

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ХАРКІВСЬКА МЕДИЧНА АКАДЕМІЯ ПІСЛЯДИПЛОМНОЇ ОСВІТИ
ЗАПОРІЗЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

Кваліфікаційна наукова
праця на правах рукопису

ДАГХАР САМАУЇЛЬ

УДК 616.127-007.61-036-07:577.112

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

14.01.11 – кардіологія

22 Охорона здоров'я

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

_____ С. Дагхар

Науковий керівник – **Целуйко Віра Йосипівна**, доктор медичних наук,
професор

Запоріжжя – 2017

АНОТАЦІЯ

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

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук (доктора філософії) за спеціальністю 14.01.11 «Кардіологія» (22 Охорона здоров'я). – Харківська медична академія післядипломної освіти МОЗ України, м. Харків, 2017.

Захист відбудеться у спеціалізованій вченій раді Запорізького державного медичного університету МОЗ України, м. Запоріжжя, 2018.

Дисертацію присвячено оптимізації діагностики та прогнозуванню перебігу гіпертрофічної кардіоміопатії (ГКМП) на підставі вивчення зв'язку концентрації Гал-3 у сироватці крові з особливістю перебігу захворювання за даними загальноклінічних та інструментальних досліджень (електрокардіографії та ультразвукового дослідження серця).

Гіпертрофічна кардіоміопатія (ГКМП) – найбільш поширене генетичне захворювання серця, що виявляється в різних регіонах світу з частотою до 0,2 % в загальній популяції, і є основною причиною серцевої недостатності і раптової смерті молодих пацієнтів. 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. У зв'язку з цим, раннє виявлення ознак міокардіального фіброзу має велике значення в діагностиці і прогнозуванні перебігу ГКМП. Вирішення цієї проблеми можливе за допомогою визначення маркерів міокардіального фіброзу. Одним з таких маркерів може бути галектін-3 (Гал-3). 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 та її зв'язок з частотою несприятливих подій. Але роль Гал-3 в патогенезі ГКМП та можливість застосування цього

показника для діагностики і прогнозування перебігу ГКМП досі не вивчена, що й стало обґрунтуванням актуальності цього дослідження.

Для досягнення поставленої мети було обстежено 90 пацієнтів з підтвердженим клініко-анамнестичними та інструментальними даними діагнозом ГКМП із супутньою серцево-судинною патологією (артеріальна гіпертензія, ішемічна хвороба серця, серцева недостатність), яким виконано клініко-анамнестичне обстеження, навантажувальний тест з 6-хвилинною ходьбою, електрокардіографію, добове моніторування ЕКГ за Холтером, ультразвукове дослідження серця та імуноферментний аналіз для визначення концентрації Гал-3 в плазмі крові. Отримані дані оброблено методами математичної статистики. В якості групи порівняння обстежено 20 хворих на есенціальну артеріальну гіпертонію II-III стадії з гіпертрофією лівого шлуночка серця. Дослідження виконувалися при первинному обстеженні після включення в дослідження і повторно через (12 ± 3) місяці.

В результаті проведених досліджень встановлено відсутність специфічності клінічних проявів ГКМП: у клінічній картині 78,8 % хворих виявлялися ознаки порушень ритму; у 71,1 % хворих – ознаки ішемічних уражень; у 94,4 % – ознаки серцевої недостатності різного ступеня.

Виявлено, що концентрація Гал-3 характеризувалася значною варіабельністю з розмахом значень від 4,96 нг/мл до 57,82 нг/мл – у хворих на ГКМП, і від 2,63 нг/мл до 19,66 нг/мл – у хворих на гіпертонічну хворобу. При цьому середнє значення рівня Гал-3 у хворих на ГКМП було більше, ніж у хворих на АГ – $(19,80 \pm 12,64)$ нг/мл і $(8,72 \pm 4,61)$ нг/мл відповідно ($p < 0,001$). Кореляційний аналіз виявив залежність концентрації Гал-3 від віку хворих ($r_s = +0,35$; $p = 0,001$), тяжкості серцевої недостатності ($r_s = +0,62$; $p < 0,001$), наявності супутньої артеріальної гіпертензії ($r_s = +0,41$; $p < 0,001$).

Визначено критичний рівень Гал-3 – 15,45 нг/мл, який відповідав нижній межі 95 % довірчого інтервалу даного показника у хворих на ГКМП. При рівні Гал-3 у сироватці крові від 15,45 нг/мл і більше істотно зростала частота супутньої ішемічної хвороби серця III та IV ФК ($\chi^2 = +13,08$; $p < 0,05$)

та раніше перенесеного інфаркту міокарда ($\chi^2 = +5,08$; $p < 0,05$). Виявлено збільшення концентрації Гал-3 при наявності фібриляції передсердь, у хворих з обструктивним варіантом перебігу ГКМП і при верхівково-перетинковій локалізації гіпертрофії.

При аналізі результатів стандартної ЕКГ та добового моніторування ЕКГ встановлено, що у хворих з рівнем Гал-3 від 15,45 нг/мл і більше частіше зустрічалися депресія сегмента ST ($\chi^2 = +4,63$; $p < 0,05$), патологічний зубець Q ($\chi^2 = +4,49$; $p < 0,05$) та ознаки гіпертрофії міокарда лівого шлуночка ($\chi^2 = +3,64$; $p > 0,05$). Кореляційний аналіз вихідного рівня Гал-3 дозволив виявити достовірну позитивну кореляцію середньої сили з величиною середньої ($r_s = +0,30$, $p < 0,05$) і мінімальної частоти серцевих скорочень ($r_s = +0,27$, $P < 0,001$); достовірну позитивну кореляцію середньої сили з числом поодиноких шлуночкових екстрасистол ($r_s = +0,25$, $p < 0,05$); достовірну позитивну кореляцію середньої сили з наявністю епізодів депресії сегмента ST ($r_s = +0,22$, $p < 0,05$) й аналогічну кореляцію з наявністю парних суправентрикулярних екстрасистол ($r_s = +0,22$, $p < 0,05$); слабку кореляцію з наявністю подовженого інтервалу QT ($r_s = +0,21$, $p = 0,05$). Тобто, зі збільшенням концентрації Гал-3 у хворих на ГКМП збільшується схильність до розвитку порушень ритму, провідності, процесів реполяризації та ішемічних уражень міокарда.

При аналізі показників ехокардіоскопії встановлено, що для хворих на ГКМП характерні виражена гіпертрофія лівого шлуночка, зменшення амплітуди рухів стінок лівого шлуночка, зменшення кінцево-діастолічного об'єму, кінцево-сistolічного розміру і збільшення фракції викиду, тобто зі збереженням систолічної функції, але з наявністю діастолічної дисфункції переважно рестриктивного типу, а також дилатація лівого передсердя. Для хворих на АГ більш характерний концентричний тип ремоделювання міокарда з практично рівномірним потовщенням його стінок, але з меншим ступенем дилатації лівого передсердя.

Загалом при підвищенні рівня Гал-3 спостерігається зменшення

ступеня гіпертрофії зі зниженням коефіцієнта асиметрії, збільшення об'ємних показників з достовірним зниженням фракції викиду лівого шлуночка, що свідчить про розвиток систолічної дисфункції, а це, можливо, пов'язано з розвитком дилатаційної кардіоміопатії.

Отже, дослідження рівня Гал-3 доцільне не стільки для діагностики ГКМП, скільки для диференціальної діагностики ГКМП і гіпертонічної хвороби, а залежність частоти та вираженості ускладнень ГКМП від рівня Гал-3 свідчить про можливе прогностичне значення цього показника у хворих на ГКМП.

Для визначення можливості використання рівня Гал-3 у сироватці крові хворих на ГКМП в якості предиктора несприятливого перебігу захворювання виконано повторне комплексне обстеження 76 хворих через (12 ± 3) місяці після первинного огляду. Встановлено, що у 17,1 % хворих концентрація Гал-3 відрізнялася від вихідної не більше, ніж на 10 %; у 38,2 % хворих – збільшилася понад 10 %; у 44,7 % хворих – зменшилася 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.

При подальшому аналізі встановлено, що у хворих зі стабільним перебігом ГКМП в більшій частині випадків (59,3 %) відзначається зниження рівня Гал-3 на 10 % і більше від вихідного; серед хворих з прогресуючим перебігом ГКМП (погіршення клінічних показників, та/або прогресування гіпертрофії міокарда, та/або ознак діастолічної дисфункції за даними ультразвукового дослідження) спостерігається значне переважання хворих зі збільшенням рівня Гал-3 на 10 % і більше (72,7 %) ($\chi^2 = +18,51$; $p < 0,001$). Встановлено, що прогресуючий варіант перебігу ГКМП частіше спостерігався у хворих з явною обструкцією вихідного тракту лівого шлуночка, при наявності артеріальної гіпертензії II–III ст., ішемічної хвороби серця III функціонального класу, постійної форми фібриляції передсердь та з наявністю інфаркту міокарда в анамнезі, але найбільш сильна кореляція

прогресування захворювання відзначалася з рівнем Гал-3 у сироватці крові ($r_s = +0,69$, $P < 0,001$), що свідчить про можливий зв'язок збільшення рівня Гал-3 з прогресуючим перебігом ГКМП або з розвитком ускладнень, які обумовлюють погіршення стану хворих.

Для створення прогностичної моделі перебігу ГКМП використаний метод бінарної логістичної регресії. У модель були включені всі ознаки, що найбільш відрізнялися в підгрупах хворих за перебігом захворювання: тяжкість серцевої недостатності, рівень Гал-3; фракція викиду, градієнт максимального систолічного тиску у вихідному тракті лівого шлуночка (PGmax), час ізоволюметричного розслаблення (IVRT), які й увійшли до підсумкового регресійного рівняння. Перевірка ефективності прогнозування прогресуючого перебігу захворювання виявила, що відсоток вірно передбачених результатів досягає 90,8 %, з більшою ймовірністю передбачення стабільного перебігу захворювання (94,4 %), що говорить про можливість клінічного використання запропонованої моделі прогнозу перебігу захворювання у хворих на ГКМП з урахуванням загальноклінічних даних, концентрації Гал-3 і показників ультразвукового дослідження. Хворі з високим ризиком прогресування ГКМП потребують збільшення кількості повторних обстежень та інтенсифікації лікування, в тому числі в умовах стаціонару (призначення або збільшення дози препаратів, які входять до рекомендацій лікування СН і не мають протипоказань при ГКМП). У випадку, якщо хворий отримує максимальні дози препаратів, але спостерігається зростання концентрації Гал-3, необхідно розглянути питання щодо доцільності оперативного втручання.

Таким чином, дослідження концентрації Гал-3 у сироватці крові хворих на ГКМП є корисним додатковим методом дослідження. Значна варіабельність індивідуальних значень цього показника, його залежність від багатьох факторів свідчать про відсутність високої специфічності для діагностики ГКМП. У той же час, дослідження рівня Гал-3 у комплексі з іншими клінічними та інструментальними показниками доцільне з метою прогнозування

перебігу захворювання для виявлення хворих з високим ризиком його прогресування, для оптимізації тактики їх подальшого консервативного або хірургічного лікування.

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

ANNOTATION

Dahhar Samauil. Clinical and diagnostic and prognostic value of Galectin-3 in patients with hypertrophic cardiomyopathy with concomitant cardiovascular pathology. – Qualification scientific work with the manuscript copyright.

The thesis for a candidate of medicine science degree (doctor of philosophy) in specialty 14.01.11 «Cardiology» (22 Healthcare). – Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education, Ministry of Health of Ukraine, Kharkiv, 2017.

Zaporozhye State Medical University, Ministry of Health of Ukraine, Zaporozhye, 2017.

The dissertation is devoted to the optimization of diagnosis and prediction of the course of hypertrophic cardiomyopathy (HCM) on the basis of the study of the association of galectin-3 (Gal-3) concentration in blood serum with the disease specificity, according to clinical and instrumental studies (electrocardiography and ultrasound examination of the heart).

Hypertrophic cardiomyopathy (HCM) is the most commonly occurring genetic disease of the heart, appeared in various regions of the world with a frequency of 0,2 % in the general population, and is the main cause of heart failure and sudden death of young patients. The main morphological substrate of HCM is abnormal increase and damage of cardiomyocytes, disturbance of their spatial orientation and change of extracellular matrix, which provides optimal intercellular interactions, metabolism and transmission of electrical signals. In this regard, early detection of signs of myocardial fibrosis is very important in the diagnosis and prediction of the HCM course. The solution to this problem is possible by identifying the markers of myocardial fibrosis. One of these markers may be galectin-3 (Gal-3). Experimental and clinical data on the increase of Gal-3 concentration in patients with acute and chronic heart failure, with hypertrophy of the heart and with other cardiac pathologies and its connection with the frequency of adverse events were obtained. But the role of Gal-3 in the pathogenesis of HCM and the possibility of using this indicator for diagnosis and for prediction of HCM course has not been studied, which indicates the relevance of this study.

To achieve the goal, 90 patients with HCM and with concomitant cardiovascular pathology (arterial hypertension, ischemic heart diseases, heart failure) confirmed by clinical, anamnestic and instrumental data were investigated by clinical and anamnestic examination, 6-minute loading test, electrocardiography, daily ECG monitoring by Holter, ultrasound examination of the heart, and immuno-enzyme assay for determination of Gal-3 concentration in blood plasma. The obtained data are processed by methods of mathematical statistics. As a comparison group, were examined 20 patients with arterial hypertension with cardiac hypertrophy. Studies were performed in the primary examination after inclusion in the study and repeated after 12 ± 3 months.

As a result of the study the absence of specificity of clinical manifestations of HCM was established: in the clinical picture 78,8 % of patients showed signs of rhythm disturbances; in 71,1 % of patients – signs of ischemic lesions; in 94,4 % – signs of heart failure of varying degrees.

It was found that Gal-3 concentration was characterized by a significant variation with magnitude of values from 4,96 ng/ml to 57,82 ng/ml – in patients with HCM and from 2,63 ng/ml to 19,66 ng/ml – in patients with arterial hypertension. The average value of Gal-3 level in patients with HCM was higher than in patients with arterial hypertension – $(19,80 \pm 12,64)$ ng/ml and $(8,72 \pm 4,61)$ ng/ml respectively ($p < 0,001$). Correlation analysis revealed the dependence of Gal-3 concentration on the age of patients ($r_s = +0,35$; $p = 0,001$), severity of heart failure ($r_s = +0,62$; $p < 0,001$), presence of concomitant arterial hypertension ($r_s = +0,41$, $p < 0,001$).

It was determined the critical level of Gal-3 – 15,45 ng/ml, which was responsible to lower limit of 95 % confidence interval of this indicator in patients with HCM. At the level of Gal-3 in serum from 15,45 ng/ml and more, the incidence of concomitant coronary heart disease III and IV functional class ($\chi^2 = +13,08$; $p < 0,05$) and pre-existing myocardial infarction ($\chi^2 = +5,08$; $p < 0,05$). It was found an increasing the concentration of Gal-3 in the presence of atrial

fibrillation, in patients with obstructive variant of HCM and atopic-peritoneal localization of hypertrophy.

In analyzing the results of standard ECG and daily ECG monitoring, patients with Gal-3 levels of 15,45 ng/ml or more were more likely to experience depression in the ST segment ($\chi^2 = +4,63$; $p < 0,05$), pathological Q ($\chi^2 = +4,49$; $p < 0,05$) and signs of hypertrophy of the myocardium of left ventricle ($\chi^2 = +3,64$; $p > 0,05$). Correlation analysis of the Gal-3 level allowed to reveal a reliable average positive correlation with mean value ($r_s = +0,30$, $p < 0,05$) and the minimum heart rate ($r_s = +0,27$, $P < 0,001$); reliable average positive correlation with the number of single ventricular extrasystoles ($r_s = +0,25$, $p < 0,05$); a reliable average positive correlation with the presence of episodes of ST segment depression ($r_s = +0,22$, $p < 0,05$) and a similar correlation with the presence of paired supraventricular extrasystoles ($r_s = +0,22$, $p < 0,05$). Closer to true, weak correlation with the presence of an elongated QT interval ($r_s = +0,21$, $p = 0,05$) was found. That is, with an increase in the concentration of Gal-3 in patients with HCM increases the tendency to develop disorders of rhythm, conduction, processes of repolarization and ischemic lesion of the myocardium.

When analyzing the results of echocardiography, it was found, that for patients with HCM, the expressed left ventricular hypertrophy, decreases of the amplitude of left ventricular wall movements, decrease of the end-diastolic volume and the end-systolic size and the increase of the ejection fraction, that is, with the preserving systolic function, but with the presence of diastolic dysfunction predominantly of the restrictive type, as well as left ventricular dilation. For patients with arterial hypertension, a typical concentric type of myocardial remodeling with a practically uniform thickening of its walls, but with a lower degree of left ventricular dilatation, is more typical.

In general, with the increase of the Gal-3 level, there is a tendency for decrease in the degree of hypertrophy with a decrease of the asymmetry coefficient, an increase of volumetric indices with a significant decrease of the ejection

fraction of left ventricle, indicating the development of systolic dysfunction against the background of the probable development of dilatation cardiomyopathy.

So, the obtained data made possible to conclude that the exploration of the Gal-3 level is expedient not so much for the diagnosis of HCM, but for the differential diagnosis of HCM and hypertonic disease, and the dependence of the frequency and severity of complications of HCM from the Gal-3 level indicates a possible predictive value of this indicator in patients with HCM.

In order to determine the possibility of using the level of Gal-3 in the blood serum of patients with HCM as a predictor of the adverse course of the disease, a repeated complex examination of 76 patients was performed (12 ± 3) months after the initial examination. It was found that in 17,1 % of patients the concentration of Gal-3 did not differ from the initial value more than 10 %; in 38,2 % of patients – it increased more than 10 %; and in 44,7 % of patients – decreased more than 10 %. That is, the multidirectional nature of the changes: in a part of the patients, this indicator remained stable, however, in most cases there was an increase or decrease of Gal-3 concentration.

In further analysis, it was found that in patients with a stable course of HCM in the majority of cases (59,3 %) there is a decrease in Gal-3 levels by 10 % or more from the initial value, in patients with progressive course of HCM (deterioration of clinical parameters and / or progression hypertrophy of the myocardium and / or signs of diastolic dysfunction according to ultrasound data), there is a significant prevalence of patients with an increase in Gal-3 levels by 10 % or more (72,7 %) ($\chi^2 = +18,51$; $p < 0,001$). It was established that the progressive variant of the course of HCM was more commonly observed in patients with obvious obstruction of the left ventricular tract, in the presence of arterial hypertension II–III st., Ischemic heart disease of the III functional class, a permanent form of atrial fibrillation and the presence of myocardial infarction in history, but most a strong correlation of the progression of the disease was observed with the Gal-3 level in serum ($r_s = +0,69$, $P < 0,001$), that suggests about possible connection between an increase of the Gal-3 level with progressive course

of HCM or with the development of complications that cause a deterioration in the state of patients.

The method of binary logistic regression was used to create a prediction model of the HCM course. The model included all the features that most differed in subgroups of patients with the course of the disease: the severity of heart failure; Gal-3 level; the ejection fraction; gradient of maximal systolic pressure in the output tract of the left ventricle (PGmax); the time of isovolumetric relaxation (IVRT), which is included in the final regression equation. The verification of the effectiveness of the prognosis of the progressive disease has revealed that the percentage of correctly predicted results reaches 90,8 %, with a greater probability of predicting a stable course of the disease (94,4 %), which suggests the possibility of clinical use of the proposed model for predicting the course of the disease in patients with HCM taking into account general clinical data, Gal-3 concentrations and ultrasound data. Patients with a high risk of progression of HCM require an increase in the frequency of repeated examinations and intensification of treatment, including in a hospital setting (the appointment or increase in the dose of drugs included in the recommendations for the treatment of heart failure and do not have contraindications for HCM). In case the patient receives maximum doses of drugs, but there is an increase in the concentration of Gal-3, consideration should be given to the appropriateness of surgical intervention.

Thus, exploration of Gal-3 concentration in blood serum of patients with HCM is a useful additional study. Significant variability of the individual values of this indicator, its dependence of many factors, indicates a lack of high specificity for the diagnosis of HCM. At the same time, the study of the level of Gal-3 in combination with other clinical and instrumental indicators is appropriate to predict the course of the disease to identify patients at high risk of its progression and to optimize the tactics of their subsequent conservative or surgical treatment.

Key words: Galectin-3, hypertrophic cardiomyopathy, course of disease, diagnostic value, prognosis.

Список публікацій здобувача:

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).*

ЗМІСТ

Перелік умовних скорочень	17
Вступ	19
Розділ 1 Огляд літератури. Гіпертрофічна кардіоміопатія: сучасні аспекти патогенезу, діагностики і лікування	25
1.1 Медико-соціальне значення і визначення поняття гіпертрофічної кардіоміопатії	25
1.2 Актуальні аспекти патогенезу гіпертрофічної кардіоміопатії	29
1.3 Діагностична та прогностична роль галектіну-3 при кардіальній патології	36
1.4 Сучасні та перспективні стратегії лікування гіпертрофічної кардіоміопатії	46
Розділ 2 Матеріали та методи дослідження	52
2.1 Загальна характеристика обстежених хворих	52
2.2 Методи дослідження	59
2.3 Методи статистичної обробки результатів дослідження	63
Розділ 3 Результати багатофакторного аналізу рівня галектіну-3 у хворих на гіпертрофічну кардіоміопатію	65
3.1 Аналіз рівня галектіну-3 в залежності від загальноклінічних показників та особливостей перебігу гіпертрофічної кардіоміопатії і супутньої патології	65
3.2 Аналіз рівня галектіну-3 в залежності від даних клінічних досліджень	75
3.3 Аналіз рівня галектіну-3 в залежності від даних інструментальних досліджень	82
Розділ 4 Прогностичне значення галектіну-3 у хворих на гіпертрофічну кардіоміопатію	105
Розділ 5 Аналіз та узагальнення результатів дослідження	127

Висновки	144
Практичні рекомендації	146
Список використаних джерел	147
Додаток А	167
Додаток Б	169

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

А	– максимальна швидкість кровотоку у фазі повільного наповнення
АГ	– артеріальна гіпертензія
АТ	– артеріальний тиск
ВТ ЛШ	– вихідний тракт лівого шлуночка
ГКМП	– гіпертрофічна кардіоміопатія
ДД	– діастолічна дисфункція
ДІ	– довірчий інтервал
ДФ	– діастолічна функція
Е	– максимальна швидкість кровотоку у фазі швидкого наповнення
ІХС	– ішемічна хвороба серця
КА	– коефіцієнт асиметрії
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
МРТ	– магнітно-резонансна томографія
ППТ	– площа поверхні тіла
ЦД	– цукровий діабет
ТЗСЛШ	– товщина задньої стінки лівого шлуночка
ТМШП	– товщина міжшлуночкової перетинки
УЗДГ	– ультразвукова доплерографія
УО	– ударний об'єм
ФВ	– фракція викиду
ФК	– функціональний клас (за класифікацією NYHA)
ХОК	– хвилинний об'єм кровообігу

ХСН	– хронічна серцева недостатність
ЧСС	– частота серцевих скорочень
ШЕС	– шлуночкова екстрасистола
ЕКГ	– електрокардіографія
ЕхоКГ	– ехокардіографія
IVRT	– час ізоволюметричного розслаблення
NYHA	– New York Heart Association (Нью-Йоркська асоціація кардіологів)
PGmax	– градієнт максимального систолічного тиску у вихідному тракті лівого шлуночка
TD	– тривалість децеларції

ВСТУП

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 [22, 39, 40, 99; 132, 164].

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 [51, 137, 159]. З міокардіальним фіброзом пов'язують порушення електрофізіологічних процесів в міокарді, які лежать в основі розвитку аритмій та можуть призводити до раптової серцевої смерті хворих [49], а також діастолічну дисфункцію (ДД), яка є однією з причин прогресування серцевої недостатності у хворих на ГКМП та при іншій кардіальній патології [23, 110, 130, 137]. 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 магнітно-резонансна томографія з контрастним посиленням гадолінієм, яка дозволяє виявити вогнищевий або дифузний фіброз міокарда [159], 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) [5, 17]. 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 [5, 17, 138]. 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 [81, 83, 88, 89, 123, 158]. Виявлено зміни концентрації плазмового і тканинного рівнів Гал-3 в залежності від вираженості фіброзу і тяжкості діастолічної дисфункції (ДД) [118], 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 рамках цієї теми автором вивчено діагностичну та прогностичну цінність Гал-3 при гіпертрофічній кардіоміопатії.

Мета дослідження: оптимізація діагностики та прогнозування перебігу ГКМП 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) та наявністю супутньої серцево-судинної патології.

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 моніторингу 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 більше 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 МЗ 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 симпозиумі «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 статті – у збірниках тез доповідей, 2 статті – без співавторів.

РОЗДІЛ 1
ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ
ГІПЕРТРОФІЧНА КАРДІОМІОПАТІЯ: СУЧАСНІ АСПЕКТИ
ПАТОГЕНЕЗУ, ДІАГНОСТИКИ І ЛІКУВАННЯ

1.1 Медико-соціальне значення і визначення поняття гіпертрофічної кардіоміопатії

ГКМП є основною причиною серцевої недостатності і раптової серцевої смерті молодих пацієнтів [23, 104, 105, 133]. В останні роки у зв'язку із впровадженням прогресивних методів лікування щорічна смертність хворих ГКМП знизилася з 4–6 % до 0,5–1 %, але частота інвалідизуючих ускладнень залишається на високому рівні [132]. Незважаючи на переважну генетичну природу захворювання, воно виявляється в усіх країнах Південної і Північної Америки, в Європі, Азії та Африці приблизно з однаковою частотою. За даними національних реєстрів серцево-судинної патології, ознаки ГКМП в США мають більше 600 тис. осіб, в Європі – понад 1 млн. осіб [39, 98, 99, 105, 133, 164]. В інших країнах і в більш ранніх повідомленнях дані значно варіюють, що, ймовірно, пов'язано з інформативністю методів діагностики. Наприклад, А.І.Мінаков і співавт. (1998) повідомляють про виявлення ГКМП у населення півдня України з частотою 0,45 % [46].

Однак актуальність проблеми ГКМП зумовлена не стільки поширеністю захворювання, скільки особливостями його перебігу і наслідків. Незважаючи на однотипні структурні зміни міокарда при ГКМП, клінічні прояви захворювання і його перебіг надзвичайно варіабельні. Перебіг захворювання часто буває безсимптомним, а якщо з'являються клінічні прояви, то вони не специфічні [20; 28; 35]. Маніфестація ГКМП може статися і в підлітковому, і в літньому віці, захворювання може

перебігати на тлі обструкції вихідного тракту лівого шлуночка (ВТЛШ) або без неї, супроводжуватися розвитком діастолічної або систолічної серцевої недостатності або ні, ускладнюватися або не ускладнюватися аритміями та ін. [8; 9; 36]. Навіть при відсутності специфічного лікування деякі хворі живуть більше 80 і навіть 90 років. Однак при маніфестації в молодому віці захворювання може призводити до розвитку серйозних ускладнень, серед яких провідне місце займають важка серцева недостатність (СН) і важкі, нерідко фатальні порушення ритму, які є причиною раптової серцевої смерті [132]. Близько 25 років тому щорічна смертність хворих на ГКМП становила 4–6 %, останнім часом смертність знизилася до 0,5–1 %, що пов'язано з впровадженням інвазивних методів лікування, спрямованих на запобігання прогресування явищ обструкції ВТЛШ і на профілактику аритмій. Однак і зараз зберігаються уявлення про фатальний характер захворювання з високим ризиком раптової смерті [132], і це знаходить підтвердження в повідомленнях окремих авторів. Так, за даними С.С. Якушина і Е.В. Філіппова (2006), п'ятирічне виживання при ГКМП склало 84 %, при обструктивній формі смертність склала 38,5 %. Основною причиною смерті були ХСН і раптова серцева смерть [97].

Першою документованою згадкою про ГКМП вважається повідомлення німецького патологоанатома А. Schmincke в 1907 році, який представив опис двох випадків, припустивши, що гіпертрофія міокарда лівого шлуночка викликає його обструкцію, а це провокує подальше прогресування гіпертрофії, яка ще більше підсилює обструкцію [174]. Подальші публікації представляли опис випадків і невеликих серійних спостережень і тільки в 1958 році D. Teare представив сучасний опис ГКМП, запропонувавши для її позначення термін «асиметрична гіпертрофія серця у молодих». Трохи пізніше A.G. Morrow і E. Braunwald запропонували називати захворювання ідіопатичним гіпертрофічним субаортальним стенозом, однак у зв'язку з тим, що обструкція вихідного тракту лівого шлуночка спостерігається не у всіх

пацієнтів, загальноприйнятим терміном стала «гіпертрофічна кардіоміопатія» (ГКМП) [174].

Незважаючи на те, що дана патологія відома вже більше ста років, основні відкриття в аспекті етіології, патогенезу, діагностики та лікування були зроблені в останні десятиліття [7, 12, 20, 22]. До теперішнього часу ГКМП - одна з найбільш досліджуваних патологій, якій присвячено величезну кількість праць. Про це свідчать майже 8 тис. посилань на публікації в медичних виданнях з 1965 по 2016 рр. при введенні пошукового запиту "Hypertrophic Cardiomyopathy" в базу даних PubMed за умови пошуку терміну в назві статті.

Це пов'язано з розробкою принципово нових молекулярно-генетичних і морфологічних методів дослідження і сучасних методів медичної візуалізації (ультразвукових і доплерографічних методів, однофотонно-емісійної, позитронно-емісійної і магнітно-резонансної томографії), а також добового моніторингу ЕКГ [132]. Але і зараз стосовно багатьох аспектів ГКМП повного консенсусу немає, зберігаються розбіжності не тільки в розумінні реалізації етіопатогенетичних механізмів захворювання, але і в питаннях термінології, алгоритмів діагностики, прогнозу і лікування.

Саме у зв'язку з відсутністю єдиного поняття ГКМП досить складно встановити справжню поширеність ГКМП. Відповідно до клінічних рекомендацій робочої групи щодо захворювань міокарда і перикарда Європейського товариства кардіологів (ESC) (2011, 2014 року), кардіоміопатії (КМП) – це захворювання міокарда, при яких він функціонально і структурно змінений при відсутності захворювань коронарних артерій, артеріальної гіпертензії, клапанної патології, вроджених захворювань серця, здатних викликати спостережувані зміни міокарда. До морфофункціональних фенотипів КМП відносять гіпертрофічну, дилатаційну, аритмогенну, правошлуночкову, рестриктивну і некласифіковані, кожна з яких може бути сімейною (генетично обумовленою) і не сімейною (не обумовленою генетично) [39, 58, 98, 99]. Критерієм ГКМП є збільшення товщини стінки

або маси шлуночків при відсутності гемодинамічного перевантаження (артеріальної гіпертензії, клапанної патології), яке може виникати при різноманітній патології спадкового або неспадкового походження. Це дозволяє відрізнити ГКМП від захворювань, при яких збільшення маси міокарда ЛШ обумовлено інфільтрацією інтерстицію і накопиченням продуктів метаболізму. Однак на практиці конкретизувати причину гіпертрофії навіть за допомогою біопсії можна далеко не завжди внаслідок вогнищевих уражень. У зв'язку з цим, для діагностики ГКМП досить констатації потовщення стінки шлуночків при відсутності гемодинамічного перевантаження (артеріальна гіпертензія або патології клапанів серця) [36, 58, 98, 99, 106].

Згідно з клінічними рекомендаціями Європейського кардіологічного товариства (2014), основним діагностичним критерієм гіпертрофічної кардіоміопатії є потовщення стінки лівого шлуночка від 15 мм і більше, виявлене будь-яким методом при відсутності інших причин гіпертрофії, або менш виражена гіпертрофія при виявленні специфічних генних мутацій [58, 99]. У Водночас у багатьох роботах, присвячених візуалізаційним методам діагностики, виділяються і додаткові критерії ГКМП. Наприклад, L.K. Williams і співавт. (2009) вважають ознакою ГКМП не тільки не обгрунтоване іншими причинами потовщення стінки лівого шлуночка в будь-якому сегменті більше 15 мм, а й збільшення співвідношення товщини міжшлуночкової перетинки (ТМШП) і товщини задньої стінки лівого шлуночка (ТЗС ЛШ) більше 1,3 при відсутності артеріальної гіпертензії (АГ) або більше 1,5 - у хворих на АГ [175]. У педіатричній практиці ознакою ГКМП вважається збільшення товщини міокарда ЛШ більше ніж на 2 стандартних відхилення від середньовікової норми [36, 98, 99, 106]

Морфометричні критерії значно полегшили діагностику в умовах ізольованої патології, однак при виявленні хворих в пізній стадії захворювання, при наявності поєднаних кардіоваскулярних захворювань, фізіологічної гіпертрофії у спортсменів, гіпертрофії базального відділу МШП

в осіб старших вікових груп діагностичні труднощі зберігаються. Особливі труднощі виникають при диференційній діагностиці ГКМП і гіпертрофії серця в результаті артеріальної гіпертензії (АГ). Наявність вираженої гіпертрофії ЛШ у пацієнтів з АГ часто не розцінюється як ГКМП, а незначна гіпертрофія ЛШ на тлі вираженої АГ розцінюється як ГКМП [8, 96, 97].

Таким чином, ГКМП є актуальною проблемою сучасної кардіології, яка має не тільки медичне, але й соціальне значення. Результати чисельних досліджень цієї патології в останні десятиріччя дозволили значно розширити уявлення про ГКМП, але зберігається багато невирішених питань щодо патогенезу, методів діагностики та лікування.

1.2. Актуальні аспекти патогенезу гіпертрофічної кардіоміопатії

У даний час спадковий характер виникнення і розвитку ГКМП не викликає сумнівів. З моменту впровадження молекулярно-генетичних методів дослідження дані про генні мутації, що викликають ГКМП, постійно оновлюються. Якщо у 2008 році повідомлялося про 450 мутацій, виявлених в 13 генах [103], то в 2014 році було відомо вже про понад 1500 мутацій в 14 генах [132]. Мутації виявляються, головним чином, в генах, які кодують саркомерні скоротливі та/або регуляторні білки [100, 129], що дозволило називати ГКМП «хворобою саркомерів» [48, 103]. Найчастіше виявляються мутації генів MYH7 і MYBPC3, що кодують важкі ланцюги β-міозину і С-зв'язуючий білок міозину відповідно. На їх частку припадає до 80 % всіх мутацій. Досить часто виявляються мутації генів, що кодують тропоніни, α-тропоміозин, регулятори легких ланцюгів, легкі ланцюги міозину, актину та інші саркомер-асоційовані білки [20, 30, 100, 103, 129].

Необхідно відзначити, що мутації генів саркомерів виявляються приблизно у 60 % хворих на ГКМП [58, 99]. Крім цього, досить часто виявляються мутації мітохондріальної ДНК, відповідальні за розвиток фенкопій ГКМП. Описано понад десять фенкопій ГКМП, які пов'язані з

дефіцитом різних сполук. Для них, крім серцевих проявів, характерні поєднані ураження інших органів і систем [56]. Практично у 30 % хворих причина розвитку ГКМП залишається невідомою, що, ймовірно, говорить про ще невідомі фактори розвитку захворювання [58, 99].

Результатом встановлених мутацій є однотипні морфологічні зміни: аномально збільшені, нерідко пошкоджені кардіоміоцити, їх хаотичне розташування та інтерстиціальний фіброз, які можуть бути виражені в різному ступені. Так, при патологоанатомічному дослідженні сердець 75 хворих (померлих або після трансплантації серця) встановлено, що у пацієнтів у віці 21 року і менше основним явищем було хаотичне розташування кардіоміоцитів (феномен «disarray»), у старшому віці основним субстратом передчасної смерті був фіброз, який асоціювався з високим ризиком шлуночкових аритмій [162]. В іншому дослідженні у 16,7 % випадків ГКМП були виявлені кардіоміоцити зі втратою міофібрил (зони міолізу), у 57,9 % – непаралельне розташування кардіоміоцитів (disarray). Крім цього, в міокарді було виявлено пул резидентних стовбурових клітин міокарда і клітин-попередників кардіоміоцитів на різних стадіях диференціювання [51, 93]. На думку авторів, це свідчить про проліферативний потенціал серця, який активується при порушенні архітектоніки скорочувальних елементів і при збільшенні частки сполучної тканини в міокарді [51, 93]. Ці кардіальні клітини-попередники подібні стовбуровим і займають центральне місце у підтримці клітинної та функціональної цілості органу під час усього життя [47]. На думку Е.В. Шляхто, Л.А. Бокерія і співавт. (2007), у розвитку гіпертрофії міокарда при обструктивній ГКМП велику роль відіграє поліплоїдія кардіоміоцитів та активація ядерного антигену проліферуючих клітин [37].

Цікаво відзначити, що в тканині міокарда ЛШ реципієнтів, які зазнали алотрансплантації серця у зв'язку з ГКМП, при імуофлюоресцентному дослідженні основних скорочувальних білків порушень їх локалізації не виявлено, на відміну від міокарда хворих з дилатаційною й ішемічною

кардіоміопатією. Це говорить про переважно якісні, а не кількісні порушення властивостей скорочувальних і регуляторних білків міокарда при ГКМП [53].

Припускають, що викликані мутаціями зміни скорочувальних білків саркомеру призводять до некоординованого скорочення міофібрил, а мутації регуляторних білків саркомеру – до зміни кальцієвої чутливості міофіламентів, збільшення активності АТФ-ази, локального виснаження АТФ та інших ефектів, результатом яких є зміна актоміозинової взаємодії [142, 143, 171]. Результатом взаємодії різноманітних факторів, альтеруючих ті або інші структурні елементи кардіоміоциту або модулюючих активність нейромедіаторів і гормонів, під впливом генів-модифікаторів та інших додаткових факторів внутрішнього і зовнішнього середовища формуються різні варіанти клінічного перебігу ГКМП [103]. Зокрема, виявлено залежність клінічних проявів та вираженості структурно-функціональних змін міокарда при ГКМП від поліморфізму генів ренін-ангіотензинової системи [28, 74, 86]. Показано, що у хворих з DD-генотипом АПФ достовірно частіше розвивається гіпертрофія ЛШ і маса міокарда ЛШ була достовірно більше [74, 86]. Ю.Н. Беленков і співавт. (2010, 2013) відзначають, що несприятливе поєднання алельних варіантів поліморфізму генів ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС) асоційоване з розвитком вираженої гіпертрофії міокарда, а перебіг захворювання (прогресуючий або стабільний) і розвиток фібриляції передсердь пов'язані з алельними варіантами генів РААС [2, 4].

Крім пошкодження кардіоміоцитів, велику роль у виникненні та прогресуванні ГКМП грають зміни позаклітинного матриксу, який забезпечує оптимальну міжклітинну взаємодію, обмін речовин і передачу електричних сигналів [110]. Його структура залежить від вмісту колагену I та III типів, які формують мережу, що забезпечує стабільну шлуночкову геометрію і впорядковане розташування кардіоміоцитів. Показано, що при фізіологічній гіпертрофії колагенова мережа міжклітинного матриксу сприяє їх найкращій скорочувальній функції. При патологічній гіпертрофії

відбувається зменшення кількості кардіоміоцитів і їх заміна надмірною кількістю сполучної тканини переважно за рахунок колагену I типу, що призводить до збільшення жорсткості стінок шлуночків серця, порушення їх скорочення і розслаблення [10].

Результатом склерозу кардіоміоцитів і надлишкового розвитку сполучної тканини в позаклітинному матриксі міокарда з порушенням нормального співвідношення колагену є міокардіальний фіброз. Міокардіальний фіброз - важливий патофізіологічний механізм розвитку систолічної і діастолічної дисфункції ЛШ, які лежать в основі формування серцевої недостатності [110, 113]. Крім цього, дезорганізація кардіоміоцитів і фіброз тканини екстрацелюлярного матриксу міокарда сприяє змінам електропровідних властивостей міокарда, сприяючи розвитку передсердних і шлуночкових аритмій [9].

У дослідженні Romy O'Hanlon і співавт. (2010) була вивчена значущість фіброзу міокарда у розвитку серцево-судинних подій. Встановлено, що з 217 хворих на ГКМП фіброз міокарда виявлено у 136 (63 %). У цих хворих серцево-судинні події відзначені у 34 (25 %) випадках, у пацієнтів при відсутності явищ фіброзу – у 7,4 % випадків. За результатами багатofакторного статистичного аналізу, фіброз був предиктором позапланових госпіталізацій у зв'язку з прогресуванням СН, з наростанням тяжкості СН і кардіоваскулярної смерті. Ступінь фіброзу і пароксизми шлуночкової тахікардії були предикторами аритмічних кінцевих точок [156].

При обстеженні 177 хворих на ГКМП із безсимптомним або малосимптомним перебігом виявлення явищ фіброзу, за результатами МРТ з контрастуванням гадолінієм, було асоційоване зі збільшенням частоти шлуночкових тахіаритмій за даними добового моніторингу ЕКГ за Холтером [150]. Достовірно вище була частота передчасних шлуночкових скорочень, куплетів й епізодів шлуночкової тахікардії. Автори роблять висновок, що міокардіальний фіброз є предиктором шлуночкових

тахіаритмії [150]. У свою чергу, порушення ритму - один з найбільш значущих предикторів несприятливого перебігу у хворих на ГКМП [91].

В результаті зміни структури і функції кардіоміоцитів і позаклітинного матриксу розвиваються найбільш типові для ГКМП порушення, що визначають клінічний перебіг і результат захворювання. До основних патогенетичних механізмів ГКМП відносять зменшення порожнини лівого шлуночка, обструкцію ВТЛШ, відносну мітральну недостатність, діастолічну дисфункцію ЛШ, ішемію міокарда і зміну електрофізіологічних властивостей міокарда [174].

Обструкція ВТЛШ в спокої виявляється приблизно у 25–30 % хворих, а з урахуванням латентних варіантів (при фізичному навантаженні або виконанні провокаційних проб) її частота сягає 70 % [99]. Обструкція ВТЛШ розвивається в результаті передньо-сistolічного руху стулок мітрального клапана і систолічного контакту стулок з гіпертрофією МШП. Її ознакою є градієнт тиску вихідного тракту ЛШ від 30 і більше мм рт ст, при градієнті від 50 і більше обструкція стає гемодинамічно значущою. Обструкція ВТЛШ є основним фактором, що визначає розвиток таких симптомів як задишка, біль у грудях, синкопе [99, 133, 174].

Наявність або відсутність обструкції визначає обструктивну або необструктивну форму ГКМП [38], хоча деякі автори розвиток обструкції вважають черговою стадією ГКМП. На їх думку, в основі прогресування захворювання з розвитком обструкції лежить механізм запізнювання збудження і скорочення верхівкової частини ЛШ щодо вихідного тракту [21, 23, 55].

Найважливішим патогенетичним механізмом ГКМП є розвиток діастолічної дисфункції міокарда ЛШ. Цьому аспекту серцевої діяльності в останні роки приділяється особлива увага. Діастолічна дисфункція, що призводить до порушення розслаблення і наповнення ЛШ, є причиною СН зі збереженою фракцією викиду (ФВ) та невід'ємним супутником артеріальної гіпертензії (АГ), ішемічної хвороби серця (ІХС), хронічної серцевої

недостатності (ХСН) та інших захворювань [1, 33]. Її прояви, як правило, неспецифічні і часто безсимптомні, нерідко відносяться до вікової норми. Гіпертрофія, змінюючи структуру міокарда, супроводжується підвищенням жорсткості його опорно-трофічного остова, порушенням активної релаксації міокарда, зменшенням діастолічного наповнення з подальшим порушенням функцій ЛШ [41, 72].

Ю. Н. Беленков і співавт. (2013) повідомили про результати аналізу клініко-інструментальних і генетичних параметрів у 186 хворих на ГКМП. За їх даними, в патогенезі СН при ГКМП переважають порушення діастолічної функції з достовірним збільшенням розмірів лівого передсердя (ЛП), маси міокарда лівого шлуночка (ММЛШ), передсердно-шлуночкового співвідношення (ЛП/КДР) при відсутності відмінностей параметрів систолічної функції [4]. За даними В. І. Целуйко та співавт. (2003), ознаки діастолічної дисфункції (ДД) були виявлені у всіх пацієнтів з ГКМП, у тому числі у 64 % – гіпертрофічний тип ДД, у 36 % – рестриктивний [62].

Про значні порушення діастолічної функції (ДФ) при ГКМП повідомляють багато авторів [61, 62, 113, 130], причому відсутність порушень діастолічної функції міокарда є диференційно-діагностичною ознакою фізіологічної гіпертрофії міокарда і ГКМП [10]. З іншого боку, показано вплив віку на показники ДФ ЛШ. Встановлено, що у здорових осіб старших вікових груп достовірно зменшується швидкість поширення ранньодіастолічного потоку, більш виражена в ЛШ. При кореляційному аналізі виявлено достовірні кореляції віку з часом ізовольометричної релаксації, зі швидкістю раннього і пізнього діастолічного наповнення ЛШ [64]. Це пов'язують з погіршенням розтяжності камер серця в міру старіння організму, що має враховуватися при оцінці вираженості ДД [64, 134]. Крім цього, виявлено гендерні особливості нормальних ехокардіографічних показників: в нормі у чоловіків більше КДО і КСО, але менше ФВ [68].

Припускають, що однією з причин діастолічної дисфункції при ГКМП є порушення кальцій-залежної актоміозинової взаємодії. Зокрема, це

спостерігається при мутації інгібуючої ділянки тропоніну I. У результаті зниження його інгібуючого впливу в період діастолі тонкі філаменти кардіоміоцитів залишаються пов'язаними з міозином, що призводить до порушення ізоволюмічної релаксації і діастолічного наповнення ЛШ [112]. Відзначається також, що різні види мутацій можуть призводити до систолічної, діастолічної або систоло-діастолічної недостатності [171].

Крім цього, на тяжкість ДД впливає наявність обструкції і переважна локалізація гіпертрофії: у пацієнтів з обструктивною асиметричною перетинковою формою ГКМП достовірно зменшувалася швидкість раннього діастолічного наповнення і співвідношення E/e' , які були найменш виражені при верхівковій формі гіпертрофії. При цьому впливу маси міокарда ЛШ та товщини його стінок на ДД не виявлено [135].

У хворих на ГКМП показники ДФ значуще корелюють з клінічними показниками і структурними змінами міокарда лівих і правих відділів серця. За даними Д.В. Богданова (2014), зі збільшенням вираженості діастолічних порушень наростає тяжкість СН, знижується кінцево-діастолічний розмір (КДР) ЛШ, збільшується відношення розмірів ЛП до КДР ЛШ і збільшується товщина передньої стінки правого шлуночка (ПШ). У його серії спостережень гіпертрофічний тип ДД виявлено у 48 % хворих, псевдонормальний – у 32 % і рестриктивний – у 2 % хворих. У 18 % пацієнтів з необструктивною ГКМП ознак ДД не виявлено [7]. Є.Ю. Ван (2014) вважає, що швидкості зміни об'ємів ЛШ за період серцевого циклу є незалежними предикторами систолічної та діастолічної дисфункції міокарда ЛШ, а також ранніми маркерами відновлення функцій серця після оперативного лікування ГКМП [61].

На думку Д.М. Ватутіна та співавт. (2010), ДД сприяє зростанню кінцево-діастолічного тиску (КДД) ЛШ, гемодинамічному перевантаженню ЛП і його подальшій дилатації. У свою чергу, збільшення і розтягнення ЛП призводить до вкорочення рефрактерного періоду й уповільнення провідності, що створює передумови для розвитку фібриляції передсердь.

Фібриляція передсердь асоціюється з прогресуванням захворювання, важкістю ХСН, а також зі смертністю від СН і з розвитком інсульту [13]. Д.В. Богданов (2012) вважає, що особливістю ремоделювання ЛП при необструктивній ГКМП є тенденція до придбання кулястої форми за рахунок збільшення поперечних розмірів й укорочення поздовжнього розміру, що супроводжується зниженням фракції спорожнення ЛП [6].

Крім вищевикладеного, ДД відіграє роль у розвитку ішемії міокарда при ГКМП, яка пов'язана як зі збільшеною потребою міокарда в кисні на тлі гіпертрофії і гемодинамічного перевантаження ЛШ, так і зі зменшенням доставки кисню. Зменшення доставки кисню обумовлене зниженням ударного і хвилинного об'ємів крові, порушенням наповнення судин у зв'язку з діастолічними порушеннями, з компресією інтрамуральних судин під час систоли, зі збільшенням кінцево-діастолічного напруження та ін. [52, 82]. Цікаво відзначити, що, за даними томосцинтиграми, у хворих на ГКМП спостерігається нерівномірна перфузія міокарда, яка залежить від вираженості гіпертрофії, але не залежить від обструкції. Минущі дефекти перфузії спостерігалися в зонах максимальної гіпертрофії [52].

Таким чином, у патогенезі ГКМП провідну роль відіграють зміни структури і функції кардіоміоцитів, а також фіброз екстрацелюлярного матриксу. Екстрацелюлярний фіброз та частково гіпертрофія кардіоміоцитів лежать в основі різноманітних порушень, серед яких особливе значення має дисфункція діастолі. У зв'язку з цим, виявлення маркерів фіброзу корисне як з діагностичної, так і з практичної точок зору.

1.3. Діагностична та прогностична роль галектіну-3 при кардіальній патології

Одним з основних механізмів розвитку серцевої недостатності є ремоделювання серця. Структурні зміни міокарда у відповідь на гострі або хронічні пошкодження пов'язані зі зміною позаклітинного матриксу, які, в

свою чергу, обумовлені активацією фібробластів і міофібробластів, що призводить до відкладення проколагену і розвитку фіброзу міокарда [108]. Прижиттєве розпізнавання цих патофізіологічних механізмів важке, тому робляться спроби виявити нові біомаркери, прямо або побічно пов'язані з діагностикою, профілактикою та лікуванням інтерстиціального фіброзу.

Баланс синтезу і деградації колагену контролюється колагенолітичною матричною металопротеїназою (ММП), яка, в свою чергу, регулюється тканинним інгібітором ММП. Встановлено, що у пацієнтів з ГКМП вміст маркерів синтезу колагену й інгібітора колагенолізу збільшується і спостерігається дисбаланс синтезу і деградації колагену з превалюванням інгібування колагенолізу, що призводить до акумуляції колагену (фіброз) [113]. Ці дані знайшли підтвердження в дослідженні іспанських авторів, які вивчили рівень ММП у 67 хворих на ГКМП. Встановлено, що концентрація ММП-2, ММП-9 і NTproBMP була підвищена у всіх пацієнтів з ГКМП в порівнянні з контрольною групою. При цьому концентрація ММП-2 позитивно корелювала з наявністю задишки і концентрацією NTproBMP і негативно - з толерантністю до фізичного навантаження. Концентрація ММП-9 корелювала з вираженістю фіброзу за даними контрастної МРТ [140].

В рамках Фремінгемського кардіального дослідження (Framingham Heart study), що проводиться Бостонським університетським медичним центром, був вивчений зв'язок біомаркерів ремоделювання екстрацелюлярної матриці міокарда з кардіоваскулярними подіями і смертністю. Встановлено, що високі концентрації аміно-термінального пептиду проколагену III типу (АТПП III) і тканинного інгібітора металопротеїнази-1 (ТІМП-1) були пов'язані з підвищеною смертністю, висока концентрація АТПП III – з серцево-судинною захворюваністю. З концентрацією ММП-9 жодних зв'язків не виявлено [163]. Визначення рівня тканинного інгібітора ММП-1 в поєднанні з рівнем NTproBMP і генотипу ендотеліальної NO-синтетази та хімази

дозволило створити інформативний спосіб прогнозування несприятливого результату гіпертрофічної кардіоміопатії [54].

Однак більша частина досліджень в якості перспективного маркера при різній патології, в патогенезі якої відома роль процесів посиленого фіброзу, присвячена галектину-3 [17, 18, 19, 25, 43, 109, 114]. Галектини є представниками сімейства лектинів, відмінною рисою яких є специфічне зв'язування β -галактозид. В даний час ідентифіковано 15 різних галектинів, найбільш відомим з яких є Галектин-3 (Гал-3). Доведено взаємодію Гал-3 з широким спектром позаклітинних матриксних білків, його роль в процесах фіброзу і ремоделювання серця, при цирозі печінки і легень, в запальних процесах, в розвитку атеросклерозу і діабету, в імунних реакціях [17, 109].

Гал-3 експресується клітинами різних тканин і виявляється як внутрішньоклітинно, так і позаклітинно [109]. При секреції Гал-3 в позаклітинний простір він може взаємодіяти з рецепторами клітинної поверхні і глікопротеїнами, ініціюючи трансмембранні сигнальні шляхи різних клітинних функцій [126]. На цей час встановлено, що Гал-3 бере участь в регуляції реакцій адгезії, зростання і диференціювання клітин, міжклітинних взаємодій, апоптозу, ангіогенезу, запалення, імунітету, туморогенезу, метастазування, фіброзу тканин та ін. [138]. Отримано дані про участь Гал-3 в якості модулятора різних біологічних функцій, причому він може викликати різноманітні, нерідко протилежні, ефекти в залежності від локалізації і виду ушкодження. Зокрема, виявлено значення Гал-3 у розвитку метаболічних ускладнень при цукровому діабеті й ожирінні [127], встановлено, що активація макрофагів Гал-3 є основним механізмом розвитку фіброзу нирок в експерименті [116].

При аналізі 1902 здорових волонтерів у віці від 55 років і більше встановлено, що 95 % довірчий інтервал (ДІ) рівня Гал-3 становив (3,8–21,0) нг/мл. Гал-3 виявлявся у всіх волонтерів і мав нормальний розподіл. На його концентрацію не впливають застосування лікарських засобів, наявність

жовтяниці, ліпідемії, але результати можуть бути підвищені у пацієнтів з гіперглобулінемією, на тлі аутоімунних розладів [145].

Крім цього, виявлено інші фактори, що впливають на концентрацію Гал-3. Так, при дослідженні Гал-3 у 7968 осіб із загальної популяції (в рамках дослідження PREVEND) встановлено, що його концентрація в середньому складала 10,9 нг/мл (95 % ДІ – 9,0–13,1 нг/мл), причому вона була трохи вищою у жінок і з віком збільшувалася (від 30 років до 75 років приблизно на 1,5 нг/мл). Значні позитивні асоціації були знайдені з віком, статтю, діабетом, артеріальною гіпертензією, гіперхолестеринемією, індексом маси тіла, функцією нирок ($p < 0,001$ для всіх) та палінням ($p < 0,002$), на підставі чого його автори зробили висновок про зв'язок концентрації Гал-3 з факторами ризику серцево-судинних захворювань. Крім цього, автори виявили високу інформативність Гал-3 як предиктора смертності в загальній популяції: серед пацієнтів із середнім рівнем Гал-3 15,6 нг/мл 10-річна смертність склала 15 %, при середньому рівні 7,7 нг/мл – 5 % [169].

У дослідженні DEAL-HF виявлена достовірна позитивна кореляція концентрації Гал-3 з віком, тобто, чим старше пацієнт, тим більше рівень Гал-3. Також виявлена кореляція з порушенням функції нирок, яка оцінювалась за швидкістю клубочкової фільтрації (ШКФ). Спостерігалася слабка, але достовірна негативна кореляція з індексом маси тіла [148]. Однак в когорті пацієнтів з декомпенсованою СН цієї залежності не виявлено. За даними R.V. Shah і співавт. (2010), у пацієнтів з такою патологією не виявлено залежності рівня Гал-3 від статі, етнічної приналежності, наявності цукрового діабету ($p = 0,58$) або ішемічного ураження серця [124].

До теперішнього часу головними напрямками досліджень рівня Гал-3 при серцево-судинній патології було вивчення діагностичної цінності його плазмової або сироваткової концентрації, вивчення стратифікації ризику, моніторингу рівня Гал-3 під впливом терапії, вивчення прогностичної цінності його концентрації в крові [25].

Досить велика кількість експериментальних та клінічних досліджень присвячена вивченню концентрації Гал-3 у хворих із СН і гіпертрофією різної етіології. Встановлено, що вона підвищена у хворих з хронічною СН, незалежно від її етіології та ФВ, у хворих з гострою СН, при гіпертрофії серця різної етіології: при різних експериментальних моделях гіпертрофованого серця (на тлі гіпертензії, міокардиту, кардіоміопатії та ін.), а також у хворих з гіпертрофією серця на фоні аортального стенозу, на тлі гострої і хронічної серцевої недостатності. Її концентрація корелює з віком і нирковою недостатністю [17-19, 25, 43, 73].

При вивченні біоптатів міокарда трансгенних щурів виявлена експресія Гал-3 в ранній стадії гіпертрофії міокарда у випадках швидко прогресуючої серцевої недостатності. Збільшення Гал-3 виявлялося в місцях скупчення активованих макрофагів і в позаклітинному матриксі. 4-тижневий курс інфузії низьких доз Гал-3 в перикард здорових щурів приводив до дисбалансу вмісту колагену (3-разове збільшення вмісту колагену I типу стосовно колагену III типу) і до 20-разового збільшення експресії цикліну D1, який пов'язують з проліферацією фібробластів. Автори вважають, що в патогенезі СН мають значення запальні механізми, а активація макрофагів з підвищенням продукції ними Гал-3 сприяє проліферації фібробластів і відкладенню колагену з подальшим розвитком шлуночкової дисфункції. На думку авторів, це означає, що на ранніх стадіях СН необхідна протизапальна терапія, спрямована, в тому числі, і на інгібіцію вироблення Гал-3 [120]. Подібні дані були отримані Y.H. Liu і співавт. (2009), які в аналогічному експерименті після інтраперикардальної інфузії Гал-3 виявили значне збільшення числа макрофагів в міокарді щурів, посилення інтерстиціального і периваскулярного фіброзу, розвиток гіпертрофії серця, зміну систолічних і діастолічних показників функції серця. При цьому введення щурам N-acetyl-seryl-aspartyl-lysyl-proline сприяло зменшенню індукованого Гал-3 запалення міокарда, його фіброзу, гіпертрофії і дисфункції [147]. Цікаво відзначити, що, на думку T. Wilder і співавт. (2015), у розвитку ДД міокарда відіграє роль

окислювальна модифікація міофіламентів, а введення N-acetylcysteine трансгенним мишам з моделлю ГКМП запобігало цим процесам [146].

У недавньому дослідженні китайських вчених вивчалось прогностичне значення рівня Гал-3 у плазмі крові хворих на ішемічну хворобу серця, ускладнену СН. Встановлено, що плазмова концентрація Гал-3 у пацієнтів із СН була достовірно більше, ніж у пацієнтів без СН. Регресійний аналіз виявив високу інформативність даного показника як незалежного предиктора смертності від усіх причин і повторної госпіталізації. При цьому більш сильна кореляція з несприятливим результатом була у пацієнтів із СН і збереженою ФВ [158].

Концентрація Гал-3 була вивчена у 3353 учасників Фремінгемського дослідження [123]. Виявлено, що підвищення концентрації Гал-3 було достовірно асоційоване зі збільшенням маси лівого шлуночка, зі збільшенням частоти вперше виявленої СН і ризиком смерті від усіх причин. Причому цей зв'язок зберігався і з поправкою на стать і вік хворих, і з урахуванням інших клінічних факторів. Зв'язок СН з концентрацією Гал-3 був виявлений і в дослідженні PROVE IT-TIMI 22 [115]. Було встановлено, що пацієнти з розвитком СН при гострому коронарному синдромі мали більш високий базовий рівень Гал-3 у порівнянні з пацієнтами без СН – в середньому 16,7 нг/мл і 14,6 нг/мл відповідно. Прогностична цінність Гал-3 зберігалася і при корекції на наявність артеріальної гіпертензії, цукрового діабету та інфаркту міокарда.

За даними R. R. van Kimmenade і співавт. (2006) [173], які ґрунтуються на результатах лікування 599 пацієнтів з гострою серцевою недостатністю, концентрація Гал-3 мала високу інформативність при прогнозі 60-денної смертності пацієнтів і рецидиву СН в порівнянні з концентрацією NT-proBNP. Найкращі результати отримані при одночасному аналізі концентрації Гал-3 і NT-proBNP.

Концентрація Гал-3 була вивчена у пацієнтів, госпіталізованих із СН, перед випискою та через 6 і більше місяців після виписки [154]. Автори

виявили достовірну кореляцію рівня Гал-3 з концентрацією інтерлейкіну-6 і СРБ. Високий вихідний рівень Гал-3 і збільшення його концентрації при повторному дослідженні були незалежними предикторами повторних госпіталізацій і смерті хворих. Прогностична цінність Гал-3 була вище у хворих із збереженою ФВ порівняно з хворими, у яких ФВ була знижена. Необхідно відзначити, що автори виявили зниження рівня Гал-3 у пацієнтів, які отримували β -блокатори і спіронолактон в порівнянні з пацієнтами, які ці препарати не отримували. Залежності ехографічних і гемодинамічних показників від концентрації Гал-3 дослідники не виявили [154].

У рандомізованому дослідженні DEAL-HF у 232 пацієнтів з хронічною СН середня концентрація Гал-3 склала $(18,6 \pm 7,8)$ нг/мл, при цьому не спостерігалось її кореляції з величиною ФВ ЛШ та етіологією СН, але, як і в інших дослідженнях, відзначений зв'язок зі смертністю хворих [157].

У клінічному дослідженні 895 амбулаторних пацієнтів з явищами ХСН і систолічною дисфункцією виявлена залежність концентрації Гал-3 від показників тяжкості СН, в тому числі від функціонального класу за NYHA, систолічного АТ, рівня креатиніну, концентрації NT-proBNP. Підвищена концентрація Гал-3 була пов'язана з незадовільними функціональними показниками тяжкості СН і була предиктором довгострокових несприятливих наслідків [108]. Аналогічні дані отримані W.H. Tang і співавт. (2011) [172]. Виявлена достовірна кореляція з віком хворих, негативна кореляція зі швидкістю клубочкової фільтрації нирок і позитивна кореляція з концентрацією цистатину С (маркер кардіоренального синдрому). Не виявлено жодної достовірної кореляції з ехографічними і гемодинамічними показниками. Доведено прогностичне значення підвищення рівня Гал-3 і 5-річної смертності від усіх причин.

У дослідженні китайських авторів у пацієнтів із СН на фоні зниженої ФВ ЛШ виявлено достовірні кореляції вмісту Гал-3 з концентрацією N-терміналу пропептиду проколагену III типу, ТІМП-1 і ММП-2, а також з тяжкістю СН за NYHA. Залежність цих показників не змінилася при корекції

за статтю, віком і ФВ ЛШ. Причому стать, вік і величина ФВ ЛШ не корелювали з концентрацією Гал-3 [170].

Також повідомляється, що концентрації біомаркерів ремоделювання серця (ТІМІ-1, тенасцину С, остеопонтину і Гал-3) були початково підвищені у хворих з термінальною стадією СН, не знижувалися і були достовірно вище у пацієнтів, які протягом 30 днів вмирали на тлі поліорганної недостатності. При цьому початково підвищений рівень BNP знижувався після імплантації пристроїв допоміжного кровообігу [153].

При вивченні взаємозв'язку концентрації Гал-3 і тяжкості ДД серця і вираженості інтерстиціального фіброзу міокарда у 146 хворих із СН зі збереженою ФВ було виявлено, що плазмова концентрація Гал-3 у пацієнтів з тяжкою ДД була достовірно вище, ніж у пацієнтів з дисфункцією середньої тяжкості. Оптимальним граничним значенням для середньоважкої і важкої дисфункції була концентрація 10,68 нг/мл. При цьому виявлена достовірна позитивна кореляція його рівня з ехокардіографічними показниками (DT і E / Em), з тяжкістю фіброзу міокарда за даними МРТ, з піковою швидкістю вигнання PER і негативна кореляція з піковою швидкістю наповнення ЛШ. Додатково в експерименті було виявлено значне збільшення концентрації Гал-3 в клітинах міокарда. Автори прийшли до висновку, що і плазмовий, і тканинний Гал-3 активно реагують на зміни навантаження міокарда, підтверджуючи важливу роль Гал-3 як посередника в процесах фіброзу міокарда [118].

А. А. Кремзер (2013) вивчав концентрацію Гал-3 в плазмі крові хворих із СН ішемічного генезу для оцінки його можливого взаємозв'язку зі вмістом циркулюючих ендотеліальних прогеніторних клітин (ЕПК). При кореляційному аналізі виявлена позитивна асоціація з наявністю цукрового діабету 2 типу, з індексом маси тіла, дисліпідемією, з віком, з чоловічою статтю, NT-proBNP, і негативна асоціація зі швидкістю клубочкової фільтрації (СКФ). У пацієнтів з високим рівнем Гал-3 відзначалося зменшення вмісту ЕПК. Автор вважає, що збільшення продукції Гал-3

супроводжується порушенням процесів диференціювання і проліферації ЕПК, в кінцевому підсумку призводить до порушення репаративних процесів у судинній стінці та ендокардиту [43].

Виявлено зв'язок зворотного ремоделювання міокарда, після пластики мітрального клапана з приводу функціональної мітральної регургітації, з концентрацією плазмового Гал-3. У пацієнтів зі зворотним ремоделюванням міокарда, що підтверджувалося зниженням кінцево-сistolічного об'єму (КСО) ЛШ від 15 % і більше, доопераційний рівень Гал-3 був нижче, ніж у пацієнтів з відсутністю зворотного ремоделювання, Критичним рівнем Гал-3 була концентрація 18,2 нг/мл [114].

При кореляційному аналізі рівня Гал-3 з клініко-інструментальними показниками у хворих з ХСН на тлі дилатаційної або ішемічної кардіоміопатії виявлена достовірна позитивна кореляція з КДР і КСР ЛШ і негативна – з ФВ ЛШ [90]. Крім цього, підвищення рівня Гал-3 було асоційоване з супутньою артеріальною гіпертензією, епізодами шлуночкової тахікардії та фібриляції передсердь. Концентрація Гал-3 наростала зі збільшенням тяжкості ХСН, але не залежала від її етіології [90]. Також виявлено достовірне збільшення концентрації Гал-3 у хворих з більш вираженими порушеннями ДФ міокарда на тлі інфаркту міокарда (ІМ) правого шлуночка (ПШ) та ІМ задньої стінки ЛШ, що асоціювалося і з більш тяжким перебігом гострого періоду ІМ, високою частотою ускладнень і повторних госпіталізацій [18, 87, 92]. Це дозволило авторам рекомендувати високий рівень Гал-3 в якості додаткового маркера несприятливого ремоделювання міокарда та фактору ризику несприятливих подій у таких хворих [88].

Підвищення рівня Гал-3 відзначено у хворих з фібриляцією передсердь (ФП) [19], а також у хворих з мітральними вадами серця [84], причому зворотне ремоделювання серця після їх хірургічної корекції корелювало з вихідним рівнем Гал-3 [84]. Крім цього повідомляється, що рівень Гал-3 корелював з віком, ФК СН, показниками функції нирок, з тиском в легеневій

артерії, але не залежав від ФВ ЛШ, обсягу і маси ЛШ. Зроблено висновок, що прогностична значущість Гал-3 щодо смертності при застійній СН не залежить від функції ЛШ, але свідчить про його роль у розвитку ДД [50].

При дослідженні рівня Гал-3 у хворих з цукровим діабетом 2 типу та АГ виявлено статистично достовірне збільшення рівня Гал-3, а також позитивна кореляція концентрації Гал-3 з рівнем NT-pro BNP, масою міокарда ЛШ і негативна кореляція з кінцево-діастолічним діаметром ЛШ. На думку авторів, це свідчить про можливе значення Гал-3 для раннього виявлення структурних і функціональних змін міокарда [167].

Крім цього встановлено, що Гал-3 є маркером не тільки міокардіального фіброзу, а й інших фіброзних станів, включаючи, зокрема, фіброз / цироз печінки і фіброз легенів, тобто, станів, які збільшують ризик смертельних випадків [122, 165]. Це пояснює факт достовірного зв'язку збільшення концентрації Гал-3 і смертності від усіх причин, а не кардіо-васкулярної смерті. Механізм його дії пов'язують з активацією макрофагів і фібробластів. Непрямим підтвердженням участі Гал-3 у фіброгенезі з пошкодженням органів-мішеней у щурів з тяжкою артеріальною гіпертензією на тлі нефропатії і СН є поліпшення функції нирок, проявів гіпертонічної нефропатії, зниження активності прозапальних маркерів при лікуванні за допомогою інгібітора Гал-3 N-acetyllactosamine [151].

Досліджень рівня Гал-3 у хворих на ГКМП небагато. Зокрема, дослідники з Туреччини виявили досить сильну кореляцію високого рівня Гал-3 з ТМШП і з індексом ММЛШ, але не виявили кореляції з показниками систолічної та діастолічної дисфункції [119].

При аналізі даних різних досліджень А.Є. Березін (2013) прийшов до висновку, що Гал-3 при серцевій недостатності має не стільки діагностичну, скільки прогностичну значущість і використання його плазмової концентрації як біологічного маркера кардіоваскулярного ремоделювання і оцінки ризику несприятливих подій є перспективним. Однак наявні на

сьогодні дані щодо динаміки Гал-3 в процесі лікування недостатні і потребують подальшого дослідження [5].

У зв'язку з можливою участю Гал-3 у розвитку міокардіального фіброзу перспективні дослідження для виявлення пацієнтів високого ризику, оскільки Гал-3 має високу прогностичну цінність в аспекті короткострокових і довгострокових прогнозів серцево-судинних подій, але необхідні подальші дослідження [125].

Необхідно відзначити, що Гал-3 в даний час розглядається не тільки як один з інформативних біомаркерів різних патологічних процесів, в тому числі серцевої недостатності і гіпертрофії серця, але і як можлива мішень терапевтичних впливів. У світлі цих даних багато авторів вважають перспективною терапевтичну стратегію, спрямовану на пригнічення профібротичної активності Гал-3 при фіброзі тканин [5, 125, 138].

Таким чином, багатьма дослідженнями встановлено роль Гал-3 у фіброгенезі, який спостерігається при різноманітних захворюваннях, у тому числі при кардіальній патології. Визначено прогностичне значення цього показника при окремих серцево-судинних захворюваннях, але діагностичне та прогностичне значення Гал-3 при ГКМП на сьогодні невідоме.

1.4. Сучасні та перспективні стратегії лікування гіпертрофічної кардіоміопатії

Фармакологічне лікування пацієнтів з ГКМП найчастіше використовується для корекції серцевої недостатності, стенокардії, обструкції ВТЛШ та аритмій. Однак в основі існуючих на сьогодні лікувальних стратегій частіше лежать емпіричні дані, персональний досвід, екстраполяція результатів лікування аналогічних станів при іншій серцевій патології [139], а запропоновані клінічні рекомендації лікування ГКМП в значній мірі ґрунтуються на недоказових даних. В останні роки, у зв'язку з численними генетичними і патофізіологічними дослідженнями, виявлені нові потенційні цілі терапевтичних стратегій [152].

R. Spoladore та співавт. (2012) проаналізували англomовні джерела, які містять інформацію про використання будь-якого фармакологічного агента для лікування ГКМП за період 1950–2011 рр. в базі Medline. Всього проаналізовано 45 досліджень, які включають в загальній кількості 2121 пацієнта з ГКМП, з них тільки 5 рандомізованих подвійних сліпих плацебо-контрольованих випробувань. Тільки в 7 дослідженнях (15 %) вибірка, що підлягала аналізу, складалася більше ніж з 50 пацієнтів, а в 22 (49 %) дослідженнях – менше 20 пацієнтів. При цьому в жодному дослідженні не вивчався довготривалий результат захворювання [152].

У той же час в серійних спостереженнях отримані дані про ефективність медикаментозної терапії при різних формах ГКМП [111, 139]. Найчастіше для лікування ГКМП використовуються β -блокатори. Їх ефективність доведена при наявності стенокардії та задишки, пов'язаних з обструкцією ВТЛШ, а також при шлуночкових аритміях. Позитивні ефекти пов'язують з симпатичною модуляцією серцевого ритму і впливом на жорсткість міокарда, в результаті чого поліпшується релаксація лівого шлуночка, збільшується час діастолічного наповнення і відбувається зниження збудливості міокарда [139]. P. Melacini і співавт. (2007) при ретроспективному дослідженні виявили, що в жодного з пацієнтів при тривалому використанні соталолу не було раптової серцевої смерті протягом 7-річного періоду спостереження, а з 30 пацієнтів, які приймали аміодарон, померли 6 (20 %), летальність серед пацієнтів, які приймали верапаміл або β -блокатори, склала 9 %. Автори вважають, що в цілому фармакотерапія не зменшує ризик раптової серцевої смерті хворих на ГКМП і рекомендують використання дефібрилятора, що імплантується. У зв'язку з ефективністю β -блокаторів для зниження явищ обструкції ВТЛШ та ішемії міокарда вони пропонуються в якості препаратів першої лінії у симптоматичних пацієнтів [111].

H. Sisakian і співавт. (2014 року) також вважають β -блокатори препаратами першої лінії як при наявності обструкції ВТЛШ, так і без неї у

зв'язку з можливістю знижувати явища обструкції і міокардіальну ішемію. У пацієнтів, толерантних до β -блокаторів, альтернативою є верапаміл або дилтіазем. Верапаміл покращує функціональні показники діяльності ЛШ, дилтіазем справляє позитивний вплив на ДФ. Автори вважають, що медикаментозна терапія ефективна більше, ніж у двох третин хворих [166]. Однак N-дигідропіридинові блокатори кальцієвих каналів (верапаміл і дилтіазем) були успішно використані у хворих з необструктивною ГКМП. Навпаки, при ГКМП з вираженою обструкцією ВТЛШ використання блокаторів кальцієвих каналів не рекомендується у зв'язку з потенційно несприятливими гемодинамічними ефектами. Позитивний вплив цієї групи препаратів в значній мірі пов'язаний з негативним інотропним і хронотропним ефектами, які призводять до збільшення часу наповнення ЛШ і до поліпшення кровотоку в субендокардіальних шарах ЛШ [139].

Встановлено, що використання β -блокаторів, інгібіторів АПФ і антагоністів альдостерону, які сприяють блокаді симпатичної системи і різних компонентів ренін-ангіотензин-альдостеронової системи, знижує проліферативний потенціал міокарда та ступінь розвитку гіпертрофії [51, 93].

Показано і позитивний вплив блокаторів ангіотензину II. Зокрема, виявлено позитивний ефект терапії із включенням лозартану у пацієнтів з ГКМП, який попереджав прогресування ДД. Це підтверджувалося зменшенням співвідношення Е/Ем у 42,6 % хворих [15]. В іншому дослідженні на тлі 6-місячної терапії валсартаном в дозі 80 мг / добу відзначалося зменшення вираженості клінічних проявів (зниження ФК СН і ФК стенокардії), спостерігався регрес гіпертрофії (зменшення ІММ ЛШ) і зменшувалася дисперсія коригованого QT-інтервалу. Автори виявили, що валсартан був ефективний тільки у носіїв алелі D гена ACE, який асоціюється з підвищеною активністю АПФ [3].

У пацієнтів з ГКМП і стійкою шлуночковою тахікардією або фібриляцією шлуночків для первинної профілактики раптової смерті показана імплантація кардіовертера-дефібрилятора. Якщо її неможливо

виконати, препаратом вибору є аміодарон. Використання аміодарону виправдано і при наявності одного і більше факторів ризику раптової смерті [102]. Великі фактори ризику раптової серцевої смерті включають зупинку серця (фібриляцію шлуночків), спонтанну стійку тахікардію, сімейний анамнез випадків раптової смерті, незрозумілі синкопе, потовщення стінки ЛШ більше 30 мм, нестійка спонтанна шлуночкова тахікардія. Розвиток раптової смерті можливий при фібриляції передсердь, ішемії міокарда, обструкції вихідного тракту ЛШ, наявності високоризикових мутацій генів, інтенсивного фізичного навантаження [102]. На думку Г.В. Книшова і співавт. (2013), вибір методу лікування залежить від вираженості анатомічного і функціонального компонентів обструктивної ГКМП. Найбільш фізіологічним методом лікування автори вважають відновлення послідовності збудження за допомогою двокамерної електрокардіостимуляції [21, 23, 55].

Одним з перспективних напрямків лікування є зниження інтенсивності фіброзу, відповідального за розвиток ДД і ремоделювання серця у пацієнтів з ГКМП. Безпосередній інгібуючий вплив на Гал-3, можливо, має тетрапептид N-ацетил-серил-аспартам-лізил-пролін (N-Acetyl-Ser-Asp-Lys-Pro), у якого є протизапальні властивості і можливість запобігати відкладенню колагену при ГХ і СН після інфаркту міокарда. Вірогідно, ця сполука запобігає індукованому Гал-3 запаленню [147, 149].

Виявлено позитивний вплив на динаміку вмісту Гал-3 відомих препаратів. Так, встановлено, що у хворих, які протягом 6 міс. отримували цільові дози β -блокатора (корведілол по 50 мг на добу), спостерігалось достовірне зниження рівня Гал-3 в порівнянні з вихідним, в той час як у пацієнтів, які не отримували цю терапію, навпаки, спостерігалось підвищення цього показника. Підвищення рівня Гал-3 було асоційоване з прогресуванням ХСН [89]. Зменшення початково підвищеної концентрації рівня Гал-3 у пацієнтів з фібриляцією передсердь вдалося досягти при використанні в комплексі лікування прямого інгібітора реніну. Поряд з цим

виявлено зменшення ступеня ДД з достовірним зниженням часу ізоволюметричного розслаблення [94].

Крім цього, отримані дані про можливий вплив на концентрацію Гал-3 статинів. У дослідженні CORONA виявлено зменшення частоти несприятливих подій в групі хворих, які приймали розувастатин в порівнянні з пацієнтами, що приймали плацебо. Однак цей ефект був виявлений лише у пацієнтів з вихідним значенням Гал-3 менше 19 нг/мл [121]. За даними Ю.Л. Карауловой (2009), у хворих на ГКМП на тлі лікування правастатином спостерігалось зниження початково підвищеного рівня прозапальних цитокінів, поліпшення показників добового моніторингу АТ і коронарного резерву, а також тенденція до зниження ІММ ЛШ [34].

Ці дані свідчать про цінність визначення та моніторингу рівня Гал-3 у хворих на ГКМП як в якості предиктора несприятливих подій, так і можливого показника ефективності лікування. При цьому Гал-3 може бути не тільки безпосередньою мішенню терапевтичного впливу, а й орієнтиром для визначення тактики лікування. Зокрема, пропонується така схема ведення хворих із СН. У пацієнтів з концентрацією Гал-3 менше 17,8 нг/мл пропонується стандартне спостереження і лікування, в діапазоні від 17,9 до 25,9 нг/мл – передбачається помірний ризик і рекомендується більш частий моніторинг стану і модифікація терапії, при концентрації більше 25,9 нг/мл ризик значно зростає, ризик госпіталізації у зв'язку з погіршенням стану - до 28 %, смерті протягом 18 місяців – до 43 %. У зв'язку з цим дані пацієнти потребують особливої уваги і використання найпередовіших стратегій лікування [141].

Отже, аналіз публікацій останніх років свідчить про інтерес дослідників до проблеми ГКМП. Складний патофізіологічний фон, який виникає на тлі різноманітних мутацій, що не завжди виявляються, не дозволяє зробити однозначні висновки про механізми розвитку тих чи інших варіантів клінічного перебігу захворювання. Однак існуючі дані говорять про найважливішу роль фіброзу міокарда, що є причиною розвитку різно-

манітних функціональних порушень, зокрема, ДД, електрофізіологічних порушень і, в кінцевому підсумку, причиною прогресування серцевої недостатності і важких, нерідко фатальних аритмій. Доведено зв'язок інтенсивності фіброзу з важкими ускладненнями ГКМП, однак його об'єктивізація можлива або за допомогою малодоступних кардіальних МРТ з контрастуванням гадолінієм, або за допомогою біопсії, що частіше прижиттєво неможливо. У зв'язку з цим, і з наукової, і з практичної точки зору являє інтерес виявлення маркерів фіброзу, за рівнем яких можна судити про інтенсивність цих процесів. Серед них особливий інтерес представляє Гал-3, інформативність якого виявлена при різній кардіальній патології, в тому числі при серцевій недостатності, гіпертрофії міокарда, фібриляції передсердь та інших станах, що розвиваються, також і у хворих на ГКМП. Гал-3 в даний час відомий як універсальний маркер фіброзу, однак роботи, присвячені вивченню діагностичної та прогностичної значущості його рівня у хворих на ГКМП поодинокі, що говорить про актуальність обраної теми дослідження.

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1 Загальна клінічна характеристика обстежених хворих

Дослідження виконано в кардіологічному відділенні Харківської міської клінічної лікарні №8, яке є клінічною базою кафедри кардіології і функціональної діагностики Харківської медичної академії післядипломної освіти Міністерства охорони здоров'я України.

У дослідження включено 90 пацієнтів з підтвердженим клініко-анамнестичними та інструментальними даними діагнозом ГКМП з урахуванням рекомендацій Європейського товариства кардіологів (ESC) (2014 року) [99], що склали основну групу хворих. Увійшли хворі, які були обстежені та знаходилися на лікуванні в кардіологічному відділенні протягом 2013–2015 рр. і мали такі 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.

Серед обстежених пацієнтів 7 (7,8 %) були проконсультовані та знаходились на амбулаторному спостереженні та лікуванні, 83 (92,2 %) хворих оглянуті при госпіталізації в кардіологічне відділення, в тому числі 12 (14,5 %) – госпіталізовані для планового лікування; 71^{го} (85,5 %) хворого

госпіталізовано у зв'язку з погіршенням стану за основним захворюванням.

Середній вік хворих, включених в дослідження, склав $(50,2 \pm 16,2)$ років, з них 43 (47,8 %) жінки і 47 (52,2 %) чоловіків. Розподіл хворих на ГКМП за статтю та віком представлено в табл. 2.1.

Таблиця 2.1 – Розподіл хворих на ГКМП за статтю та віком (n=90)

Вік хворих (років)	Стать		Всього
	чоловіча	жіноча	
до 25 років	3 (6,4 %)	6 (14,0 %)	9 (10,0 %)
25–39	10 (21,3 %)	4 (9,3 % %)	14 (15,6 %)
40–49	12 (25,5 %)	6 (14,0 %)	18 (20,0 %)
50–59	15 (31,9 %)	8 (18,6 %)	23 (25,6 %)
60–69	4 (8,5 %)	11 (25,6 %)	15 (16,7 %)
70 років і більше	3 (6,4 % %)	8 (18,6 %)	11 (12,2 %)
Всього	47 (100 %)	43 (100 %)	90 (100 %)

Як видно з наведених даних, серед чоловіків з ГКМП переважали пацієнти у віці від 25 до 59 років (78,7 %), серед жінок – у віці від 50 і більше років (56,3 %). Середній вік чоловіків з ГКМП склав $(47,9 \pm 14,1)$ років, жінок – $(52,8 \pm 18,0)$ років ($p = 0,133$ за критерієм Стьюдента для незалежних вибірок).

Вік хворого на час вперше виявленої ГКМП вдалося документально встановити у 48 (53,3 %) випадках при наявності вже встановленого діагнозу ГКМП, верифікованого при ультразвуковому дослідженні, – в середньому $(41,6 \pm 16,0)$ років (від 8 до 83 років). У більшій частині випадків у хворих був тривалий анамнез серцево-судинної патології – 63 (70,0 %) пацієнта, у 28 (31,1 %) хворих серцево-судинний анамнез був встановлений лише з їх слів. У хворих з діагностованою ГКМП тривалість захворювання склала в середньому $(6,1 \pm 4,0)$ років (від 1 до 15 років).

Сімейний анамнез ГКМП виявлено у 13 (14,4 %) хворих, в тому числі верифікований діагноз кардіоміопатії по лінії батька або найближчого родича (брат, сестра) – у 4 (4,4 %), раптова кардіальна смерть батька, матері або близького родича – у 9 (10,0 %). Крім цього, при вивченні сімейного анамнезу встановлено, що у матері, у батька або близьких родичів пацієнта діагностована артеріальна гіпертензія – 20 (22,2 %) випадків; перенесений інфаркт міокарда – 5 (5,6 %) випадків; порушення ритму серця – 1 (1,1 %) випадок.

Оперативні втручання з приводу ГКМП перенесли 8 (8,9 %) хворих, в тому числі алкогольну абляцію - 7 (7,8 %), септальну міомектомію – 1 (1,1 %). Крім цього, у 2 (2,2 %) пацієнтів виконана імплантація штучного водія ритму; у 4 (4,4 %) хворих – оперативна корекція коронарного кровотоку: в 1 (1,1 %) – аорто-коронарне шунтування, у 3 (3,3 %) – стентування. Одна пацієнтка (1,1 %) перенесла трансплантацію нирки.

У табл. 2.2 представлена характеристика ГКМП у пацієнтів основної групи.

Таблиця 2.2 – Загальна характеристика ГКМП у хворих основної групи (n=90)

Показник	Градація показника	Кількість хворих (абс./ %)
Варіант ГКМП	– без обструкції ВТЛШ	58 (64,4 %)
	– з латентною обструкцією ВТЛШ	11 (12,2 %)
	– з явною обструкцією ВТЛШ	21 (23,3 %)
Локалізація ГКМП	– перетинка	69 (76,7 %)
	– верхівкавільної стінки	14 (15,6)
	– перетинка та верхівка	2 (2,2 %)
		5 (5,6 %)
Симетричність ГКМП	– симетрична гіпертрофія	6 (6,7 %)
	– асиметрична гіпертрофія	84 (93,3 %)
Ступінь ГКМП	– помірний (15–20 мм)	32 (35,6 %)
	– середній (21–25 мм)	48 (53,3 %)
	– виражений (більш 25 мм)	10 (11,1 %)

Як видно з наведених даних, переважали хворі з необструктивним варіантом перебігу ГКМП, локалізованої в длянці перетинки або верхівки, з асиметричною формою середнього ступеня тяжкості.

З ускладнень найбільш часто спостерігалися ХСН II ФК за НУНА, шлуночкові аритмії, фібриляція передсердь і недостатність мітрального клапана (табл. 2.3).

Таблиця 2.3 – Ускладнення ГКМП у хворих основної групи (n=90)

Ускладнення	Градація показника	Кількість хворих (абс./ %)
ХСН за класифікацією НУНА	– відсутня	3 (3,3 %)
	– I ФК	7 (7,8 %)
	– II ФК	45 (50,0 %)
	– III ФК	32 (35,6 %)
	– IV ФК	3 (3,3 %)
Аритмії:	– надшлуночкові:	
	– фібриляція передсердь	20 (20,2 %)
	– постійна	7 (7,8 %)
	– персистуюча	9 (10,0 %)
	– пароксизмальна	4 (4,4 %)
	– тріпотіння передсердь	3 (3,3 %)
	– шлуночкові:	41 (45,6 %)
	– рідка монотопна ШЕС	26 (28,9 %)
	– часта монотопна ШЕС	7 (7,8 %)
	– політопна ШЕС	5 (5,6 %)
– мономорфна парна ШЕС	7 (7,8/ %)	
– поліморфна парна ШЕС	6 (6,7 %)	
Патологія клапанів серця	– мітральний клапан:	23 (25,6 %)
	– недостатність	18 (20,0 %)
	– пролапс	5 (5,6 %)
	– недостатність трикуспідального клапана	10 (11,1 %)
Примітка. ШЕС – шлуночкова екстрасистолія		

У хворих на ГКМП в анамнезі та при огляді зареєстрована така супутня патологія:

– артеріальна гіпертензія (АГ) – 48 (53,3 %) хворих, в тому числі I ст. – 1 (1,1 %); II ст. – 36 (40,0 %); III ст. – 11 (12,2 %).

– ішемічна хвороба серця (ІХС) – 28 (32,1 %) хворих, в тому числі I ФК – 3 (3,3 %); II ФК – 8 (8,9 %); III ФК – 16 (17,8 %), IV ФК – 1 (1,1 %). Раніше перенесли інфаркт міокарда 10 (11,1 %) хворих): передньої стінки лівого шлуночка – 5 (5,6 %), задньої стінки лівого шлуночка – 4 (4,4 %), перетинки – 1 (1,1 %). У 23 (25,6 %) хворих одночасно виявлені ІХС та АГ.

Крім цього, виявлено таку клінічно значущу патологію:

- цукровий діабет 2-го типу – у 6 (6,7 %) хворих;
- патологія щитоподібної залози (автоімунний тиреоїдит, тиреотоксичний зоб) – у 13 (14,4 %) хворих;
- дисліпідемія – у 55 (61,1 %) хворих, в тому числі з отриманням коригувальної терапії – у 52 (94,5 %);
- ожиріння – у 33 (36,7 %) хворих.

При розрахунку індексу маси тіла (ІМТ) встановлено, що у 30 (33,3 %) хворих спостерігалася надлишкова маса тіла (ІМТ від 25 до 29,9 кг/м²), ожиріння I ст. (ІМТ від 30 до 34,9 кг/м²) – у 23 (25,6 %) хворих, ожиріння II ст. (ІМТ від 35 до 39,9 кг/м²) – у 10 (11,1 %) хворих, ожиріння III ст. (ІМТ \geq 40 кг/м²) – у 2 (2,2 %) хворих.

У хворих основної групи відзначалися скарги, наведені в табл. 2.3. Найбільш частою скаргою хворих була загальна слабкість, яка частіше турбувала епізодично – 66 (73,3 %) випадків. У 12 (13,3 %) хворих спостерігалася постійна загальна слабкість. Задишка турбувала хворих в більшості випадків при значному фізичному навантаженні – 53 (58,9 %), при незначному побутовому навантаженні або в спокої – 24 (26,7 %). Загальна слабкість у 42 (46,7 %) хворих поєднувалася з швидкою стомлюваністю. Задишка і загальна слабкість достовірно корелювали зі ступенем серцевої

недостатності: коефіцієнт кореляції Спірмена – $r_s = +0,46$ ($p < 0,001$), $r_s = +0,31$ ($p < 0,05$) відповідно.

Досить часто хворі пред'являли скарги на біль за грудиною, в ділянці серця, в тому числі в спокої – 10 (11,1 %) випадків, при незначному навантаженні – 24 (26,7 %), при сильному – 30 (33,3 %). З них незначний біль (дискомфорт) або помірний біль спостерігався у 58 (90,6 %) хворих, у 6 (9,4 %) – виражені болі. Слід зазначити, що біль в ділянці серця спостерігався не тільки у хворих з наявністю супутньої ІХС, що свідчить про самостійне значення ішемії міокарда при ГКМП. Скарги хворих на ГКМП при первинному включенні в дослідження наведено в табл. 2.4.

Таблиця 2.4 – Скарги хворих на ГКМП при первинному включенні в дослідження (n = 90)

Скарги хворих на ГКМП	абс. число	%
Біль в ділянці серця	64	71,1
Перебої в роботі серця	65	72,2
Серцебиття	62	68,9
Задишка	77	85,6
Головокружіння	51	56,7
Запаморочення (синкопе)	31	34,4
Загальна слабкість	79	87,8
Швидка стомлюваність	42	46,7
Сильне хропіння під час сну	12	13,3

На головокружіння скарги були у 51 (56,7 %) хворого, запаморочення спостерігалось у 31 (34,4 %). Скарги на серцебиття пред'являли 62 (68,9 %) хворих, в тому числі часті епізоди серцебиття спостерігалися у 42 (67,7 %) пацієнтів; перебої в роботі серця – у 65 (72,2 %) хворих, в тому числі часто -

у 34 (52,3 %). Ці скарги корелювали з наявністю фібриляції передсердь – $r_s = +0,44$ ($p < 0,001$), але не з наявністю шлуночкових аритмій.

При об'єктивному дослідженні периферичні набряки виявлені у 21 (23,3 %) хворого: у 7 (7,8 %) – у вигляді пастозності гомілок; в 12 (13,3 %) – помірні набряки; в 1 (1,1 %) – виражені набряки; в 1 (1,1 %) – анасарка з асцитом. При аускультатції серця у 3 (3,3 %) хворих виявлено застійні хрипи, у 42 (46,7 %) тони серця були приглушені, у 19 (21,1 %) – акцентовані; систолічний шум виявлено у 38 (42,2 %), діастолічний – в 1 (1,1 %), систоло-діастолічний шум - в 1 (1,1 %). У двох (2,2 %) хворих виявлено подвійний верхівковий поштовх. Межі серця були помірно розширені у 54 (60,0 %), значно розширені у 15 (16,7 %) хворих.

Таким чином, в цілому скарги та результати фізикального обстеження хворих свідчать про варіабельний та неспецифічний характер клінічних проявів ГКМП. У 71 (78,8 %) хворого виявлялися ознаки порушень ритму; у 64 (71,1 %) хворих – ознаки ішемічних уражень міокарда; у 85 (94,4 %) – ознаки серцевої недостатності різного ступеня.

В якості групи порівняння обстежено 20 хворих на есенціальну артеріальну гіпертонію (АГ) з розвитком гіпертрофії міокарда ЛШ. Середній вік пацієнтів контрольної групи склав ($58,1 \pm 12,1$) років (від 37 до 79 років), серед них 6 (30 %) чоловіків і 14 (70 %) жінок. Супутня патологія у хворих контрольної групи виявлена у 18 (90 %) випадків, в тому числі ІХС – у 4 (20 %) хворих; цукровий діабет – у 3 (15 %); ожиріння – у 5 (25 %) хворих. У 16 (80 %) хворих діагностовано ХСН.

Дослідження виконувалися при первинному обстеженні після включення в дослідження і повторно через (12 ± 3) міс. (амбулаторно або при повторній госпіталізації).

До несприятливих кінцевих точок віднесені:

- раптова серцева смерть або кардіальна смерть;
- госпіталізація в кардіологічне відділення у зв'язку з погіршенням стану протягом (12 ± 3) міс. після первинного огляду;

– прогресування тяжкості клінічних проявів при повторному обстеженні амбулаторних хворих або при плановій госпіталізації.

Критеріями прогресування тяжкості клінічних проявів вважали:

- посилення або появу нових скарг, в тому числі з наростанням тяжкості СН, або появу показань до інвазивного або хірургічного лікування;
- погіршення показників ЕхоКГ (збільшення товщини гіпертрофованої ділянки, розвиток або посилення явищ обструкції ВТЛШ, прогресування тяжкості ДД з розвитком більш важкого типу дисфункції).

2.2 Методи дослідження

Всім хворим виконано комплексне обстеження, що включало аналіз анамнестичних даних, сімейного анамнезу, скарг та об'єктивне обстеження. При вивченні анамнезу захворювання звертали увагу на дату первинної діагностики ГКМП, переважно при наявності виписного епікризу, наявність епізодів синкопе, наявність і динаміку симптомів ХСН і порушень серцевого ритму. У сімейному анамнезі зроблено акцент на наявність кардіальної патології і раптової серцевої смерті у прямих родичів (мати, батько, рідні брати і сестри).

Вимірювали зріст (в см) і вагу (в кг) хворого з обчисленням індексу маси тіла (ІМТ) і площі поверхні тіла (ППТ).

Індекс маси тіла розраховували за формулою:

$$\text{ІМТ} = \frac{m}{h^2} \quad (\text{кг/м}^2), \quad (2.1)$$

де: m — маса тіла в кілограмах; h — зріст в метрах.

Інтерпретацію даних виконували відповідно до рекомендацій ВООЗ [16]: норма – 18,5–24,9 кг/м²; надлишкова маса тіла – 25–29,9 кг/м²; ожиріння I ст. – 30–34,9 кг/м²; ожиріння II ст. – 35–39,9 кг/м²; ожиріння III ст. – 40 і

більше кг/м².

ППТ розраховували за допомогою програми BSAcalc компанії Доктор-софт з використанням формули Mosteller (1987) [144]:

$$\text{ППТ} = \frac{\text{зріст} \times \text{вага}}{3600}, \quad (2.2)$$

де: ППТ – площа поверхні тіла в м².

Показник ППТ використовували для обчислення нормованих структурних і функціональних показників ехокардіографії (ЕхоКГ).

Інструментальні методи дослідження включали навантажувальний тест з 6-хвилинною ходьбою, ЕКГ, добове (холтерівське) моніторування ЕКГ, ЕхоКГ.

Ехокардіоскопію виконано на приладі ультразвукової діагностики Siemens Sonoline G40 (виробництва Simens – Німеччина) з використанням стандартних методів сканування. Візуалізацію серця здійснювали в парастернальній і з верхівкової позиції. Вимірювали передньо-задній розмір ЛШ під час систоли і діастолі – кінцево-сistolічний (КСР) і кінцево-діастолічний розмір (КДР) відповідно; товщину міжшлуночкової перетинки в діастолу (ТМШП), товщину задньої стінки лівого шлуночка (ТЗСЛШ) і передньо-задній розмір лівого передсердя в діастолу (ЛП). Показники відображали в см. Для оцінки асиметрії оцінювали коефіцієнт асиметрії (КА) – співвідношення ТМШП і ТЗСЛШ. Гіпертрофію вважали асиметричною при співвідношенні більше 1,2.

Об'ємні показники (КДО – кінцево-діастолічний об'єм в мл і КСО – кінцево-сistolічний об'єм в мл) визначали за допомогою біпланового методу дисків в модифікації Сімпсона [161].

На підставі КДО і КСО обчислювали ударний обсяг (УО), хвилинний об'єм кровообігу (ХОК) і фракцію викиду (ФВ) ЛШ:

$$УО = КДО - КСО \quad (2.3)$$

$$ХОК = ЧСС \times УО \quad (2.4)$$

$$\Phi В = \frac{УО}{КДО} \times 100\% \quad (2.5)$$

Для обчислення нормованих показників визначали відношення показника до площі поверхні тіла (в м²).

Масу міокарда (ММ) ЛШ обчислювали відповідно до рекомендацій Американського екокардіографічного товариства [161]:

$$ММЛШ = 0,8 \times (1,04[(КДР + ТЗСЛШ + ТМШП)^3 - (КДР)^3]) + 0,6 \quad (2.6)$$

Для оцінки ДФ ЛШ досліджували показники трансмітрального кровотоку: час ізоволюмічного розслаблення лівого шлуночка (IVRT, мс); час уповільнення потоку раннього діастолічного наповнення ЛШ (DT, мс); максимальні швидкості кровотоку у фазу швидкого наповнення (V_e, м / с) і повільного наповнення (V_a, м / с) та їх співвідношення (E / A, ум.од.).

При аналізі діастолічного наповнення шлуночків використовувалась класифікація R.A.Nishimura і A.J.Tajik [148] з виділенням гіпертрофічного (релаксаційного), псевдонормального і рестриктивного ДД:

- I тип – гіпертрофічний (порушення релаксації): E / A 0,8 і менше; IVRT – понад 100 мс; DT – більше 240 мс;
- II тип – псевдонормальний: E / A – більше 0,8 і менше 2,0; IVRT – 70–100 мс; DT – 160–240 мс;
- III тип – рестриктивний: E / A – від 2,0 і більше 1,6; IVRT – менше 70 мс; DT менше 160 мс.

Для оцінки наявності та вираженості обструкції оцінювали градієнт максимального систолічного тиску в ВТ ЛШ – PG_{max} (в мм рт. ст.).

Електрофізіологічні показники оцінювали за допомогою ЕКГ, яку реєстрували в дванадцяти стандартних відведеннях за допомогою системи

КардіоЛаб «ХАІ МЕДИКА».

Додатково всім хворим виконувалося добове моніторування ЕКГ за Холтером за допомогою апаратів INCART (Угорщина). Обробка даних проводилася за допомогою програмного забезпечення CARDIOSPY (LabTech Ltd.) з оцінкою мінімальної, максимальної і середньої ЧСС, виду і кількості вентрикулярних і суправентрикулярних порушень ритму, наявності епізодів депресії сегмента ST, пауз, максимального і мінімального інтервалу QT і QTc. У зв'язку з великою варіабельністю абсолютного числа окремих видів порушень ритму числові показники перетворювали в порядкову шкалу.

Толерантність до фізичного навантаження визначали за допомогою навантажувального тесту з 6-хвилинною ходьбою. Для виконання тесту пацієнтові пропонувалося пройти у звичайному темпі по лікарняних коридорах (з відомою довжиною) протягом 6 хвилин або до появи симптомів, неприємних для пацієнта. Час відміряли за допомогою секундоміра. В кінці тесту вимірювали пройдену відстань і оцінювали ЧСС та АТ до і після виконання тесту.

Додатково у всіх пацієнтів визначали вміст Гал-3 у сироватці крові. Кров забирали з вени натщесерце при первинному обстеженні для включення в дослідження за згодою пацієнта. Отриману кров центрифугували, відокремлювали плазму, яку збирали в пробірку Епендорф, заморожували при температурі -20°C і зберігали до виконання дослідження. Визначення вмісту Гал-3 виконували за допомогою імуноферментного методу лабораторним набором для дослідницьких цілей фірми eBioscience для кількісного визначення (Human Galectin-3 Platinum Elisa BMS279). Дослідження виконані в Центральній науково-дослідній лабораторії ХМАПО (під керівництвом канд. мед. наук, доцента Павлова С.Б.).

Для діагностики ГКМП використані критерії ESC (2014 року) [99].

Тяжкість ХСН визначали за класифікацією NYHA (1994) [168], доповненою результатами 6-хвилинного тесту ходьби.

Варіант клінічного перебігу ГКМП оцінювали за наявністю обструкції

ВТ ЛШ:

- обструктивний варіант – PG_{max} від 30 мм рт. ст. і більше з явищами субаортальної або середньошлуночкової обструкції (зазвичай супроводжується мітральною регургітацією);
- латентний варіант обструкції – PG_{max} менше 30 мм рт. ст. в спокої з підвищенням понад 30 мм рт. ст. при навантаженні;
- необструктивний варіант – PG_{max} менше 30 мм рт. ст. в спокої і при навантаженні [90].

2.3 Методи статистичної обробки результатів дослідження

Отримані при клініко-анамнестичних, інструментальному та лабораторному дослідженнях 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 [11, 24].

Перед статистичною обробкою кількісні показники, що аналізувалися, були перевірені на нормальність розподілу за допомогою критерію Колмагорова-Смирнова та Лілієфорса. Дані, що розподілені за нормальним законом, представлено у вигляді ($M \pm SD$) (середнє арифметичне \pm стандартне відхилення); для даних, закон розподілу 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 χ^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, якісні характеристики якої визначали шляхом побудови ROC-кривих.

РОЗДІЛ 3

РЕЗУЛЬТАТИ БАГАТОФАКТОРНОГО АНАЛІЗУ РІВНЯ ГАЛЕКТІНУ-3 У ХВОРИХ НА ГІПЕРТРОФІЧНУ КАРДІОМІОПАТІЮ

3.1 Аналіз рівня галектіну-3 в залежності від загальноклінічних показників та особливостей перебігу гіпертрофічної кардіоміопатії і супутньої патології

Нами вивчена вихідна концентрація Гал-3 у хворих на ГКМП при включенні в дослідження і в динаміці патологічного процесу при повторному обстеженні хворих. В якості групи порівняння аналогічне дослідження виконано у 20 хворих на АГ, яким також діагностована гіпертрофія міокарда.

В табл. 3.1. наведено концентрацію Гал-3 у сироватці крові хворих на ГКМП та АГ на момент включення пацієнтів у дослідження.

Таблиця 3.1 – Концентрація Гал-3 у сироватці крові хворих на 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 % ДІ	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

Як видно з представлених даних, в обох групах хворих концентрація Гал-3 характеризувалася великою варіабельністю з розмахом значень від

4,96 нг/мл до 57,82 нг/мл у хворих на ГКМП і від 2,63 нг/мл до 19,66 нг/мл у хворих на артеріальну гіпертензію. Середнє значення у хворих на ГКМП склало $(19,80 \pm 12,64)$ нг/мл ($M \pm SD$), що достовірно вище, ніж у хворих на АГ – $(8,72 \pm 4,61)$ нг/мл ($M \pm SD$) ($p < 0,001$ за критерієм Манна-Уїтні).

Однак необхідно відзначити, що аналізовані групи хворих розрізнялися за рядом факторів, які потенційно можуть впливати на рівень Гал-3. Для уточнення характеру впливу цих факторів на концентрацію Гал-3 в основній групі хворих був виконаний додатковий статистичний аналіз. Перш за все, був виконаний кореляційний аналіз рівня Гал-3 і віку хворих, в результаті якого виявлено помірно виражену достовірну кореляцію – $r_s = +0,35$ ($p = 0,001$), що говорить про зростання концентрації Гал-3 зі збільшенням віку хворих на ГКМП. Це підтверджують результати аналізу концентрації Гал-3 у хворих різних вікових груп (рис. 3.1).

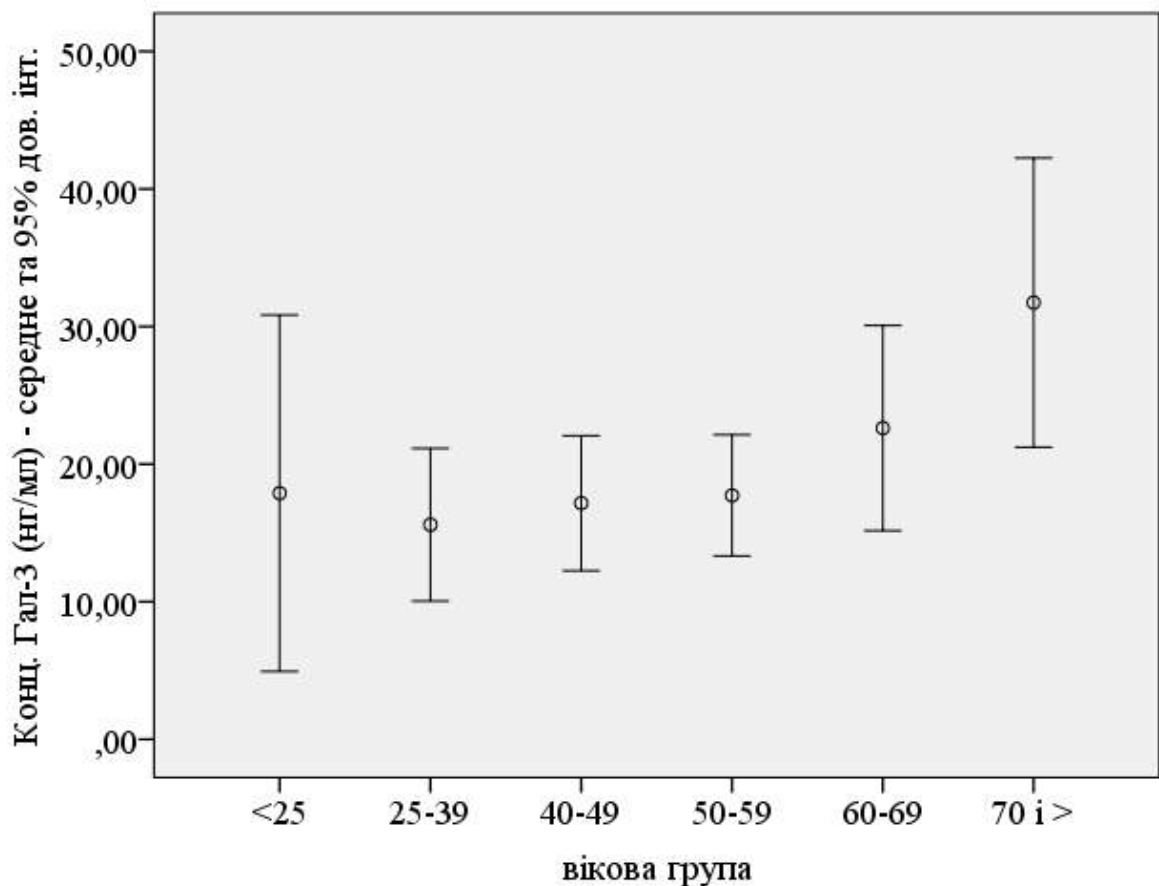


Рисунок 3.1 – Вихідний рівень Гал-3 ($M \pm SD$) у хворих на ГКМП різних вікових груп

Привертає увагу значне зростання концентрації Гал-3 у сироватці крові хворих на ГКМП у віці від 60 років і старше: до 60 років (n=64) середній рівень Гал-3 склав (17,09±10,52) нг/мл, в групі хворих старше 60 років (n=26) – (26,84±15,05) нг/мл (p=0,002 за критерієм Манна-Уїтні). Ймовірно, це пов'язано з віковими змінами метаболізму сполучної тканини, а також зі збільшенням тяжкості основної та супутньої патології. Слід зазначити, що залежності рівня Гал-3 від тривалості основної патології не виявлено ($r_s = +0,04$, p=0,689).

При аналізі рівня Гал-3 в залежності від статі встановлено, що у жінок він становив (21,49±14,66) нг/мл, у чоловіків – (18,24±10,39) нг/мл. Тобто, відзначається деяке зниження даного показника у чоловіків, однак воно статистично недостовірне (p=0,431 за критерієм Манна-Уїтні). Тенденція до підвищення рівня Гал-3 у жінок в аналізованій вибірці хворих на ГКМП пояснюється збільшенням в їх структурі хворих старших вікових груп.

На наступному етапі статистичного аналізу було виконано порівняння рівня Гал-3 у хворих на ГКМП в залежності від варіантів і форм клінічного перебігу основної патології, в результаті якого не виявлено істотного впливу цих показників на концентрацію Гал-3 (табл. 3.2).

Рівень Гал-3 при обструктивному варіанті перебігу ГКМП склав (22,34±13,61) нг/мл (об'єднані дані хворих з латентною та явною обструкцією), при необструктивному варіанті перебігу – (18,23±11,92) нг/мл (p=0,448 за критерієм Манна-Уїтні). Ще менш виражені відмінності рівня Гал-3 у хворих із симетричною та асиметричною формою ГКМП, а також при гіпертрофії різного ступеня (p=0,910 та p=0,975 відповідно за критерієм Манна-Уїтні та за критерієм Крускала-Уоліса).

Значніші закономірності виявлені при аналізі рівня Гал-3 в залежності від наявності серцевої недостатності. Попередньо виконаний кореляційний аналіз дозволив виявити достовірну позитивну середньої сили кореляцію рівня Гал-3 і тяжкості СН (ФК за NYHA) – $r_s = +0,62$ (p<0,001).

Таблиця 3.2 – Рівень Гал-3 у хворих на ГКМП в залежності від варіантів перебігу і форми захворювання (нг/мл)

Показник	Рівень Гал-3 (M±SD)	p
Варіант перебігу ГКМП:		
– без обструкції	18,23±11,92	0,448 ¹
– з обструкцією	22,34±13,61	
Симетричність:		
– асиметрична	19,67±12,86	0,910 ¹
– симетрична	21,63±9,69	
Ступінь ГКМП:		
– помірний (15–20 мм)	20,00±12,54	0,975 ²
– середній (21–25 мм)	19,82±13,13	
– виражений (більше 25 мм)	19,09±11,73	
Примітка 1. p ¹ – за критерієм Манна-Уїтні. Примітка 2. p ² – за критерієм Крускала-Уоліса.		

Слід відзначити, що в групі порівняння (хворих на АГ) також виявлена позитивна сильна достовірна кореляція – $r_s = +0,81$ ($p < 0,001$). Тобто, в обох групах хворих спостерігається збільшення рівня Гал-3 зі збільшенням тяжкості СН. Це демонструє і середній рівень Гал-3 в групах при різній тяжкості СН (табл. 3.3).

В обох групах при відсутності СН, при СН I ФК і II ФК за NYHA концентрація Гал-3 залишається відносно стабільною з незначною тенденцією до підвищення в основній групі зі збільшенням ФК: (10,85±5,61) нг/мл (від 7,32 нг/мл до 17,34 нг/мл), (11,01±3,66) нг/мл (від 7,42 нг/мл до 18,25 нг/мл) і (13,89±6,63) нг/мл (від 4,96 нг/мл до 37,11 нг/мл) відповідно. При цьому спостерігається значне підвищення концентрації Гал-3 при підвищенні тяжкості СН до III і IV ФК: (29,25±13,77) нг/мл (від 8,60 нг/мл до 57,82 нг/мл) і (37,02±9,29) нг/мл (від 26,29 нг/мл до 42,47 нг/мл) відповідно.

Таблиця 3.3 – Рівень Гал-3 основної групи та групи порівняння в залежності від наявності і тяжкості СН (нг/мл)

Тяжкість СН (ФК за NYHA)	ГКМП (n=90)	АГ (n=20)
Немає	10,85±5,61 (n=3)	5,77±2,29 (n=4)
I ФК	11,01±3,66 (n=7)	5,60±2,12 (n=2)
II ФК	13,89±6,63 (n=45)	5,14±2,49 (n=5)
III ФК	29,25±13,77 (n=32)	12,71±3,47 (n=9)
IV ФК	37,02±9,29 (n=3)	–

Статистично достовірної різниці між показниками хворих з відсутністю СН, СН I ФК і II ФК не виявлено ($p=0,390$ за критерієм Крускала-Уоліса); між показниками хворих з СН III ФК і IV ФК ($29,92\pm 13,52$) нг/мл) з показниками інших хворих ($13,36\pm 6,31$) нг/мл) різниця статистично достовірна ($p<0,001$ за критерієм Манна-Уїтні). Аналогічні закономірності виявлені і у хворих групи порівняння: при СН III ФК (n=9) середнє значення рівня Гал-3 склало ($12,71\pm 3,47$) нг/мл (від 8,62 нг/мл до 19,72 нг/мл), що статистично достовірно більше у порівнянні з іншими хворими (без СН, з СН I ФК і II ФК) – ($5,46\pm 2,15$) нг/мл ($p<0,001$ за критерієм Манна-Уїтні). Таким чином, при наявності СН III ФК і вище спостерігається збільшення концентрації сироваткового Гал-3 як при ГКМП, так і при АГ.

Менш часто у хворих основної групи зустрічалися порушення ритму. Достовірних кореляцій рівня Гал-3 з наявністю суправентрикулярних і вентрикулярних аритмій не виявлено. Однак при порівнянні його середніх значень при фібриляції передсердь (ФП) та її різних формах, виявлено тенденцію до зростання при пароксизмальному типі порушень. Отримані дані, наведені в табл. 3.4.

Спостерігається тенденція до зростання рівня Гал-3 при наявності того чи іншого виду ФП, особливо виражена при пароксизмальному типі порушень, однак відмінності між групами статистично недостовірні ($p=0,259$

за критерієм Манна-Уїтні). В аналізованій вибірці це пов'язано, головним чином, з малим об'ємом альтернативних підгруп (менше 10 спостережень ФП постійної, пароксизмальної і персистоючої форми).

Таблиця 3.4 – Рівень Гал-3 у хворих на ГКМП в залежності від наявності ФП та її різних форм (нг/мл)

Фібриляція передсердь	Рівень Гал-3 (M±SD)
відсутня (n=70)	18,71±11,84
постійна форма (n=7)	23,47±11,43
персистоюча форма (n=9)	20,32±15,05
пароксизмальна форма (n=4)	31,15±20,48

Кореляційний аналіз зв'язку рівня Гал-3 з наявністю та ступенем супутньої АГ виявив позитивну достовірну кореляцію середньої сили – $r_s=+0,41$ ($p<0,001$). При порівнянні рівня Гал-3 в залежності від наявності супутньої АГ (табл. 3.5) виявлено, що у пацієнтів з АГ відзначається тенденція до підвищення концентрації сироваткового Гал-3, однак це підвищення нерівномірне. У хворих на АГ I–II ступеня відмінностей рівня Гал-3 від рівня Гал-3 у пацієнтів без АГ не виявлено – (18,88±12,70) нг/мл і (18,68±12,34) нг/мл відповідно ($p=0,795$ за критерієм Манна-Уїтні).

Таблиця 3.5 – Рівень Гал-3 у хворих на ГКМП в залежності від наявності супутньої АГ (нг/мл)

Артеріальна гіпертензія	Рівень Гал-3 (M±SD)	p
відсутня (n=42)	18,68±12,34	
I–II ст. (n=37)	18,88±12,70	0,795 ¹
III ст. (n=11)	27,72±12,31	0,014 ²

Примітка 1. p^1 – в порівнянні з пацієнтами без АГ за критерієм Манна-Уїтні.

Примітка 2. P^2 – в порівнянні з пацієнтами без АГ та з АГ II–III ст. за критерієм Манна-Уїтні.

У хворих на АГ III ст. відзначено достовірне підвищення рівня Гал-3 у порівнянні як з пацієнтами без АГ, так і з пацієнтами з менш важкою АГ ($p=0,014$ за критерієм Манна-Уїтні). У групі порівняння ця закономірність не виявлена: у хворих на АГ III ст. рівень Гал-3 у сироватці крові складав $(7,68 \pm 4,76)$ нг/мл, у хворих на АГ II ст. – $(9,17 \pm 4,65)$ нг/мл ($p=0,602$ за критерієм Манна-Уїтні).

Також вивчено можливий вплив на рівень Гал-3 супутньої ІХС, яка була виявлена у 28 хворих основної групи. Встановлено, що середній рівень Гал-3 у хворих без супутньої ІХС становив $(18,75 \pm 12,41)$ нг/мл, при наявності ІХС – $(22,40 \pm 13,12)$ нг/мл. Тобто, при наявності ІХС спостерігається тенденція до підвищення концентрації Гал-3, однак відмінності між групами статистично недостовірні ($p=0,200$ за критерієм Манна-Уїтні).

У групі порівняння (хворі з АГ) супутня ІХС виявлена у 4 хворих, у яких рівень Гал-3 склав $(12,37 \pm 2,68)$ нг/мл, у решти концентрація Гал-3 становила $(7,81 \pm 4,59)$ нг/мл. Проте відмінності між даними підгрупами хворих статистично недостовірні ($p=0,358$ за критерієм Манна-Уїтні).

Більш значне підвищення рівня Гал-3 виявлено у хворих на ГКМП з інфарктом міокарда в анамнезі (був документований у 10 хворих). Його концентрація склала $(28,69 \pm 11,04)$ нг/мл, у решти хворих – $(18,69 \pm 12,45)$ нг/мл ($p=0,011$ за критерієм Манна-Уїтні).

Крім цього, були виявлені певні тенденції при наявності іншої супутньої патології. Зокрема, вміст Гал-3 дещо підвищувався при наявності патології щитоподібної залози, яка виявлена у 13 пацієнтів. При патології щитоподібної залози рівень Гал-3 складав $(26,06 \pm 17,98)$ нг/мл, при її відсутності – $(18,74 \pm 11,33)$ нг/мл. Однак це підвищення було недостовірним ($p=0,283$ за критерієм Манна-Уїтні). Деяке підвищення рівня Гал-3 при наявності ожиріння III ст. у порівнянні з у пацієнтами з нормальною масою тіла або при ожирінні малого ступеня також було статистично недостовірним: $(24,30 \pm 17,38)$ нг/мл та $(19,59 \pm 12,47)$ нг/мл відповідно ($p=0,784$ за критерієм Манна-Уїтні). Також недостовірним було підвищення

рівня Гал-3 при наявності дисліпідемії у порівнянні з пацієнтами без дисліпідемії: $(20,41 \pm 13,36)$ нг/мл та $(18,78 \pm 11,48)$ нг/мл відповідно ($p=0,632$ за критерієм Манна-Уїтні), та при наявності цукрового діабету – $(22,94 \pm 14,45)$ нг/мл, у хворих без ЦД – $(19,58 \pm 12,42)$ нг/мл ($p=0,903$ за критерієм Манна-Уїтні).

В цілому можна констатувати, що у хворих на ГКМП рівень Гал-3 достовірно зростає зі збільшенням віку хворих, тяжкості СН і при наявності супутньої АГ III ст. Крім цього, спостерігається тенденція до збільшення рівня Гал-3 при наявності фібриляції передсердь та після перенесеного інфаркту міокарда у хворих основної групи.

Для зменшення впливу значних відхилень вихідного рівня Гал-3 даний показник був перетворений в інтервальну шкалу. Точкою розмежування була прийнята медіана значень Гал-3 в основній групі хворих – 15,45 нг/мл. Інтервальна шкала набула такого вигляду: «1» – від найменшого до 15,44 нг/мл (1а підгрупа); «2» – від 15,45 нг/мл і більше (1б підгрупа). В результаті перетворення змінної отримані наведені нижче дані (табл. 3.6).

Таблиця 3.6 – Частота різних рівнів Гал-3 у хворих на ГКМП та АГ, абс. число (%)

Рівень Гал-3, нг/мл	ГКМП (n=90)	АГ (n=20)
1а підгрупа: до 15,44 нг/мл	45 (50 %)	19 (95 %)
1б підгрупа: від 15,45 нг/мл та більше	45 (50 %)	1 (5 %)

У зв'язку з наявністю лише одного хворого зі значенням рівня Гал-3 $\geq 15,45$ нг/мл серед хворих групи порівняння подальший аналіз проводився в основній групі хворих. Середній вік хворих на ГКМП 1а підгрупи складає $(45,5 \pm 14,4)$ років, 1б підгрупи – $(54,5 \pm 16,5)$ років ($p=0,006$ за критерієм Манна-Уїтні). Тривалість основного захворювання достовірно не відрізнялася: $(6,7 \pm 6,6)$ років та $(6,6 \pm 6,9)$ років відповідно ($p=0,888$ за

критерієм Манна-Уїтні) у зв'язку зі значною варіабельністю даних (від вперше виявлених випадків до 36 років).

При аналізі анамнестичних даних встановлено, що у хворих 1б підгрупи по лінії родичів (мати, батько і / або близькі родичі) дещо частіше зустрічався інфаркт міокарда – 4 (8,9 %) випадки, в порівнянні з хворими 1а підгрупи – 1 (2,2 %) ($\chi^2=0,85$; $p=0,357$); раптова серцева смерть – 4 (8,9 %) і 2 (4,4 %) відповідно ($\chi^2=0,179$; $p=0,673$); кардіоміопатія – 3 (6,7 %) і 1 (2,2 %) відповідно ($\chi^2=0,262$; $p=0,609$).

За ступенем гіпертрофії та її симетричністю достовірної різниці не виявлено, дещо частіше у хворих 1б групи спостерігалася явна або латентна обструкція ВТЛШ: 12 (26,7 %) та 20 (44,4 %) хворих 1б та 1а підгруп відповідно ($\chi^2=3,10$; $p=0,078$).

Більш демонстративні дані отримані при аналізі частоти ускладнень і супутньої патології. Частота СН III–IV ФК за NYHA спостерігалася достовірно частіше в підгрупі 1б (рис. 3.2).

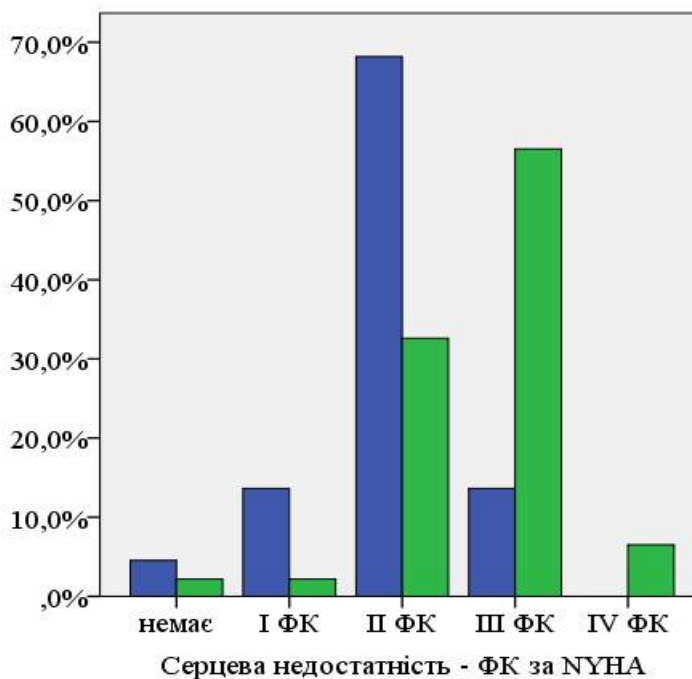


Рисунок 3.2 – Рівень Гал-3 у хворих на ГКМП (інтервальна шкала) в залежності від тяжкості СН: 1 – 1а підгрупа (концентрація Гал-3 до 15,44 нг/мл); 2 – 1б підгрупа (концентрація Гал-3 \geq 15,45 нг/мл)

У 1а підгрупі СН була відсутня у 2 (4,4 %) хворих, СН I ФК за NYHA виявлена у 6 (13,3 %) хворих, СН II ФК – у 30 (66,7 %); СН III ФК – у 7 (15,6 %), СН IV ФК не було. В 1б підгрупі СН була відсутня в 1 (2,2 %), СН I ФК – в 1 (2,2 %), СН II ФК – у 15 (33,3 %), СН III ФК – у 25 (55,6 %) і СН IV ФК – у 3 (6,7 %) хворих ($\chi^2=22,03$; $p<0,001$).

Частота супутньої ІХС також розрізнялася (табл. 3.7). Як видно з представлених даних, серед хворих 1б підгрупи ІХС виявлена у 17 (37,8 %), в тому числі у 13 (28,8 %) - стенокардія напруги III–IV ФК, в 1а підгрупі частота ІХС була менше: в 11 (24,4 %) хворих, переважно за рахунок стенокардії II ФК – 7 (15,6 %) випадків. Відмінності в частоті виявлення ІХС в аналізованих підгрупах статистично достовірні ($\chi^2=13,08$; $p=0,011$).

Таблиця 3.7 – Частота супутньої ІХС при різних рівнях Гал-3, абс.ч. (%)

ФКстенокардії	Рівень Гал-3	
	Підгрупа 1а (n=45)	Підгрупа 1б (n=45)
немає (n=61)	34 (75,6 %)	28 (62,2 %)
I ФК (n=3)	–	3 (6,7 %)
II ФК (n=8)	7 (15,6 %)	1 (2,2 %)
III ФК (n=16)	4 (8,9 %)	12 (26,7 %)
IV ФК (n=1)	–	1 (2,2 %)

Також у хворих 1б підгрупи виявлено достовірне збільшення частоти постінфарктного кардіосклерозу: 8 (17,8 %) і 2 (4,4 %) випадків відповідно ($\chi^2=4,05$; $p=0,044$) та АГ III ст. – 9 (20,0 %) і 2 (4,4 %) випадків відповідно ($\chi^2=5,08$; $p=0,024$).

Спостерігалася тенденція до збільшення частоти фібриляції передсердь (в цілому) у хворих 1б підгрупи в порівнянні з хворими 1а підгрупи: 12

(26,7 %) і 8 (17,8 %) випадків відповідно, в тому числі постійна форма – 5 (11,1 %) і 2 (4,4 %) випадків відповідно; пароксизмальна форма – 3 (6,7 %) і 1 (2,2 %) випадок відповідно ($p > 0,05$ за критерієм χ^2).

Частота іншої супутньої патології (захворювання щитоподібної залози, цукровий діабет, ожиріння та ін.) в аналізованих підгрупах статистично значущих відмінностей не мала. Аналіз вищевикладених показників залежності рівня Гал-3 в інтервальному вигляді не тільки підтвердив дані кількісного аналізу, але і дозволив визначити критичний рівень Гал-3, який відповідав медіані даного показника у хворих на ГКМП і склав 15,45 нг/мл, що використано при подальшому аналізі.

3.2. Аналіз рівня галектіну-3 в залежності від даних клінічних досліджень

Результати клінічних та інструментальних методів в цілому відповідають виявленим особливостям перебігу основного захворювання, наявності та вираженості його ускладнень і супутньої патології. Однак їх клінічні прояви не завжди однозначні і можуть по різному проявлятися в окремих випадках, змінюватися при сполучній патології, нерідко мають гендерні і вікові особливості. У зв'язку з цим, викликає інтерес аналіз цих даних у хворих на ГКМП, зокрема, в залежності від рівня Гал-3. У табл. 3.8 наведено результати кореляційного аналізу рівня Гал-3 з наявністю та вираженістю скарг.

Раніше виявлений зв'язок з наявністю і тяжкістю СН підтвердився достовірною позитивною кореляцією з наявністю і вираженістю задишки і загальної слабкості. Вплив рівня Гал-3 на розвиток порушень ритму підтверджується достовірною позитивною кореляцією зі скаргами на перебої в роботі серця. Позитивна достовірною кореляція з наявністю і вираженістю болю в ділянці серця підтверджує зв'язок наявності ІХС з рівнем Гал-3.

Таблиця 3.8 – Результати кореляційного аналізу рівня Гал-3 з наявністю і вираженістю скарг у хворих на ГКМП (непараметричний метод Спірмена)

Скарги	r_s	p
Біль в ділянці серця	+0,29	0,021
Задишка	+0,29	0,005
Перебої в роботі серця	+0,26	0,014
Серцебиття	+0,19	0,077
Запаморочення	+0,04	0,824
Головокружіння	+0,18	0,084
Загальна слабкість	+0,22	0,040
Примітка 1. Наявність скарг у вигляді порядкової шкали: 0 – відсутня; 1 – турбувала епізодично або рідко, була незначною; 2 – турбувала часто або постійно, була значною. Примітка 2. r_s – коефіцієнт кореляції Спірмена. Примітка 3. p – достовірність коефіцієнта кореляції.		

Для уточнення цих даних проведено порівняльний аналіз з використанням інтервальних значень Гал-3 в підгрупах 1а і 1б (табл. 3.9).

Таблиця 3.9 – Скарги хворих на ГКМП при різних рівнях Гал-3, абс.ч. (%)

Скарги	Рівень Гал-3		p
	Підгрупа 1а (n=45)	Підгрупа 1б (n=45)	
1	2	3	4
Біль в ділянці серця: – при значному навантаж. – при легкому навантаж. – у спокої	32 (71,1 %) 20 (44,4 %) 8 (17,8 %) 4 (8,9 %)	32 (71,1 %) 10 (22,2 %) 16 (35,6 %) 6 (13,3 %)	0,042
Задишка: – помірна – виражена	37 (82,2 %) 29 (64,4 %) 8 (17,8 %)	40 (88,9 %) 25 (55,6 %) 15 (33,3 %)	0,210

Продовження таблиці 3.9

1	2	3	4
Перебої в роботі серця: – рідко – часто	27 (60,0 %) 15 (48,4 %) 12 (26,7 %)	38 (84,4 %) 16 (51,6 %) 22 (48,9 %)	0,020
Серцебиття: – рідко – часто	28 (62,2 %) 11 (24,4 %) 17 (40,5 %)	34 (75,6 %) 9 (45,0 %) 25 (59,5 %)	0,222
Головокружіння: – рідко – часто	23 (51,1 %) 18 (40,0 %) 5 (11,1 %)	28 (62,2 %) 12 (26,7 %) 16 (35,6 %)	0,022
Загальна слабкість: – епізодично – постійно	38 (84,4 %) 35 (77,8 %) 3 (6,7 %)	41 (91,1 %) 32 (71,1 %) 9 (20,0 %)	0,139
Швидка стомлюваність	18 (42,9 %)	24 (57,1 %)	0,200
Примітка. p – за критерієм χ^2 .			

Як видно з даних, представлених в табл. 3.9, в підгрупі 1б (тобто у хворих з рівнем Гал-3 від 15,45 і більше) усі скарги зустрічаються частіше, 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 %; $\chi^2=7,81$; $p<0,05$) і запаморочень (62,2 % і 51,1 % відповідно; $\chi^2=7,60$; $p<0,05$).

Відмінності частоти інших скарг статистично недостовірні, однак привертає увагу збільшення частоти виявлення більш важких варіантів: постійна загальна слабкість у 20,0 % 1б підгрупи і у 6,7 % 1а підгрупи; часте відчуття серцебиття – у 59,5 % і 40,5 % хворих відповідно; виражена задишка – у 33,3 % і 17,8 % хворих відповідно.

Найбільш значущі зміни, виявлені при об'єктивному дослідженні, відображені в табл. 3.10. Як видно з наведених даних, між 1а і 1б підгрупами є статистично достовірні відмінності частоти виявлення та вираженості набряків ($\chi^2=9,76$; $p=0,045$). У хворих з рівнем Гал-3 $\geq 15,45$ нг/мл часто виявлялися периферичні набряки (помірні і виражені), в одному випадку при

обстеженні виявлена анасарка.

Таблиця 3.10 – Дані фізикального дослідження у хворих на ГКМП при різних рівнях Гал-3, абс.ч. (%)

Скарги	Рівень Гал-3		p
	Підгрупа 1а (n=45)	Підгрупа 1б (n=45)	
Набряки:			
– немає	36 (80,0 %)	27 (60,0 %)	0,045
– пастозність гомілок	4 (8,9 %)	3 (6,7 %)	
– помірні периферичні	5 (11,1 %)	7 (15,6 %)	
– виражені периферичні	–	7 (15,6 %)	
– анасарка	–	1 (2,2 %)	
Застійні хрипи в легенях	2 (4,4 %)	7 (15,6 %)	0,079
Тони серця:			
– нормальні	19 (42,2 %)	10 (22,2 %)	0,113
– приглушені	17 (37,8 %)	25 (55,6 %)	
– з акцентом	9 (20,0 %)	10 (22,2 %)	
Шуми серця:			
– немає	30 (66,7 %)	20 (44,4 %)	0,128
– систолічний	15 (33,3 %)	23 (51,1 %)	
– діастолічний	–	1 (2,2 %)	
– систоло-діастолічний	–	1 (2,2 %)	
Примітка. p – за критерієм χ^2 з поправкою Йетса.			

Більш часто, але статистично недостовірно при аускультатії виявлялися застійні хрипи в легенях – 7 (15,6 %) хворих в 1б і 2 (4,4 %) в 1а підгрупі ($\chi^2=3,09$; $p=0,079$). Більш часто, але також статистично недостовірно виявлялися патологічні зміни серцевих тонів (приглушені або з акцентом) і наявність систолічних та діастолічних шумів. Таким чином, дані фізикального дослідження підтверджують зв'язок рівня Гал-3 з клінічними проявами СН.

Більш надійним методом оцінки серцевої недостатності є оцінка 6-хвилинного тесту ходьби, який виконаний у всіх хворих на ГКМП, включених в дослідження. При розвідувальному статистичному аналізі встановлено, що середня дистанція, пройдена хворими під час виконання

тесту, склала $(350,17 \pm 105,53)$ м; максимальна дистанція – 600 м, мінімальна – 130 м; медіана – 370,0 м, 95 % ДІ – $(327,85–372,48)$ м. Тобто, розмах значень склав майже 470 м. Кореляційний аналіз виявив, що пройдена при виконанні 6-хвилинного тесту дистанція характеризується достовірною негативною кореляцією середньої сили з тяжкістю СН ($r_s = -0,54, p < 0,001$), достовірною негативною кореляцією середньої сили з віком хворих – $r_s = -0,60, p < 0,001$), а також достовірною середньої сили негативною кореляцією з рівнем Гал-3 ($r_s = -0,54, p < 0,001$).

При оцінці середньої пройденної дистанції в залежності від тяжкості СН виявлені особливості, відображені на рис. 3.3.

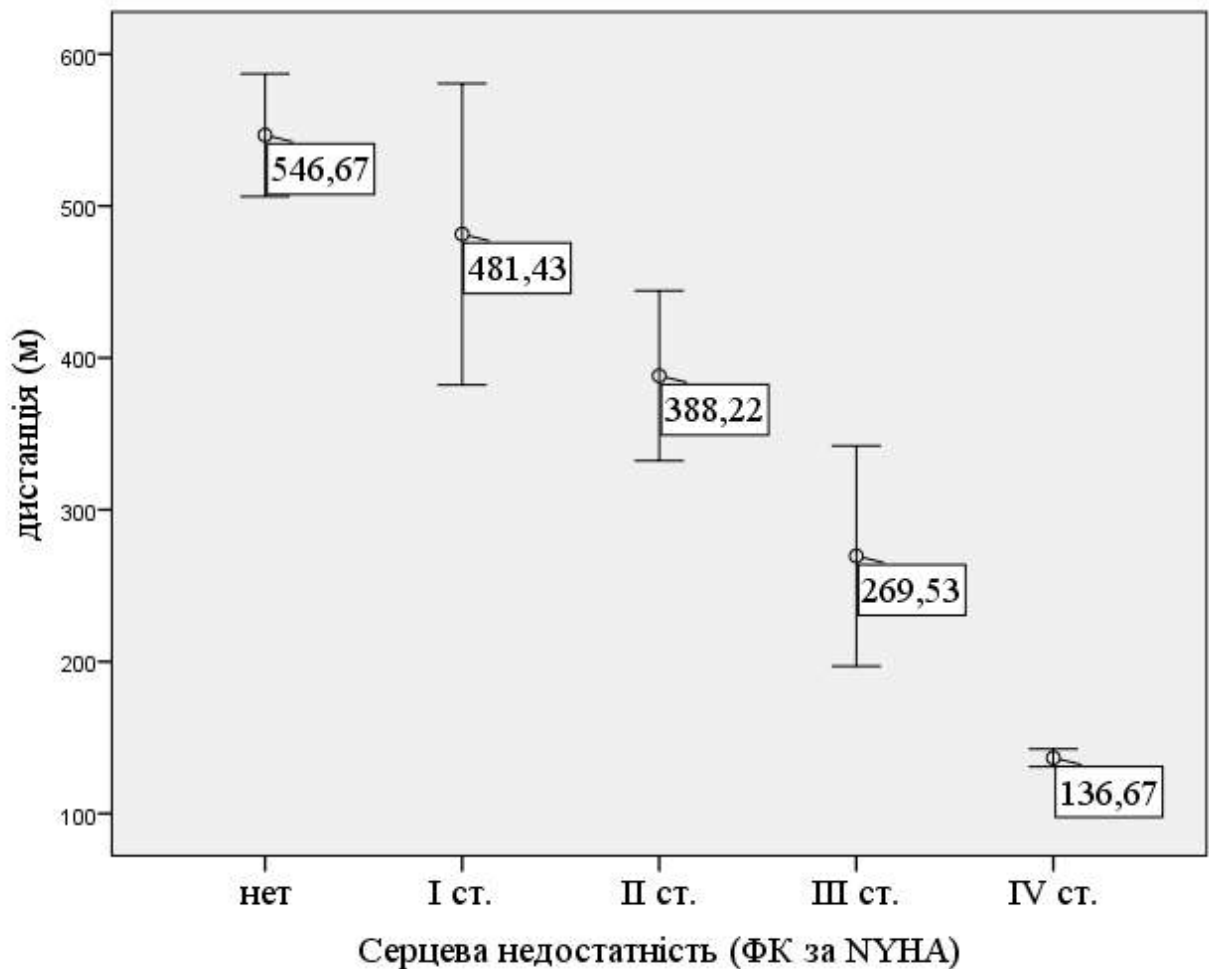


Рисунок 3.3 – Пройдена дистанція ($M \pm SD$) при виконанні 6-хвилинного тесту в залежності від тяжкості СН

При відсутності СН хворі проходили в середньому ($546,67 \pm 40,42$) м, при СН I ФК за NYHA – ($481,43 \pm 99,24$) м; при СН II ФК – ($388,22 \pm 56,01$) м; при СН III ФК – ($269,53 \pm 72,55$) м; при СН IV ФК – ($136,67 \pm 5,77$) (відмінності між усіма підгрупами статистично достовірні – $p < 0,01$ за t-критерієм для незалежних вибірок).

Результати кореляційного аналізу пройденої дистанції і віку знайшли підтвердження при вивченні даного показника в різних вікових підгрупах (рис. 3.4).

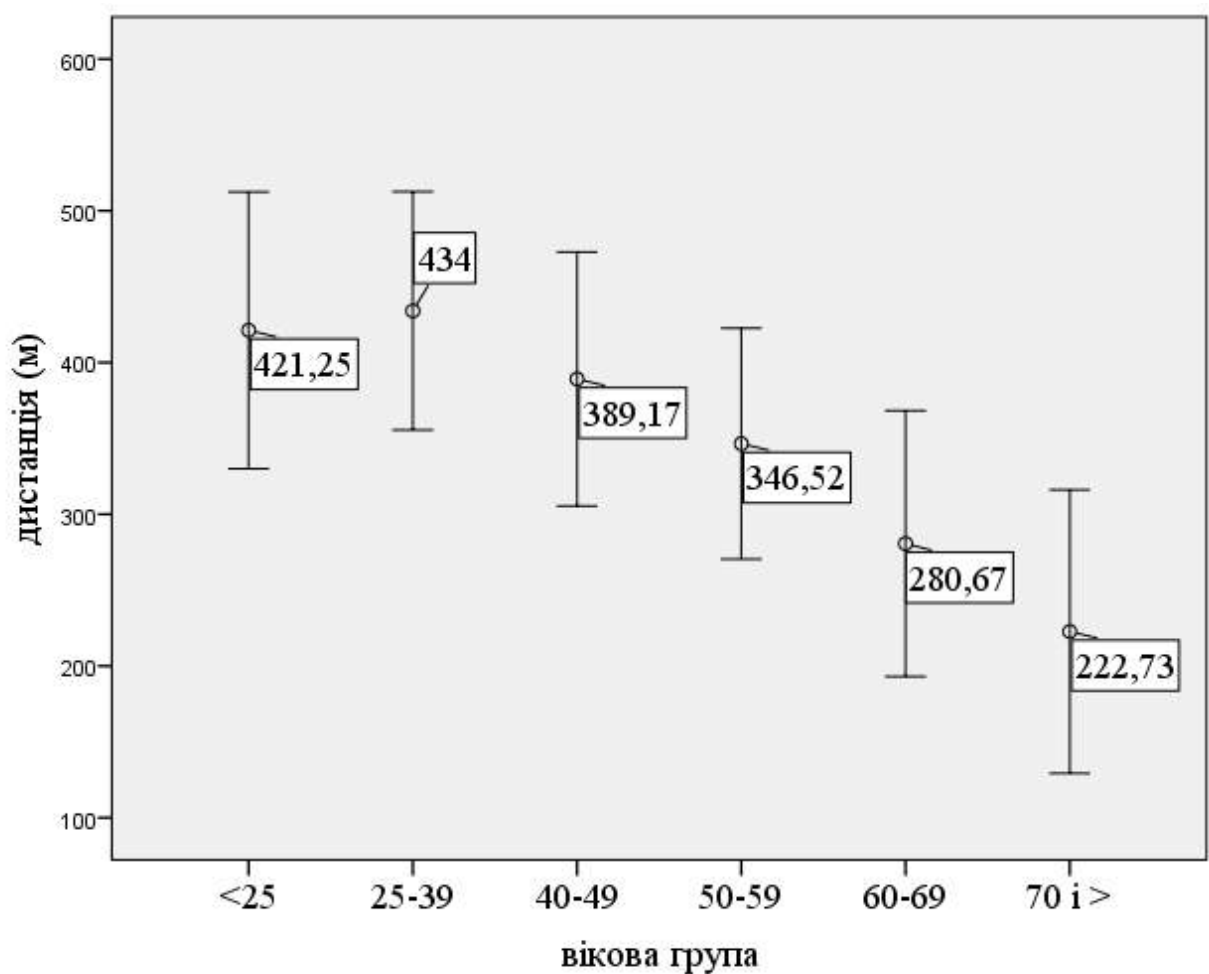


Рисунок 3.4 – Пройдена дистанція ($M \pm SD$) при виконанні 6-хвилинного тесту в залежності від віку

Середня величина пройденої дистанції при виконанні тесту у хворих на ГКМП у віці до 25 років склала ($421,25 \pm 91,21$) м, у віці від 25 до 39 років –

(434,00±78,54) м, 40–49 років – (389,17±83,64) м, 50–59 років – (346,52±76,03) м, 60–69 років – (280,67±87,63) м, від 70 років і більше – (222,73±93,39) м. Між першою, другою і третьою віковими підгрупами статистично значущої різниці не виявлено ($p > 0,05$ за t-критерієм для незалежних вибірок), починаючи з п'ятої підгрупи (60–69 років) відмінності сягають статистичної достовірності ($p < 0,001$ за t-критерієм для незалежних вибірок), особливо виразно знижуючись у хворих 70 і більше років. Тобто, пройдена дистанція залежала і від віку хворих, знижуючись в міру його збільшення, що особливо виражено у хворих від 60 років і старше.

Для уточнення зв'язку дистанції, пройденої при виконанні 6-хвилинного тесту, з концентрацією Гал-3 виконано порівняння її величини при різних інтервалах рівня Гал-3 (рис. 3.5.)

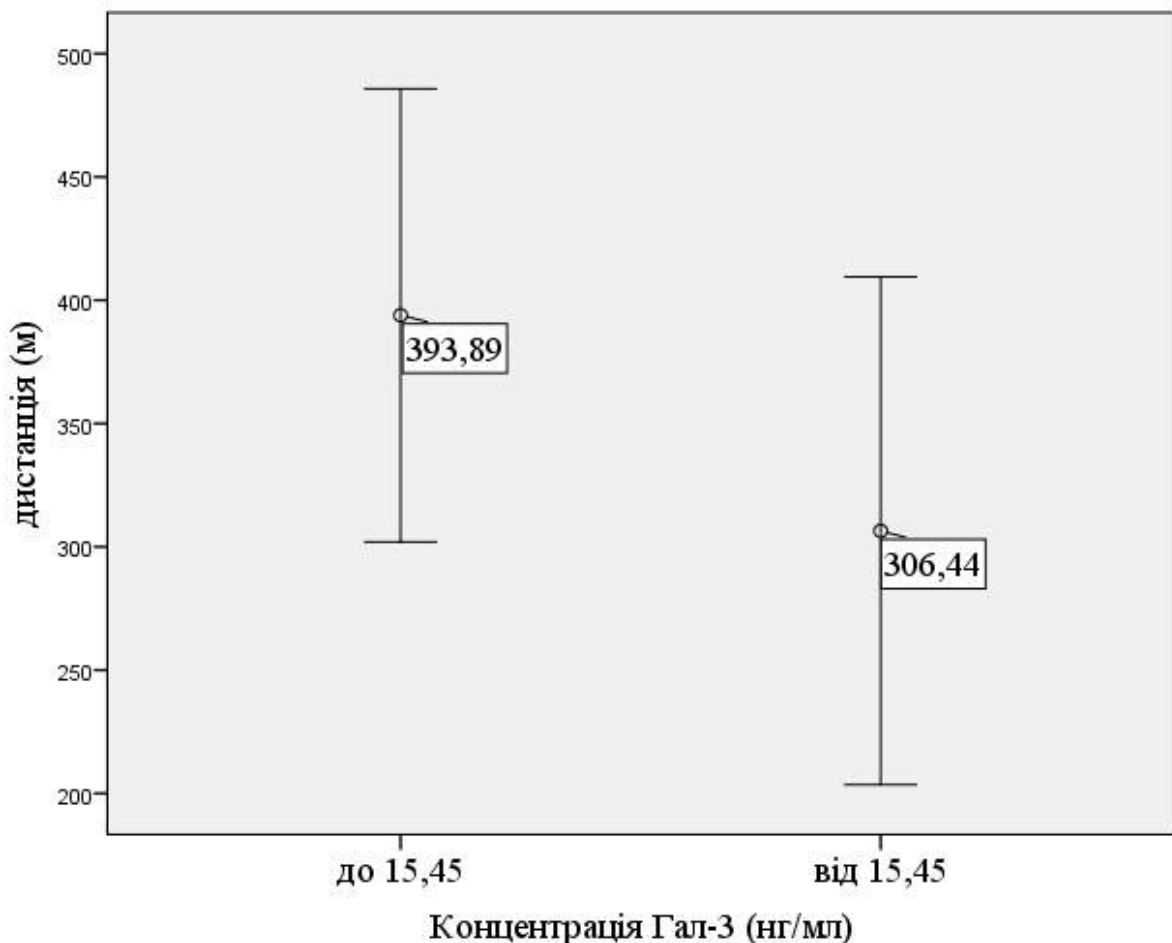


Рисунок 3.5 – Пройдена дистанція ($M \pm SD$) при виконанні 6-хвилинного тесту в залежності від рівня Гал-3 (інтервальна шкала)

У хворих 1а підгрупи (з рівнем Гал-3 до 15,44 нг/мл) середня величина пройденої дистанції становить $(393,89 \pm 91,87)$ м (від 170 м до 600 м), медіана – 400,0 м, 95 % ДІ – $(366,29–421,49)$ м. У хворих 1б підгрупи середня величина склала $(306,44 \pm 102,98)$ м (від 130 м до 590 м), медіана – 320,0 м, 95 % ДІ – $(275,51–337,38)$ м. Тобто, у хворих з рівнем Гал-3 від 15,45 нг/мл середня дистанція, пройдена при виконанні 6-хвилинного тесту, помітно менше, ніж у решти хворих ($p < 0,001$ за t-критерієм для незалежних вибірок).

Слід зазначити, що в 5 (5,6 %) випадках виконання тесту було достроково припинено у зв'язку з вираженою тяжкістю в ногах та / або вираженою загальною слабкістю, 16 (17,8 %) хворих під час виконання тесту робили паузи у зв'язку з «почуттям тиску в грудях» або дискомфортом за грудиною. Крім цього, у 24 (26,7 %) хворих після виконання тесту АТ залишався стабільним, в інших випадках відзначався короткочасний підйом АТ на 10–15 % від вихідного (виміряного перед виконанням тесту). Велика частина хворих добре переносила дозоване фізичне навантаження, пов'язане з виконанням 6-хвилинного тесту ходьби – 69 (76,7 %) хворих.

Отже, результати загальноклінічних методів дослідження підтверджують раніше виявлений зв'язок рівня Гал-3 з наявністю і тяжкістю СН: зі збільшенням тяжкості СН збільшується рівень Гал-3. Для уточнення інших залежностей аналогічний аналіз виконаний з результатами інструментальних досліджень.

3.3. Аналіз рівня галектіну-3 в залежності від даних інструментальних досліджень

Одним з частих важких ускладнень ГКМП є порушення ритму і провідності, пов'язані зі зміною електрофізіологічних властивостей міокарда на тлі гіпертрофії кардіоміоцитів та інтерстиціального фіброзу. Найбільш інформативними методами дослідження для їх виявлення є стандартна ЕКГ і добове моніторування ЕКГ.

Патологічні зміни на ЕКГ були виявлені практично у всіх хворих на ГКМП, у тому числі:

- ознаки гіпертрофії міокарда – 66 (73,3 %) хворих;
- патологічний зубець Q – 20 (22,2 %) хворих;
- негативний зубець T – 45 (50,0 %) хворих;
- депресія сегмента ST – 36 (40,0 %) хворих;
- АВ-блокада – 3 (3,3 %) хворих;
- блокада ніжок пучка Гіса – 20 (22,2 %) хворих;
- екстрасистоля – 5 (5,6 %) хворих;
- фібриляція передсердь – 20 (22,2 %) хворих.

Аналіз рівня Гал-3 в залежності від наявності або відсутності тієї чи іншої патологічної ЕКГ-ознаки дозволив встановити певні факти. При наявності гіпертрофії міокарда ЛШ середня концентрація Гал-3 в сироватці крові становила $(21,35 \pm 12,67)$ нг/мл (від 4,96 нг/мл до 57,82 нг/мл); 95 % ДІ – $(18,23 - 24,46)$ нг/мл; медіана – 17,24 нг/мл. При відсутності ЕКГ-ознак гіпертрофії середнє значення - $(15,54 \pm 13,94)$ нг/мл (від 6,45 нг/мл до 56,29 нг/мл); 95 % ДІ – $(10,56 - 20,52)$ нг/мл; медіана – 10,79 нг/мл. Тобто, у хворих з наявністю ЕКГ-ознак гіпертрофії міокарда спостерігається тенденція до збільшення середнього рівня Гал-3 у порівнянні з хворими при їх відсутності ($p=0,062$ за критерієм Манна-Уїтні).

При виявленні у хворих патологічного зубця Q (незалежно від відведення) середня концентрація Гал-3 у

сироватці крові становила $(23,79 \pm 12,34)$ нг/мл (від 6,90 нг/мл до 51,40 нг/мл); 95 % ДІ – $(18,70 - 28,88)$ нг/мл; медіана – 26,15 нг/мл. У решти хворих рівень Гал-3 в середньому складав $(18,27 \pm 12,51)$ нг/мл (від 4,96 нг/мл до 57,83 нг/мл); 95 % ДІ – $(17,00 - 21,37)$ нг/мл; медіана – 14,01 нг/мл. Відмінності між цими підгрупами близькі до статистичної достовірності ($p=0,052$ за критерієм Манна-Уїтні).

У хворих з виявленою депресією сегмента ST (незалежно від відведення) середній рівень Гал-3 склав $(21,49 \pm 12,33)$ нг/мл (від 4,96 нг/мл до

57,82 нг/мл); 95 % ДІ – (17,32 – 25,66) нг/мл, медіана – 17,89 нг/мл; у решти хворих – в середньому (18,68±12,84) нг/мл (від 6,95 нг/мл до 56,29 нг/мл), 95 % ДІ – (15,17–22,18) нг/мл. Однак різниця між цими підгрупами статистично недостовірна – $p=0,119$ за критерієм Манна-Уїтні.

При аналізі рівня Гал-3 в залежності від наявності або відсутності ЕКГ-ознак АВ-блокади і блокади ніжок пучка Гіса, наявності ФП й екстрасистол і негативного зубця Т на стандартній ЕКГ істотних закономірностей не виявлено, статистично достовірні відмінності відсутні ($p>0,500$ за критерієм Манна-Уїтні).

Додатково виконаний аналіз за інтервальною шкалою Гал-3 (табл. 3.11).

Таблиця 3.11 – Патологічні зміни на ЕКГ у хворих на ГКМП при різних рівнях Гал-3, абс.ч. (%)

ЕКГ-ознаки	Рівень Гал-3		p	χ^2
	Підгрупа 1а (n=45)	Підгрупа 1б (n=45)		
ЕКГ-ознаки гіпертрофії міокарда	29 (64,4 %)	37 (82,2 %)	0,057	3,64
Депресія сегмента ST	13 (28,9 %)	23 (51,1 %)	0,031	4,63
Патологічний зубець Q	8 (17,8 %)	17 (37,8 %)	0,034	4,49

Як видно з представлених даних, у хворих з рівнем Гал-3 від 15,45 нг/мл і більше частіше зустрічаються патологічні зміни ЕКГ у вигляді депресії сегмента ST ($\chi^2=4,63$; $p=0,031$) і патологічного зубця Q ($\chi^2=4,49$; $p=0,034$). Ознаки гіпертрофії міокарда також частіше зустрічаються в підгрупі 1б ($\chi^2=3,64$; $p=0,057$). Будь-яких закономірностей при аналізі ЕКГ-ознак порушень ритму і провідності виявити не вдалося, в тому числі у зв'язку з малим числом спостережень.

Аналіз результатів добового моніторування ЕКГ (за Холтером) також

дозволив виявити певні закономірності. Перш за все було виконано розвідувальний статистичний аналіз основних параметрів добової ЕКГ.

Середня величина частоти серцевих скорочень (ЧСС) у хворих на ГКМП склала $(69,4 \pm 14,3)$ уд./хв. (від 44 уд./хв. до 150 уд./хв.), 95 % ДІ – $(66,4 - 72,4)$ уд./хв., максимальна ЧСС за період спостереження – $(120,1 \pm 25,6)$ уд./хв. (від 74 уд./хв. до 191 уд./хв.), 95 % ДІ – $(115,7 - 125,9)$ уд./хв.; мінімальна ЧСС – $(49,3 \pm 10,7)$ уд./хв. (від 29 уд./хв. до 107 уд./хв.), 95 % ДІ – $(47,1 - 51,5)$ уд./хв.

Шлуночкові екстрасистоли виявлено у 70 (80,0 %) хворих на ГКМП. Найчастіше зустрічалися поодинокі шлуночкові екстрасистоли (ШЕС), кількість яких в індивідуальних спостереженнях була дуже варіабельною: від 1 до 6291 подій, у зв'язку з чим даний показник був перетворений в інтервальну шкалу:

- від 1 до 10 поодиноких ЕС – 31 (34,4 %) хворий;
- від 11 до 50 – 11 (12,2 %) хворих;
- від 51 до 350 – 17 (18,9 %) хворих;
- більше 350 поодиноких ЕС – у 13 (14,4 %) хворих.

Парні ШЕС реєструвалися у 27 (30,0 %) хворих, їх кількість варіювала від 1 до 326 подій, в тому числі у 24 (88,9 %) – від 1 до 10 подій, у 3 (11,1 %) – від 28 до 326. У 17 (18,9 %) хворих під час добового моніторування ЕКГ зареєстровані пробіжки (від 1 до 4 подій). Бігеменії виявлені у 29 (32,2 %) хворих, в тому числі у 21 (72,4 %) хворого - від 1 до 10 подій, у 8 (27,6 %) – від 11 до 175 подій. Епізоди тахікардії були виявлені у 2 (2,2 %) хворих.

Суправентрикулярні порушення ритму виявлено у 73 (81,1 %) хворих. Поодинокі ЕС зареєстровані у 61 (78,9 %) хворого, їх число в індивідуальних спостереженнях варіювало від 1 до 8471 події:

- від 1 до 10 подій – у 22 (24,4 %) хворих;
- від 11 до 100 подій – у 29 (32,2 %) хворих;
- від 101 до 500 подій – у 14 (15,6 %) хворих;
- від 501 і більше подій – у 6 (6,7 %) хворих.

Парні події виявлено у 19 (21,1 %) хворих: від 1 до 10 подій – у 16 (17,8 %) хворих, від 12 до 178 подій – у 3 (3,3 %) випадках. Пробіжки зареєстровані у 16 (17,8 %) хворих (від 1 до 10 подій). Пароксизмальні події виявлено у 22 (24,4 %) хворих: у 21 (23,3 %) випадку – від 1 до 6 подій, в одному випадку зареєстровано 50 подій.

Крім шлуночкових і суправентрикулярних подій у 33 (36,7 %) хворих зареєстровані епізоди стійкої депресії сегмента ST ішемічного типу, у 17 (18,9 %) хворих – нестійкі епізоди депресії сегмента ST.

Максимальна величина QT-інтервалу склала в середньому $(446,8 \pm 34,5)$ мс (від 330 мс до 478 мс); 95 % ДІ – $(434,6 - 459,1)$ мс), мінімальна – $(292,03 \pm 40,17)$ мс (від 220 мс до 378 мс; 95 % ДІ – $(277,8 - 306,3)$ мс). Максимальна величина інтервалу QTc склала в середньому $(512,5 \pm 30,6)$ мс (від 456 мс до 570 мс, 95 % довірчий інтервал – $(501,7 - 523,4)$ мс); мінімальна величина QTc – $(337,8 \pm 48,0)$ мс (від 233 мс до 450 мс, 95 % ДІ – $(320,7 - 354,8)$ мс).

Для більш об'єктивної оцінки даного показника додатково проведено його аналіз в інтервальному представленні: 1 – QTc до 450 мс у чоловіків і до 470 мс у жінок; 2 – QTc більше 450 мс у чоловіків і більше 470 мс у жінок. Ці межі вважаються ознакою подовження QT-інтервалу, при якому підвищується ризик розвитку аритмій і раптової смерті. В обстеженій групі хворих на ГКМП подовження QT-інтервалу було виявлено у 33 (36,7 %) хворих.

Таким чином, в цілому у хворих на ГКМП результати добового моніторування ЕКГ свідчать про високу частоту вентрикулярних і суправентрикулярних аритмічних подій, випадків депресії сегмента ST і подовження інтервалу QT.

Для виявлення залежності результатів добового моніторування ЕКГ і рівня Гал-3 виконаний кореляційний аналіз і аналіз методом таблиць спряженості. При кореляційному аналізі вихідного рівня Гал-3 з досліджуваними показниками виявлені: достовірна позитивна кореляція середньої сили з величиною середньої ($r_s = +0,30$; $p = 0,004$) і мінімальної ЧСС ($r_s = +0,27$;

$p < 0,001$); достовірна позитивна кореляція середньої сили з числом поодиноких шлуночкових ЕС ($r_s = +0,25$; $p < 0,020$); достовірна позитивна кореляція середньої сили з наявністю епізодів депресії сегмента ST ($r_s = +0,22$, $p < 0,038$) й аналогічна кореляція з наявністю парних суправентрикулярних ЕС ($r_s = +0,22$, $p < 0,038$). Близька до достовірної виявилася слабка кореляція з наявністю подовженого інтервалу QT ($r_s = +0,21$; $p = 0,050$).

Результати аналізу в залежності від інтервального показника Гал-3 представлені в табл. 3.12.

Таблиця 3.12 – Показники добового моніторування ЕКГ у хворих на ГКМП при різних рівнях Гал-3, абс.ч. (%)

Показники добового моніторування ЕКГ	Рівень Гал-3		p
	Підгрупа 1a (n=45)	Підгрупа 1б (n=45)	
Середня ЧСС	67,3±15,8	71,5±12,5	0,012 ¹
Максимальна ЧСС	120,4±22,2	121,2±26,5	0,856 ¹
Мінімальна ЧСС	47,2±10,6	51,3±10,4	0,005 ¹
Поодинокі ШЕС: – 1 – 10 подій – 11 – 50 подій – 51 – 350 подій – більше 350 подій	15 (33,3 %) 4 (8,9 %) 9 (20,0 %) 4 (8,9 %)	16 (35,6 %) 7 (15,6 %) 8 (17,8 %) 9 (20,0 %)	0,172 ²
Депресія сегмента ST: – стійкі – нестійкі	17 (51,5 %) 4 (23,5 %)	16 (48,5 %) 13 (28,9 %)	0,058 ²
Пароксизмальні суправентрикулярні ЕС	8 (17,8 %)	15 (33,3 %)	0,091 ²
Подовження інтервалу QT	12 (26,7 %)	21 (46,7 %)	0,049 ²
Примітка 1. p^1 – за критерієм Манна-Уїтні. Примітка 2. P^2 – за критерієм χ^2 .			

Як видно з наведених даних, за результатами добового моніторування

ЕКГ у хворих з рівнем Гал-3 $\geq 15,45$ нг/мл (підгрупа 1б) спостерігається збільшення середньої та мінімальної ЧСС, тенденція до збільшення частоти депресії сегмента ST і пароксизмальних суправентрикулярних ЕС, статистично достовірне збільшення частоти випадків подовження інтервалу QT ($\chi^2=3,88$; $p=0,049$). Необхідно відзначити також і тенденцію до збільшення частоти поодиноких ШЕС з числом подій понад 350.

В цілому результати аналізу добового моніторування ЕКГ підтверджують зв'язки, виявлені при аналізі стандартної ЕКГ: зі зростанням концентрації Гал-3 у хворих на ГКМП збільшується схильність до розвитку порушень ритму, провідності, процесів реполяризації та частоти ішемічних уражень міокарда.

Найбільш інформативним дослідженням у хворих на ГКМП є ультразвукове дослідження, результати якого дозволяють оцінити основні структурні і функціональні показники різних відділів серця. Результати дослідження представлені в табл. 3.13.

Таблиця 3.13 – Вихідні показники ЕхоКГ у хворих на ГКМП та АГ, (M \pm SD)

Показники ЕхоКГ	ГКМП (n=90)	АГ (n=20)	p
1	2	3	4
ТЗСЛШ, см	1,25 \pm 0,35	1,22 \pm 0,19	0,349 ¹
ТМШП, см	2,02 \pm 0,54	1,30 \pm 0,30	<0,001 ¹
КА	1,68 \pm 0,51	1,05 \pm 0,14	<0.001 ¹
КДРлш, см	4,62 \pm 0,55	4,96 \pm 0,46	0,007 ²
КСРлш, см	3,02 \pm 0,46	3,41 \pm 0,55	0,007 ²
ЛП, см	4,57 \pm 0,67	4,31 \pm 0,24	0,093 ²
ПП, см	3,86 \pm 0,40	3,81 \pm 0,34	0,541 ²

Продовження таблиці 3.13

1	2	3	4
ПШ, см	2,27±0,33	2,49±0,35	0,010 ²
КДО, мл	100,51±27,90	117,13±25,99	0,015 ²
КСО, мл	36,88±13,55	49,48±21,43	0,001 ²
УО, мл	63,46±16,61	67,65±8,70	0,277 ²
ФВ, %	63,90±5,80	59,03±7,77	0,014 ²
ЧСС, уд/хв	64,58±12,66	61,64±6,17	0,093 ²
ММ ЛШ, г	334,88±124,43	250,79±76,82	0,005 ²
ИММ ЛШ, г/м ²	169,36±57,61	128,99±41,39	0,004 ²
Примітка 1. p ¹ – за критерієм Манна-Уїтні. Примітка 2. P ² – за t-критерієм для незалежних вибірок.			

При порівняльному аналізі показників, що характеризують структуру різних відділів серця, встановлено, що у хворих на ГКМП була статистично достовірно більша середня величина ТМШП в порівнянні з хворими на АГ: (2,02±0,54) см (від 0,9 см до 4,0 см, 95 % ДІ – (1,91–2,13) см) і (1,30±0,30) см (від 1,0 см до 2,0; 95 % ДІ – (1,16–1,43) см) (p<0,001 за критерієм Манна-Уїтні).

Середня величина ТЗСЛШ між порівнюваними групами не відрізнялась: (1,25±0,35) см (від 0,9 см до 2,6 см; 95 % ДІ (1,18 – 1,32) см) в основній групі і (1,22±0,19) см (від 1,0 см до 1,6 см; 95 % (ДІ 1,14 – 1,31) см) (p=0,349 за критерієм Манна-Уїтні). При цьому, коефіцієнт асиметрії (КА), що обчислюється як співвідношення ТМШП до ТЗСЛШ, у хворих на ГКМП був достовірно більше і складав (1,58±0,51) (від 0,67 до 3,30; 95 % ДІ (1,58 – 1,79), а у хворих на АГ – (1,05±0,14) (від 0,85 до 1,36; 95 % ДІ (0,99 – 1,12)) (p<0,001 за критерієм Манна-Уїтні). Показник КА менше 1,0 говорить про переважну гіпертрофію ЗСЛШ, більше 1,0 – про переважання гіпертрофії МШП. В основній групі КА наближався до 2,0 у 29 (32,2 %) хворих.

У контрольній групі тільки в 3 випадках ці показники відрізнялись більше, ніж на 30 %. Ці дані відображають співвідношення форм гіпертрофії в досліджуваних групах: в структурі основного захворювання при ГКМП переважали асиметричні форми (з різницею аналізованих параметрів 20 % і більше), у хворих на АГ асиметрична форма гіпертрофії була діагностована лише в двох випадках.

КСРлш у хворих на ГКМП становив в середньому $(3,02 \pm 0,46)$ см (від 2,00 см до 4,2 см; 95 % ДІ $(2,92 - 3,11)$ см); у хворих на АГ – $(3,41 \pm 0,55)$ см (від 2,6 см до 4,8 см; 95 % ДІ $(3,15 - 3,66)$ см); КДРлш – $(4,62 \pm 0,55)$ см (від 3,4 см до 6,3 см; 95 % ДІ $(4,50 - 4,73)$ см) і $(4,96 \pm 0,46)$ см (від 4,2 см до 6,0 см; 95 % ДІ $(4,74 - 5,17)$ см) відповідно. Тобто, дані показники у хворих на ГКМП були менше аналогічних в групі хворих на АГ ($p=0,007$ за t-критерієм для незалежних вибірок).

Варто відзначити, що розміри правого шлуночка (ПШ) у хворих на ГКМП також були менше, ніж у хворих на АГ: $(2,27 \pm 0,33)$ см (від 1,7 см до 3,7 см; 95 % ДІ $(2,20 - 2,34)$ см) і $(2,49 \pm 0,35)$ см (від 2,0 см до 3,4 см; 95 % ДІ $(2,33 - 2,65)$ см) відповідно ($p=0,010$ за t-критерієм для незалежних вибірок), а розміри передсердь, навпаки, були більше розмірів передсердь у хворих на АГ: середній розмір ЛП в основній групі $(4,57 \pm 0,67)$ см (від 3,0 см до 6,5 см; 95 % ДІ $(4,43 - 4,71)$ см), в контрольній групі – $(4,31 \pm 0,24)$ см (від 4,0 см до 4,8 см; 95 % ДІ $(4,20 - 4,43)$ см) ($p=0,005$ за непараметричним критерієм для незалежних вибірок). Середній розмір ПП у хворих на ГКМП склав $(3,86 \pm 0,40)$ см (від 2,9 см до 5,1 см; 95 % ДІ $(3,78 - 3,95)$ см), у хворих на АГ – $(3,81 \pm 0,34)$ см (від 3,4 см до 4,4 см; 95 % ДІ $(3,65 - 3,96)$ см) ($p=0,541$ за t-критерієм для незалежних вибірок).

Ці дані є непрямим підтвердженням підвищення жорсткості міокарда у хворих на ГКМП: менша амплітуда рухів стінок лівого шлуночка і більш виражена дилатація лівого передсердя, пов'язана з необхідністю підвищеного опору міокарда під час діастоли. Для хворих на АГ більш характерний концентричний тип ремоделювання міокарда з практично рівномірним потов-

щенням його стінок, але з меншим ступенем дилатації лівого передсердя.

Достовірні відмінності між групами отримані і при порівнянні об'ємних показників ЛШ. КДО у хворих на ГМКП склав в середньому $(100,22 \pm 27,90)$ мл (від 47,44 мл до 201,19 мл; 95 % ДІ (94,63 – 106,40) мл), у хворих на АГ – $(117,13 \pm 25,99)$ мл (від 78,58 мл до 180,00 мл; 95 % ДІ (104,96 – 129,29) мл) ($p=0,015$ за t-критерієм для незалежних вибірок); КСО у хворих на ГМКП – $(36,88 \pm 13,55)$ мл (від 12,73 мл до 78,58 мл; 95 % ДІ (34,02 – 39,73) мл); у хворих на АГ – $(49,48 \pm 21,43)$ мл (від 24,61 мл до 107,52 мл; 95 % ДІ (39,45 – 59,51) мл) ($p=0,001$ за t-критерієм для незалежних вибірок). При цьому величина УО між аналізованими групами достовірних відмінностей не мала: в основній групі - $(63,64 \pm 16,62)$ мл (від 32,11 мл до 126,96 мл; 95 % ДІ (60,14 – 67,14) мл), в контрольній – $(67,65 \pm 8,70)$ мл (від 46,37 мл до 75,08 мл; 95 % ДІ (63,57 – 71,72) мл) ($p=0,277$ за t-критерієм для незалежних вибірок), а ФВ була достовірно більше у хворих на ГМКП – $(63,90 \pm 5,80)$ % (від 49 % до 79 %; 95 % ДІ (62,68 – 65,11) %), ніж у хворих на АГ – $(59,03 \pm 7,76)$ % (від 40 % до 72 %); 95 % ДІ (55,40 – 62,66) %) ($p=0,014$ за t-критерієм для незалежних вибірок). ФВ менше 50 % спостерігалася у 2 (10 %) хворих на АГ і у 2 (2,2 %) хворих на ГМКП.

Вагові показники ЛШ були достовірно більше у хворих на ГМКП, ніж у хворих на АГ: ММ ЛШ – $(334,88 \pm 124,43)$ г (від 163,85 г до 849,51 г; 95 % ДІ (306,34 – 357,69) г) і $(250,79 \pm 76,82)$ г (від 177,56 г до 430,89 г; 95 % ДІ (214,84–286,75) г) відповідно ($p=0,005$ за t-критерієм для незалежних вибірок); ІММ ЛШ – $(167,52 \pm 55,21)$ г/м² (від 84,69 г/м² до 416,43 г/м²; 95 % ДІ (155,89–179,15) г/м²) і $(128,99 \pm 41,39)$ г/м² (від 87,93 г/м² до 234,39 г/м²; 95 % ДІ (109,61 – 148,36) г/м²) відповідно ($p=0,004$ за t-критерієм для незалежних вибірок).

Таким чином, аналіз показників ЕхоКГ, які характеризують структуру міокарда, дозволив встановити, що у хворих на ГМКП, в порівнянні з пацієнтами з АГ, спостерігається достовірне збільшення ТЗСЛШ, коефіцієнта асиметрії, а також зменшення КДРлш, КСРлш і розміру ПШ. Крім цього,

відзначається тенденція до збільшення лінійних розмірів ЛП. КДО і КСО лівого шлуночка у хворих на ГKMП були достовірно менше, ніж у хворих на АГ, в той час як ФВ була достовірно вище. Слід зазначити, що зниження ФВ менше 50 % спостерігалось тільки у 2,2 % хворих на ГKMП, що свідчить про збереження систолічної функції практично у всіх спостереженнях. У хворих на АГ зниження ФВ спостерігалось в 10 % випадків. Також достовірно вищими були розрахункові ММ ЛШ і ІММ ЛШ.

З урахуванням збереженої систолічної функції, у хворих на ГKMП особливий інтерес представляє оцінка стану ДФ, яка є основною причиною розвитку СН. Основні показники ДФ наведено в табл. 3.14.

Таблиця 3.14 – Показники діастолічної функції в обстежених хворих, (M±SD)

Показники ЕхоКГ	ГKMП (n=90)	АГ (n=20)	p
IVRT, мс	95,84±32,09	94,40±25,98	0,831 ¹
IVCT, мс	55,44±27,82	55,63±26,26	0,402 ²
Ve, мс	0,81±0,22	0,83±0,14	0,419 ²
Va, мс	0,60±0,22	0,70±0,18	0,039 ¹
E/A	1,55±0,71	1,31±0,62	0,072 ²
DT, мс	197,51±53,63	219,50±53,09	0,105 ¹
Примітка 1. p ¹ – за критерієм Манна-Уїтні. Примітка 2. P ² – за t-критерієм для незалежних вибірок.			

У цій серії спостережень така різниця може бути пояснена більшою ригідністю міокарда, пов'язаною зі збільшенням його жорсткості. Швидкість кровотоку у фазу швидкого кровонаповнення, що забезпечується активним скороченням ЛП, між групами істотно не розрізнялася: (0,81±0,22) мс (від 0,36 мс до 1,99 мс; 95 % ДІ (0,77–0,87) мс) і (0,83±0,14) (від 0,56 мс до 1,10 мс; 95 % ДІ (0,77–0,89) мс) відповідно. Співвідношення E/A, один з

основних показників ДД, у хворих на ГКМП мало тенденцію до збільшення в порівнянні з пацієнтами з АГ: $(1,55 \pm 0,71)$ (від 0,59 до 4,22; 95 % ДІ $(1,41 - 1,70)$) і $(1,31 \pm 0,62)$ (від 0,83 до 3,48; 95 % ДІ $(1,02 - 1,61)$) відповідно ($p=0,072$ за критерієм Манна-Уїтні). Верхня межа 95 % ДІ перевищує рівень 1,60, який є нижньою межею при рестриктивному порушенні ДФ.

Величина DT, що характеризує час уповільнення потоку раннього діастолічного наповнення ЛШ, також є одним з основних показників ДФ і у хворих на ГКМП має тенденцію до зниження: $(197,51 \pm 53,63)$ мс (від 94 мс до 350 мс; 95 % ДІ $(186 - 208)$ мс) і $(219,50 \pm 194,65)$ мс (від 128 мс до 278 мс; 95 % ДІ $(194,65 - 244,35)$ мс) відповідно ($p=0,105$ за t-критерієм для незалежних вибірок) (табл. 3.14). За іншими показниками суттєвої різниці між групами не виявлено, що пов'язано з великим розкидом індивідуальних даних.

Для інтегральної оцінки показників ДФ виконано аналіз інтервальних показників IVRT, E/A і DT з виділенням типів ДД у відповідності з класифікацією (рис. 3.6–3.9).

Аналіз показників ДФ, перетворених в інтервальну шкалу відповідно до типу дисфункції, дозволив виявити збільшення частоти рестриктивного типу дисфункції в цілому і за окремими показниками.

В основній групі (у хворих на ГКМП) IVRT в інтервалі більше 100 мс виявлено у 37 (41,1 %) хворих, в інтервалі від 70 до 100 мс – у 32 (35,6 %), в інтервалі менше 70 мс – у 21 (23,3 %); у хворих на АГ – у 6 (30,0 %), 11 (55,0 %) і 3 (15,0 %) відповідно ($\chi^2=2,62$; $p=0,270$).

Показник E/A у хворих на ГКМП в інтервалі від 0,8 і менше - у 4 (4,4 %), в інтервалі більше 0,8 менше 2,0 – у 62 (68,9 %) хворих, від 2,0 і більше – у 24 (26,7 %) хворих; у хворих на АГ в інтервалі більше 0,8 менше 2,0 – у 17 (85,0 %), від 2,0 і більше – у 3 (15,0 %) відповідно ($\chi^2=2,39$; $p=0,303$).

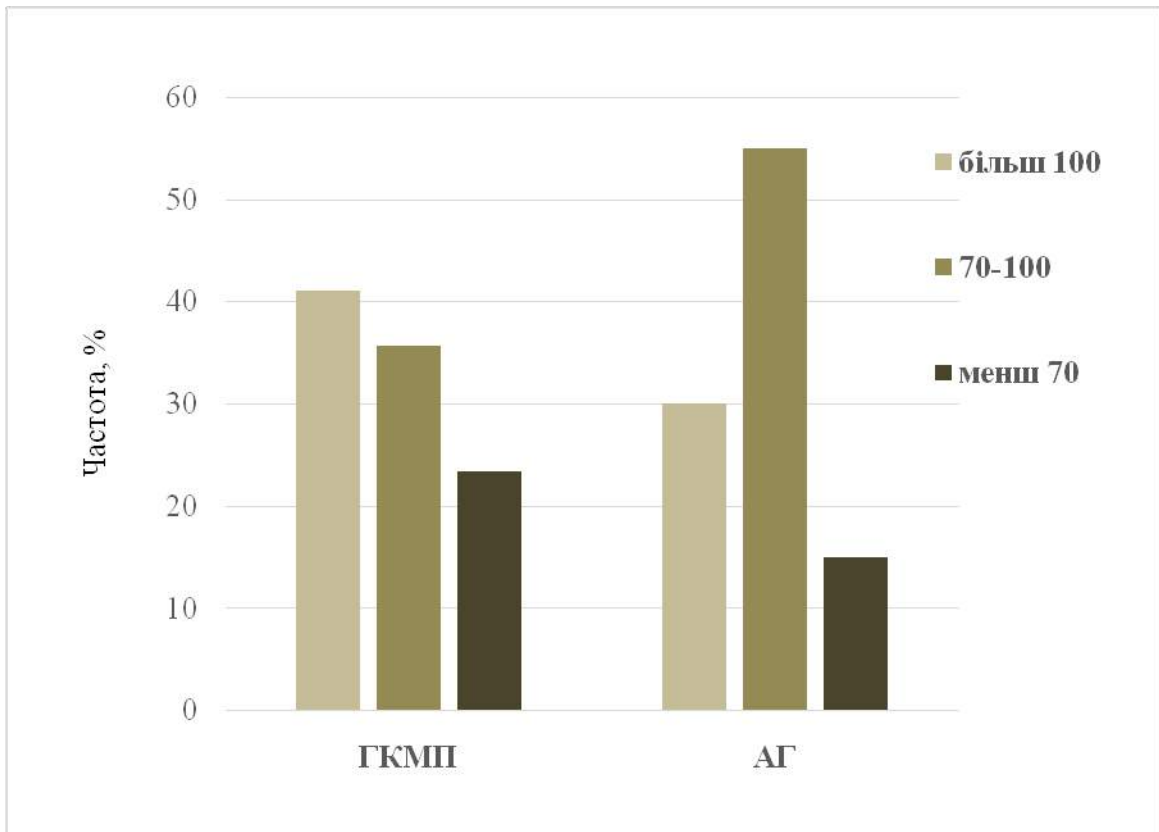


Рисунок 3.6 – Частота інтервалів IVRT(мс) у хворих на ГКМП і на АГ

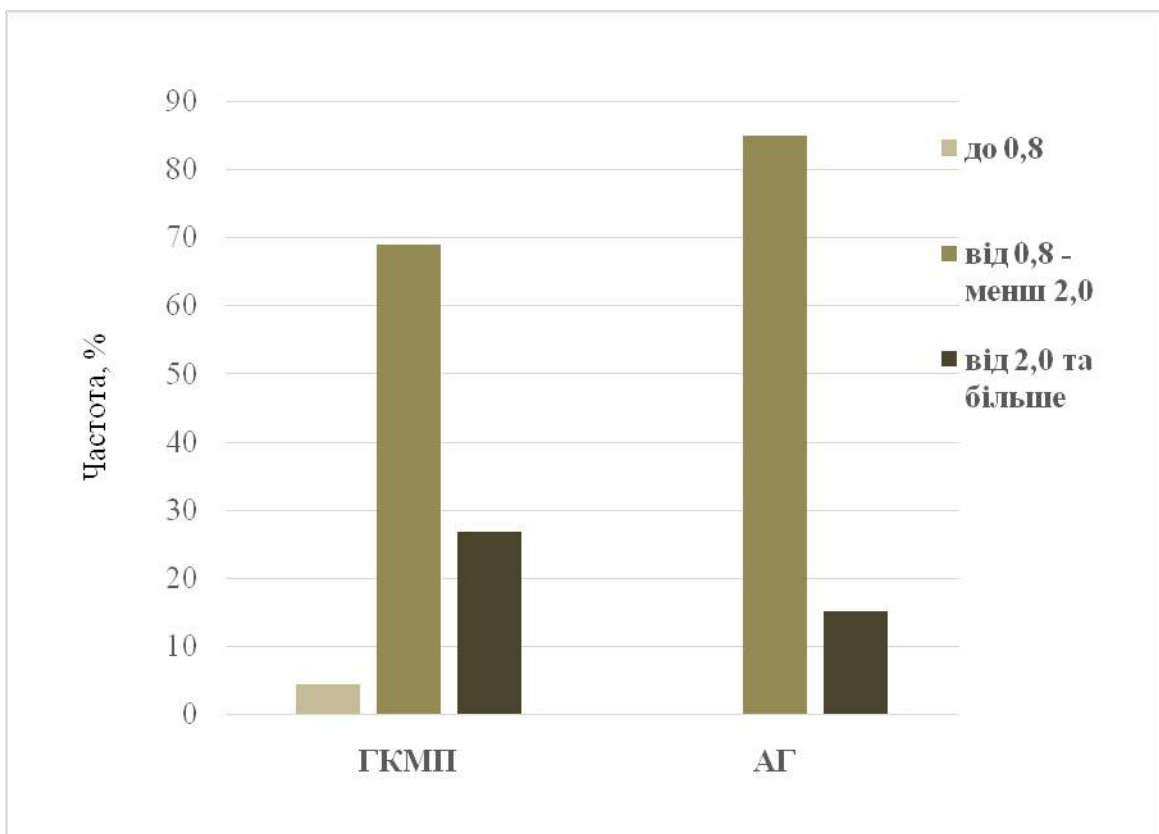


Рисунок 3.7 – Частота інтервалів E/A у хворих на ГКМП і на АГ

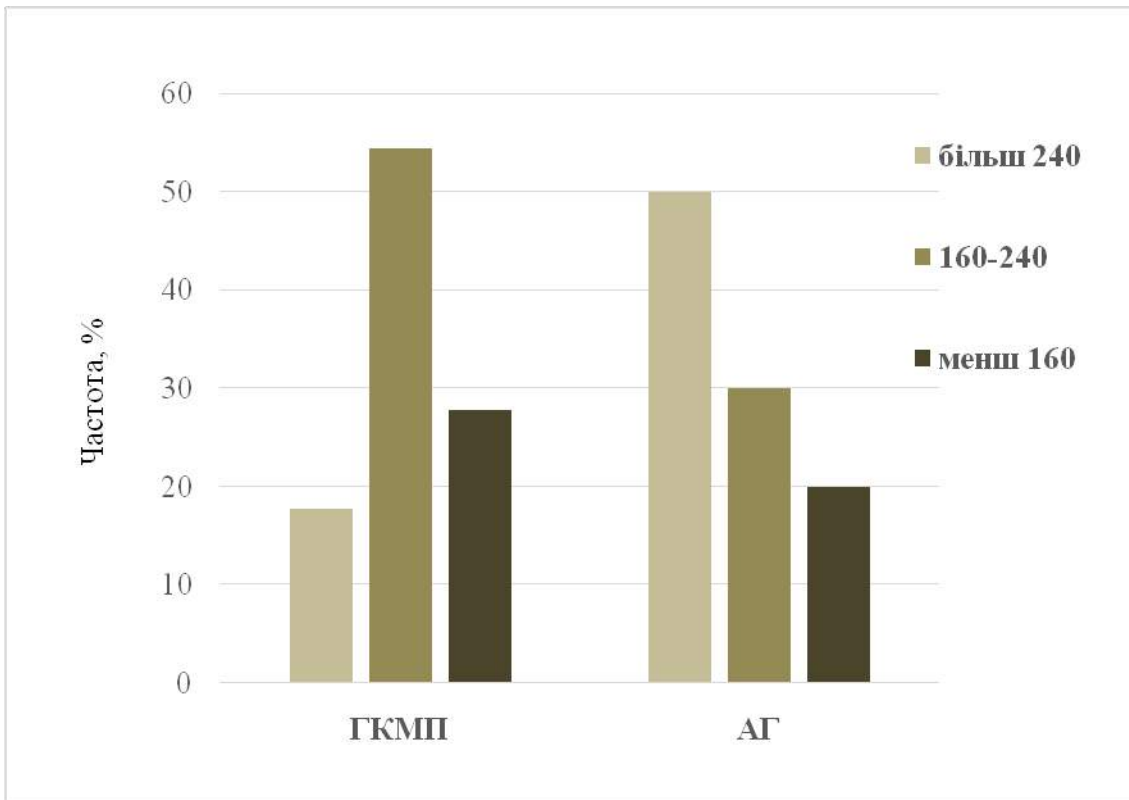


Рисунок 3.8 – Частота інтервалів DT (мс) у хворих на ГКМП та АГ

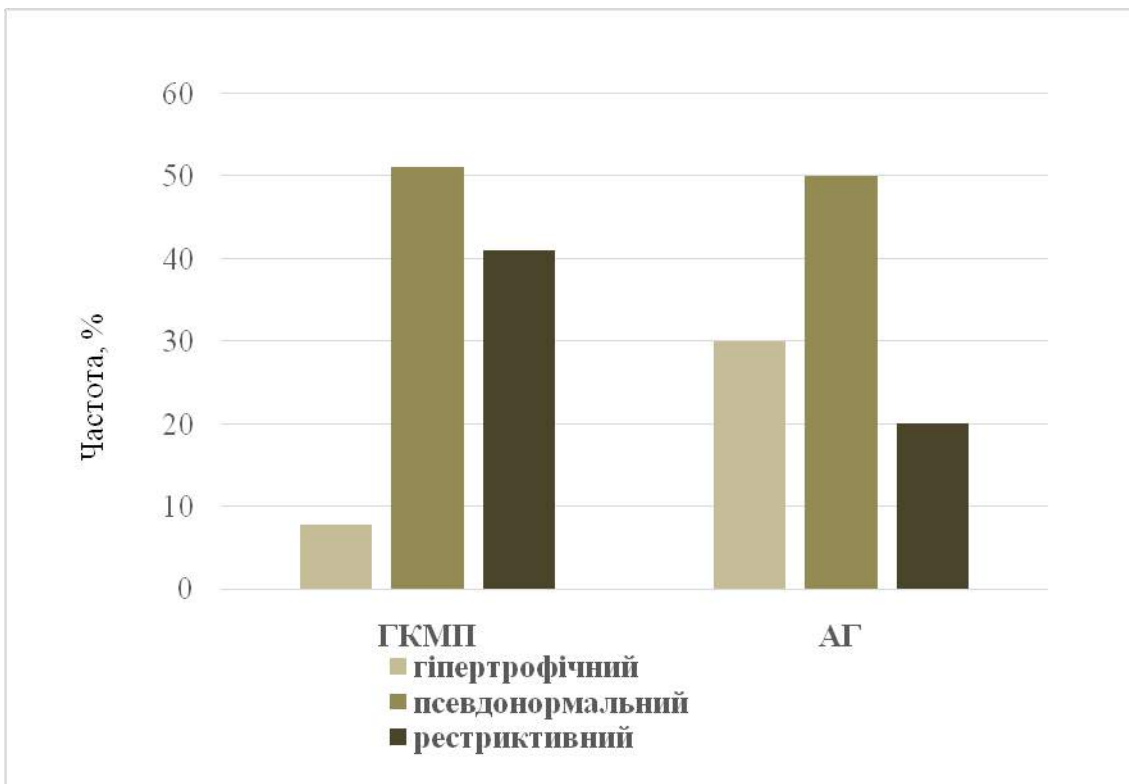


Рисунок 3.9 – Частота типів діастолічної дисфункції у хворих на ГКМП та АГ

Показник DT у хворих на ГКМП в інтервалі більше 240 мс – у 16 (17,8 %) хворих; в інтервалі 160–240 мс – у 49 (54,4 %) хворих і в інтервалі менше 160 мс – у 25 (27,8 %) хворих; у хворих на АГ – 10 (50,0 %), 6 (30,0 %) і 4 (20,0 %) відповідно ($\chi^2=9,53$; $p=0,009$).

Відповідно серед хворих на ГКМП відзначено значне зростання хворих з рестриктивним типом ДД – 37 (41,1 %), у порівнянні з частотою даного типу дисфункції у хворих на АГ – 4 (20,0 %). Хворих з гіпертрофічним типом дисфункції в основній групі, навпаки, було значно менше, ніж серед хворих на АГ – 7 (7,8 %) і 6 (30,0 %) відповідно. Хворі з псевдонормальним типом дисфункції зустрічалися практично з однаковою частотою – 46 (51,1 %) і 10 (50,0 %) відповідно ($\chi^2=8,80$; $p=0,012$). Необхідно відзначити, що так званий «псевдонормальний» тип ДД характеризується нормальною величиною аналізованих показників і відрізнити даний тип дисфункції від нормальної ДФ можна лише за допомогою тканинного доплера, який в цьому дослідженні не використовувався. При ГКМП такі показники необхідно розглядати скоріше як дисфункцію, а при АГ – як нормальні показники.

Таким чином, аналіз даних ЕхоКГ дозволив встановити, що для ГКМП, в порівнянні з АГ, характерні виражена гіпертрофія ЛШ, дилатація ЛП зі зменшенням КДРлш, КСРлш і збільшенням ФВ, тобто зі збереженням систолічної функції. Отже, явища клінічно вираженої СН обумовлені ДД, що підтверджується збільшенням частоти явно рестриктивного типу дисфункції.

У хворих на ГКМП результати ЕхоКГ були додатково проаналізовані в залежності від рівня Гал-3 (табл. 3.15).

Як видно з наведених даних, суттєвих відмінностей середніх значень ТЗСЛШ і ТМШП між аналізованими групами не виявлено ($p=0,189$ і $p=0,105$ за критерієм Манна-Уїтні відповідно).

Таблиця 3.15 – Середні величини показників ЕхоКГ в залежності від рівня Гал-3 у хворих на ГКМП, (M±SD)

Показники ЕхоКГ	Рівень Гал-3		p
	До 15,45 нг/мл (n=45)	Від 15,45 нг/мл і більше (n=45)	
ТЗСЛШ, см	1,22±0,36	1,27±0,34	0,189 ¹
ТМШП, см	2,11±0,62	1,93±0,43	0,105 ¹
КА	1,79±0,55	1,59±0,44	0,035 ¹
КДРЛШ, см	4,57±0,54	4,67±0,67	0,401 ²
КСРЛШ, см	2,92±0,44	3,12±0,45	0,037 ²
ЛП, см	4,43±0,62	4,69±0,70	0,070 ²
ПП, см	3,77±0,34	3,95±0,44	0,031 ²
ПШ, см	2,21±0,23	2,33±0,36	0,082 ²
КДО, мл	97,74±26,78	102,70±29,07	0,402 ²
КСО, мл	33,85±12,21	39,37±14,86	0,040 ²
УО, мл	63,89±16,54	63,02±16,86	0,805 ²
ФВ, %	65,91±5,63	61,88±5,29	0,001 ²
ММ ЛШ, г	343,03±146,72	326,74±97,73	0,537 ²
ІММ ЛШ, г/м ²	170,83±62,88	167,84±52,49	0,807 ²
IVRT, мс	101,73±30,65	88,62±31,27	0,032 ²
IVCT, мс	57,40±24,23	53,53±31,09	0,513 ¹
Ve, мс	0,84±0,23	0,80±0,21	0,354 ¹
Va, мс	0,61±0,20	0,59±0,23	0,538 ²
E/A	1,53±0,73	1,57±0,70	0,776 ¹
DT, мс	204,31±56,23	190,71±50,62	0,231 ²
Примітка 1. p ¹ – за критерієм Манна-Уїтні. Примітка 2. P ² – за t-критерієм для незалежних вибірок.			

У першій підгрупі ТЗСЛШ склала $(1,22 \pm 0,36)$ см (від 0,9 см до 2,6 см; 95 % ДІ $(1,12-1,34)$ см), у другій (з більш високим рівнем Гал-3) – $(1,27 \pm 0,34)$ см (від 0,9 см до 2,4 см; 95 % ДІ $(1,17 - 1,37)$ см; ТМШП – $(2,11 \pm 0,62)$ см (від 0,9 см до 4,0 см; 95 % ДІ $(1,92 - 2,92)$ см) і $(1,93 \pm 0,43)$ см (від 0,9 см до 2,7 см; 95 % ДІ $(1,80-2,06)$ см). При цьому, відмінності коефіцієнта асиметрії були достовірними ($p=0,035$ за критерієм Манна-Уїтні) і його величина в підгрупах склала: $(1,79 \pm 0,55)$ см (від 0,67 до 3,30; 95 % ДІ $(1,62-1,96)$) у хворих з рівнем Гал-3 менше 15,45 нг/мл і $(1,59 \pm 0,44)$ (від 0,95 до 2,50; 95 % ДІ $(1,45-1,72)$).

КДРлш мав недостовірну тенденцію до збільшення у хворих з більш високим рівнем Гал-3 ($p=0,401$ за t-критерієм для незалежних вибірок): $(4,57 \pm 0,54)$ см (від 3,4 см до 5,8 см; 95 % ДІ $(4,41-4,73)$ см) і $(4,67 \pm 0,56)$ см (від 3,6 см до 6,3 см; 95 % ДІ $(4,50-4,83)$) відповідно в першій і другій підгрупах. КСРлш у хворих другої підгрупи був достовірно більше ($p=0,037$ за t-критерієм для незалежних вибірок): $(2,92 \pm 0,44)$ см (від 2,0 см до 3,9 см; 95 % ДІ – $(2,78 - 3,05)$ см) і $(3,12 \pm 0,45)$ см (від 2,3 см до 4,2 см; 95 % ДІ – $(2,98 - 3,25)$ см) відповідно в першій і другій підгрупах.

Спостерігалася тенденція до збільшення у хворих з високим рівнем Гал-3 поперечного розміру ЛП: $(4,43 \pm 0,62)$ см (від 3,0 см до 5,5 см; 95 % ДІ $(4,25 - 4,62)$ см) в першій підгрупі і $(4,69 \pm 0,70)$ см (від 3,0 см до 6,5 см; 95 % ДІ $(4,48 - 4,90)$) у другій підгрупі ($p=0,070$ за t-критерієм для незалежних вибірок). Достовірно більшим у другій підгрупі був розмір ПП – $(3,95 \pm 0,44)$ см (від 3,3 см до 5,1 см; 95 % ДІ $(3,82 - 4,08)$ см), ніж в першій підгрупі – $(3,77 \pm 0,34)$ см (від 2,9 см до 4,4 см; 95 % ДІ $(3,67 - 3,87)$ см) ($p=0,037$ за t-критерієм для незалежних вибірок). Близько до достовірного було і збільшення розмірів ПШ: $(2,21 \pm 0,23)$ см (від 1,7 см до 3,5 см; 95 % ДІ $(2,12 - 2,30)$ см) і $(2,33 \pm 0,36)$ см (від 1,8 см до 3,7 см; 95 % ДІ $(2,23 - 2,44)$ см) відповідно ($p=0,082$ за t-критерієм для незалежних вибірок).

При аналізі об'ємних показників встановлено, що у пацієнтів з рівнем Гал-3 більше 15,45 нг/мл КДО був незначно збільшений в порівнянні з

іншими пацієнтами: $(102,70 \pm 29,07)$ мл (від 54,43 мл до 201,19 мл; 95 % ДІ – $(93,97 - 111,43)$ мл) і $(97,74 \pm 26,78)$ мл (від 47,44 мл до 166,56 мл; 95 % ДІ $(89,70 - 105,79)$ мл) ($p=0,402$ за t-критерієм для незалежних вибірок). КСО у хворих цієї підгрупи був достовірно більше: $(39,37 \pm 14,86)$ мл (від 18,12 мл до 78,58 мл; 95 % ДІ $(35,40 - 43,96)$ мл), у решти хворих – $(33,85 \pm 12,22)$ мл (від 12,73 мл до 65,91 мл; 95 % ДІ $(30,18 - 37,52)$ мл) ($p=0,040$ за t-критерієм для незалежних вибірок).

Середня величина УО між підгрупами практично не відрізнялася: $(63,89 \pm 1,64)$ мл і $(63,02 \pm 16,86)$ мл відповідно в першій і другій підгрупах ($p=0,805$ за t-критерієм для незалежних вибірок). Фракція викиду, навпаки, була достовірно меншою ($p=0,001$ t-критерієм для незалежних вибірок) у хворих з високим рівнем Гал-3: в першій підгрупі – $(65,91 \pm 5,63)$ % (від 53,97 % до 79,46 %; 95 % ДІ $(64,22 - 67,60)$ %), у другій підгрупі – $(61,88 \pm 5,29)$ % (від 48,86 % до 76,94 %; 95 % ДІ $(60,29 - 63,47)$ %).

Середні величини ММ ЛШ і ІММ ЛШ істотних відмінностей між підгрупами не мали, з незначною тенденцією до зниження у хворих з високим рівнем Гал-3: $(343,03 \pm 146,72)$ г і $(170,83 \pm 62,88)$ г в першій підгрупі відповідно, і $(326,74 \pm 97,73)$ г і $(167,84 \pm 52,49)$ г у другій підгрупі відповідно ($p=0,537$ і $0,807$ за t-критерієм для незалежних вибірок).

Таким чином, аналіз структурно-об'ємних показників ЕхоКГ виявив достовірні відмінності і тенденції при підвищенні рівня Гал-3 у вигляді незначного зменшення ступеня гіпертрофії зі зниженням КА, а також збільшення об'ємних показників з достовірним зниженням ФВ, що свідчить про розвиток систолічної дисфункції й узгоджується з результатами аналізу клінічних показників – зростання частоти більш важких форм СН зі збільшенням концентрації Гал-3. Близьке до достовірного зростання розмірів ЛПІ узгоджується зі зростанням частоти фібриляції передсердь зі зростанням концентрації Гал-3.

Результати аналізу ДФ ЛШ виявилися менш демонстративними. Єдиним показником, який досягнув рівня статистичної достовірності, був час ізвольомеричної релаксації – IVRT, середня величина якого у хворих з

рівнем Гал-3 більше 15,45 нг/мл складала ($88,62 \pm 31,27$) мс (від 44 мс до 169 мс; 95 % ДІ (79,23 – 98,02) мс), що було достовірно менше, ніж у решти хворих – ($101,72 \pm 30,65$) мс (від 44 мс до 183 мс; 95 % ДІ (92,41 – 111,04) мс) ($p=0,032$ за t-критерієм для незалежних вибірок). За іншими показниками (IVCT, Ve, Va і DT) відзначена лише незначна тенденція до зниження при підвищенні рівня Гал-3 (величина p від 0,076 до 0,585 за t-критерієм для незалежних вибірок або за критерієм Манна-Уїтні).

Для уточнення залежності рівня Гал-3 і найбільш значущих показників ДФ додатково виконаний аналіз їх інтервальних значень (рис. 3.10–3.12). В результаті частотного аналізу показників ДФ, перетворених в інтервальну шкалу, виявлена тенденція до збільшення частоти показників, які є ознакою рестриктивних порушень.

У групі хворих з більш високим рівнем Гал-3, в порівнянні з іншими хворими, збільшувалася частота випадків вираженого зменшення IVRT (< 70 мс): 15 (33,3 %) і 6 (13,3 %) випадків відповідно (рис. 3.10). Проміжні показники (від 70 до 100 мс), які відносяться до псевдонормального типу дисфункції, виявлено у 14 (31,1 %) і 18 (40,0 %) хворих відповідно; гіпертрофічний тип порушень (>100 мс) виявлено у 16 (35,6 %) і 21 (46,7 %) пацієнта аналізованих підгруп відповідно ($\chi^2=5,03$; $p=0,081$).

Аналіз частоти інтервальних значень показника E/A в підгрупах залежно від рівня Гал-3 також не виявив достовірних відмінностей ($\chi^2=4,74$; $p=0,093$), однак значення E/A від 2,0 і більше, що характерно для рестриктивного типу порушень, в групі хворих з рівнем Гал-3 більше 15,45 нг/мл зустрічалися майже на 5 % більше – в 11 (24,4 %) і у 13 (28,9 %) хворих відповідно (рис. 3.11). Гіпертрофічний тип порушень спостерігався у 4 (8,9 %) хворих другої підгрупи, але не виявлявся у першій підгрупі, а псевдонормалізація частіше спостерігалася у хворих з більш низькими значеннями Гал-3 – 34 (75,6 %) і 28 (62,2 %) випадків відповідно.

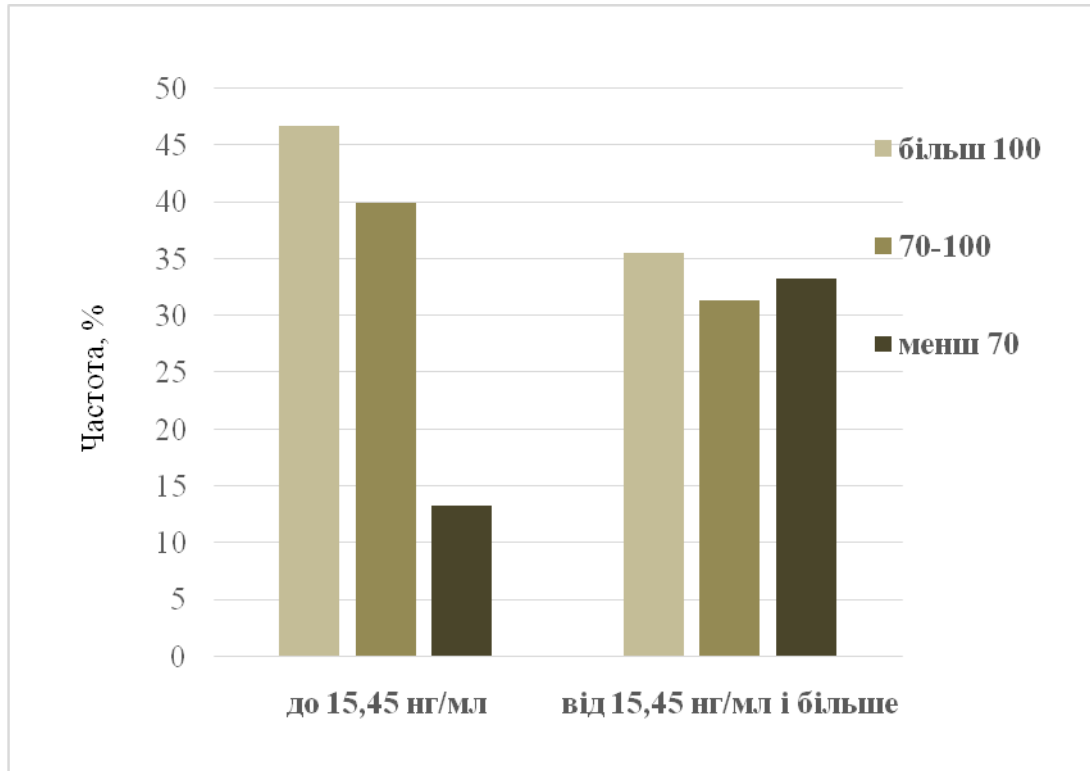


Рисунок 3.10 – Частота типів ДД за IVRT(мс) у хворих з різним рівнем Гал-3

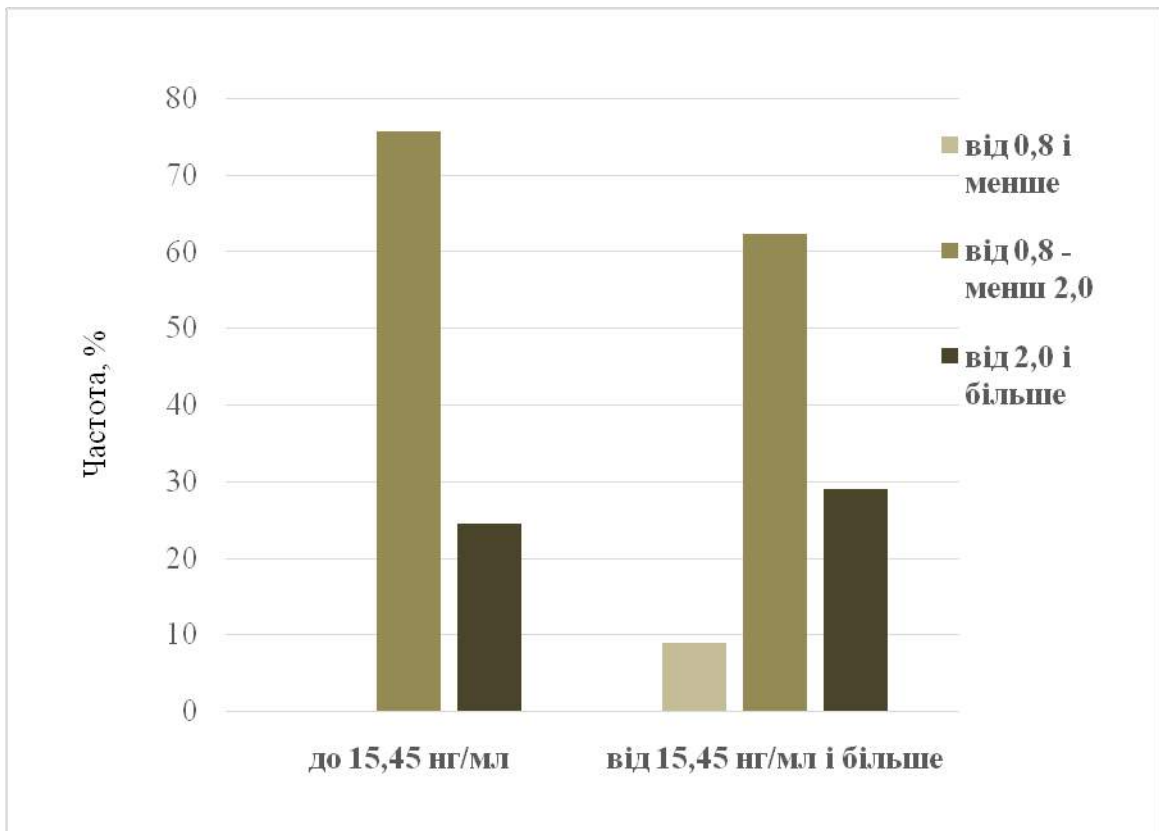
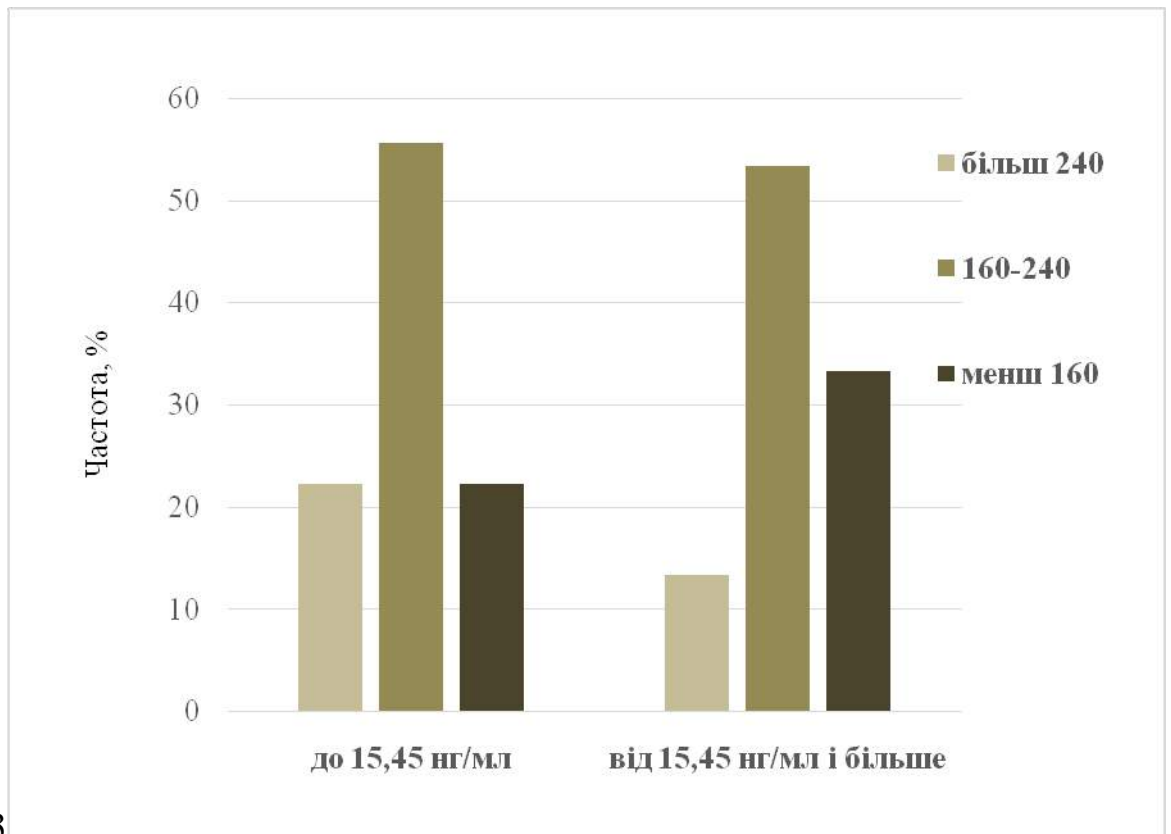


Рисунок 3.11 – Частота типів ДД за E/A у хворих з різним рівнем



Гал-3

Рисунок 3.12 – Частота типів ДД за DT у хворих з різним рівнем Гал-3

При аналізі інтервальних значень показника DT встановлено, що при підвищенні рівня Гал-3 частота значень понад 240 мс (гіпертрофічний тип порушень) спостерігалася у 6 (13,3 %) випадках, при рівні Гал-3 менше, ніж 15,45 нг/мл – у 10 (22,2 %) випадках. Псевдонормальний тип порушень даного показника спостерігався майже з однаковою частотою – 25 (55,6 %) випадків в першій підгрупі і 24 (53,3 %) – у другій підгрупі, а рестриктивний тип порушень зустрічався частіше у хворих з рівнем Гал-3 більше 15,45 нг/мл – 15 (33,3 %) і 10 (22,2 %) випадків відповідно. Однак відмінності значень за даним показником також статистично недостовірні ($\chi^2=2,02$; $p=0,364$).

Слід зазначити, що величину всіх аналізованих показників у конкретного хворого не завжди можна було віднести тільки до одного типу порушень. В окремих спостереженнях величина одного показника свідчила про гіпертрофічний тип порушень, а інші говорили про псевдонормальний і

рестриктивний типи. У зв'язку з цим, для подальшого аналізу були окремо виділені випадки з рестриктивним типом порушень (якщо хоча б один з показників відповідав даному типу порушень), а інші випадки були віднесені до гіпертрофічного типу порушень. Результати аналізу представлені на рис. 3.13.

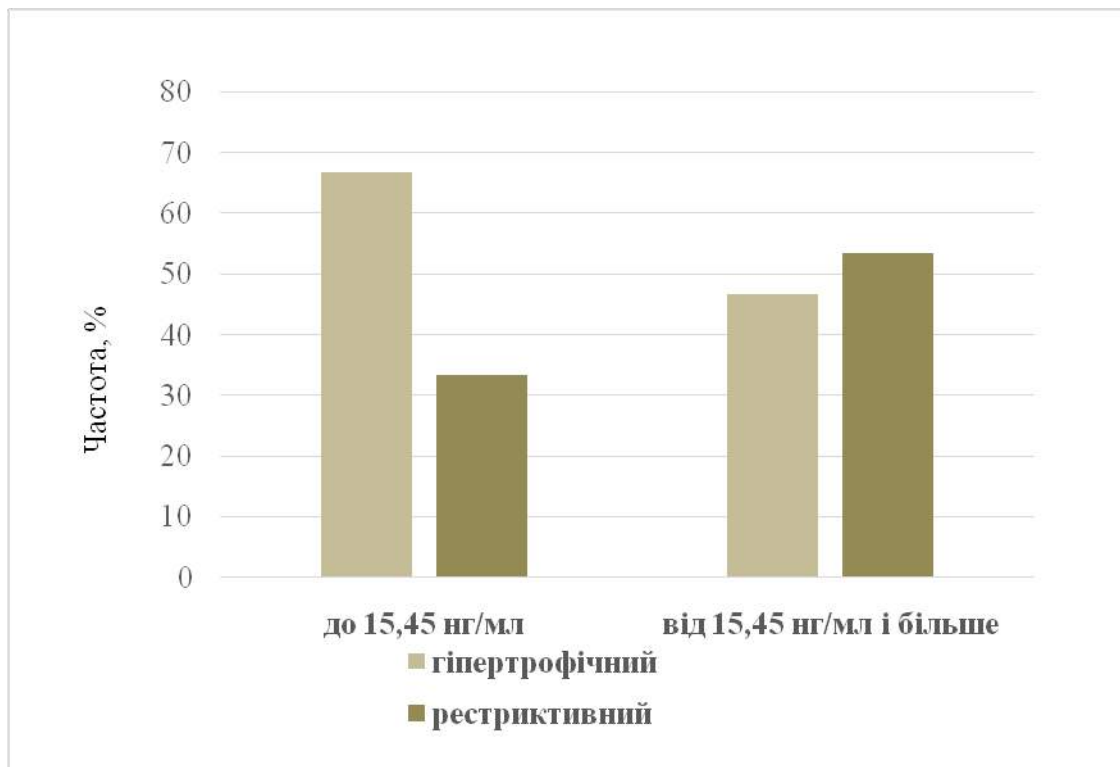


Рисунок 3.13 – Частота типів діастолічної дисфункції у хворих з різним рівнем Гал-3

Як видно з представлених даних, у хворих з рівнем Гал-3 більше 15,45 нг/мл рестриктивний тип зустрічався частіше: в першій підгрупі 15 (33,3 %) випадків, у другій підгрупі – 24 (53,3 %). Відмінності між підгрупами близькі до статистично достовірних ($\chi^2=3,67$; $p=0,056$).

Таким чином, аналіз результатів показників ДФ дозволив виявити тенденцію до розвитку ДД рестриктивного типу зі зростанням рівня Гал-3.

Отже, в результаті дослідження рівня Гал-3 у хворих з гіпертрофією міокарда, що виникла на фоні ГКМП або на фоні АГ, виявлено певні закономірності. Перш за все, необхідно відзначити значну варіабельність індивідуальних значень концентрації даної сполуки у сироватці крові хворих як при ГКМП, так і при АГ. Однак навіть за цих обставин середній рівень Гал-3 був достовірно більше при ГКМП у порівнянні з АГ. Такі результати можна пояснити не тільки специфічними особливостями ГКМП, а й іншими факторами. Зокрема, виявлено збільшення концентрації рівня Гал-3 з віком, тенденцію до збільшення при наявності порушень ритму, ІХС та раніше перенесеного інфаркту. Найсильніше була виражена залежність концентрації Гал-3 із СН: вона достовірно зростала зі збільшенням тяжкості СН. Чіткого зв'язку рівня Гал-3 з варіантами і формами ГКМП не виявлено.

Ці тенденції і закономірності були підтверджені також аналізом клінічних проявів, об'єктивних даних і даних інструментальних досліджень. Крім цього, в результаті аналізу показників ЕхоКГ встановлено, що у хворих на ГКМП, включених в дослідження, в переважній більшості випадків була збережена систолічна функція, але нерідко виявлялися ознаки ДД рестриктивного типу, частота яких зростала зі збільшенням концентрації Гал-3.

Загалом, результати проведеного аналізу не дозволяють говорити про можливість специфічної діагностики ГКМП на підставі вивчення концентрації Гал-3, але свідчать про діагностичну значущість рівня Гал-3 в комплексі з іншими методами для диференціальної діагностики ГКМП з гіпертрофією міокарда на тлі АГ.

Матеріали даного розділу опубліковані в наукових працях здобувача [26, 73, 75, 77, 78,79, 85].

РОЗДІЛ 4

ПРОГНОСТИЧНЕ ЗНАЧЕННЯ РІВНЯ ГАЛЕКТІНУ-3 У ХВОРИХ НА ГІПЕРТРОФІЧНУ КАРДІОМІОПАТІЮ

Результати попереднього аналізу рівня Гал-3 у хворих на ГКМП дозволили зробити висновок про можливість використання даного біомаркера не стільки для специфічної діагностики, скільки для диференціальної діагностики ГКМП з гіпертрофією міокарда іншої етіології, зокрема гіпертрофії міокарда на тлі АГ, в комплексі з іншими методами дослідження. Крім цього, виявлені залежності концентрації Гал-3 від наявності і тяжкості найбільш частих ускладнень ГКМП свідчать про можливість вивчення прогностичного значення Гал-3.

Для з'ясування інформативності рівня Гал-3 у сироватці крові хворих на ГКМП в якості предиктора несприятливого перебігу захворювання було виконано повторне комплексне обстеження 76 хворих через 12 ± 3 місяці після первинного огляду. У 14 хворих повторне обстеження не виконано у зв'язку з недостатнім терміном спостереження або у зв'язку з відсутністю контакту (жителі інших областей України). Померлих хворих протягом аналізованого періоду не було.

При повторному дослідженні рівня Гал-3 у хворих на ГКМП виявлена різноспрямована динаміка даного показника. Середнє значення концентрації Гал-3 через (12 ± 3) міс. після первинного дослідження склало $(19,93 \pm 15,25)$ нг/мл (від 3,20 нг/мл до 67,33 нг/мл, 95 % ДІ $(16,45 - 23,42)$ нг/мл), що несуттєво перевищує вихідні показники – $(19,07 \pm 12,63)$ нг/мл ($p=0,756$ за критерієм Уїлкоксона).

Різниця між вихідними показниками і показниками, отриманими при повторному дослідженні, склала $(0,87 \pm 7,13)$ нг/мл (від -15,32 нг/мл до 29,79 нг/мл; 95 % ДІ $(-0,76 - 2,20)$ нг/мл). Значна величина стандартного відхилення у цьому випадку характеризує значний розмах індивідуальних

даних, при цьому у 36 (47,4 %) хворих концентрація Гал-3 знижувалася і різниця мала негативне значення (від -15,32 нг/мл до -0,91 нг/мл), а у 36 (47,4 %) хворих відзначено наростання рівня Гал-3 (від 0,25 нг/мл до 29,79 нг/мл).

У відсотковому вираженні рівень Гал-3, виявлений при повторному дослідженні, становив від 37,7 % до 328,0 % від вихідної концентрації: у 13 (17,1 %) хворих зміни відрізнялися від вихідних не більше, ніж на 10 %; у 29 (38,2 %) хворих – збільшилися більше, ніж на 10 %; у 34 (44,7 %) хворих – зменшилися більше, ніж на 10 %.

Таким чином, попередній аналіз рівня Гал-3 через (12 ± 3) міс. спостереження виявив різноспрямований характер змін: у частини хворих даний показник залишався стабільним, проте в більшості випадків спостерігалось збільшення або зменшення його концентрації. Різноспрямована динаміка аналізованого показника найімовірніше пов'язана з індивідуальними відмінностями перебігу ГКМП. При аналізі клінічних показників і даних інструментального дослідження при повторному огляді 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).

Динаміка рівня Гал-3 в залежності від перебігу ГКМП наведена в табл. 4.1. Як видно з представлених даних, динаміка Гал-3 в аналізованих групах істотно відрізняється. У хворих зі стабільним перебігом ГКМП в більшій частині випадків (59,3 %) відзначається зниження рівня Гал-3 на 10 % і більше від вихідного, значно рідше (24,1%) спостерігалось збільшення рівня

Гал-3 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 в 72,7 % випадків, а його зменшення - в 9,1 % випадків ($\chi^2=18,51$; $p < 0,001$).

Таблиця 4.1 – Динаміка рівня Гал-3 у хворих на ГКМП в залежності від перебігу захворювання

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

Ці дані свідчать про можливий зв'язок збільшення рівня Гал-3 з прогресуючим перебігом захворювання або з розвитком ускладнень, які обумовлюють погіршення стану хворих. Це підтверджується і результатом кореляційного аналізу рівня Гал-3 при повторному дослідженні, й оцінкою перебігу захворювання: виявлена достовірна сильна кореляція ($r_s = +0,69$, $p < 0,001$).

Для уточнення факторів, на тлі яких розвивалося підвищення концентрації Гал-3, було виконано порівняльний аналіз клінічних та інструментальних показників першої і другої груп хворих (табл. 4.2). Як видно з наведених даних, суттєвих відмінностей за ступенем гіпертрофії міокарда не виявлено ($\chi^2=2,96$; $p=0,917$). Статистично значущої різниці між підгрупами за варіантом перебігу захворювання не виявлено ($\chi^2=2,96$; $p=0,228$), однак необхідно відзначити суттєве (на 17,9 %) збільшення в групі хворих з прогресуючим перебігом ГКМП пацієнтів з явною обструкцією ВТЛШ.

Таблиця 4.2 – Клініко-анамнестичні показники у хворих на ГКМП в залежності від перебігу захворювання, абс. ч. (%)

Клініко-анамнестичні показники	Перебіг ГКМП		P
	Стабільний перебіг (n=54)	Прогресуючий перебіг (n=22)	
Варіант перебігу ГКМП: – без обструкції ВТЛШ – з латентною обструкцією – з явною обструкцією	37 (68,5 %) 7 (13,0 %) 10 (18,5 %)	11 (50,0 %) 3 (13,6 %) 8 (36,4 %)	0,288 ²
Ступінь ГКМП: – помірний (15–20 мм) – середній (21–25 мм) – виражений (більше 25 мм)	17 (31,5 %) 32 (59,3 %) 5 (9,3 %)	8 (36,4 %) 12 (54,5 %) 2 (9,1 %)	0,917 ²
ІХС: – I ФК – II ФК – III ФК	1 (1,9 %) 6 (11,1 %) 9 (16,7 %)	1 (4,5 %) 2 (9,1 %) 5 (22,7 %)	0,824 ²
АГ: – I ст. – II ст. – III ст.	1 (1,9 %) 22 (40,7 %) 4 (7,4 %)	– 9 (40,9 %) 4 (18,2 %)	0,493 ²
Перенесений інфаркт міокарда	3 (5,6 %)	4 (18,2 %)	0,183 ¹
Фібриляція передсердь: – постійна – персистуюча – пароксизмальна	4 (7,4 %) 6 (11,1 %) 2 (3,7 %)	3 (13,6 %) 2 (9,1 %) 1 (4,5 %)	0,850 ²
СН: – I ФК – II ФК – III ФК – IV ФК	5 (9,3 %) 35 (64,8 %) 13 (24,1 %) –	2 (9,1 %) 6 (27,3 %) 12 (54,5 %) 2 (9,1 %)	0,008 ²
Примітка 1. p ¹ – за точним критерієм Фішера. Примітка 2. P ² – за критерієм χ^2 з поправкою Йетса.			

За частотою супутньої патології та ускладненого перебігу основного захворювання достовірних відмінностей також не виявлено ($p > 0,05$ у всіх порівняннях). Однак необхідно відзначити збільшення частоти виявлення в групі хворих з прогресуючим перебігом захворювання супутньої артеріальної гіпертензії II–III ст., ішемічної хвороби серця III ФК, післяінфарктних станів і постійної форми фібриляції передсердь.

Найбільш істотні відмінності виявлені при аналізі частоти СН. СН III ФК у хворих з прогресуючим перебігом захворювання виявлялася більше, ніж у два рази частіше – 24,1 % і 54,5 % в першій і другій групах відповідно ($\chi^2 = 13,81$; $p = 0,008$).

Таким чином, можна припустити, що прогресуючий перебіг ГКМП частіше обумовлений її обструктивним варіантом, наявністю супутньої ІХС, АГ і постійної форми фібриляції передсердь, а також наявністю СН.

При аналізі показників еходоплерокардіоскопії при первинному обстеженні отримані дані, які відображені в табл. 4.3.

Таблиця 4.3 – Первинні показники ЕхоКГ у хворих з різним типом перебігу ГКМП, $M \pm SD$

Показники ЕхоКГ	Стабільний перебіг (n=54)	Прогресуючий перебіг (n=22)	P
1	2	3	4
ТЗСЛШ, см	1,19±0,33	1,31±0,28	0,281 ¹
ТМШП, см	2,09±0,55	1,98±0,49	0,257 ¹
КА	1,82±0,52	1,56±0,49	0,165 ¹
КДРлш, см	4,49±0,50	4,72±0,44	0,054 ²
КСРлш, см	2,88±0,39	3,19±0,47	0,011 ²
ЛП, см	4,54±0,66	4,81±0,62	0,101 ²
ПП, см	3,78±0,37	4,02±0,48	0,039 ²

Продовження таблиці 4.3

1	2	3	4
ПШ, см	2,19±0,19	2,32±0,39	0,184 ²
КДО, мл	93,8±23,9	104,8±22,6	0,067 ²
КСО, мл	32,7±10,7	41,9±14,7	0,013 ²
УО, мл	61,1±15,3	62,9±9,7	0,543 ²
ФВ, %	65,4±5,5	61,0±6,3	0,007 ²
ММ ЛШ, г	325,6±131,5	348,0±112,7	0,460 ²
ІММ ЛШ, г/м ²	164,7±58,6	169,3±47,6	0,724 ²
ІVCT, мс	57,8±26,6	46,7±25,0	0,907 ¹
ІVRT, мс	103,1±32,0	78,7±30,6	0,004 ²
Ve, мс	0,81±0,22	0,83±0,21	0,881 ¹
Va, мс	0,61±0,19	0,59±0,28	0,826 ²
E/A	1,47±0,60	1,65±0,73	0,770 ¹
DT, мс	202,0±52,6	203,8±56,1	0,899 ²
PGmax (мм рт.ст) ВТЛШ	14,6±16,2	31,6±26,7	0,002 ¹
Примітка 1. p ¹ – за критерієм Манна-Уїтні. Примітка 2. P ² – за t-критерієм для незалежних вибірок.			

При порівнянні вихідних показників ЕхоКГ у хворих з різним типом перебігу ГКМП було виявлено наявність відмінностей за кількома показниками. Коефіцієнт асиметрії (КА) – відношення ТМШП до ТЗСЛШ, у хворих зі стабільним перебігом склав (1,82±0,52), при прогресуючому перебігу – (1,56±0,49) (p=0,165 за критерієм Манна-Уїтні). Тобто, при прогресуючому перебігу захворювання спостерігається тенденція до більш рівномірної гіпертрофії зі збільшенням ТЗСЛШ при практично ідентичній ТМШП.

Крім цього, у хворих з прогресуючим перебігом ГКМП спостерігалось збільшення лінійних та об'ємних показників ЛШ: КДРлш склав $(4,72 \pm 0,44)$ см, а КСРлш – $(3,19 \pm 0,47)$ см. При стабільному перебігу $(4,49 \pm 0,50)$ см ($p=0,054$ за t-критерієм для незалежних вибірок) і $(2,88 \pm 0,39)$ см ($p=0,011$ за t-критерієм для незалежних вибірок) відповідно. Також при прогресуючому перебігу захворювання початково був збільшений КДО і КСО, складаючи $(104,8 \pm 22,6)$ мл і $(41,9 \pm 14,7)$ мл, в порівнянні з $(93,8 \pm 23,9)$ мл і $(32,7 \pm 10,7)$ мл при стабільному перебігу ГКМП ($p=0,067$ і $0,013$ за t-критерієм для незалежних вибірок відповідно). При цьому, ФВ при прогресуючому перебігу захворювання була менше: $(61,0 \pm 6,3)$ % і $(65,4 \pm 5,5)$ % відповідно ($p=0,007$ за t-критерієм для незалежних вибірок). Зазначалося також збільшення лінійних розмірів передсердь при прогресуючому перебігу захворювання: недостовірне - ЛП $(4,81 \pm 0,62)$ см і $(4,54 \pm 0,66)$ см відповідно ($p=0,101$ за t-критерієм для незалежних вибірок), достовірне - ПП $(4,02 \pm 0,48)$ см і $(3,78 \pm 0,37)$ см відповідно ($p=0,039$ за t-критерієм для незалежних вибірок).

Величина PG_{max} , незважаючи на значні індивідуальні відмінності, про що свідчить значна величина стандартного відхилення, у хворих з прогресуючим перебігом захворювання була більшою, ніж при стабільному перебігу: $(14,6 \pm 16,2)$ мм рт. ст. проти $(31,6 \pm 26,7)$ мм рт. ст. ($p=0,002$ за критерієм Манна-Уїтні), що свідчить про значення цього показника у прогресуванні захворювання.

Таким чином, порівняльний аналіз вихідних показників ЕхоКГ, які характеризують структуру і систолічну функцію міокарда, дозволив встановити, що при прогресуючому перебігу ГКМП відзначається більш часте залучення в процес не тільки МШП, але і задньої стінки ЛШ, а також збільшення порожнин серця, особливо передсердь, і зменшення ФВ в порівнянні з пацієнтами зі стабільним перебігом захворювання.

Також виявлені певні закономірності при аналізі вихідних показників діастолічної функції ЛШ. Найбільш істотно відрізнявся показник IVRT, який

у хворих з прогресуючим перебігом ГКМП при первинному дослідженні складав ($78,7 \pm 30,6$) мс, що достовірно менше, ніж у хворих зі стабільним перебігом основного захворювання – ($103,1 \pm 32,0$) мс ($p=0,004$ за t-критерієм для незалежних вибірок). Відмінності між іншими показниками ДФ ЛШ виявилися недостовірними ($p>0,05$ за t-критерієм для незалежних вибірок або за критерієм Манна-Уїтні).

Для уточнення впливу діастолічної дисфункції на перебіг захворювання додатково були проаналізовані показники ДФ в інтервальному значенні (табл. 4.4).

Таблиця 4.4 – Вихідні показники діастолічної функції ЛШ (в інтервальному вираженні) при різному типі перебігу ГКМП, абс. ч. (%)

Показники ДД	Перебіг ГКМП		p	χ^2
	Стабільний перебіг (n=54)	Прогресуючий перебіг (n=22)		
IVRT:				
– >100 мс	25 (46,3 %)	7 (31,8 %)	0,047	6,13
– 70–100 мс	21 (38,9 %)	6 (27,3 %)		
– <70 мс	8 (14,8 %)	9 (40,9 %)		
E/A:				
- от 0,8 та менше	1 (1,9 %)	2 (9,1 %)	0,043	6,31
- 0,8–2,0	42 (77,8 %)	11 (50,0 %)		
- от 2,0 та більше	11 (20,4 %)	9 (40,9 %)		
DT:				
– >240	11 (20,4 %)	4 (18,2 %)	0,959	0,08
– 160–240	30 (55,6 %)	13 (59,1 %)		
– < 160	13 (24,1 %)	5 (22,7 %)		
Тип ДД:				
– гіпертрофічний	4 (7,4 %)	2 (9,1 %)	0,264	2,67
– псевдонормальний	33 (61,1 %)	9 (40,9 %)		
– рестриктивний	17 (31,5 %)	11 (50,0 %)		

Встановлено, що при прогресуючому перебігу ГКМП переважали хворі зі значеннями IVRT менше 100 мс – 40,9 %, при стабільному перебігу таких хворих було 14,8 % ($\chi^2=6,13$; $p=0,047$). Також при прогресуючому перебігу відзначається переважання хворих з показником E/A від 2,0 і більше – 20,4 % і 40,9 % відповідно ($\chi^2=6,31$; $p=0,043$). Інтервальні значення DT практично не

розрізнялися ($\chi^2=0,08$; $p=0,959$).

В цілому необхідно відзначити, що при прогресуючому перебігу ГКМП при первинному обстеженні частіше виявляються ознаки діастолічної дисфункції ЛШ і частіше виявляється її найбільш тяжкий тип – рестриктивний, який діагностовано у 50 % хворих. У хворих зі стабільним перебігом даний тип діастолічної дисфункції виявлявся у 31,5 % випадків (відмінності статистично недостовірні ($\chi^2=2,67$; $p=0,264$).

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 (табл. 4.5) істотних відмінностей між хворими з різним типом перебігу ГКМП не спостерігалось.

Таблиця 4.5 – Показники стандартної ЕКГ при різному перебігу ГКМП, абс.ч. (%)

Показники ЕКГ при первинному обстеженні	Перебіг ГКМП		p
	Стабільний перебіг (n=54)	Прогресуючий перебіг (n=22)	
Гіпертрофія ЛШ	33 (61,1 %)	21 (95,5 %)	0,002
Патологічний зубець Q	14 (25,9 %)	6 (27,3 %)	1,000
Негативний зубець T	28 (51,9 %)	12 (54,5 %)	1,000
Депресія сегмента ST	20 (37,0 %)	11 (50,0 %)	0,316
АВ-блокада	2 (3,7 %)	1 (4,5 %)	1,000
Блокада гілок пучка Гіса	9 (16,7 %)	8 (36,4 %)	0,075
Екстрасистолія	2 (3,7 %)	2 (9,1 %)	0,575
Фібриляція передсердь	4 (7,4 %)	4 (18,2 %)	0,219
Примітка 1. p – за точним критерієм Фішера.			

Статистично значущі відмінності виявлені тільки в частоті ознак гіпертрофії на стандартній ЕКГ: у хворих з прогресуючим перебігом вони виявлені у 21 (95,5 %), при стабільному перебігу – у 33 (61,1 %) ($p=0,002$ за точним критерієм Фішера).

Серед вихідних показників добового моніторування ЕКГ за Холтером достовірні відмінності встановлені тільки щодо частоти виявлення подовження інтервалу QT: при прогресуючому перебігу ГКМП дана ознака виявлявся на 29,6 % частіше, ніж при стабільному перебігу ($p=0,017$ за точним критерієм Фішера) (табл. 4.6).

Таблиця 4.6 – Показники добового моніторування ЕКГ при різному перебігу ГКМП, абс.ч. (%)

Показники добового моніторування ЕКГ при первинному обстеженні	Перебіг ГКМП		p
	Стабільний перебіг (n=54)	Прогресуючий перебіг (n=22)	
Середня ЧСС	68,5±15,8	73,4±13,0	0,174 ¹
Максимальна ЧСС	122,1±26,8	122,5±20,0	0,945 ¹
Мінімальна ЧСС	48,2±10,7	52,2±11,1	0,151 ¹
Максимальний QT	441,4±40,2	436,1±43,8	0,711 ¹
Мінімальний QT	285,6±35,5	313,5±110,4	0,651 ¹
Максимальний QTс	505,8±33,6	486,2±74,7	0,353 ¹
Мінімальний QTс	323,0±41,6	355,5±49,7	0,081 ¹
Наявність шлуночкових ЕС	42 (77,8 %)	19 (86,4 %)	0,532 ²
Депресія сегмента ST:			
– стійка	20 (37,7 %)	9 (42,9 %)	0,720 ²
– нестійка	10 (18,9 %)	5 (23,8 %)	
Наявність суправентрикулярних ЕС	41 (75,9 %)	20 (90,9 %)	0,137 ²
Подовження інтервалу QT	14 (25,9 %)	12 (54,5 %)	0,017 ²
Примітка 1. p ¹ – за t-критерієм для незалежних вибірок. Примітка 2. P ² – за точним критерієм Фішера.			

Необхідно відзначити, що протягом аналізованого періоду хворі продовжували медикаментозну терапію, призначену при первинній госпіталізації відповідно до чинних клінічних рекомендацій за відповідними показниками. Через те, що в даний час не запропоновано етіологічної фармакотерапії ГКМП з доведеною ефективністю, хворим призначалася комплексна терапія, спрямована на профілактику і лікування серцевої недостатності, ішемічних ушкоджень міокарда та порушень ритму. Їх комбінація в індивідуальних випадках була різною, але в цілому хворі отримували:

- блокатори рецепторів ангіотензину-II – 53 (69,7 %);
- β -блокатори – 57 (75,0 %);
- антагоністи кальцію – 22 (28,9 %);
- діуретики – 27 (35,5 %);
- антикоагулянти – 32 (42,1 %)
- статини при гіперліпідемії – 46 (60,5 %).

У зв'язку з індивідуальними відмінностями комплексу призначеної фармакотерапії вивчення впливу лікування на особливості перебігу ГКМП було виконано за ознакою «прихильності хворого до лікування». З цією метою були виділені підгрупи хворих (табл. 4.7):

- лікувалися регулярно відповідно до рекомендацій лікаря;
- лікувалися нерегулярно, не в повному обсязі або невідповідно до рекомендацій.

Таблиця 4.7 – Перебіг захворювання в залежності від прихильності хворих до лікування, абс. ч. (%)

Прихильність до лікування	Перебіг ГКМП		p
	Стабільний перебіг (n=54)	Прогресуючий перебіг (n=22)	
Лікувались регулярно, згідно з рекомендаціями лікаря	43 (79,6 %)	11 (50,0 %)	0,019
Лікувались нерегулярно	11 (20,4 %)	11 (50,0 %)	
Примітка 1. p – за точним критерієм Фішера.			

Цю закономірність можна пояснити впливом вищевказаних груп препаратів на окремі механізми патогенезу ГКМП, незважаючи на відсутність у них специфічних ефектів.

З урахуванням результатів порівняльного аналізу вихідних даних у хворих на ГКМП з різним типом перебігу захворювання для створення прогностичної моделі прогресування ГКМП був використаний метод бінарної логістичної регресії з використанням методу примусового включення. У модель були включені ознаки, за якими підгрупи залежно від перебігу захворювання достовірно розрізнялися: тяжкість СН, рівень Гал-3, величина ФВ, величина P_{Gmax}, величина IVRT).

У підсумкову таблицю увійшли: тяжкість СН за NYHA (I–IVФК); рівень Гал-3 (в нг/мл); ФВ (в %); P_{Gmax} (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. 4.8.

Таблиця 4.8 – Показники регресійного рівняння для прогнозування перебігу ГКМП

Показник	Коефіцієнт регресії	Показник Вальда	Рівень значущості
x_1 – СН за NYHA (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 – P _{Gmax} (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:

$$P = \frac{1}{1 + e^{-z}}, \quad (4.1)$$

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. 4.9.

Таблиця 4.9 – 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 %

Як видно, відсоток вірно передбачених результатів досягає $90,8\%$, з більшою ймовірністю передбачення стабільного перебігу захворювання ($94,4\%$).

При аналізі коефіцієнтів регресії привертає увагу те, що коефіцієнти тяжкості СН, величини ФВ і величини IVRT мають негативне значення, тобто, їх менша величина збільшує ймовірність прогресування ГКМП. Така залежність від тяжкості СН свідчить про те, що при легкій СН з високим рівнем Гал-3 ризик прогресування збільшується в більшому ступені, ніж при більш важкій СН у хворих з аналогічним рівнем Гал-3.

Для зручності розрахунку регресійного рівняння в програмі Microsoft Excel створений робочий лист для швидкого введення та автоматичного розрахунку ймовірності прогресування ГКМП (рис. 4.1).

	A	B	C	D	E	F	H
1							
2	Const	HF	Gal-3	EF	Pgmax	IVRT	
3	22,259	1	12	61	12	54	
4					Вірогідність	прогресування	
5					70,68	%	
6							
7							
8							
9							

Рисунок 4.1 – Скріншот розрахунку ймовірності прогресування ГКМП

Для обчислення ймовірності прогресування ГКМП необхідно ввести персональні дані пацієнта до відповідного поля робочого листа програми Microsoft Excel, виділені жовтим кольором, і в полі, виділеному червоним кольором, відображається величина, що обчислюється. Для віднесення хворого до групи з високим ризиком прогресування досить перевищення обчисленої величини порога 0,5 – 50 %.

Додатково специфічність і чутливість прогнозу перебігу ГКМП перевірено за допомогою побудови ROC-кривої віднесення до групи (рис. 4.2).

Площа під ROC-кривою – 0,881 (стандартна помилка моделі – 0,052; асимптоматична значущість при нульовій гіпотезі (площа = 0,5) – $< 0,001$; асимптоматичний 95 % ДІ 0,780 – 0,983), що говорить про досить високу специфічність і чутливість запропонованої моделі прогнозування перебігу ГКМП. Cut-point (пори́г відсі́чення) цієї моделі складає 0,5 (високий ризик прогресуючого перебігу при значенні більше 0,5).

Ці дані свідчать про можливість клінічного використання запропонованої моделі прогнозу перебігу захворювання у хворих на ГКМП з

використанням загальноклінічних даних, концентрації Гал-3 і показників ЕхоКГ.

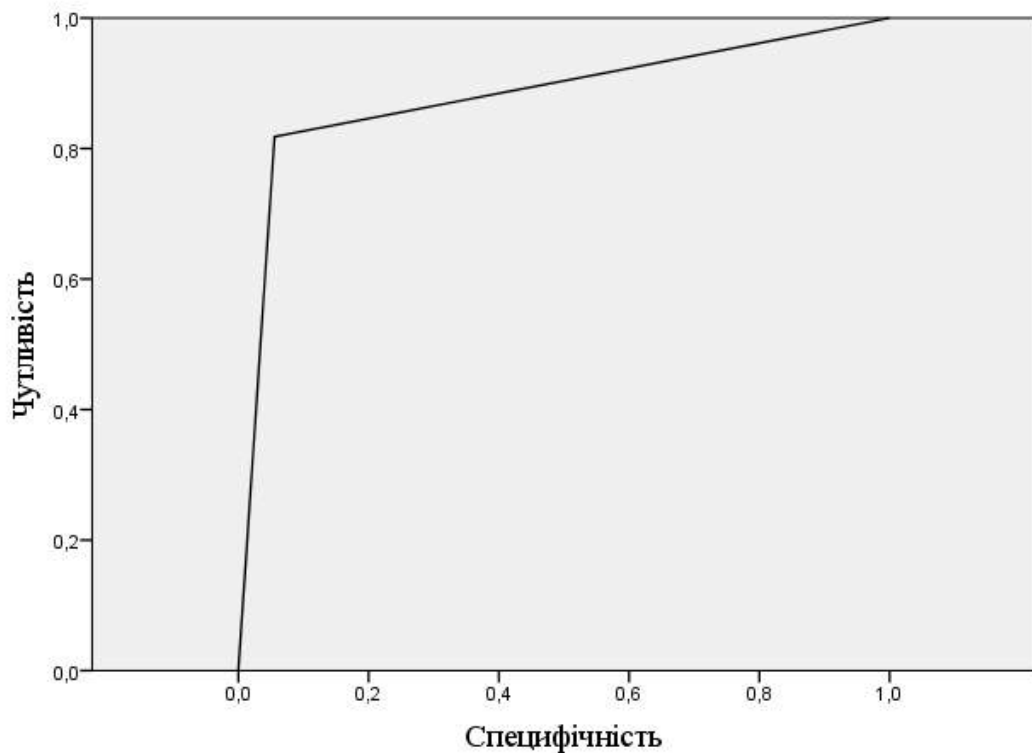


Рисунок 4.2 – ROC-крива ймовірності прогресування ГКМП

Необхідно відзначити, що дана модель має певні обмеження, пов'язані, перш за все, з тривалістю спостереження і відносно невеликим числом хворих, включених в аналіз. Розширення вибірки хворих з доступним для аналізу анамнезом і необхідними клінічними та інструментальними даними, а також з необхідною тривалістю їх спостереження дозволить збільшити прогностичну цінність і практичну значущість даної моделі.

Ефективність використання запропонованої схеми прогнозування демонструється клінічними спостереженнями.

Перше клінічне спостереження. Хворий Х., 53 років, поступив зі скаргами на біль за грудиною, запаморочення, задишку при незначному навантаженні, іноді у спокої. Біль у ділянці серця турбує з 2000 року, тоді ж відзначено значне підвищення АТ. У 2008 році діагностовано ГКМП. Хворий

неодноразово проходив стаціонарне лікування в Інституті терапії АМН України, Харківській МКЛ № 8. Весь період спостереження з 2012 р. регулярно лікувався із застосуванням бета-блокаторів, сартанів, статинів і антитромбоцитарних препаратів.

У зв'язку зі значною обструкцією ВХ ЛШ у 2010 та 2013 роках в Інституті серцево-судинної хірургії НАМН України виконані алкогольні абляції септальних гілок лівої коронарної артерії. Слід зазначити, що у найближчий період після другої абляції було істотне зниження градієнта тиску на виносному тракті з 95 мм рт.ст. до втручання до 31 мм рт.ст. через 10 днів після операції, що супроводжувалося позитивною динамікою клінічних проявів.

Однак стан погіршився протягом 1,5–2 міс. після останньої абляції, що супроводжувалося почастишенням болю за грудиною, задишки, різко знизилася толерантність до фізичного навантаження. При проведенні контрольного ультразвукового дослідження виявлена виражена обструкція з градієнтом тиску у ВТ ЛШ 90 мм рт.ст. Від проведення міоектомії пацієнт відмовився, показань до реконструктивних операцій на мітральному клапані і папілярних м'язах внаслідок відсутності значущої мітральної недостатності не було.

У зв'язку з неефективністю терапії, наростанням обструкції, що супроводжувалася погіршенням стенокардії, появою пресинкопальних станів пацієнтові запропоновано оперативне лікування методом радіочастотної абляції. При надходженні в ДУ «Інститут загальної та невідкладної хірургії ім. В.Т. Зайцева» АМН України хворий скаржився на виражену задишку при мінімальному навантаженні, появу ангінозних приступів до 5–7 разів на добу при незначному навантаженні, іноді в спокої, напади різкої слабкості, запаморочення, пресинкопальні епізоди.

При об'єктивному обстеженні загальний стан середнього ступеня тяжкості. Свідомість ясна. Положення активне. Частота дихальних рухів – 18 за хвилину. Аускультативно дихання везикулярне, тони серця приглушені,

ритмічні, акцент 2-го тону на аорті, грубий систолічний шум, ЧСС – 64 уд./хв., АТ – 130/80 мм рт.ст. У лабораторних дослідженнях значущих відхилень не виявлено. На ЕКГ у спокої на тлі синусового ритму реєструється гіпертрофія і перевантаження міокарда ЛШ.

При ЕхоКГ відзначена обструкція ВТЛШ з PG_{max} у стані спокою близько 90 мм рт.ст. і PG_{max} після провокації фізичного навантаження (5 присідань) вище 150 мм рт.ст. Також реєструвався систолічний зсув передньої стулки мітрального клапана в бік випинання, що призводило до додаткової обструкції в ділянці ВТЛШ. При цьому не реєструвалася значна мітральна регургітація (рис. 4.3).

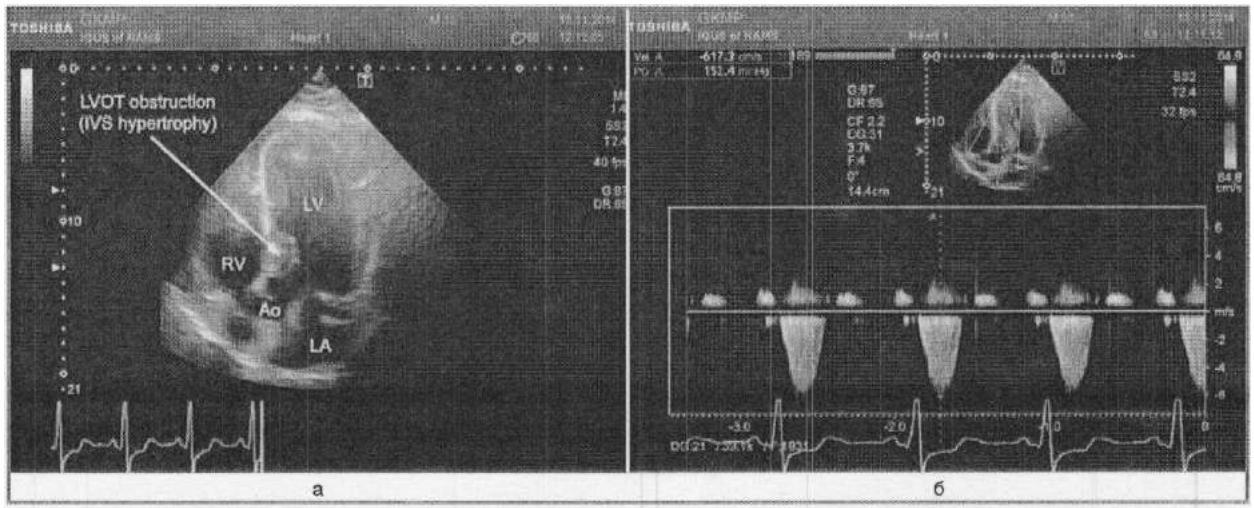


Рисунок 4.3 – Результати ехокардіографії хворого Х., 53 р.

Пацієнту були виконані пункції vv. femoralis dextra et sinistra, v.subclavia dextra, а. femoralis dextra. Через підключичний доступ діагностичний катетер проведений в коронарний синус, використаний в якості референта для кардіонавігаційної системи. Через лівий стегновий доступ датчик внутрішньосерцевого УЗД проведено в праве передсердя (ПП). Правим стегновим доступом за допомогою абляційного катетера виконано електрофізіологічне картування порожнин ПШ і ЛШ з позначенням провідної системи серця. Під контролем внутрішньосерцевого і

черезстравохідного УЗД виконані радіочастотна абляція в ділянці МШП з боку як ПШ, так і ЛШ, включаючи біполярну абляцію між абляційними електродами в обох вихідних трактах.

В ході процедури відзначено зниження PG_{max} з 85-90 до 45 мм рт.ст. Хворий активізований в першу добу, при динамічному спостереженні хворий компенсований, при ЕхоКГ зберігається обструкція ВТЛШ з піковим градієнтом в спокої до 50 мм рт.ст. Для подовження лікування хворий переведений в кардіологічний стаціонар з рекомендаціями продовжити прийом бета-блокаторів.

Хворий обстежений через рік в ХМКЛ № 8. Стан оцінює як задовільний, повернувся на роботу. Зберігаються скарги на задишку при помірному фізичному навантаженні, ангінозний біль турбує значно рідше, при навантаженні (1-2 рази на тиждень), зник у спокої, синкопальних і пресинкопальних епізодів не було.

Однак у віддаленому періоді при ультразвуковому дослідженні відзначається деяке наростання PG_{max} в порівнянні з післяопераційним періодом (70 мм рт.ст. в порівнянні з 50 мм рт.ст. напередодні операції), але це нижче, ніж перед втручанням (90 мм рт.ст.). Позитивним моментом є і деяке поліпшення діастолічної функції в післяопераційному періоді з переходом рестриктивного типу порушення діастолі в псевдонормальну, а також відсутність ознак прогресування гіпертрофії перетинки (2,3 см до операції і при контрольному обстеженні) на тлі незначного зменшення розмірів ЛП (4,5 см до і 4,4 см при контрольному обстеженні).

Концентрація Гал-3 при обстеженні безпосередньо перед радіочастотною абляцією складала 31,49 нг/мл, через рік після втручання – 22,29 нг/мл. Розрахований ризик прогресування захворювання складав 99 %, що й було підтверджено необхідністю корекції обструкції ВТ ЛШ. Після радіочастотної абляції зниження концентрації Гал-3 майже на 30 % супроводжувалося зниженням PG_{max} , відсутністю прогресування гіпертрофії міжшлуночкової перетинки, поліпшенням діастолічної функції ЛШ, деяким

зниженням розмірів ЛП.

Друге клінічне спостереження. Хвора Д., 22 років. Ріст – 168 см, маса тіла – 87 кг. Вперше звернулася за допомогою до фахівців кафедри кардіології в 2011 році зі скаргами на відчуття серцебиття, давлячий та колючий біль в ділянці серця незалежно від навантажень, зрідка перебої в роботі серця, невелику задишку при швидкій ходьбі.

Анамнез хвороби. Вважає себе хворою з 2008 року, коли з'явилися скарги на напади сильного серцебиття, що виникають під час навантаження та супроводжуються загальною слабкістю. При обстеженні в НДІ терапії за результатами ультразвукового дослідження серця була виявлена ГКМП, обструктивна форма (PGmax – 17 мм рт.ст.), рекомендовано обмеження фізичних навантажень і прийом бісопрололу 2,5 мг. Стан був стабільним. У квітні 2011 р. проходила обстеження в Інституті серцево-судинної хірургії ім. М.Амосова, де діагноз ГКМП з обструкцією ВТ ЛШ (19 мм рт.ст.) було підтверджено, рекомендовано амбулаторне лікування (діован 40 мг 2 рази на день) і спостереження.

Анамнез життя без особливостей, сімейний анамнез не обтяжений.

При об'єктивному обстеженні загальний стан задовільний, свідомість ясна, положення активне. Шкірні покриви чисті, звичайного забарвлення. Підвищеного харчування. Периферійні лімфовузли не пальпуються. Над легеньми перкуторно ясний легеневий звук. Аускультативно дихання везикулярне, хрипів немає. Межі серця розширені вліво на 1 см. Діяльність серця ритмічна, тони серця приглушені, систолічний шум по лівому краю грудини. АТ на лівій руці 100/60 мм рт.ст., на правій руці – 100/60 мм рт.ст. ЧСС 80 уд/в. Язик чистий, вологий. Помірні набряки гомілок і стоп.

Результати холтерівського моніторингу ЕКГ 21.10.11р.: середня ЧСС – 59 уд/хв, мінімальна – 41 уд/хв, максимальна – 146 уд/хв (при фізичному навантаженні). Суправентрикулярних порушень ритму не спостерігалось, виявлена 1 шлуночкова екстрасистола. Епізодів шлуночкової тахікардії, порушення провідності, ішемії і пауз не виявлено.

Результати ЕхоКГ: ліве передсердя – 4,1 см, КДРлш – 3,3 см, КСРлш – 1,5 см, товщина задньої стінки ЛШ – 1,0 см, товщина МШП – 3,2 см, ФВ – 88 %, ММЛШ – 267 г. Висновок: асиметрична гіпертрофія перетинкових сегментів лівого шлуночка з обструкцією вихідного тракту (в систолу PG_{max} 36 мм рт.ст.). Результати дослідження трансмітрального кровотоку: V_e – 1,18 м/с, V_a – 0,51 м/с, DT – 95 мс, $IVRT$ – 94 мс.

Діагноз: ГКМП, обструктивна форма. Помірна недостатність мітрального клапана. Гідроперикард. Суправентрикулярна екстрасистолічна аритмія (поодинокі). СН ІА із збереженою систолічною функцією ЛШ (псевдонормальний тип порушення діастолі). ФК ІІ.

З огляду на брадикардію за даними ЕКГ і ХМ ЕКГ, бета-блокатори не призначалися. Хворій був призначений діовап 40 мг 2 рази на день, невелика доза препарату обумовлена схильністю хворої до гіпотонії. На даній терапії самопочуття залишалось стабільним.

У жовтні 2012 року хвора завагітніла. При фізикальному обстеженні суттєвої динаміки не виявлено. За даними повторної ЕхоКГ, проведеної тим же фахівцем і на тому ж апараті, відзначалося деяке прогресування захворювання з подальшим збільшенням лівого передсердя (4,2 см), збільшенням маси міокарда лівого шлуночка (276 г), посиленням обструкції (PG_{max} 36 мм рт.ст.). Збільшилося і порушення діастолічної функції лівого шлуночка – діагностований рестриктивний тип.

З урахуванням хронічного прогресуючого перебігу захворювання та неможливості більш безпечного ведення повторної вагітності в майбутньому, було прийнято рішення зберегти вагітність з динамічним спостереженням і корекцією терапії. Весь період вагітності хвора щомісяця приходила на консультації до кардіолога, здійснювався моніторинг ЕКГ, порушень ритму і провідності, PG_{max} за даними трансторакального ультразвукового дослідження.

Хвора обстежена в лютому 2013 р, дані фізикального обстеження й ЕКГ без суттєвої динаміки, при холтеровському моніторингу ЕКГ виявлена

1 шлуночкова і 3 суправентрикулярні екстрасистоли, епізодів ішемії немає. Негативної динаміки при ультразвуковому дослідженні серця не виявлено.

При обстеженні в травні 2013 р. відзначалося невелике збільшення задишки і поява набряків гомілок і стоп. На ЕхоКГ відзначалося збільшення лівого передсердя до 4,8 см, підвищення PG_{\max} до 58,1 мм рт.ст., ММЛШ – до 296 г. Результати дослідження трансмітрального кровотоку: V_e – 1,38 м / с, V_a – 0,86 м / с, DT – 133 мс, IVRT – 44 мс.

Рекомендовано розродження шляхом кесаревого розтину без застосування епідуральної анестезії. У терміні 37 тижнів хворій було виконано кесарів розтин. Під час операції, яка проходила під загальною анестезією, при розвитку тахікардії (ЧСС 115-120 уд/хв) спостерігалось зниження артеріального тиску до 85/60 мм рт.ст. і SO_2 – до 85 %, що зумовило необхідність внутрішньовенного введення метопрололу в дозі 2,5 мг двічі. В результаті зменшення ЧСС до 85 уд/хв відзначалося підвищення артеріального тиску до 130/85 мм рт.ст. та нормалізація сатурації крові киснем. Подальший період оперативного втручання був стабільним. Народилася доношена дитина масою 2500 г. Післяопераційний період у матері і дитини без ускладнень.

Хвора обстежена через 4 місяці після пологів. За даними холтерівського моніторингу ЕКГ, середня ЧСС склала 73 уд./хв., мінімальна – 43 уд./хв., максимальна – 144 уд./хв. Зафіксовано 3 шлуночкові і 47 суправентрикулярних екстрасистол. На ЕхоКГ виявлено деяке зменшення, в порівнянні з кінцем вагітності, розміру ЛП (4,6 см), зростання КДРлш до 3,4 см і КСРлш до 2,0 см, ТЗСЛШ не змінилася (1,0 см), ТМШП зменшилася до 3,3 см, ФВ знизилася до 73 %. ММЛШ знизилася до 282 г, залишаючись вище рівня при першому відвідуванні. PG_{\max} знизився до 42,0 мм рт.ст. Результати дослідження трансмітрального кровотоку: V_e – 1,24 м/с, V_a – 0,66 м/с, DT – 186 мс, IVRT – 106 мс.

Концентрація Гал-3 при первинному обстеженні – 8,60 нг/мл, через рік – 9,54 нг/мл. Ризик прогресування ГКМП складав менше 1%, але

спостерігалось погіршення перебігу захворювання, що пояснюється вагітністю.

Таким чином, повторне вивчення даних загальноклінічних інструментальних досліджень, а також рівня Гал-3 у сироватці крові хворих на ГКМП через 12 ± 3 міс. після первинного огляду дозволило виявити різноспрямовану зміну досліджуваних показників. На підставі отриманих даних були виділені дві групи хворих: зі стабільним і прогресуючим перебігом захворювання, причому прогресуючий перебіг ГКМП частіше спостерігався при її обструктивному варіанті, при наявності супутньої ІХС, АГ, постійної форми ФП і важких форм СН.

За даними інструментальних досліджень, найбільш інформативними були показники ЕхоКГ, які дозволили встановити, що при прогресуючому перебігу ГКМП відзначається збільшення товщини задньої стінки ЛШ, збільшення КДР і КСР ЛШ, розмірів ПП і ЛП, а також зменшення ФВ в порівнянні з пацієнтами зі стабільним перебігом захворювання. Вивчення показників діастолічної функції ЛШ дозволило виявити схильність до розвитку діастолічної дисфункції.

Найбільш значущу кореляцію з прогресуючим перебігом ГКМП мало вихідне збільшення рівня Гал-3, що свідчить про прогностичне значення даного показника у хворих на ГКМП. У підсумкову регресійну модель прогнозу перебігу ГКМП увійшла тяжкість СН, рівень Гал-3 і показники ЕхоКГ, що характеризують систолічну і діастолічну функції ЛШ. При цьому коефіцієнт регресії Гал-3 має найбільш високу статистичну значущість. Ефективність запропонованої моделі прогнозу перебігу ГКМП склала 90,8 %, що свідчить про можливість її практичного застосування.

Матеріали даного розділу опубліковані в наукових працях здобувача [27, 73, 75, 85].

РОЗДІЛ 5

АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

Гіпертрофічна кардіоміопатія (ГКМП), що характеризується потовщенням стінки лівого шлуночка при відсутності гемодинамічного перевантаження (артеріальної гіпертензії, клапанної патології), є найбільш поширеним генетичним захворюванням серця [98, 99]. Перші описи цієї патології були опубліковані більше 100 років тому, однак лише в останні десятиліття були розкриті етіопатогенетичні механізми виникнення і розвитку ГКМП, що пов'язано із впровадженням в клінічну практику молекулярно-генетичних, візуалізаційних і моніторингових методів дослідження морфології і функціональної діяльності серця.

Незважаючи на велику кількість публікацій, присвячених різним аспектам етіопатогенезу, діагностики та лікування ГКМП, підсумованих в клінічних рекомендаціях Європейського кардіологічного товариства [58, 99], вважати проблему ГКМП вирішеною не можна. Залишаються актуальними питання ранньої діагностики і диференціальної діагностики ГКМП, а також визначення оптимальної тактики лікування, яке на цей час має не етіологічну, а переважно патогенетичну спрямованість.

Відомо, що в основі патогенезу захворювання лежить аномальне збільшення кардіоміоцитів та інтерстиціальний фіброз, які призводять до розвитку систолічної і діастолічної дисфункції міокарда, порушенню його електрофізіологічних властивостей [37, 51, 137, 159]. При цьому саме інтерстиціальному фіброзу відводять основну роль у виникненні і розвитку діастолічної дисфункції, яка, у свою чергу, є однією з основних причин СН, ішемічних ушкоджень міокарда, а також порушень ритму і провідності [110, 150, 156]. У зв'язку з цим можна стверджувати, що раннє виявлення міокардіального фіброзу і його динамічна оцінка в процесі захворювання актуальні як з наукової, так і з практичної точки зору.

Практично єдиним методом прижиттєвого виявлення й оцінки ступеня вираженості міокардіального фіброзу є МРТ серця з посиленням гадолінієм, але більш привабливі біохімічні методи – визначення концентрації біомаркерів. В їх числі найбільш перспективний представник сімейства галектинів – Гал-3, який бере участь у численних фізіологічних процесах на молекулярному рівні. Підвищення концентрації Гал-3 у сироватці крові і в тканинах відзначено при різноманітній, в тому числі і кардіальній, патології, що супроводжується розвитком фіброзу [5, 17, 118, 123, 138, 147, 158]. Отримані дані говорять про можливу участь Гал-3 у розвитку інтерстиціального фіброзу при ГКМП, а також про можливу значущість вивчення рівня цієї сполуки для ранньої діагностики і прогнозу перебігу ГКМП.

У зв'язку з вищевикладеним, до перспективних терапевтичних стратегій при ГКМП в даний час відносять і вплив на метаболізм сполучної тканини, порушення якого лежать в основі фіброзу. Розробка методів виявлення порушень метаболізму сполучної тканини у хворих на ГКМП дуже важлива, однак проблема прижиттєвої діагностики інтерстиціального фіброзу, оцінка його динаміки під впливом лікування далекі від вирішення. Привабливими в цьому аспекті є біохімічні методи з кількісним визначенням маркерів фіброзу, найбільш відомий з яких Гал-3.

У зв'язку з цим, метою роботи була оптимізація діагностики та прогнозування перебігу ГКМП на підставі вивчення зв'язку концентрації Гал-3 у сироватці крові з особливістю перебігу захворювання за даними загальноклінічних та інструментальних досліджень (електрокардіографії та ультразвукового дослідження серця).

Для досягнення поставленої мети на базі кардіологічного відділення Харківської міської клінічної лікарні №8 було обстежено 90 пацієнтів з підтвердженим клініко-анамнестичними та інструментальними даними ГКМП, які знаходилися під амбулаторним спостереженням та/або на стаціонарному лікуванні в 2013–2015 рр.

Вік хворих становив в середньому $(50,2 \pm 16,2)$ років, серед них 43 (47,8 %) жінки і 47 (52,2 %) чоловіків. Серед чоловіків з ГКМП переважали пацієнти у віці від 25 до 59 років (78,7 %) (середній вік $(47,9 \pm 14,1)$ років), серед жінок – у віці від 50 і більше років (56,3 %) (середній вік $(52,8 \pm 18,0)$ років).

Тривалість захворювання склала в середньому $(6,1 \pm 4,0)$ років (від 1 до 15 років). Тривалий анамнез серцево-судинної патології відзначений у 70,0 % пацієнтів. Сімейний анамнез ГКМП виявлено у 14,4 % хворих, в тому числі – верифікований діагноз кардіоміопатії за лінією батька або найближчого родича (брат, сестра) – у 4,4 %, раптова кардіальна смерть батька, матері або близького родича – у 10,0 %. Крім цього, у близьких родичів пацієнтів була діагностована артеріальна гіпертензія у 22,2 % випадків; 5,6 % – перенесли інфаркт міокарда; порушення ритму серця були діагностовані у родичів в 1 випадку.

Алкогольну абляцію перенесли 7,8 % хворих, септальну міомектомію 1,1 %, у 2,2 % пацієнтів виконана імплантація штучного водія ритму; один хворий переніс аорто-коронарне шунтування, 3,3 % хворих - стентування коронарних артерій. Одна пацієнтка перенесла трансплантацію нирки.

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

З ускладнень найбільш часто спостерігалися ХСН II ФК за NYHA (50 %), шлуночкові аритмії (45,6 %), фібриляція передсердь (20,2 %) і недостатність мітрального клапана (25,6 %). Крім цього, у 53,3 % хворих виявлено супутню АГ (I ступеня – 1,1 %; II ступеня – 40,0 %; III ступеня – 12,2 %); у 32,2 % - супутню ІХС (I ФК – 3,3 %; II ФК – 8,9 %; III ФК – 17,8 %, IV ФК – 1,1 % випадків). Раніше перенесли інфаркт міокарда 11,1 % хворих. ІХС в поєднанні з АГ діагностована у 25,6 % хворих, цукровий діабет другого типу - у 6,7 %; патологія щитоподібної залози (автоімунний тиреоїдит, тиреотоксичний зоб) – у 14,4 %; ожиріння – у 36,7 %; дисліпідемія

– у 61,1 %.

Найбільш частою скаргою хворих була загальна слабкість – 87,8 % випадків; задишка турбувала 85,6 % хворих. Загальна слабкість у 46,7 % хворих поєднувалася зі швидкою стомлюваністю. Досить часто хворі пред'являли скарги на біль за грудиною, в ділянці серця, в тому числі при незначному навантаженні – 26,7 % хворих, великому навантаженні – 33,3 %, у спокої – 11,1 %. Слід зазначити, що наявність болю в ділянці серця не завжди була пов'язана із супутньої ІХС, що свідчить про самостійне значення ішемії міокарда при ГКМП. Скарги на серцебиття пред'являли 68,9 % хворих, в тому числі часті епізоди серцебиття спостерігалися у 67,7 % пацієнтів; перебої в роботі серця – у 72,2 %. Ці скарги були пов'язані з наявністю фібриляції передсердь, але не з шлуночковими аритміями.

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

В цілому аналіз загальноклінічних даних свідчить про відсутність специфічності клінічних проявів ГКМП. У клінічній картині 78,8 % хворих виявлялися ознаки порушень ритму; у 71,1 % хворих – ознаки ішемічних уражень; у 94,4 % – ознаки серцевої недостатності різного ступеня.

В якості групи порівняння обстежено 20 хворих на есенціальну артеріальну гіпертонію (АГ) з гіпертрофією серця, середній вік яких складав (58,1±12,1) років. Супутня патологія у хворих контрольної групи виявлена у 90 % випадків: ІХС – у 20 % хворих; цукровий діабет – у 15 %; ожиріння – у 25 % хворих. У 80 % хворих виявлено ХСН.

Всім хворим виконано комплексне обстеження, що включало аналіз анамнестичних даних і сімейного анамнезу. Інструментальні методи дослідження включали навантажувальний тест з 6-хвилинною ходьбою, ЕКГ, добове моніторування ЕКГ за Холтером, ехокардіографію.

Додатково у всіх пацієнтів в Центральній науково-дослідній

лабораторії ХМАПО визначали вміст Гал-3 у сироватці крові за допомогою імуноферментного методу лабораторним набором фірми eBioscience для кількісного визначення (Human Galectin-3 Platinum Elisa BMS279).

Дослідження виконувалися при первинному обстеженні після включення в дослідження і повторно через (12±3) міс. (амбулаторно або при повторній госпіталізації).

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

Отримані при клініко-анамнестичних, інструментальному та лабораторному дослідженнях дані вносилися в спеціально розроблену форму і оброблялися за допомогою пакета статистичних програм SPSS 19,0 з урахуванням рекомендацій до медико-біологічних досліджень [11, 24].

Перш за все, був вивчений плазмовий рівень Гал-3 у хворих на ГКМП в залежності від наявності супутньої патології, клінічних особливостей та тяжкості перебігу захворювання.

В цілому концентрація Гал-3 характеризувалася значною варіабельністю з розмахом значень від 4,96 нг/мл до 57,82 нг/мл у хворих на ГКМП і від 2,63 нг/мл до 19,66 нг/мл у хворих на артеріальну гіпертензію. При цьому середнє значення рівня Гал-3 у хворих на ГКМП було більше, ніж у хворих на АГ – (19,80±12,64) нг/мл і (8,72±4,61) нг/мл відповідно (p<0,001).

Слід зазначити, що за даними R.H. Christenson та співавт. (2010), у здорових волонтерів 95 % Ді рівня Гал-3 складав 3,8–21,0 нг/мл. Він виявлявся у всіх волонтерів і мав нормальний розподіл. У той же час в клінічних зразках рівень Гал-3 варіюював в широких межах – від 1,4 нг/мл до 94,8 нг/мл [145]. За нашими даними, також спостерігалася значна варіабельність, але був ненормальний розподіл цього показника, що,

ймовірно, пов'язано з особливостями дослідженої когорти: всі обстежені мали клінічно значущу патологію, нерідко з наявністю кількох супутніх захворювань. Аналізовані нами групи хворих розрізнялися за рядом факторів, які потенційно можуть впливати на рівень Гал-3. Для уточнення впливу цих факторів на концентрацію Гал-3 в основній групі хворих був виконаний додатковий статистичний аналіз.

В результаті кореляційного аналізу рівня Гал-3 і віку хворих виявлена достовірна помірної сили кореляція ($r_s = +0,35$; $p = 0,001$), що говорить про зростання концентрації Гал-3 зі збільшенням віку у хворих на ГКМП. При цьому значне зростання концентрації Гал-3 у хворих на ГКМП відзначено у віці від 60 років і старше: до 60 років – $(17,09 \pm 10,52)$ нг/мл, старше 60 років – $(26,84 \pm 15,05)$ 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 ($r_s = +0,04$; $p = 0,689$). Крім цього встановлено, що у жінок рівень Гал-3 був незначно більшим, ніж у чоловіків: $(21,49 \pm 14,66)$ нг/мл і $(18,24 \pm 10,39)$ нг/мл відповідно ($p = 0,431$), що пов'язано зі збільшенням питомої ваги жінок старших вікових груп.

Ці дані узгоджуються з результатами дослідження PREVEND, згідно з якими рівень Гал-3 у загальній популяції також збільшувався з віком і був дещо вищим у жінок [169], а також дослідження DEAL-HF, згідно з яким концентрація Гал-3 достовірно корелювала з віком ($r = +0,32$; $p = 0,001$).

При аналізі залежності рівня Гал-3 від особливостей основної патології встановлено, 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 з гіпертрофією різного ступеня не виявлені ($p > 0,5$).

Кореляційний аналіз залежності рівня Гал-3 від наявності та тяжкості СН виявив достовірну позитивну сильну кореляцію ($r_s = +0,62$; $p < 0,001$). Аналогічна, але більш сильна кореляція з даним показником виявлена і у

хворих групи порівняння ($r_s = +0,81$; $p < 0,001$). Тобто, спостерігається збільшення рівня Гал-3 зі збільшенням тяжкості СН. При цьому спостерігалось достовірне зростання концентрації Гал-3 при СН III і IV ФК у порівнянні з хворими із СН I та II ФК: $(29,25 \pm 13,77)$ нг/мл і $(37,02 \pm 9,29)$ нг/мл відповідно ($p < 0,001$).

Другим за частотою ускладненням ГКМП були порушення ритму. Виявлено тенденцію до зростання концентрації Гал-3 при наявності ФП, особливо при пароксизмальному типі порушень ($p > 0,05$).

При порівнянні рівня Гал-3 в залежності від наявності супутньої АГ виявлена тенденція до її підвищення, особливо при наявності АГ III ст. – $(27,72 \pm 12,31)$ нг/мл, що було достовірно більше, ніж у хворих з відсутністю або з АГ I та II ст. – $(18,68 \pm 12,34)$ нг/мл і $(18,88 \pm 12,70)$ нг/мл відповідно ($p = 0,014$). Аналогічна закономірність виявлена і у пацієнтів групи порівняння, тобто рівень Гал-3 підвищується при АГ III ст., але мало змінюється при більш легких формах АГ.

Також 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 при її відсутності. ($p = 0,200$). Аналогічна тенденція спостерігалася і в контрольній групі. Більш значне підвищення рівня Гал-3 виявлено у хворих з раніше перенесеним інфарктом міокарда, у яких він складав $(28,69 \pm 11,04)$ 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 щитовидної залози, ожирінні, дисліпідемії та при ЦД.

Таким чином, на рівень Гал-3 впливає вік хворих, наявність ускладнень основного захворювання і супутньої патології: він достовірно зростає зі збільшенням віку хворих, тяжкості СН і при наявності АГ III ст., також він залежав від наявності фібриляції передсердь, перенесеного інфаркту міокарда, наявності патології щитовидної залози. Слід відмітити, що про пряму залежність рівня Гал-3 від тяжкості СН свідчать і результати багатьох інших досліджень, у тому числі Фремінгемського [123], PROVE IT-TIMI 22

[115], DEAL-HF [157] та інших [117, 170, 172]. Повідомлялося і про підвищення його концентрації при гіпертрофії серця на тлі гіпертензії міокардиту, кардіоміопатіях, аортальному стенозі та ін. [17], що узгоджується з отриманими нами даними.

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 і більше нг/мл.

Встановлено, що у хворих з рівнем Гал-3 від 15,45 нг/мл і більше по лінії родичів більш часто в анамнезі зустрічалися інфаркти 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 ($p > 0,5$). Явна або латентна обструкція ВТЛШ спостерігалися у 17,8 % хворих 1а підгрупи і у 26,7 % хворих з рівнем Гал-3 більше 15,45 нг/мл ($p = 0,078$). Групи хворих з симетричною і асиметричною формою захворювання, а також з різним ступенем гіпертрофії практично не відрізнялися.

Частота тяжкої СН (III–IV ФК за NYHA) спостерігалася достовірно частіше у хворих з рівнем Гал-3 від 15,45 нг/мл і більше ($p < 0,001$). Також частіше спостерігалася ІХС, особливо III–IV ФК ($p = 0,011$), постінфарктний кардіосклероз ($p = 0,044$) та АГ III ст. ($p = 0,024$). Дещо частіше спостерігалася ФП (статистично недостовірно – $p > 0,05$).

Таким чином, аналіз інтервальної шкали рівня Гал-3 підтвердив дані кількісного аналізу і дозволив визначити критичний рівень Гал-3, відповідний нижній межі 95 % довірчого інтервалу даного показника у хворих на ГКМП – 15,45 нг/мл. Варто відмітити, що у дослідженні PREVEND встановлено, що в загальній популяції при рівні Гал-3 15,6 нг/мл 10-річна смертність складала 15 %, при середньому рівні 7,7 нг/мл – 5 [169].

При подальшому аналізі встановлено, що рівень Гал-3 достовірно корелював з наявністю і вираженістю болю в ділянці серця ($r_s = +0,29$; $p = 0,021$), задишки ($r_s = +0,29$; $p = 0,005$), перебоїв в роботі серця ($r_s = +0,26$;

$p=0,014$) і загальної слабкості ($r_s= +0,22$; $p=0,040$). При цьому у хворих з рівнем Гал-3 від 15,45 і більше частіше зустрічалися біль в ділянці серця при легкому фізичному навантаженні (17,8 % і 35,6 % відповідно) і в спокої (13,3 % і 8,9 % відповідно) ($\chi^2=8,02$; $p<0,05$), відчуття перебоїв в роботі серця (84,4 % і 60,0 %) ($\chi^2=7,81$; $p<0,05$) і запаморочень (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 ($\chi^2=3,09$; $p=0,079$), патологічні зміни серцевих тонів і наявність систолічних і діастолічних шумів ($p>0,05$ за критерієм χ^2).

При аналізі результатів 6-хвилинного тесту ходьби встановлено, 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 – ($r_p=-0,60$; $P<0,001$), а також достовірною середньої сили негативною кореляцією з рівнем Гал-3 ($r_p = -0,54$; $P<0,001$). 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 вираженістю СН. У свою чергу у дослідженні Rory O'Hanlon і співавт. (2010) визначено залежність прогресування СН з явищами фіброзу [156], що підтверджує гіпотезу про можливий зв'язок Гал-3 та міокардіофіброзу при ГКМП.

При аналізі результатів стандартної ЕКГ та добового моніторингу ЕКГ встановлено, 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 ($p=0,062$ 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 і негативного зубця Т на стандартній ЕКГ істотно не змінювався (при $p>0,500$). Аналогічні закономірності виявлені і при аналізі інтервальних значень рівня Гал-3: у хворих з рівнем Гал-3 від 15,45 нг/мл і більше частіше зустрічалися депресія сегмента ST ($\chi^2=4,63$; $p=0,031$), патологічний зубець Q ($\chi^2=4,49$; $p=0,034$) й ознаки гіпертрофії міокарда ($\chi^2=3,64$; $p=0,057$).

При аналізі результатів добового моніторування ЕКГ за Холтером встановлено, що шлуночкові екстрасистоли виявлялися у 80,0 % хворих на ГКМП, суправентрикулярні – у 81,1 % хворих. У 36,7 % хворих зареєстровані епізоди стійкої депресії сегмента ST ішемічного типу і у 18,9 % хворих - нестійкі епізоди депресії 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 ЧСС ($r_s= +0,27$; $P<0,001$); достовірну позитивну кореляцію середньої сили з числом поодиноких ШЕС ($r_s= +0,25$; $p<0,020$); достовірну позитивну кореляцію середньої сили з наявністю епізодів депресії 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 ($r_s= +0,21$; $p=0,050$). 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 достовірне збільшення частоти випадків подовження інтервалу QT ($p=0,049$) і тенденція до збільшення частоти поодиноких ШЕС з числом подій понад 350. Тобто, зі збільшенням концентрації Гал-3 у хворих на ГКМП збільшується схильність до розвитку порушень ритму, провідності, процесів реполяризації та ішемічних уражень міокарда. А. S. Adabag та співавт (2008) пов'язують збільшення частоти

тахіаритмій при ГКМП з фіброзом міокарда, який виявляли за допомогою МРТ з контрастуванням гадолінієм [150].

При аналізі показників ЕхоКГ встановлено, що в основній групі (у хворих на ГКМП) була достовірно більша середня величина товщини ТМШП, ніж у групі порівняння: $(2,02 \pm 0,54)$ см і $(1,30 \pm 0,30)$ см відповідно ($p < 0,001$). Середня величина ТЗСЛШ між групами не відрізнялась, а КА у хворих на ГКМП був достовірно більше, ніж у хворих на АГ - $(1,68 \pm 0,51)$ і $(1,05 \pm 0,14)$ ($p = 0,001$). При ГКМП переважали асиметричні форми (з різницею аналізованих параметрів 20 % і більше), у хворих на АГ асиметрична форма гіпертрофії була діагностована тільки в двох випадках.

КСР і КДР ЛШ у хворих на ГКМП були менше аналогічних в групі хворих на АГ ($p = 0,007$), ПШ у хворих на ГКМП також були менше, ніж у хворих на АГ ($p = 0,010$), а розміри лівого та правого передсердь, навпаки, мали тенденцію до збільшення порівняно з хворими з АГ ($p = 0,093$ та $0,541$).

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

КДО і КСО у хворих на ГКМП був менше, ніж у хворих на АГ ($p = 0,015$ і $p = 0,001$ відповідно), при цьому величина УО між аналізованими групами достовірних відмінностей не мала ($p = 0,277$), а ФВ була достовірно більше ($p = 0,014$). Достовірно більше у хворих на ГКМП 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 на ГКМП був з тенденцією до збільшення в порівнянні з хворими з АГ ($p=0,072$). Величина DT у хворих на ГКМП, навпаки, мала тенденцію до зниження ($p=0,105$). За іншими показниками суттєвої різниці між групами не виявлено.

В цілому, аналіз показників ДФ, перетворених в інтервальну шкалу відповідно до типу дисфункції, дозволив виявити збільшення частоти рестриктивного типу дисфункції: у хворих на ГКМП рестриктивний тип діастолічної дисфункції спостерігався у 41,1 %, у хворих на АГ – у 20,0 %. Хворих з гіпертрофічним типом дисфункції в основній групі було 7,8 %, хворих на АГ – 30,0 %. Хворі з псевдонормальним типом дисфункції зустрічалися практично з однаковою частотою.

Загалом, дані ЕхоКГ свідчать, що для хворих на ГКМП 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.

При аналізі даних показників в залежності від рівня Гал-3 (більше-менше 15,45 нг/мл) встановлено, що істотних відмінностей середніх значень ТЗСЛШ і ТМШП не виявлено ($p=0,189$ і $p=0,105$ відповідно). КДРлш також значно не відрізнявся ($P=0,401$), а КСРлш був достовірно більше ($p=0,037$). Спостерігалася 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 й ІММ ЛШ істотних відмінностей між підгрупами не мали ($p=0,537$ і $0,807$ відповідно).

Таким чином, при підвищенні рівня Гал-3 спостерігається тенденція незначного зменшення ступеня гіпертрофії зі зниженням коефіцієнта

асиметрії, збільшення об'ємних показників з достовірним зниженням ФВ, що свідчать про розвиток систолічної дисфункції на тлі вірогідного розвитку дилатаційної кардіоміопатії. Збільшення розмірів ЛП узгоджується зі збільшенням частоти фібриляції передсердь зі збільшенням концентрації Гал-3.

При аналізі показників ДФ встановлено, що єдиним показником, який досяг рівня статистичної достовірності, був IVRT, середнє значення якого у хворих з рівнем Гал-3 більше 15,45 нг/мл було достовірно менше, ніж у інших хворих ($p=0,032$). За іншими показниками (IVCT, V_e , V_a і DT) відзначена лише незначна тенденція до зниження ($p>0,05$).

При частотному аналізі показників ДФ, перетворених в інтервальну шкалу, виявлена чітка тенденція до збільшення частоти ознак рестриктивних порушень. У хворих з більш високим рівнем Гал-3 збільшувалася частота випадків вираженого зменшення IVRT (менше 70 мс) ($\chi^2=5,03$; $p=0,081$). За критерієм E/A достовірних відмінностей не виявлено ($\chi^2=4,74$; $p=0,093$), однак значення E/A, що характерні для рестриктивного типу ДД, в групі хворих з рівнем Гал-3 більше 15,45 нг/мл зустрічалися майже на 5 % більше. За показником DT статистично достовірних відмінностей не виявлено ($\chi^2=2,02$; $p=0,364$). В цілому у хворих з рівнем Гал-3 більше 15,45 нг/мл рестриктивний тип зустрічався на 20 % частіше ($\chi^2=3,67$; $p=0,056$).

В цілому результати аналізу загальноклінічних, інструментальних показників та концентрації Гал-3 у сироватці крові свідчать, що середній рівень Гал-3 був достовірно більше при ГКМП в порівнянні з АГ. Також виявлено збільшення концентрації рівня Гал-3 з віком, при зростанні тяжкості СН тенденція до збільшення при наявності порушень ритму, ІХС та раніше перенесених інфарктів. 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 рестриктивного типу, частота яких зростала зі збільшенням концентрації Гал-3, що

погоджується з думкою інших авторів [61, 62, 113, 130].

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

Відомо, що перебіг ГКМП може бути доброякісним з відсутністю або мінімально вираженими клінічними проявами, але може супроводжуватися важкими інвалідизуючими ускладненнями, зокрема СН, порушеннями ритму і провідності, а також ішемічними ушкодженнями міокарда [36, 106, 132]. У раніше виконаних іншими авторами довгострокових дослідженнях концентрації Гал-3 при кардіальній патології отримані дані про підвищення частоти несприятливих наслідків у хворих з високим рівнем Гал-3 [115, 123, 158, 173]. З урахуванням цих даних, а також результатів власних досліджень, можливим маркером розвитку несприятливих подій може бути сироваткова концентрація Гал-3.

Для визначення можливості використання рівня Гал-3 у сироватці крові хворих на ГКМП в якості предиктора несприятливого перебігу захворювання виконано повторне комплексне обстеження 76 хворих через (12 ± 3) місяці після первинного огляду. Встановлено, що у 17,1 % хворих зміни відрізнялися від вихідних не більше, ніж на 10 %; у 38,2 % хворих – він збільшився більше, ніж на 10 %; 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 більшій частині випадків (59,3 %) відзначається зниження рівня Гал-3 на 10 % і більше від вихідного, у хворих з прогресуючим перебігом ГКМП спостерігається значне переважання хворих зі збільшенням рівня Гал-3 на 10 % і більше (72,7 %) ($\chi^2=18,51$; $p < 0,001$). Це говорить про можливий зв'язок збільшення рівня Гал-3 з прогресуючим перебігом захворювання або з розвитком ускладнень, які обумовлюють погіршення стану хворих, що підтверджується наявністю достовірно сильної кореляції рівня Гал-3 при повторному дослідженні й оцінкою результату захворювання ($r_s = +0,69$; $p < 0,001$).

При цьому у хворих з прогресуючим перебігом захворювання важка СН виявлялася більше, ніж у два рази частіше ($\chi^2=13,81$; $p=0,008$), відзначалося істотне (на 17,9 %) переважання хворих з явною обструкцією, більш часте виявлення артеріальної гіпертензії II–III ст., ішемічної хвороби серця III ФК, постінфарктних станів і постійної форми фібриляції передсердь ($p > 0,05$). Це пояснює гіпотезу про можливу наявність патогенетичної ланки: підвищення рівня Гал-3 – міокардіофіброз – СН, та підтверджується значенням фіброзу міокарду у розвитку серцево-судинних подій при ГКМП [156].

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 початку спостерігалось збільшення лінійних та об'ємних показників ЛШ: КДРлш і КСРлш ($p=0,054$ і $p=0,011$ відповідно), КДО і КСО ($p=0,067$ і $p=0,013$ відповідно). ФВ при прогресуючому перебігу захворювання була достовірно менше ($p=0,007$), а лінійні розміри ЛП і ПП більше, ніж при стабільному перебігу захворювання ($p=0,101$ і $p=0,039$ відповідно). Величина PG_{max} у хворих з прогресуючим перебігом захворювання при первинному

обстеженні була більше, ніж при стабільному перебігу ($p=0,002$).

Крім цього, виявлено відмінності показників ДФ ЛШ. У хворих з прогресуючим перебігом ГКМП величина IVRT при первинному дослідженні була достовірно менше, ніж у хворих зі стабільним перебігом ($P=0,004$). За іншими показниками ДФ ЛШ достовірних відмінностей не виявлено. В цілому при прогресуючому перебігу ГКМП при первинному обстеженні частіше виявлялися ознаки ДД ЛШ за рестриктивним типом (50 % хворих), у хворих зі стабільним перебігом цей тип ДД 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. Про роль діастолічної дисфункції у розвитку ускладнень ГКМП повідомляють і інші дослідники [61, 62, 112, 135]. За даними окремих авторів, відсутність ДД ЛШ при наявності гіпертрофії міокарда ЛШ є диференційно-діагностичною ознакою фізіологічної гіпертрофії міокарда і ГКМП [10].

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

Для створення прогностичної моделі перебігу ГКМП був використаний метод бінарної логістичної регресії. У модель були включені всі ознаки, що найбільш відрізнялися в підгрупах хворих за перебігом захворювання: тяжкість СН; рівень Гал-3; величина ФВ; величина PGmax; величина IVRT, які й увійшли до підсумкового регресійного рівняння. Перевірка

ефективності прогнозування прогресуючого перебігу захворювання виявила, що відсоток вірно передбачених результатів досягає 90,8 %, з більшою ймовірністю передбачення стабільного перебігу захворювання (94,4 %). Про високу інформативність моделі свідчать перевірка її специфічності та чутливості за допомогою ROC-аналізу (площа під ROC-кривою склала 0,881), що говорить про можливість клінічного використання запропонованої моделі прогнозу перебігу захворювання у хворих на ГКМП з урахуванням загальноклінічних даних, концентрації Гал-3 і показників ЕхоКГ.

Ці результати узгоджуються з повідомленнями інших авторів [115, 123, 158], однак слід зазначити, що вивчення прогностичної ролі Гал-3 іншими дослідниками виконувалися, головним чином, на популяційному рівні. Це перше когортне дослідження хворих на ГКМП і науковий пошук в цьому напрямку необхідно продовжувати.

Таким чином, результати виконаного дослідження дозволяють стверджувати, що дослідження концентрації Гал-3 у сироватці хворих на ГКМП є корисним додатковим методом дослідження. Значна варіабельність індивідуальних значень цього показника, його залежність від багатьох факторів свідчать про відсутність високої специфічності для діагностики ГКМП. У той же час, дослідження рівня Гал-3 у комплексі з іншими клінічними та інструментальними показниками доцільне з метою прогнозування перебігу захворювання для виявлення хворих з високим ризиком його прогресування.

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±12,64) нг/мл та (8,72±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 ± 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 збільшувався 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 загально-клінічного, 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 ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Алексеева О.А. Диагностика и клиническое значение диастолической дисфункции у больных гипертонической болезнью. *Радиология. практика.* 2011. №5. С.4-13.
2. Анализ морфофункциональных параметров сердца и полиморфизмов генов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы у больных с различными вариантами течения гипертрофической кардиомиопатией / Ю. Н. Беленков, Е. В. Привалова, В. Ю. Каплунова и др. *Кардиология.* 2010. №6. С.27-34.
3. Ассоциация полиморфизма гена ADRB2 с клиническими и функциональными нарушениями у больных первичной гипертрофической кардиомиопатией / С. М. Комиссарова, Н.Н. Чакова, Э.В. Крупнова и др. *Клиническая фармакология и терапия.* 2011. № 4. С. 48-51.
4. Беленков Ю.Н. Доклад на VII конгрессе «Сердечная недостаточность 2012» (6–7 декабря 2012 г., г. Москва, Россия). *Серцева недостатність.* 2013. №1. С.96.
5. Березин А.Е. Биологические маркеры при хронической сердечной недостаточности: ожидания, реальность, перспективы. *Серцева недостатність.* 2013. № 1. Р.5-15.
6. Богданов Д. В. Сферическое ремоделирование левого предсердия при гипертрофической необструктивной кардиомиопатии. *Кардиология.* 2012. Том 52, № 4. С. 49–52.
7. Богданов Д.В. Диастолическая дисфункция при гипертрофической необструктивной кардиомиопатии. *Вестник Российской академии медицинских наук.* 2014. №9–10. С.15-20.
8. Богданов Д.В., Болотов А.А. Дифференциальная диагностика гипертрофической необструктивной кардиомиопатии. *Современные проблемы науки и образования.* 2014. №6. URL: <http://www.science->

education.ru/pdf/2014/6/1297.pdf

9. Бокерия Л.А., Берсенёва М.И., Маленков Д.А. Аритмогенные осложнения гипертрофической кардиомиопатии. *Анналы аритмологии*. 2010. № 3. С.62-69.

10. Бурякина Т.А., Затейщиков Д.А. Анатомические, функциональные и генетические особенности гипертрофии миокарда спортсменов *Кардиология*. 2011. №2. С.72-80.

11. Бююль А., Цёфель П. SPSS: искусство обработки информации. Анализ статистических данных и восстановление скрытых закономерностей; пер. с нем. СПб. : ООО «ДиаСофтЮП», 2002. 608 с.

12. Ван Е.Ю. Оценка систолической и диастолической функции миокарда левого желудочка у больных с гипертрофической кардиомиопатией: автореф. дис. к. мед. наук – 14.01.13, 14.01.26. Москва, 2014. 22 с.

13. Ватутин Н.Т., Калинкина Н.В., Шевелек А.Н. Эхокардиографические предикторы развития рецидивов фибрилляции предсердий. *Буковинський медичний вісник*. 2010. Том 14, №4 (56). С. 19-23.

14. Вережникова А.П. ЭКГ при гипертрофии различных отделов сердца. *Сімейна медицина*. 2014. № 6. С.59-66.

15. Влияние лазартана на диастолическую функцию и уровень нейрогуморальной активности у пациентов с гипертрофической кардиомиопатией / С. М. Комиссарова, О. П. Мельникова, Т. В. Севрук и др. *Международные обзоры: клиническая практика и здоровье*. 2015. №5. С.41-50.

16. ВОЗ. Избыточный вес и ожирение. URL: <http://www.who.int/topics/obesity/obesity-final.pdf?ua=1>

17. Галектин-3 – новый маркер диагностики и прогноза хронической сердечной недостаточности / С. В. Лакомкин, А. А. Скворцов, Т. В. Горюнова и др. *Кардиология*. 2012. №3. С. 45-51.

18. Галектин-3 и динамика диастолической функции у пациентов с инфарктом миокарда правого желудочка на фоне инфаркта задней стенки

левого желудочка / В. И. Целуйко, Т.А. Лозовая, В. М. Доминас, Д. А. Кныш/
Кардиология в Белоруссии: междунар. наук.-практ. журнал. 2015. №1.
С.88-99.

19. Галектин-3 у больных с фибрилляцией предсердий
/ В. И. Целуйко, З. С. Вашакидзе, Т. В. Мотылевская, Н. А. Ополонская.
Український кардіологічний журнал. 2012. № 3. С.45-49.

20. Гипертрофическая кардиомиопатия – исторические и современные
взгляды на диагностику заболевания / Ю. Н. Беленков, Е. В. Привалова,
В. Ю. Каплунова, Д. В. Стамбольский, А. А. Фомин. *Кардиология и сердечно-
сосудистая хирургия.* 2008. №4. С.4-10.

21. Гипертрофическая кардиомиопатия: где мы сегодня в понимании
проблем патофизиологии, диагностики и лечения / Г. В. Кнышов, В. Н.
Залевский, М. Ф. Зинковский и др. *Сучасні медичні технології.* 2009. №1.
С.20-30.

22. Гипертрофическая кардиомиопатия: современные аспекты
диагностики и лечения / В. В. Сыволап, М. П. Герасько, М. Ю. Колесник,
Л. В. Франскявичене. *Запорожский медицинский журнал.* 2011. Том 13, №5.
С.72–75.

23. Гіпертрофічна кардіоміопатія як одна з проблем патології міокарда
і раптової смерті / Г. В. Книшов, В. В. Лазоришинець, К. В. Руденко та ін.
Журнал НАМН України. 2013. Том 19, №4. С.445-456.

24. Гланц С. Медико-биологическая статистика : пер. с англ. – М.:
Практика, 1998. 459 с.

25. Гямджян К.А., Драпкина О.М., Максимов М.Л. Галектин-3:
клиническая и прогностическая ценность определения у пациентов с ХСН.
Сердечная Недостаточность. 2014. Том 82, № 1. С. 51-55.

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

27. Дагхар С. Прогностическое значение уровня галектина-3 у

больных гипертрофической кардиомиопатией. *Медицина неотложных состояний*. 2017. №1. С.151-158.

28. Зависимость клинической картины гипертрофической кардиомиопатии от полиморфизма генов ренин-ангиотензиновой системы / М.Д. Смирнова, Т.В. Фофанова, З.Б. Хасанова и др. *Кардиологический вестник*. 2009. Том IV (XVI), №2. С.18-23.

29. Избирательная активность валсартана у больных с гипертрофической кардиомиопатией / С. М. Комиссарова, Н. Н. Чакова, С. С. Ниязова и др. *Кардиология в Белоруси*. 2011. №4 (17). С.117-127.

30. Иманов Б.Ж. Генетические аспекты гипертрофической кардиомиопатии. *Кардиология*. 2003. №4. С.56-60.

31. Индивидуализация лечения блокаторами рецепторов ангиотензина II больных гипертрофической кардиомиопатией / С. М. Комиссарова, Н. Н. Чакова, Э. В. Крупнова и др. *Клиническая фармакология и терапия*. 2013. № 3. С. 66-70.

32. Индивидуализация лечения больных гипертрофической кардиомиопатией с учетом генетических особенностей, определяющих фармакокинетику бисопролола / С. М. Комиссарова, Н. Н. Чакова, С. С. Ниязова и др. *Клиническая фармакология и терапия*. 2012. № 3. С. 67-70.

33. Капелько В.И. Диастолическая дисфункция. *Кардиология*. 2011. №1. С.79-90.

34. Караулова Ю.Л. Гипертрофия левого желудочка при артериальной гипертензии и гипертрофической кардиомиопатии: детерминанты эволюции, оптимизация методов диагностики и лечения, динамика на фоне длительной медикаментозной терапии: автореф. дис. докт. мед. наук. 14.00.06 – кардиология; 14.00.25 – фармакология, клиническая фармакология / Российский университет дружбы народов. Москва, 2009. 39 с.

35. Кипшидзе Н.Н., Лилуашвили К.Н., Рогова М.А. Профили фенотипов семейной гипертрофической кардиомиопатии по данным

клинических наблюдений. *Кардиология*. 2010. №3. С.65-70.

36. Классификация кардиомиопатий: рекомендации рабочей группы по заболеваниям миокарда и перикарда Европейского общества кардиологов. *Серце і судини*. 2009. №2. С.18–24.

37. Клеточные аспекты патогенеза гипертрофической кардиомиопатии: роль полиплоидии кардиомиоцитов и активации в миокарде ядерного антигена пролиферирующей клетки / Е. В. Шляхто, Л. А. Бокерия, М. Г. Рыбакова и др. *Цитология*. 2007. Том 49, №10. С. 817-823.

38. Клинико-гемодинамические эффекты триметазидина у больных с гипертрофической кардиомиопатией / Т. А. Абдуллаев та ін. *Український кардіологічний журнал*. 2012. № 1. С. 58-63.

39. Клинические рекомендации по диагностике и лечению кардиомиопатий (гипертрофическая) / Рабочая группа: Ф. Т. Агеев, С. А. Габрусенко, А. Ю. Постнов и др. *Евразийский кардиологический журнал*. 2014. №3. С. 4-23.

40. Коваленко В.Н., Несукай Е.Г. Некоронарогенные болезни сердца. Практическое руководство / Под ред. В.Н. Коваленко. К.: Морион, 2001. 480 с.

41. Коваленко В.Н., Яблучанский Н. И. Диастола сердца (физиология, изменения при патологических состояниях). *Вісник Харківського національного університету. Серія «Медицина»*. Вип. 6. 2003. №597. С.5-14.

42. Комиссарова С.М., Чакова Н.Н., Ниязова С.С. Влияние полиморфизма гена ADRB 1 на эффективность лечения бисопрололом у больных гипертрофической кардиомиопатией. *Клиническая фармакология и терапия*. 2012. Том 21, № 4. С. 78-82.

43. Кремзер А. А. Взаимосвязь концентрации галектина-3 и содержания циркулирующих эндотелиальных прогениторных клеток у пациентов с хронической сердечной недостаточностью ишемического генеза. *Патологія*. 2014. №2 (31). С.60-65.

44. Крылова Н.С., Авдеева Е.В., Потешкина Н.Г. Хроническая сердечная недостаточность у больных гипертрофической кардиомиопатией. *Российский кардиологический журнал*. 2011. № 2. С. 26-31.
45. Матриксные металлопротеиназы и гипертрофическая кардиомиопатия / Е. В. Привалова, В. Ю. Каплунова, М. В. Кожевникова и др. *Кардиология*. 2014. Том 54, № 5. С. 4-7.
46. Минаков А.И., Якименко Е.А., Коцюбко А.Г. Гипертрофическая кардиомиопатия: современное состояние проблемы. *Украинский кардиологический журнал*. 1998. №3. С.46-51.
47. Молекулярно-генетические механизмы развития сердца и перспективы восстановления миокарда при сердечной недостаточности / В. П. Шипринский, О.В. Степанова, Т.Г. Куликова, А.Ю. Хапчаев. *Кардиологический вестник*. 2009. Том IV (XVI, №2. С.70-77.
48. Молекулярные механизмы генетических повреждений миокарда при кардиомиопатиях / А. Г. Гасанов, Т. В. Бершова, Е. Н. Басаргина, М. И. Баканов. *Биомедицинская химия*. 2010. Том 56, вып. 3. С. 319-328.
49. Несукай Е.Г., Адаричев В.В., Титов Е.Ю., Гиреш И.И. Апикальная гипертрофическая кардиомиопатия. Клинический случай и обзор литературы. *Артеріальна гіпертензія*. 2017, №1(51). С.60-71.
50. Новости конгресса Американской коллегии кардиологов (American College of Cardiology), 9–11 марта 2013 г., г. Сан-Франциско, США. *Серцева недостатність*. 2013. №1. С.102–107.
51. Новые данные о механизмах влияния фармакологического лечения на гипертрофию миокарда у пациентов с обструктивной формой гипертрофической кардиомиопатии / Ю. А.Чудиновских, М. В.Еремеева, Т. В. Сухачева и др. *Клиническая физиология кровообращения*. 2013. №1. С.12-18.
52. Оценка перфузии миокарда у больных с гипертрофической кардиомиопатией в сопоставлении с клиническими и эхографическими данными / Н. В. Аверкина, С. А. Габрученко, А. Г. Овчинников и др.

Терапевтический архив. 2003. №4. С.20-25.

53. Оценка состояния макромолекулярной структуры кардиомиоцитов у больных различными формами кардиомиопатии / А. Г. Куприянова, Л. В. Белецкая, В.А.Зайденов и др. *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. 2012. Том XIV, №2. С. 32-41.

54. Патент РФ № 2527 761 С1. Способ прогнозирования неблагоприятного исхода гипертрофической кардиомиопатии / Ю. Н. Беленков, В. Ю. Карлунова, Е. В. Привалова и др.. Заявл. 2013126237/15 от 10.06.2013. Опубл. 10.09.2014. Бюл. №25.

55. Проблема гипертрофической кардиомиопатии: шаги к пониманию и решению / Г. В. Кнышов, О. В. Распутняк, В. П. Залевский и др. *Международный медицинский журнал*. 2002. №1–2. С.11-20.

56. Редкие случаи гипертрофической кардиомиопатии: варианты и клинические наблюдения / В. Ю. Зимина, Г. В. Мыслицкая, С. А. Сайганов, С. Д. Дзахова. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2014. №10 (1). С.49-54.

57. Редкий случай некоронарогенного ишемического поражения миокарда при гипертрофической кардиомиопатии (ГКМП) / В. Е. Синицын, Е. А. Мершина, Е. С. Першина, О. В. Благова. *Лучевая диагностика*. 2014. Спецвыпуск № 3. С.16-18.

58. Рекомендации ESC по диагностике и лечению гипертрофической кардиомиопатии 2014 / P. M. Elliot, A. Anastakis, M.I A. Borger et al. Адаптированный перевод на русский язык Е.В.Заклязьминская. *Российский кардиологический журнал*. 2015. Том 5, №121. С.7-57.

59. Ренин-ангиотензин-альдостероновая система при гипертрофической кардиомиопатии / М. В. Кожевникова, В. Ю. Каплунова, Е. В. Привалова, и др. *Кардиология*. 2014. Том 54, № 3. С. 23-28.

60. Руденко К.В., Коллякова Н.А. Современный подход к диагностике и лечению гипертрофической кардиомиопатии. *Мистецтво лікування. Журнал сучасного лікаря*. 2012. № 8. С. 48-51.

61. Систолическая и диастолическая функция левого желудочка у пациентов с гипертрофической кардиомиопатией / Е. Ю. Ван, Т. Ю. Кулагина, Е. В. Березина и др. *Ультразвуковая и функциональная диагностика*. 2013. № 2. С.28-34.

62. Состояние диастолической функции у больных гипертрофической кардиомиопатией / В. И. Целуйко, И. А. Литвинова, К. Ю. Киношенко, М. Аль-Нахала. *Международный медицинский журнал*. 2003. №3. С.18-21.

63. Сравнительная оценка эффективности ивабрадина и атенолола у больных гипертрофической кардиомиопатией / П. Х. Джанашия и др. *Российский кардиологический журнал*. 2010. № 1. С. 59-63.

64. Сумин А.Н., Архипов О.Г. Возрастные изменения показателей диастолической функции правого желудочка. *Бюллетень СО РАМН*. 2012. Том32, № 3. С.50-56.

65. Тканевое доплеровское исследование и ультразвуковые способы оценки деформации миокарда в диагностике гипертрофической кардиомиопатии / Н. С. Крылова, А. Е. Демкина, Н. Г. Потешкина, Ф. М. Хашиева *Кардиология*. 2014. Том 54, № 7. С. 79-84.

66. Трембовецкая Е.М. Изучение особенностей деформации стенок левого желудочка у больных при гипертрофической кардиомиопатии с использованием вектор-эхокардиографии. *Клінічна хірургія*. 2014. № 10. С. 27-30.

67. Трембовецька О.М., Книшов Г.В., Захарова В.П. Повздожне сегментарне зміщення стінок лівого шлуночка у хворих на гіпертрофічну кардіоміопатію. *Український кардіологічний журнал*. 2015. № 1. С. 81-84.

68. Тривимірна ехокардіографія: оцінка структурно-функціонального стану порожнини серця / В.М. Коваленко, О.Г. Несукай, О.О. Даниленко та ін. *Серцева недостатність*. 2013. №1. С.33-36.

69. Хабарова Н. В. Современные подходы к стратификации риска внезапной сердечной смерти у больных гипертрофической кардиомиопатией *Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия*. 2014. №3. С.44-48.

70. Халилов А.Н. Характер изменений диастолической функции левого желудочка у больных гипертрофической кардиомиопатией на фоне длительного лечения. *Сімейна медицина*. 2009. № 4. С. 30-33.

71. Халилов А.Н., Бахшалиев А.Б., Каграманова С.М. Влияние различных режимов терапии на показатели центральной гемодинамики, клинические проявления заболевания и качество жизни больных с гипертрофической кардиомиопатией. *Український кардіологічний журнал*. 2010. № 5. С. 54-57.

72. Хамуев Я.П. Проблемы диастолической дисфункции левого желудочка: определение, патофизиология, диагностика. *Кардиология*. 2011. №11. С.71-80.

73. 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.

74. Целуйко В.И., Литвинова И.А. Активность ангиотензинпревращающего фермента и его полиморфизм у больных гипертрофической кардиомиопатией. *Серце і судини*. 2005. №1. С.41-46.

75. Целуйко В.И., Будко Е.А., Дагхар С., Киношенко К.Ю. Беременность при обструктивной гипертрофической кардиомиопатии. *Медицина неотложных состояний*. 2014. №3. С.141-147.

76. Целуйко В.И., Дагхар С. Порухення серцевого ритму у хворих із гіпертрофічною кардіоміопатією. *Аритмії в практиці лікаря-педіатра: матеріали симпозиуму (Харків, 21 квіт. 2016 р.)*. Харків, 2016. С. 34-40.

77. 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.

78. Целуйко В.И., Дагхар С. Уровень галектина-3 у больных гипертрофической кардиомиопатией. *Серце і судини*. 2016. №4. С.47-52.

79. Целуйко В.И., Дагхар С., Бутко Е.А., Киношенко К.Ю.

Гипертрофическая кардиомиопатия и гипертензивное сердце. *Ліки України*. 2017. № 1 (30). С. 46-50.

80. 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. (Вінниця, 25-26 квіт. 2017 р.). Вінниця, 2017. С. 83-85.

81. Целуйко В.И., Жадан А. В., Зедгинидзе Э. Галектин-3 при пороках митрального клапана. *Серце і судини*. 2015. № 4. С.65-68.

82. Целуйко В.И., Жадан А.В. Холтеровское мониторирование электрокардиограммы при некоторых кардиомиопатиях. *Ліки України*. 2011. №9 (155). С. 20-25.

83. Целуйко В.И., Жадан А.В., Зедгинидзе Э. Галектин-3 и обратное ремоделирование сердца после хирургической коррекции недостаточности митрального клапана. *Український кардіологічний журнал*. 2015. № 6. С.79-82.

84. Целуйко В.И., Жадан А.В., Зедгинидзе Э. Галектин-3 при пороках митрального клапана. *Серце і судини*. 2015. № 4. С.65-68.

85. 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.

86. Целуйко В.И., Литвинова И.А., Кравченко Н.А. Полиморфизм гена ангиотензинпревращающего фермента у больных с гипертрофической кардиомиопатией. *Український кардіологічний журнал*. 2004. №6. С.12-16.

87. Целуйко В.И., Лозова Т.А. Галектин-3 і стан післяінфарктного ремоделювання в пацієнтів з інфарктом міокарда правого шлуночка на тлі інфаркту задньої стінки лівого шлуночка. *Український кардіологічний журнал*. 2014. № 5. С. 37-3.

88. Целуйко В.И., Лозовая Т. А., Сасюк О.С. Галектин-3 как фактор риска неблагоприятных сердечно-сосудистых событий при долгосрочном

наблюдении у больных с инфарктом миокарда правого желудочка на фоне Q-инфаркта миокарда задней стенки левого желудочка. *Медицина невідкладних станів*. 2015. № 6. С.61-65.

89. Целуйко В.И., Матвийчук Н.В., Киношенко К.Ю. Динамика изменения уровня галектина-3 у больных с хронической сердечной недостаточностью при шестимесячном наблюдении. *Международный медицинский журнал*. 2013. Том 19, № 2. С.35-39.

90. Целуйко В.И., Матвійчук Н.В., Кіношенко К.Ю. Галектин-3 у хворих на хронічну серцеву недостатність. *Український кардіологічний журнал*. 2014. №3. С.77-81.

91. Целуйко В.И., Белостоцкая Е.А. Предикторы внезапной смерти у больных гипертрофической кардиомиопатией. *Проблеми сучасної медичної науки та освіти*. 2009. № 1. С.14-16.

92. Целуйко В.И., Лозовая Т.А. Уровни галектина-3, мозгового натрийуретического пептида и состояние диастолической функции левого и правого желудочков у пациентов с инфарктом миокарда с зубцом Q задней стенки левого желудочка с вовлечением правого желудочка. *Серце і судини*. 2013. № 3. С.65–71.

93. Чудиновских Ю.А. Резидентные стволовые клетки сердца и их роль в развитии гипертрофии миокарда : автореф. дис. канд. мед. наук / Чудиновских Юлия Анатольевна. 14.01.05 – кардиология. – ГУ «Научный центр сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н.Бакулева» РАМН. Москва, 2011. 18 с.

94. Эффективность алискирена у больных с фибрилляцией предсердий / В. И. Целуйко, З. С. Вашакидзе; Т. В. Мотылевская, К. Ю. Киношенко. *Ліки України*. 2011. №4 (8). С.32–35.

95. Якушин С.С., Филиппов Е.В. Гипертрофическая кардиомиопатия: результаты пятилетнего наблюдения. *Болезни сердца и сосудов*. 2006. Том 2, №2. С.1-8.

96. Якушин С.С., Филиппов Е.В. Гипертрофическая кардиомиопатия и

сочетанная кардиологическая патология: особенности диагностики и лечения. *Архивъ внутренней медицины*. 2011. №1. С.29–34. URL: <http://cyberleninka.ru/article/n/gipertroficheskaya-kardiomiopatiya-i-sochetannaya-kardiologicheskaya-patologiya-osobennosti-diagnostiki-i-lecheniya>

97. Якушин С.С., Филиппов Е.В. Гипертрофическая кардиомиопатия: основы диагностики и лечения. *Клиницист*. 2007. №3. С.7-14.

98. 2011 ACCF/AHA Guideline for the Diagnosis and Treatment of Hypertrophic Cardiomyopathy. A Report of the American College of Cardiology Foundation/ American Heart Association / B. J. Gersh, B. J. Maron, R. O. Bonow et al. *J. Am. Coll. Card.* 2011.–Vol.58, No25.P. 212-260.

99. 2014 ESC Guidelines on diagnosis and management of hypertrophic cardiomyopathy. The Task Force for the Diagnosis and Management of Hypertrophic Cardiomyopathy of the European Society of Cardiology (ESC) / Perry M. Elliott, Aris Anastasakis, Michael A. Borger et al. *European Heart Journal*. 2014. Vol. 35. P. 2733-2779.

100. A new era in clinical genetic testing for hypertrophic cardiomyopathy / M. Wheeler, A. Pavlovic, E. DeGoma et al. *J. Cardiovasc. Transl. Res.* 2009. Vol. 2. P.381-391.

101. A novel clinical risk prediction model for sudden cardiac death in hypertrophic cardiomyopathy (HCM Risk-SCD) / C. O'Mahony, F. Jichi, M. Pavlou et al. *European Heart Journal*. 2014. Vol. 35. P. 2010-2020.

102. ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death executive summary / D. P. Zipes, A. J. Camm, M. Borggrefe et al. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2006. Vol. 48. P.1064-1108.

103. Alcalai R., Seidman J.G., Seidman C.E. Genetic basis of hypertrophic cardiomyopathy: from bench to the clinics. *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* 2008. Vol. 19, N1. P.104-110. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17916152>

104. American College of Cardiology/European Society of Cardiology clinical expert consensus document on hypertrophic cardiomyopathy. A report of

the American College of Cardiology Foundation Task Force on Clinical Expert Consensus Documents and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines / B. J. Maron, W. J. McKenna, G. K. Danielson et al.; Task Force on Clinical Expert Consensus Documents. American College of Cardiology; Committee for Practice Guidelines. European Society of Cardiology. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2003. Vol. 42, No 9. P. 1687-1713. URL: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0735109703009410>;

105. Braunwald E. Obstruction in hypertrophic cardiomyopathy: How often does it occur? Should it be treated? If so, how? *Circulation.* 2012. Vol. 126. P. 2369-2370.

106. Classification of the cardiomyopathies: a position statement from the European Society Of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases / P. Elliott, B. Andersson, E. Arbustini et al. *Eur. Heart. J.* 2008. Vol. 29. P. 270-276. Режим доступа: <http://eurheartj.oxfordjournals.org/content/ehj/29/2/270.full.pdf>

107. Clinical and genetic characterization of patients with hypertrophic cardiomyopathy and right atrial enlargement [abstract] / G. Limongelli, D. Masarone, G. Frisso et al. *J Cardiovasc Med (Hagerstown).* 2016 Jan 23. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26808413>

108. Creemers E.E., Pinto Y.M. Molecular mechanisms that control interstitial fibrosis in the pressure-overloaded heart. *Cardiovasc. Res.* 2011. Vol. 89. P. 265-272.

109. Dunic J., Dabelic S., Flogel M. Galectin-3: an open-ended story (abstract). *Biochim Biophys Acta.* 2006. Vol. 1760, Is. 4. P. 616-635. URL: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0304416505004083>

110. Dynamic changes in myocardial matrix and relevance to disease / A. Li, P. P. Liu, F. J. Villarreal, R. A. Garcia. *Circulation Research.* 2014. Vol. 114. P. 916-927.

111. Evidence that pharmacological strategies lack efficacy for the prevention of sudden death in hypertrophic cardiomyopathy / P. Melacini,

B.J. Maron, F. Bobbo et al. *Heart*. 2007. Vol. 93. P. 708–710. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1955204/pdf/708.pdf>

112. Familial hypertrophic cardiomyopathy-related cardiac troponin C mutation L29Q affects Ca²⁺ binding and myofilament contractility / B. Liang, F. Chung, Y. Qu et al. *Physiol. Genomics*. 2008. Vol. 33, No 4. P. 257-266.

113. Fassbach M., Schwartzkopff B. Elevated serum markers for collagen synthesis in patients with hypertrophic cardiomyopathy and diastolic dysfunction. *Z. Kardiol*. 2005. Vol. 94. P. 328-335.

114. Galectin-3 and left ventricular reverse remodelling after surgical mitral valve repair / K.A. Kortekaas, G.E. Hoogslag, R.A. de Boer et al. *European J. Heart Failure*. 2013. Vol. 15. P.1011-1018.

115. Galectin-3 and the development of heart failure after acute coronary syndrome: pilot experience from PROVE IT-TIMI 22 / E. W. Grandin, P. Jarolim, S. A. Murphy et al. *Clin. Chem*. 2012. Vol. 58. P. 267-273.

116. Galectin-3 expression and secretion links macrophages to the promotion of renal fibrosis / N. Henderson, A. Mackinon, S. Farnworth et al. *Am. J. Pathol*. 2008. Vol. 172. P. 288–298. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2312353>

117. Galectin-3 in ambulatory patients with heart failure: results from the HF-ACTION study / G.M. Felker, M. Fiuzat, L.K. Shaw et al. *Circ. Heart. Fail*. 2012. Vol. 5. P.72-78.

118. Galectin-3 level and the severity of cardiac diastolic dysfunction using cellular and animal models and clinical indices / C. K. Wu, M. Y. Su, J. K. Lee et al. *Sci Rep*. 2015. Vol. 19;5:17007. URL: <http://www.nature.com/articles/srep17007>

119. Galectin-3 levels in patients with hypertrophic cardiomyopathy and its relationship with left ventricular mass index and function / S. Y. Tuluçe, K. Tuluçe, Z. Gil et al. *Anatol. J. Cardiol*. 2015. Vol. 15(0) DOI: 10.5152/AnatolJCardiol.2015.6191

120. Galectin-3 marks activated macrophages in failure-prone hypertrophied

hearts and contributes to cardiac dysfunction / U. C. Sharma, S. Pokharel, T. J. van Brakel et al. *Circulation*. 2004. Vol. 110. P.3121-3128 URL: http://circ.ahajournals.org/content/110/19/_3121.full.pdf+html

121. Galectin-3 predicts response to statin therapy in the controlled rosuvastatin multinational trial in heart failure (CORONA) / L. Gullestad, T. Ueland, J. Kjekshus et al. *Eur. Heart J*. 2012. Vol. 33. P. 2290-2296.

122. Galectin-3 regulates myofibroblast activation and hepatic fibrosis / N.C. Henderson, A.C. Mackinnon, S.L. Farnworth, et al. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2006. Vol. 103. P. 5060-5065.

123. Galectin-3, a marker of cardiac fibrosis, predicts incident heart failure in the community / J. E. Ho, C. Liu, A. Lyass, P. Courchesne et al. *J. of the Amer. Col. of Card*. 2012. Vol. 60, Is. 14. P.1249-1256.

124. Galectin-3, cardiac structure and function, and long-term mortality in patients with acutely decompensated heart failure / R.V. Shah, A.A. Chen-Tournoux, M.H. Picard et al. *Eur. J. Heart Fail*. 2010. Vol. 12 . P. 826-832.

125. Galectin-3: A new biomarker for the diagnosis, analysis and prognosis of acute and chronic heart failure / N. Hrynchyshyna, P. Jourdaina, M. Desnosb et al. *Archives of Cardiovascular Diseases*. 2015. Vol. 106, Is. 10. P. 541-546 URL: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1875213613002775>

126. Galectin-3: a novel mediator of heart failure development and progression / R. A. de Boer, A. A. Voors, P. Muntendam et al. *Eur. J. Heart Fail*. 2009. Vol. 11. P. 811-817. Режим доступа: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1093/eurjhf/hfp097/epdf>

127. Galectin-3: an emerging all-out player in metabolic disorders and their complications / G. Pugliese, C. Iacobini, C. M Pesce, S. Menini. *Glycobiology*. 2015. Vol. 25 (2). P. 136-150. URL: <http://glycob.oxfordjournals.org/content/25/2/136.abstract>

128. HCM Risk-SCD Calculator URL: <http://doc2do.com/hcm/webHCM.html>

129. Ho C.Y. Genetics and clinical destiny: Improving care in hypertrophic

cardiomyopathy. *Circulation*. 2010. Vol. 122. P.2430-2440.

130. How does morphology impact on diastolic function in hypertrophic cardiomyopathy? A single centre experience / G. Finocchiaro, F. Haddad, A. Pavlovic et al. *B. M. J. Open*. 2014. Vol. 4: e004814.doi:10.1136/bmjopen-2014-004814 URL: <http://bmjopen.bmj.com>

131. How to diagnose diastolic heart failure: a consensus statement on the diagnosis of heart failure with normal left ventricular ejection fraction by the Heart Failure and Echocardiography Associations of the European Society of Cardiology / W. J. Paulus, C. Tschope, J. E. Sanderson et al. *European Heart Journal*. 2007. Vol. 28. P. 2539-2550.

132. Hypertrophic Cardiomyopathy : Present and Future, With translation Into contemporary cardiovascular medicine / B. J. Maron, S. R. Ommen, C. Semsarian et al. *J. Amer. Col. Cardiol*. 2014. Vol. 64, Iss. 1. P. 83-99.

133. Hypertrophic cardiomyopathy is predominantly a disease of left ventricular outflow tract obstruction / M. S. Maron, I. Olivotto, A. G. Zenovich et al. *Circulation*. 2006. Vol. 114. P. 2232-2239 URL: <http://circ.ahajournals.org/content/114/21/2232.full.pdf+html>

134. Influence of aging on cardiac function examined by echocardiography / S. Watanabe, N. Suzuki, A. Kudo et al. *Tohoku J. Exp. Med*. 2005. –Vol. 207, No1. P.13-19.

135. Influence of dynamic obstruction and hypertrophy location on diastolic function in hypertrophic cardiomyopathy / G. Avegliano, J.P. Costabel, M. Huguet et al. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)*. 2014. Vol. 15, No 3. P. 207-213.

136. Left atrial size and force in patients with systolic chronic heart failure: Comparison with healthy controls and different cardiac diseases / G. Cioffi, E. Gerds, D. Cramariuc et al. *Exp. Clin. Cardiol*. 2010. Vol. 15, N3. P. e45-e51. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2954028/pdf/ecc15e045.pdf>

137. Left ventricular remodeling and fibrosis: Sex differences and relationship with diastolic function in hypertrophic cardiomyopathy / Y. Z. Chen, S. B. Qiao, F. H. Hu, J. S. Yuan et al. *Eur. J. Radiol*. 2015. Vol. 84, N8.

P. 1487–1492. doi: 10.1016/j.ejrad.2015.04.026

138. Li L., Li J., Gao J. Functions of galectin-3 and its role in fibrotic diseases. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2014. Vol. 351. P. 336-343; URL: <http://jpet.aspetjournals.org/content/351/2/336.abstract>

139. Marian A. J. Contemporary treatment of hypertrophic cardiomyopathy. *Texas Heart Inst. J.* 2009. Vol. 36. P. 194-204. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2696493>

140. Matrix metalloproteinases and tissue remodeling in hypertrophic cardiomyopathy / V. Roldán, F. Marín, J. R. Gimeno et al. *Am Heart J.* 2008. Vol. 156, No1. P. 85–91. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18585501>

141. McCullough P.A., Olobatoke A., Vanhecke T.E. Galectin-3: a novel blood test for the evaluation and management of patients with heart failure. *Rev. Cardiovasc. Med.* 2011. Vol. 12. P. 200-210.

142. Morimoto S. Sarcomeric proteins and inherited cardiomyopathies. *Cardiovasc Res.* 2008. Vol. 77, No 4. P. 659-666.

143. Morphological and functional alterations in ventricular myocytes from male transgenic mice with hypertrophic cardiomyopathy / M. C. Olsson, B. M. Palmer, B. L. Stauffer et al. *Circ. Res.* 2004. Vol. 94, P. 201-207.

144. Mosteller R. D. Simplified calculation of body surface area. *N. Engl. J. Med.* 1987. Vol. 317, No17. P.1098.

145. Multi-center determination of galectin-3 assay performance characteristics: anatomy of a novel assay for use in heart failure / R. H. Christenson, S. H. Duh, A. H. Wu et al. *Clin. Biochem.* 2010. Vol. 43. P. 683-690

146. N-acetylcysteine reverses diastolic dysfunction and hypertrophy in familial hypertrophic cardiomyopathy/ T. Wilder, D. M. Ryba, D. F. Wieczorek, B. M. Wolska, R. J. Solaro. *Am. J. Physiol. Heart. Circ. Physiol.* 2015. Vol. 309(10). P. H1720-H1730. doi: 10.1152/ajpheart.00339.2015

147. N-acetyl-seryl-aspartyl-lysyl-proline prevents cardiac remodeling and dysfunction induced by galectin-3, a mammalian adhesion/growth-regulatory lectin / Y. H. Liu, M. D'Ambrosio, T. D. Liao et al. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.*

2009. Vol. 296. P. H404-H412.

148. Nishimura R.A., Tajik A.J. Evaluation of diastolic filling of left ventricle in health and disease: doppler Echo cardiography is the clinician's rosetta stone. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1997. Vol. 30. P. 8-18.

149. Novel anti-inflammatory mechanisms of N-Acetyl-Ser-Asp-Lys-Pro in hypertension-induced target organ damage / U. Sharma, N. E. Rhaleb, S. Pokharel et al. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2008. Vol. 294. P. H1226-H1232

150. Occurrence and frequency of arrhythmias in hypertrophic cardiomyopathy in relation to delayed enhancement on cardiovascular magnetic resonance / A. S. Adabag, B. J. Maron, E. Appelbaum et al. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2008. Vol. 51. P.1369-1374.

151. Pharmacological inhibition of galectin-3 protects against hypertensive nephropathy / A.-R. S. Frenay , L. Yu , A. R. van der Velde et al. *Am. J. Physiology Renal Physiology.* 2015. Vol. 308, No. 5. P.F500-F509.

152. Pharmacological treatment options for hypertrophic cardiomyopathy: high time for evidence / R. Spoladore, M. S. Maron, R. D'Amato et al. *European Heart Journal.* 2012. Vol. 33. P.1724-1733. doi:10.1093/eurheartj/ehs150

153. Plasma biomarkers of myocardial fibrosis and remodeling in terminal heart failure patients supported by mechanical circulatory support devices / H. Milting, P. Ellinghaus, M. Seewald et al. *J Heart Lung Transplant.* 2008. Vol. 27, No 6. P. 589-596 URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18503956>

154. Predictive value of plasma galectin-3 levels in heart failure with reduced and preserved ejection fraction / R. A. de Boer, D. J. Lok, T. Jaarsma, et al. *Ann. Med.* 2011. Vol. 43. P. 60-68.

155. Product information and manual. Human Galectin-3. Platinum ELISA. BM279/4 / BMS279/4TEN. Vienna, Austria. URL: www.eBioscience.com

156. Prognostic significance of myocardial fibrosis in hypertrophic cardiomyopathy / R. O'Hanlon, A. Grasso, M. Roughton et al. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2010. Vol. 56. P. 867-874.

157. Prognostic value of galectin-3, a novel marker of fibrosis, in patients with chronic heart failure: data from the DEAL-HF study / D. J. Lok, P. Van Der

Meer, P. W. de la Porte et al. *Clin. Res. Cardiol.* 2010. Vol. 99. P. 323-328.

158. Prognostic value of plasma galectin-levels in patients with coronary heart disease and chronic heart failure / Y. Xiangdong, S. Yuemin, Z. Ying. *Int. Heart J.* 2015. Vol. 56, No3. P. 314-318.

159. Quantification and significance of diffuse myocardial fibrosis and diastolic dysfunction in childhood hypertrophic cardiomyopathy / T. Hussain, A. Dragulescu, L. Benson et al. *Pediatr. Cardiol.* 2015. Vol. 36, N5. P. 970-978. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25605038>

160. Recommendations for chamber quantification / R. M. Lang, M. Bierig, R. B. Devereux et al. *Eur. J. Echocardiography.* 2006. Vol. 7, P. 79-108.

161. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging / S. F. Nagueh, O. A. Smiseth, C. P. Appleton et al. *J. Am. Soc. Echocardiogr.* 2016. Vol. 29. P. 277-314.

162. Relation between myocyte disarray and outcome in hypertrophic cardiomyopathy / A. M. Varnava, P. M. Elliott, N. Mahon et al. *Am. J. Cardiol.* 2001. Vol. 88. P. 275-279.

163. Relations of biomarkers of extracellular matrix remodeling to incident cardiovascular events and mortality (R2) / R. S. Velagaleti, P. Gona, J. Sundström et al. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2010. Vol. 30, No11. P. 2283-2288.

164. Research priorities in hypertrophic cardiomyopathy: report of a Working Group of the National Heart, Lung, and Blood Institute / T. Force, R. O. Bonow, S. R. Houser, R. John Solaro et al. *Circulation.* 2010. Vol. 122. P. 1130-1133.

165. Role of galectin-3 in human pulmonary fibrosis / Y. Nishi, H. Sano, T. Kawashima et al. *Allergol. Int.* 2007. Vol. 56. P. 57-65. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17259811>

166. Sisakian, H. Cardiomyopathies: Evolution of pathogenesis concepts and potential for new therapies. *World J. Cardiol.* 2014. Vol. 6, No 6. P. 478-494.

167. Structural myocardial alterations in diabetes and hypertension: the role of galectin-3 / J. P. Seferovic, N. M. Lalic, F. Floridi et al. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (CCLM)*. 2014. Vol. 52, Is. 10. P. 1499-1505.

168. The criteria committee of the New York Heart Association. Nomenclature and criteria for diagnosis of diseases of the heart and great vessels. 9th ed. Boston, Mass: Little, Brown & Co, 1994. P. 253-256.

169. The fibrosis marker galectin-3 and outcome in the general population / R. A. de Boer, D.J. van Veldhuisen, R. T. Gansevoort et al. *J. Intern. Med.* 2012. Vol. 272 . P. 55-64 URL: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1365-2796.2011.02476.x/epdf>

170. The relationship between serum galectin-3 and serum markers of cardiac extracellular matrix turnover in heart failure patients / Y.H. Lin, L.Y. Lin, Y.W. Wu et al. *Clin. Chim. Acta.* 2009. Vol. 409. P.96-99. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19747906>.

171. Troponin T and beta-myosin mutations have distinct cardiac functional effects in hypertrophic cardiomyopathy patients without hypertrophy / M. Revera, L. van der Merwe, M. Heradien et al. *Cardiovasc. Res.* 2008. Vol. 77, No 4. P. 687-694.

172. Usefulness of plasma galectin-3 levels in systolic heart failure to predict renal insufficiency and survival / W. H. Tang, K. Shrestha, Z. Shao et al. *Am. J. Cardiol.* 2011. Vol. 108. P. 385-390.

173. Utility of amino-terminal pro-brain natriuretic peptide, galectin-3, and apelin for the evaluation of patients with acute heart failure / R. R. van Kimmenade, J. L. Jr. Januzzi, P. T. Ellinor et al. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2006. Vol. 48, No6. P. 1217-1224.

174. Varma P.K., Neema P.K. Hypertrophic cardiomyopathy: Part 1 – Introduction, pathology and pathophysiology. *Ann Card Anaesth.* 2014. Vol. 1, Is. 2. P.118-124. URL: <http://www.annals.in/text.asp?2014/17/2/118/129841>

175. Williams L.K., Frenneaux M.P., Steeds R.P. Echocardiography in hypertrophic cardiomyopathy diagnosis, prognosis, and role in management. *Eur. J. Echocardiogr.* 2009. Vol. 10. P.ii9–ii14. URL: <http://ehjcm.oxfordjournals.org/content/ejechocard/10/8/iii9.full.pdf>

Додаток А

СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ 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.
4. 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.
5. Целуйко В.И., Дагхар С., Бутко Е.А., Киношенко К.Ю. Гипертрофическая кардиомиопатия и гипертензивное сердце. *Ліки України*. 2017. № 1 (30). С. 46-50.
6. 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.
7. Целуйко В.И., Дагхар С. Порухення серцевого ритму у хворих із гіпертрофічною кардіоміопатією. *Аритмії в практиці лікаря-педіатра* : матеріали симпозиуму (Харків, 21 квіт. 2016 р.). Харків , 2016. С. 34-40.
8. 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. (Вінниця, 25-26 квіт. 2017 р.). Вінниця, 2017. С. 83-85.
9. Целуйко В.И., Дагхар С. Уровень галектина-3 и показатели холтеровского мониторирования электрокардиограммы у больных гипертрофи-

ческой кардиомиопатией. *Українськийкардіологічнийжурнал*. 2016. № 4. С.80-86.

10. Целуйко В.И., Дагхар С. Уровень галектина-3 у больных гипертрофической кардиомиопатией. *Серце і судини*. 2016. №4. С.47-52.

Додаток Б

АПРОБАЦІЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

1. Аритмії в практиці лікаря-педіатра : науковий симпозиум (Харків, 21 квіт. 2016 р.) (*публікація, доповідь*).
2. XVII Національний конгрес кардіологів України (Київ, 21-23 вересня 2016) (*доповідь*).
3. Науково-практична конференція« Стандарти діагностики та лікування в клініці внутрішніх хвороб» (Вінниця, 25-26 квіт. 2017 р.). (*публікація, доповідь*).