | 37 - 63 | 44,00 | 57,50 |
| APEI, мс | 103,00 | 111,0 | 50 - 142 | 93,50 | 115,00 |
| PPEI, мс | 111,09 | 115,0 | 68 - 138 | 105,50 | 121,50 |
| IVMD, мс | -7,91 | -11,0 | -23 - 21 | -17,50 | 0 |
| ІІ група - хворі з концентричною гіпертрофією ЛШ (n=75) | | | | | |
| QRS, мс | 0,106 | 0,10 | 0,06-0,14 | 0,08 | 0,12 |
| Ts, мс | 92,87 | 88,9 | 28 - 173 | 67,20 | 113,60 |
| Ts-SD, мс | 31,62 | 29,5 | 7,6 - 68,5 | 25,15 | 39,10 |
| LVFT, % | 51,51 | 52,0 | 31 - 70 | 43,50 | 58,00 |
| APEI, мс | 129,05 | 117,0 | 78 - 320 | 104,00 | 140,50 |
| PPEI, мс | 101,56 | 111,0 | 50 - 144 | 83,50 | 115,00 |
| IVMD, мс | 27,31 | 6,0 | -32 - 233 | -6,00 | 54,00 |
| ІІІ група - хворі з ексцентричною гіпертрофією ЛШ (n=14) | | | | | |
| QRS, мс | 0,113 | 0,12 | 0,07-0,14 | 0,08 | 0,14 |
| Ts, мс | 160,09 | 105,7 | 88 - 260 | 131,50 | 192,83 |
| Ts-SD, мс | 55,62 | 52,9 | 26,4 -88,9 | 44,13 | 67,90 |
| LVFT, % | 48,14 | 47,5 | 32 - 61 | 44,25 | 52,50 |
| APEI, мс | 110,79 | 112,5 | 83 - 147 | 97,25 | 117,25 |
| PPEI, мс | 93,57 | 99,0 | 55 - 119 | 74,50 | 114,75 |
| IVMD, мс | 17,64 | 1,0 | -29 - 74 | 0 | 52,00 |

Найвища медіана значень IVMD відмічалась у групі пацієнтів з концентричною гіпертрофією та достовірно відрізнялась від медіани у пацієнтів з концентричним ремоделюванням на 17,0 мс (р<0,05). У ІІІ групі медіана IVMD була на 12,0 мс (р<0,05) достовірно більше ніж в І групі.

Таким чином, у хворих з ХСН ішемічного ґенезу, ЦД 2 типу та дисинхронією зі збільшенням функціонального класу з ІІ до ІІІ відбувається достовірне підвищення значень Ts на 35,53% (p<0,05), Ts-SD - на 41,57% (p<0,05) та IVMD - на 144,44% (p<0,05). У даної категорії пацієнтів зі зниженням фракції викиду (ФВ≤40%) спостерігається достовірне збільшення значень QRS на 33,33% (p<0,05), Ts на 55,01% (p<0,05), Ts-SD на 39,49% (p<0,05), IVMD на 25,5 мс (p<0,05), а також достовірне зменшення медіани РРЕІ на 6,67% (p<0,05) та LVFT на 13,40% (p<0,05) у порівнянні з хворими зі збереженою систолічною функцією (ФВ>40%) У процесі неадекватного постінфарктного ремоделювання ЛШ та появі патологічних типів геометричних моделей лівого шлуночка серця у хворих з ХСН та ЦД 2 типу виявляється достовірне збільшення показників таких маркерів дисинхронії, як Ts (р<0,05), Ts-SD (р<0,05), IVMD (р<0,05) та достовірне зменшення РРЕІ (р<0,05).

**Розділ 6**

**взаємозвязок між дисинхронією міокарду та структурно-функціональними показниками серця у хворих з хронічною серцевою недостатністюішемічного ґенезу та цукровим діабетом 2 типу**

**6.1. Вплив дисинхронії міокарду на морфо-функціональні показники міокарда у хворих з ХСН та ЦД 2 типу**

Структурно-функціональні зміни серця у хворих з ХСН проявилися в напрямку формування гіпертрофії ЛШ, та систолічної дисфункції серця в обох групах, але виявлялась тенденція до більш виражених змін у групі пацієнтів з супутнім діабетом (додаток Б). Так у групі пацієнтів з ХСН та ЦД 2 типу відмічалось достовірне збільшення значення медіан діаметру ПШ на 8,62% (p<0,05), КСР на 17,65% (p<0,05), КСО на 47,55% (p<0,05), ТМШП на 8,33% (p<0,05), ММЛШ на 17,39% (p<0,05), ІММЛШ на 24,60% (p<0,05). Значення медіан УО, ХО, СІ, УІ взагалі майже не відрізнялися між групами за рахунок почастішання ритму серця у хворих з ЦД 2 типу, так медіана ЧСС достовірно збільшилась на 7,86% (p<0,05). Також у пацієнтів з діабетом відмічалось статистично достовірне зменшення медіан ступеня вкорочення передньозаднього розміру ЛШ в систолу на 8,92% (p<0,05) та фракції викиду на 13,01% (p<0,05) у порівнянні з хворими з ХСН без ЦД 2.

У результаті аналізу структурно-функціональних показників міокарда серця було виявлено дилатацію порожнин серця у хворих з ХСН та ЦД 2 типу (додаток В). Так, значення медіани діаметру ЛП в І групі було достовірно більше на 17,14% (p<0,05), а показник медіани діаметру аорти збільшився на 3,23% (p<0,05) у порівнянні з групою хворих без дисинхронії.

Показники медіан КСР та КДР у хворих з дисинхронією були достовірно більшими на 10,53% (p<0,05) та на 5,88% (p<0,05) відповідно у порівнянні з хворими з ХСН та ЦД 2 без дисинхронії серця. Такі зміни призвели до того, що значення медіан кінцево-систолічного та кінцево-діастолічного об'ємів серця в І групі достовірно збільшились на 26,84% (p<0,05) і на 14,13% (p<0,05) відповідно у порівнянні з хворими без дисинхронії.

Дилатація порожнин серця у хворих з ХСН, коморбідною з ЦД 2 та дисинхронією міокарда, у порівнянні з групою пацієнтів без дисихронії супроводжувалася достовірним збільшенням медіани показника м'язової маси на 16,56% (p<0,05) та відповідно ІММЛШ на 13,14% (p<0,05).

Ремоделювання серця у хворих на ЦД 2 типу характеризувалось не лише збільшенням порожнин серця, а й достовірним зменшенням медіани відносної товщини стінки лівого шлуночка на 4,11% (p<0,05).

Значення медіан УІ та УО в І групі були достовірно більшими на 10,46% (p<0,05) й на 10,75% (p<0,05) в порівняні з хворими ІІ групи. Показники ХО та СІ в пацієнтів з дисинхронією також були більшими на 19,60% (p<0,05) та на 17,81% (p<0,05) відповідно під час порівняння з хворими без дисинхронії.

Зміни кінетики міокарда у хворих з дисинхронією міокарда характеризувались достовірним (p<0,05) зменшенням медіан ступеня вкорочення передньозаднього розміру ЛШ в систолу на 8,21% (p<0,05), фракції викиду на 8,05% (p<0,05) у порівнянні з хворими без дисинхронії.

Достовірної різниці значень медіан таких показників як: діаметру правого шлуночка, ТМШП та ЧСС у І та ІІ групі хворих виявлено не було.

Таким чином, структурно-морфологічні зміни серця у хворих з ХСН та ЦД 2 типу проявилися в напрямку формування гіпертрофії ЛШ, та систолічної дисфункції серця в обох групах, але виявлялась тенденція до більш виражених змін у групі пацієнтів з супутньою дисинхронією серця. Так у групі пацієнтів з ХСН, ЦД 2 типу та ДС відмічалось достовірне (p<0,05) збільшення медіан діаметру аорти, ЛП, КСР, КДР, КСО, КДО, ММЛШ, ІММЛШ, УІ, УО, ХО, СІ, а також достовірне (p<0,05) зменшення ФВ, ΔS та ВТСЛШ у порівнянні з хворими з ХСН, ЦД 2 та без дисинхронії.

У результаті аналізу кореляцій по методу Спірмена між індикатором електричної дисинхронії (розширення QRS>120 мс) та ехокардіографічними показниками, які відповідають за структуру та функції серця у хворих з ХСН, ЦД 2 типу та ДС (n=61) було виявлено статистично значимі слабкі прямі кореляційні зв'язки (0,2<r<0,5) лише з одним показником, а саме з діаметром правого шлуночка (r=0,256; р<0,05) (рис.6.1.1).

*Рисунок 6.1.1. Зв'язок між показниками електричної дисинхронії та діаметром правого шлуночка.*

Між показником механічної внутрішньошлуночкової дисинхронії, а саме часу від початку QRS до піка систолічної швидкості - Ts та структурно-функціональними показниками міокарда виявлені наступні прямі кореляційні зв'язки:

- слабкі (0,2<r<0,5) між Тs та показниками діаметру лівого передсердя (r=0,265; р<0,05), товщини міжшлуночкової перегородки (r=0,284; р<0,05), ударного об'єму (r=0,418; р<0,001), хвилинного об'єму (r=0,348; р<0,001), ударного індексу (r=0,438; р<0,001) та серцевого індексу (r=0,371; р<0,001) (додаток Г);

- середні (0,5<r<0,7) між Тs та значеннями маси міокарда лівого шлуночка (r=0,591; р<0,001), індексу маси міокарда лівого шлуночка (r=0,626; р<0,001) (рис. 6.1.2);

- високі (0,7<r<0,9) між Тs та показниками кінцево-систолічного розміру (r=0,784; р<0,001), кінцево-діастолічного об'єму (r=0,717; р<0,001), кінцево-систолічного об'єму (r=0,784; р<0,001), кінцево-діастолічного об'єму (r=0,717; р<0,001) (рис. 6.1.3).

а

б

*Рисунок 6.1.2. Взаємозв'язок між значеннями Тs та показниками: а) маси міокарда ЛШ; б) індексу маси міокарда лівого шлуночка.*

а

б

в

г

*Рисунок 6.1.3. Взаємозв'язок між значеннями Тs та показниками: а) кінцево-систолічного розміру; б) кінцево-систолічного об'єму; в) кінцево-систолічного розміру; г) кінцево-діастолічного об'єму.*

Також між Ts та показниками міокарда були виявлені значимі зворотні кореляційні зв'язки, а саме: слабкі (-0,5<r<-0,2) з показниками ВТСЛШ (r=-0,445; р<0,001); середні (-0,7<r<-0,5) з показником ступеня ΔS (r=-0,699; р<0,001); високі (-0,9<r<-0,7) з ФВ ЛШ (r=-0,729; р<0,001) (рис. 6.1.4).

а

б

в

*Рисунок 6.1.4. Залежність між значеннями Тs та показниками: а) відносної товщини стінки лівого шлуночка; б) ступеня вкорочення передньозаднього розміру в систолу; в) фракцією викиду*.

У результаті кореляційного аналізу було виявлено статистично значимі прямі взаємозв'язки між показником внутрішньошлуночкової дисинхронії серця Ts-SD (стандартне відхилення часу від початку QRS до піка систолічної швидкості) та ехокардіографічними маркерами структури та функцій міокарда:

- слабкі (0,2<r<0,5) між Ts-SD та показниками діаметру ЛП (r=0,261; р<0,05), ТМШП (r=0,318; р<0,05), УО (r=0,315; р<0,05), ХО (r=0,280; р<0,05), УІ (r=0,355; р<0,05) та СІ (r=0,328; р<0,05) (додаток Д);

- середні (0,5<r<0,7) між Ts-SD та КДР (r=0,608; р<0,001), КСР (r=0,687; р<0,001), КДО (r=0,6108 р<0,001), КСО (r=0,687; р<0,001), ММЛШ (r=0,507; р<0,001) та ІММЛШ (r=0,552; р<0,001) (додаток Е);

а

б

в

*Рисунок 6.1.5. Зв'язок між значеннями Тs-SD та показниками: а) відносної товщини стінки лівого шлуночка; б) ступеня вкорочення передньозаднього розміру в систолу; в) фракцією викиду.*

Між Ts-SD та показниками ФВ ЛШ (r=-0,666; р<0,001),ΔS (r=-0,641; р<0,001) виявлені середні (-0,7<r<-0,5) статистично значимі зворотні кореляційні зв'язки. А також слабкі (-0,5<r<-0,2) зворотні кореляції між Ts-SD та показником ВТСЛШ (r=-0,374; р<0,001) (рис. 6.1.5).

Показники маркера атріовентрикулярної дисинхронії - часу наповнення ЛШ корелювали: слабо (0,2<r<0,5) зі значеннями КДР (r=0,290; р<0,05), КДО (r=0,290; р<0,05), УО (r=0,435; р<0,001), ХО (r=0,415; р<0,05), СІ (r=0,462; р<0,001) ІММЛШ (r=0,277; р<0,05); середньо (0,5<r<0,7) зі значеннями УІ (r=0,505; р<0,001). Також виявлені слабкі (-0,5<r<-0,2) зворотні кореляції між LVFT та показником ВТСЛШ (r=-0,264; р<0,05) (додаток Є).

Статистично значимих взаємозв'язків між іншими індикаторами механічної дисинхронії (APEI, PPEI, IVМD) та структурно-функціональними показниками міокарда виявлено не було.

Порівнюючи структурні показники серця у хворих з ХСН, ЦД 2 типу та дисинхронією міокарда (n=61) в залежності від ФК ХСН(додаток Ж), що в хворих з ІІІ ФК спостерігався достовірний ріст: діаметру ЛПя на 15,07% (p<0,05), КСР на 19,48% (p<0,05), КДР на 6,67% (p<0,05), КСО на 39,06% (p<0,05), КДО на 16,03% (p<0,05), ММЛШ та ІММЛШ на 21,91% (p<0,05) і 19,10% (p<0,05) по відношенню до хворих ІІ ФК ХСН.

Також в пацієнтів з ІІІ ФК ХСН відбулося достовірне зменшення значень медіан фракції викиду на 32,38% (p<0,05) та ступеня вкорочення передньо-заднього розміру ЛШ в систолу на 37,93% (p<0,05).

Достовірних відмінностей значень медіан таких показників, як діаметр аорти та ПШ, ТМШП та ТЗСЛШ, УІ, УО, ХО, СІ, ВТСЛШ, ЧСС у пацієнтів з ІІ та ІІІ функціональним класом ХСН виявлено не було (p>0,05).

Таким чином, встановлені нами взаємозв'язки у хворих з ХСН ішемічного ґенезу, ЦД 2 типу та ДС доводять, що прогресування внутрішньошлуночкової та атріовентрикулярної дисинхронії сприяє збільшенню кінцевих систолічних та діастолічних розмірів й об'ємів, росту маси міокарда ЛШ та його індексу й одночасному зменшенню ВТСЛШ, що вказує на подальше неадекватне ремоделювання серця. Посилення дисинхронії сприяє збільшенню пренавантаження й, в свою чергу, росту основних показників, що характеризують пропульсивну роботу серця:УО, УІ, ХО, СІ. Також посилення асинхронності скорочення стінок ЛШ (збільшення показників Ts та Ts-SD) викликає зменшення ФВ та ΔS, тобто погіршується насосна функція серця.

**6.2. Геометричні моделі лівого шлуночка у хворих з ХСН ішемічного ґенезу та ЦД 2 типу, в залежності від наявності дисинхронії міокарда**

Геометрична модель ЛШ визначалася з урахуванням таких показників, як ВТСЛШ та ІММЛШ. Геометрію ЛШ вважали концентричною при ІММЛШ більше 115 г/м2 (у чоловіків) або 90 г/м2 (у жінок) і ВТСЛШ більше 0,42 см, ексцентричною модель ЛШ була при ІММЛШ більше 115 г/м2 (у чоловіків) або 90 г/м2 (у жінок) і ВТСЛШ менше 0,42 см, діагноз концентричного ремоделювання ЛШ встановлювали при ІММЛШ менше 115 г/м2 (у чоловіків) або 90 г/м2 (у жінок) і ВТСЛШ більш 0,42 см. Нормальною геометрія серця вважалася при ІММЛШ менше 115 г/м2 (у чоловіків) або 90 г/м2 (у жінок) і ВТСЛШ менше 0,42 см.

Рисунок 6.2.1, показує, що із 140 хворих з ХСН нормальну геометрію ЛШ серця мали лише 4 чоловіки, що становить 2,86%, хворих з концентричним ремоделюванням ЛШ було 21 чоловік (15,00%), з концентричною гіпертрофією ЛШ - 98 пацієнтів (70,00%) і 17 чоловік (12,14%) з ексцентричною гіпертрофією.

*Рисунок 6.2.1 Геометричні моделі лівого шлуночка*

Таблиця 6.2.1

Розподіл хворих, в залежності від геометричних моделей ЛШ

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Показники | Нормальна геометрія ЛШ | | Концентри-чне ремоде-лювання ЛШ | | Концентри-чна гіпер-трофія ЛШ | | Ексцентри-чна гіпер-трофія ЛШ | |
| Абс. чис. | % | Абс. чис. | % | Абс. чис. | % | Абс. чис. | % |
| Хворі з ХСН, ЦД 2 типу та з ДС (n=61) | 0 | 0 | 4 | 6,56 | 45 | 73,77 | 12 | 19,67 |
| Хворі з ХСН, ЦД 2 типу та без ДС (n=39) | 0 | 0 | 7 | 17,95 | 30 | 76,92 | 2 | 5,13 |
| Хворі з ХСН без ЦД 2 типу та з ДС (n=16) | 0 | 0 | 2 | 12,50 | 12 | 75,0 | 2 | 12,50 |
| Хворі з ХСН без ЦД 2 типу та без ДС (n=24) | 4 | 16,67 | 8 | 33,33 | 11 | 45,83 | 1 | 4,17 |

Геометричну модель серця характеризували як симетричну при значенні співвідношення товщини міжшлуночкової перегородки та задньої стінки лівого шлуночка менше 1,3, а при більше 1,3 - як асиметричну. Нами було визначено, що основну масу складали хворі з симетричною геометрією серця 131 чоловік (93,57%), асиметричну модель мали лише 9 чоловік (6,43%) і це були хворі з ХСН та цукровим діабетом 2 типу.

Таким чином, було виявлено, що приєднання дисинхронії міокарда у хворих з ХСН та ЦД 2 типу асоціюється з достовірним збільшенням частки осіб з найважчим типом ремоделювання - ексцентричною гіпертрофією лівого шлуночка на 14,5% (p<0,05) та достовірно зменшується кількість хворих на 11,4% (p<0,05) з найбільш легким типом, а саме з концентричним ремоделюванням ЛШ з у порівнянні з хворими без дисинхронії.

**6.3. Вплив дисинхронії серця на стан діастолічної функції у хворих з ХСН ішемічного ґенезута цукровим діабетом 2 типу**

Під час дослідження показників діастолічної функції у хворих з ХСН та ЦД 2 типу (табл. 6.3.1) було виявлено достовірне збільшення медіани значень співвідношення Е/А на 10,10% (p<0,05) та зменшення DT на 28,65% (p<0,05) у порівнянні з групою хворих без діабету.

Таблиця 6.3.1

Стан діастолічної функції у хворих з ХСН

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Показники | Статистичні дані | | | | |
| М | Медіана | Min-Max | КВн | КВв |
| Хворі з ХСН без ЦД 2 (n=40) | | | | | |
| Е, м/с | 0,78 | 0,8 | 0,46 - 1,10 | 0,71 | 0,90 |
| А, м/с | 0,83 | 0,81 | 0,50 - 1,33 | 0,70 | 0,90 |
| Е/А | 0,97 | 0,99 | 0,61 - 1,48 | 0,78 | 1,09 |
| DT, мс | 229,71 | 247 | 153 - 305 | 185,5 | 276,25 |
| IVRT, мс | 114,63 | 109 | 71 - 188 | 87,75 | 136,25 |
| Хворі з ХСН та з ЦД 2 (n=100) | | | | | |
| Е, м/с | 0,83 | 0,8 | 0,38 - 1,25 | 0,7 | 0,95 |
| А, м/с | 0,80 | 0,78 | 0,48 - 1,39 | 0,63 | 0,9 |
| Е/А | 1,07 | 1,09\* | 0,59 - 1,74 | 0,93 | 1,20 |
| DT, мс | 208,49 | 192\* | 150 - 470 | 165,75 | 247,25 |
| IVRT, мс | 113,42 | 93 | 70 - 269 | 79 | 140 |

*Примітка: \* - рівень достовірності (р<0,05) по відношенню до хворих з ХСН без діабету.*

Під час аналізу показників діастоли у хворих з ХСН та ЦД 2 типу, в залежності від наявності ДС(табл. 6.3.2), виявлено, що найбільше значення медіани Е відмічалося в групі хворих з ДС й достовірно відрізнялось по відношенню до ІІ групи на 28,57% (p<0,05). Значення медіани А в І групі були достовірно менші на 6,67% (p<0,05) в порівнянні з ІІ групою. Порівняльна оцінка співвідношення Е/А у хворих з ХСН, показала, що приєднання дисинхронії міокарда сприяла росту співвідношення Е/А>1, що вказує на порушення процесів релаксації. Так в І групі виявлено достовірне збільшення медіани Е/А по відношенню до ІІ групи на 34,12% (p<0,05).

Таблиця 6.3.2

Показники діастолічної функції серця у хворих з дисинхронією

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Показники | Статистичні дані | | | | |
| М | Медіана | Min-Max | КВн | КВв |
| І група - хворі з ХСН, ЦД 2 та дисинхронією (n=61) | | | | | |
| Е, м/с | 0,89 | 0,9\* | 0,60 - 1,25 | 0,72 | 1,0 |
| А, м/с | 0,75 | 0,75\* | 0,48 - 1,1 | 0,63 | 0,87 |
| Е/А | 1,20 | 1,14\* | 1,01 - 1,74 | 1,09 | 1,25 |
| DT, мс | 176,84 | 172\* | 150 - 215 | 164 | 192 |
| IVRT, мс | 84,08 | 83\* | 70 - 99 | 77 | 92 |
| ІІ група - хворі з ХСН, ЦД 2 та без дисинхронії (n=39) | | | | | |
| Е, м/с | 0,73 | 0,7 | 0,38 - 1,16 | 0,59 | 0,82 |
| А, м/с | 0,88 | 0,8 | 0,60 - 1,39 | 0,71 | 1,0 |
| Е/А | 0,85 | 0,85 | 0,59 - 1,25 | 0,73 | 0,95 |
| DT, мс | 258,00 | 250 | 157 - 470 | 241 | 281 |
| IVRT, мс | 159,31 | 155 | 74 - 269 | 113,5 | 191,5 |

*Примітка: \* - рівень достовірності (р<0,05) по відношенню до хворих з ХСН та цукровий діабет 2типу без дисинхронії серця.*

Порушення внутрішньосерцевої гемодинаміки проявлялись достовірним зменшенням медіани значень DT у хворих з дисинхронією серця в порівнянні з групою з ХСН, діабетом та без дисинхронії на 45,35% (p<0,05).Також значною мірою зменшилась й медіана значень часу ізоволюмічного розслаблення ЛШ серця (IVRT) в І групі пацієнтів та мала достовірні відмінності по відношенню до ІІ групи на 86,75% (p<0,05).

Досліджуючи показники функції розслаблення у хворих з ХСН, ЦД 2 типу та дисинхронією міокарда (n=61) не було виявлено достовірної різниці (p>0,05) між медіанами значень у пацієнтів ІІ та ІІІ функціонального класу (табл. 6.3.3). тобто наростання тяжкості ХСН не супроводжувалось погіршенням діастолічної функції у даної категорії хворих.

У дослідженні виділяли наступні типи діастолічної дисфункції: порушеної релаксації та псевдонормальний. При Е<А, Е/А <1, DT>220 мс, IVRT> 100 мс діагностували тип порушеної релаксації. Псевдонормальний тип характеризувався такими показниками, як: Е/А було від 1 до 2, DT=150-220 мс, а IVRT 60-100 мс. Рестриктивний тип виявлявся при Е/А>2, DT<150 мс, IVRT<60 мс.

Таблиця 6.3.3

Стан діастолічної функції у хворих з ЦД 2 типу та

дисинхронією серця (n=61), в залежності від ФК ХСН

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Показники | Статистичні дані | | | | |
| М | Медіана | Min-Max | КВн | КВв |
| ІІ ФК ХСН (n=34) | | | | | |
| Е, м/с | 0,86 | 0,9 | 0,60 - 1,15 | 0,71 | 0,96 |
| А, м/с | 0,74 | 0,76 | 0,48 - 1,0 | 0,62 | 0,84 |
| Е/А | 1,18 | 1,13 | 1,01 - 1,51 | 1,09 | 1,24 |
| DT, мс | 178,59 | 173 | 150 - 215 | 164,25 | 192 |
| IVRT, мс | 84,53 | 83,5 | 70 - 98 | 78 | 93 |
| ІІІ ФК ХСН (n=27) | | | | | |
| Е, м/с | 0,92 | 0,92 | 0,61 - 1,25 | 0,78 | 1,1 |
| А, м/с | 0,75 | 0,75 | 0,53 - 1,10 | 0,63 | 0,89 |
| Е/А | 1,23 | 1,2 | 1,01 - 1,74 | 1,1 | 1,29 |
| DT, мс | 174,63 | 168 | 150 - 211 | 159,5 | 190,5 |
| IVRT, мс | 83,52 | 80 | 72 - 99 | 77 | 91 |

*Примітка: відмінності в групах статистично недостовірні.*

Як показано в таблиці 6.3.4 найбільш поширеним типом порушення функції розслаблення серцевого м'яза серед усіх хворих був псевдонормальний тип (розслаблення шлуночка на цій стадії відбувається ще повільніше і не доводиться до кінця, спостерігається у пацієнтів з більш вираженим порушенням діастоли та характеризується збільшенням тиску у ЛП без якого шлуночок не може вмістити необхідну кількість крові), який спостерігався у 84 пацієнтів (60,00%). Причому у 100% хворих з наявною дисинхронією серця був присутній псевдонормальний тип. Тип порушеної релаксації (аномально уповільнене розслабленням, при якому зменшується кількість крові, яка поступає в шлуночок на фазі раннього наповнення та збільшується робота передсердь) був у 56 хворих (40,00%). Також, не можна не виділити те, що у пацієнтів без дисинхронії тип порушеної релаксації спостерігався майже близько в 90% випадків. Найбільш тяжкого типу діастолічної дисфункції - рестриктивного типу виявлено не було.

Таблиця 6.3.4

Розподіл типів порушення діастолічної функції

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Показники | Тип порушеної релаксації | | Псевдонор-мальний тип | | Рестриктив-ний тип | |
| Абс. число | % | Абс. число | % | Абс. число | % |
| Хворі з ХСН, ЦД 2 типу та з ДС (n = 61) | 0 | 0 | 61 | 100 | 0 | 0 |
| Хворі з ХСН, ЦД 2 типу та без ДС (n = 39) | 34 | 87,18 | 5 | 12,82 | 0 | 0 |
| Хворі з ХСН без ЦД 2 типу та з ДС (n = 16) | 0 | 0 | 16 | 100 | 0 | 0 |
| Хворі з ХСН без ЦД 2 типу та без ДС (n = 24) | 22 | 91,67 | 2 | 8,33 | 0 | 0 |

Отже, у хворих з ХСН, ЦД 2 типу та ДС спостерігається достовірне збільшення Е на 28,57% (p<0,05), Е/А на 34,12% (p<0,05) та вірогідне зменшення значень А на 6,67% (p<0,05), IVRT на 86,75% (p<0,05) і DT на 45,35% (p<0,05) в порівнянні з пацієнтами без дисинхронії серця. Такі зміни вказують на погіршення діастолічної функції та трансформацію типу порушеної релаксації в більш тяжкий псевдонормальний тип, який спостерігався в 100% хворих з дисинхронією міокарда.

**Розділ 7**

**Особливості рівнів факторів запалення у хворих з хронічною серцевою недостатністю ішемічного ґенезу та цукровим діабетом 2 типу**

**7.1 Оцінка концентрацій прозапальних цитокінів та СРБ у хворих з ХСН, в залежності від наявності ЦД 2 типу та ДС**

Під час вивчення вмісту індикаторів запального процесу в периферичній венозній крові у хворих з хронічною серцевою недостатністю ішемічного ґенезу, асоційованою з цукровим діабетом 2 типу виявлено (табл. 7.1.1), що концентрація СРБ та прозапальних цитокінів (ФНП-α, ІЛ-1β, ІЛ-6) мала достовірні (р<0,05) відмінності по відношенню до групи хворих з ХСН ішемічного ґенезу без діабету. Так, оцінка індивідуальних значень СРБ у хворих з ХСН та ЦД 2 типу показала, що мінімальне значення становило 1,03 мг/л, а максимальне - 9,67 мг/л, а у хворих без діабету значення СРБ коливались від 0,91 до 9,29 мг/л. Значення медіани СРБ в групі з діабетом (основна група) було 4,33 мг/л та достовірно відрізнялося від значення медіани (3,14 мг/л) у хворих з ХСН (група порівняння) на 37,90% (р<0,05).

При дослідженні прозапальних цитокінів було виявлено, що в основній групі відмічалось достовірне підвищення на 50,76% (р<0,05) значення медіани концентрацій ФНП-α (139,15 пг/мл) по відношенню до групи порівняння (92,3 пг/мл), причому індивідуальні показники в групі з діабетом коливались від 17,4 пг/мл до 247,3 пг/мл, а в групі з ХСН без ЦД 2 типу від 13,6 пг/мл до 208,3 пг/мл.

Медіана концентрацій ІЛ-1β також була достовірно вище в основній групі (124,85 пг/мл) на 23,43% (р<0,05) по відношенню до групи порівняння (101,15 пг/мл), а значення коливались в межах від 26,1 пг/мл до 247,4 пг/мл та від 30,6 пг/мл до 217,2 пг/мл відповідно.

Таблиця 7.1.1

Значення концентрацій маркерів у хворих з ХСН ішемічного ґенезу

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Показники | Статистичні дані | | | | | |
| М | Медіана | | Min-Max | КВн | КВв |
| І група - хворі з ХСН з ЦД 2 (n=100) | | | | | | |
| СРБ, мг/л | 4,72 | 4,33\* | 1,03 - 9,67 | | 3,14 | 6,31 |
| ФНП-α, пг/мл | 136,17 | 139,15\* | 17,4 - 247,3 | | 85,85 | 184,95 |
| ІЛ-1β, пг/мл | 129,52 | 124,85\* | 26,1 - 247,4 | | 83,50 | 175,35 |
| ІЛ-6, пг/мл | 139,83 | 136,6\* | 12,9 - 281,4 | | 89,53 | 191,35 |
| ІІ група - хворі з ХСН без ЦД 2 (n=40) | | | | | | |
| СРБ, мг/л | 3,47 | 3,14 | 0,91 - 9,29 | | 2,74 | 4,14 |
| ФНП-α, пг/мл | 91,76 | 92,3 | 13,6 - 208,3 | | 47,10 | 126,30 |
| ІЛ-1β, пг/мл | 106,27 | 101,15 | 30,6 - 217,2 | | 71,35 | 142,90 |
| ІЛ-6, пг/мл | 85,71 | 82,2 | 16,1 - 192,4 | | 50,60 | 118,18 |

*Примітка: \* - рівень достовірності (р<0,05) по відношенню до хворих з хронічною серцевою недостатністю без діабету.*

Також було виявлено достовірний ріст значень ІЛ-6 на 66,18% (р<0,05) в групі хворих з ХСН та ЦД 2 типу (136,6 пг/мл) по відношенню до групи без діабету (82,2 пг/мл). Під час аналізу індивідуальних значень ІЛ-6 виявлено, що його рівні в основній групі знаходились в межах від 12,9 пг/мл до 281,4 пг/мл, а в групі порівняння коливались від 16,1 пг/мл до 192,4 пг/мл.

Отже, високі рівні показників маркерів запалення у хворих з ХСН свідчать про значну активність запальних процесів, як реакцію на пошкодження викликане ішемією (в результаті ІХС та АГ) та, як наслідок, гіпоксією серця й всього організму. А поєднання цукрового діабету 2 типу з ХСН викликає більш тяжкі порушення та посилення запальних реакцій в організмі хворих та достовірне збільшення значень СРБ (р<0,05), ФНП-α (р<0,05), ІЛ-1β (р<0,05), ІЛ-6 (р<0,05), у результаті індукції дисфункції ендотелію, стрімкого розвитку атеросклерозу, посилення процесу апоптозу кардіоміоцитів та прогресування м'язової дистрофії при діабеті.

Під час більш детального аналізу показників запалення у хворих з ХСН ішемічного ґенезу, цукровим діабетом 2 типу та дисинхронією міокарда було виявлено достовірне (р<0,05) збільшення значень СРБ на 75,39% (р<0,05), ФНП-α на 87,15% (р<0,05), ІЛ-1β на 52,57% (р<0,05), ІЛ-6 на 62,98% (р<0,05) у порівнянні з хворими з ХСН, ЦД 2 без дисинхронії (табл. 7.1.2)

Таблиця 7.1.2

Концентрація маркерів запалення у хворих з ХСН ішемічного ґенезу та ЦД 2 типу, в залежності від наявності дисинхронії міокарда

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Показники | Статистичні дані | | | | |
| М | Медіана | Min-Max | КВн | КВв |
| Хворі з ХСН, ЦД 2 та дисинхронією (n=61) | | | | | |
| СРБ, мг/л | 5,74 | 5,56\* | 1,03 - 9,67 | 4,17 | 7,20 |
| ФНП-α, пг/мл | 158,63 | 167,5\* | 31,2 - 247,3 | 110,50 | 197,10 |
| ІЛ-1β, пг/мл | 141,52 | 136,4\* | 26,1 - 247,4 | 102,50 | 201,80 |
| ІЛ-6, пг/мл | 165,11 | 168,2\* | 12,9 - 281,4 | 117,90 | 209,70 |
| Хворі з ХСН, ЦД 2 без дисинхронії (n=39) | | | | | |
| СРБ, мг/л | 3,14 | 3,17 | 1,14 - 5,80 | 2,39 | 3,76 |
| ФНП-α, пг/мл | 101,05 | 89,5 | 17,4 - 239,5 | 56,15 | 136,30 |
| ІЛ-1β, пг/мл | 110,75 | 89,4 | 26,1 - 224,3 | 70,60 | 162,00 |
| ІЛ-6, пг/мл | 100,29 | 103,2 | 14,6 - 233,5 | 60,50 | 134,45 |

*Примітка: \* - рівень достовірності (р<0,05) по відношенню до хворих з ХСН та цукровим діабетом 2типу без дисинхронії серця.*

У хворих з ХСН, дисинхронією серця та з ЦД 2 типу відмічалось достовірне збільшення СРБ на 39,35% (р<0,05), ФНП-α на 44,02% (р<0,05), ІЛ-6 на 47,16% (р<0,05) при порівнянні з групою хворих з хронічною серцевою недостатністю та дисинхронією без діабету, тобто цукровий діабет 2 типу підвищує активність запалення у хворих з ХСН та дисинхронією міокарда (табл. 7.1.3).

Аналізуючи кореляційну залежність по Спірмену у хворих з ХСН, ЦД 2 типу та ДС (n=61) було виявлено статистично значущі прямі середні (0,5<r<0,7) зв'язки між СРБ та показниками внутрішньошлуночкової ДС, а саме з Тs (r=0,604; р<0,001) та Ts-SD (r=0,611; р<0,001) (рис. 7.1.1).

Таблиця 7.1.3

Концентрація маркерів запалення у хворих з ХСН ішемічного генезу та дисинхронією міокарда, в залежності від наявності ЦД 2 типу

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Показники | Статистичні дані | | | | |
| М | Медіана | Min-Max | КВн | КВв |
| Хворі з ХСН, дисинхронією серця та з ЦД 2 типу (n=61) | | | | | |
| СРБ, мг/л | 5,74 | 5,56\* | 1,03 - 9,67 | 4,17 | 7,20 |
| ФНП-α, пг/мл | 158,63 | 167,5\* | 31,2 - 247,3 | 110,50 | 197,10 |
| ІЛ-1β, пг/мл | 141,52 | 136,4 | 26,1 - 247,4 | 102,50 | 201,80 |
| ІЛ-6, пг/мл | 165,11 | 168,2\* | 12,9 - 281,4 | 117,90 | 209,70 |
| Хворі з ХСН, дисинхронією серця без ЦД 2 типу (n=16) | | | | | |
| СРБ, мг/л | 4,43 | 3,99 | 2,07 - 9,29 | 3,08 | 4,53 |
| ФНП-α, пг/мл | 108,43 | 116,3 | 21,8 - 208,3 | 65,65 | 131,85 |
| ІЛ-1β, пг/мл | 115,73 | 111,1 | 37,8 - 180,7 | 92,83 | 150,25 |
| ІЛ-6, пг/мл | 99,63 | 114,3 | 17,9 - 179,3 | 67,05 | 132,53 |

*Примітка: \* - рівень достовірності (р<0,05) по відношенню до хворих з хронічною серцевою недостатністю та дисинхронією без діабету.*

а

б

*Рисунок 7.1.1. Залежність між концентраціями С-реактивного білка і показниками внутрішньошлуночкової дисинхронії: а) T); б) Ts-SD.*

Статистично значимі прямі середні (0,5<r<0,7) взаємозв'язки були встановлені між рівнями фактора некрозу пухлини-α та Тs (r=0,585; р<0,001) й Ts-SD (r=0,561; р<0,001) (рис. 7.1.2).

а

б

*Рисунок 7.1.2. Взаємозв'язок рівнів ФНП-α з показниками: а) часу від початку QRS до піку систолічної швидкості (Ts); б) стандартним відхиленням часу від початку QRS до піку систолічної швидкості (Ts-SD).*

Інтерлейкін-6 мав статистично значущі прямі кореляційні зв'язки з Ts (r=0,744; р<0,001) та Ts-SD (r=0,744; р<0,001) (рис. 7.1.3).

а

б

*Рисунок 7.1.3. Залежність між рівнями ІЛ-6 і значеннями: а) Ts; б) Ts-SD.*

Між ІЛ-1β і маркером електричної дисинхронії (QRS) було виявлено статистично значущі слабкі (0,2<r<0,5) прямі кореляції (r=0,257; р<0,05). Також ІЛ-1β статистично значимо слабо (0,2<r<0,5) прямо корелював з показниками механічної дисинхронії, а саме: з Ts (r=0,365; р<0,001), Ts-SD (r=0,350; р<0,001) і IVMD (r=0,272; р<0,05) (рис. 7.1.4).

а

б

в

г

*Рисунок 7.1.4. Зв'язок концентрацій ІЛ-1β та показниками: а) Ts; б) Ts-SD; в) QRS; г) IVMD.*

Між рівнями факторів запалення та іншими показниками дисинхронії міокарда (АРЕI, РРЕI, LVFТ) статистично значущих кореляцій виявлено не було.

Отже, при приєднанні дисинхронії міокарда у хворих з ХСН ішемічного ґенезу та цукровим діабетом 2 типу відбувається достовірне (р<0,05) підвищення СРБ на 80,0% (р<0,05), ФНП-α на 74,5% (р<0,05), ІЛ-1β на 97,8%, ІЛ-6 на 64,5% (р<0,05) у порівнянні з хворими з ХСН ішемічного ґенезу, цукровим діабетом 2 типу без дисинхронії міокарда. Також нами були виявлені наступні взаємозв'язками між факторами запалення та показниками дисинхронії міокарда: СРБ та Тs (r=0,604; р<0,001) й Ts-SD (r=0,611; р<0,001); ФНП-α і Тs (r=0,585; р<0,001) та Ts-SD (r=0,561; р<0,001); ІЛ-1β з QRS (r =0,257; р<0,05), Ts (r=0,365; р<0,001), Ts-SD (r=0,350; р<0,001) та IVMD (r=0,272; р<0,05); ІЛ-6 з Ts (r=0,744; р<0,001) й Ts-SD (r=0,744; р<0,001), тобто активація системного запалення при ХСН посилює прояви дисинхронії міокарда.

**7.2 Зв'язок між тяжкістю та варіантом ХСН, ремоделюванням ЛШ та рівнями прозапальних цитокінів та СРБ у хворих з супутнім ЦД 2 типу**

При вивченні показників запалення у пацієнтів з цукровим діабетом 2 типу, дисинхронією міокарда та ХСН ІІІ функціонального класу (n=27) виявлено (табл. 7.2.1), що рівні СРБ находились в межах від 3,98 до 9,67 мг/л, а значення медіани становило 7,17 мг/л й було достовірно більше на 55,53% (р<0,05) ніж у хворих з ХСН ІІ ФК без діабету (4,61 мг/л). Мінімальне значення СРБ у хворих ІІ ФК становило 1,03 мг/л, а максимальне - 9,22 мг/л.

Концентрації ФНП-α у пацієнтів ІІІ ФК змінювались від 87,3 до 247,3 пг/мл, а медіана становила 195,6 пг/мл й достовірно була на 40,57% (р<0,05) більше ніж у хворих з ІІ функціональним класом ХСН (139,15 пг/мл), індивідуальні дані у даної когорти пацієнтів були в межах від 31,2 до 243,5 пг/мл.

Також у хворих з ХСН ІІІ ФК відмічалось достовірне збільшення на 83,29% (р<0,05) значень медіани ІЛ-1β (201,8 пг/мл) по відношенню до хворих ІІ ФК ХСН (110,1 пг/мл), їх індивідуальні показники були в межах від 55,1 до 247,4 пг/мл та від 26,1 до 234,9 пг/мл відповідно.

Таблиця 7.2.1

Значення концентрацій маркерів запалення в залежності від ФК ХСН у хворих з ХСН, ЦД 2 типу та дисинхронією міокарда (n=61)

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Показники | Статистичні дані | | | | |
| М | Медіана | Min-Max | КВн | КВв |
| ІІ ФК ХСН (n=34) | | | | | |
| СРБ, мг/л | 4,61 | 4,61 | 1,03 - 9,22 | 3,25 | 5,51 |
| ФНП-α, пг/мл | 131,71 | 139,15 | 31,2 - 243,5 | 102,78 | 163,95 |
| ІЛ-1β, пг/мл | 109,90 | 110,1 | 26,1 - 234,9 | 70,10 | 137,30 |
| ІЛ-6, пг/мл | 140,19 | 149,85 | 12,9 - 267,2 | 108,40 | 174,20 |
| ІІІ ФК ХСН (n=27) | | | | | |
| СРБ, мг/л | 7,16 | 7,17\* | 3,98 - 9,67 | 6,41 | 8,18 |
| ФНП-α, пг/мл | 192,51 | 195,6\* | 87,3- 247,3 | 177,05 | 216,60 |
| ІЛ-1β, пг/мл | 181,33 | 201,8\* | 55,1 - 247,4 | 146,35 | 215,60 |
| ІЛ-6, пг/мл | 196,51 | 206,6\* | 63,1 - 281,4 | 167,55 | 232,50 |

*Примітка: \* - рівень достовірності (р<0,05) по відношенню до хворих з ІІ функціональним класом ХСН.*

ІЛ-6 у когорти пацієнтів з діабетом та ХСН ІІІ ФК змінювався від 63,1 до 281,4 пг/мл, а у хворих з ІІ ФК від 12,9 до 267,2 пг/мл, що призвело до достовірного збільшення значень медіан ІЛ-6 (206,6 пг/мл) на 37,87% (р<0,05) в порівнянні з пацієнтами з ІІ ФК ХСН та ЦД 2 типу (149,85 пг/мл).

Проаналізувавши зміни рівнів індикаторів запалення у хворих з ХСН, цукровим діабетом 2 типу та дисинхронією серця, нами було виявлено, що у пацієнтів ІІІ ФК ХСН спостерігалось достовірне збільшення концентрацій СРБ (р<0,05), ФНП-α (р<0,05), ІЛ-1β (р<0,05) та ІЛ-6 (р<0,05) в порівнянні з хворими ІІ ФК ХСН, що вказує на одночасне посилення процесів запалення зі збільшенням тяжкості хронічної серцевої недостатності.

Під час вивчення значень показників запального процесу у хворих з хронічною серцевою недостатністю ішемічного ґенезу, ЦД 2 типу та дисинхронією міокарда (n=61), в залежності від збереження фракції викиду лівого шлуночка було виявлено (табл. 7.2.2), що у хворих зі зниженою ФВ ЛШ≤40% (n=19) відмічається достовірне (р<0,05) підвищення концентрацій всіх досліджуваних маркерів запалення по відношенню з хворими зі збереженою систолічною функцією (ФВ ЛШ>40%) (n=42). Так рівень СРБ в групі з ФВ ЛШ≤40% находився в межах від 1,03 до 9,30 мг/л, а значення медіани становило 7,41 мг/л й був достовірно більше на 36,46% (р<0,05) ніж у хворих з ФВ ЛШ>40% (5,43 мг/л). Концентрація СРБ в групі зі збереженою ФВ ЛШ коливалась від 1,03 до 9,30 мг/л.

Таблиця 7.2.2

Концентрація маркерів запалення у хворих з ХСН, ЦД 2 типу та дисинхронією (n=61), в залежності від збереження фракції викиду ЛШ

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Показники | Статистичні дані | | | | |
| М | Медіана | Min-Max | КВн | КВв |
| ФВ>40% (n=42) | | | | | |
| СРБ, мг/л | 5,37 | 5,43 | 1,03 - 9,30 | 3,74 | 6,26 |
| ФНП-α, пг/мл | 162,86 | 169,30 | 31,2 - 243,6 | 112,78 | 183,13 |
| ІЛ-1β, пг/мл | 131,54 | 139,70 | 26,1 - 247,4 | 96,22 | 161,33 |
| ІЛ-6, пг/мл | 153,33 | 166,9 | 12,9 - 269,2 | 128,4 | 189,85 |
| ФВ≤40% (n=19) | | | | | |
| СРБ, мг/л | 7,31 | 7,41\* | 3,98 - 9,67 | 6,42 | 8,35 |
| ФНП-α, пг/мл | 203,94 | 206,30\* | 135,7- 247,3 | 185,7 | 225,15 |
| ІЛ-1β, пг/мл | 185,69 | 201,80\* | 117,5 - 238,4 | 151,70 | 215,50 |
| ІЛ-6, пг/мл | 213,28 | 222,60\* | 91,1 - 281,4 | 192,60 | 244,30 |

*Примітка: \* - рівень достовірності (р<0,05) по відношенню до хворих зі збереженою фракцією викиду.*

Концентрації ФНП-α у пацієнтів зі зниженою ФВ ЛШ змінювались від 135,7 до 247,3 пг/мл, а медіана 206,30 пг/мл й була достовірно більше на 21,85% (р<0,05) ніж у хворих зі збереженою ФВ ЛШ (169,30 пг/мл), індивідуальні значення ФНП-α у даної когорти пацієнтів були в межах від 31,2 до 243,6 пг/мл.

Також у хворих з ФВ ЛШ ≤40% відмічалось достовірне збільшення на 44,45% (р<0,05) значень медіани ІЛ-1β (201,80 пг/мл) по відношенню до хворих з ФВ ЛШ>40% (139,7 пг/мл), їх індивідуальні показники були в межах від 117,5 до 238,4 пг/мл та від 26,1 до 247,4 пг/мл відповідно.

ІЛ-6 у когорти пацієнтів зі зниженою ФВ ЛШ змінювався від 91,1 до 281,4 пг/мл, а у хворих зі збереженою ФВ ЛШ від 12,9 до 269,2 пг/мл, що призвело до достовірного збільшення значень медіани ІЛ-6 у хворих з ФВ ЛШ≤40% (222,60 пг/мл) на 33,37% (р<0,05) в порівнянні з пацієнтами з ФВ ЛШ>40% (166,9 пг/мл).

Тобто у хворих зі зниженою ФВ ЛШ≤40% виявлено достовірне збільшення медіан концентрації всіх досліджуваних запальних індикаторів (СРБ (р<0,05), ФНП-α (р<0,05), ІЛ-1β (р<0,05), а ІЛ-6 (р<0,05) по відношенню до групи зі збереженою фракцією викиду лівого шлуночка (ФВ>40%) (р<0,05), що вказує на одночасне посилення процесів запалення з погіршенням насосної функції серця та прогресуванням хронічної серцевої недостатності у хворих з цукровим діабетом 2 типу.

Усі пацієнти на тлі наявності хронічної серцевої недостатності та цукрового діабету 2 типу (n=100) були розділені на 3 групи, в залежності від геометричних моделей лівого шлуночка: І група (n=11) - хворі з концентричним ремоделюванням ЛШ, ІІ група (n=75) - пацієнти з концентричною гіпертрофією ЛШ та ІІІ група (n=14) - хворі з ексцентричною гіпертрофією ЛШ.

Під час проведення статистичного аналізу найвищі показники концентрацій прозапальних цитокінів (табл. 7.2.3) були виявлені в групі хворих з найбільш тяжким типом ремоделювання лівого шлуночка, а саме в пацієнтів з ексцентричною гіпертрофією ЛШ (ІІІ група) й вони були достовірно більші ніж у хворих з концентричним ремоделюванням ЛШ (І група): СРБ на 208,62% (р<0,05), ФНП-α на 155,12% (р<0,05), ІЛ-1β на 79,92% (р<0,05), а ІЛ-6 на 265,75% (р<0,05).

Також в хворих з ексцентричною гіпертрофією ЛШ відмічався достовірний ріст концентрації трьох маркерів запалення по відношенню до пацієнтів з концентричною гіпертрофією, а саме СРБ збільшився на 63,47% (р<0,05),ФНП-α на 28,81% (р<0,05) та ІЛ-6 на 70,48% (р<0,05), а збільшення вмісту ІЛ-1β в крові було значним на 38,82% (р>0,05), але не достовірним.

Порівнюючи рівні запальних індикаторів між І та ІІ групами, було виявлено достовірне збільшення СРБ на 88,79% (р<0,05), ФНП-α на 98,06% (р<0,05), ІЛ-1β на 29,60% (р<0,05) та ІЛ-6 на 114,54% (р<0,05) в групі хворих з концентричним ремоделюванням ЛШ в порівнянні з пацієнтами з концентричною гіпертрофією лівого шлуночка серця.

Таблиця 7.2.3

Концентрація маркерів запалення у хворих з ХСН, коморбідною з ЦД 2 типу (n=100), в залежності від геометричних моделей ЛШ

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Показники | Статистичні дані | | | | |
| М | Медіана | Min-Max | КВн | КВв |
| І група - хворі з концентричним ремоделюванням ЛШ (n=11) | | | | | |
| СРБ, мг/л | 2,25 | 2,32 | 1,03 - 3,93 | 1,55 | 2,84 |
| ФНП-α, пг/мл | 67,02 | 72,3 | 17,4 - 107,7 | 43,65 | 93,00 |
| ІЛ-1β, пг/мл | 86,15 | 95,6 | 26,1 - 139,7 | 72,00 | 103,95 |
| ІЛ-6, пг/мл | 65,47 | 61,9 | 12,9 - 121,4 | 31,85 | 98,90 |
| ІІ група - хворі з концентричною гіпертрофією ЛШ (n=75) | | | | | |
| СРБ, мг/л | 4,73 | 4,38 | 1,14 - 9,40 | 3,22 | 6,18 |
| ФНП-α, пг/мл | 138,66 | 143,2 | 31,2 - 243,6 | 87,25 | 182,70 |
| ІЛ-1β, пг/мл | 129,96 | 123,9 | 26,1 - 247,4 | 84,80 | 176,00 |
| ІЛ-6, пг/мл | 136,61 | 132,8 | 14,6 - 281,4 | 94,45 | 171,65 |
| ІІІ група - хворі з ексцентричною гіпертрофією ЛШ (n=14) | | | | | |
| СРБ, мг/л | 6,62 | 7,16 | 3,05 - 9,67 | 5,18 | 8,27 |
| ФНП-α, пг/мл | 177,19 | 184,45 | 80,5 - 247,3 | 138,88 | 226,28 |
| ІЛ-1β, пг/мл | 161,22 | 172,0 | 43,4 - 238,4 | 138,70 | 203,23 |
| ІЛ-6, пг/мл | 215,52 | 226,4 | 148,4 - 278,2 | 178,70 | 242,50 |

Отже, в процесі неадекватного ремоделювання ЛШ та появі патологічних типів геометричних моделей серця відбувається достовірний (р<0,05) ріст концентрації маркерів запалення у хворих з ХСН та ЦД 2 типу.

Під час проведення аналізу взаємозв'язків по методу Спірмена між індикаторами запальної відповіді та ехокардіографічними показниками, які відповідають за структуру та функції серця у хворих з ХСН ішемічного ґенезу, ЦД 2 типу та дисинхронією серця було виявлено, що рівні СРБ статистично значимо прямо корелювали:

- слабо (0,2<r<0,5) зі значеннями діаметру лівого передсердя (r=0,451; р<0,001) й ТМШП (r=0,348; р<0,001) (рис. 7.2.1);

а

б

*Рисунок 7.2.1. Залежність між рівнями С-реактивного білка та показниками: а) діаметру лівого шлуночка; б) товщини міжшлуночкової перегородки.*

- середньо (0,5<r<0,7) з показниками кінцево-діастолічного розміру (r=0,529; р<0,001), кінцево-діастолічного об'єму (r=0,529; р<0,001), кінцево-систолічного розміру (r=0,614; р<0,001), кінцево-систолічного об'єму (r=0,614; р<0,001), маси міокарда ЛШ (r=0,536; р<0,001) та індексу маси міокарда лівого шлуночка (r=0,520; р<0,001) (додаток З).

Також концентрації СРБ мали статистично значимі зворотні кореляційні зв'язки: слабкі (-0,5<r<-0,2) з показниками відносної товщини стінки лівого шлуночка (r=-0,273; р<0,05); середні (-0,7<r<-0,5) зі значеннями фракції викиду (r=-0,644; р<0,001), ступеня вкорочення передньозаднього розміру в систолу (r=-0,629; р<0,001) (рис. 7.2.2).

а

б

в

*Рисунок 7.2.2. Залежність між концентраціями СРБ та показниками: а) фракції викиду; б) відносної товщини стінки лівого шлуночка; в) ступеня вкорочення передньозаднього розміру в систолу.*

Вміст фактор некрозу пухлини-α статистично значимо прямо корелював з наступними ехокардіографічними показниками міокарда, а саме:

- слабо (0,2<r<0,5) з діаметром лівого передсердя (r=0,288; р<0,05); кінцево-діастолічним розміром (r=0,472; р<0,001), кінцево-діастолічним об'ємом (r=0,472; р<0,001), масою міокарда ЛШ (r=0,390; р<0,001) та індексом маси міокарда лівого шлуночка (r=0,390; р<0,001);

- середньо (0,5<r<0,7) з кінцево-систолічним розміром (r=0,579; р<0,001), кінцево-систолічним об'ємом (r=0,579; р<0,001) (додаток И).

Зворотні статистично значимі кореляції були виявлені між ФНП-α й значеннями ВТСЛШ (r=-0,270; р<0,05), ФВ ЛШ (r=-0,653; р<0,001), ΔS (r=-0,644; р<0,001) (рис. 7.2.3).

а

б

в

*Рисунок 7.2.3. Залежність між концентраціями фактору некрозу пухлини-α та показниками: а) відносної товщини стінки лівого шлуночка; б) ступеня вкорочення передньозаднього розміру в систолу; в) фракцією викиду.*

Концентрації прозапального цитокіну - ІЛ-1β мали прямі слабкі (0,2<r<0,5) статистично значимі кореляційні взаємозв'язки з показниками: діаметру лівого передсердя (r=0,326; р<0,05), діаметру правого шлуночка (r=0,301; р<0,05), кінцево-діастолічного розміру (r=0,266; р<0,05), кінцево-систолічного розміру (r=0,406; р<0,001), кінцево-діастолічного (r=0,266; р<0,05) та кінцево-систолічного об'єму (r=0,406; р<0,001) (додаток І).

Також виявлені зворотні кореляції між ІЛ-1β та ехокардіографічними даними відносної товщини стінки лівого шлуночка (r=-0,205; р<0,05), фракції викиду (r=-0,535; р<0,001), ступеня вкорочення передньозаднього розміру в систолу (r=-0,533; р<0,001) (рис. 7.2.4).

а

б

в

*Рисунок 7.2.4. Взаємозв'язок між рівнями ІЛ-1β та показниками: а) фракції викиду; б) ступеня вкорочення передньозаднього розміру в систолу; в) відносної товщини стінки лівого шлуночка.*

Аналіз кореляційної залежності між ІЛ-6 та показниками міокарда показав статистично значимі прямі взаємозв'язки:

- слабкі (0,2<r<0,5) з ударним об'ємом (r=0,304; р<0,05), масою міокарда лівого шлуночка (r=0,424; р<0,001) та індексом маси міокарда ЛШ (r=0,419; р<0,001), ударного індексу (r=0,273; р<0,05) (рис. 7.2.5);

а

б

д

е

*Рисунок 7.2.5. Залежність між значеннями ІЛ-6 та показниками: а) ударного об'єму; б) ударного індексу; в) маси міокарда ЛШ; г) індексу маси міокарда лівого шлуночка.*

- середні (0,5<r<0,7) з кінцево-діастолічним розміром (r=0,545; р<0,001), кінцево-діастолічним об'ємом (r=0,545; р<0,001), кінцево-систолічним розміром (r=0,602; р<0,001), кінцево-систолічним об'ємом (r=0,602; р<0,001) (рис. 7.2.6).

а

б

в

г

*Рисунок 7.2.6. Зв'язок між концентраціями ІЛ-6 та ехокардіографічними показниками: а) кінцево-діастолічного розміру; б) кінцево-діастолічного об'єму; в) кінцево-систолічного розміру; г) кінцево-систолічного об'єму.*

Виявлено й зворотну кореляційну залежність між ІЛ-6 й значеннями відносної товщини стінки лівого шлуночка (r=-0,363; р<0,001), фракції викиду (r=-0,588; р<0,001), ступеня вкорочення передньозаднього розміру в систолу (r=-0,568; р<0,001) (рис. 7.2.7).

а

б

в

*Рисунок 7.2.7. Залежність між концентраціями інтерлейкіну-6 та показниками: а) відносної товщини стінки лівого шлуночка; б) ступеня вкорочення передньозаднього розміру в систолу; в) фракцією викиду.*

Таким чином, нами було визначено, що підвищення показників маркерів запалення відбувалося при зниженні ФВ ЛШ ≤40%, підвищенні функціонального класу ХСН і при появі прогностично несприятливих геометричних моделей ЛШ. Також виявлені статистично значимі взаємозв'язки між показниками запалення та структурно функціональними показниками міокарда. Тобто збільшення концентрації запальних факторів негативно впливає на процеси ремоделювання, а саме викликає достовірне збільшення діаметру лівого передсердя, кінцево-систолічного розміру, кінцево-діастолічного розмірукінцево-систолічного об'єму,кінцево-діастолічного об'єму, маси міокарда лівого шлуночка, індексумаси міокарда лівого шлуночка, а також зменшення відносної товщини стінки лівого шлуночка, фракції викиду лівого шлуночка, ступеню вкорочення передньозаднього розміру в систолута сприяє прогресуванню хронічної серцевої недостатності у хворих з цукровим діабетом 2 типу та дисинхронією серця.

**Розділ 8**

**Оптимізація лікування хронічної серцевої ішемічного ґенезу недостатності у пацієнтів з цукровим діабетом 2 типу**

Особи з ХСН зі збереженою фракцією викиду ЛШ (ФВ>40%) одержували стандартну терапію, рекомендовану Українською асоціацією кардіологів 2012 р. (для пацієнтів з ХСН зі збереженою ФВ ЛШ та супутньою артеріальною гіпертензією): інгібітор АПФ (лізиноприл 20-40 мг/добу), β-адреноблокатор (бісопролол 5-10 мг/добу) та діуретик (фуросемід 20-40 мг/добу).

Всі хворі додатково отримували ацетилсаліцилову кислоту в дозі 75 мг/добу та статини (аторвастатин - 10-20 мг/добу).

Разом з тим усі пацієнти з ЦД 2 типу відповідно до міжнародних стандартів лікування захворювання одержували бігуанід (метформін у дозі 1000 мг 2 р/добу) та похідні сульфонілсечовини (глібенкламід 5-10 мг/добу) або за потребою - інсулін у дозі 0,6-0,8 ОД/кг маси тіла на добу.

Виділено 42 хворих з ЦД 2 типу та ХСН зі збереженою фракцією викиду (ФВ>40%) та дисинхронією міокарда, які були поділені на дві групи: І група (n=20) - хворі, яким проводилась стандартна терапія та ІІ група (n=22) - хворі, яким проводилась стандартна терапія з включенням в схему лікування коензиму Q10 в дозі 30 мг 2 рази/добу протягом 3 місяців.

Усі пацієнти були обстежені до та після трьохмісячного прийому препаратів.

Переносимість препаратів в усіх випадках була задовільною. Побічних ефектів, які б змусили пацієнтів відмовитись від лікування, зафіксовано не було.

Проведення стандартної терапії у хворих І групи (n=20) (табл. 8.1) виявило достовірне зменшення ХО на 6,75% (р<0,05), а також вірогідне збільшення ФВ на 5,60% (р<0,05) та ΔS на 6,28% (р<0,05).

Таблиця 8.1

Зміна ехокардіографічних показників міокарда у хворих І групи після проведення стандартної терапії (Ме, [КВн; КВв])

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Показники | Стандартна терапія (n=20) | |
| До лікування | Після лікування |
| КСР, см | 4,2 [3,9; 4,6] | 4,1 [3,8; 4,4] |
| КДР, см | 5,4 [5,2; 5,8] | 5,35 [5,0; 5,7] |
| КСО, см3 | 78,58 [66,93; 96,11] | 74,22 [62,94; 87,69] |
| КДО,см3 | 141,31 [129,51; 166,56] | 138,33 [119,63;160,04] |
| ТМШП, см | 1,2 [1,2; 1,3] | 1,2 [1,2; 1,3] |
| ТЗСЛШ, см | 1,2 [1,1; 1,3] | 1,2 [1,1; 1,3] |
| Діаметр аорти, см | 3,5 [3,1; 3,6] | 3,5 [3,1; 3,6] |
| Діаметр ЛП, см | 4,15 [3,6; 4,4] | 4,05 [3,6; 4,3] |
| Діаметр ПШ, см | 3,25 [3,03; 3,8] | 3,25 [3,0; 3,7] |
| ММЛШ, гр | 330,25 [296,70; 384,63] | 321,15 [282,16; 363,30] |
| ІММЛШ, гр/м2 | 179,01 [148,57; 226,19] | 175,87 [144,24; 198,31] |
| ВТСЛШ, см | 0,453 [0,432; 0,473] | 0,454 [0,431; 0,500] |
| ФВ,% | 46,63 [40,12; 49,88] | 49,24\* [43,33; 51,20] |
| ΔS, % | 23,72 [18,87; 25,48] | 25,21\* [20,0; 26,39] |
| УІ, мл/м2 | 34,44 [28,82; 40,95] | 34,16 [28,30; 39,38] |
| УО, мл | 66,39 [52,61; 78,50] | 63,70 [52,55; 79,40] |
| ХО, л/хв | 5,06 [4,24; 6,04] | 4,74\* [4,09; 5,88] |
| СІ, л/(хв.×м2) | 2,67 [2,20; 3,19] | 2,57 [2,00; 2,96] |

*Примітка:\* - рівень достовірності (р<0,05) по відношенню до значень ехокардіографічних показників у хворих до лікування стандартною терапією.*

Статистичний аналіз значень структурно-функціональних показників міокарда у хворих ІІ групи до і після 3-х місячної терапії з включенням в схему лікування коензиму Q 10 (n=22) показав (табл. 8.2) достовірне зменшення медіан КСР на 10,81% (р<0,05), КДР на 6,00% (р<0,05), КСО на 27,68% (р<0,05), КДО на 14,46% (р<0,05), маси міокарда ЛШ на 18,03% (р<0,05), ІММЛШ на 16,78% (р<0,05), хвилинного об'єму на 15,43% (р<0,05), серцевого індексу на 12,08% (р<0,05) та збільшення фракції викиду на 8,87% (р<0,05) й значення ΔS на 9,98% (р<0,05).

Таблиця 8.2

Зміна ехокардіографічних показників міокарда у хворих ІІ групи під впливом включення у стандартну терапію коензиму Q10 (Ме, [КВн; КВв])

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Показники | Стандартна терапія + коензим Q10 (n=22) | |
| До лікування | Після лікування |
| КСР, см | 4,1 [3,6; 4,65] | 3,7\* [3,3; 4,3] |
| КДР, см | 5,3 [4,9; 5,75] | 5,0\* [4,6; 5,45] |
| КСО, см3 | 74,22 [54,43; 99,85] | 58,13\* [44,13; 83,07] |
| КДО,см3 | 135,34 [112,81; 163,30] | 118,24\* [97,34; 144,37] |
| ТМШП, см | 1,3 [1,19; 1,4] | 1,2 [1,15; 1,3] |
| ТЗСЛШ, см | 1,2 [1,05; 1,3] | 1,17 [1,05; 1,2] |
| Діаметр аорти, см | 3,1 [2,85; 3,5] | 3,0 [2,85; 3,4] |
| Діаметр ЛП, см | 4,0 [3,5; 4,3] | 3,9 [3,3; 4,1] |
| Діаметр ПШ, см | 3,1 [2,85; 3,75] | 3,0 [2,8; 3,55] |
| ММЛШ, гр | 306,36 [250,96; 386,21] | 259,56\* [219,18; 328,74] |
| ІММЛШ, гр/м2 | 170,91 [128,71; 215,72] | 146,35\* [111,79; 178,70] |
| ВТСЛШ, см | 0,472 [0,439; 0,491] | 0,478 [0,451; 0,520] |
| ФВ,% | 46,7 [41,75; 51,29] | 50,84\* [44,17; 54,66] |
| ΔS, % | 23,64 [18,64; 26,10] | 26,0\* [20,72; 28,26] |
| УІ, мл/м2 | 29,98 [27,89; 35,81] | 31,38 [25,52; 33,69] |
| УО, мл | 58,38 [50,93; 65,69] | 56,76 [48,16; 63,05] |
| ХО, л/хв | 4,34 [3,77; 5,06] | 3,76\* [3,43; 4,42] |
| СІ, л/(хв.×м2) | 2,32 [1,99; 2,67] | 2,07\* [1,75; 2,35] |

*Примітка:\* - рівень достовірності (р<0,05) по відношенню до значень ехокардіографічних показників у хворих до лікування з включенням в стандартну терапію коензиму Q10*.

Під час аналізу даних ехокардіографічних показників серця у хворих з ХСН зі збереженою ФВ ЛШ (ФВ>40%), ЦД 2 типу та ДС виявлено, що включення у стандартну терапію препарату коензиму Q10 сприяє додатковому достовірному зниженню значень медіан КСР на 8,38% (р<0,05), КДР на 5,07% (р<0,05), КСО на 21,81% (р<0,05), КДО на 12,31% (р<0,05), ТМШП на 8,33% (р<0,05), ММЛШ на 15,20% (р<0,05), ІММЛШ на 14,99% (р<0,05), ХО на 8,68% (р<0,05), СІ на 8,19% (р<0,05) й збільшення ВТСЛШ на 1,05%, ФВ на 3,27% та ΔS на 3,70% у порівнянні з хворими, які отримували стандартне лікування без коензиму Q10 (рис. 8.1).

*Рисунок 8.1. Вплив коензиму Q10 на структурно-функціональні показники серця у хворих з ХСН ішемічного ґенезу зі збереженою ФВ ЛШ (ФВ>40%), ЦД 2 типу та дисинхронією міокарда.*

*Примітка:\* - рівень достовірності (р<0,05) по відношенню до значень ехокардіографічних показників у хворих зі стандартною терапією.*

Вивчення динаміки значень діастолічної функції під впливом стандартної терапії в І групі пацієнтів (n=20) на протязі 3-х місяців (табл. 8.3) показало, що лікування не призвело до достовірної зміни показників діастоли.

Стандартна терапія з додатковим використанням коензиму Q 10 у з ХСНішемічного ґенезу зі збереженою фракцією викиду ЛШ (ФВ>40%), цукровим діабетом 2 типу та дисинхронією міокарда(n=22) на протязі 3-х місяців (табл. 8.4) призвела до достовірного зменшення медіан співвідношення Е/А на 6,60% (р<0,05) й збільшення часу уповільнення раннього діастолічного наповнення (DT) на 8,72% (р<0,05) та часу ізоволюметричного розслаблення ЛШ (IVRT) на 9,76% (р<0,05).

Таблиця 8.3

Зміна показників діастоли після стандартної терапії (Ме, [КВн; КВв])

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Показники | Стандартна терапія (n=20) | |
| До лікування | Після лікування |
| Е, м/с | 0,92 [0,72; 0,99] | 0,92 [0,73; 0,99] |
| А, м/с | 0,73 [0,62; 0,83] | 0,76 [0,65; 0,87] |
| Е/А | 1,20 [1,11; 1,29] | 1,16 [1,08; 1,24] |
| DT, мс | 178,5 [164,3; 192,0] | 184,5 [172,3; 197,8,5] |
| IVRT, мс | 85,5 [77,0; 93,0] | 88,0 [79; 95,8] |

*Примітка: відмінності в групах статистично недостовірні.*

Таблиця 8.4

Динаміка показників діастолічної функції у хворих ІІ групи після включення в стандартну терапію коензиму Q10 (Ме, [КВн; КВв])

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Показники | Стандартна терапія + коензим Q10 (n=22) | |
| До лікування | Після лікування |
| Е, м/с | 0,9 [0,77; 1,0] | 0,9 [0,75; 0,97] |
| А, м/с | 0,78 [0,64; 0,89] | 0,84 [0,71; 0,91] |
| Е/А | 1,13 [1,06; 1,22] | 1,06\* [1,02; 1,10] |
| DT, мс | 172,0 [163; 180,5] | 187,0\* [179; 203,5] |
| IVRT, мс | 82,0 [77,5; 89] | 90,0\* [84; 96] |

*Примітка:\* - рівень достовірності (р<0,05) по відношенню до значень діастолічної функції у хворих до лікування з включенням в стандартну терапію коензиму Q10*.

Під час порівняння даних показників діастоли у пацієнтів з ХСН зі збереженою фракцією викиду (ФВ>40%) та цукровим діабетом 2 типу виявлено, що у хворих, які разом зі стандартною терапією отримували метаболічний препарат коензиму Q 10 на протязі 3-х місяців, спостерігалось додаткове достовірне збільшення значень часу уповільнення раннього діастолічного наповнення (DT) на 5,36% (р<0,05) та часу ізоволюметричного розслаблення ЛШ (IVRT) на 6,84% (р<0,05) в порівнянні з хворими які отримували стандартну терапію. Значення медіани максимальної швидкості раннього піку (Е) в обох випадках залишалось незмінним (рис. 8.2).

*Рисунок 8.2. Вплив коензиму Q10 на показники діастолічної функції у хворих з ХСН ішемічного ґенезу зі збереженою фракцією викиду ЛШ (ФВ>40%), цукровим діабетом 2 типу та дисинхронією міокарда. Примітка:\* - рівень достовірності (р<0,05) по відношенню до показників діастолічної функції у хворих зі стандартною терапією.*

При аналізі показників дисинхронії міокарда у хворих І групи, що отримували стандартну терапію (n=20) було виявлено (табл. 8.3) зменшення на IVMD на 42,65% (р<0,05).

У ІІ групі хворих (табл. 8.4), які разом зі стандартним лікуванням отримували коензим Q10 (n=22), достовірні відмінності спостерігалися по таким показникам механічної дисинхронії міокарда, а саме: значення медіани IVMD зменшилися на 33,33% (р<0,05), а LVFT і PPEI збільшилися на 22,73% (р<0,05) і 12,36% (р<0,05) відповідно.

Таблиця 8.3

Динаміка значень показників дисинхроніі міокарда в І групи хворих після проведення стандартної терапії (Ме, [КВн; КВв])

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Показники | Стандартна терапія (n=20) | |
| До лікування | Після лікування |
| QRS, мс | 0,12 [0,08; 0,12] | 0,11 [0,08; 0,12] |
| Ts, мс | 110,75 [93,98; 134,0] | 106,0 [95,43; 122,88] |
| Ts-SD, мс | 39,15 [30,53; 45,98] | 34,8 [31,5; 41,23] |
| LVFT, % | 49,5 [42,25; 57,25] | 52,0 [46,25; 58,0] |
| APEI, мс | 130,5 [114,25; 158,0] | 122,0 [110,5; 146,0] |
| PPEI, мс | 98,5 [78,0; 114,75] | 100,0 [84,25; 113,0] |
| IVMD, мс | 48,5 [0,0; 73,0] | 34,0\* [-1,75; 57,0] |

*Примітка:\* - рівень достовірності (р<0,05)по відношенню до значень дисинхронії у хворих до лікування стандартною терапією.*

Таблиця 8.4

Зміна значень показників дисинхроніі міокарда в ІІ групи хворих після включення в стандартну терапію коензиму Q10 (Ме, [КВн; КВв])

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Показники | Стандартна терапія + коензим Q10 (n=22) | |
| До лікування | Після лікування |
| QRS, мс | 0,12 [0,1; 0,14] | 0,11 [0,1; 0,13] |
| Ts, мс | 113,8 [90,5; 154,5] | 106,7 [87,95; 128,3] |
| Ts-SD, мс | 39,4 [30,5; 52,4] | 34,4 [29,1; 37,5] |
| LVFT, % | 44,0 [38,0; 51,5] | 54,0\* [42,5; 58,0] |
| APEI, мс | 115,0 [96,0; 140,5] | 111,0 [97,5; 126,0] |
| PPEI, мс | 89,0 [77,0; 100,0] | 100,0\* [91,5; 110,0] |
| IVMD, мс | 24,0 [3,0; 55,0] | 18,0\* [-1,5; 28,5] |

*Примітка:\* - рівень достовірності (р<0,05) по відношенню до значень дисинхронії у хворих до лікування з включенням в стандартну терапію коензиму Q10*.

У пацієнтів, які разом зі стандартною терапією отримували препарат коензиму Q10 визначалося додаткове достовірне збільшення медіан LVFT на 17,68% (р<0,05) і PPEI на 10,84% (р<0,05) у порівнянні з хворими у яких використовувалося стандартне лікування. Дані зміни свідчать про те, що додаткова терапія препаратом коензиму Q10 в добовій дозі 60 мг на протязі 3 місяців сприяє поліпшенню синхронного скорочення камер і сегментів міокарда, тобто зменшенню явища дисинхронії серця (рис. 8.3).

*Рисунок 8.3. Вплив коензиму Q10 на показники дисинхронії серця у хворих з ХСН ішемічного ґенезу зі збереженою фракцією викиду ЛШ (ФВ>40%), цукровим діабетом 2 типу та дисинхронією міокарда. Примітка:\* - рівень достовірності (р<0,05) по відношенню до показників дисинхронії серця у хворих зі стандартною терапією.*

При вивченні вмісту індикаторів запального процесу у хворих з ХСН зі збереженою ФВ ЛШ>40%), ЦД 2 типу та дисинхронією до і після 3-х місячної стандартної терапії (n=20) було виявлено (табл. 8.5) достовірне зменшення медіани лише одного прозапального цитокіну, а саме ФНП-α на 41,05% (р<0,05). Зменшення СРБ на 7,07% (р>0,05), ІЛ-1β на 20,34% (р>0,05) та ІЛ-6 на 13,60% (р>0,05) було значним, але не достовірним.

Таблиця 8.5

Динаміка концентрацій маркерів запалення в пацієнтів І групи після проведення стандартної терапії (Ме, [КВн; КВв])

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Показники | Стандартна терапія (n=20) | |
| До лікування | Після лікування |
| СРБ, мг/л | 5,6 [4,88; 7,19] | 5,23 [3,82; 6,29] |
| ФНП-α, пг/мл | 178,5 [111,6; 209,3] | 126,55\* [87,85; 156,05] |
| ІЛ-1β, пг/мл | 154,4 [93,05; 214,9] | 128,3 [70,48; 169,35] |
| ІЛ-6, пг/мл | 164,6 [119,8; 219,4] | 144,9 [106,7; 174,7] |

*Примітка:\* - рівень достовірності (р<0,05)по відношенню до значень маркерів запалення до лікування стандартною терапією.*

У ІІ групі хворих, які отримували додатково до стандартної терапії препарат коензиму Q10 (n=22) після лікування відзначалося достовірне зменшення медіан концентрації всіх досліджуваних показників запалення (табл. 8.6), а саме: СРБ на 20,13% (р<0,05), ФНП-α на 44,36% (р<0,05), ІЛ-1β на 33,08% (р<0,05), а ІЛ-6 на 35,97% (р<0,05).

Таблиця 8.6

Зміна концентрацій маркерів запалення в пацієнтів ІІ групи після включення в стандартну терапію коензиму Q10 (Ме, [КВн; КВв])

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Показники | Стандартна терапія + коензим Q10 (n=22) | |
| До лікування | Після лікування |
| СРБ, мг/л | 5,37 [4,15; 7,28] | 4,47\* [3,25; 5,45] |
| ФНП-α, пг/мл | 161,4 [123,1; 186,0] | 111,8\* [82,25; 130,9] |
| ІЛ-1β, пг/мл | 123,9 [104,05; 179,25] | 93,1\* [75,65; 128,95] |
| ІЛ-6, пг/мл | 168,2 [119,35; 203,45] | 123,7\* [87,15; 166,75] |

*Примітка:\* - рівень достовірності (р<0,05)по відношенню до значень маркерів запалення до лікування з включенням в стандартну терапію коензиму Q10.*

Аналізуючи вищеописані зміни можна сказати про наступне, що включення в стандартну терапію препарату коензиму Q10 в дозі 60 мг на добу протягом 3 місяців у хворих з ХСН ішемічного ґенезу зі збереженою фракцією викиду (ФВ>40%), цукровим діабетом 2 типу та дисинхронією міокарда, сприяє додатковому достовірному зниженню медіан СРБ на 13,06%, ІЛ-1β на 12,74% та ІЛ-6 на 22,37% (рис. 8.4) в порівнянні з хворими, які отримували стандартне лікування без коензиму Q10.

*Рисунок 8.4. Вплив коензиму Q10 на показники запалення у хворих з ХСН ішемічного ґенезу зі збереженою фракцією викиду ЛШ (ФВ>40%), цукровим діабетом 2 типу та дисинхронією міокарда. Примітка:\* - рівень достовірності (р<0,05) по відношенню до показників запалення у хворих зі стандартною терапією.*

Також у пацієнтів з ХСН зі збереженою ФВ ЛШ>40%, цукровим діабетом 2 типу та дисинхронією включення в стандартну терапію коензиму Q 10 в дозі 30 мг 2 рази на добу на протязі 3-х місяців сприяло зменшенню інтенсивності симптомів, пов'язаних з ХСН. Під час проведення тесту 6-хвилинної ходьби у пацієнтів з ХСН ішемічного ґенезу зі збереженою ФВ>40%, ЦД 2 типу та дисинхронією до та після лікування стандартною схемою терапії було виявлено, що медіана даної дистанції змінилась з 297м до 332м, така різниця (збільшилась на 10,54%) виявилась недостовірною (р>0,05). А у пацієнтів з додаванням до лікування коензиму Q10 дана різниця була достовірною більше на 16,71% (р<0,05), причому медіана дистанції до лікування становила 289м, а після – 347м.

У результаті дослідження було виявлено, що при проведенні стандартної терапії у хворихз ХСН ішемічного ґенезу зі збереженою ФВ>40%, ЦД 2 типу та дисинхронією через 3 місяці спостерігалося зниження функціонального класу ХСН у 3 пацієнтів (з них у 2 хворих ФК знизився з ІІ до І й у 1 пацієнта з ІІІ до ІІ ФК ХСН), що становило 15,0% (р>0,05), а при включенні в стандартну терапію коензиму Q10 на протязі 3 місяців - у 6 осіб (з них у 4 хворих ФК знизився з ІІ до І й у 2 пацієнтів з ІІІ до ІІ ФК ХСН), що становило 27,27% (р<0,05). Так середнє значення функціонального класу ХСН при проведенні стандартної терапії зменшилося на 10% (р>0,05), а саме з 2,2 до 2,0, а у пацієнтів з додаванням до лікування коензиму Q10 даний показник зменшився з 2,18 до 1,91, тобто на 14,14% (р<0,05).

Також під час проведення стандартної терапії у 1 чоловіка - 5,0% (р>0,05) відбулася зміна типу діастолічної дисфункції (з псевдонормального типу до більш легкого типу - порушення релаксації), а у пацієнтів з включенням в стандартну терапію препарату коензиму Q10 у дозі 30 мг 2 рази на добу протягом 3 місяців дана зміна відбулась у 4 чоловік, що становило 18,18% (р<0,05).

Ефективність включення у стандартну терапію коєнзиму Q10 у хворих з ХСН ішемічного ґенезу зі збереженою ФВ ЛШ>40%, ЦД 2 типу та дисинхронією міокарда підтверджується клінічними прикладами.

**Приклад 1.**

Історія хвороби №3826. Хвора С., 77 р., пенсіонерка, *скаржиться* на задишку та біль стискаючого характеру в ділянці серця при незначних фізичних навантаженнях (ходьбі до 300 по рівній місцевості, підйомі на 2 поверх), тривалість болю до 15 хвилин, яка зникає в спокої або після прийому нітрогліцерину, набряки нижніх кінцівок, періодичні головні болі в потиличних ділянках та скронях при підвищенні АТ, запаморочення, сухість в роті, слабкість, втомлюваність, зниження фізичної витривалості.

*Анамнез хвороби.* Вважає себе хворою з 2002 року, коли стали з'являтися періодичні головні болі в потиличних ділянках та скронях при підвищенні АТ (максимальні цифри до 175/105 мм.рт.ст.). У подальшому лікувалась еналаприлом епізодично при підйомі АТ. У кінці 2011 року на фоні значного психоемоційного навантаження підвищився АТ до 170/100 мм.рт.ст. та з'явилися сильні болі "кинжалоподібного" характеру в області серця, які іррадіювали в область лівої руки, після прийому нітрогліцерину болі не зникали, хвора була госпіталізована, виставлений діагноз гострого інфаркту міокарда передньої стінки лівого шлуночка без зубця Q, з'явилась задишка при фізичному навантаженні. Після виписки зі стаціонару хвора приймала еналаприл 10 мг 2 рази на добу, небіволол 5 мг 1 на добу, ацетилсаліцилову кислоту 75 мг 1 раз на добу та нітрогліцерин за потребою. Близько 3 місяців до госпіталізації стан пацієнтки прогресивно погіршився, почали зростати явища серцевої недостатності: посилилась задишка, збільшились набряки на ногах, почастішали приступи серцебиття та болі стискаючого характеру в ділянці серця, підвищилась слабкість, втомлюваність, знизилась фізична витривалість.

Також у 2010 році під час рутинного обстеження в амбулаторних умовах виявлено підвищення рівня глюкози в крові та встановлений діагноз цукрового діабету 2 типу. Лікувалась цукрознижувальними препаратами, але терапія не принесла бажаного ефекту, в зв'язку з чим з 2011 року хвора знаходиться на інсулінотерапії.

*Об'єктивно:* загальний середнього ступеня тяжкості. Свідомість збережена. Зріст - 160 см, вага - 84 кг, ІМТ - 32,81 кг/м2. Шкіра бліда, суха, без висипки. Над легенями: притуплення перкуторного звуку в нижніх відділах, аускультативно - послаблене везикулярне дихання. Межі відносної серцевої тупості розширені на 2 см вліво. ЧСС - 85 пош./хв., пульс - 85пош./хв., задовільних якостей. Тони серця ритмічні, приглушені, акцент ІІ тону над аортою, систолічний шум на верхівці, АТ 160/100 мм.рт.ст. Живіт м'який, безболісний. Печінка на 3-4 см нижче краю реберної дуги. Селезінка не пальпується. Відмічаються набряки гомілок.

*Результати додаткових методів обстеження.*

Значення максимальної дистанції, яку пройшла хвора за 6 хвилин становила 275 м.

Рентгентелебачення органів грудної клітки: Легені - венозний застій. Серце - збільшення усіх порожнин. Аорта не розширена.

ЕКГ: ритм синусовий, QRS - 0,12 мс, гіпертрофія міокарда ЛШ.

Ехо-КГ. Структурно-функціональні показники серця:діаметр аорти -2,7см, діаметр ЛП - 4,5 см, діаметр ПШ - 3,7 см, ТМШП - 1,2 см, ТЗСЛШ - 1,4 см, КСР -3,9 см, КДР - 4,9см, КСО - 65,91 см3, КДО - 112,81 см3, ММЛШ - 302,80 гр, ІММЛШ - 161,80гр/м2, ВТСЛШ - 0,531см, ФВ - 41,58 %, ΔS - 20,41 %, УІ - 25,07 мл/м2, УО - 46,9 мл, ХО - 3,99 л/хв, СІ - 2,13л/(хв.×м2), ЧСС - 85 пош./хв, Е - 0,70 м/с, А -0,60 м/с, Е/А - 1,17, DT- 198 мс, IVRT -95 мс. У хворої зафіксований псевдонормальний тип діастолічної дисфункції та концентрична гіпертрофія ЛШ.

Показники механічної дисинхронії серця: Ts - 106,2 мс, Ts-SD 36,5 мс, LVFT - 35 %, APEI -160 мс, PPEI - 100 мс, IVMD - 60 мс.

Визначення в сироватці крові концентрацій маркерів запалення методом ІФА: СРБ - 7,84 мг/л, ФНП-α - 87,3 пг/мл, ІЛ-1β - 101,2 пг/мл, ІЛ-6 - 63,1 пг/мл.

Діагноз: ІХС: стабільна стенокардія напруження ІІІ ФК, постінфарктний кардіосклероз (без Q-ІМ передньої стінки лівого шлуночка - 2011 р.). Гіпертонічна хвороба ІІІ стадія, ступінь 2, ризик 4 (дуже високий), гіпертензивне серце. СН ІІ Б стадії зі збереженою ФВ ЛШ. Супутня патологія: Цукровий діабет 2 типу середнього ступеня тяжкості, стадія компенсації.

Лікування: лізиноприл - 40 мг/добу, бісопролол - 10 мг/добу, фуросемід - 20 мг/добу, ацетилсаліцилова кислота - 75 мг/добу, аторвастатин - 20 мг/добу, метформін - 1000 мг 2 р/добу, гліклазид 80 мг/добу та коензим Q10 - 30 мг 2 р/добу протягом 3 місяців.

***Результати повторного обстеження через 3 місяці лікування з включенням в стандартну терапію коензиму Q10:***

Після лікування хвора відмітила зменшення інтенсивності симптомів, пов'язаних з ХСН, а саме задишки, набряків, слабкості та втомлюваності; також у пацієнтки зменшилась частота приступів болю стискаючого характеру в ділянці серця, головних болів, підвищилась фізична витривалість, покращився загальний стан.

Значення максимальної дистанції, яку пройшла хвора за 6 хвилин після лікування становило 320 м (приріст дистанції - 16,36%).

На ЕКГ та рентгентелебаченні після лікування змін не виявлено.

Ехо-КГ. Структурно-функціональні показники серця: діаметр аорти - 2,7 см (не змінився), діаметр ЛП - 4,1 см (зменшився на 9,76%), діаметр ПШ - 3,7 см (не змінився), ТМШП - 1,2 см (не змінилася), ТЗСЛШ - 1,3 см (зменшилася на 7,69%), КСР - 3,5 см (зменшився на 11,43%), КДР - 4,6 см (зменшився на 6,52%), КСО - 50,87 см3 (зменшився на 29,57%), КДО - 97,34см3 (зменшився на 15,89%), ММЛШ - 257,40гр (зменшилася на 17,64%), ІММЛШ - 137,54гр/м2 (зменшився на 17,64%), ВТСЛШ - 0,543 см (збільшилася на 2,26%), ФВ - 47,74 % (збільшилася на 14,81%), ΔS - 23,91% (збільшилася на 17,15%), УІ - 24,83 мл/м2 (зменшився на 0,93%), УО - 46,47 мл (зменшився на 0,93%), ХО - 3,67 л/хв (зменшився на 8,72%), СІ - 1,96л/(хв.×м2) (зменшився на 8,67%), ЧСС - 79пош./хв (зменшився на 7,59%), Е - 0,70 м/с (не змінилася), А - 0,72 м/с (збільшилася на 20,0%), Е/А - 0,97 (зменшилося на 20,62%), DT- 228 мс (збільшився на 15,15%), IVRT103 мс (збільшився на 8,42%).

Також у хворої відбулася зміна типу діастолічної дисфункції з псевдонормального типу до більш легкого типу - порушення релаксації.

Показники механічної дисинхронії серця: Ts - 96,4 мс (зменшився на 10,17%), Ts-SD 30,1 мс (зменшилося на 21,26%), LVFT - 38 % (збільшився на 8,57%), APEI - 120 мс (зменшився на 33,33%), PPEI - 110 мс (збільшився на 10%), IVMD - 10 мс (зменшилося в 6 разів).

Маркери запалення методом ІФА: СРБ - 5,62 мг/л (зменшився на 39,50%), ФНП-α - 56,4пг/мл (зменшився на 54,79%), ІЛ-1β - 93,1пг/мл (зменшився на 8,70%), ІЛ-6 - 45,7пг/мл (зменшився на 38,07%).

Також за даними суб'єктивних та об'єктивних критеріїв, що визначені через 3 місяці ФК ХСН зменшився з ІІІ до ІІ, що підтверджує доцільність включення в стандартну терапію коензиму Q10.

**Приклад 2.**

Історія хвороби №20120. Хворий Д., 67 р., пенсіонер, *скаржиться* на задишку при фізичних навантаженнях (ходьба до 400 м по рівній місцевості, підйом по східцях вище 2 поверху), набряки стоп, головні болі в скроневих ділянках при підвищенні АТ, сухість в роті, слабкість, втомлюваність, зниження фізичної витривалості.

*Анамнез хвороби.* Вважає себе хворим з 2008 року, коли стали з'являтися періодичні головні болі в потиличній ділянці при підвищенні АТ (максимальні цифри до 150/100мм.рт.ст.). У подальшому лікувався каптоприлом епізодично при підйомі АТ. У серпні 2012 року на фоні значного фізичного навантаження з'явилися сильні болі колючого характеру в області серця, які іррадіювали в область лівої руки та лопатки, після прийому нітрогліцерину болі не зникали, хворий був госпіталізований, виставлений діагноз гострого інфаркту міокарда задньої стінки лівого шлуночка без зубця Q. Також у 2012 році під час обстеження в стаціонарі було виявлено підвищення рівня глюкози в крові та встановлений діагноз цукрового діабету 2 типу. Дотримується дієти та приймає метформін в дозі 1000 мг 2 р/добу. З літа 2013 року з'явилась задишка при фізичному навантаженні, періодично стали з'являтись набряки на нижніх кінцівках. За 2 місяці до госпіталізації стан пацієнта став прогресивно погіршуватись, почали зростати явища серцевої недостатності: посилилась задишка, збільшились набряки на ногах, знизилась фізична витривалість.

*Об'єктивно:* загальний середнього ступеня тяжкості. Свідомість збережена. Зріст - 190 см, вага - 80 кг, ІМТ –22,16 кг/м2. Шкіра бліда, суха, без висипки. Над легенями: притуплення перкуторного звуку в нижніх відділах, аускультативно - послаблене везикулярне дихання. Межі відносної серцевої тупості розширені на 2 см вліво. ЧСС - 70 пош./хв., пульс - 70пош./хв., задовільних якостей. Тони серця ритмічні, приглушені, акцент ІІ тону над аортою, систолічний шум на верхівці, АТ 170/105мм.рт.ст. Живіт м'який, безболісний. Печінка на 2 см нижче краю реберної дуги. Селезінка не пальпується. Відмічаються набряки стоп.

*Результати додаткових методів обстеження.*

Значення максимальної дистанції, яку пройшов хворий за 6 хвилин становила 370м.

Рентгентелебачення органів грудної клітки: Легені - без змін. Границі серця розширені.

ЕКГ: ритм синусовий, QRS - 0,08 мс, гіпертрофія міокарда ЛШ.

Ехо-КГ. Структурно-функціональні показники серця: діаметр аорти –3,4 см, діаметр ЛП –3,4 см, діаметр ПШ –3,0 см, ТМШП - 1,0 см, ТЗСЛШ - 1,0 см, КСР –2,9 см, КДР - 4,1см, КСО – 32,21 м3, КДО –74,22см3, ММЛШ –150,78гр, ІММЛШ –72,62гр/м2, ВТСЛШ - 0,488 см, ФВ –56,60 %, ΔS – 29,27 %, УІ –20,23 мл/м2, УО –42,01 мл, ХО – 2,94 л/хв, СІ – 21,42л/(хв.×м2), ЧСС - 70пош./хв, Е –1,05 м/с, А - 0,73 м/с, Е/А - 1,44, DT - 159 мс, IVRT – 82 мс. У хворого виявлений псевдонормальний тип діастолічної дисфункції та концентричне ремоделювання ЛШ.

Показники механічної дисинхронії серця: Ts–55,0 мс, Ts-SD 28,2 мс, LVFT - 37 %, APEI - 140 мс, PPEI - 89 мс, IVMD –51 мс.

Визначення в сироватці крові концентрацій маркерів запалення методом ІФА: СРБ –1,62 мг/л, ФНП-α –44,7пг/мл, ІЛ-1β - 103,8пг/мл, ІЛ-6 –124,9пг/мл.

Діагноз: ІХС: постінфарктний кардіосклероз (без Q-ІМ задньої стінки лівого шлуночка - 2012 р.). Гіпертонічна хвороба ІІІ стадія, ступінь 2, ризик 4 (дуже високий), гіпертензивне серце. СН ІІа стадії зі збереженою ФВ ЛШ. NYНА ІІ ФК. Супутня патологія: Цукровий діабет 2 типу середнього ступеня тяжкості, стадія субкомпенсації.

Лікування: лізиноприл - 40 мг/добу, бісопролол - 5 мг/добу, фуросемід - 20 мг/добу, ацетилсаліцилова кислота - 75 мг/добу, аторвастатин - 10 мг/добу, метформін - 1000 мг 2 р/добу та коензим Q10 - 30 мг 2 р/добу протягом 3 місяців.

***Результати повторного обстеження через 3 місяці лікування з включенням в стандартну терапію коензиму Q10:***

Після лікування хворий відмітив зменшення інтенсивності симптомів, пов'язаних з ХСН, а саме задишки, набряків, слабкості, також у пацієнта підвищилась фізична витривалість, покращився загальний стан.

Значення максимальної дистанції, яку пройшов хворий за 6 хвилин після лікування було 440 м (приріст дистанції становив 18,92 %).

На ЕКГ після проведеного лікування змін не виявлено.

Ехо-КГ. Структурно-функціональні показники серця: діаметр аорти – 3,3 см (зменшився на 3,03%), діаметр ЛП - 3,1 см (зменшився на 9,68%), діаметр ПШ – 2,8 см (зменшився на 7,14%), ТМШП - 1,0 см (не змінилася), ТЗСЛШ - 1,0 см (не змінилася), КСР – 2,6 см (зменшився на 11,54%), КДР – 3,8 см (зменшився на 7,89%), КСО –24,61 см3 (зменшився на 30,88%), КДО – 61,95 см3 (зменшився на 19,81%), ММЛШ – 132,25 гр (зменшилася на 14,01%), ІММЛШ - 63,7 гр/м2 (зменшився на 14,01%), ВТСЛШ - 0,526 см (збільшилася на 7,79%), ФВ – 60,28% (збільшилася на 6,50%), ΔS – 31,58% (збільшилася на 7,89%), УІ – 17,99 мл/м2 (зменшився на 11,07%), УО – 37,35мл (зменшився на 12,48%), ХО – 2,35 л/хв (зменшився на 25,11%), СІ - 1,13 л/(хв.×м2) (зменшився на 25,66%), ЧСС - 69 пош./хв (зменшився на 1,45%), Е - 0,70 м/с (зменшилась на 8,25%), А - 0,72 м/с (збільшилася на 13,09 %), Е/А – 1,50 (збільшилося на 20,6%), DT - 174 мс (збільшився на 9,43%), IVRT 86 мс (збільшився на 4,88%).

Показники механічної дисинхронії серця: Ts–51,3 мс (зменшився на 7,21%), Ts-SD 26,5 мс (зменшилося на 6,42%), LVFT - 40 % (збільшився на 8,11%), APEI - 120 мс (зменшився на 16,67%), PPEI - 94 мс (збільшився на 4,44%), IVMD - 26 мс (зменшилося в 1,96 рази).

Маркери запалення методом ІФА: СРБ – 1,10 мг/л (зменшився на 47,27%), ФНП-α – 33,1пг/мл (зменшився на 35,05%), ІЛ-1β – 78,4пг/мл (зменшився на 32,38%), ІЛ-6 – 101,7пг/мл (зменшився на 22,81%).

Також за даними суб'єктивних та об'єктивних критеріїв, що визначені через 3 місяці ФК ХСН зменшився з ІІ до І, що підтверджує доцільність включення в стандартну терапію коензиму Q10.

Таким чином, у пацієнтів з ХСН зі збереженою ФВ ЛШ>40%, ЦД 2 типу та дисинхронією включення у стандартну терапію коензиму Q 10 в дозі 30 мг 2 рази на добу на протязі 3-х місяців сприяє:

– достовірному (р<0,05) зменшенню медіан КСР, КДР, КСО, КДО, ММЛШ, ІММЛШ, ХО, СІ,Е/А та достовірному збільшенню ФВ, ΔS,DT та IVRT;

– достовірному (р<0,05) зниженню медіан IVMD, а також збільшенню LVFT та PPEI;

– достовірному (р<0,05) зниженню всіх досліджуваних нами маркерів запалення (СРБ, ФНП-α, ІЛ-1β та ІЛ-6);

– достовірному (р<0,05) збільшенню медіани значення максимальної дистанції, яку пройшли хворі за 6 хвилин;

– достовірному зменшенню середнього значення ФК ХСН;

– зміні типу діастолічної дисфункції (з псевдонормального типу до більш легкого типу - порушення релаксації) у 4 чоловік (р<0,05).

Тобто поєднання прийому коензиму Q10 та стандартної терапії у хворих з ХСН, ЦД 2 та дисинхронією сприяє зменшенню запальної відповіді, як одного з головних чинників процесу постінфарктого ремоделювання, та позитивно впливає на структурно-функціональні показники міокарда, синхронність скорочення камер і сегментів міокарда і, тим самим, призупиняє процес прогресування серцевої недостатності у даної категорії пацієнтів.

**Розділ 9**

**Аналіз результатів дослідження та їх обговорення**

У результаті нашого дослідження було виявлено, що поєднання ЦД 2 типу з ХСН ішемічного ґенезу, сприяло достовірному підвищенню на 21% (р<0,05) частоти зустрічальності дисинхронії серця. Так, у пацієнтів з діабетом рівень зустрічальності серцевої дисинхронії становив 61%, а у осіб без ЦД - 40%.

При поєднанні ХСН і ЦД 2 типу збільшувалася частота виявлення як електричної дисинхронії (розширення QRS>120 мс) в 2,80 раз (р<0,05), так і механічної (Ts в 1,87 раз (р<0,05), Ts-SD в 1,78 раз (р<0,05), АPEI 1,47 раз (р<0,05), PPEI в 4,20 раз (р<0,05), IVMD в 2,48 раз (р<0,05)), а також зростала частота виявлення комбінації типів дисинхронії серця: внутрішньо- та міжшлучкової (Ts-SD+IVMD) в 4,98 раз (р<0,05), атріовентрикулярної та міжшлучкової (LVFT+IVMD) в 1,84 раз (р<0,05) та зменшувалась частота зустрічальності комбінації внутрішньошлуночкової й атріовентрикулярної дисинхронії (Ts-SD+LVFT) в 1,91 раз (р<0,05) у порівнянні з пацієнтами без діабету. А поєднання всіх типів дисинхронії зустрічалось у 3 пацієнтів з діабетом, на відміну від хворих з ХСН без цукрового діабету, у яких дана комбінація взагалі не була виявлена [260-262]. Збільшення частоти дисинхронії міокарда у хворих на діабет вчені пояснюють наявністю діабетичної автономної нейрокардіопатії та діабетичної кардіоміопатії у даної когорти пацієнтів, в результаті таких порушень створюються всі умови для виникнення порушень ритму і провідності серця [263-266].

Поєднання ЦД 2 типу та ХСН ішемічного ґенезу негативно впливало на показники дисинхронії міокарда, а саме викликало вірогідне (p<0,05) збільшення медіан таких показників як: Ts на 24,06% (р<0,05), Ts-SD на 20,81% (р<0,05), IVMD на 2 мс (р<0,05) при співставленні з групою хворих з ХСН без діабету [261, 262, 267].

У результаті нашого дослідження не було виявлено достовірних розбіжностей в значеннях маркерів дисинхронії серця між групами хворих з тривалістю з моменту виявлення діабету до 5 років та групою пацієнтів з тривалістю ЦД 2 типу від 6 до 10 років. Відсутність прямої залежності між тривалістю діабету і порушеннями ритму та провідності серця можна побачити у роботах інших вчених, проте ними було доведено, що число і тяжкість аритмій залежать від тяжкості діабету і ступеня вираженості кардіоміопатії [268-273]. Такі дані були підтверджені нами в результаті аналізу зв'язків між клінічним перебігом цукрового діабету 2 типу та значеннями показників дисинхронії серця. Так, зі збільшенням рівня глікозильованого гемоглобіну HbA1c≥7,0 спостерігалось статистично достовірне збільшення QRS на 33,3% (р<0,05), Ts на 79,5% (р<0,05) та Ts-SD на 67,8% (р<0,05) в порівнянні з групою пацієнтів з рівнем HbA1c<7,0 [274].

Відсутність в нашому дослідженні достовірних розбіжностей в значеннях маркерів дисинхронії серця між групами хворих з терапією пероральними цукрознижувальними препаратами або інсуліном може пояснюватися відносно недавнім виявленням ЦД 2 типу (до 10 років) та нетривалим періодом лікування діабету у даних пацієнтів.

У нашому дослідженні був підтверджений зв'язок між тяжкістю перебігу ХСН та показниками дисинхронії у хворих на цукровий діабет 2 типу, а саме, виявлено, що у хворих ІІІ функціонального класу відбувається достовірне (p<0,05) підвищення значень маркерів Ts, Ts-SD, APEI та IVMD в порівнянні з хворими ІІ функціонального класу [275]. Зниження фракції викиду (ФВ<40%) також призводить до погіршення показників синхронності серцевих скорочень та призводить до достовірного (p<0,05) збільшення значень QRS, Ts, Ts-SD, IVMD, а також зменшення РРЕІ та LVFT по відношенню до значень дисинхронії у пацієнтів з збереженою ФВ>40%. У багатьох рандомізованих клінічних дослідженнях виявлено, що на тлі КРТ спостерігалося поліпшення ФК ХСН, толерантності до фізичного навантаження за результатами тесту 6-ти хвилинної ходьби, покращення якості життя, зниження частоти госпіталізацій з приводу ХСН, смертності від ХСН та загальної смертності [276, 278].

Приєднання дисинхронії міокарда у пацієнтів з ХСН та ЦД 2 типу асоціюється з вірогідним збільшенням значень ударного об'єму, ударного індексу, хвилинного об'єму і серцевого індексу, кінцевих систолічних та діастолічних розмірів й об'ємів, маси міокарда ЛШ та його індексу й зменшенням відносної товщини стінки ЛШ, що вказує на подальше неадекватне ремоделювання, а також зменшення фракції викиду та ступеню вкорочення передньо-заднього розміру в систолу, тобто погіршується насосна функція серця при порівнянні з хворими без дисинхронії [279, 280]. Такі дані були доведені в результаті аналізу кореляцій по методу Спірмена між індикаторами дисинхронії та ехокардіографічними показниками, які відповідають за структуру та функції серця у хворих з ХСН, цукровим діабетом 2 типу та дисинхронією міокарда (n=61) було виявлено наступні статистично значимі кореляційні зв'язки:

- прямі між QRS та діаметром ПШ (r=0,256; р<0,05);

- прямі між Ts та показниками діаметру ЛП (r=0,265; р<0,05), ТМШП (r=0,284; р<0,05), УО (r=0,418; р<0,001), ХО (r=0,348; р<0,001), УІ (r=0,438; р<0,001), СІ (r=0,371; р<0,001), ММЛШ (r=0,591; р<0,001), КСР (r=0,784; р<0,001), КДР (r=0,717; р<0,001), КСО (r=0,784; р<0,001), КДО (r=0,717; р<0,001), а також зворотні між Ts та значеннями ВТСЛШ (r=-0,445; р<0,001), ΔS (r=-0,699; р<0,001), ФВ (r=-0,729; р<0,001);

- прямі між Ts-SD та значеннями діаметру ЛП (r=0,261; р<0,05), ТМШП (r=0,318; р<0,05), УО (r=0,315; р<0,05), ХО (r=0,280; р<0,05), УІ (r=0,355; р<0,05) та СІ (r=0,328; р<0,05), КДР (r=0,608; р<0,001), КСР (r=0,687; р<0,001), КДО (r=0,6108 р<0,001), КСО (r=0,687; р<0,001), ММЛШ (r=0,507; р<0,001) та ІММЛШ (r=0,552; р<0,001), а також зворотні між Ts-SD та ФВ (r=-0,666; р<0,001), ΔS (r=-0,641; р<0,001), ВТСЛШ (r=-0,374; р<0,001);

- прямі між LVFT та значеннями КДР (r=0,290; р<0,05), КДО (r=0,290; р<0,05), УО (r=0,435; р<0,001), ХО (r=0,415; р<0,05), СІ (r=0,462; р<0,001), ІММЛШ (r=0,277; р<0,05), УІ (r=0,505; р<0,001), а також виявлені зворотні кореляції між LVFT та показником ВТСЛШ (r=-0,264; р<0,05) [281].

Наявність дисинхронії у хворих з ХСН та діабетом асоціюється з такими змінами структури міокарда, які відбуваються в напрямку формуванням патологічних типів геометричних моделей серця та достовірним збільшенням хворих з найбільш тяжким типом ремоделювання ЛШ, а саме з ексцентричною гіпертрофією лівого шлуночка на 14,5% (p<0,05) у порівнянні з пацієнтами без дисинхронії. У процесі неадекватного ремоделювання ЛШ серця у хворих з ХСН та ЦД 2 типу виявляється достовірне збільшення показників таких маркерів дисинхронії, як Ts (р<0,05), Ts-SD (р<0,05), IVMD (р<0,05) та достовірне зменшення РРЕІ (р<0,05), так найбільш вираженими ці показники були в групі хворих з ексцентричною гіпертрофією ЛШ, потім - у хворих з концентричним ремоделюванням ЛШ та найнижчими - у пацієнтів з концентричною гіпертрофією [282].

У рамдомізованих дослідженнях (MIRACLE, MIRACLE-ICD, ContakCD) було доведено, що застосування КРТ та зменшення проявів дисинхронії міокарда сприяло покращенню анатомії ЛШ (зменшились кінцеві систолічні та діастолічні розміри й об'єми ЛШ) та підвищенню фракції викиду [232, 283-286].

Таким чином, еволюція структурно-функціональних змін у процесі розвитку або приєднання ДС геометрія міокарда ЛШ зазнає ряд структурних перебудов. Ці морфо-функціональні зміни міокарда лівого шлуночка поєднуються в першу чергу з порушенням процесів релаксації лівого шлуночка, про що свідчить зниження внеску розслаблення міокарда лівого шлуночка в процес його дилатації і наповнення кров'ю. Ці зміни поєднуються із збільшенням маси міокарда лівого шлуночка при зниженні скорочувальних властивостей міокарда, зниженням процесів діастолічного розслаблення міокарда ЛШ і збільшенням навантаження на міокард лівого передсердя. Нами було виявлено, що порушення діастолічної функції ЛШ у пацієнтів проявлялись не лише змінами швидкісних показників (Е, А, Е/А), а й часових (DT, IVRT), які характеризують ранню та пізню фази діастоли. Найбільш вираженими ці зміни були у групі хворих з хронічною серцевою недостатністю, коморбідною з цукровим діабетом 2 типу та дисинхронією серця [279, 280, 287]. Дані зміни викликають погіршення функції розслаблення та трансформацію типу порушеної релаксації в більш тяжкий псевдонормальний тип, який спостерігався в 100% хворих з дисинхронією міокарда. Порушення діастолічного розслаблення міокарда, внаслідок раннього розвитку фіброзу у хворих з діабетичною кардіоміопатією, є найбільш ранньою і постійною ознакою, що супроводжує хронічну серцеву недостатність. А наявність дисинхронії міокарда, в свою чергу, сприяє збільшенню тяжкості цих порушень.

Під час вивчення вмісту індикаторів запального процесу у хворих з ХСН було виявлено, що її поєднання з цукровим діабетуом 2 типу викликає більш тяжкі порушення та посилення запальних реакцій в організмі хворих та достовірне (p<0,05) збільшення значень СРБ, ФНП-α, ІЛ-1β, ІЛ-6, в результаті індукції дисфункції ендотелію, стрімкого розвитку атеросклерозу, посилення процесу апоптозу кардіоміоцитів та прогресування м'язової дистрофії при діабеті. А приєднання дисинхронії міокарда асоціюється з достовірним (р<0,05) ростом концентрації маркерів запалення (СРБ, ФНП-α, ІЛ-1β, ІЛ-6) у пацієнтів з ХСН, коморбідною з цукровим діабетом 2 типу [288]. Такі дані можуть вказувати на те, що посилення запальних процесів в серці та в організмі в цілому, сприяє зниження насосної функції серця, прогресуванню застійних явищ, порушенню синхронного скорочення камер та сегментів міокарда, а це, в свою чергу, викликає подальше прогресування серцевої недостатності.

Під час аналізу літературних джерел нами не було виявлено інформації щодо взаємозв'язків між факторами запалення та досліджуваними нами маркерами дисинхронії міокарда. У нашій роботі вперше було проаналізовано кореляційну залежність по Спірмену у хворих з ХСН, цукровим діабетом 2 типу та дисинхронією серця (n=61) між запальними агентами та маркерами дисинхронії й було виявлено статистично значущі кореляції: СРБ та Тs (r=0,604; р<0,001) й Ts-SD (r=0,611; р<0,001); ФНП-α і Тs (r=0,585; р<0,001) та Ts-SD (r=0,561; р<0,001); ІЛ-1β з QRS (r =0,257; р<0,05), Ts (r=0,365; р<0,001), Ts-SD (r=0,350; р<0,001) та IVMD (r=0,272; р<0,05); ІЛ-6 з Ts (r=0,744; р<0,001) й Ts-SD (r=0,744; р<0,001) [289]. Такі дані можуть вказувати на те, що активація системного запалення при ХСН посилює прояви дисинхронії міокарда.

Проаналізувавши зміни рівнів індикаторів запалення у хворих з цукровим діабетом 2 типу та дисинхронією серця, в залежності від функціонального класу хронічної серцевої недостатності, нами було виявлено достовірне (р<0,05) збільшення у пацієнтів ІІІ ФК концентрацій СРБ, ФНП-α, ІЛ-1β та ІЛ-6 в порівнянні з ІІ ФК, що вказує на одночасне посилення процесів запалення зі збільшенням тяжкості хронічної серцевої недостатності. У багатьох дослідженнях неодноразово підтверджувалася тісний кореляційний зв'язок рівнів цитокінів з тяжкістю клінічних проявів ХСН. Ступінь підвищення концентрацій у крові таких цитокінів, як ІЛ-1β і ФНП-α, безпосередньо пов'язані зі стадіями ХСН. Це дозволяє використовувати їх в якості маркерів тяжкості ХСН [97-99, 150-152].

Також у хворих зі зниженою ФВ<40% лівого шлуночка виявлено достовірне (р<0,05) збільшення медіан концентрації всіх досліджуваних запальних індикаторів (СРБ, ФНП-α, ІЛ-1β, ІЛ-6) по відношенню до групи зі збереженою ФВ>40% (р<0,05), що вказує на одночасне посилення процесів запалення з погіршенням систолічної функції серця та прогресуванням хронічної серцевої недостатності у хворих на цукровий діабет 2 типу [290]. У дослідженні МІМІСА також було виявлено негативний взаємозв'язок між ступенем запальної активності та фракцією викиду, функціональними можливостями при серцевій недостатності, дистанцією, пройденою в тесті з 6-ти хвилинною ходьбою [291].

У результаті нашого дослідження було підтверджено дані, що в процесі неадекватного ремоделювання лівого шлуночка та появі патологічних типів геометричних моделей ЛШ серця відбувається достовірний (р<0,05) ріст концентрації маркерів запалення у хворих з ХСН та цукровим діабетом 2 типу [292]. Доказом цих ефектів, були досліди трансгенних мишах з суперекспресією ФНП-α в міокарді, що призвело до поступової гіпертрофії міокарда, і в кінцевому рахунку, до розвитку дилатаційної кардіоміопатії, запальної інфільтрації клітин серця та збільшення інтерстиціального фіброзу [129].

Під час проведення аналізу взаємозв'язків по методу Спірмена між індикаторами запальної відповіді та ехокардіографічними показниками, які відповідають за структуру та функції серця у хворих з ХСН, цукровим діабетом 2 типу та дисинхронією серця було виявлено статистично значимі кореляції:

- прямі між рівнями СРБ та значеннями діаметру ЛП (r=0,451; р<0,001) й товщини міжшлуночкової перегородки (r=0,348; р<0,001), КДР (r=0,529; р<0,001), КДО (r=0,529; р<0,001), КСР (r=0,614; р<0,001), КСО (r=0,614; р<0,001), ММЛШ (r=0,536; р<0,001) ІММЛШ (r=0,520; р<0,001), а також зворотні між СРБ та показниками ВТСЛШ (r=-0,273; р<0,05), ФВ (r=-0,644; р<0,001), ΔS (r=-0,629; р<0,001);

- прямі між вмістом ФНП-α та діаметром ЛП (r=0,288; р<0,05), КДР (r=0,472; р<0,001), КДО (r=0,472; р<0,001), КСР (r=0,579; р<0,001), КСО (r=0,579; р<0,001), ММЛШ (r=0,390; р<0,001), ІММЛШ (r=0,390; р<0,001), а також зворотні між ФНП-α й значеннями ВТСЛШ (r=-0,270; р<0,05), ФВ (r=-0,653; р<0,001), ΔS (r=-0,644; р<0,001);

- прямі між концентраціями ІЛ-1β та показниками діаметру ЛП (r=0,326; р<0,05), діаметру ПШ (r=0,301; р<0,05), КДР (r=0,266; р<0,05), КСР (r=0,406; р<0,001), КДО (r=0,266; р<0,05) та КСО (r=0,406; р<0,001), також виявлені зворотні кореляції між ІЛ-1β та ехокардіографічними даними ВТСЛШ (r=-0,205; р<0,05), ФВ (r=-0,535; р<0,001), ΔS (r=-0,533; р<0,001);

- прямі між ІЛ-6 та УО (r=0,304; р<0,05), ММЛШ (r=0,424; р<0,001) та ІММЛШ (r=0,419; р<0,001), УІ (r=0,273; р<0,05), КДР (r=0,545; р<0,001), КСР (r=0,602; р<0,001), КДО (r=0,545; р<0,001), КСО (r=0,602; р<0,001) та зворотні між ІЛ-6 й значеннями ВТСЛШ (r=-0,363; р<0,001), ФВ (r=-0,588; р<0,001), ΔS (r=-0,568; р<0,001).

Такі кореляційні зв'язки вказують на те, що збільшення концентрації запальних факторів негативно впливає на процеси ремоделювання, а саме викликає достовірне збільшення діаметру лівого передсердя кінцевих систолічних та діастолічних розмірів та об'ємів, маси та індексу маси міокарда лівого шлуночка та достовірне зменшення ВТСЛШ, а також порушення насосної функції серця (зменшення фракції викиду та ступеня вкорочення передньозаднього розміру в систолу) та прогресуванню серцевої недостатності у хворих цукровим діабетом 2 типу та дисинхронію серця.

Проведення стандартної терапії у пацієнтів з ХСН зі збереженою ФВ>40%, цукровим діабетом 2 типу та дисинхронією міокарда без включення коензиму Q 10призвело до достовірногозменшення значення хвилинного об'єму на 6,75% (р<0,05) та збільшення ФВ та ΔS на 5,60% (р<0,05) та на 6,28% (р<0,05) відповідно. Достовірної зміни показників діастоли при проведенні стандартної терапії виявлено не було.

У ряді контрольованих пілотних досліджень, з додаванням с схеми лікування ХСН CoQ10, було виявлено покращення функціональних параметрів міокарда, таких як фракція викиду, ударного об'єму і серцевого викиду, серцевого індексу, кінцевого діастолічного індексу, розмірів лівого шлуночка, а також поліпшення симптомів серцевої недостатності, зниження рівня основних несприятливих серцево-судинних подій і смертності [250, 253, 293-296]. Такі дані були підтверджені й в нашій роботі, а саме було встановлено, що з включенням в схему лікування коензиму Q 10 у хворих з ХСН ішемічного ґенезу зі збереженою ФВ>40%, цукровим діабетом 2 типу та дисинхронією відбулося достовірне зменшення медіан КСР на 10,81% (р<0,05), КДР на 6,00% (р<0,05), КСО на 27,68% (р<0,05), КДО на 14,46% (р<0,05), маси міокарда ЛШ на 18,03% (р<0,05), ІММЛШ на 16,78% (р<0,05), хвилинного об'єму на 15,43% (р<0,05), серцевого індексу на 12,08% (р<0,05) та збільшення ФВ ЛШ на 8,87% (р<0,05) й значення ступеня вкорочення передньозаднього розміру в систолу на 9,98% (р<0,05). Також після лікування комбінованою терапією відбулося покращення показників діастолічної функції: достовірне зменшення медіан співвідношення Е/А на 6,60% (р<0,05) й збільшення часу уповільнення раннього діастолічного наповнення (DT) на 8,72% (р<0,05) та часу ізоволюметричного розслаблення ЛШ (IVRT) на 9,76% (р<0,05) що вказує на суттєвий позитивний вплив коензиму Q10 на морфо-функціональні показники міокарда.

При аналізі показників дисинхронії міокарда у хворих з ХСН зі збереженою ФВ>40%, що отримували стандартну терапію без включення коензиму Q 10 було виявлено достовірні відмінності по одному показнику, а саме відбулося зменшення IVMD на 42,65% (р<0,05). У групі хворих, які разом зі стандартним лікуванням отримували препарат коензиму Q10 достовірні відмінності спостерігалися по таким показникам механічної дисинхронії міокарда, а саме: значення медіани IVMD зменшилися на 33,33% (р<0,05), а LVFT і PPEI збільшилися на 22,73% (р<0,05) і 12,36% (р<0,05) відповідно, що вказує на істотний додатковий ефект даного препарату в зменшенні асинхронності серцевих скорочень [297].

Дані зміни свідчать про те, що додаткова терапія коензимом Q10 в добовій дозі 60 мг на протязі 3 місяців сприяє зменшенню явища дисинхронії серця, тому, на нашу думку, застосування коензиму Q10 у даної категорії пацієнтів являється виправданим, а особливо у пацієнтів з вираженою дилатацією ЛШ, яким неможливо застосувати КРТ або коронарне шунтування через їх неефективність та високий ризик смерті [255, 257].

Аналіз вмісту індикаторів запального процесу у хворих з хронічною серцевою недостатністю зі збереженою ФВ>40%, ЦД 2 типу та ДС до і після 3-х місячної стандартної терапії показав достовірне зменшення медіани лише одного прозапального цитокіну, а саме ФНП-α на 41,05% (р<0,05). У хворих, які додатково отримували коензим Q10, відзначалося достовірне зменшення медіан концентрації всіх досліджуваних показників запалення: СРБ на 20,13% (р<0,05), ФНП-α на 44,36% (р<0,05), ІЛ-1β на 33,08% (р<0,05), а ІЛ-6 на 35,97% (р<0,05), тобто коензим Q10 позитивно впливає на зменшення запальних процесів. Використання коензиму Q10 у хворих на цукровий діабет 2 типу є виправданим через його потужну антиоксидантну властивість [247]. Також в ряді досліджень було виявлено, що лікування препаратами CoQ10 призвело до зниження ФНП-α та ІЛ-6 [248, 249].

Під час проведення тесту 6-хвилинної ходьби у пацієнтів з ХСН зі збереженою ФВ>40%, ЦД 2 типу та дисинхронією до та після лікування стандартною схемою терапії було виявлено, що дана дистанція змінилась з 297м до 332м, така різниця (збільшилась на 10,54%) виявилась недостовірною (р>0,05). А у пацієнтів з додаванням до лікування коензиму Q10 дана різниця була достовірною більше на 16,71% (р<0,05), причому медіана дистанції до лікування становила 289м, а після –347м.

У результаті дослідження було виявлено, що середнє значення функціонального класу ХСН у хворихз ХСН при проведенні стандартної терапії зменшилося на 10% (р>0,05), а саме з 2,2 до 2,0, а у пацієнтів з додаванням до лікування коензиму Q10 даний показник зменшився з 2,18 до 1,91, тобто на 14,14% (р<0,05).

Отже, було виявлено, що додаткова терапія коензимом Q10 у хворих з ХСН ішемічного ґенезу зі збереженою ФВ>40%, ЦД 2 типу та дисинхронією призводить до зменшення запальної відповіді, тим самим уповільнює процеси ремоделювання серця та позитивно впливає на структурно-функціональні показники міокарда, синхронність скорочення камер і сегментів міокарда, а також уповільнює прогресування хронічної серцевої недостатності. Тому у даної категорії пацієнтів для корекції порушень запальної відповіді та асинхронності серцевих скорочень й покращення перебігу ХСН є доцільним включення до стандартної терапії коензиму Q 10 у дозі 60 мг/добу на протязі не менше ніж 12-ти тижнів.

**ВИСНОВКИ**

1. У роботі представлено теоретичне узагальнення і нове вирішення актуальної проблеми внутрішньої медицини - оптимізація діагностики та лікування хронічної серцевої недостатності ішемічного ґенезу в осіб з цукровим діабетом 2 типу шляхом вивчення стану факторів системного запалення і показників дисинхронії міокарда, їх взаємозв'язків та динаміки під впливом медикаментозної терапії.

2. Поєднання цукрового діабету 2 типу та ХСН ішемічного ґенезу призводить до достовірного (р<0,05)збільшення частоти виявлення електричної (розширення QRS>120 мс) у 2,8 рази і механічної дисинхронії - Ts в 1,87 рази, Ts-SD в 1,78 рази, АPEI 1,47 рази, PPEI в 4,2 рази, IVMD в 2,48 рази, а також до зростання частоти виявлення комбінації типів дисинхронії серця: внутрішньо- та міжшлучкової (Ts-SD+IVMD) в 4,98 рази, атріовентрикулярної та міжшлучкової (LVFT+IVMD) в 1,8 рази у порівнянні з пацієнтами з ХСН ішемічного ґенезу без діабету.

3. У пацієнтів з поєднаним перебігом ХСН ішемічного ґенезу та ЦД 2 типу спостерігається достовірне збільшення медіан Ts на 24,1% (р<0,05), Ts-SD - на 20,8% (р<0,05), IVMD - на 2 мс (р<0,05) у порівнянні з групою осіб з ХСН ішемічного ґенезу без діабету. Збільшення ступеню порушень вуглеводного обміну та підвищення рівню глікозильованого гемоглобіну HbA1c≥7,0 супроводжується достовірним збільшенням маркерів дисинхронії: QRS на 33,3% (р<0,05), Ts - на 79,5% (р<0,05) та Ts-SD - на 67,77% (р<0,05) при співставленні з групою хворих з ХСН ішемічного ґенезу, ЦД 2 типу та HbA1c<7,0.

4. При збільшенні функціонального класу з ІІ до ІІІ у пацієнтів з ХСН ішемічного ґенезу і ЦД 2 типу відбувається достовірне підвищення значень Ts - на 35,5% (p<0,05), Ts-SD - на 41,6% (p<0,05) та IVMD - на 144,4% (p<0,05); при зниженні фракції викиду ЛШ (ФВ<40%) - збільшення значень QRS на 33,3% (p<0,05), Ts - на 55,0% (p<0,05), Ts-SD - на 39,5% (p<0,05), IVMD - на 25,5 мс (p<0,05) та достовірне зменшення медіани РРЕІ на 6,7% (p<0,05) та LVFT на 13,4% (p<0,05) у порівнянні з хворими зі збереженою ФВ ЛШ>40%.

5. Дисинхронія міокарда при ХСН ішемічного ґенезу в поєднанні з ЦД 2 типу асоціюється з прогресуючим порушенням структурно-функціонального стану серця – вірогідним (p<0,05) збільшенням значень лівого передсердя, КСР, КДР, серцевого індексу та ММЛШ, зменшенням ВТСЛШ, ФВ та ΔS, а також погіршенням показників, що відображують діастолічну функцію серця - достовірним (p<0,05) збільшення Е та Е\А та зменшення значень А, IVRT та DT у порівнянні з хворими з ХСН ішемічного ґенезу, ЦД 2 типу та без дисинхронії серця.

6**.** При коморбідності ХСН ішемічного ґенезу, цукрового діабету 2 типу і дисинхронії міокарда відбувається достовірне (р<0,05) підвищення концентрації маркерів запалення (СРБ на 80,0% (р<0,05), ФНП-α на 74,5% (р<0,05), ІЛ-1β на 97,8%, ІЛ-6 на 64,5% (р<0,05), що підтверджено наступними взаємозв'язками між ними та показниками дисинхронії міокарда: СРБ та Тs (r=0,604; р<0,001) й Ts-SD (r=0,611; р<0,001); ФНП-α і Тs (r=0,585; р<0,001) та Ts-SD (r=0,561; р<0,001); ІЛ-1β з QRS (r =0,257; р<0,05), Ts (r=0,365; р<0,001), Ts-SD (r=0,350; р<0,001) та IVMD (r=0,272; р<0,05); ІЛ-6 з Ts (r=0,744; р<0,001) й Ts-SD (r=0,744; р<0,001). Тобто активація системного запалення при ХСН посилює прояви дисинхронії міокарда. Підвищення показників маркерів запалення відбувалося при зниженні фракції викиду ЛШ, підвищенні ФК ХСН і при появі прогностично несприятливих геометричних моделей ЛШ.

7. Додаткове призначення до стандартної терапії препарату коензиму Q10 в дозі 60 мг на протязі 3 місяців пацієнтам з ХСН ішемічного ґенезу зі збереженою ФВ>40%, ЦД 2 та дисинхронією міокарда сприяло зменшенню показників запальної відповіді (р<0,05), як одного з головних чинників процесу постінфарктого ремоделювання, та позитивно впливало на структурно-функціональні показники міокарда (р<0,05), синхронність скорочення камер і сегментів міокарда (р<0,05), зниження медіан IVMD та збільшення LVFT та PPEI і, тим самим, призупиняло процес прогресування серцевої недостатності у даної категорії пацієнтів, на що вказує достовірне (р<0,05) збільшення медіани значення максимальної дистанції, яку пройшли хворі за 6 хвилинта вірогідне (р<0,05) зменшення середнього значення функціонального класу ХСН.

**Практичні рекомендації**

1. Для підвищення ефективності діагностики високої активності запальних механізмів, їх своєчасної корекції й зменшення негативної дії на процеси ремоделювання міокардата появи несприятливих геометричних моделей лівого шлуночка, рекомендовано включення в комплексне обстеження визначення рівнів маркерів запалення (СРБ, ФНП-α, ІЛ-1β та ІЛ-6) у хворих з ХСН ішемічного ґенезу та ЦД 2 типу.

2. З метою попередження прогресування зниження фракції викиду лівого шлуночка, функціонального класу ХСН та розвитку діастолічної дисфункції у пацієнтів з підвищеними рівнями показників запалення (СРБ, ФНП-α, ІЛ-1β та ІЛ-6) та при збільшенні тривалості комплексу QRS>120 мс рекомендовано визначати ехокардіографічні маркери дисинхронії міокарда (QRS, Ts, Ts-SD, APEI, PPEI, IVMD та LVFT) у пацієнтів з хронічною серцевою недостатністю ішемічного ґенезу та супутнім цукровим діабетом 2 типу.

3. Для покращення перебігу ХСН шляхом корекції порушень імунозапальної відповіді та асинхронності серцевих скорочень у хворих з ХСН ішемічного ґенезу ІІ і ІІІ ФК зі збереженою фракцією викиду (ФВ>40%) у поєднанні з ЦД 2 типу та при наявності дисинхронії серця й підвищених рівнів прозапальних цитокінів (ФНП-α, ІЛ-1β та ІЛ-6) та СРБ рекомендовано включення до стандартної терапії препарату коензиму Q 10 у добових дозах 60 мг на протязі 12 тижнів.

**Список використаних джерел**

1. Воронков, Л. Г., Амосова, К. М., Дзяк, Г. В. (2017). Рекомендації Асоціації кардіологів України з діагностики та лікування хронічної серцевої недостатності.Серцева недостатність та коморбідні стани. *Київ,*1 (1), 66.
2. Shah, A. D., Langenberg, C., Rapsomaniki, E., Denaxas, S., Pujades-Rodriguez, M., Gale, C. P., ... & Hemingway, H. (2015). Type 2 diabetes and incidence of cardiovascular diseases: a cohort study in 1· 9 million people. *The lancet Diabetes & endocrinology*, *3*(2), 105-113.
3. Miura, M., Sakata, Y., Miyata, S., Nochioka, K., Takada, T., Tadaki, S., ... & Tsuji, K. (2015). Prognostic Impact of Diabetes Mellitus in Chronic Heart Failure According to Presence of Ischemic Heart Disease–With Special Reference to Nephropathy–. *Circulation Journal*, *79*(8), 1764-1772.
4. Коваленко, В. М., & Дорогой, А. П. (2016). Серцево-судинні хвороби: медично-соціальне значення та стратегія розвитку кардіології в Україні. *Український кардіологічний журнал*, 3, 5–14.
5. Kearney, M. T. (2015). Chronic heart failure and type 2 diabetes mellitus: The last battle?. *Diabetes & vascular disease research*, *12*(4), 226-227.
6. Кравчун, П. П. (2015). Гендерні та вікові особливості ремоделювання серця у хворих з постінфарктним кардіосклерозом, цукровим діабетом 2 типу та ожирінням.*Міжнародний ендокринологічний журнал,* 2(66), 20–25.
7. Lubrano, V., & Balzan, S. (2015). Consolidated and emerging inflammatory markers in coronary artery disease. *World journal of experimental medicine*, *5*(1), 21.-32.
8. Sterliński, M., Sokal, A., Lenarczyk, R., Van Heuverswyn, F., Rinaldi, C. A., Vanderheyden, M., ... & Cornelussen, R. (2016). In heart failure patients with left bundle branch block single lead multispot left ventricular pacing does not improve acute hemodynamic response to conventional biventricular pacing. A multicenter prospective, interventional, non-randomized study. *PloS one*, *11*(4), e0154024.
9. Ebrille, E., DeSimone, C. V., Vaidya, V. R., Chahal, A. A., Nkomo, V. T., & Asirvatham, S. J. (2016). Ventricular pacing–Electromechanical consequences and valvular function. *Indian pacing and electrophysiology journal*, *16*(1), 19-30.
10. Vecera, J., Penicka, M., Eriksen, M., Russell, K., Bartunek, J., Vanderheyden, M., & Smiseth, O. A. (2016). Wasted septal work in left ventricular dyssynchrony: a novel principle to predict response to cardiac resynchronization therapy. *European Heart Journal–Cardiovascular Imaging*, *17*(6), 624-632.
11. Yancy, C. W., Jessup, M., Bozkurt, B., Butler, J., Casey, D. E., Colvin, M. M., ... & Hollenberg, S. M. (2016). 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. *Journal of Cardiac Failure*, *22*(9), 659-669.
12. Ponikowski, P., Voors, A. A., Anker, S. D., Bueno, H., Cleland, J. G., Coats, A. J., ... & Jessup, M. (2016). Authors/Task Force Members. 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) of the ESC. *Eur Heart J*, *37*(27), 2129-200.
13. Burnett, H., Earley, A., Voors, A. A., Senni, M., McMurray, J. J., Deschaseaux, C., & Cope, S. (2017). Thirty Years of Evidence on the Efficacy of Drug Treatments for Chronic Heart Failure With Reduced Ejection FractionCLINICAL PERSPECTIVE: A Network Meta-Analysis. *Circulation: Heart Failure*, *10*(1), e003529.
14. McMurray, J. J. (2015). Improving outcomes in heart failure: a personal perspective. *European heart journal*, *36*(48), 3467-3470.
15. McMurray, J. J. (2012). V, Adamopoulos S, Anker SD, Auricchio A, Böhm M, Dickstein K, et al. 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. *Eur J Heart Fail*, *14*(8), 803-869.
16. Воронков, Л. Г. (2012). Рекомендації з діагностики та лікування хронічної серцевої недостатності Асоціації кардіологів України та Української Асоціації фахівців з серцевої недостатності. *Київ,*52.
17. Yancy, C. W., Jessup, M., Bozkurt, B., Butler, J., Casey, D. E., Drazner, M. H., ... & Johnson, M. R. (2013). 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Journal of the American College of Cardiology*, *62*(16), e147-e239.
18. Yancy, C. W., Jessup, M., Bozkurt, B., Butler, J., Casey, D. E., Colvin, M. M., ... & Hollenberg, S. M. (2017). 2017 ACC/AHA/HFSA focused 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. *Journal of cardiac failure*, *23*(8), 628-651.
19. Протокол надання медичної допомоги хворим на неускладнений цукровий діабет, затверджений наказом МОЗ України № 1118 від 21.12.2012 р. http://www.moz.gov.ua/docfiles/dod1118\_2\_2012.pdf.
20. American Diabetes Association. (2014). Standards of medical care in diabetes—2014. *Diabetes care*, *37*(1), 14-80.
21. Ogurtsova, K., da Rocha Fernandes, J. D., Huang, Y., Linnenkamp, U., Guariguata, L., Cho, N. H., ... & Makaroff, L. E. (2017). IDF Diabetes Atlas: Global estimates for the prevalence of diabetes for 2015 and 2040. *Diabetes research and clinical practice*, *128*, 40-50.
22. **International Diabetes Federation.**IDF Diabetes Atlas, 8th edn.**Brussels, Belgium:International Diabetes Federation, 2017.**
23. Guariguata, L., Nolan, T., Beagley, J., Linnenkamp, U., & Jacqmain, O. (2013). IDF diabetes atlas. *Belgium: International Diabetes Federation*.
24. **International Diabetes Federation.**IDF Diabetes Atlas, 7th edn.**Brussels, Belgium:International Diabetes Federation, 2015.**
25. American Diabetes Association. (2014). Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care,* 37(1), 81–90.
26. Барна, О. М., Гержан, Н. Ю., Погойда, П. І. (2011). Сучасні рекомендації щодо профілактики серцево-судинних ускладнень у пацієнтів з цукровим діабетом. *Мистецтво лікування*, 9, 27-30.
27. Ramírez-Prado, D., Palazón-Bru, A., Folgado-de la Rosa, D. M., Carbonell-Torregrosa, M. Á., Martínez-Díaz, A. M., John, D. R. J. M. S., & Gil-Guillén, V. F. (2015). A four-year cardiovascular risk score for type 2 diabetic inpatients. *PeerJ*, *3*, e984.
28. Schlienger, J. L. (2013). Type 2 diabetes complications. *Presse medicale (Paris, France: 1983)*, *42*(5), 839-848.
29. Bonapace, S., Rossi, A., Lipari, P., Bertolini, L., Zenari, L., Lanzoni, L., ... & Bonora, E. (2015). Relationship between increased left atrial volume and microvascular complications in patients with type 2 diabetes. *Journal of Diabetes and its Complications*, *29*(6), 822-828.
30. Leon, B. M., & Maddox, T. M. (2015). Diabetes and cardiovascular disease: Epidemiology, biological mechanisms, treatment recommendations and future research. *World journal of diabetes*, *6*(13), 1246.
31. Серцева недостатність та коморбідні стани. Спеціальний випуск. Рекомендації Асоциації кардіологів України з діагностики та лікування хронічної серцевої недостатності. (2017). *Український науково-практичний журнал для лікарів з проблем ХСН,*67 .
32. Маньковский, Б. Н. (2016). Сахарный диабет 2 типа и сердечно-сосудистые осложнения: как снизить риск и не навредить пациенту?*Діабет. Ожиріння. Метаболічний синдром*, 1, 39-51.
33. Rosano, G. M., Vitale, C., & Seferovic, P. (2017). Heart Failure in Patients with Diabetes Mellitus. *Cardiac failure review*, *3*(1), 52.
34. Марданов, Б. У., Корнеева, М. Н., & Ахмедова, Э. Б. (2016). Сердечная недостаточность и сахарный диабет: отдельные вопросы этиопатогенеза, прогноза и лечения. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*, *12*(6). 743-748.
35. Riehle, C., & Abel, E. D. (2016). Insulin signaling and heart failure. *Circulation research*, *118*(7), 1151-1169.
36. Mandavia, C. H., Aroor, A. R., DeMarco, V. G., & Sowers, J. R. (2013). Molecular and metabolic mechanisms of cardiac dysfunction in diabetes. *Life sciences*, *92*(11), 601-608.
37. Князькова, И.И. (2012).Хроническая сердечная недостаточность и сахарный диабет (часть 1).*Мистецтво лікування,*6(92), 1-6.
38. Mahalakshmi, A., & Kurian, G. A. (2018). Evaluating the impact of diabetes and diabetic cardiomyopathy rat heart on the outcome of ischemia-reperfusion associated oxidative stress. *Free Radical Biology and Medicine*, *118*, 35-43.
39. Bugger, H., & Abel, E. D. (2014). Molecular mechanisms of diabetic cardiomyopathy. *Diabetologia*, *57*(4), 660-671.
40. Zarain-Herzberg, A., García-Rivas, G., & Estrada-Avilés, R. (2014). Regulation of SERCA pumps expression in diabetes. *Cell Calcium*, *56*(5), 302-310.
41. Patil, V. C., Shah, K. B., Vasani, J. D., Shetty, P., & Patil, H. V. (2011). Diastolic dysfunction in asymptomatic type 2 diabetes mellitus with normal systolic function. *Journal of cardiovascular disease research*, *2*(4), 213-222.
42. Huynh, K., Bernardo, B. C., McMullen, J. R., & Ritchie, R. H. (2014). Diabetic cardiomyopathy: mechanisms and new treatment strategies targeting antioxidant signaling pathways. *Pharmacology & therapeutics*, *142*(3), 375-415.
43. Seferović, P. M., & Paulus, W. J. (2015). Clinical diabetic cardiomyopathy: a two-faced disease with restrictive and dilated phenotypes. *European heart journal*, *36*(27), 1718-1727.
44. Manjarrez-Gutiérrez, G., Hernández-Chávez, V., Neri-Gómez, T. (2014). Anatomopathological findings during development of diabetic cardiomyopathy in rats. *Circulation,*82, 11-19.
45. Lorenzo-Almoros, A., Tunon, J., Orejas, M., Cortes, M., Egido, J., & Lorenzo, O. (2017). Diagnostic approaches for diabetic cardiomyopathy. *Cardiovascular diabetology*, *16*(1), 28.
46. From, A. M., Scott, C. G., & Chen, H. H. (2010). The development of heart failure in patients with diabetes mellitus and pre-clinical diastolic dysfunction: a population-based study. *Journal of the American College of Cardiology*, *55*(4), 300-305.
47. Dandamudi, S., Slusser, J., Mahoney, D. W., Redfield, M. M., Rodeheffer, R. J., & Chen, H. H. (2014). The prevalence of diabetic cardiomyopathy: a population-based study in Olmsted County, Minnesota. *Journal of cardiac failure*, *20*(5), 304-309.
48. Алтуніна, Н.В. (2014).Порушення діастолічної функції серця в постінфарктних хворих із цукровим діабетом 2 типу. *Ендокринологія*, 19 (3), 217-221.
49. Erkens, R., Kramer, C. M., Lückstädt, W., Panknin, C., Krause, L., Weidenbach, M., ... & Kelm, M. (2015). Left ventricular diastolic dysfunction in Nrf2 knock out mice is associated with cardiac hypertrophy, decreased expression of SERCA2a, and preserved endothelial function. *Free Radical Biology and Medicine*, *89*, 906-917.
50. Голухова, Е. З., & Мустафаева, А. З. (2013). Влияние сахарного диабета II типа на диастолическую функцию миокарда левого желудочка у больных с ишемической болезнью сердца. *Креативная кардиология*, (2), 46-52.
51. Бакалец, Н. Ф. (2012). Хроническая сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса левого желудочка (обзор литературы). *Проблемы здоровья и экологии*, 3 (33), 7-11.
52. Какорин, С. В., Аверкова, И.А., Мкртумян, А.М. (2015). Хроническая сердечная недостаточность у больных сахарным диабетом 2 типа.*Международный журнал интервенционной кардиоангиологии,* 40, 52-60.
53. Беловол, А.Н.,Князькова,И.И. (2014). Сердечно-сосудистые заболевания исахарный диабет*.Здоров'я України,* 3 (27), 28-29.
54. Ceriello, A. (2010). Hyperglycaemia and the vessel wall: the pathophysiological aspects on the atherosclerotic burden in patients with diabetes. *European Journal of Cardiovascular Prevention & Rehabilitation*, *17*(1), 15-19.
55. Jia, G., DeMarco, V. G., & Sowers, J. R. (2016). Insulin resistance and hyperinsulinaemia in diabetic cardiomyopathy. *Nature Reviews Endocrinology*, *12*(3), 144–153.
56. Jansen, F., Wang, H., Przybilla, D., Franklin, B. S., Dolf, A., Pfeifer, P., ... & Werner, N. (2016). Vascular endothelial microparticles-incorporated microRNAs are altered in patients with diabetes mellitus. *Cardiovascular diabetology*, *15*(1), 49.
57. Giacco, F., & Brownlee, M. (2010). Oxidative stress and diabetic complications. *Circulation research*, *107*(9), 1058-1070.
58. Sena, C. M., Pereira, A. M., & Seiça, R. (2013). Endothelial dysfunction—a major mediator of diabetic vascular disease. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Basis of Disease*, *1832*(12), 2216-2231.
59. Domingueti, C. P., Dusse, L. M. S. A., das Graças Carvalho, M., de Sousa, L. P., Gomes, K. B., & Fernandes, A. P. (2016). Diabetes mellitus: the linkage between oxidative stress, inflammation, hypercoagulability and vascular complications. *Journal of Diabetes and its Complications*, *30*(4), 738-745.
60. Караченцев, Ю. И.,Сенаторова, А. С.,Кравчун, Н. А. (2009). Сахарный диабет: отребенка до взрослого. *Х.: Изд-во ХНМУ,.* 260 с.
61. Мамедов, М. Н., Марданов, Б. У., & Дудинская, Е. Н. (2015). Сердечная недостаточность у больных сахарным диабетом: диагностика, лечение, профилактика. *М.: Фонд «Кардиопрогресс*, 106 с.
62. American Diabetes Association. National Heart, Lung and Blood Institute; Juvenile Diabetes Foundation International; National Institute of Diabetes and Kidney Disease; American Heart Association. (1999). Diabetes mellitus: a major risk factor for cardiovascular disease, *Circulation*, *100*, 1132-1133.
63. Lam, T., Burns, K., Dennis, M., Cheung, N. W., & Gunton, J. E. (2015). Assessment of cardiovascular risk in diabetes: Risk scores and provocative testing. *World journal of diabetes*, *6*(4), 634-641.
64. Mahmood, S. S., Levy, D., Vasan, R. S., & Wang, T. J. (2014). The Framingham Heart Study and the epidemiology of cardiovascular disease: a historical perspective. *The Lancet*, *383*(9921), 999-1008.
65. Chan, W., Duffy, S. J., White, D. A., Gao, X. M., Du, X. J., Ellims, A. H., ... & Taylor, A. J. (2012). Acute left ventricular remodeling following myocardial infarction: coupling of regional healing with remote extracellular matrix expansion. *JACC: Cardiovascular Imaging*, *5*(9), 884-893.
66. Burchfield, J. S., Xie, M., & Hill, J. A. (2013). Pathological ventricular remodeling: mechanisms: part 1 of 2. *Circulation*, *128*(4), 388-400.
67. Galli, A., & Lombardi, F. (2016). Postinfarct left ventricular remodelling: a prevailing cause of heart failure. *Cardiology Research and Practice*, *2016*.
68. Fraccarollo, D., Galuppo, P., & Bauersachs, J. (2012). Novel therapeutic approaches to post-infarction remodelling.*Cardiovascular research*,*94*(2), 293-303.
69. Беловол, А. Н., & Князькова, И. И. (2013). Клеточные, молекулярные и структурные механизмы ремоделирования левого желудочка при сердечной недостаточности.*Практическая ангиология*, 4, 53–65.
70. Azevedo, P. S., Polegato, B. F., Minicucci, M. F., Paiva, S. A., & Zornoff, L. A. (2016). Cardiac remodeling: concepts, clinical impact, pathophysiological mechanisms and pharmacologic treatment. *Arquivos brasileiros de cardiologia*, *106*(1), 62-69.
71. Калюжин, В. В., Тепляков, А. Т., Соловцов, М. А., Калюжина, Е. В., Беспалова, И. Д., & Терентьева, Н. Н. (2016). Ремоделирование левого желудочка: один или несколько сценариев?. *Бюллетень сибирской медицины*, *15*(4).
72. Frangogiannis, N. G. (2018). Cell biological mechanisms in regulation of the post-infarction inflammatory response. *Current Opinion in Physiology*, *1*, 7-13.
73. Frangogiannis, N. G. (2015). Pathophysiology of Myocardial Infarction. *Comprehensive Physiology*, *5*(4), 1841-1875.
74. Roever, L., & Palandri Chagas, A. C. (2017). Cardiac Remodeling: New Insights in Physiological and Pathological Adaptations. *Frontiers in physiology*, *8*, 751.
75. Li, L., Zhao, Q., & Kong, W. (2018). Extracellular matrix remodeling and cardiac fibrosis. *Matrix Biology*.
76. Gajarsa, J. J., & Kloner, R. A. (2011). Left ventricular remodeling in the post-infarction heart: a review of cellular, molecular mechanisms, and therapeutic modalities. *Heart failure reviews*, *16*(1), 13-21.
77. Zhang, D. Y., & Anderson, A. S. (2014). The sympathetic nervous system and heart failure. *Cardiology clinics*, *32*(1), 33-45.
78. Braunwald, E. (2013).Heart failure. JACC: Heart Failure,1(1), 1–20.
79. Mangge, H., Becker, K., Fuchs, D., & Gostner, J. M. (2014). Antioxidants, inflammation and cardiovascular disease. *World journal of cardiology*, 2*6*(6), 462-477.
80. Frangogiannis, N. G. (2014). The inflammatory response in myocardial injury, repair, and remodelling. *Nature Reviews Cardiology*, *11*(5), 255.
81. Xiong, G. L., Prybol, K., Boyle, S. H., Hall, R., Streilein, R. D., Steffens, D. C., … Jiang, W. (2015). Inflammation markers and Major Depressive Disorder in Patients with Chronic Heart Failure: Results from the Sertraline Against Depression and Heart Disease in Chronic Heart Failure (SADHART-CHF) study.*Psychosomatic Medicine,*77(7), 808–815.
82. Ueland, T., Gullestad, L., Nymo, S. H., Yndestad, A., Aukrust, P., & Askevold, E. T. (2015). Inflammatory cytokines as biomarkers in heart failure. *Clinica Chimica Acta*, *443*, 71-77.
83. Тепляков, А. Т., Гракова, Е. В., Березикова, Е. Н., Шилов, С. Н., Копьева, К. В., & Калюжин, В. В. (2016). Ранние маркеры прогрессирования сердечной недостаточности и апоптоза: роль в прогнозировании риска развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у больных, перенесших инфаркт миокарда. *Бюллетень сибирской медицины*, *15*(1).
84. Fernandes-Silva, M. M., Guimarães, G. V., Rigaud, V. O., Lofrano-Alves, M. S., Castro, R. E., de Barros Cruz, L. G., ... & Bacal, F. (2017). Inflammatory biomarkers and effect of exercise on functional capacity in patients with heart failure: Insights from a randomized clinical trial. *European journal of preventive cardiology*, *24*(8), 808-817.
85. Kim, K. H., Kim, D., Eisen, H. J. (2017). Inflammation and Heart Failure. *Heart Failure. Springer, London,* 805-825.
86. Meirelles, L. R. D., Matsuura, C., Resende, A. D. C., Salgado, Â. A., Pereira, N. R., Coscarelli, P. G., ... & Brunini, T. M. (2014). Chronic exercise leads to antiaggregant, antioxidant and anti-inflammatory effects in heart failure patients. *European journal of preventive cardiology*, *21*(10), 1225-1232.
87. Eiken, H. G., Øie, E., Damås, J. K., Yndestad, A., Bjerkeli, V., Aass, H., ... & Frøland, S. S. (2001). Myocardial gene expression of leukaemia inhibitory factor, interleukin‐6 and glycoprotein 130 in end‐stage human heart failure. *European journal of clinical investigation*, *31*(5), 389-397.
88. Dick, S. A., & Epelman, S. (2016). Chronic heart failure and inflammation: what do we really know?. *Circulation research*, *119*(1), 159-176.
89. Nishida, K., & Otsu, K. (2017). Inflammation and metabolic cardiomyopathy. *Cardiovascular research*, *113*(4), 389-398.
90. Liu, M., Chen, J., Huang, D., Ke, J., & Wu, W. (2014). A meta-analysis of proinflammatory cytokines in chronic heart failure. *Heart Asia*, *6*(1), 130-136.
91. Симбирцев, А. С. (2013). Цитокины в патогенезе инфекционных и неинфекционных заболеваний человека. *Медицинский академический журнал*, *13*(3), 18-41.
92. Chen, B., & Frangogiannis, N. G. (2017). Immune cells in repair of the infarcted myocardium. *Microcirculation*, *24*(1).
93. Belenkova, Y., Karetnikova, V., Diachenko, A., Gruzdeva, O., Blagoveshchenskaya, O., Molodtsova, T., ... & Barbarash, O. (2015). Association of inflammatory markers and poor outcome in diabetic patients presenting with ST segment elevation myocardial infarction. *Journal of inflammation research*, *8*, 107-116.
94. Frangogiannis, N. G. (2014). The immune system and the remodeling infarcted heart: cell biological insights and therapeutic opportunities. *Journal of cardiovascular pharmacology*, *63*(3), 185-195.
95. Prabhu, S. D., & Frangogiannis, N. G. (2016). The biological basis for cardiac repair after myocardial infarction: from inflammation to fibrosis. *Circulation research*, *119*(1), 91-112.
96. Hofmann, U., & Frantz, S. (2015). Role of lymphocytes in myocardial injury, healing, and remodeling after myocardial infarction. *Circulation research*, *116*(2), 354-367.
97. Putko, B. N., Wang, Z., Lo, J., Anderson, T., Becher, H., Dyck, J. R., ... & Alberta HEART Investigators. (2014). Circulating levels of tumor necrosis factor-alpha receptor 2 are increased in heart failure with preserved ejection fraction relative to heart failure with reduced ejection fraction: evidence for a divergence in pathophysiology. *PloS one*, *9*(6), e99495.
98. Bozkurt, B., Mann, D. L., & Deswal, A. (2010). Biomarkers of inflammation in heart failure. *Heart failure reviews*, *15*(4), 331-341.
99. Rohm, I., Kretzschmar, D., Pistulli, R., Franz, M., Schulze, P. C., Stumpf, C., & Yilmaz, A. (2016). Impact of ivabradine on inflammatory markers in chronic heart failure. *Journal of immunology research*, *2016*.
100. Егорова, Е. Н., Мазур, В. В., Калинкин, М. Н., & Мазур, Е. С. (2017). Роль эндотоксина и системного воспаления в патогенезе хронической сердечной недостаточности. *Российский кардиологический журнал*, (3), 25-27.
101. Verbrugge, F. H., Dupont, M., Steels, P., Grieten, L., Malbrain, M., Tang, W. W., & Mullens, W. (2013). Abdominal contributions to cardiorenal dysfunction in congestive heart failure. *Journal of the American College of Cardiology*, *62*(6), 485-495.
102. Oikonomou E., Tousoulis D., Siasos G., Zaromitidou M., Papavassiliou A. G., Stefanadis C. The role of inflammation in heart failure: new therapeutic approaches. Hellenic Journal of Cardiology. 2011, 52(1), 30–40.
103. Mann, D. L. (2015). Innate immunity and the failing heart: the cytokine hypothesis revisited. *Circulation research*, *116*(7), 1254-1268.
104. Ter Maaten, J. M., Damman, K., Verhaar, M. C., Paulus, W. J., Duncker, D. J., Cheng, C., ... & Voors, A. A. (2016). Connecting heart failure with preserved ejection fraction and renal dysfunction: the role of endothelial dysfunction and inflammation. *European journal of heart failure*, *18*(6), 588-598.
105. Hartupee, J., & Mann, D. L. (2016). Role of inflammatory cells in fibroblast activation. *Journal of molecular and cellular cardiology*, *93*, 143-148.
106. Maya, L., & Villarreal, F. J. (2010). Diagnostic approaches for diabetic cardiomyopathy and myocardial fibrosis. *Journal of molecular and cellular cardiology*, *48*(3), 524- 529.
107. Эфендиев, А. М. О., & Мамедова, Ф. И. К. (2014). Биохимические основы апоптоза при сердечной недостаточности. *Universum: медицина и фармакология*, 12 (13).
108. Briasoulis, A., Androulakis, E., Christophides, T., & Tousoulis, D. (2016). The role of inflammation and cell death in the pathogenesis, progression and treatment of heart failure. *Heart failure reviews*, *21*(2), 169-176.
109. Kinugawa, T, Kato, M, Yamamoto, K. (2012). Proinflammatory cytokine activation is linked to apoptotic mediator, soluble Fas level in patients with chronic heart failure. *Int Heart J,*53, 182–186.
110. Pappachan, J. M., Varughese, G. I., Sriraman, R., & Arunagirinathan, G. (2013). Diabetic cardiomyopathy: Pathophysiology, diagnostic evaluation and management. *World journal of diabetes*, *4*(5), 177.
111. Esser, N., Paquot, N., & Scheen, A. J. (2015). Inflammatory markers and cardiometabolic diseases. *Acta Clinica Belgica*, *70*(3), 193-199.
112. Huby, A. C., Turdi, S., James, J., Towbin, J. A., & Purevjav, E. (2016). FasL expression in cardiomyocytes activates the ERK1/2 pathway, leading to dilated cardiomyopathy and advanced heart failure. *Clinical Science*, *130*(4), 289-299.
113. Hulot, J. S., Salem, J. E., Redheuil, A., Collet, J. P., Varnous, S., Jourdain, P., ... & Isnard, R. (2017). Effect of intracoronary administration of Aav1/serca2a on ventricular remodelling in patients with advanced systolic heart failure: results from the Agent‐hf randomized phase 2 trial. *European journal of heart failure*, *19*(11), 1534-1541.
114. Zhang, C., Zhou, G., Chen, Y., Liu, S., Chen, F., Xie, L., ... & Ma, L. (2018). Human umbilical cord mesenchymal stem cells alleviate interstitial fibrosis and cardiac dysfunction in a dilated cardiomyopathy rat model by inhibiting TNF‑α and TGF‑β1/ERK1/2 signaling pathways. *Molecular medicine reports*, *17*(1), 71-78.
115. Ribeiro-Samora, G.A., Rabelo, L.A., Ferreira, A.C.C., Favero, M., Guedes, G.S., Pereira, L.S.M., … Britto, R.R. (2017). Inflammation and oxidative stress in heart failure: effects of exercise intensity and duration. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research,* 50(9), e6393.
116. Sties, S. W., Andreato, L. V., de Carvalho, T., Gonzáles, A. I., Angarten, V. G., Ulbrich, A. Z., ... & Andrade, A. (2018). Influence of exercise on oxidative stress in patients with heart failure. *Heart failure reviews*, 1-11.
117. Tsutsui, H., Kinugawa, S., & Matsushima, S. (2011). Oxidative stress and heart failure. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*, *301*(6), 2181-2190.
118. Voigt, A., Rahnefeld, A., Kloetzel, P. M. P., & Krüger, E. (2013). Cytokine-induced oxidative stress in cardiac inflammation and heart failure—how the ubiquitin proteasome system targets this vicious cycle. *Frontiers in physiology*, *4*, 42.
119. Kleinbongard, P., Heusch, G., & Schulz, R. (2010). TNFα in atherosclerosis, myocardial ischemia/reperfusion and heart failure. *Pharmacology & therapeutics*, *127*(3), 295-314.
120. Kao, Y. H., Chen, Y. C., Cheng, C. C., Lee, T. I., Chen, Y. J., & Chen, S. A. (2010). Tumor necrosis factor-α decreases sarcoplasmic reticulum Ca2+-ATPase expressions via the promoter methylation in cardiomyocytes. *Critical care medicine*, *38*(1), 217-222.
121. Tsai, C. T., Wu, C. K., Lee, J. K., Chang, S. N., Kuo, Y. M., Wang, Y. C., ... & Lin, J. L. (2015). TNF-α down-regulates sarcoplasmic reticulum Ca2+ ATPase expression and leads to left ventricular diastolic dysfunction through binding of NF-κB to promoter response element. *Cardiovascular research*, *105*(3), 318-329.
122. Калюжин, В. В., Тепляков, А. Т., Соловцов, М. А., Калюжина, Е. В., Беспалова, И. Д., & Терентьева, Н. Н. (2016). Ремоделирование левого желудочка: один или несколько сценариев?*Бюллетень сибирской медицины*, *15*(4).
123. Gullestad, L., Ueland, T., Vinge, L. E., Finsen, A., Yndestad, A., & Aukrust, P. (2012). Inflammatory cytokines in heart failure: mediators and markers. *Cardiology*, *122*(1), 23-35.
124. Borthwick, L. A., Wynn, T. A., & Fisher, A. J. (2013). Cytokine mediated tissue fibrosis. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Basis of Disease*, *1832*(7), 1049-1060.
125. Zgheib, C., Xu, J., & Liechty, K. W. (2014). Targeting inflammatory cytokines and extracellular matrix composition to promote wound regeneration. *Advances in wound care*, *3*(4), 344-355.
126. Medeiros, N. I., Fares, R. C., Franco, E. P., Sousa, G. R., Mattos, R. T., Chaves, A. T., ... & Gomes, J. A. (2017). Differential expression of matrix metalloproteinases 2, 9 and cytokines by neutrophils and monocytes in the clinical forms of chagas disease. *PLoS neglected tropical diseases*, *11*(1), e0005284.
127. Kong, P., Christia, P., & Frangogiannis, N. G. (2014). The pathogenesis of cardiac fibrosis. *Cellular and molecular life sciences*, *71*(4), 549-574.
128. Fan, D., Takawale, A., Lee, J., & Kassiri, Z. (2012). Cardiac fibroblasts, fibrosis and extracellular matrix remodeling in heart disease. *Fibrogenesis & tissue repair*, *5*(1), 15.
129. Bozkurt, B., Kribbs, S. B., Clubb, F. J., Michael, L. H., Didenko, V. V., Hornsby, P. J., ... & Mann, D. L. (1998). Pathophysiologically relevant concentrations of tumor necrosis factor-α promote progressive left ventricular dysfunction and remodeling in rats. *Circulation*, *97*(14), 1382-1391.
130. Passino, C., Barison, A., Vergaro, G., Gabutti, A., Borrelli, C., Emdin, M., & Clerico, A. (2015). Markers of fibrosis, inflammation, and remodeling pathways in heart failure. *Clinica Chimica Acta*, *443*, 29-38.
131. Liu, T., Song, D., Dong, J., Zhu, P., Liu, J., Liu, W., ... & Ling, S. (2017). Current Understanding of the Pathophysiology of Myocardial Fibrosis and Its Quantitative Assessment in Heart Failure. *Frontiers in physiology*, *8*, 238.
132. Li, L., Zhao, Q., & Kong, W. (2018). Extracellular matrix remodeling and cardiac fibrosis. *Matrix Biology*.
133. Cialdella, P., Pedicino, D., Gustapane, M., Santangeli, P., Narducci, M. L., Pelargonio, G., ... & Bellocci, F. (2013). Inflammatory markers in heart failure: hype or hope?. *Journal of Cardiovascular Medicine*, *14*(5), 342-350.
134. Осипова, О. А., Нагибина, А. И., Власенко, М. А., & Годлевская, О. М. (2014). Анализ иммуновоспалительных механизмов в развитии и прогрессировании хронической сердечной недостаточности. *Системный анализ и управление в биомедицинских системах*, *13*(1), 21-25.
135. Chen, Z. W., Qian, J. Y., Ma, J. Y., Chang, S. F., Yun, H., Jin, H., ... & Ge, J. B. (2014). TNF‐α‐induced cardiomyocyte apoptosis contributes to cardiac dysfunction after coronary microembolization in mini‐pigs. *Journal of cellular and molecular medicine*, *18*(10), 1953-1963.
136. Токмачев, Р. Е., Будневский, А. В., & Кравченко, А. Я. (2016). Роль воспаления в патогенезе хронической сердечной недостаточности. *Терапевтический архив*, *88*(9), 106-110.
137. Токмачев, Р. Е. (2015). Участие цитокинов в развитии сердечной недостаточности. *Молодой ученый*, (3), 296-298.
138. Bouras, G., Giannopoulos, G., Hatzis, G., Alexopoulos, D., Leventopoulos, G., & Deftereos, S. (2014). Inflammation and chronic heart failure: from biomarkers to novel anti-inflammatory therapeutic strategies. *Medicinal chemistry*, *10*(7), 682-699.
139. Василец, Л. М., Туев, А. В., Аршин, Е. В., Агафонов, А. В., Ратанова, Е. А., Кривая, А. А., ... & Григориади, Н. Е. (2012). Желудочковые нарушения ритма при артериальной гипертензии: роль биомаркеров воспаления в развитии аритмий. *Вестник Российской академии медицинских наук*, *67*(10).
140. Dzeshka, M. S., Lip, G. Y., Snezhitskiy, V., & Shantsila, E. (2015). Cardiac fibrosis in patients with atrial fibrillation: mechanisms and clinical implications. *Journal of the American College of Cardiology*, *66*(8), 943-959.
141. Hu, Y. F., Chen, Y. J., Lin, Y. J., & Chen, S. A. (2015). Inflammation and the pathogenesis of atrial fibrillation. *Nature Reviews Cardiology*, *12*(4), 230.
142. Lewek, J., Kaczmarek, K., Cygankiewicz, I., Wranicz, J. K., &Ptaszynski, P. (2014). Inflammation and arrhythmias: potential mechanisms and clinical implications. *Expert review of cardiovascular therapy*, *12*(9), 1077-1085.
143. Takahashi, T., Anzai, T., Kaneko, H., Mano, Y., Anzai, A., Nagai, T., ... & Ogawa, S. (2010). Increased C-reactive protein expression exacerbates left ventricular dysfunction and remodeling after myocardial infarction. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*, *299*(6), H1795-H1804.
144. Mano, Y., Anzai, T., Kaneko, H., Nagatomo, Y., Nagai, T., Anzai, A., ... & Fukuda, K. (2011). Overexpression of human C-reactive protein exacerbates left ventricular remodeling in diabetic cardiomyopathy. *Circulation Journal*, *75*(7), 1717-1727.
145. Wojciechowska, C., Romuk, E., Tomasik, A., Skrzep-Poloczek, B., Nowalany-Kozielska, E., Birkner, E., & Jacheć, W. (2014). Oxidative stress markers and C-reactive protein are related to severity of heart failure in patients with dilated cardiomyopathy. *Mediators of Inflammation*, *2014*, 10.
146. Montecucco, F., Liberale, L., Bonaventura, A., Vecchiè, A., Dallegri, F., & Carbone, F. (2017). The role of inflammation in cardiovascular outcome. *Current atherosclerosis reports*, *19*(3), 11.
147. Hartupee, J., & Mann, D. L. (2017). Neurohormonal activation in heart failure with reduced ejection fraction. *Nature Reviews Cardiology*, *14*(1), 30.
148. Doehner, W., von Haehling, S., Anker, S. D., & Lainscak, M. (2009). Neurohormonal activation and inflammation in chronic cardiopulmonary disease: a brief systematic review. *Wiener Klinische Wochenschrift*, *121*(9-10), 293.
149. Chen, O., Patel, J., Mohamed, E., Greene, M., & Moskovits, N. (2014). The immunoregulatory role of cytokines in congestive heart failure. *Interdiscip J Microinflammation*, *1*(111), 2.
150. Tamariz, L., & Hare, J. M. (2010). Inflammatory cytokines in heart failure: roles in aetiology and utility as biomarkers, 31(7) 768-770.
151. Nikolic, V. N., Jevtovic-Stoimenov, T., Stokanovic, D., Milovanovic, M., Velickovic-Radovanovic, R., Pesic, S., ... & Marinkovic, D. (2013). An inverse correlation between TNF alpha serum levels and heart rate variability in patients with heart failure. *Journal of cardiology*, *62*(1), 37-43.
152. Ziaeian, B., & Fonarow, G. C. (2016). Epidemiology and aetiology of heart failure. *Nature Reviews Cardiology*, *13*(6), 368–378.
153. van Hout, G. P., Arslan, F., Pasterkamp, G., & Hoefer, I. E. (2016). Targeting danger-associated molecular patterns after myocardial infarction. *Expert opinion on therapeutic targets*, *20*(2), 223-239.
154. Huang, M., Yang, D., Xiang, M., & Wang, J. (2015). Role of interleukin-6 in regulation of immune responses to remodeling after myocardial infarction. *Heart failure reviews*, *20*(1), 25-38.
155. Бідзіля, П.П. (2017). Вміст цитокінів при хронічній серцевій недостатності на тлі надлишкової маси тіла та ожирінням. *Мир медицины и биологии*, *13*(2), 60.
156. Blüher, M. (2016). Adipose tissue inflammation: a cause or consequence of obesity-related insulin resistance?. *Clinical Science*, *130*(18), 1603-1614.
157. Токмачев, Р. Е., Кравченко, А. Я., Будневский, А. В., Токмачев, Е. В., & Трибунцева, Л. В. (2015). Активация провоспалительных цитокинов у больных хронической сердечной недостаточностью в сочетании с метаболическим синдромом. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*, *14*(S2), 116-117.
158. Tatsch, E., De Carvalho, J. A., Hausen, B. S., Bollick, Y. S., Torbitz, V. D., Duarte, T., ... & Premaor, M. O. (2015). Oxidative DNA damage is associated with inflammatory response, insulin resistance and microvascular complications in type 2 diabetes. *Mutation Research/Fundamental and Molecular Mechanisms of Mutagenesis*, *782*, 17-22.
159. Godo, S., & Shimokawa, H. (2017). Endothelial functions. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*, *37*(9), e108-e114.
160. Гавриленко, Т. І., Воронков, Л. Г., Якушко, Л. В., Рижкова, Н. О., & Ільницька, М. Р. (2015). Особливості проявлення імунопатологічних реакцій у хворих з хронічною серцевою недостатністю на етапі інсулінорезистентності. *Імунологія та алергологія: наука і практика*, (1), 35-42.
161. Pedersen, B.K. (2017). Antiinflammatory effects of exercise: role in diabetes and cardiovascular disease. *European journal of clinical investigation*, 47(8), 600-611.
162. Hansen, C. S., Vistisen, D., Jørgensen, M. E., Witte, D. R., Brunner, E. J., Tabák, A. G., ... & Herder, C. (2017). Adiponectin, biomarkers of inflammation and changes in cardiac autonomic function: Whitehall II study. *Cardiovascular diabetology*, *16*(1), 153.
163. Zhong, J., Gong, Q., & Mima, A. (2017). Inflammatory Regulation in Diabetes and Metabolic Dysfunction. *Journal of diabetes research*, *2017*.
164. Malenica, M., Šilar, M., Dujić, T., Bego, T., Semiz, S., Škrbo, S., ... & Čaušević, A. (2017). Importance of inflammatory markers and IL-6 for diagnosis and follow up of patients with type 2 diabetes mellitus. *Medicinski Glasnik*, *14*(2).
165. Rattarasarn, C. (2018). Dysregulated lipid storage and its relationship with insulin resistance and cardiovascular risk factors in non-obese Asian patients with type 2 diabetes. *Adipocyte*.
166. Bosevski, M., Stojanovska, L., & Apostolopoulos, V. (2015). Inflammatory biomarkers: impact for diabetes and diabetic vascular disease. *Acta biochimica et biophysica Sinica*, *47*(12), 1029-1031.
167. Shi, C., Men, L., Yu, C., Yao, J., Bai, R., Yang, Y., ... & Xing, Q. (2017). Atherosclerosis associated with dynamic inflammation changes after multifactorial intervention in short-duration type 2 diabetes: A randomized, controlled, 10-year follow-up trial. *Journal of diabetes and its complications*, *31*(8), 1286-1292.
168. Dorcely, B., Katz, K., Jagannathan, R., Chiang, S. S., Oluwadare, B., Goldberg, I. J., & Bergman, M. (2017). Novel biomarkers for prediabetes, diabetes, and associated complications. *Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity: Targets and Therapy*, *10*, 345-361.
169. Grossmann, V., Schmitt, V. H., Zeller, T., Panova-Noeva, M., Schulz, A., Laubert-Reh, D., ... & Wiltink, J. (2015). Profile of the immune and inflammatory response in individuals with prediabetes and type 2 diabetes. *Diabetes Care*, *38*(7), 1356-1364.
170. Swaroop, J. J., Rajarajeswari, D., & Naidu, J. N. (2012). Association of TNF-α with insulin resistance in type 2 diabetes mellitus. *The Indian journal of medical research*, *135*(1), 127.
171. Akash, H., Sajid, M., Rehman, K., & Liaqat, A. (2018). Tumor necrosis factor‐alpha: Role in development of insulin resistance and pathogenesis of type 2 diabetes mellitus. *Journal of cellular biochemistry*.
172. Gomes, C. P., Torloni, M. R., Gueuvoghlanian‐Silva, B. Y., Alexandre, S. M., Mattar, R., & Daher, S. (2013). Cytokine levels in gestational diabetes mellitus: a systematic review of the literature. *American Journal of Reproductive Immunology*, *69*(6), 545-557.
173. Azzam, Z. S., Kinaneh, S., Bahouth, F., Ismael-Badarneh, R., Khoury, E., & Abassi, Z. (2017). Involvement of cytokines in the pathogenesis of salt and water imbalance in congestive heart failure. *Frontiers in immunology*, *8*, 716.
174. Chakraborti, C. K. (2015). Role of adiponectin and some other factors linking type 2 diabetes mellitus and obesity. *World journal of diabetes*, *6*(15), 1296.
175. Herder, C., Dalmas, E., Böni-Schnetzler, M., & Donath, M. Y. (2015). The IL-1 pathway in type 2 diabetes and cardiovascular complications. *Trends in Endocrinology & Metabolism*, *26*(10), 551-563.
176. Herder, C., Færch, K., Carstensen-Kirberg, M., Lowe, G. D., Haapakoski, R., Witte, D. R., ... & Vistisen, D. (2016). Biomarkers of subclinical inflammation and increases in glycaemia, insulin resistance and beta-cell function in non-diabetic individuals: the Whitehall II study. *European journal of endocrinology*, *175*(5), 367-377.
177. Herder, C., de las Heras Gala, T., Carstensen-Kirberg, M., Huth, C., Zierer, A., Wahl, S., ... & Bongaerts, B. W. (2017). Circulating levels of interleukin 1-receptor antagonist and risk of cardiovascular disease: meta-analysis of six population-based cohorts. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*, 37(6), 1222-1227.
178. Pfeiler, S., Winkels, H., Kelm, M., & Gerdes, N. (2017). IL-1 family cytokines in cardiovascular disease. *Cytokine*.
179. Qiao, Y. C., Chen, Y. L., Pan, Y. H., Tian, F., Xu, Y., Zhang, X. X., & Zhao, H. L. (2017). The change of serum tumor necrosis factor alpha in patients with type 1 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *PloS one*, *12*(4), e0176157.
180. Qu, D., Liu, J., Lau, C. W., & Huang, Y. (2014). IL-6 in diabetes and cardiovascular complications. *British journal of pharmacology*, *171*(15), 3595-3603.
181. Wegner, M., Araszkiewicz, A., Piorunska-Stolzmann, M., Wierusz-Wysocka, B., &Zozulinska-Ziolkiewicz, D. (2013). Association between IL-6 concentration and diabetes-related variables in DM1 patients with and without microvascular complications. *Inflammation*, *36*(3), 723-728.
182. Rehman, K., Akash, M. S. H., Liaqat, A., Kamal, S., Qadir, M. I., & Rasul, A. (2017). Role of Interleukin-6 in Development of Insulin Resistance and Type 2 Diabetes Mellitus. *Critical reviews in eukaryotic gene expression*, *27*(3), 229.
183. Darko, S. N., Yar, D. D., Owusu-Dabo, E., Awuah, A. A. A., Dapaah, W., Addofoh, N., ... & Adomako-Boateng, F. (2015). Variations in levels of IL-6 and TNF-α in type 2 diabetes mellitus between rural and urban Ashanti Region of Ghana. *BMC endocrine disorders*, *15*(1), 50.
184. Westman, P. C., Lipinski, M. J., Luger, D., Waksman, R., Bonow, R. O., Wu, E., & Epstein, S. E. (2016). Inflammation as a driver of adverse left ventricular remodeling after acute myocardial infarction. *Journal of the American College of Cardiology*, *67*(17), 2050-2060.
185. Thackeray, J. T., Hupe, H. C., Wang, Y., Bankstahl, J. P., Berding, G., Ross, T. L., ... & Bengel, F. M. (2018). Myocardial Inflammation Predicts Remodeling and Neuroinflammation After Myocardial Infarction. *Journal of the American College of Cardiology*, *71*(3), 263-275.
186. Braunwald, E. (2015). The war against heart failure: the Lancet lecture. *The Lancet*, *385*(9970), 812-824.
187. Zima, A. V., Bovo, E., Mazurek, S. R., Rochira, J. A., Li, W., & Terentyev, D. (2014). Ca handling during excitation–contraction coupling in heart failure. *Pflügers Archiv-European Journal of Physiology*, *466*(6), 1129-1137.
188. Minicucci, M. F., Azevedo, P. S., Polegato, B. F., Paiva, S. A., & Zornoff, L. A. (2011). Heart failure after myocardial infarction: clinical implications and treatment. *Clinical cardiology*, *34*(7), 410-414.
189. Gajarsa, J. J., & Kloner, R. A. (2011). Left ventricular remodeling in the post-infarction heart: a review of cellular, molecular mechanisms, and therapeutic modalities. *Heart failure reviews*, *16*(1), 13-21.
190. Vilahur, G., Juan-Babot, O., Peña, E., Oñate, B., Casaní, L., & Badimon, L. (2011). Molecular and cellular mechanisms involved in cardiac remodeling after acute myocardial infarction. *Journal of molecular and cellular cardiology*, *50*(3), 522-533.
191. Goldsmith, E. C., Bradshaw, A. D., & Spinale, F. G. (2012). Cellular mechanisms of tissue fibrosis. 2. Contributory pathways leading to myocardial fibrosis: moving beyond collagen expression. *American Journal of Physiology-Cell Physiology*, *304*(5), 393-402.
192. Dhalla, N. S., Rangi, S., Babick, A. P., Zieroth, S., & Elimban, V. (2012). Cardiac remodeling and subcellular defects in heart failure due to myocardial infarction and aging. *Heart failure reviews*, *17*(4-5), 671-681.
193. Cutler, M. J., Jeyaraj, D., & Rosenbaum, D. S. (2011). Cardiac electrical remodeling in health and disease. *Trends in pharmacological sciences*, *32*(3), 174-180.
194. Tse, G., Wong, S. T., Tse, V., Lee, Y. T., Lin, H. Y., & Yeo, J. M. (2016). Cardiac dynamics: alternans and arrhythmogenesis. *Journal of arrhythmia*, *32*(5), 411-417.
195. Трукшина, М. А., & Ситникова, М. Ю. (2015). Взаимосвязь диссинхронии миокарда с этиологией сердечной недостаточности и продолжительностью комплекса QRS у пациентов с клинически выраженной ХСН. *Российский кардиологический журнал*, (2), 6-11.
196. Kass, D. A. (2008). An epidemic of dyssynchrony: but what does it mean?. *Journal of the American College of Cardiology*, *51*(1), 12-17.
197. Ellenbogen, K. A., Wood, M. A., & Klein, H. U. (2005). Why should we care about CARE-HF?. *Journal of the American College of Cardiology*, *46*(12), 2199-2203.
198. Tayal, B., Gorcsan, J., Bax, J. J., Risum, N., Olsen, N. T., Singh, J. P., ... & Krum, H. (2018). Cardiac Resynchronization Therapy in Patients With Heart Failure and Narrow QRS Complexes. *Journal of the American College of Cardiology*, *71*(12), 1325-1333.
199. Бокерия, Л. А., Бокерия, О. Л., Базарсадаева, Т. С., Волковская, И. В., Тетвадзе, И. В., Кислицина, О. Н., ... & Киртбая, Л. Н. (2012). Методика и оценка эффективности применения различных режимов эхокардиографии в рамках диссинхронии до и после имплантации ресинхронизирующих устройств. *Анналы аритмологии*, *9*(1), 37-44.
200. Cheng, A., Helm, R. H., & Abraham, T. P. (2009). Pathophysiological mechanisms underlying ventricular dyssynchrony. *Europace*, *11*(5), 10-14.
201. Khidir, M. J., Delgado, V., Marsan, N. A., & Bax, J. J. (2016). Mechanical dyssynchrony in patients with heart failure and reduced ejection fraction: how to measure? *Current opinion in cardiology*, *31*(5), 523-530.
202. Kirk, J.A., Kass, D.A. (2013) Electromechanical dyssynchrony and resynchronization of the failing heart. *Circulation research,* 113(6), 765-776.
203. Волков, Д. С, Крахмалова, О. О., Власенко, М. А., Лопін, Д. О. (2010). Дисинхронія серця та патогенетичне значения у хворих з хронічною серцевою недостатністю. *Український терапевтичний журнал,* 3, 65-70.
204. Shiina, Y., Inai, K., Takahashi, T., Taniguchi, K., Watanabe, E., Fukushima, K., ... & Nagao, M. (2018). Inter-and intra-ventricular dyssynchrony in the systemic right ventricle is a surrogate marker of major cardiac events in mildly symptomatic patients. *Heart and vessels*, 1-8.
205. Nagao, M., Yamasaki, Y., Yonezawa, M., Matsuo, Y., Kamitani, T., Yamamura, K., ... & Honda, H. (2015). Interventricular dyssynchrony using tagging magnetic resonance imaging predicts right ventricular dysfunction in adult congenital heart disease. *Congenital heart disease*, *10*(3), 271-280.
206. Daya, H. A., Malhotra, S., & Soman, P. (2016). Radionuclide assessment of left ventricular dyssynchrony. *Cardiology clinics*, *34*(1), 101-118.
207. Khan, S. G., Klettas, D., Kapetanakis, S., & Monaghan, M. J. (2016). Clinical utility of speckle-tracking echocardiography in cardiac resynchronisation therapy. *Echo research and practice*, *3*(1), 1-11.
208. Qiao, Q., Xu, W., Li, X. H., Lan, R. F., Di, W. C., Yu, H. S., & Ji, W. Q. (2016). Cardiac resynchronization therapy guided by tissue Doppler. *Biomedical Research*, *27*(1).
209. Bonadei, I., Vizzardi, E., D'Aloia, A., Quinzani, F., Magatelli, M., Salghetti, F., ... & Metra, M. (2013). Role of echocardiography on the diagnosis is ventricular dyssynchrony in patients selected for cardiac resynchronization.*Recenti Prog Med,* 104 (2), 76-79.
210. Rastgou, F., Shojaeifard, M., Amin, A., Ghaedian, T., Firoozabadi, H., Malek, H., ... & Barati, H. (2014). Assessment of left ventricular mechanical dyssynchrony by phase analysis of gated-SPECT myocardial perfusion imaging and tissue Doppler imaging: Comparison between QGS and ECTb software packages. *Journal of Nuclear Cardiology*, *21*(6), 1062-1071.
211. Kittnar, O., Riedlbauchová, L., Tomis, J., LoŽek, M., Valeriánová, A., Hrachovina, M., ... & Lhotská, L. (2017). Electrocardiographic outcome of resynchronization therapy. *Physiological research*, 66(4), 523-S528.
212. Wiegerinck, R. F., Schreurs, R., & Prinzen, F. W. (2016). Pathophysiology of dyssynchrony: of squirrels and broken bones. *Netherlands heart journal: monthly journal of the Netherlands Society of Cardiology and the Netherlands Heart Foundation*, 24(1), 4-10.
213. Li, H., Lichter, J. G., Seidel, T., Tomaselli, G. F., Bridge, J. H., & Sachse, F. B. (2015). Cardiac Resynchronization Therapy Reduces Subcellular Heterogeneity of Ryanodine Receptors, T-Tubules, and Ca2+ Sparks Produced by Dyssynchronous Heart FailureCLINICAL PERSPECTIVE. *Circulation: Heart Failure*, *8*(6), 1105-1114.
214. Vanderheyden, M., Mullens, W., Delrue, L., Goethals, M., Verstreken, S., Wijns, W., ... & Bartunek, J. (2008). Endomyocardial upregulation of β1 adrenoreceptor gene expression and myocardial contractile reserve following cardiac resynchronization therapy. *Journal of cardiac failure*, *14*(2), 172-178.
215. Chakir, K., Daya, S. K., Aiba, T., Tunin, R. S., Dimaano, V. L., Abraham, T. P., ... & Xiao, R. P. (2009). Mechanisms of enhanced β-adrenergic reserve from cardiac resynchronization therapy. *Circulation*, *119*(9), 1231-1240.
216. Киютина, М. В., Гордеев, И. Г., Самойленко, И. В., & Самойленко, В. И. (2017). Сердечная ресинхронизирующая терапия: некоторые аспекты патофизиологии диссинхронии и изменений гемодинамики. *Российский кардиологический журнал*, (2), 79-84.
217. Barth, A. S., Aiba, T., Halperin, V., DiSilvestre, D., Chakir, K., Colantuoni, C., ... & Kass, D. A. (2009). Cardiac Resynchronization Therapy Corrects Dyssynchrony-induced Regional Gene Expression Changes on a Genomic Level. *Circulation. Cardiovascular genetics*, *2*(4), 371.
218. Kirk, J. A., & Kass, D. A. (2017). Cellular and molecular aspects of dyssynchrony and resynchronization. *Heart failure clinics*, *13*(1), 29-41.
219. Tse, G., Lai, E. T. H., Tse, V., & Yeo, J. M. (2016). Molecular and electrophysiological mechanisms underlying cardiac arrhythmogenesis in diabetes mellitus. *Journal of diabetes research*, *2016*.
220. Osmancik, P., Herman, D., Stros, P., Linkova, H., Vondrak, K., & Paskova, E. (2013). Changes and prognostic impact of apoptotic and inflammatory cytokines in patients treated with cardiac resynchronization therapy. *Cardiology*, *124*(3), 190-198.
221. Lappegård, K. T., Bjørnstad, H., Mollnes, T. E., & Hovland, A. (2015). Effect of cardiac resynchronization therapy on inflammation in congestive heart failure: a review. *Scandinavian journal of immunology*, *82*(3), 191-198.
222. Marfella, R., Esposito, K., Siniscalchi, M., Cacciapuoti, F., Giugliano, F., Labriola, D., ... & Giugliano, D. (2014). Effect of weight loss on cardiac synchronization and proinflammatory cytokines in premenopausal obese women. *Diabetes care*, *27*(1), 47-52.
223. Michelucci, A., Ricciardi, G., Sofi, F., Gori, A. M., Pirolo, F., Pieragnoli, P., ... & Padeletti, L. (2017). Relation of inflammatory status to major adverse cardiac events and reverse remodeling in patients undergoing cardiac resynchronization therapy. *Journal of cardiac failure*, *13*(3), 207-210.
224. Rordorf, R., Savastano, S., Sanzo, A., Spazzolini, C., De Amici, M., Camporotondo, R., ... & Taravelli, E. (2014). Tumor necrosis factor-α predicts response to cardiac resynchronization therapy in patients with chronic heart failure. *Circulation Journal*, *78*(9), 2232-2239.
225. Zizek, D., Cvijic, M., Antolic, B., & Zupan, I. Relationship Between Inflammatory Cytokines And Electrical Remodelling In Cardiac Resynchronization Therapy.Conference: Venice Arrhythmias 2013, At Venice, Italy, Volume: Journal of Atrial Fibrillation, Special Issue. Conference Paper.
226. Nishimura, R. A., Otto, C. M., Bonow, R. O., Carabello, B. A., Erwin, J. P., Guyton, R. A., ... & Sundt, T. M. (2014). 2014 AHA/ACC guideline for the management of patients with valvular heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*, *148*(1), 1-132.
227. Tayal, B., Gorcsan, J., Bax, J. J., Risum, N., Olsen, N. T., Singh, J. P., ... & Krum, H. (2018). Cardiac Resynchronization Therapy in Patients With Heart Failure and Narrow QRS Complexes. *Journal of the American College of Cardiology*, *71*(12), 1325-1333.
228. Donal, E., Hernandez, A., Hubert, A., Galli, E., & Bernard, A. (2017). Imaging in the field of cardiac resynchronization therapy: a real additive value?[*Acta Cardiologica,*](https://www.tandfonline.com/toc/tacd20/current) 72(3), 237-239.
229. Мареев, Ю. В. (2011). Место ресинхронизирующей терапии в лечении пациентов с хронической сердечной недостаточностью. *Сердечная недостаточность,* 12 (5). 297–301.
230. Осипова, О. А. (2011). Дисинхрония сердца при хронической сердечной недостаточности и хирургические методы ее лечения. *Научные ведомости Бел ГУ. Серия: Медицина. Фармация.* 22, 146-153.
231. Ruschitzka, F., Abraham, W. T., Singh, J. P., Bax, J. J., Borer, J. S., Brugada, J., ... & Krum, H. (2013). Cardiac-resynchronization therapy in heart failure with a narrow QRS complex. *N Engl J Med*, *369*, 1395-405.
232. Abraham, W. T. (2012). Cardiac resynchronization therapy. *Heart Failure*, 388.
233. Goldenberg, I., Kutyifa, V., Klein, H. U., Cannom, D. S., Brown, M. W., Dan, A., ... & Kautzner, J. (2014). Survival with cardiac-resynchronization therapy in mild heart failure. *New England Journal of Medicine*, *370*(18), 1694-1701.
234. Russo, A. M., Stainback, R. F., Bailey, S. R., Epstein, A. E., Heidenreich, P. A., Jessup, M., ... & Stevenson, L. W. (2013). Accf/hrs/aha/ase/hfsa/scai/scct/scmr 2013 appropriate use criteria for implantable cardioverter-defibrillators and cardiac resynchronization therapy: A report of the american college of cardiology foundation appropriate use criteria task force, heart rhythm society, american heart association, american society of echocardiography, heart failure society of america, society for cardiovascular angiography and interventions, society of cardiovascular computed tomography, and society for cardiovascular .... *Heart Rhythm*, *10*(4), 11-58.
235. Fudim, M., Liu, P. R., Fathallah, M., James, O. G., Shaw, L. K., & Borges-Neto, S. (2017). The Prognostic Value of Diastolic and Systolic Mechanical Left Ventricular Dyssynchrony among Patients with Coronary Artery Disease and Heart Failure. *Journal of Cardiac Failure*, *23*(8), 46.
236. Santos, A. B., Kraigher-Krainer, E., Zile, M., Pieske, B., Voors, A. A., McMurray, J. J., ... & Solomon, S. D. (2018). Left Ventricular Dyssynchrony is Associated with Worse Diastolic Dysfunction in Patients with Heart Failure and Preserved Ejection Fraction. *Journal of the American College of Cardiology*, *61*(10), 872.
237. Юхновский, А. Ю., & Вишневская, И. Р. (2015). Кардиоресинхронизирующая терапия: современный взгляд на проблему и дискуссионные вопросы. *Український терапевтичний журнал*, (3), 100-110.
238. Романенко, В. В., & Романенко, З. В. (2014). Ингибиторы АПФ—препараты первой линии в лечении сердечнососудистых заболеваний. *Международные обзоры: клиническая практика и здоровье*, 3(9), 5-25.
239. Bernstein, K. E., Ong, F. S., Blackwell, W. L. B., Shah, K. H., Giani, J. F., Gonzalez-Villalobos, R. A., ... & Fuchs, S. (2013). A modern understanding of the traditional and nontraditional biological functions of angiotensin-converting enzyme. *Pharmacological reviews*, *65*(1), 1-46.
240. Gullestad, L., Aukrust, P., Ueland, T., Espevik, T., Yee, G., Vagelos, R., ... & Fowler, M. (1999). Effect of high-versus low-dose angiotensin converting enzyme inhibition on cytokine levels in chronic heart failure. *Journal of the American College of Cardiology*, *34*(7), 2061-2067.
241. Cheng, J., Zhang, W., Zhang, X., Han, F., Li, X., He, X., ... & Chen, J. (2014). Effect of angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin II receptor blockers on all-cause mortality, cardiovascular deaths, and cardiovascular events in patients with diabetes mellitus: a meta-analysis. *JAMA internal medicine*, *174*(5), 773-785.
242. Del, A. F., Cianchetti, S., Celi, A., Dell'Omo, G., & Pedrinelli, R. (2009). The effect of angiotensin receptor blockers on C-reactive protein and other circulating inflammatory indices in man. *Vascular health and risk management*, *5*(1), 233-242.
243. Kim, M. H., Gorouhi, F., Ramirez, S., Granick, J. L., Byrne, B. A., Soulika, A. M., ... & Isseroff, R. R. (2014). Catecholamine stress alters neutrophil trafficking and impairs wound healing by β2-adrenergic receptor–mediated upregulation of IL-6. *Journal of Investigative Dermatology*, *134*(3), 809-817.
244. Serra, A. J., Santos, M. H., Bocalini, D. S., Antônio, E. L., Levy, R. F., Santos, A. A., ... & Krieger, J. E. (2010). Exercise training inhibits inflammatory cytokines and more than prevents myocardial dysfunction in rats with sustained β‐adrenergic hyperactivity. *The Journal of physiology*, *588*(13), 2431-2442.
245. Muñoz-Durango, N., Vecchiola, A., Gonzalez-Gomez, L. M., Simon, F., Riedel, C. A., Fardella, C. E., & Kalergis, A. M. (2015). Modulation of Immunity and Inflammation by the Mineralocorticoid Receptor and Aldosterone. *BioMed Research International*, *2015*, 652738-652738.
246. Loppnow, H., Zhang, L., Buerke, M., Lautenschlager, M., Chen, L., Frister, A., ... & Rose-John, S. (2011). Statins potently reduce the cytokine-mediated IL-6 release in SMC/MNC cocultures. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*, *15*(4), 994-1004.
247. Papadimitriou, L., & P Kalogeropoulos, A. (2015). Inflammatory biomarkers and therapeutic targets in heart failure. *Current medicinal chemistry*, *22*(23), 2716-2726.
248. Османов, И. М., Сухоруков, В. С., & Каламбет, Е. И. (2011). Применение коэнзима Q10 в педиатрии. Вопросы современной педиатрии, 10 (2), 146-149.
249. Littarru, G. P., Bruge, F., & Tiano, L. (2017). Biochemistry of Coenzyme Q10. *In* *Antioxidants in Andrology*, 23-34.
250. DiNicolantonio, J. J., Bhutani, J., McCarty, M. F., & O'Keefe, J. H. (2015). Coenzyme Q10 for the treatment of heart failure: a review of the literature. *Open heart*, *2*(1), e000326.
251. Maladkar, M., Patil, S., & Sood, S. (2016). Coenzyme Q10: The Cardiac Bio-energizer in Cardiovascular Diseases. *Cardiovasc Ther*, *1*(2), 555560.
252. Mortensen, S. A., Rosenfeldt, F., Kumar, A., Dolliner, P., Filipiak, K. J., Pella, D., ... & Littarru, G. P. (2014). Q-SYMBIO Study Investigators The effect of coenzyme Q10 on morbidity and mortality in chronic heart failure: results from Q-SYMBIO: a randomized double-blind trial. *JACC Heart Fail*, *2*(6), 641-649.
253. Fotino, A. D., Thompson-Paul, A. M., & Bazzano, L. A. (2012). Effect of coenzyme Q10 supplementation on heart failure: a meta-analysis–. *The American journal of clinical nutrition*, *97*(2), 268-275.
254. Villalba, J. M., Parrado, C., Santos-Gonzalez, M., & Alcain, F. J. (2010). Therapeutic use of coenzyme Q10 and coenzyme Q10-related compounds and formulations. *Expert opinion on investigational drugs*, *19*(4), 535-554.
255. Lee, B. J., Tseng, Y. F., Yen, C. H., & Lin, P. T. (2013). Effects of coenzyme Q10 supplementation (300 mg/day) on antioxidation and anti-inflammation in coronary artery disease patients during statins therapy: a randomized, placebo-controlled trial. *Nutrition journal*, *12*(1), 142.
256. Stojanović, M., & Radenković, M. (2017). A meta-analysis of randomized and placebo-controlled clinical trials suggests that coenzyme Q10 at low dose improves glucose and HbA1c levels. *Nutrition Research*, *38*, 1-12.
257. Moazen, M., Mazloom, Z., Ahmadi, A., Dabbaghmanesh, M. H., & Roosta, S. (2015). Effect of coenzyme Q10 on glycaemic control, oxidative stress and adiponectin in type 2 diabetes. *J Pak Med Assoc*, *65*(4), 404-408.
258. Brauner, H., Lüthje, P., Grünler, J., Ekberg, N. R., Dallner, G., Brismar, K., & Brauner, A. (2014). Markers of innate immune activity in patients with type 1 and type 2 diabetes mellitus and the effect of the antioxidant coenzyme Q10 on inflammatory activity. *Clinical & Experimental Immunology*, *177*(2), 478-482.
259. Асоціація кардіологів України, Всеукраїнська асоціація фахівців з ехокардіографії. Рекомендації робочої групи з функціональної діагностики (2013). *Режим доступу: http://www. webcardio. org/Data/Sites/1/lecture/rekomendacii-colichestva. pdf*.
260. Асоян, І.М. (2016). Частота зустрічальності показників та типів дисинхронії міокарда у хворих на ішемічну хворобу серця, хронічну серцеву недостатність та цукровий діабет 2 типу. *Актуальні проблеми клінічної, теоретичної, профілактичної медицини, стоматології та фармації: матеріали міжнародної науково-практичної конференції, м. Одеса, 8-9 квітня 2016 р. Одеса: Міжнародний гуманітарний університет,* 17-21.
261. Асоян, І.М., Годлевська, О.М., Власенко, М.А., Родіонова, Ю. В. (2015). Патогенетичні механізми та значення дисинхронії серця в розвитку хронічної серцевої недостатності у хворих на цукровий діабет 2 типу. *Проблеми безперервної медичної освіти та науки*, 2 (18), 34–37.
262. Асоян, І.М., Родіонова, Ю.В. (2014). Діагностичне значення показників міжшлуночкової дисинхронії у хворих з хронічною серцевою недостатністю, асоційованою з цукровим діабетом 2-го типу. *Медицина ХХІ століття: матеріали науково-практичної конференції молодих вчених, присвяченої 90-річчю ХМАПО. – Харків: ХМАПО,* 95-97.
263. Fisher, V. L., & Tahrani, A. A. (2017). Cardiac autonomic neuropathy in patients with diabetes mellitus: current perspectives. *Diabetes, metabolic syndrome and obesity: targets and therapy*, *10*, 419.
264. Dimitropoulos, G., Tahrani, A. A., & Stevens, M. J. (2014). Cardiac autonomic neuropathy in patients with diabetes mellitus. *World journal of diabetes*, *5*(1), 17.
265. . Miki, T., Yuda, S., Kouzu, H., & Miura, T. (2013). Diabetic cardiomyopathy: pathophysiology and clinical features. *Heart failure reviews*, *18*(2), 149-166.
266. Burgess, M. I., Jenkins, C., Chan, J., & Marwick, T. H. (2007). Measurement of left ventricular dyssynchrony in patients with ischaemic cardiomyopathy: a comparison of real-time three-dimensional and tissue Doppler echocardiography. *Heart*, *93*(10), 1191-1196.
267. Асоян, І.М. (2016). Значення показників електричної та механічної дисинхронії міокарда у хворих на ішемічну хворобу серця та хронічну серцеву недостатність, в залежності від наявності цукрового діабету 2 типу. *«Медична наука та практика в умовах сучасних трансформаційних процесів». Збірник тез наукових робіт учасників міжнародної науково-практичної конференції (м. Львів21-22 серпня 2016 року): Львів: ГО «Львівська медична спільнота»,* 9-12.
268. Höke, U., Thijssen, J., Van Bommel, R. J., Van Erven, L., Van Der Velde, E. T., Holman, E. R., ... & Marsan, N. A. (2013). Influence of diabetes on left ventricular systolic and diastolic function and on long-term outcome after cardiac resynchronization therapy. *Diabetes Care*, *36*(4), 985-991.
269. Zoroufian, A., Razmi, T., Taghavi‐Shavazi, M., Lotfi‐Tokaldany, M., & Jalali, A. (2014). Evaluation of subclinical left ventricular dysfunction in diabetic patients: longitudinal strain velocities and left ventricular dyssynchrony by two‐dimensional speckle tracking echocardiography study.*Echocardiography*, *31*(4), 456-463.
270. Sardu, C., Marfella, R., & Santulli, G. (2014). Impact of diabetes mellitus on the clinical response to cardiac resynchronization therapy in elderly people. *Journal of cardiovascular translational research*, *7*(3), 362-368.
271. Szepietowska, B., Kutyifa, V., Ruwald, M. H., Solomon, S. D., Ruwald, A. C., McNitt, S., ... & Zareba, W. (2015). Effect of cardiac resynchronization therapy in patients with insulin-treated diabetes mellitus. *American Journal of Cardiology*, *116*(3), 393-399.
272. Echouffo-Tcheugui, J. B., Masoudi, F. A., Bao, H., Spatz, E. S., & Fonarow, G. C. (2016). Diabetes mellitus and outcomes of cardiac resynchronization with implantable cardioverter-defibrillator therapy in older patients with heart failure. *Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology*, *9*(8), e004132.
273. Ozturk, N., Olgar, Y., & Ozdemir, S. (2013). Trace elements in diabetic cardiomyopathy: An electrophysiological overview. *World journal of diabetes*, *4*(4), 92.
274. Асоян, І.М. (2015). Вплив ступеня компенсації цукрового діабету 2 типу на показники дисинхронії міокарда у хворих з хронічною серцевою недостатністю. *Гуманітарний та інноваційний ракурс професійної майстерності: пошуки молодих учених: матеріали І Міжнародної науково-практичної конференції студентів, аспірантів та молодих учених Конференція: "Гуманітарний та інноваційний ракурс професійної майстерності: пошуки молодих учених". м. Одеса, 24 квітня 2015 року. У 3 частинах. - Одеса : Міжнародній гуманітарний університет,* Частина ІІ, 17-18.
275. Асоян, І.М. (2015). Значення показників дисинхронії міокарда у хворих цукровим діабетом 2 типу, в залежності від функціонального класу хронічної серцевої недостатності. *Матеріали Міжнародної науково-практичної конференції, присвяченої Всесвітньому дню здоров'я 2015 року, 7-8 квітня 2015 р. м. Київ, Україна. Український науково-медичний молодіжний журнал. Спец. вип.,* 1 (85), 116.
276. Кузнецов, В. А., Виноградова, Т. О., Енина, Т. Н., Колунин, Г. В., Харац, В. Е., Павлов, А. В., ... & Ефимова, Ю. А. (2012). Влияние сердечной ресинхронизирующей терапии на выживаемость пациентов с кардиомиопатией ишемического и неишемического генеза в клинической практике. *Терапевтический архив*, 84(8), 52-56.
277. Daubert, C., Cazeau, S., Ritter, P., & Leclercq, C. (2012). Past, present and future of cardiac resynchronization. *Archives of cardiovascular diseases*, *105*(5), 291-299.
278. Sohaib, S. M. A., Chen, Z., Whinnett, Z., Francis, D. P., & Manisty, C. (2012). 001 Unbiased assessment of symptomatic" response rate" to cardiac resynchronisation therapy by systematic review of randomised controlled trials (REVERSE, MIRACLE, MIRACLE ICD, MIRACLE ICD II, CARE-HF, COMPANION, CONTAK-CD, and MUSTIC). *Heart*, *98(1)*, A4.
279. Асоян, І. М. (2015). Структурно-функціональні та гемодинамічні особливості міокарда лівого шлуночка та роль дисинхронії серця у хворих на хронічну серцеву недостатність ішемічного ґенезу, коморбідною з цукровим діабетом 2 типу. *Український науково-медичний молодіжний журнал,* 1 (85), 6-9.
280. Асоян, І. М. (2015). Значення ехокардіографічних показників у хворих на хронічну серцеву недостатність, поєднану з цукровим діабетом 2-го типу, в залежності від наявності дисинхронії серця. *Актуальні проблеми сучасної медицини*, 1 (49), 47-50.
281. Асоян, І. М. (2016). Аналіз взаємозв'язків між індикаторами дисинхронії серця та структурно-функціональними показниками міокарда. *ScienceRise,* 8 (4), 4–9.
282. Асоян, І.М. (2015). Особливості геометрії серця у хворих з хронічною серцевою недостатністю, асоційованою з цукровим діабетом 2 типу. *Актуальні питання теоретичної та практичної медицини: збірник тез А43 доповідей ІІІ Міжнародної науково-практичної конференції студентів та молодих вчених, м. Суми, 23-24 квітня 2015 року. Суми : Сумський державний університет,* 27-28.
283. Chen, S., Yin, Y., & Krucoff, M. W. (2012). Effect of cardiac resynchronization therapy and implantable cardioverter defibrillator on quality of life in patients with heart failure: a meta-analysis. *Europace*, *14*(11), 1602-1607.
284. Santangeli, P., Di Biase, L., Pelargonio, G., Russo, A. D., Casella, M., Bartoletti, S., ... & Natale, A. (2011). Cardiac resynchronization therapy in patients with mild heart failure: a systematic review and meta-analysis. *Journal of interventional cardiac electrophysiology*, *32*(2), 125-135.
285. Adabag, S., Roukoz, H., Anand, I. S., & Moss, A. J. (2011). Cardiac resynchronization therapy in patients with minimal heart failure: a systematic review and meta-analysis. *Journal of the American College of Cardiology*, *58*(9), 935-941.
286. Eftekhari, H., Hayat, S., Dhangal, T., & Osman, F. (2017). Cardiac pacing and devices: history, technologies and current innovations. *British Journal of Cardiac Nursing*, *12*(6), 280-289.
287. Асоян, І.М. (2015). Оцінка діастолічної функції лівого шлуночка у хворих на хронічну серцеву недостатність, коморбідною з цукровим діабетом 2 типу, в залежності від наявності дисинхронії серця. *"Щорічні терапевтичні читання: від досліджень до реалій клінічної практики ХХІ століття":Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю 23-24 квітня 2015 р.за ред. Г.Д. Фадєєнко. Х.,* 18.
288. Асоян, І. М. (2016). Значення рівнів маркерів запалення у хворих на хронічну серцеву недостатність, цукровий діабет 2 типу та дисинхронію міокарда. *Проблеми безперервної медичної освіти та науки,* 1 (21), 84–89.
289. Асоян, И. Н., Бильченко, А. В., Павлов, С. Б. (2016). Взаимосвязь между воспалением и диссинхронией сердца у больных с хронической сердечной недостаточностью и сахарным диабетом 2-го типа. *Georgian Med News,* 256-257, 46-52.
290. Асоян, І.М. (2015). Рівні концентрації маркерів запалення, в залежності від стану міокарда лівого шлуночка у хворих на хронічну серцеву недостатність, асоційовану з цукровим діабетом 2 типу. *«Медична наука та практика: виклики і сьогодення».Збірник тез наукових робіт учасників міжнародної науково-практичної конференції (м. Львів 21-22 серпня 2015 року): Львів: ГО «Львівська медична спільнота»,* 10-13.
291. Thierer, J., Acosta, A., Vainstein, N.,... & Brites, F. (2010). Relation of left ventricular ejection fraction and functional capacity with metabolism and inflammation in chronic heart failure with reduced ejection fraction (from the MIMICA Study). *American Journal of Cardiology*, *105*(7), 977-983.
292. Асоян, І.М. (2015). Інтенсивність запальних реакцій, в залежності від ступеня гіпертрофії міокарда лівого шлуночка у хворих з хронічною серцевою недостатністю, коморбідною з цукровим діабетом 2 типу. *«Сучасна медицина: актуальні проблеми, шляхи вирішення та перспективи розвитку»: Матеріали міжнародної науково-практичної конференції (м. Одеса, 7-8 серпня 2015 року).Одеса: ГО «Південна фундація медицини»,* 23-27.
293. Tarry-Adkins, J. L., Blackmore, H. L., Martin-Gronert, M. S.,... & Ozanne, S. E. (2013). Coenzyme Q10 prevents accelerated cardiac aging in a rat model of poor maternal nutrition and accelerated postnatal growth. *Molecular metabolism*, *2*(4), 480-490.
294. Sharma, A., Fonarow, G. C., Butler, J., Ezekowitz, J. A., & Felker, G. M. (2016). Coenzyme Q10 and heart failure: a state-of-the-art review. *Circulation: Heart Failure*, *9*(4), e002639.
295. Pourmoghaddas, M., Rabbani, M., Shahabi, J., Garakyaraghi, M., Khanjani, R., &Hedayat, P. (2014). Combination of atorvastatin/coenzyme Q10 as adjunctive treatment in congestive heart failure: A double-blind randomized placebo-controlled clinical trial. *ARYA atherosclerosis*, *10*(1), 1.
296. Ayer, A., Macdonald, P., & Stocker, R. (2015). CoQ10 function and role in heart failure and ischemic heart disease. *Annual review of nutrition*, *35*, 175-213.
297. Асоян, И. Н. (2016). Влияние терапии коєнзимом Q10 на показатели диссинхронии миокарда и уровни маркеров воспаления у больных с хронической сердечной недостаточностью в сочетании с сахарным диабетом 2 типа. *Проблеми безперервної медичної освіти та науки,* 2 (22), 82–86.

**Додатки**

Додаток А.

Список публікацій здобувача

1. Асоян, І. М. (2015). Структурно-функціональні та гемодинамічні особливості міокарда лівого шлуночка та роль дисинхронії серця у хворих на хронічну серцеву недостатність ішемічного ґенезу, коморбідною з цукровим діабетом 2 типу. *Український науково-медичний молодіжний журнал,* 1 (85), 6-9.
2. Асоян, І. М., Годлевська, О. М., Власенко, М. А., Родіонова, Ю. В. (2015). Патогенетичні механізми та значення дисинхронії серця в розвитку хронічної серцевої недостатності у хворих на цукровий діабет 2 типу. *Проблеми безперервної медичної освіти та науки*, 2 (18), 34–37.
3. Асоян, І. М. (2015). Значення ехокардіографічних показників у хворих на хронічну серцеву недостатність, поєднану з цукровим діабетом 2-го типу, в залежності від наявності дисинхронії серця. *Актуальні проблеми сучасної медицини*, 1 (49), 47-50.
4. Асоян, І. М. (2016). Значення рівнів маркерів запалення у хворих на хронічну серцеву недостатність, цукровий діабет 2 типу та дисинхронію міокарда. *Проблеми безперервної медичної освіти та науки,* 1 (21), 84–89.
5. Асоян, И. Н. (2016). Влияние терапии коєнзимом Q10 на показатели диссинхронии миокарда и уровни маркеров воспаления у больных с хронической сердечной недостаточностью в сочетании с сахарным диабетом 2 типа. *Проблеми безперервної медичної освіти та науки,* 2 (22), 82–86.
6. Асоян, І. М. (2016). Аналіз взаємозв'язків між індикаторами дисинхронії серця та структурно-функціональними показниками міокарда. *ScienceRise,* 8 (4), 4–9.
7. Асоян, И. Н., Бильченко, А. В., Павлов, С. Б. (2016). Взаимосвязь между воспалением и диссинхронией сердца у больных с хронической сердечной недостаточностью и сахарным диабетом 2-го типа. *Georgian Med News,* 256-257, 46-52.
8. Асоян, І. М., Родіонова, Ю. В. (2014). Діагностичне значення показників міжшлуночкової дисинхронії у хворих з хронічною серцевою недостатністю, асоційованою з цукровим діабетом 2-го типу. *Медицина ХХІ століття: матеріали науково-практичної конференції молодих вчених, присвяченої 90-річчю ХМАПО. – Харків: ХМАПО,* 95-97.
9. Асоян, І. М. (2016). Значення показників електричної та механічної дисинхронії міокарда у хворих на ішемічну хворобу серця та хронічну серцеву недостатність, в залежності від наявності цукрового діабету 2 типу. *«Медична наука та практика в умовах сучасних трансформаційних процесів». Збірник тез наукових робіт учасників міжнародної науково-практичної конференції (м. Львів21-22 серпня 2016 року): Львів: ГО «Львівська медична спільнота»,* 9-12.
10. Асоян, І. М. (2015). Особливості геометрії серця у хворих з хронічною серцевою недостатністю, асоційованою з цукровим діабетом 2 типу. *Актуальні питання теоретичної та практичної медицини: збірник тез А43 доповідей ІІІ Міжнародної науково-практичної конференції студентів та молодих вчених, м. Суми, 23-24 квітня 2015 року. Суми : Сумський державний університет,* 27-28.
11. Асоян, І. М. (2015). Оцінка діастолічної функції лівого шлуночка у хворих на хронічну серцеву недостатність, коморбідною з цукровим діабетом 2 типу, в залежності від наявності дисинхронії серця. *"Щорічні терапевтичні читання: від досліджень до реалій клінічної практики ХХІ століття":Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю 23-24 квітня 2015 р.за ред. Г.Д. Фадєєнко. Х.,* 18.
12. Асоян, І. М. (2015). Вплив ступеня компенсації цукрового діабету 2 типу на показники дисинхронії міокарда у хворих з хронічною серцевою недостатністю. *Гуманітарний та інноваційний ракурс професійної майстерності: пошуки молодих учених: матеріали І Міжнародної науково-практичної конференції студентів, аспірантів та молодих учених Конференція: "Гуманітарний та інноваційний ракурс професійної майстерності: пошуки молодих учених". м. Одеса, 24 квітня 2015 року. У 3 частинах. - Одеса : Міжнародній гуманітарний університет, Частина ІІ,* 17-18.
13. Асоян, І.М. (2015). Інтенсивність запальних реакцій, в залежності від ступеня гіпертрофії міокарда лівого шлуночка у хворих з хронічною серцевою недостатністю, коморбідною з цукровим діабетом 2 типу. *«Сучасна медицина: актуальні проблеми, шляхи вирішення та перспективи розвитку»: Матеріали міжнародної науково-практичної конференції (м. Одеса, 7-8 серпня 2015 року).Одеса: ГО «Південна фундація медицини»,* 23-27.
14. Асоян, І.М. (2015). Рівні концентрації маркерів запалення, в залежності від стану міокарда лівого шлуночка у хворих на хронічну серцеву недостатність, асоційовану з цукровим діабетом 2 типу. *«Медична наука та практика: виклики і сьогодення».Збірник тез наукових робіт учасників міжнародної науково-практичної конференції (м. Львів 21-22 серпня 2015 року): Львів: ГО «Львівська медична спільнота»,* 10-13.
15. Асоян, І. М. (2016). Частота зустрічальності показників та типів дисинхронії міокарда у хворих на ішемічну хворобу серця, хронічну серцеву недостатність та цукровий діабет 2 типу. *Актуальні проблеми клінічної, теоретичної, профілактичної медицини, стоматології та фармації: матеріали міжнародної науково-практичної конференції, м. Одеса, 8-9 квітня 2016 р. Одеса: Міжнародний гуманітарний університет,* 17-21.
16. Асоян, І. М. (2016). Значення показників електричної та механічної дисинхронії міокарда у хворих на ішемічну хворобу серця та хронічну серцеву недостатність, в залежності від наявності цукрового діабету 2 типу. *«Медична наука та практика в умовах сучасних трансформаційних процесів». Збірник тез наукових робіт учасників міжнародної науково-практичної конференції (м. Львів21-22 серпня 2016 року): Львів: ГО «Львівська медична спільнота»,* 9-12.

Додаток Б

Структурно-функціональні особливості міокарда у хворих з ХСН

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Показники | Статистичні дані | | | | |
| М | Медіана | Min-Max | КВн | КВв |
| Хворі з ХСН без ЦД 2 (n=40) | | | | | |
| КСР, см | 3,58 | 3,4 | 2,3 - 5,0 | 3,1 | 4,2 |
| КДР, см | 4,94 | 5,0 | 3,5 - 6,1 | 4,5 | 5,4 |
| КСО, см3 | 56,65 | 47,44 | 18,12 - 118,24 | 37,92 | 76,43 |
| КДО,см3 | 117,44 | 118,24 | 50,87 - 186,93 | 90,10 | 141,31 |
| ТМШП, см | 1,17 | 1,2 | 0,8 - 1,7 | 1,1 | 1,3 |
| ТЗСЛШ, см | 1,12 | 1,15 | 0,8 - 1,4 | 1,0 | 1,2 |
| Діаметр аорти, см | 3,08 | 3,1 | 2,2 - 4,0 | 2,8 | 3,4 |
| Діаметр ЛП, см | 4,07 | 4,0 | 2,6 - 5,4 | 3,7 | 4,5 |
| Діаметр ПШ, см | 3,00 | 2,9 | 2,2 - 4,3 | 2,4 | 3,5 |
| ММЛШ, гр | 265,94 | 260,98 | 88,04 - 474,87 | 183,54 | 340,92 |
| ІММЛШ, гр/м2 | 135,32 | 133,65 | 47,25 - 220,12 | 88,48 | 177,91 |
| ВТСЛШ, см | 0,467 | 0,460 | 0,375 - 0,615 | 0,441 | 0,483 |
| ФВ,% | 53,49 | 53,51 | 36,74 - 64,85 | 49,26 | 60,17 |
| ΔS, % | 27,86 | 27,72 | 18,03 - 35,42 | 25,23 | 32,14 |
| УІ, мл/м2 | 31,03 | 30,71 | 18,01 - 46,08 | 25,87 | 36,18 |
| УО, мл | 60,79 | 57,85 | 32,75 - 90,14 | 50,61 | 70,93 |
| ХО, л/хв | 4,29 | 4,16 | 2,71 - 6,43 | 3,40 | 4,87 |
| СІ, л/(хв.×м2) | 2,19 | 2,13 | 1,28 - 3,30 | 1,76 | 2,56 |
| ЧСС, пош./хв. | 70,75 | 70,0 | 58 - 85 | 65,75 | 75,50 |
| Хворі з ХСН та ЦД 2 (n=100) | | | | | |
| КСР, см | 4,00 | 4,0\* | 2,7 - 5,9 | 3,6 | 4,4 |
| КДР, см | 5,21 | 5,3 | 3,6 - 7,2 | 4,8 | 5,6 |
| КСО, см3 | 73,36 | 70,0\* | 27,02 - 173,21 | 54,43 | 88,88 |
| КДО,см3 | 133,58 | 135,34 | 54,43 - 272,16 | 107,52 | 153,66 |
| ТМШП, см | 1,25 | 1,3\* | 0,9 - 1,7 | 1,2 | 1,3 |
| ТЗСЛШ, см | 1,18 | 1,2 | 0,7 - 1,6 | 1,1 | 1,3 |
| Діаметр аорти, см | 3,19 | 3,2 | 2,0 - 4,2 | 2,9 | 3,5 |
| Діаметр ЛП, см | 3,88 | 3,9 | 2,8 - 5,8 | 3,4 | 4,2 |
| Діаметр ПШ, см | 3,22 | 3,15\* | 2,3 - 4,4 | 2,8 | 3,6 |
| ММЛШ, гр | 311,17 | 306,36\* | 118,32 - 644,47 | 246,69 | 362,16 |
| ІММЛШ, гр/м2 | 166,04 | 166,53\* | 61,25 - 303,88 | 124,08 | 196,31 |
| ВТСЛШ, см | 0,474 | 0,464 | 0,239 - 0,639 | 0,448 | 0,500 |
| ФВ,% | 46,37 | 47,35\* | 33,97 - 57,97 | 39,84 | 51,85 |
| ΔS, % | 23,42 | 24,11\* | 16,36 - 31,03 | 19,61 | 26,53 |
| УІ, мл/м2 | 32,22 | 30,81 | 11,85 - 72,66 | 25,17 | 37,25 |
| УО, мл | 60,22 | 58,31 | 23,57- 107,55 | 49,59 | 70,46 |
| ХО, л/хв | 4,54 | 4,33 | 1,85 - 8,21 | 3,69 | 5,26 |
| СІ, л/(хв.×м2) | 2,43 | 2,37 | 1,04 - 4,51 | 1,89 | 2,71 |
| ЧСС, пош./хв. | 75,45 | 75,5\* | 57 - 90 | 70 | 82,25 |

*Примітка: \* - рівень достовірності (р<0,05) по відношенню до хворих на хронічну серцеву недостатність без цукрового діабету 2типу.*

Додаток В

Структурно-функціональні особливості міокарда у хворих з ХСН та

ЦД 2 типу, в залежності від наявності дисинхронії серця

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Показники | Статистичні дані | | | | |
| М | Медіана | Min-Max | КВн | КВв |
| І група - хворі з ХСН, ЦД 2 та дисинхронією (n=61) | | | | | |
| КСР, см | 4,22 | 4,2\* | 2,8 - 5,9 | 3,8 | 4,6 |
| КДР, см | 5,44 | 5,4\* | 4,0 - 7,2 | 5,0 | 5,8 |
| КСО, см3 | 82,57 | 78,58\* | 29,55 - 173,21 | 61,95 | 97,34 |
| КДО,см3 | 146,97 | 141,31\* | 70,00 - 272,16 | 118,24 | 166,56 |
| ТМШП, см | 1,25 | 1,2 | 0,9 - 1,7 | 1,2 | 1,35 |
| ТЗСЛШ, см | 1,20 | 1,2\* | 0,7 - 1,6 | 1,1 | 1,3 |
| Діаметр аорти, см | 3,29 | 3,2\* | 2,2 - 4,2 | 3,0 | 3,6 |
| Діаметр ЛП, см | 4,02 | 4,1\* | 3,0 - 5,8 | 3,5 | 4,3 |
| Діаметр ПШ, см | 3,30 | 3,2 | 2,4 - 4,4 | 3,0 | 3,8 |
| ММЛШ, гр | 338,22 | 325,10\* | 150,78 - 644,47 | 268,59 | 386,79 |
| ІММЛШ, гр/м2 | 178,87 | 173,67\* | 72,62 - 303,88 | 137,11 | 219,96 |
| ВТСЛШ, см | 0,458 | 0,462\* | 0,239 - 0,619 | 0,434 | 0,488 |
| ФВ,% | 44,94 | 46,70\* | 33,97 - 57,97 | 38,46 | 50,46 |
| ΔS, % | 22,66 | 23,64\* | 16,36 - 31,03 | 18,75 | 25,93 |
| УІ, мл/м2 | 34,24 | 33,05\* | 18,66 - 72,66 | 28,00 | 37,89 |
| УО, мл | 64,39 | 61,22\* | 39,22 - 107,55 | 52,28 | 73,20 |
| ХО, л/хв | 4,88 | 4,76\* | 2,75 - 8,21 | 3,90 | 5,42 |
| СІ, л/(хв.×м2) | 2,59 | 2,58\* | 1,38 - 4,52 | 2,00 | 2,81 |
| ЧСС, пош./хв. | 75,87 | 76,0 | 59,0 - 90,0 | 70,0 | 83,0 |
| ІІ група - хворі з ХСН, ЦД 2 та без дисинхронії (n=39) | | | | | |
| КСР, см | 3,66 | 3,8 | 2,7 - 4,8 | 3,1 | 4,1 |
| КДР, см | 4,84 | 5,1 | 3,6 - 5,8 | 4,3 | 5,35 |
| КСО, см3 | 58,95 | 61,95 | 27,02 - 107,52 | 37,92 | 74,22 |
| КДО,см3 | 112,65 | 123,81 | 54,43 - 116,56 | 83,07 | 138,33 |
| ТМШП, см | 1,24 | 1,3 | 0,9 - 1,6 | 1,2 | 1,3 |
| ТЗСЛШ, см | 1,15 | 1,2 | 0,8 - 1,4 | 1,1 | 1,3 |
| Діаметр аорти, см | 3,04 | 3,1 | 2,0 - 4,1 | 2,8 | 3,3 |
| Діаметр ЛП, см | 3,67 | 3,5 | 2,8 - 4,8 | 3,3 | 4,05 |
| Діаметр ПШ, см | 3,10 | 3,0 | 2,3 - 4,0 | 2,8 | 3,4 |
| ММЛШ, гр | 268,85 | 278,92 | 118,32 - 398,42 | 204,28 | 338,69 |
| ІММЛШ, гр/м2 | 145,97 | 153,50 | 61,25 - 262,04 | 115,05 | 178,35 |
| ВТСЛШ, см | 0,499 | 0,481 | 0,362 - 0,639 | 0,456 | 0,537 |
| ФВ,% | 48,61 | 50,46 | 35,44 - 57,05 | 43,74 | 52,68 |
| ΔS, % | 24,62 | 25,58 | 17,24 - 30,19 | 21,51 | 26,98 |
| УІ, мл/м2 | 29,06 | 29,92 | 11,86 - 43,13 | 25,17 | 37,25 |
| УО, мл | 53,70 | 55,28 | 23,57 - 77,42 | 43,63 | 63,45 |
| ХО, л/хв | 4,02 | 3,98 | 1,85 - 6,61 | 3,43 | 4,98 |
| СІ, л/(хв.×м2) | 2,18 | 2,19 | 1,04 - 3,58 | 1,67 | 2,64 |
| ЧСС, пош./хв. | 74,79 | 75,0 | 57,0 - 90,0 | 69,0 | 80,0 |

*Примітка: \* - рівень достовірності (р<0,05) по відношенню до хворих з ХСН та цукровим діабетом 2 типу без дисинхронії серця.*

Додаток Г

Залежність між значеннями Тs та показниками: а) ударного об'єму; б) ударного індексу; в) хвилинного об'єму; г) серцевого індексу; д) діаметру лівого передсердя; е) товщини міжшлуночкової перегородки.

а

б

в

г

д

е

Додаток Д

Взаємозв'язок між значеннями Тs-SD та показниками: а) ударного об'єму; б) ударного індексу; в) хвилинного об'єму; г) серцевого індексу; д) маси міокарда лівого шлуночка; д) діаметру лівого передсердя; е) товщини міжшлуночкової перегородки.

а

б

в

г

д

е

Додаток Е

Залежність між значеннями Тs-SD та показниками: а) кінцево-діастолічного розміру; б) кінцево-діастолічного об'єму; в) кінцево-систолічного розміру; г) кінцево-систолічного об'єму; д) маси міокарда ЛШ; е) індексу маси міокарда лівого шлуночка.

а

б

в

г

д

е

Додаток Є

Залежність між значеннями LVFT та показниками: а) ударного об'єму; б) ударного індексу; в) хвилинного об'єму; г) серцевого індексу; д) відносної товщини стінки лівого шлуночка; е) індексу маси міокарда лівого шлуночка; є) кінцево-діастолічного розміру; ж) кінцево-діастолічного об'єму.

а

в

б

г

д

е

є

ж

Додаток Ж

Структурно-функціональні особливості міокарда, в залежності від ФК ХСН, у хворих з ЦД 2 типу та дисинхронією серця (n=61)

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Показники | Статистичні дані | | | | |
| М | Медіана | Min-Max | КВн | КВв |
| ІІ ФК ХСН (n=34) | | | | | |
| КСР, см | 3,86 | 3,85 | 2,8 - 5,1 | 3,53 | 4,18 |
| КДР, см | 5,21 | 5,25 | 4,0 - 6,7 | 4,83 | 5,5 |
| КСО, см3 | 66,62 | 70,0 | 29,55 - 123,81 | 51,76 | 77,49 |
| КДО,см3 | 132,98 | 132,43 | 70,0 - 231,36 | 108,84 | 147,42 |
| ТМШП, см | 1,22 | 1,2 | 0,9 - 1,5 | 1,12 | 1,3 |
| ТЗСЛШ, см | 1,18 | 1,2 | 0,7 - 1,5 | 1,1 | 1,3 |
| Діаметр аорти, см | 3,36 | 3,35 | 2,7 - 4,2 | 3,03 | 3,6 |
| Діаметр ЛП, см | 3,86 | 3,65 | 3,0 - 5,3 | 3,4 | 4,2 |
| Діаметр ПШ, см | 3,20 | 3,1 | 2,4 - 4,2 | 2,83 | 3,48 |
| ММЛШ, гр | 302,32 | 292,4 | 150,78 - 508,50 | 245,28 | 363,18 |
| ІММЛШ, гр/м2 | 162,65 | 161,58 | 72,62 - 281,45 | 125,06 | 191,71 |
| ВТСЛШ, см | 0,467 | 0,462 | 0,239 - 0,619 | 0,438 | 0,490 |
| ФВ,% | 50,54 | 50,21 | 45,90 - 57,97 | 47,38 | 52,58 |
| ΔS, % | 25,90 | 25,71 | 23,44 - 31,03 | 24,14 | 26,79 |
| УІ, мл/м2 | 35,78 | 34,93 | 20,23 - 72,66 | 28,07 | 38,68 |
| УО, мл | 66,36 | 64,47 | 39,22- 107,55 | 56,96 | 73,39 |
| ХО, л/хв | 5,00 | 4,96 | 2,75 - 8,21 | 4,15 | 5,68 |
| СІ, л/(хв.×м2) | 2,69 | 2,63 | 1,42 - 4,52 | 2,01 | 3,11 |
| ЧСС, пош./хв. | 75,59 | 75,0 | 59 - 90 | 70 | 83 |
| ІІІ ФК ХСН (n=27) | | | | | |
| КСР, см | 4,67 | 4,6\* | 3,9 - 5,9 | 4,3 | 4,8 |
| КДР, см | 5,73 | 5,6\* | 4,8 - 7,2 | 5,3 | 5,9 |
| КСО, см3 | 102,67 | 97,34\* | 65,91 - 173,21 | 83,07 | 107,52 |
| КДО,см3 | 164,58 | 153,66\* | 107,52 - 272,16 | 135,34 | 173,21 |
| ТМШП, см | 1,30 | 1,3 | 0,9 - 1,7 | 1,2 | 1,4 |
| ТЗСЛШ, см | 1,23 | 1,25 | 1,0 - 1,6 | 1,2 | 1,3 |
| Діаметр аорти, см | 3,20 | 3,2 | 2,2 - 4,2 | 2,8 | 3,55 |
| Діаметр ЛП, см | 4,21 | 4,2\* | 3,4 - 5,8 | 4,0 | 4,5 |
| Діаметр ПШ, см | 3,43 | 3,4 | 2,5 - 4,4 | 3,1 | 3,8 |
| ММЛШ, гр | 383,43 | 356,46\* | 234,80 - 644,47 | 305,67 | 427,24 |
| ІММЛШ, гр/м2 | 199,29 | 192,44\* | 116,38 - 303,88 | 161,14 | 235,75 |
| ВТСЛШ, см | 0,445 | 0,462 | 0,339 - 0,559 | 0,399 | 0,480 |
| ФВ,% | 37,88 | 37,93\* | 33,97 - 41,58 | 36,51 | 39,01 |
| ΔS, % | 18,56 | 18,64\* | 16,36 - 20,41 | 17,96 | 19,14 |
| УІ, мл/м2 | 32,30 | 29,80 | 18,66 - 49,41 | 28,25 | 35,39 |
| УО, мл | 61,92 | 57,68 | 41,61- 98,95 | 51,60 | 65,69 |
| ХО, л/хв | 4,73 | 4,34 | 3,08 - 8,01 | 3,86 | 5,23 |
| СІ, л/(хв.×м2) | 2,47 | 2,40 | 1,38 - 4,35 | 2,07 | 2,74 |
| ЧСС, пош./хв. | 76,22 | 76,0 | 62 - 88 | 71,5 | 82,0 |

*Примітка: \* - рівень достовірності (р<0,05) по відношенню до хворих з ХСН ІІ ФК*

Додаток З

Взаємозв'язок між рівнями С-реактивного білка та показниками:

а) кінцево-діастолічного розміру; б) кінцево-діастолічного об'єму;

в) кінцево-систолічного розміру; г) кінцево-систолічного об'єму; д) маси міокарда лівого шлуночка; е) індексу маси міокарда лівого шлуночка.

а

в

д

б

г

е

Додаток И

Зв'язок між рівнями ФНП-α та ехокардіографічними показниками:

а) кінцево-діастолічного розміру; б) кінцево-систолічного розміру;

в) кінцево-діастолічного об'єму; г) кінцево-систолічного об'єму д) маси міокарда лівого шлуночка; е) індексу маси міокарда лівого шлуночка.

а

в

д

б

г

е

Додаток І

Зв'язок між концентраціями ІЛ-1β та ехокардіографічними показниками: а) кінцево-діастолічного розміру; б) кінцево-систолічного розміру; в) кінцево-систолічного об'єму; г) кінцево-діастолічного об'єму; д) діаметру правого шлуночка; е) діаметру лівого передсердя.

а

б

в

г

д

е