

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ  
ЗАПОРІЗЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

ДАГХАР САМАУЇЛЬ

*Samauil*

УДК 616.127-007.61-036-07:577.112

**КЛІНІКО-ДІАГНОСТИЧНЕ І ПРОГНОСТИЧНЕ ЗНАЧЕННЯ РІВНЯ  
ГАЛЕКТІНУ-3 У ХВОРИХ НА ГШЕРТРОФІЧНУ КАРДІОМІОПАТІЮ  
ІЗ СУПУТНЬОЮ СЕРЦЕВО-СУДИННОЮ ПАТОЛОГІЄЮ**

14.01.11 – кардіологія

Автореферат дисертації на здобуття наукового ступеня кандидата  
медичних наук

Запоріжжя – 2018

Дисертацією є рукопис.

Робота виконана в Харківській медичній академії післядипломної освіти МОЗ України.

**Науковий керівник**

доктор медичних наук, професор, Заслужений діяч науки і техніки України, Целуйко Віра Йосипівна, Харківська медична академія післядипломної освіти МОЗ України, завідувач кафедри кардіології та функціональної діагностики.

**Офіційні опоненти:**

доктор медичних наук, професор Сиволап Віталій Вікторович, Запорізький державний медичний університет МОЗ України, завідувач кафедри пропедевтики внутрішніх хвороб з доглядом за хворими;

доктор медичних наук, професор, Несукай Олена Геннадіївна, ДУ «Національний науковий центр «Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска» НАМН України», головний науковий співробітник відділу некоронарогенних хвороб серця та клінічної ревматології.

Захист відбудеться «14» лютого 2018 р. о 14<sup>00</sup> годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 17.600.02 при Запорізькому державному медичному університеті МОЗ України (69035, м. Запоріжжя, пр. Маяковського, 26).

З дисертацією можна ознайомитись у бібліотеці Запорізького державного медичного університету МОЗ України (69035, м. Запоріжжя, пр. Маяковського, 26).

Автореферат розісланий «15» січня 2018 р.

В. о. ученого секретаря  
спеціалізованої вченої ради,  
професор



О.В. Крайдашенко

## ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

**Актуальність теми.** Гіпертрофічна кардіоміопатія (ГКМП) – найбільш поширена генетична патологія серця. Захворювання виявляється в різних регіонах світу приблизно з однаковою частотою, яка досягає в загальній популяції 0,2 %, і є основною причиною серцевої недостатності та раптової смерті молодих пацієнтів (Коваленко В. Н., Несукай Е. Г., 2001; Сыволап В. В. та ін., 2011; Агеев Ф. Т. та ін., 2014; Force T. et al, 2010; ESC Guidelines, 2014; Maron B. J. et al., 2014).

Основним морфологічним субстратом ГКМП є аномальне збільшення і пошкодження кардіоміоцитів, порушення їх просторової орієнтації та зміни позаклітинного матриксу, який забезпечує оптимальну міжклітинну взаємодію, обмін речовин і передачу електричних сигналів (Чудиновских Ю. А., 2013; Chen Y. Z. et al., 2015; Hussain T. et al., 2015). З міокардіальним фіброзом пов'язують порушення електрофізіологічних процесів в міокарді, які лежать в основі розвитку аритмій та можуть призводити до раптової серцевої смерті хворих (Несукай О. Г. та ін., 2017), а також діастолічну дисфункцію (ДД), яка є однією з причин прогресування серцевої недостатності у хворих на ГКМП та при іншій кардіальній патології (Книшов Г. В. та ін., 2013; Ai-Hsien Li et al., 2014; Finocchiaro G. et al., 2014; Chen Y. Z. et al., 2015). У зв'язку з цим, раннє виявлення ознак міокардіального фіброзу має велике значення в діагностиці і прогнозуванні перебігу ГКМП.

Єдиним прижиттєвим методом діагностики є кардіальна магнітнорезонансна томографія з контрастним посиленням гадолінієм, яка дозволяє виявити вогнищевий або дифузний фіброз міокарда (Hussain T. et al., 2015), однак дане дослідження є малодоступним в загальній практиці. У зв'язку з цим тривають пошуки нових інформативних і доступних методів виявлення міокардіального фіброзу. Вирішення цієї проблеми можливе за допомогою визначення маркерів міокардіального фіброзу, що патогенетично обґрунтовано при ГКМП. Одним з таких маркерів може бути представник сімейства галектинів – галектин-3 (Гал-3) (Лакомкин С. В. та ін., 2012; Березин А. Е., 2013). На сьогодні доведено, що Гал-3 потенціює профібротичні фактори, проліферацію і трансформацію фібробластів, бере участь в регуляції продукції колагену, відіграє ключову роль у фіброгенезі при захворюваннях міокарда, печінки, нирок і легень (Лакомкин С. В. та ін., 2012; Березин А. Е., 2013; Liu-cheng Li et al., 2014). Отримано експериментальні та клінічні дані про підвищення концентрації Гал-3 у хворих з гострою та хронічною серцевою недостатністю, при гіпертрофії серця і при іншій кардіальній патології різної етіології та її зв'язок з частотою несприятливих подій (Целуйко В. И. та співавт., 2013, 2015; Но J. E. et al., 2012; Xiangdong Y. et al., 2015). Виявлено зміни концентрації плазмового і тканинного рівнів Гал-3 в

залежності від вираженості фіброзу і тяжкості діастолічної дисфункції (ДД) (Wu С. К. et al., 2015), що свідчить про можливу участь даної сполуки в патогенезі ГКМП.

Однак досліджень рівня Гал-3 у сироватці крові при ГКМП для з'ясування його впливу на перебіг захворювання нами не виявлено, тому можливості застосування цього показника у якості діагностичного біомаркера, а також для прогнозування перебігу ГКМП визначило актуальність обраної теми дослідження.

**Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.** Дослідження проводилось у межах науково-дослідної роботи кафедри кардіології та функціональної діагностики Харківської медичної академії післядипломної освіти МОЗ України «Нові маркери кардіоваскулярного ризику при захворюваннях серця» (державна реєстрація № 0115U000141). В межах цієї теми автором вивчено діагностичну та прогностичну цінність Гал-3 при гіпертрофічній кардіоміопатії.

**Мета дослідження:** оптимізація діагностики та прогнозування перебігу ГКМП на тлі супутньої серцево-судинної патології на підставі вивчення зв'язку концентрації Гал-3 у сироватці крові з особливостями перебігу захворювання за даними загальноклінічних та інструментальних досліджень (електрокардіографії та ультразвукового дослідження серця).

**Завдання дослідження:**

1. Вивчити плазмовий рівень Гал-3 у хворих на ГКМП в залежності від наявності супутньої серцево-судинної патології, клінічних особливостей та тяжкості перебігу захворювання.

2. Вивчити взаємозв'язок рівня Гал-3 в плазмі крові з показниками стандартної електрокардіографії та добового моніторування електрокардіограми за Холтером.

3. Визначити взаємозв'язок рівня Гал-3 в плазмі крові з показниками систолічної та діастолічної функції міокарда.

4. Вивчити динаміку плазмового рівня Гал-3 під впливом стандартного лікування хворих на ГКМП.

5. З'ясувати інформативність рівня Гал-3 в плазмі крові для діагностики і прогнозування перебігу ГКМП при спостереженні протягом одного року.

**Об'єкт дослідження:** гіпертрофічна кардіоміопатія у хворих з супутньою серцево-судинною патологією.

**Предмет дослідження:** клініко-анамнестичні дані, показники електрокардіографії, систолічної та діастолічної функції серця, концентрація Гал-3 в плазмі крові.

**Методи дослідження:** клініко-анамнестичне обстеження – збір скарг та анамнезу, фізикальне обстеження для визначення особливостей клінічного

перебігу захворювання; навантажувальний тест з 6-хвилинною ходьбою – для визначення тяжкості серцевої недостатності; електрокардіографія – для оцінки основних функцій міокарда (автоматизму, провідності, скоротливості, наявності патологічних змін); добове моніторування ЕКГ за Холтером – для оцінки серцевого ритму та стану міокарда протягом доби; ультразвукове дослідження серця – для оцінки показників систолічної та діастолічної функції міокарда, імуноферментний аналіз – для визначення концентрації Гал-3 в плазмі крові; математична статистика (параметричний та непараметричний аналізи, таблиці спряженості, кореляційний аналіз за методом Спірмена, метод бінарної логістичної регресії).

**Наукова новизна отриманих результатів.** Вперше виконано порівняльний аналіз концентрації Гал-3 в плазмі крові хворих на ГКМП та у хворих з гіпертрофією міокарда на тлі есенціальної артеріальної гіпертензії та встановлено її достовірне підвищення у хворих на ГКМП. Вперше встановлено, що концентрація Гал-3 не має статистично значущих відмінностей у хворих з різною гемодинамічною формою захворювання та з різним ступенем гіпертрофії міокарда, але значуще підвищується зі збільшенням тяжкості серцевої недостатності, при наявності ішемічної хвороби серця, з тенденцією до підвищення при наявності фібриляції передсердь та супутньої артеріальної гіпертензії III ст. зі збільшенням частоти виявлення відповідних скарг (ангінозного синдрому, відчуття перебоїв в роботі серця, запаморочень та з достовірним зменшенням дистанції, що пройдена хворим під час 6-хвилинного тесту). Уточнено, що у хворих на ГКМП з рівнем Гал-3 від 15,45 нг/мл і більше спостерігається збільшення частоти реєстрації депресії сегмента ST, наявності патологічного зубця Q та ознак гіпертрофії міокарда.

Доповнено наукові дані про взаємозв'язок концентрації Гал-3 з величиною середньої і мінімальної частоти серцевих скорочень, кількістю поодиноких шлуночкових екстрасистол, наявністю епізодів зміщення сегмента ST, наявністю парних суправентрикулярних екстрасистол та встановлено статистично достовірне збільшення частоти випадків подовження інтервалу QT у хворих з рівнем Гал-3 від 15,45 нг/мл і більше. Уточнено зв'язок концентрації Гал-3 з показниками ехокардіоскопії та виявлено тенденцію до збільшення об'ємних показників з достовірним зниженням фракції викиду лівого шлуночка та збільшення розмірів лівого передсердя, а також достовірне зменшення часу ізоволюметричного розслаблення (IVRT), збільшення частоти рестриктивного типу діастолічної дисфункції на 20 % у хворих з рівнем Гал-3 понад 15,45 нг/мл.

Вперше виконано аналіз динаміки концентрації Гал-3 в плазмі крові хворих на ГКМП та встановлено, що при стабільному перебігу захворювання в більшості випадків (59,3 %) відзначається зниження рівня Гал-3 на 10 % і більше від вихідного; у пацієнтів з прогресуючим перебігом ГКМП спостерігається

значне переважання хворих зі збільшенням рівня Гал-3 на 10 % і більше (72,7 %). На підставі отриманих даних запропоновано нову регресійну модель прогнозу ГКМП, яка дозволяє прогнозувати перебіг захворювання з точністю 90,8 %.

**Практичне значення отриманих результатів.** Розроблено та впроваджено в практику регресійну модель прогнозу перебігу ГКМП з оцінкою рівня Гал-3, тяжкості серцевої недостатності, величини фракції викиду, величини градієнту максимального систолічного тиску у вихідному тракті лівого шлуночка та величини IVRT, що дозволяє виявити хворих з високим ризиком прогресуючого перебігу ГКМП, які потребують збільшення кількості повторних обстежень та інтенсифікації лікування, в тому числі в умовах стаціонару (призначення або збільшення дози препаратів, які входять до рекомендацій з лікування серцевої недостатності і не мають протипоказань при ГКМП).

Результати дослідження впроваджені в практичну роботу Харківської міської клінічної лікарні №8, ДУ «Інститут терапії ім. Л.Т. Малої АМН України», ДУ «Науково-дослідний інститут невідкладної хірургії ім. В.В.Зайцева», центру кардіоваскулярної патології КЗ «Луцька міська клінічна лікарня», відділення кардіології КЗОЗ «ОКЛ ЦЕМД та МК» м. Харкова. Основні положення роботи використовуються в педагогічному процесі кафедри кардіології і функціональної діагностики та кафедри медицини невідкладних станів та медицини катастроф Харківської медичної академії післядипломної освіти МОЗ України, кафедри внутрішніх хвороб №2 Запорізького державного медичного університету МОЗ України.

**Особистий внесок здобувача.** Дисертантом виконаний аналіз публікацій з обраної теми, сформульовані мета і завдання дослідження. Дисертант особисто виконував відбір хворих в дослідження, їх первинне і вторинне клініко-анамнестичне обстеження, навантажувальний тест, забір крові для імуноферментного аналізу, а також статистичну обробку та аналіз отриманих даних. Брав участь у виконанні інструментальних методів дослідження. У друкованих роботах, написаних у співавторстві, автором виконано відбір хворих, аналіз матеріалу і його статистичну обробку.

**Апробація результатів дисертації.** Основні положення дисертації повідомлені на XVII Національному конгресі кардіологів України (Київ, 2016), науковому симпозіумі «Аритмії в практиці лікаря-педіатра» (Харків, 2016), науково-практичній конференції «Стандарти діагностики та лікування в клініці внутрішніх хвороб» (Вінниця, 2017).

Апробацію дисертації проведено на спільному засіданні кафедр кардіології та функціональної діагностики, терапії та клінічної фармакології, терапії, нефрології та загальної практики – сімейної медицини Харківської медичної академії післядипломної освіти та Міської клінічної лікарні №8 м. Харкова 08 лютого 2017 року.

**Публікації за темою дисертації.** За темою дисертації опубліковано 10 наукових робіт, у тому числі 8 статей у фахових наукових виданнях України та 1 – у журналі, що включений до міжнародних наукометричних баз, 2 роботи – у збірниках тез доповідей, 2 статті – без співавторів.

**Структура та обсяг дисертації.** Дисертаційна робота викладена на 169 сторінці і включає вступ, огляд літератури, матеріал і методи досліджень, два розділи власних досліджень, аналіз та узагальнення результатів дослідження, висновки і практичні рекомендації. Дисертація ілюстрована 28 таблицями і 16 рисунками. Список використаної літератури містить 175 джерел, в тому числі 97 кирилицею і 78 латиницею, і займає 20 сторінок.

## **ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ**

**Клінічна характеристика хворих та методи дослідження.** Для досягнення поставленої мети було обстежено 90 пацієнтів з підтвердженим клініко-анамнестичними та інструментальними даними діагнозом ГКМП, згідно з ехокардіографічними критеріями Європейського товариства кардіологів (ESC, 2014), із супутньою серцево-судинною патологією (артеріальна гіпертензія, ішемічна хвороба серця, серцева недостатність). Пацієнти були обстежені та знаходилися на лікуванні в кардіологічному відділенні Харківської міської клінічної лікарні №8 протягом 2013–2015 рр.

Критерії включення:

- клінічно та інструментально підтверджений діагноз;
- згода хворого на участь в дослідженні.

У дослідження не включалися хворі:

- при відсутності верифікації ГКМП;
- при наявності декомпенсованої супутньої патології будь-якої локалізації;
- при наявності системних захворювань сполучної тканини і онкологічної патології при первинному контакті і за даними анамнестичного дослідження.

Середній вік хворих становив  $(50,2 \pm 16,2)$  років. Серед пацієнтів основної групи було 43 (47,8%) жінки і 47 (52,2%) чоловіків. Тривалість захворювання склала в середньому  $(6,1 \pm 4,0)$  років (від 1 року до 15 років). Тривалий анамнез серцево-судинної патології відзначений у 63 (70,0%) пацієнтів. Сімейний анамнез ГКМП виявлено у 13 (14,4%) хворих, в тому числі верифікований діагноз кардіоміопатії за лінією батька або найближчого родича (брат, сестра) – у 4 (4,4%), раптова кардіальна смерть батька, матері або близького родича – у 9 (10,0 %). Крім цього, у близьких родичів пацієнта була діагностована

артеріальна гіпертензія у 20 (22,2%) випадках; у 5 (5,6%) – інфаркт міокарда; порушення ритму серця були діагностовані у родичів в 1 випадку.

Алкогольну абляцію перенесли 7 (7,8%) хворих, 1 (1,1%) – септальну міомектомію, 2 (2,2%) – імплантацію штучного водія ритму, 1 (1,1%) – аортокоронарне шунтування, 3 (3,3%) – стентування коронарних артерій. Одна пацієнтка перенесла трансплантацію нирки.

Переважали хворі з необструктивним варіантом перебігу ГКМП – 58 (64,4%) випадків, з локалізацією в ділянці перетинки – 69 (76,7%), асиметричної форми – 84 (93,3%), середнього ступеня вираженості – 48 (53,3%) хворих.

3 ускладнень найчастіше спостерігалися хронічна серцева недостатність (ХСН) II функціонального класу (ФК) за NYHA – 45 (50%), шлуночкові аритмії – 41 (45,6%), фібриляція передсердь – 20 (20,2%) і недостатність мітрального клапана – 23 (25,6%). Крім цього, у 48 (53,3%) виявлено супутню артеріальну гіпертензію (АГ); у 28 (32,1%) – супутню ішемічну хворобу серця (ІХС), у тому числі в поєднанні з АГ – у 23 (25,6%) хворих. Цукровий діабет 2-го типу діагностований у 6 (6,7%) хворих; патологія щитоподібної залози (автоімунний тиреоїдит, тиреотоксичний зоб) – у 13 (14,4%) хворих; ожиріння – у 33 (36,7%) хворих; дисліпідемія – у 55 (61,1%) хворих.

Найчастішою скаргою хворих була загальна слабкість – 79 (87,8%) випадків; задишка турбувала 77 (85,6%) хворих. Загальна слабкість у 42 (46,7%) хворих поєднувалася зі швидкою стомлюваністю. Досить часто хворі скаржилися на біль за грудиною, в ділянці серця, в тому числі у спокої – 10 (11,1%), при незначному навантаженні – 24 (26,7%) хворих і сильному навантаженні – 30 (33,3%) хворих. Скарги на серцебиття пред'являли 62 (68,9%) хворих, в тому числі епізоди серцебиття спостерігалися часто у 42 (67,7%) пацієнтів; перебоїв в роботі серця – у 65 (72,2%).

При об'єктивному дослідженні периферичні набряки виявлені у 21 (23,3%) хворого. При аускультатії серця у 3 (3,3%) хворих виявлялися застійні хрипи, глухість серцевих тонів – у 42 (46,7%) хворих; систолічний шум – у 38 (42,2%) хворих. Межі серця були помірно розширені у 54 (60,0%) хворих, значно розширені – у 15 (16,7%) хворих.

У цілому аналіз загальноклінічних даних свідчить про варіабельний та неспецифічний характер клінічних проявів ГКМП. У клінічній картині 71 (78,8%) хворого виявлялися ознаки порушень ритму; у 64 (71,1%) хворих – ознаки ішемії міокарда; у 85 (94,4%) – серцева недостатність.

В якості групи порівняння обстежено 20 хворих з есенціальною артеріальною гіпертензією (АГ) з ознаками гіпертрофії серця, середній вік яких склав  $58,1 \pm 12,1$  років. Супутня патологія виявлена у 18 (90%) хворих: ІХС – у 4 (20%); цукровий діабет – у 3 (15%); ожиріння – у 5 (25%) хворих. У 16 (80%) хворих з АГ спостерігалися явища ХСН.



Всім хворим виконано комплексне обстеження, що включало аналіз анамнестичних даних і сімейного анамнезу, скарг та фізікальні дослідження. Інструментальні методи дослідження включали навантажувальний тест з 6-хвилинною ходьбою, ЕКГ, добове моніторування ЕКГ за Холтером, ехокардіографію (ЕхоКГ). Додатково у всіх пацієнтів в Центральній науково-дослідній лабораторії Харківської медичної академії післядипломної освіти визначали вміст Гал-3 у сироватці крові за допомогою імуноферментного методу з використанням набору реактивів фірми eBioscience (Human Galectin-3 Platinum Elisa BMS279). Дослідження виконувалися при первинному обстеженні після включення в дослідження і повторно через  $12 \pm 3$  міс. (амбулаторно або при повторній госпіталізації).

Критеріями прогресування тяжкості клінічних проявів вважали: посилення або появу нових скарг, в тому числі наростання тяжкості СН або при появі показань до інвазивного або хірургічного лікування; погіршення показників ЕхоКГ (збільшення товщини гіпертрофованої ділянки, розвиток або посилення явищ обструкції вихідного тракту лівого шлуночка (ВТЛШ), прогресування тяжкості діастолічної дисфункції лівого шлуночка з розвитком більш важкого типу).

Отримані при клініко-анамнестичних, інструментальному та лабораторному дослідженні дані вносилися в спеціально розроблену форму і оброблялися за допомогою пакета статистичних програм SPSS for Windows Release 19,0 (SPSS Inc. Chicago, Illinois, ліцензія № 15G09207000A) з урахуванням рекомендацій до медико-біологічних досліджень. Перед статистичною обробкою кількісні показники, що аналізувалися, були перевірені на нормальність розподілу за допомогою критерію Колмогорова-Смирнова та Лілієфорса. Дані, що розподілені за нормальним законом, представлено у вигляді  $M \pm SD$  (середнє арифметичне  $\pm$  стандартне відхилення); для даних, розподіл яких відрізнявся від нормального, застосовували  $Me$  (медіану) та міжквартильний інтервал [ $Q_{25}$ ;  $Q_{75}$ ]. Якісні показники представлено в абсолютній кількості ( $n$ ) та у відсотках (%).

Для порівняння показників з нормальним розподілом був використаний  $t$ -критерій (Стьюдента) для незалежних вибірок та парний критерій Стьюдента для залежних вибірок. Для порівняння кількісних показників, які не відповідали критеріям нормального розподілу, були використані непараметричний критерій Манна-Уїтні (для двох незалежних вибірок), критерій Крускала-Уоліса (для більше двох незалежних вибірок), критерій Уїлкоксона для порівняння залежних вибірок. Для порівняння якісних показників використано таблиці спряженості з визначенням критерію  $\chi^2$  (при малих вибірках з поправкою Йетса) або критерію Фішера. Відмінності вважали значущими при ймовірності нульової гіпотези менше 5% ( $p < 0,05$ ). Для вивчення взаємозв'язків ознак, що аналізуються, використаний кореляційний аналіз непараметричним методом

Спірмена. Для створення прогностичної моделі прогресуючого перебігу захворювання використаний метод бінарної логістичної регресії з перевіркою її чутливості та специфічності за допомогою ROC-кривих.

**Результати дослідження та їх обговорення.** Перш за все, був вивчений плазмовий рівень Гал-3 у хворих з ГКМП в залежності від наявності супутньої патології, клінічних особливостей та тяжкості перебігу захворювання.

В цілому концентрація Гал-3 характеризувалася великою варіабельністю з розмахом значень від 4,96 нг/мл до 57,82 нг/мл у хворих з ГКМП і від 2,63 нг/мл до 19,66 нг/мл у хворих на артеріальну гіпертензію (табл. 1). Середнє значення рівня Гал-3 у хворих з ГКМП було більше, ніж у хворих з АГ – (19,80±12,64) нг/мл і (8,72±4,61) нг/мл відповідно ( $p < 0,001$ ). Однак аналізовані групи хворих розрізнялися за факторами, які потенційно можуть впливати на рівень Гал-3.

Таблиця 1 – Концентрація Гал-3 у сироватці крові хворих з ГКМП та АГ (нг/мл)

Показник	ГКМП (n=90)	АГ (n=20)
Середнє значення	19,80	8,72
Стандартне відхилення	12,64	4,61
95% довірчий інтервал	17,15–22,45	6,57–10,88
Мінімальне значення	4,96	2,63
Максимальне значення	57,82	19,66
Медіана	15,45	8,77

Для уточнення характеру впливу цих факторів на концентрацію Гал-3 в основній групі хворих був виконаний кореляційний аналіз. За результатами кореляційного аналізу рівня Гал-3 і віку хворих виявлена помірно виражена достовірна кореляція –  $r_s = +0,35$  ( $p = 0,001$ ), що свідчить про зростання концентрації Гал-3 зі збільшенням віку у хворих з ГКМП. При цьому значне зростання концентрації Гал-3 у хворих з ГКМП відзначено у віці від 60 років і старше: до 60 років – (17,09±10,60) нг/мл, старше 60 років – (26,48±14,86) нг/мл ( $p = 0,002$ ). Це можна пов'язати з віковими змінами метаболізму сполучної тканини, а також зі збільшенням тяжкості основної та супутньої патології. Залежності рівня Гал-3 від тривалості основної патології не виявлено. Крім цього, встановлено, що у жінок рівень Гал-3 був незначно більшим, ніж у чоловіків: (21,49±14,66) нг/мл і (18,24±10,39) нг/мл відповідно ( $p = 0,431$ ). Можливо, це пов'язано зі збільшенням питомої ваги жінок старших вікових груп.

Аналіз рівня Гал-3 залежно від особливостей основної патології дозволив встановити, що при обструктивному варіанті перебігу він склав  $(22,34 \pm 13,61)$  нг/мл, при необструктивному –  $(18,23 \pm 11,92)$  нг/мл ( $p=0,448$ ). Відмінності рівня Гал-3 між хворими із симетричною й асиметричною формою ГКМП, а також при гіпертрофії різного ступеня не встановлені ( $P>0,5$ ).

Кореляційний аналіз взаємозв'язку рівня Гал-3 з наявністю і тяжкістю СН виявив достовірну позитивну середньої сили кореляцію –  $r_s = +0,62$  ( $p<0,001$ ). Аналогічна, але більш сильна кореляція з даним показником виявлена і у хворих з АГ –  $r_s = +0,81$  ( $p<0,001$ ). Тобто, спостерігається збільшення рівня Гал-3 зі зростанням тяжкості СН. При цьому встановлено значне зростання концентрації Гал-3 при СН III і IV ФК:  $(29,25 \pm 13,77)$  нг/мл і  $(37,02 \pm 9,29)$  нг/мл відповідно, що статистично більше, ніж при СН I та II ФК ( $p<0,001$ ).

Другим за частотою ускладненням ГКМП були порушення ритму. Виявлено тенденцію до зростання концентрації Гал-3 при наявності ФП, особливо при пароксизмальному типі порушень. При порівнянні рівня Гал-3 в залежності від наявності супутньої АГ виявлена тенденція до його підвищення, особливо при наявності АГ III ст. –  $(27,72 \pm 12,31)$  нг/мл, що було достовірно більше ( $p=0,014$ ), ніж у хворих з відсутністю або з АГ I-II ст. –  $(18,68 \pm 12,34)$  нг/мл і  $(18,88 \pm 12,70)$  нг/мл відповідно). Аналогічна закономірність виявлена і у пацієнтів групи порівняння, тобто, рівень Гал-3 підвищується при АГ III ст., але мало змінювався при АГ I-II ст.

Виявлено тенденцію до зростання рівня Гал-3 при наявності супутньої ІХС:  $(22,40 \pm 13,12)$  нг/мл і  $(18,75 \pm 12,41)$  нг/мл відповідно ( $p=0,200$ ). Аналогічна тенденція спостерігалася і в групі порівняння. Більш виражене підвищення рівня Гал-3 виявлено у хворих з раніше перенесеним інфарктом міокарда, у яких він склав  $(28,69 \pm 11,04)$  нг/мл, а у решти хворих –  $(18,69 \pm 12,45)$  нг/мл ( $p=0,011$ ). Крім цього, виявлено тенденцію до підвищення рівня Гал-3 при наявності патології щитоподібної залози, при ожирінні, дисліпідемії та цукровому діабеті.

Таким чином, на рівень Гал-3 впливає вік хворих, наявність ускладнень основного захворювання і супутня патологія: він достовірно зростає зі збільшенням віку хворих, тяжкості СН і при наявності АГ III ст., а також залежить від наявності фібриляції передсердь, перенесеного інфаркту міокарда, патології щитоподібної залози.

Для подальшого аналізу досліджуваний показник був перетворений в інтервальну шкалу з орієнтацією на медіану значень Гал-3 в основній групі хворих: 1а підгрупа – від найменшого до 15,44 нг/мл; 1б підгрупа – від 15,45 нг/мл і більше. Встановлено, що у хворих з рівнем Гал-3 від 15,45 нг/мл і більше за лінією родичів дещо частіше в анамнезі зустрічався інфаркт міокарда – 8,9% випадків, в порівнянні з хворими 1а підгрупи – 2,2%; раптова серцева смерть – 8,9% і 4,4% відповідно; кардіоміопатія – 6,7% і 2,2% відповідно

( $p > 0,5$  за критерієм  $\chi^2$ ). Явна або латентна обструкція ВТЛШ спостерігалася у 12 (26,7%) та у 20 (44,4%) хворих в 1б та в 1а підгрупах відповідно ( $\chi^2 = 3,10$ ;  $p = 0,078$ ). Групи хворих з симетричною й асиметричною формою захворювання, а також з різним ступенем гіпертрофії практично не відрізнялися. Тяжка СН (III–IV ФК за NYHA) спостерігалася достовірно частіше у хворих з рівнем Гал-3 від 15,45 нг/мл і більше ( $\chi^2 = 22,03$ ;  $p < 0,001$ ). Також частіше спостерігалася ІХС, особливо III–IV ФК ( $\chi^2 = 13,08$ ;  $p = 0,011$ ), постінфарктний кардіосклероз ( $\chi^2 = 4,05$ ;  $p = 0,044$ ) та АГ III ст. ( $\chi^2 = 5,08$ ;  $p = 0,024$ ). Дещо частіше спостерігалася ФП.

Таким чином, аналіз інтервальної шкали рівня Гал-3 підтвердив результати кількісного аналізу і дозволив визначити критичний рівень Гал-3, який відповідає нижній межі 95% довірчого інтервалу даного показника у хворих з ГКМП – 15,45 нг/мл.

При подальшому аналізі встановлено, що рівень Гал-3 достовірно корелював з наявністю і вираженістю болю в ділянці серця, задишкою, перебоями в роботі серця і загальною слабкістю. При цьому у хворих з рівнем Гал-3 від 15,45 нг/мл і більше вірогідно частіше зустрічаються усі скарги, особливо біль в ділянці серця ( $\chi^2 = 8,02$ ;  $p < 0,05$ ), зокрема при легкому фізичному навантаженні (17,8% і 35,6% відповідно) і у спокої (13,3% і 8,9% відповідно), відчуття перебоїв в роботі серця (84,4% і 60,0% відповідно) ( $\chi^2 = 7,81$ ;  $p < 0,05$ ) і запаморочення (62,2% і 51,1% відповідно) ( $\chi^2 = 7,60$ ;  $p < 0,05$ ). Також більш часто у цих хворих виявлялися набряки ( $\chi^2 = 9,76$ ;  $p = 0,045$ ), застійні хрипи в легенях ( $\chi^2 = 3,09$ ;  $p = 0,079$ ).

Вивчення результатів 6-хвилинного тесту ходьби дозволило встановити, що пройдена дистанція характеризується достовірною негативною кореляцією середньої сили з тяжкістю СН ( $r_s = -0,54$ ,  $p < 0,001$ ), достовірною негативною кореляцією середньої сили з віком – ( $r_s = -0,60$ ,  $p < 0,001$ ), а також достовірною середньої сили негативною кореляцією з рівнем Гал-3 ( $r_s = -0,54$ ,  $p < 0,001$ ). При цьому встановлено, що у хворих з рівнем Гал-3 від 15,45 нг/мл середня дистанція була помітно менше, ніж у решти хворих ( $p < 0,001$ ). В цілому результати загальноклінічних методів дослідження підтвердили раніше виявлений зв'язок рівня Гал-3 з наявністю і тяжкістю СН.

Аналіз результатів стандартної ЕКГ дозволив встановити, що ті чи інші патологічні зміни були виявлені практично у всіх хворих на ГКМП: ознаки гіпертрофії міокарда – у 73,3%, патологічний зубець Q – у 22,2%, негативний зубець T – у 50,0%, депресія сегмента ST – у 40,0%, ознаки АВ-блокади – у 3,3%, блокада ніжок пучка Гіса – у 22,2%, екстрасистоли – у 5,6%, фібриляція передсердь – у 22,2% хворих. При цьому виявлено, що у хворих з наявністю ЕКГ-ознак гіпертрофії міокарда і у хворих з наявністю патологічного зубця Q середній рівень Гал-3 був більше, ніж у хворих при їх відсутності (близько до достовірного –  $p = 0,062$  і  $p = 0,052$  відповідно). Також відзначена тенденція до

його зростання у хворих з депресією сегмента ST ( $p=0,119$ ). Рівень Гал-3 при наявності ЕКГ-ознак АВ-блокади і блокади ніжок пучка Гіса, ФП, екстрасистол (ЕС) і негативного зубця Т на стандартній ЕКГ істотно не змінювався ( $p>0,500$ ). Аналогічні закономірності виявлені і при аналізі інтервальних значень рівня Гал-3: у хворих з рівнем Гал-3 від 15,45 нг/мл і більше вірогідно частіше зустрічалися патологічні зміни ЕКГ у вигляді депресії сегмента ST ( $\chi^2=4,63$ ;  $p=0,031$ ), патологічного зубця Q ( $\chi^2=4,49$ ;  $p=0,034$ ) й ознак гіпертрофії міокарда ( $\chi^2=3,64$ ;  $p=0,057$ ).

За результатами добового моніторування ЕКГ (за Холтером) встановлено, що шлуночкові екстрасистоли виявлялися у 80,0% хворих з ГКМП, суправентрикулярні події – у 81,1% хворих. У 36,7% хворих зареєстровані епізоди стійкого зміщення сегмента ST ішемічного типу і у 18,9% хворих – нестійкі епізоди зміщення сегмента ST. Подовження QT-інтервалу було виявлено у 36,7% хворих. Кореляційний аналіз вихідного рівня Гал-3 дозволив виявити достовірну позитивну кореляцію середньої сили з величиною середньої ( $r_s=0,30$ ,  $p=0,004$ ) і мінімальної частоти серцевих скорочень (ЧСС) ( $r_s=+0,27$ ,  $p<0,001$ ); достовірну позитивну кореляцію середньої сили з числом поодиноких шлуночкових екстрасистол (ШЕС) ( $r_s=0,25$ ,  $p<0,020$ ); достовірну позитивну кореляцію середньої сили з наявністю епізодів зміщення сегмента ST ( $r_s=+0,22$ ,  $p<0,038$ ) й аналогічну кореляцію з наявністю парних суправентрикулярних ЕС ( $r_s=+0,22$ ,  $p<0,038$ ). Близька до достовірної виявилася слабка кореляція з наявністю подовженого інтервалу QT ( $r_s=+0,208$ ,  $p=0,050$ ). У хворих з рівнем Гал-3 більше 15,45 нг/мл спостерігалася тенденція до збільшення мінімальної ЧСС, тенденція до збільшення частоти зсувів сегмента ST і пароксизмальних суправентрикулярних ЕС. Статистично достовірним було збільшення частоти випадків подовження інтервалу QT ( $\chi^2=3,88$ ;  $p=0,049$ ) і тенденція до збільшення частоти поодиноких ШЕС з числом подій понад 350 ( $p>0,05$ ). Тобто, зі зростанням концентрації Гал-3 у хворих з ГКМП збільшується схильність до розвитку порушень ритму, провідності, процесів реполяризації та ішемічних уражень міокарда.

За даними ЕхоКГ встановлено, що у хворих з ГКМП була достовірно більша середня величина товщини ТМШП в порівнянні з хворими з АГ: ( $2,02\pm 0,54$ ) см і ( $1,30\pm 0,30$ ) см відповідно ( $p<0,001$ ). Середня величина ТЗСЛШ між порівнюваними групами не відрізнялась, а КА у хворих з ГКМП був достовірно більше, ніж у хворих з АГ ( $1,58\pm 0,51$ ) і ( $1,05\pm 0,14$ ) ( $p=0,001$ ). При ГКМП переважали асиметричні форми (з різницею аналізованих параметрів 20% і більше), у хворих з АГ асиметрична форма гіпертрофії була діагностована тільки у двох випадках.

Кінцево-систолічний розмір (КСР) та кінцево-діастолічний розмір (КДР) ЛШ у хворих з ГКМП були менше аналогічних в групі хворих з АГ ( $p=0,007$ ),

ПШ у хворих з ГМКП також були менше, ніж у хворих з АГ ( $p=0,010$ ), а розміри передсердь, навпаки, були більше розмірів передсердь у хворих з АГ ( $p=0,005$ ).

Ці дані говорять про підвищення жорсткості міокарда у хворих з ГМКП: менша амплітуда рухів стінок лівого шлуночка і більш виражена дилатація лівого передсердя, пов'язана з необхідністю підвищеного опору міокарда під час діастолі. Для хворих з АГ більш характерний концентричний тип ремоделювання міокарда з практично рівномірним потовщенням його стінок, але з меншим ступенем дилатації лівого передсердя.

Кінцево-діастолічний об'єм (КДО) та кінцево-систолічний об'єм (КСО) ЛШ у хворих з ГМКП був менше, ніж у хворих з АГ ( $p=0,015$  і  $p=0,001$  відповідно), при цьому величина ударного об'єму (УО) між аналізованими групами достовірних відмінностей не мала ( $p=0,277$ ), а ФВ була достовірно більше ( $p=0,014$ ). Достовірно більше у хворих з ГМКП була ММ ЛШ ( $p=0,005$ ).

При аналізі показників діастолічної функції ЛШ виявлено достовірне зменшення середньої величини  $V_a$ , що характеризує швидкість кровотоку у фазу повільного кровонаповнення ( $p=0,039$ ), що пояснюється більшою ригідністю міокарда, пов'язаною зі збільшенням його жорсткості. Величина  $V_e$  (швидкість кровотоку у фазу швидкого кровонаповнення, що забезпечується активним скороченням ЛП) між групами істотно не розрізнялася, а показник  $E/A$  у хворих з ГМКП був з тенденцією до збільшення в порівнянні з хворими з АГ ( $p=0,072$ ). Величина  $DT$  у хворих з ГМКП, навпаки, мала тенденцію до зниження ( $p=0,105$ ). За іншими показниками суттєвої різниці між групами не виявлено.

В цілому аналіз показників діастолічної функції ЛШ, перетворених в інтервальну шкалу відповідно до типу дисфункції, дозволив виявити збільшення частоти рестриктивного типу дисфункції: у хворих на ГМКП рестриктивний тип діастолічної дисфункції спостерігався у 41,1%, у пацієнтів з АГ – у 20,0% випадків. Гіпертрофічний тип дисфункції в основній групі виявлено у 7,8% випадків, у хворих з АГ – у 30,0% випадків ( $\chi^2=8,80$ ;  $p=0,012$ ).

Отже, результати аналізу показників ЕхоКГ свідчать, що для хворих на ГМКП характерні виражена гіпертрофія ЛШ, дилатація ЛП зі зменшенням КДР, КСР і збільшенням ФВ, тобто зі збереженням систолічної функції, але з наявністю діастолічної дисфункції переважно рестриктивного типу.

Аналіз цих показників в залежності від рівня Гал-3 (більше-менше 15,45 нг/мл) дозволив встановити, що істотних відмінностей середніх значень ТЗСЛШ і ТМШП не виявлено ( $p=0,189$  і  $p=0,105$  відповідно). КДР ЛШ мав тенденцію до збільшення у хворих з більш високим рівнем Гал-3 ( $p=0,401$ ), а КСР ЛШ був достовірно більше ( $p=0,037$ ). Спостреігалась тенденція до збільшення поперечного розміру ЛП ( $p=0,070$ ), достовірно більшим був розмір ПП ( $p=0,037$ ). Близьким до достовірного було збільшення розмірів ПШ ( $p=0,082$ ). Крім цього, у пацієнтів з рівнем Гал-3 більше 15,45 нг/мл був

незначно збільшений КДО ( $p=0,402$ ), але достовірно збільшувався КСО ( $p=0,040$ ). Середня величина УО між підгрупами практично не відрізнялася ( $p=0,805$ ), а ФВ була достовірно менше ( $p=0,001$ ). Середні величини ММ ЛШ і ІММ ЛШ істотних відмінностей між підгрупами не мали ( $p=0,537$  і  $0,807$  відповідно).

Таким чином, при підвищенні рівня Гал-3 спостерігається тенденція до незначного зменшення ступеня гіпертрофії зі зниженням коефіцієнта асиметрії, збільшення об'ємних показників з достовірним зниженням ФВ, що свідчить про розвиток систолічної дисфункції. Зростання розмірів ЛП узгоджується зі збільшенням частоти ФП зі зростанням концентрації Гал-3.

При вивченні діастолічної функції ЛШ встановлено, що єдиним показником, який досяг рівня статистичної достовірності, був IVRT, середнє значення якого у хворих з рівнем Гал-3 понад 15,45 нг/мл було достовірно меншим, ніж у інших хворих ( $p=0,032$ ). За іншими показниками (IVCT, Ve, Va і DT) відзначена лише незначна тенденція до зниження.

Частотний аналіз показників ДФ ЛШ, перетворених в інтервальну шкалу, дозволив виявити чітку тенденцію до збільшення частоти ознак рестриктивних порушень. У хворих з більш високим рівнем Гал-3 дещо збільшувалася частота випадків вираженого зменшення IVRT (менше 70 мс) ( $\chi^2=5,03$ ;  $p=0,081$ ). За співвідношенням E/A також достовірних відмінностей не виявлено ( $\chi^2=4,74$ ;  $p=0,093$ ), однак значення E/A від 2,0 і більше, що характерно для рестриктивного типу діастолічної дисфункції, в групі хворих з рівнем Гал-3 понад 15,45 нг/мл зустрічалися майже на 5% більше. За показником DT статистично достовірних відмінностей не виявлено ( $\chi^2=2,02$ ;  $p=0,364$ ). Однак в цілому у хворих з рівнем Гал-3 понад 15,45 нг/мл рестриктивний тип діастолічної дисфункції зустрічався на 20% частіше ( $\chi^2=3,67$ ;  $p=0,056$ ).

Загалом результати порівняльного аналізу загальноклінічних та інструментальних показників, а також рівня Гал-3 дозволили встановити, що середній рівень Гал-3 був достовірно більше при ГКМП в порівнянні з АГ. Також виявлено збільшення концентрації рівня Гал-3 з віком, тенденція до збільшення при наявності порушень ритму, ІХС та раніше перенесених інфарктів, а також при зростанні тяжкості СН. При цьому істотної залежності від особливостей перебігу ГКМП не виявлено. Крім цього встановлено, що в переважній більшості випадків у хворих на ГКМП була збережена систолічна функція, але часто виявлялися ознаки діастолічної дисфункції за рестриктивним типом, частота яких зростала зі збільшенням концентрації Гал-3.

Ці дані говорять про доцільність дослідження рівня Гал-3 не стільки для діагностики ГКМП, скільки для диференціальної діагностики ГКМП та АГ, а залежність ускладнень ГКМП від рівня Гал-3 свідчить про можливе прогностичне значення цього показника у хворих на ГКМП.

Щоб дізнатися, чи є використання рівня Гал-3 у сироватці крові хворих на ГКМП предиктором несприятливого перебігу захворювання, виконано повторне комплексне обстеження 76 хворих через  $12 \pm 3$  місяці після первинного огляду. Встановлено, що у 17,1% хворих рівень Гал-3 при повторному дослідженні відрізнявся від вихідного рівня не більше, ніж на 10%; у 38,2% хворих він збільшився, а у 44,7% хворих – зменшився більше, ніж на 10%. Тобто, спостерігається різноспрямований характер змін: у частини хворих даний показник залишався стабільним, проте в більшості випадків спостерігалось збільшення або зменшення концентрації Гал-3.

Для подальшого аналізу були виділені дві групи хворих: в першу групу увійшли 54 хворих, у яких відзначено поліпшення клінічних та ЕхоКГ-показників або стабільний перебіг захворювання протягом аналізованого періоду; до другої групи увійшли 22 хворих, у яких констатовано прогресування основного захворювання (погіршення клінічних показників та/або прогресування гіпертрофії міокарда та/або ознак діастолічної дисфункції за даними ЕхоКГ).

Встановлено, що у хворих зі стабільним перебігом ГКМП в більшості випадків (59,3%) відзначається зниження рівня Гал-3 на 10% і більше від вихідного, при прогресуючому перебігу ГКМП спостерігається значне переважання хворих зі збільшенням рівня Гал-3 на 10% і більше (72,7%) ( $\chi^2=18,51$ ;  $p < 0,001$ ) (табл. 2). Це свідчить про можливий зв'язок збільшення рівня Гал-3 з прогресуючим перебігом захворювання або з розвитком ускладнень, які обумовлюють погіршення стану хворих.

Також встановлено істотне (на 17,9%) збільшення в групі хворих з прогресуючим перебігом ГКМП випадків явної обструкції, артеріальної гіпертензії II–III ст., ішемічної хвороби серця III ФК, перенесеного інфаркту міокарда і постійної форми фібриляції передсердь. Важка СН у цих хворих виявлялася більше, ніж у два рази частіше ( $\chi^2=13,81$ ;  $p=0,008$ ).

Таблиця 2 – Динаміка рівня Гал-3 у хворих ГКМП в залежності від перебігу захворювання

Динаміка рівня Гал-3	Перебіг ГКМП		p
	Стабільний перебіг (n=54)	Прогресуючий перебіг (n=22)	
Збільшення на 10% і більше	13 (24,1%)	16 (72,7%)	<0,001
Зміна менше 10%	9 (16,7%)	4 (18,2%)	
Зменшення на 10% і більше	32 (59,3%)	2 (9,1%)	



При порівнянні вихідних показників ЕхоКГ у хворих з прогресуючим перебігом ГКМП було виявлено статистично недостовірне зменшення КА, що свідчить про більш рівномірну гіпертрофію зі збільшенням ТЗСЛШ, але з практично ідентичною ТМШП. Також у хворих з прогресуючим перебігом ГКМП при первинному обстеженні спостерігалось збільшення лінійних та об'ємних показників ЛШ – КДР і КСР ЛШ ( $p=0,054$  і  $p=0,011$  відповідно), КДО і КСО ( $p=0,067$  і  $p=0,013$  відповідно), лінійних показників ЛП та ПП ( $p=0,101$  і  $p=0,039$  відповідно) та  $PG_{\max}$  ( $p=0,002$ ), а ФВ, навпаки, була достовірно менше ( $p=0,007$ ), ніж при стабільному перебігу захворювання.

Крім цього, виявлено відмінності показників ДФ ЛШ. У хворих з прогресуючим перебігом ГКМП IVRT при первинному дослідженні був достовірно менше, ніж у хворих зі стабільним перебігом ( $p=0,004$ ). За іншими показниками ДФ ЛШ достовірної різниці не виявлено. В цілому у хворих з прогресуючим перебігом ГКМП при первинному обстеженні більш часто виявляються ознаки діастолічної дисфункції ЛШ за рестриктивним типом (50% хворих). У хворих зі стабільним перебігом цей тип діастолічної дисфункції виявлявся у 31,5% випадків ( $\chi^2=2,67$ ;  $p=0,264$ ).

Таким чином, порівняльний аналіз ультразвукових показників дозволяє зробити висновок, що у хворих з прогресуючим перебігом ГКМП відзначається збільшення частоти порушень структурно-функціональних показників ЛШ, які свідчать про тенденції до розвитку дилатації порожнин серця з наявністю явищ обструкції, а також систолічної і, більшою мірою, діастолічної дисфункції.

При аналізі вихідних показників ЕКГ і добового моніторингу ЕКГ статистично значущі відмінності виявлені тільки в частоті виявлення ознак гіпертрофії на стандартній ЕКГ (95,5% і 61,1% при прогресуючому і стабільному перебігу відповідно;  $p=0,002$ ), а також за частотою виявлення подовження інтервалу QT (54,4% і 25,9% при прогресуючому і стабільному перебігу відповідно;  $p=0,017$ ).

Для створення прогностичної моделі перебігу ГКМП використаний метод бінарної логістичної регресії. У модель були включені ознаки, за якими підгрупи залежно від перебігу захворювання достовірно розрізнялися: тяжкість СН за NYHA (I–IVФК); рівень Гал-3 (в нг/мл); ФВ (в %);  $PG_{\max}$  (в мм рт. ст.), IVRT (в мс) і константа – 22,259. Коефіцієнти регресії для цих показників, показник Вальда і статистична значущість показників представлені в табл. 3.

Таблиця 3 – Показники регресійного рівняння для прогнозування перебігу ГКМП

Показник	Коефіцієнт регресії	Показник Вальда	Рівень значущості
$x_1$ – СН за НУНА (I–IV ФК)	-2,575	3,500	0,061
$x_2$ – Гал-3 (нг/мл)	0,257	10,631	0,001
$x_3$ – ФВ (%)	-0,332	4,316	0,038
$x_4$ – РGmax (мм рт. ст.)	0,092	7,866	0,005
$x_5$ – IVRT (мс)	-0,046	4,724	0,030
Константа	22,259	3,557	0,059

За цими даними підсумкове рівняння для визначення прогнозу перебігу ГКМП виглядає таким чином:

$$P = \frac{1}{1 + e^{-z}}$$

$$\text{де } z = 22,259 + x_1 \cdot (-2,575) + x_2 \cdot 0,257 + x_3 \cdot (-0,332) + x_4 \cdot 0,092 + x_5 \cdot (-0,046)$$

При значенні  $P$  більше 0,5 – прогнозується прогресуючий перебіг захворювання, при значенні  $P$  менше 0,5 – стабільний перебіг захворювання. Ефективність прогнозування даним методом представлена в табл. 4.

Таблиця 4 – Ефективність прогнозування перебігу ГКМП

Перебіг ГКМП, що спостерігався	Передбачений перебіг		Відсоток вірних прогнозів
	Стабільний	Прогресуючий	
Стабільний	51	3	94,4%
Прогресуючий	4	18	81,8%
Загальна відсоткова частка			90,8%

Відсоток вірно передбачених результатів сягає 90,8%, з більшою ймовірністю передбачення стабільного перебігу захворювання (94,4%).

Однак необхідно зазначити, що дана модель має певні обмеження, пов'язані, перш за все, з тривалістю спостереження і відносно невеликою кількістю хворих, включених в аналіз. Розширення вибірки хворих з доступним для аналізу анамнезом і необхідних клінічних та інструментальних даних, а також тривалості їх спостереження дозволить збільшити прогностичну цінність і практичну значущість даної моделі.

Таким чином, результати виконаного дослідження дозволяють зробити висновок про можливість клінічного використання рівня Гал-3 у сироватці хворих для диференційної діагностики ГКМП, а при використанні в комплексі із загальноклінічними та інструментальними параметрами даний показник може бути використаний для прогнозування перебігу ГКМП.

## ВИСНОВКИ

1. Гіпертрофічна кардіоміопатія – найбільш поширене генетичне захворювання серця, яке є основною причиною серцевої недостатності і раптової смерті молодих пацієнтів. На сьогодні основними методами діагностики ГКМП є генетичні дослідження, які не завжди доступні, та ехокардіографічні методи, результати яких можуть бути хибними при наявності супутніх захворювань. Тому актуальною є розробка методів експрес-діагностики ГКМП із застосуванням біомаркерів, серед яких перспективний Гал-3, рівень якого збільшується при кардіальній патології. У дисертаційній роботі представлено нове вирішення актуального завдання кардіології, а саме визначення факторів (клінічних, інструментальних, біохімічних), які впливають на перебіг ГКМП, стратифікація ризику несприятливого перебігу та визначення прогнозу захворювання.

2. Встановлено, що концентрація Гал-3 у сироватці крові хворих на ГКМП варіабельна (від 4,96 нг/мл до 57,82 нг/мл), але в середньому більша, ніж у хворих з гіпертрофією міокарда на тлі АГ:  $(19,80 \pm 12,64)$  нг/мл та  $(8,72 \pm 4,61)$  нг/мл відповідно. Виявлено кореляційний зв'язок концентрації Гал-3 з віком хворих ( $r_s = +0,35$ ;  $p = 0,001$ ), з тяжкістю СН ( $r_s = +0,62$ ;  $p < 0,001$ ), з наявністю супутньої АГ ( $r_s = +0,41$ ;  $p < 0,001$ ). При рівні Гал-3 у сироватці крові від 15,45 нг/мл і більше істотно зростає частота супутньої ішемічної хвороби серця III і IV ФК ( $\chi^2 = 13,08$ ;  $p = 0,011$ ) та перенесеного інфаркту міокарда ( $\chi^2 = 5,08$ ;  $p = 0,024$ ).

3. У хворих з рівнем Гал-3 від 15,45 нг/мл і більше на стандартній ЕКГ частіше виявляються патологічні зміни у вигляді депресії сегмента ST ( $\chi^2 = 4,63$ ;  $p < 0,05$ ), наявності патологічного зубця Q ( $\chi^2 = 4,49$ ;  $p < 0,05$ ) й ознак гіпертрофії міокарда ( $\chi^2 = 3,64$ ;  $p = 0,057$ ). За результатами аналізу показників добового моніторування ЕКГ, рівень Гал-3 у хворих на ГКМП достовірно корелює з величиною середньої ( $r_s = +0,30$ ;  $p < 0,05$ ) і мінімальної ЧСС ( $r_s = +0,27$ ;  $p < 0,001$ ), з числом поодиноких ШЕС ( $r_s = +0,25$ ;  $p < 0,05$ ), з наявністю епізодів зміщення сегмента ST ( $r_s = +0,22$ ,  $p < 0,05$ ), з наявністю парних суправентрикулярних ЕС ( $r_s = +0,22$ ,  $p < 0,05$ ).

4. Встановлено зв'язок між рівнем Гал-3 у сироватці крові понад 15,45 нг/мл та деякими ЕхоКГ-показниками: зі збільшенням концентрації Гал-3 достовірно зростає КСР, КСО ЛШ та розмір правого передсердя, достовірно зменшується ФВ та IVRT, збільшується частота рестриктивного типу діастолічної дисфункції.

5. Доведено, що динаміка рівня Гал-3 пов'язана з перебігом захворювання: при повторному обстеженні хворих через  $(12\pm 3)$  міс. лікування у хворих зі стабільним перебігом ГКМП в більшій частині випадків (59,3 %) відзначається зниження концентрації Гал-3 у сироватці крові на 10 % і більше від вихідного, значно рідше (24,1%) рівень Гал-3 збільшується на 10 % і більше; у хворих з прогресуючим перебігом ГКМП спостерігається зворотне відношення – значне переважання хворих зі збільшенням рівня Гал-3 на 10 % і більше – у 72,7 % випадків, а його зменшення – у 9,1 % випадків ( $\chi^2=18,51$ ;  $p < 0,001$ ).

6. Регресійна модель прогнозу перебігу ГКМП, до якої увійшли тяжкість СН за NYHA (I–IVФК), концентрація Гал-3 у сироватці крові (в нг/мл), ФВ (в %);  $PG_{\max}$  (в мм рт. ст.), IVRT (в мс), дозволяє прогнозувати перебіг ГКМП з точністю 90,8 %, що сприяє виявленню хворих з високим ризиком прогресуючого перебігу захворювання.

### **ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ**

1. У хворих на ГКМП, поряд з традиційними методами загальноклінічного, лабораторного та інструментального обстеження, доцільно досліджувати рівень Гал-3 у сироватці крові при первинному обстеженні та через 6 місяців лікування для оцінки ризику прогресуючого перебігу захворювання.

2. Оцінка рівня Гал-3 у сироватці крові хворих на ГКМП в поєднанні з оцінкою тяжкості СН, ступеня обструкції ВТ ЛШ, ультразвукових показників систолічної і діастолічної функції ЛШ з використанням запропонованої регресійної моделі дозволяє прогнозувати прогресуючий перебіг захворювання.

3. Хворі з високим ризиком прогресування ГКМП потребують збільшення кількості повторних обстежень та інтенсифікації лікування (призначення або збільшення дози препаратів, які входять до рекомендацій з лікування СН і не мають протипоказань при ГКМП), в тому числі в умовах кардіологічного відділення не менше 2 разів на рік. При зростанні концентрації Гал-3 у хворого, який отримує максимальні дози препаратів, необхідно розглянути питання щодо доцільності оперативного втручання.

### **СПИСОК ПРАЦЬ, ОПУБЛІКОВАНИХ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ**

1. Дагхар С. Диагностическое значение уровня галектина-3 у больных гипертрофической кардиомиопатией. *«ScienceRise»*. 2017. № 4. С.13-17.

2. Дагхар С. Прогностическое значение уровня галектина-3 у больных гипертрофической кардиомиопатией. *Медицина неотложных состояний*. 2017. №1. С.151-158.

3. Целуйко В. И., Будко Е. А., Дагхар С., Киношенко К. Ю. Беременность при обструктивной гипертрофической кардиомиопатии. *Медицина неотложных состояний*. 2014. №3. С.141-147. (Здобувачем виконано підбір хворих, їх обстеження, статистичну обробку результатів обстеження, підготовлено статтю до друку).

4. Целуйко В. И., Дагхар С. Уровень галектина-3 у больных гипертрофической кардиомиопатией. *Серце і судини*. 2016. №4. С.47-52. (Здобувачем виконано підбір хворих, їх обстеження, статистичну обробку результатів обстеження, підготовлено статтю до друку).

5. Целуйко В. И., Дагхар С. Уровень галектина-3 и показатели холтеровского мониторирования электрокардиограммы у больных гипертрофической кардиомиопатией. *Український кардіологічний журнал*. 2016. № 4. С.80-86. (Здобувачем виконано підбір хворих, їх обстеження, статистичну обробку результатів обстеження, підготовлено статтю до друку).

6. Целуйко В. И., Дагхар С., Бутко Е. А., Киношенко К. Ю. Гипертрофическая кардиомиопатия и гипертензивное сердце. *Ліки України плюс*. 2017. № 1 (30). С. 46-50. (Здобувачем виконано підбір хворих, їх обстеження, статистичну обробку результатів обстеження, підготовлено статтю до друку).

7. Целуйко В. И., Киношенко К. Ю., Дагхар С. Галектин-3 как биомаркер сердечной недостаточности у больных гипертрофической кардиомиопатией. *Серце і судини*. 2017. № 1. С. 39-48. (Здобувачем виконано підбір хворих, їх обстеження, статистичну обробку результатів обстеження, підготовлено статтю до друку).

8. Целуйко В. И., Карпенко Ю. И., Волков Д. Е, Лопин Д. А., Дагхар С. Клинический случай радиочастотной абляции у пациента с обструктивной формой гипертрофической кардиомиопатии. *Медицина неотложных состояний*. 2017. №1. С.179-184. (Здобувачем виконано обстеження та спостереження за хворою, підготовлено статтю до друку).

9. Целуйко В. И., Дагхар С. Нарушения сердечного ритма у хворих із гіпертрофічною кардіоміопатією. *Аритмії в практиці лікаря-педіатра*: матеріали симпозиуму, 21 квіт. 2016 р., м. Харків / НАМН України, ДУ «Інст. охорони здоров'я дітей та підлітків», Харківський нац. університет ім. В. Н. Каразіна, Харків. С. 34-40. (Здобувачем виконано обстеження та спостереження за хворою, підготовлено статтю до друку).

10. Целуйко В. И., Дагхар С., Бутко О. О. Рівень галектину-3 у хворих на гіпертрофічну кардіоміопатію та артеріальну гіпертензію. *Стандарти діагностики та лікування в клініці внутрішніх хвороб* : матеріали наук.-практ. конф., 25-26 квіт. 2017 р., м. Вінниця / МОЗ України, Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова. – Вінниця : ТОВ «Вінницька міська лікарня». – С. 83-85. (Здобувачем виконано обстеження та спостереження за хворою, підготовлено статтю до друку).

## АННОТАЦИЯ

**Дагхар Самауиль. Клинико-диагностическое и прогностическое значение уровня галектина-3 у больных гипертрофической кардиомиопатией с сопутствующей сердечно-сосудистой патологией. – На правах рукописи.**

Диссертация на соискание научной степени кандидата медицинских наук (доктора философии) по специальности 14.01.11 – кардиология. – Запорожский государственный медицинский университет МЗ Украины, Запорожье, 2017.

Диссертация посвящена оптимизации диагностики и прогнозирования течения гипертрофической кардиомиопатии на основании изучения связи концентрации Галектина-3 в сыворотке крови с клинико-инструментальными показателями. Установлено, что уровень Гал-3 характеризовался значительной вариабельностью, не зависел от гемодинамической формы заболевания и степени гипертрофии, но был связан с ангинозным синдромом, с тяжестью сердечной недостаточности и с наличием нарушений ритма. Более высокий уровень Гал-3 был ассоциирован с более значимыми признаками ремоделирования сердца.

Установлено, что у больных с уровнем Гал-3 от 15,45 нг/мл и более на стандартной ЭКГ достоверно чаще выявляются патологические изменения в виде депрессии сегмента ST, наличия патологического зубца Q и признаков гипертрофии миокарда. По результатам анализа показателей суточного мониторирования ЭКГ уровень Гал-3 у больных с ГКМП достоверно коррелирует с наличием желудочковых и суправентрикулярных событий, с наличием эпизодов смещения сегмента ST и удлиненного интервала QT. По результатам ЭхоКГ отмечается достоверное увеличение КСР ЛШ, КСО ЛШ, линейного размера правого предсердия с тенденцией к увеличению линейного размера левого предсердия и правого желудочка, достоверно уменьшалась ФВ, увеличивалась частота развития диастолической дисфункции рестриктивного типа.

При повторном обследовании больных через 12±3 мес. лечения установлено, что при стабильном течении заболевания у 59,3% больных наблюдается снижение уровня Гал-3 в сыворотке крови на 10% и более от исходного уровня, при прогрессирующем течении ГКМП у 72,7% больных наблюдается увеличение уровня Гал-3 в сыворотке крови на 10% и более от исходного уровня. Прогрессирующий вариант течения ГКМП чаще наблюдался у больных с явной обструкцией выходного тракта ЛЖ, при наличии артериальной гипертензии II–III ст., ишемической болезни сердца: стабильной стенокардии III ФК, постоянной формы фибрилляции предсердий, после перенесенного инфаркта миокарда, но наиболее сильная связь прогрессирования заболевания отмечается с уровнем Гал-3 в сыворотке крови.

Показано, что исследование уровня Гал-3 в сыворотке крови больных с ГКМП является информативным методом дополнительного обследования не столько для специфической диагностики заболевания, сколько для прогнозирования его течения с выявлением больных с высоким риском прогрессирующего течения ГКМП.

**Ключевые слова:** галектин-3, гипертрофическая кардиомиопатия, течение заболевания, прогнозирование.

## АНОТАЦІЯ

**Дагхар С. Клініко-діагностичне і прогностичне значення рівня галектину-3 у хворих на гіпертрофічну кардіоміопатію із супутньою серцево-судинною патологією. – На правах рукопису.**

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук (доктора філософії) за спеціальністю 14.01.11 – кардіологія. – Запорізький державний медичний університет, МОЗ України, Запоріжжя, 2017.

Дисертацію присвячено оптимізації діагностики та прогнозування перебігу гіпертрофічної кардіоміопатії на підставі вивчення зв'язку концентрації Галектину-3 у сироватці крові з клініко-інструментальними показниками. Встановлено, що рівень Гал-3 характеризувався значною варіабельністю, не залежав від гемодинамічної форми захворювання і ступеня гіпертрофії, але був пов'язаний з ангінозний синдромом, з виразністю ознак серцевої недостатності, її функціональним класом та з виразністю порушень ритму. Більш високий рівень Гал-3 був асоційований з більш значущими ознаками ремоделювання серця. Встановлено, що зі зростанням рівня Гал-3 зростала частота розвитку діастолічної дисфункції лівого шлуночка рестриктивного типу. При повторному дослідженні виявлена достовірна сильна кореляція рівня Гал-3 з прогресуванням ГКМП. Показано, що дослідження рівня Гал-3 у сироватці крові хворих з ГКМП є інформативним методом додаткового обстеження хворих не стільки для специфічної діагностики захворювання, скільки для прогнозування його перебігу з виділенням хворих з високим ризиком прогресуючого перебігу ГКМП.

**Ключові слова:** галектин-3, гіпертрофічна кардіоміопатія, перебіг захворювання, діагностичне значення, прогнозування.

## SUMMARY

**Dahhar Samaul. Clinical and diagnostic and prognostic value of Galectin-3 in patients with hypertrophic cardiomyopathy with concomitant cardiovascular pathology. – On the rights of manuscript.**

The thesis for a candidate of medicine science degree (doctor of philosophy) in specialty 14.01.11 – cardiology. – Zaporozhye State Medical University, Ministry of Health of Ukraine, Zaporozhye, 2017.

The thesis is devoted to optimizing the diagnosis and prognosis of hypertrophic cardiomyopathy based on the study of relationship of Galectin-3 concentration in serum from clinical and instrumental parameters. It was established that the level of Gal-3 is characterized by a large variability, was independent of hemodynamic form of the disease and the degree of hypertrophy, but was associated with anginal syndrome, the severity of the signs of heart failure, its functional class and severity of arrhythmias. Higher levels of Gal-3 was associated with a significant signs of cardiac remodeling. It was found that with increased of Gal-3 level increased the incidence of restrictive type of diastolic dysfunction. It was found a significant strong correlation of Gal-3 level with the progression of HCM. It is shown that the investigation of Gal-3 in the serum of patients with HCM is an informative method of additional examination of patients not so much for the specific diagnosis of the disease as for predicting its course with the allocation of patients with high risk of progressive course of HCM.

**Keywords:** Galectin-3, hypertrophic cardiomyopathy, course of disease, prognosis.



**СПИСОК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ**

АГ	–	артеріальна гіпертензія
ВТ ЛШ	–	вихідний тракт лівого шлуночка
ГКМП	–	гіпертрофічна кардіоміопатія
ЕКГ	–	електрокардіографія
ЕхоКГ	–	ехокардіографія
ЕС	–	екстрасистоли
ІХС	–	ішемічна хвороба серця
КДО	–	кінцево-діастолічний об'єм
КСО	–	кінцево-систолічний об'єм
КДР	–	кінцево-діастолічний розмір
КСР	–	кінцево-систолічний розмір
ЛШ	–	лівий шлуночок
ММ ЛШ	–	маса міокарда лівого шлуночка
СН	–	серцева недостатність
ТЗСЛШ	–	товщина задньої стінки лівого шлуночка
ТМШП	–	товщина міжшлуночкової перетинки
УО	–	ударний об'єм
ФВ	–	фракція викиду
ФК	–	функціональний клас (за класифікацією NYHA)
ЧСС	–	частота серцевих скорочень
ШЕС	–	шлуночкові екстрасистоли
IVRT	–	isovolumetric relaxation time (час ізоволюметричного розслаблення)
PGmax	–	градієнт максимального систолічного тиску у вихідному тракті ЛШ

Підписано до друку 12.01 2018. Гарнітура TimesNewRoman  
Папір друкарський. Формат 60×90 1/16. Умовн. друк. арк. 0,9.  
Наклад – 100 прим. Замовлення № 7402.  
Надруковано з оригінал-макету в типографії  
Запорізького державного медичного університету  
69035, м. Запоріжжя, пр. Маяковського 26