

**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ЛЬВІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
ІМЕНІ ДАНИЛА ГАЛИЦЬКОГО**

ЮЗИЧ Іванна Андріївна

УДК: 616.12-009.862-039.35-092-072.7

**КЛІНІКО-ФУНКЦІОНАЛЬНА ДІАГНОСТИКА І ПАТОФІЗІОЛОГІЧНІ
МЕХАНІЗМИ ВИНИКНЕННЯ ВТОРИННИХ ДИЛАТАЦІЙНИХ
КАРДІОМІОПАТІЙ**

14.01.11 – кардіологія

Автореферат
дисертації на здобуття наукового ступеня
кандидата медичних наук

Львів – 2016

Дисертацією є рукопис

Робота виконана у Львівському національному медичному університеті імені Данила Галицького МОЗ України

Науковий керівник: доктор медичних наук, професор
КИЯК Юліан Григорович,
Львівський національний медичний університет
імені Данила Галицького МОЗ України,
завідувач кафедри сімейної медицини факультету
післядипломної освіти

Офіційні опоненти: доктор медичних наук, професор
ШВЕД Микола Іванович,
ДВНЗ «Тернопільський державний медичний
університет імені І.Я. Горбачевського» МОЗ України,
завідувач кафедри екстреної та невідкладної медичної
допомоги

доктор медичних наук, старший науковий співробітник
РЯБЕНКО Дмитро Васильович,
Державна установа «Національний науковий центр
«Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска»
НАМН України», провідний науковий співробітник
відділу некоронарних хвороб серця та клінічної
ревматології

Захист дисертації відбудеться 2 червня 2016 р. о 10:00 годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 35.600.05 у Львівському національному медичному університеті імені Данила Галицького МОЗ України (79010, м. Львів, вул. Пекарська, 69).

З дисертацією можна ознайомитись у бібліотеці Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького МОЗ України за адресою: 79000, м. Львів, вул. Січових Стрільців, 6.

Автореферат розісланий 29 квітня 2016 р.

Вчений секретар
спеціалізованої вченої ради

Г.В. Світлик

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Актуальність теми. Захворюваність на дилатаційні кардіоміопатії (ДКМП) становить 6-7,5 випадків на 100 тис. населення на рік, а поширеність – 13,1-36,5 випадків на 100 тис. населення (Рябенко Д.В., 2011). Впродовж трьох років від появи перших симптомів захворювання більше половини таких пацієнтів помирають, а в подальшому – ще 4-10% щороку (Miura K., 2002; Рябенко Д.В., 2010). За результатами деяких досліджень (Muller J., Wallukat G., 2000; Тодуров Б.М., 2011), при стандартній консервативній терапії 5-річне виживання хворих не перевищує 25%. ДКМП є причиною раптової серцевої смерті у 5-10% випадків (Бокерія Л.А., Ревішвили А.Ш., 2006). При проведенні патологоанатомічного дослідження КМП зустрічаються у 3,7% випадків серед серцево-судинних захворювань (ССЗ) (Рябенко Д.В., 2011), а за даними судово-медичних експертиз за 2008-2012 рр. у Львівському патанатомічному бюро кардіоміопатії як причина смерті становили 13,8% серед хвороб системи кровообігу, а також 10% серед усіх причин ненасильницької смерті (Григорійчук В.І., 2013). ДКМП діагностують у 60% випадків серед усіх видів кардіоміопатій (Рябенко Д.В., 2011; Шостак Н.А., 2012; Vijayalakshmi I.B., 2013).

Проблема вторинних ДКМП є доволі актуальною, оскільки на сьогоднішній день остаточно не встановлені як причини їх розвитку, так і чіткі межі між кардіоміопатіями та іншими захворюваннями серця. Зокрема, з одного боку, ДКМП є однією із основних причин серцевої недостатності (СН) серед некоронарогенних захворювань міокарда, з іншого – ішемічна кардіоміопатія є однією із форм ішемічної хвороби серця із застійною СН (Коваленко В.М., 2013; Долженко М.М., 2014). Згідно даних ВООЗ, етіологія ДКМП є невідомою у 80% випадків. Проте останнім часом встановлюють роль різноманітних шкідливих факторів у розвитку ДКМП. Особлива увага приділяється токсичним впливам, серед яких найбільше значення мають алкогольне ураження серця (Рябенко Д.В., 2010; Бойченко Е.Б., 2010), кардіотоксичні медикаменти (переважно цитостатики) та професійні шкідливості, в тому числі контакт із ксенобіотиками (Зербіно Д.Д., 1996; Кияк Ю.Г., 2012).

За даними численних публікацій, етиловий спирт є універсальною цитотоксичною отрутою, що діє на всі системи та органи людини. Серед основних причин смерті в осіб, що зловживають алкоголем, є алкогольна кардіоміопатія (АКМП) (31,6%), алкогольна хвороба печінки (31,3%), алкогольна дегенерація нервової системи (13,2%) і хронічний алкоголізм (13,0%) (Верткин А.Л., 2009). Ураження міокарда, зумовлене токсичною дією етанолу, є потужним незалежним предиктором передчасної смерті. За даними ВООЗ (2014), Україна посідає шосте місце в світі щодо надмірного вживання алкоголю, а саме 13,9 л на одну особу на рік (починаючи з 15 років і старше), що зумовлює високий ризик раптової і передчасної смерті. Нація, де вживають понад 8 л алкоголю на душу населення на рік, вважається вимираючою (Рябенко Д.В., 2010; Бойченко Е.Б., 2010). Алкоголь в Україні є другим за частотою фактором катастрофічного зменшення кількості населення (Линник С., 2012).

Значний пошкоджуючий вплив на міокард мають такі професійні шкідливості, як пайка, зварювання та гальваніка, робота з лаками, фарбами, кислотами і лугами, отрутохімікатами, органічними пластмасами, а також пилове забруднення повітря. Прямий токсичний вплив на міокард здійснюють солі Кобальту, Кадмію, Плюмбуму, Хрому і Арсену, хлорвмісні, фторвмісні і ртутьвмісні органічні сполуки та велика кількість летких речовин (Зербіно Д.Д., 2002; Кияк Ю.Г., 2005; Медведик Л.О., 2005; Басанець А.В., 2010).

Важливим і недостатньо вивченим залишається питання виникнення ІХС на фоні токсичного ураження серця, коли є ознаки як ішемічного, так і некоронарогенного пошкодження міокарда (Кияк Ю.Г., 2011).

Клінічною особливістю ДКМП є тривалий латентний перебіг і відсутність специфічних скарг. На жаль, лікарі рідко з'ясовують професійний маршрут і умови праці пацієнтів, наявність шкідливих звичок, тому не враховують небезпеку токсичного впливу ксенобіотиків і алкоголю на міокард, у зв'язку з чим рідко діагностують вторинні кардіоміопатії, натомість встановлюють діагноз ІХС. У 2012 році в структурі смерті від ССЗ вона становила 84,0% за відсутності автопсії померлих і 56,6% – при розтинах ($p < 0,0001$). Різниця показників була високо достовірною і становила 20,7%, тобто у кожному п'ятому випадку була гіпердіагностика ІХС (Коваленко В.М., 2013). ДКМП часто перебігають під маскою післяінфарктного кардіосклерозу, бо ЕКГ- та ехокардіографічні (ЕхоКГ) зміни помилково трактуються як післяінфарктний кардіосклероз. Відсутність специфічних діагностичних критеріїв ДКМП зумовлює труднощі проведення епідеміологічних досліджень, а у зв'язку з невеликим відсотком пацієнтів, у яких було проведено коронарографію для підтвердження ІХС, достовірна частота ДКМП на сьогоднішній день є невідомою.

За вказаних обставин, для покращення діагностики вторинних ДКМП вирішальне значення мають докази щодо праці у професійно-шкідливих умовах, зловживання спиртними напоями (понад 300 мл на тиждень у перерахунку на горілку) впродовж 5 і більше років, а також поєднання професійно-шкідливої праці, надмірних доз алкоголю та ІХС.

Отже, дане дослідження є актуальним і його результати сприятимуть удосконаленню діагностики та диференційної діагностики вторинних ДКМП та покращенню прогнозу пацієнтів.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Тема дисертації затверджена Проблемною комісією «Кардіологія і ревматологія» МОЗ та НАМН України (протокол засідання № 7/11 від 13.01.2013 р.) та є фрагментом науково-дослідної роботи кафедри сімейної медицини факультету післядипломної освіти Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького «Особливості механізмів розвитку та клінічного перебігу гострих і хронічних форм ішемічної хвороби серця у залежності від факторів ризику» (№ держреєстрації 0110U000124, 2011-2015 рр.), співвиконавцем якої є здобувач.

Мета дослідження. Покращити діагностику різних форм вторинних ДКМП (професійно-зумовленого, алкогольного, ішемічного та змішаного генезу) шляхом

встановлення особливостей клінічних проявів, ЕКГ- та ЕхоКГ- змін, а також патофізіологічних механізмів їх виникнення.

Завдання дослідження.

1. З'ясувати особливості клінічного перебігу вторинних ДКМП: професійно-зумовленого, алкогольного, ішемічного та змішаного генезу.
2. Встановити ехокардіографічні особливості ремоделювання серця при вказаних формах вторинних ДКМП.
3. Розробити ЕКГ-критерії дилатації лівого, правого і обох шлуночків для скринінгової діагностики ДКМП.
4. Визначити асоціацію різних форм вторинних ДКМП з розладами мікроциркуляції та ендотеліальної дисфункції за показниками мікроальбумінурії.
5. З'ясувати вплив системного запалення на перебіг вторинних ДКМП вказаного генезу.
6. Встановити кореляційну залежність між клінічними, функціональними і лабораторними показниками при вказаних формах вторинних ДКМП.

Об'єкт дослідження. Різні форми вторинних ДКМП, а саме професійно-зумовленого, алкогольного, ішемічного і змішаного генезу.

Предмет дослідження. Фактори ризику розвитку вторинних ДКМП, їх патофізіологічні механізми (мікроальбумінурія (МАУ), рівні прозапальних цитокінів), діагностичні критерії за ЕКГ-, ЕхоКГ-змін.

Методи дослідження. Клінічні (первинний огляд та з'ясування професійного маршруту; наявність чи відсутність шкідливих звичок, їх тривалість та кількісна оцінка), функціональні (ЕКГ, ЕхоКГ), інвазивні (коронарографія, мультidetекторна комп'ютерна томографія-коронарографія), лабораторні (визначення показників МАУ), імунологічні (дослідження рівнів прозапальних цитокінів), статистичний аналіз.

Наукова новизна отриманих результатів. Вперше з'ясовано, що клінічний перебіг вторинних ДКМП відрізняється у залежності від етіологічних та патофізіологічних чинників, які суттєво впливають на ремоделювання серця.

Встановлено, що у пацієнтів із ДКМП професійно-зумовленого генезу найчастіше спостерігається ізольована дилатація лівого шлуночка (ЛШ), є одні із найвищих показників МАУ, схильність до гострої СН (серцева астма, набряк легень).

Виявлено, що у пацієнтів із ДКМП алкогольного генезу найбільш часто діагностується ізольована дилатація правого шлуночка (ПШ), найнижчі показники МАУ, помірне зниження ФВ ЛШ і вольтажу ЕКГ у стандартних відведеннях. У той же час, показники прозапальних цитокінів при ДКМП алкогольного генезу мають найвище значення з-поміж усіх інших груп.

З'ясовано, що у пацієнтів із ДКМП ішемічного генезу найнижчі показники системного запалення.

Встановлено, що у пацієнтів із ДКМП змішаного генезу спостерігаються найнижчі значення ФВ ЛШ, вольтажу ЕКГ у стандартних відведеннях, найбільші розміри усіх камер серця, індекс маси міокарда та показники МАУ. Схильність до виникнення фібриляції передсердь у цих хворих найвища.

Виявлено, що до специфічних ЕКГ-ознак дилатації ЛШ належить повільне наростання зубців R_{V1-V3} , максимальна амплітуда зубця $R_{V5(V6)}$ і найглибші зубці S_{V3} .

До специфічних ЕКГ-ознак дилатації ПШ належить зниження вольтажу зубців QRS у стандартних відведеннях, максимальна амплітуда зубця S_{V3} і повільне наростання R_{V1-V3} .

З'ясовано, що специфічними ознаками дилатації обох шлуночків є поєднання ознак дилатації ЛШ і ПШ, а саме зниження вольтажу ЕКГ, максимальна амплітуда зубця S_{V3} , повільне наростання зубців R_{V1-V3} і максимальна амплітуда зубця R_{V5} .

Вперше виявлено, що чоловіки хворіють на вторинні ДКМП у молодшому віці, порівняно з жінками. Крім того, у чоловіків спостерігається значніша дилатація камер серця.

Практичне значення отриманих результатів. За результатами дослідження розроблено і впроваджено в практику метод, за допомогою якого на основі амплітуди зубців комплексу QRS у 12 стандартних відведеннях можна діагностувати наявність дилатації камер серця. Наукова новизна цих результатів підтверджена двома патентами на корисну модель № u201506776 від 10.12.2015 і № u01506944 від 25.12.2015.

Отримані дані вказують на доцільність та важливість визначення у пацієнтів показників МАУ і маркерів системного запалення, що дозволяє найбільш об'єктивно оцінити стан хворих із вторинними ДКМП та допомогти у їх диференційній діагностиці.

Уточнення етіологічних факторів ризику розвитку ДКМП та їх усунення на підприємствах, де є шкідливі умови праці, зможуть суттєво зменшити захворюваність на кардіоміопатії і будуть сприяти збільшенню тривалості життя громадян України.

Отримані результати впроваджені у лікувальну роботу кардіологічного, інфарктного та терапевтичного відділень Комунальної міської клінічної лікарні швидкої медичної допомоги м. Львова, терапевтичного відділення 10-ї лікарні м. Львова, терапевтичного відділення Львівської обласної лікарні позалегенових форм туберкульозу, терапевтичного відділення Пустомитівської центральної районної лікарні, терапевтичного відділення Луцької міської клінічної лікарні, у навчальний процес на кафедрах сімейної медицини ФПДО і терапії №1 та медичної діагностики ФПДО Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького.

Особистий внесок здобувача. Ідея дисертаційної роботи запропонована науковим керівником - д.мед.н., професором Кияком Ю.Г. Представлені в роботі матеріали є внеском автора у вирішення завдань, які досліджувалися. Автор самостійно провела інформаційно-патентний пошук та аналіз джерел літератури, самостійно розробила методику обстеження хворих, провела клініко-лабораторні дослідження, аналіз та статистичну обробку отриманих результатів. Визначення МАУ і прозапальних цитокінів безпосередньо проводила в лабораторії кафедри клінічної лабораторної діагностики факультету післядипломної освіти Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького (завідувач кафедри

- д.мед.н., професор Лаповець Л.Є.). Автор самостійно провела аналіз отриманих результатів і написала всі розділи дисертації.

Апробація результатів дисертації. Основні положення дисертації представлені та обговорені на 2-ій загальноуніверситетській науково-практичній конференції молодих вчених та спеціалістів «Контроверсійні питання сучасної клінічної медицини» (Львів – 2013); VI науково-практичній конференції «Актуальні питання патології за умов дії надзвичайних факторів на організм» (Тернопіль – 2013); науково-практичній конференції «Стандарти діагностики та лікування невідкладних станів в практиці сімейного лікаря» (Львів – 2014); VII науково-практичній конференції «Актуальні питання патології за умов дії надзвичайних факторів на організм» (Тернопіль – 2014); VIII науково-практичній конференції «Актуальні питання патології за умов дії надзвичайних факторів на організм» (Тернопіль – 2015).

Апробація дисертації проведена на засіданні кафедри сімейної медицини Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького 25 листопада 2015 року.

Публікації. За матеріалами дисертації опубліковано 15 наукових праць, з них 6 статей (в тому числі 1 закордонна, 4 у фахових виданнях України, 1 оглядова, 2 одноосібні), 7 тез у матеріалах конгресів, з'їздів, конференцій; отримано 2 патенти на корисну модель.

Обсяг і структура дисертації. Дисертація викладена на 154 сторінках друкованого тексту, з яких 121 сторінку займає основний текст, і складається зі вступу, огляду літератури, матеріалів та методів дослідження, 5 розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення отриманих результатів, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел літератури (228 найменувань, з них 105 кирилицею та 123 латиницею) і додатків. Текст ілюстрований 32 таблицями та 40 рисунками.

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

Матеріали і методи дослідження. Дисертаційне дослідження ґрунтується на результатах обстеження 103 хворих з вторинними ДКМП (середній вік $61,8 \pm 1,2$ років), які розподілені на 4 групи: до I групи увійшли 27 пацієнтів з професійно-зумовленими ДКМП, до II групи – 30 пацієнтів з алкогольними ДКМП, до III групи – 21 пацієнт з ішемічними ДКМП і до IV групи – 25 пацієнтів зі змішаними ДКМП. Контрольну групу становили 20 практично здорових осіб. Верифікацію діагнозу здійснювали відповідно наказу МОЗ України № 436 від 03.07.2006 р. «Про затвердження протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю кардіологія».

У всіх хворих було детально зібрано скарги, анамнез хвороби, анамнез життя. Особливу увагу було приділено встановленню професійних шкідливостей та наявності шкідливих звичок, а саме тютюнопаління та вживання алкоголю. До професійних шкідливостей відносили наступні: пайка, зварювання та гальваніка; робота, пов'язана з лаками, фарбами, кислотами і лугами, отрутохімікатами, органічними пластмасами, леткими хімічними сполуками; праця в умовах

підвищеного радіаційного фону; наявність пилового забруднення у приміщеннях робочої зони. У хворих детально уточнювали кількість вжитого алкоголю за день і за тиждень та тривалість зловживання ним. Також хворих розпитували щодо тютюнопаління, а саме про кількість сигарет, викурених щоденно, регулярність і тривалість зловживання. Зверталась увага на можливість пасивного куріння пацієнтів.

Важкість гострої серцевої недостатності встановлювали відповідно до класифікації Killip і Kimball (1972): I клас – прихована СН (у стані спокою відсутні задишка і хрипи у легенях); II клас – наявність ритму галопу, вологих хрипів у нижніх відділах легень справа або з обох боків, пароксизмальна задишка в лежачому положенні; IIIа клас – клінічні ознаки серцевої астми; IIIб клас – альвеолярний набряк легень з різнокаліберними вологими хрипами; IV клас – кардіогенний шок.

Для визначення ішемічного генезу ДКМП (або його виключення) усім хворим було проведено коронарографію або МСКТ-коронарографію для оцінки стану коронарних артерій (КА). Ішемічний генез виключався при відсутності оклюзій КА, а також їх стенозів $>50\%$ від діаметру судини.

Для оцінки стану міокарда та розмірів камер серця хворим проводили ехокардіографічне обстеження з визначенням розмірів камер серця та фракції викиду лівого шлуночка. За результатами ЕхоКГ проводили розрахунок маси міокарда (ММ), індексу маси міокарда (ІММ) та відносної товщини міокарда (ВТМ). Відповідно до результатів ІММ та ВТМ визначали тип геометрії серця: концентрична гіпертрофія ЛШ (ІММ >115 г/м² (чол.), >95 г/м² (жін.) і ВТМ $>0,45$), ексцентрична гіпертрофія ЛШ (ІММ >115 г/м² (чол.), >95 г/м² (жін.) і ВТМ $<0,45$), концентричне ремоделювання ЛШ (ІММ <115 г/м² (чол.), <95 г/м² (жін.) і ВТМ $>0,45$) і нормальна геометрія ЛШ (ІММ <115 г/м² (чол.), <95 г/м² (жін.) і ВТМ $<0,45$).

Електрокардіографічне обстеження проводили у 12 стандартних відведеннях при госпіталізації пацієнтів у стаціонар і щоденно протягом перших 9 діб спостереження. За результатами ЕКГ-дослідження оцінювали частоту серцевих скорочень, вольтаж у стандартних відведеннях та амплітуду зубців комплексу QRS у грудних відведеннях, джерело ритму серця, а також наявність порушень провідності. Для проведення аналізу електрокардіографічних даних не включали пацієнтів, у яких було виявлено блокади ніжок пучка Гіса, інфаркт міокарда у гострій стадії, гостру та хронічну анеризму лівого шлуночка, наявність імплантованого штучного водія ритму чи синдрому передчасного збудження шлуночків.

Визначення МАУ проводилось напівкількісним експрес-методом за допомогою тест-смужок Multistix® 8SG у ранковій сечі на 2-у добу госпіталізації. Оцінка результатів проводилась за наступними значеннями: «негативний», «сліди альбумінів» (150 мг/л) і «виражена мікроальбумінурія» (300 мг/л), які оцінювались як позитивний варіант МАУ, а також «протеїнурія» (1000 мг/л і більше). У дослідження не включали пацієнтів із запальними захворюваннями нирок, онкологічними хворобами, а також пацієнтів у термінальному стані (n=12), оскільки показники МАУ у цих випадках є неінформативними.

У хворих також проводили визначення прозапальних цитокінів у сироватці крові, а саме ФНП- α , ІЛ-6 та ІЛ-8. Периферичну кров для одержання сироватки забирали в об'ємі 5 мл шляхом венепункції ліктьової вени і стабілізували гепарином (5 од/мл крові). Кров центрифугували протягом 10 хв. при швидкості 1500 об/хв. Плазму відбирали стерильними піпетками у стерильні пробірки типу Елендорф об'ємом 0,5 мл (одна пробірка для однієї проби) і зберігали при температурі -20°C до часу визначення концентрації показників. Визначення здійснювали імуноферментним методом за допомогою наборів «Вектор-Бест» (Росія). Метод визначення базується на «сандвіч» варіанті твердофазового ІФА із застосуванням моно- і поліклональних антитіл до ФНП- α , ІЛ-6 та ІЛ-8.

Статистичний аналіз матеріалів дисертації проводили на персональному комп'ютері з операційною системою Windows 10 за допомогою програми Statistica, версія 10.0.228.8 для Windows. Для перевірки гіпотези про відмінність між середніми значеннями використовували параметричний критерій Ст'юдента (t-критерій). Для виявлення та оцінки взаємозв'язків між кількісними показниками проводився кореляційний аналіз методом параметричної кореляції з визначенням лінійного коефіцієнта кореляції Пірсона (r-Pearson). Для виявлення та оцінки взаємозв'язків між кількісними і напівкількісними та якісними показниками проводився кореляційний аналіз методом непараметричної кореляції з визначенням рангового коефіцієнта кореляції Спірмена (r-Spearman's). Показники вважали достовірними при $p < 0,05$.

Результати дослідження та їх обговорення. Діагноз ДКМП при госпіталізації виставлявся хворим лише у 22,33% випадків, у решти пацієнтів (77,67%) основним діагнозом була ішемічна хвороба серця. ІХС була підтверджена у 32,03% за допомогою коронарографії, діагноз «Ішемічна кардіоміопатія» був вказаний лише у 1,94% випадків. При детальному зборі анамнезу у хворих із вторинними ДКМП було виявлено такі шкідливі чинники, як професійні шкідливості (45,63%), зловживання алкоголем (53,40%) та тютюнопаління (66,02%). Серед професійних шкідливостей найчастіше мав місце контакт із сполуками важких металів (31,91%) при пайці, зварюванні, токарстві тощо. Кількість жінок була у 4,42 рази меншою, ніж кількість чоловіків. При чому у жінок найчастіше спостерігалась ДКМП професійно-зумовленого генезу, а у чоловіків – ДКМП алкогольного генезу ($p < 0,05$). Середній вік захворювання у чоловіків був на 11,41% меншим ($p < 0,05$), ніж у жінок, проте він достовірно не відрізнявся в залежності від генезу ДКМП.

У пацієнтів із вторинними ДКМП були діагностовані наступні ускладнення: фібриляція передсердь (58,25%), синусова тахікардія (19,42%) та блокади ніжок пучка Гіса (14,56%). Синусова брадикардія спостерігалась у 5,83% випадків, в 1,94% пацієнтів був імплантований штучний водій ритму серця. У двох осіб (1,94%) у порожнині лівого шлуночка було діагностовано муральний тромб, який в одного із них (0,97%) був причиною ГПМК. Троє пацієнтів померло (2,91%).

ФП найчастіше зустрічалась у групі ДКМП змішаного і алкогольного генезу, у 72% і 60% пацієнтів відповідно ($p < 0,05$), синусова тахікардія – у групі ДКМП алкогольного генезу, у 33,33% випадків ($p < 0,05$), і гіпертензивні кризи – також у

групі ДКМП алкогольного генезу, у 36,67% хворих ($p < 0,05$). Достовірної різниці між частотою інших ускладнень у групах виявлено не було.

Близько четвертини пацієнтів (24,27%) при госпіталізації не мали ознак ГСН, проте у решти вони були. Найчастіше, у 41,75% випадків спостерігались ознаки II класу ГСН, серцева астма – 21,36% осіб, набряк легень – у 7,77%, а кардіогенний шок – у 4,85% пацієнтів. Серцева астма і набряк легень частіше зустрічались у пацієнтів із ДКМП професійно-зумовленого генезу – у 29,63% і 14,82% випадків відповідно ($p < 0,05$).

Середній систолічний АТ у групі ДКМП професійно-зумовленого генезу становив $140,74 \pm 5,65$ мм. рт. ст., у групі ДКМП алкогольного генезу – $150,67 \pm 5,77$ мм. рт. ст., ішемічного генезу – $143,57 \pm 6,90$ мм. рт. ст., змішаного генезу – $133,00 \pm 4,40$ мм. рт. ст. При АКМП він був найвищим з поміж усіх інших груп, а саме на 6,59% більшим у порівнянні з групою ДКМП професійно-зумовленого генезу ($p < 0,05$), на 4,71% у порівнянні з групою ДКМП ішемічного генезу ($p < 0,05$) і на 11,73% у порівнянні з групою ДКМП змішаного генезу ($p < 0,01$). У групі ДКМП змішаного генезу систолічний АТ мав найменші значення і був нижчим на 5,50% у порівнянні з групою ДКМП професійно-зумовленого генезу ($p < 0,05$), на 7,36% у порівнянні з групою ДКМП ішемічного генезу ($p < 0,05$). Показники середнього діастолічного АТ становили $87,04 \pm 2,59$ мм. рт. ст. у групі ДКМП професійно-зумовленого генезу, $87,04 \pm 2,59$ мм. рт. ст. у групі ДКМП професійно-зумовленого генезу, $88,00 \pm 2,73$ мм. рт. ст. у групі ДКМП алкогольного генезу, $87,86 \pm 3,25$ мм. рт. ст. у групі ДКМП ішемічного генезу, $81,20 \pm 3,06$ мм. рт. ст. у групі ДКМП змішаного генезу і достовірно по групах не відрізнялись.

За результатами ЕхоКГ середня фракція викиду ЛШ становила $32,06 \pm 1,74\%$, розмір ЛП – $4,67 \pm 0,06$ см, розмір ЛШ – $5,87 \pm 0,10$ см, а розмір ПШ – $2,69 \pm 0,04$ см. Проте ці показники відрізнялись у групах. При ДКМП професійно-зумовленого генезу ФВ ЛШ становила $29,92 \pm 1,74\%$, при ДКМП алкогольного генезу $39,33 \pm 2,85\%$, при ДКМП ішемічного генезу – $35,52 \pm 1,29\%$ і при ДКМП змішаного генезу – $22,72 \pm 1,58\%$. При ДКМП алкогольного генезу ФВ ЛШ мала найвищі значення і була більшою у 1,31 рази, ніж при ДКМП професійно-зумовленого генезу ($p < 0,01$), та у 1,73 рази, ніж при ДКМП змішаного генезу ($p < 0,01$); при ДКМП професійно-зумовленого генезу – у 1,19 разів меншою, ніж при ДКМП ішемічного генезу ($p < 0,05$), проте у 1,32 рази вищою, ніж при ДКМП змішаного генезу ($p < 0,01$). Достовірної різниці між ФВ ЛШ при ДКМП алкогольного та ішемічного генезу не було. При ДКМП ішемічного генезу ФВ ЛШ була вищою у 1,56 разів, ніж при ДКМП змішаного генезу ($p < 0,01$). При ДКМП змішаного генезу ФВ ЛШ мала найнижчі значення серед усіх груп. Тобто ФВ ЛШ інтенсивніше зменшувалась при професійно-зумовлених ДКМП і змішаних ДКМП і помірно знижувалась при ДКМП алкогольного генезу ($p < 0,05$).

Ізольована дилатація ЛШ, ізольована дилатація ПШ і дилатація обох шлуночків при вторинних ДКМП зустрічалась практично з однаковою частотою – 35,92%, 31,06% і 33,01% відповідно. Крім цього, при вторинних ДКМП близько у третини пацієнтів спостерігалось розширення висхідної аорти. У чоловіків частота дилатації шлуночків була приблизно однаковою, в той же час як у жінок частіше

була діагностована ізольована дилатація ЛШ – у 47,38% випадків ($p < 0,05$). Це, ймовірно, пов'язано з тим, що у жінок найчастіше була ДКМП професійно-зумовленого генезу. При ДКМП алкогольного генезу у пацієнтів частіше зустрічалась ізольована дилатація правого шлуночка, у 50,00% пацієнтів, а при професійно-зумовлених ДКМП – ізольована дилатація лівого шлуночка, у 61,86% осіб ($p < 0,05$).

Розмір ЛШ у групі ДКМП професійно-зумовленого генезу становив $5,96 \pm 0,17$ см, і був більшим на 7,21% у порівнянні з групою ДКМП алкогольного генезу ($p < 0,05$), а у групі ДКМП змішаного генезу становив $6,26 \pm 0,15$ см і був більшим на 11,66% у порівнянні з групою ДКМП алкогольного генезу ($p < 0,01$) та на 7,83% у порівнянні з групою ДКМП ішемічного генезу ($p < 0,05$).

Розмір ПШ у групі ДКМП алкогольного генезу становив $2,80 \pm 0,07$ см і був більшим на 10,71% у порівнянні з групою ДКМП алкогольного генезу ($p < 0,05$) і на 7,50% у порівнянні з групою ДКМП ішемічного генезу ($p < 0,05$), а у групі ДКМП змішаного генезу становив $2,83 \pm 0,09$ см і був більшим на 11,66% у порівнянні з групою ДКМП алкогольного генезу ($p < 0,05$) і на 8,48% у порівнянні з групою ДКМП ішемічного генезу ($p < 0,05$).

Середня ФВ ЛШ у групі пацієнтів із ФП становила $26,90 \pm 1,83\%$ і була на 32,75% вищою ($p < 0,01$), розмір ЛП становив $4,89 \pm 0,08$ см і був меншим на 11,2% ($p < 0,01$), а розмір ЛШ становив $6,06 \pm 0,13$ см і був на 8,58% меншим ($p < 0,05$) у порівнянні із пацієнтами із синусовим ритмом. Розміри камер серця були достовірно більшими у чоловіків, у порівнянні з жінками, а саме: розмір ЛП ($4,71 \pm 0,07$ см) на 6,37% ($p < 0,05$), розмір ЛШ ($5,97 \pm 0,11$ см) на 9,21% ($p < 0,05$), а розмір ПШ ($2,74 \pm 0,05$ см) – на 10,58% ($p < 0,05$).

Більш, ніж у половини пацієнтів (55,34%) із вторинними ДКМП спостерігалась гіпертрофія стінок ЛШ. Стінки серця зазнавали найбільш значного ремоделювання при ДКМП ішемічного генезу – товщина перегородки була більшою на 8,20%, ніж при ДКМП професійно-зумовленого і алкогольного генезу ($p < 0,05$). У більшості жінок (63,16%), на відміну від чоловіків, гіпертрофії стінок серця не спостерігалось ($p < 0,05$), що також, ймовірно, пов'язано з частішим діагностуванням у них ДКМП професійно-зумовленого генезу.

ІММ у більшості випадків вторинних ДКМП був підвищеним, а ВТМ – зниженою, що визначало переважний тип геометрії серця як ексцентричну гіпертрофію ЛШ – у 78,64% випадків. Інші типи геометрії серця спостерігались приблизно однаково часто, а саме нормальна геометрія серця – у 5,83% осіб, концентричне ремоделювання ЛШ – також у 5,83% осіб і концентрична гіпертрофія ЛШ – у 9,71% випадків. При цьому у пацієнтів із ФП частіше зустрічалась ексцентрична гіпертрофія ЛШ ($p < 0,05$), а концентрична гіпертрофія ЛШ рідше ($p < 0,05$), у порівнянні із пацієнтами із синусовим ритмом. ММ у чоловіків була більшою на 20,06% ($p < 0,01$), а ІММ – на 15,07% ($p < 0,05$), ніж у жінок.

При вивченні кореляційних зв'язків було встановлено: сильний прямий зв'язок ($r = 0,781$) між систолічним АТ і ФВ ЛШ ($p < 0,01$); сильний прямий зв'язок ($r = 0,712$) між діастолічним АТ і ФВ ЛШ ($p < 0,01$); сильний зворотний зв'язок ($r = -0,816$) між систолічним АТ і розміром ЛШ ($p < 0,01$); сильний зворотний зв'язок ($r = -$

0,752) між діастолічним АТ і розміром ЛШ ($p < 0,05$); прямий зв'язок середньої сили ($r = 0,534$) між віком і розміром висхідної аорти ($p < 0,05$). Поряд зі зниженням показників ФВ ЛШ характерним є зниження показників АТ, що, очевидно, пов'язано зі зменшенням скоротливої здатності міокарда.

При аналізі результатів ЕКГ у госпіталізованих хворих із вторинними ДКМП було виявлено, що синусовий ритм спостерігався у 41 пацієнта (39,80%), фібриляція передсердь – у 60 пацієнтів (58,25%), а штучний водій ритму було імплантовано 2 пацієнтам (1,94%). Більш ніж у двох третіх пацієнтів (69,90%) при госпіталізації діагностовано тахікардію, причому у жінок вона спостерігалася достовірно частіше, ніж у чоловіків ($p < 0,05$). Фібриляція передсердь достовірно частіше зустрічалася у пацієнтів з ДКМП змішаного генезу ($p < 0,05$) і алкогольного генезу ($p < 0,05$). Нормальна частота серцевих скорочень частіше спостерігалась у пацієнтів з ДКМП ішемічного генезу, у порівнянні із пацієнтами із ДКМП змішаного генезу ($p < 0,05$). Середня ЧСС не залежала від генезу вторинної ДКМП ($p < 0,05$).

У пацієнтів із фібриляцією передсердь ЧСС була на 15,51% більшою у порівнянні із пацієнтами, на ЕКГ у яких був синусовий ритм ($p < 0,01$). ЧСС у жінок була вища на 12,81%, ніж у чоловіків ($p < 0,05$). Імплантація штучного водія ритму серця частіше спостерігалась у жінок ($p < 0,01$).

У 73,79% пацієнтів із вторинними ДКМП вольтаж зубців ЕКГ у I-III відведеннях був зниженим. Величина вольтажу ЕКГ не залежала від водія ритму серця і статі пацієнтів. Низький вольтаж ЕКГ у стандартних відведеннях частіше спостерігався у пацієнтів із ДКМП професійно-зумовленого ($p < 0,05$) і змішаного ($p < 0,05$) генезу, у порівнянні із пацієнтами із ДКМП алкогольного генезу. Середній вольтаж ЕКГ у трьох стандартних відведеннях був найвищим у групі пацієнтів із ДКМП алкогольного генезу, у порівнянні із пацієнтами із ДКМП змішаного генезу ($p < 0,05$).

При аналізі кореляційних зв'язків було виявлено: сильний зворотний зв'язок між ($r = -0,753$) ЧСС і ФВ ЛШ ($p < 0,01$); прямий зв'язок середньої сили ($r = 0,602$) між ФВ ЛШ і вольтажем ЕКГ ($p < 0,05$); сильний прямий зв'язок ($r = 0,822$) між систолічним АТ і вольтажем ЕКГ ($p < 0,05$); сильний прямий зв'язок ($r = 0,807$) між діастолічним АТ і вольтажем ЕКГ ($p < 0,05$); сильний прямий зв'язок ($r = 0,701$) між ФВ ЛШ і сумою амплітуд зубців R у всіх грудних відведеннях ($p < 0,01$). Отже, виявлено кореляційну залежність вольтажу ЕКГ із величиною АТ і ФВ ЛШ, які також пов'язані між собою.

Було встановлено, що на основі аналізу ЕКГ, а саме амплітуди зубців комплексу QRS у 12 стандартних відведеннях, можна запідозрити у пацієнтів наявність дилатації шлуночків серця, що вимагає додаткового підтвердження за допомогою ЕхоКГ.

До специфічних ЕКГ-ознак дилатації ЛШ належить повільне наростання зубців R_{V1-V3} , максимальна амплітуда зубця $R_{V5(V6)}$ і найглибші зубці S_{V3} . При цьому існує сильний зворотний зв'язок ($r = -0,822$) між розміром лівого шлуночка та амплітудою зубців R у відведеннях V_1-V_3 ($p < 0,05$); сильний прямий зв'язок ($r = 0,753$) між розміром лівого шлуночка та амплітудою зубців R у відведеннях V_5-

V_6 ($p<0,01$); сильний зворотний зв'язок ($r=-0,784$) між фракцією викиду ЛШ та амплітудою зубців R у відведеннях V_5-V_6 ($p<0,01$).

До специфічних ЕКГ-ознак дилатації ПШ належить зниження вольтажу зубців QRS у стандартних відведеннях, максимальна амплітуда зубця S_{V_3} і повільне наростання $R_{V_1-V_3}$. При цьому існує сильний прямий зв'язок ($r=0,883$) між фракцією викиду ЛШ та вольтажем ЕКГ ($p<0,05$); сильний прямий зв'язок ($r=0,747$) між розмірами правого шлуночка та глибиною зубців S у відведеннях V_1-V_2 ($p<0,05$); сильний прямий зв'язок між ($r=0,709$) фракцією викиду ЛШ та амплітудою зубців R у відведеннях V_4-V_5 ($p<0,05$); сильний прямий зв'язок ($r=0,709$) між фракцією викиду ЛШ та сумою амплітуд зубців R у грудних відведеннях ($p<0,05$).

До специфічних ЕКГ-ознак дилатації обох шлуночків належить зниження вольтажу ЕКГ, максимальна амплітуда зубця S_{V_3} , повільне наростання зубців $R_{V_1-V_3}$ і максимальна амплітуда зубця R_{V_5} . При цьому існує сильний прямий зв'язок ($r=0,731$) між розмірами правого шлуночка та висотою зубця R у відведенні V_1 ($p<0,05$); сильний прямий зв'язок ($r=0,784$) між розмірами лівого шлуночка та висотою зубця R у відведенні V_4 ($p<0,05$); сильний зворотний зв'язок ($r=-0,766$) між фракцією викиду та висотою зубця R у відведенні V_4 ($p<0,05$).

У пацієнтів із вторинними ДКМП МАУ було діагностовано більш ніж у двох третіх випадків (70,33%), а негативний результат – лише у 21,98% пацієнтів. Показники МАУ при ДКМП алкогольного генезу були достовірно нижчі ($p<0,05$), ніж у всіх інших групах, а найвищі – при ДКМП змішаного генезу ($p<0,05$). МАУ значно частіше зустрічалася у пацієнтів із ФП (у 81,82%), ніж із синусовим ритмом – 52,78% осіб ($p<0,01$), в той же час гендерних особливостей її частоти виявлено не було.

Встановлено сильний прямий зв'язок ($r=0,720$) між вольтажем ЕКГ у стандартних відведеннях та МАУ ($p<0,05$); сильний прямий зв'язок ($r=0,827$) показників МАУ із ЧСС у пацієнтів ($p<0,05$); у підгрупі пацієнтів зі зниженою фракцією викиду лівого шлуночка ($<40\%$) – сильний зворотний зв'язок ($r=-0,722$) між ФВ ЛШ та показниками МАУ ($p<0,05$). Зв'язку між показниками МАУ та величиною АТ виявлено не було.

Рівень ФНП- α становив $2,36\pm0,44$ пг/мл, був підвищений у 47,20 разів ($p<0,01$), у порівнянні із контролем ($0,05\pm0,01$ пг/мл). Його концентрація при наявності у пацієнта ФП була $2,89\pm0,41$ пг/мл, що в 1,62 рази перевищувало цей показник у пацієнтів із синусовим ритмом ($p<0,05$). Рівень ФНП- α при ДКМП професійно-зумовленого генезу становив $2,34\pm0,30$ пг/мл, при ДКМП алкогольного генезу – $3,55\pm0,46$ пг/мл, при ДКМП ішемічного генезу – $1,26\pm0,19$ пг/мл і при ДКМП змішаного генезу – $1,84\pm0,56$ пг/мл.

Рівень ІЛ-6 становив $11,65\pm1,49$ пг/мл, був підвищений у 5,68 разів ($p<0,01$), у порівнянні із контролем ($2,05\pm0,37$ пг/мл). Його концентрація при наявності у пацієнта ФП була $15,33\pm1,52$ пг/мл, що в 2,01 рази перевищувало цей показник у пацієнтів із синусовим ритмом ($p<0,01$). Рівень ІЛ-6 при ДКМП професійно-зумовленого генезу становив $9,10\pm1,12$ пг/мл, при ДКМП алкогольного генезу – $23,32\pm2,18$ пг/мл, при ДКМП ішемічного генезу – $5,59\pm0,74$ пг/мл і при ДКМП змішаного генезу – $5,75\pm0,99$ пг/мл.

Рівень ІЛ-8 становив $8,01 \pm 0,67$ пг/мл, був підвищений у 44,50 разів ($p < 0,01$), у порівнянні із контролем ($0,18 \pm 0,05$ пг/мл). Його концентрація при наявності у пацієнта ФП була $10,11 \pm 1,11$ пг/мл, що в 1,77 рази перевищувало цей показник у пацієнтів із синусовим ритмом ($p < 0,05$). Аналіз у гендерних групах виявив, що рівень ІЛ-8 у жінок становив $9,17 \pm 0,24$ пг/мл і був у 1,17 разів більшим, ніж у чоловіків ($p < 0,05$). Рівень ІЛ-8 при ДКМП професійно-зумовленого генезу становив $7,76 \pm 0,91$ пг/мл, при ДКМП алкогольного генезу – $11,43 \pm 1,49$ пг/мл, при ДКМП ішемічного генезу – $2,74 \pm 0,46$ пг/мл і при ДКМП змішаного генезу – $9,24 \pm 0,45$ пг/мл.

Рівні ФНП- α , ІЛ-6 і ІЛ-8 максимально збільшувались при ДКМП алкогольного генезу ($p < 0,01$), дещо менше рівні ФНП- α і ІЛ-6 зростали при ДКМП професійно-зумовленого генезу ($p < 0,05$), а рівень ІЛ-8 – при ДКМП змішаного генезу ($p < 0,01$). Найменше зростання рівнів прозапальних цитокінів спостерігали при ДКМП ішемічного генезу ($p < 0,05$).

При аналізі кореляційних зв'язків було встановлено: сильні прямі зв'язки прозапальних цитокінів між собою, а саме: ФНП- α з ІЛ-6 ($r = 0,898$, $p < 0,01$), ФНП- α з ІЛ-8 ($r = 0,731$, $p < 0,01$) та ІЛ-6 з ІЛ-8 ($r = 0,743$, $p < 0,01$); сильний зворотний зв'язок ($r = -0,754$) ФНП- α з віком пацієнтів ($p < 0,05$); сильний зворотний зв'язок ($r = -0,768$) ІЛ-6 з віком пацієнтів ($p < 0,01$); зворотний кореляційний зв'язок середньої сили ($r = -0,525$) між ІЛ-8 і віком пацієнтів ($p < 0,05$); зворотний кореляційний зв'язок середньої сили ($r = -0,477$) між ФНП- α і систолічним АТ ($p < 0,05$); зворотний кореляційний зв'язок середньої сили ($r = -0,399$) між ІЛ-6 і систолічним АТ ($p < 0,05$); зворотний кореляційний зв'язок середньої сили ($r = -0,527$) між ІЛ-8 і систолічним АТ ($p < 0,05$); зворотний кореляційний зв'язок середньої сили ($r = -0,421$) між ФНП- α і діастолічним АТ ($p < 0,05$); зворотний кореляційний зв'язок середньої сили ($r = -0,402$) між ІЛ-6 і діастолічним АТ ($p < 0,05$); зворотний кореляційний зв'язок середньої сили ($r = -0,536$) між ІЛ-8 і діастолічним АТ ($p < 0,05$); зворотний кореляційний зв'язок середньої сили ($r = -0,417$) між ФНП- α і вольтажем ЕКГ у стандартних відведеннях ($p < 0,05$); прямий кореляційний зв'язок середньої сили ($r = 0,651$) між ФНП- α і ЧСС ($p < 0,05$); прямий кореляційний зв'язок середньої сили ($r = 0,622$) між ІЛ-6 і ЧСС ($p < 0,05$); прямий кореляційний зв'язок середньої сили ($r = 0,621$) між ІЛ-8 і ЧСС ($p < 0,05$); зворотний кореляційний зв'язок середньої сили ($r = -0,610$) між ІЛ-8 і ФВ ЛШ ($p < 0,05$); прямий кореляційний зв'язок середньої сили ($r = 0,569$) між ІЛ-8 і показниками МАУ ($p < 0,01$). Високі показники системного запалення пов'язані з низькими значеннями АТ, ФВ ЛШ, високими ЧСС і показниками МАУ.

Отже, вторинні ДКМП часто перебігають під маскою інших ССЗ, оскільки найчастіше виявлені зміни на ЕКГ та ЕхоКГ без уточнення шкідливих звичок і професійного маршруту трактуються як ознаки перенесеного ІМ.

Чоловіки хворіють на вторинні ДКМП більш, ніж у 4 рази частіше, ніж жінки, що, ймовірно, пов'язано з переважанням у них в анамнезі шкідливих умов праці, а також частішим зловживанням ними алкоголю, адже за даними реєстру ВООЗ (2014) показник зловживання алкоголем за рік в Україні у чоловіків становить 22,0 л/особу/рік, а у жінок – 7,2 л/особу/рік.

У пацієнтів із ДКМП професійно-зумовленого генезу частіше спостерігалась дилатація ЛШ, а його розміри мали одні із найвищих значень з-поміж інших груп. Показники МАУ при ДКМП професійно-зумовленого генезу були одними із найвищих. Рівні прозапальних цитокінів також були високими, проте дещо нижчими, ніж при ДКМП алкогольного генезу. Також у хворих на ДКМП професійно-зумовленого генезу частіше траплялись серцева астма і набряк легень.

У пацієнтів із ДКМП алкогольного генезу спостерігались вищі показники ФВ ЛШ, дещо вищий вольтаж ЕКГ у стандартних відведеннях і рідше спостерігалась МАУ, що говорить про кращий клінічний стан пацієнтів і менший ризик розвитку фатальних ускладнень ССЗ. При цьому як ознаки зловживання алкоголем у цих хворих частіше траплялись гіпертензивні кризи, синусова тахікардія та фібриляція передсердь. У пацієнтів із ДКМП алкогольного генезу частіше спостерігалась дилатація ПШ у порівнянні з іншими ДКМП і розміри ПШ були більшими, ніж у інших групах. У той же час показники рівнів прозапальних цитокінів при ДКМП алкогольного генезу мали найвище значення з-поміж усіх інших груп, що свідчить про більш виражену запальну активацію. Це може бути пов'язано з більш ранньою стадією захворювання у цих пацієнтів, а також патологічною активацією етанолом клітин Купфера печінки, які починають активно продукувати ФНП- α і ІЛ-6.

У пацієнтів із ДКМП ішемічного генезу спостерігались найнижчі показники системного запалення.

У пацієнтів із ДКМП змішаного генезу були найнижчі значення ФВ ЛШ, вольтажу ЕКГ у стандартних відведеннях, а розміри усіх камер серця та ІММ були найбільшими. Частота виникнення фібриляції передсердь у цих хворих була найвищою, як і показники МАУ, проте значення рівнів прозапальних цитокінів були одними з найнижчих з-поміж інших груп.

ВИСНОВКИ

В дисертаційній роботі виконано теоретичне обґрунтування і нове вирішення актуального завдання сучасної кардіології, а саме вдосконалення діагностики вторинних ДКМП на основі вивчення їх етіологічних, клінічних, електрокардіографічних і ехокардіографічних особливостей, а також дослідження імунологічних механізмів патогенезу.

1. Вторинні ДКМП професійно-зумовленого, алкогольного, ішемічного та змішаного генезу мають певні клінічні особливості перебігу. Зокрема, ДКМП професійно-зумовленого генезу характеризуються частішим розвитком серцевої астми та набряку легень, ДКМП алкогольного генезу – синусової тахікардії, гіпертензивних кризів, а також найвищими показниками АТ. ДКМП алкогольного і змішаного генезу проявляються найбільш частим виникненням фібриляції передсердь ($p < 0,05$).

2. При ДКМП алкогольного генезу у пацієнтів частіше виявляється ізольована дилатація правого шлуночка, а при ДКМП професійно-зумовленого генезу – ізольована дилатація лівого шлуночка ($p < 0,05$). Помірно знижена фракція викиду лівого шлуночка є найбільш характерною для ДКМП алкогольного генезу

(39,33±2,85%), дещо нижча – при ДКМП ішемічного (35,52±1,29%) і професійно-зумовленого генезу (29,92±1,74%), а найбільш низька – при ДКМП змішаного генезу (22,72±1,58%). Найчастішим типом ремоделювання серця при всіх формах вторинних ДКМП є ексцентрична гіпертрофія лівого шлуночка.

3. До специфічних ЕКГ-ознак дилатації ЛШ належить повільне наростання зубців R_{V1-V3} , максимальна амплітуда зубця $R_{V5(V6)}$ і найглибші зубці S_{V3} . Специфічними ЕКГ-ознаками дилатації ПШ є зниження вольтажу зубців QRS у стандартних відведеннях, максимальна амплітуда зубця S_{V3} і повільне наростання R_{V1-V3} . До специфічних ЕКГ-ознак дилатації обох шлуночків належить поєднання ознак дилатації ЛШ і ПШ, а саме зниження вольтажу ЕКГ, максимальна амплітуда зубця S_{V3} , повільне наростання зубців R_{V1-V3} і максимальна амплітуда зубця R_{V5} .

4. У пацієнтів із вторинними ДКМП мікроальбумінурія зустрічається у 61,52% випадків. Відсутність білка у сечі (21,98% випадків серед усіх ДКМП) найчастіше спостерігається у пацієнтів із ДКМП алкогольного генезу (у 30,77%), а найрідше – при ДКМП змішаного генезу (10,00%) ($p<0,05$). За наявності ФП у пацієнтів із ДКМП МАУ діагностується у 4,58 разів частіше, ніж у пацієнтів із синусовим ритмом ($p<0,01$).

5. При вторинних ДКМП підвищуються показники всіх прозапальних цитокінів. Зокрема, рівні ФНП- α , ІЛ-6 і ІЛ-8 максимально збільшуються при ДКМП алкогольного генезу ($p<0,01$), рівні ФНП- α і ІЛ-6 – при ДКМП професійно-зумовленого генезу ($p<0,05$), а рівень ІЛ-8 – при ДКМП змішаного генезу ($p<0,05$). В той же час, показники ФНП- α , ІЛ-6 і ІЛ-8 вдвічі зростають за наявності у пацієнтів ФП, ніж при синусовому ритмі ($p<0,01$). Найменше рівні прозапальних цитокінів збільшуються при ДКМП ішемічного генезу ($p<0,05$).

6. У пацієнтів з вторинними ДКМП існують наступні кореляційні зв'язки між показниками ЕКГ і ЕхоКГ: сильний зворотний зв'язок між ЧСС і ФВ ЛШ ($p<0,01$); прямий зв'язок середньої сили між ФВ ЛШ і вольтажем ЕКГ ($p<0,05$); сильний прямий зв'язок між АТ і вольтажем ЕКГ ($p<0,05$); сильний прямий зв'язок між ФВ ЛШ і сумою амплітуд зубців R в усіх грудних відведеннях ($p<0,01$), сильні прямі зв'язки між показниками МАУ та вольтажем ЕКГ ($p<0,05$) і ЧСС ($p<0,05$); прямі зв'язки середньої сили між показниками прозапальних цитокінів та рівнем АТ ($p<0,05$) і ЧСС ($p<0,05$); зворотні зв'язки середньої сили між ФНП- α і вольтажем ЕКГ ($p<0,05$), між ІЛ-8 і ФВ ЛШ ($p<0,05$) та між ІЛ-8 і показниками МАУ ($p<0,01$).

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. У пацієнтів із ознаками серцевої недостатності з метою верифікації діагнозу вторинної ДКМП потрібно детально збирати анамнез із уточненням професійних шкідливостей (пайка, зварювання та гальваніка; робота, пов'язана з лаками, фарбами, кислотами і лугами, отрутохімікатами, органічними пластмасами, солями важких металів; галогенвмісними і ртутьвмісними органічними сполуками та леткими хімічними речовинами; робота в умовах підвищеного радіаційного фону; наявність пилового забруднення у приміщеннях робочої зони) та шкідливих звичок (тютюнопаління та вживання алкоголю з уточненням кількості вжитого

алкоголю за день і за тиждень, а також тривалості зловживання ним), особливо в осіб чоловічої статі.

2. Про наявність вторинних ДКМП при аналізі ЕКГ свідчать наступні ранні ознаки дилатації камер серця: при виявленні повільного наростання зубців R_{V1-V3} , максимальної амплітуди зубця $R_{V5(V6)}$ і найглибших зубців S_{V3} можна діагностувати дилатацію ЛШ, а при наявності на ЕКГ зниження вольтажу зубців QRS у стандартних відведеннях, максимальної амплітуди зубця S_{V3} і повільного наростання R_{V1-V3} – дилатацію ПШ.

3. Визначення МАУ доцільно вводити до більшості популяційних скринінгових програм для виявлення пацієнтів з ДКМП з метою максимального усунення факторів ризику та призначення відповідного лікування для поліпшення прогнозу у цієї категорії пацієнтів.

4. З метою диференційної діагностики генезу вторинних ДКМП доцільно аналізувати рівні показників системного запалення, найінформативнішими серед яких є ФНП- α і прозапальні інтерлейкіни (ІЛ-6 та ІЛ-8).

СПИСОК ПРАЦЬ, ОПУБЛІКОВАНИХ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Юзич І.А. Диференційна діагностика між алкогольною кардіоміопатією та ішемічною хворобою серця / І.А. Юзич // Wiadomości Lekarskie. – 2014. – Том LXVII, № 2, cz. II. – С. 276-278. (Робота виконана одноосібно).
2. Юзич І.А. Системна запальна відповідь при різних формах вторинних дилатаційних кардіоміопатій / І.А., Юзич, Ю.Г. Кияк, Л.Є. Лаповець // Вісник проблем біології і медицини. – 2015. - № 4 – С. 237-240. (Дисертантом проведено клінічні дослідження, підготовлено роботу до друку).
3. Кияк Ю.Г. Електрокардіографічна діагностика дилатаційних кардіоміопатій / Ю.Г. Кияк, І.А. Юзич // Ліки України. – 2012. – № 8 (164). – С. 50-53. (Дисертант приймала участь у підборі хворих, аналізі результатів і підготовці матеріалу до друку).
4. Кияк Ю.Г. Фібриляція передсердь у хворих з дилатаційними кардіоміопатіями / Ю.Г. Кияк, І.А. Юзич // Вісник проблем біології і медицини. – 2015. - № 1 (117) – С. 136-140. (Дисертант провела огляд літератури, підбір і обстеження тематичних хворих, підготувала публікацію до друку).
5. Кияк Ю.Г. Мікроальбумінурія у хворих з вторинними дилатаційними кардіоміопатіями / Ю.Г. Кияк, І.А. Юзич, Л.Є. Лаповець // Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії. – 2015. – № 3. – С. 128-131. (Дисертант провела огляд літератури, підбір і обстеження тематичних хворих, підготувала публікацію до друку).
6. Юзич І.А. Сучасний погляд на вторинні дилатаційні кардіоміопатії / І.А. Юзич // Львівський клінічний вісник. – 2014. – № 4 (4). – С. 54-57. (Робота виконана одноосібно).
7. Пат. 103395 Україна, МПК А61В 5/0402. Спосіб електрокардіографічної діагностики дилатації лівого шлуночка у хворих з вторинними дилатаційними кардіоміопатіями / Ю.Г. Кияк, І.А. Юзич; заявник і патентовласник Львівський нац.

- мед. ун-т імені Данила Галицького. - № u201506776; заявл. 08.07.2015; опубл. 10.12.2015, Бюл. № 23/2015. (Дисертант провела огляд літератури, підбір і обстеження тематичних хворих, аналіз та узагальнення отриманих результатів, підготувала матеріал для публікації патенту).
8. Пат. 103395 Україна, МПК А61В 5/0402. Спосіб електрокардіографічної діагностики дилатації правого шлуночка у хворих з вторинними дилатаційними кардіоміопатіями / Ю.Г. Кияк, І.А. Юзич; заявник і патентовласник Львівський нац. мед. ун-т імені Данила Галицького. - № u01506944; заявл. 13.07.2015; опубл. 25.12.2015, Бюл. № 24/2015. (Дисертант провела огляд літератури, підбір і обстеження тематичних хворих, аналіз та узагальнення отриманих результатів, підготувала матеріал для публікації патенту).
9. Юзич І.А. Електрокардіографічні ознаки дилатаційних кардіоміопатій / І.А. Юзич // Український кардіологічний журнал. – Додаток 1/2012 Матеріали XIII Національного конгресу кардіологів України. – Київ. - 2012. – С. 131 (Робота виконана одноосібно).
10. Варіанти перебігу алкогольної кардіоміопатії / І. Юзич, Ю. Кияк, Л. Полторак, О. Кобзаренко // Контroversійні питання сучасної клінічної медицини. – Львів. – 2013. – С. 49-50 (Дисертант провела огляд літератури, підбір і обстеження тематичних хворих, підготувала публікацію до друку).
11. Юзич І.А. Вплив професійних шкідливостей та шкідливих звичок на ехокардіографічні показники у пацієнтів з дилатаційною кардіоміопатією / І.А. Юзич, Ю.Г. Кияк // Здобутки клінічної і експериментальної медицини. – 2013. – № 2. - С. 294. (Дисертант провела огляд літератури, підбір і обстеження тематичних хворих, підготувала публікацію до друку).
12. Юзич І.А. Вплив алкоголю на стан коронарних судин у хворих на алкогольну кардіоміопатію / І.А. Юзич, Ю.І. Онищук // Український кардіологічний журнал. – Додаток 4/2013 Матеріали XIV Національного конгресу кардіологів України. – Київ. - 2013. – С. 311. (Дисертант провела огляд літератури, підбір і обстеження тематичних хворих, підготувала публікацію до друку).
13. Юзич І.А. Гостра серцева недостатність при дилатаційних кардіоміопатіях / І.А. Юзич, Ю.Г. Кияк, О.Ю. Барнетт // Стандарти діагностики та лікування невідкладних станів в практиці сімейного лікаря (Збірник тез конференції). – Львів. – 2014. – С. 51. (Дисертант провела огляд літератури, підбір і обстеження тематичних хворих, підготувала публікацію до друку).
14. Юзич І.А. Визначення мікроальбумінурії у хворих на дилатаційні кардіоміопатії / І.А. Юзич, Ю.Г. Кияк, Л.Є. Лаповець / Здобутки клінічної і експериментальної медицини. – 2014. – № 2 – С. 283. (Дисертантом проведено клінічні дослідження, підготовлено роботу до друку).
15. Юзич І.А. Роль професійних шкідливостей у розвитку вторинних дилатаційних кардіоміопатій / І.А. Юзич, Ю.Г. Кияк // Актуальні питання патології за умов дії надзвичайних факторів на організм (матеріали VIII науково-практичної конференції). – Тернопіль. – 2015. – С. 106-107. (Дисертант провела огляд літератури, підбір і обстеження тематичних хворих, аналіз та узагальнення отриманих результатів, підготувала публікацію до друку).

АНОТАЦІЯ

Юзич І.А. Клініко-функціональна діагностика і патофізіологічні механізми виникнення вторинних дилатаційних кардіоміопатій. – На правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.11 – кардіологія. – Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького МОЗ України, Львів, 2016.

У дисертації представлено вивчення клініко-функціональних та патофізіологічних особливостей перебігу вторинних ДКМП професійно-зумовленого, алкогольного, ішемічного та змішаного генезу. Встановлено, що клінічний перебіг вторинних ДКМП відрізняється у залежності від етіологічних та патофізіологічних чинників.

Встановлено, що при ДКМП алкогольного генезу частіше виникає дилатація правого шлуночка, при ДКМП професійно-зумовленого генезу – дилатація лівого шлуночка. Найвищі показники дилатації камер серця і найнижча ФВ ЛШ діагностуються у пацієнтів із ДКМП змішаного генезу.

Виявлено характерні ЕКГ-ознаки дилатації як лівого, так і правого шлуночків, що дає можливість як запідозрити, так і діагностувати вторинні ДКМП.

З'ясовано залежність між формою ДКМП та показниками МАУ: відсутність білка у сечі найчастіше спостерігається у пацієнтів із ДКМП алкогольного генезу, а найрідше – при ДКМП змішаного генезу. Виявлено, що перебіг вторинних ДКМП супроводжується системним запальним процесом, проявами якого є істотне підвищення рівня прозапальних цитокінів, причому найвищі показники спостерігаються у пацієнтів із алкогольною формою ДКМП.

Ключові слова: вторинні дилатаційні кардіоміопатії, професійні шкідливості, шкідливі звички, зловживання алкоголем, тип геометрії міокарда, ЕКГ-ознаки дилатації шлуночків, мікроальбумінурія, прозапальні цитокіни.

АННОТАЦИЯ

Юзич И.А. Клинико-функциональная диагностика и патофизиологические механизмы возникновения вторичных дилатационных кардиомиопатий. – На правах рукописи.

Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.11 – кардиология. – Львовский национальный медицинский университет имени Данила Галицкого МЗ Украины, Львов, 2016.

В диссертации представлены результаты изучения клинико-функциональных и патофизиологических особенностей течения вторичных ДКМП профессионально-обусловленного, алкогольного, ишемического и смешанного генеза. Обнаружено, что вторичные ДКМП часто протекают под маской других сердечно-сосудистых заболеваний, так как чаще всего изменения на ЭКГ и Эхо-КГ без уточнения вредных привычек и профессионального маршрута могут восприниматься как признаки перенесенного инфаркта миокарда.

Установлено, что клиническое течение вторичных ДКМП отличается в зависимости от этиологических и патофизиологических факторов, а также от наличия или отсутствия у пациентов фибрилляции предсердий. Так, при ДКМП профессионально-обусловленного генеза наблюдается наиболее частое развитие сердечной астмы и отека легких, при ДКМП алкогольного генеза – синусовой тахикардии, а ДКМП алкогольного и смешанного генеза проявляются наиболее частым развитием фибрилляции предсердий ($p < 0,05$).

Мужчины болеют на вторичные ДКМП в более молодом возрасте по сравнению с женщинами. Кроме того, у мужчин наблюдается более значительная дилатация камер сердца.

Изучены эхокардиографические особенности ремоделирования сердца при вторичных ДКМП различного генеза. Установлено, что для алкогольных ДКМП характерно умеренное снижение фракции выброса (ФВ) левого желудочка ($39,33 \pm 2,85\%$), в то время как при смешанных наблюдается ее значительное снижение ($22,72 \pm 1,58\%$). При ДКМП алкогольного генеза чаще возникает дилатация правого желудочка, при ДКМП профессионально-обусловленного генеза – дилатация левого желудочка. Самые высокие показатели дилатации камер сердца диагностируются у пациентов с ДКМП смешанного генеза. Наиболее частым видом ремоделирования сердца при всех формах вторичных ДКМП является эксцентрическая гипертрофия левого желудочка, так как индекс массы миокарда в большинстве случаев вторичных ДКМП повышен, а относительная толщина миокарда левого желудочка – понижена. Другие типы геометрии сердца наблюдаются примерно одинаково часто: нормальная геометрия сердца у 8,74% лиц, концентрическое ремоделирование также у 8,74% пациентов и концентрическая гипертрофия – в 6,80% случаев.

Установлены характерные ЭКГ-признаки дилатации как левого (ЛЖ), так и правого (ПЖ) желудочков, что позволяет как заподозрить, так и диагностировать вторичные ДКМП. К специфическим ЭКГ-признакам дилатации ЛЖ принадлежит медленное нарастание зубцов R_{V1-V3} , максимальная амплитуда зубца R_{V5} (V_6) и глубокие зубцы S_{V3} . К специфическим ЭКГ-признакам дилатации ПЖ принадлежит снижение вольтажа зубцов QRS в стандартных отведениях, максимальная амплитуда зубца S_{V3} и медленное нарастание R_{V1-V3} . При дилатации обоих желудочков сочетаются признаки дилатации как ЛЖ, так и ПЖ.

У пациентов с вторичными ДКМП микроальбуминурия встречается в 61,52% случаев, а отрицательный результат - в 21,98% случаев. Обнаружена зависимость между формой ДКМП и показателями микроальбуминурии: отсутствие белка в моче чаще всего наблюдается у пациентов с ДКМП алкогольного генеза (в 30,77%), а реже всего - при ДКМП смешанного генеза (10,00%). У всех пациентов с вторичными ДКМП, которые злоупотребляют курением, выявлено наличие альбумина в моче.

Обнаружено, что протекание вторичных ДКМП сопровождаются системным воспалительным процессом, проявлениями которого является существенное повышение уровня провоспалительных цитокинов. При этом самые высокие показатели наблюдаются у пациентов с алкогольной формой ДКМП. Также

значения провоспалительных цитокинов у пациентов с фибрилляцией предсердий вдвое превосходят их уровни у пациентов с синусовым ритмом.

Ключевые слова: вторичные дилатационные кардиомиопатии, профессиональные вредности, вредные привычки, злоупотребление алкоголем, тип геометрии миокарда, ЭКГ-признаки дилатации желудочков, микроальбуминурия, провоспалительные цитокины.

SUMMARY

Yuzych I.A. Clinical and functional diagnosis and pathophysiological mechanisms of secondary dilated cardiomyopathies. – The manuscript.

The dissertation to obtain the scientific degree of the Candidate of Medical Sciences in specialty 14.01.11 – Cardiology. – Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Ministry of Health of Ukraine, Lviv, 2016.

The thesis is devoted to the study of clinical, functional and pathophysiological features of secondary dilated cardiomyopathy (DCM) of professional, alcoholic, ischemic and mixed genesis. It was established that secondary DCM clinic differs depending on the etiological and pathophysiological factors.

Dilatation of the right ventricle occurs more often in patients with alcoholic DCM and dilatation of the left ventricle occurs more often in patients with professional DCM. The highest dilatation of the heart chambers and the lowest ejection fraction were diagnosed in patients that have dilated cardiomyopathy of mixed genesis.

The characteristic ECG signs as dilation of the left and right ventricles, which allows to suspect and diagnose secondary DCM were revealed.

The relationship between DCM form and microalbuminuria figures was shown: the lack of protein in the urine was often observed in patients with dilated cardiomyopathy of alcoholic genesis, and least likely in patients with DCM of mixed genesis. It was revealed that secondary DCM course is accompanied by systemic inflammation, manifestation of which is the significant increase of proinflammatory cytokines, with the highest rates observed in patients with alcoholic form of dilated cardiomyopathy.

Keywords: secondary dilated cardiomyopathy, occupational hazard, bad habits, alcohol abuse, cardiac geometry, ECG signs of ventricular dilatation, microalbuminuria, proinflammatory cytokines.

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

АКМП	– алкогольна кардіоміопатія
АСТ	– аспартатамінотрансфераза
АТ	– артеріальний тиск
ВТМ	– відносна товщина міокарда
ГСН	– гостра серцева недостатність
ГХ	– гіпертонічна хвороба
ДКМП	– дилатаційна кардіоміопатія
ЕКГ	– електрокардіограма
ЕхоКГ	– ехокардіограма
ІКМП	– ішемічна кардіоміопатія
ІІ	– інтерлейкін
ІМ	– інфаркт міокарда
ІММ	– індекс маси міокарда
ІФА	– імуноферментний аналіз
ІХС	– ішемічна хвороба серця
КГ	– коронарографія
КМП	– кардіоміопатія
КМЦ	– кардіоміоцит
ЛП	– ліве передсердя
ЛШ	– лівий шлуночок
МАУ	– мікроальбумінурія
ММ	– маса міокарда
МЦР	– мікроциркуляторне русло
ПП	– праве передсердя
ПШ	– правий шлуночок
СН	– серцева недостатність
ССЗ	– серцево-судинні захворювання
ФНП-α	– фактор некрозу пухлин альфа