

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ
ХАРКІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ імені В.Н.КАРАЗІНА

Кваліфікаційна наукова праця
на правах рукопису

Ніколенко Олена Євгенівна

УДК: 616.126.42:116.379-008.64:611.018.22

ДИСЕРТАЦІЯ
РОЛЬ ОСНОВНОГО ФАКТОРА РОСТУ ФІБРОБЛАСТІВ
В РЕГУЛЯЦІЇ ОБМІНУ СПОЛУЧНОЇ ТКАНИНИ У ХВОРИХ
НА ПРОЛАПС МІТРАЛЬНОГО КЛАПАНУ
З ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ І ТИПУ

14.01.02 - внутрішні хвороби

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
_____ О. Є. Ніколенко

Науковий керівник: Корж Олексій Миколайович, доктор медичних наук, професор

Харків – 2021

АНОТАЦІЯ

Ніколенко О. Є. Роль основного фактора росту фібробластів в регуляції обміну сполучної тканини у хворих на пролапс мітрального клапану з цукровим діабетом І типу. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.02 - внутрішні хвороби. – Харківський національний університет імені В. Н. Каразіна Міністерства освіти і науки України, Харків, 2021.

Метою дослідження було оптимізувати та підвищити ефективність діагностики та прогнозування ускладненого перебігу пролапсу мітрального клапану (ПМК) у поєднанні з цукровим діабетом (ЦД) І типу шляхом уточнення ланок патогенезу дисплазії сполучної тканини клапанного апарату серця на підставі дослідження рівня основного фактору росту фібробластів (FGF-2), показників обміну сполучної тканини, ехокардіографічних показників внутрішньо-серцевої гемодинаміки серед осіб молодого віку.

Дослідження виконано на базі ендокринологічного відділення ХОР КНП «Обласна клінічна лікарня» та ЦПМСД ХНУ імені В. Н. Каразіна КНП ХМР «Міська студентська лікарня» в період 2015–2018 рр. Дослідження охоплювало 98 пацієнтів віком від 18 до 33 років, з яких 69 знаходилися на лікуванні в період 2018–2020, з них 33 хворих на ПМК в поєднанні з ЦД, 36 хворих на ізольований ЦД та 29 осіб мали ізольований ПМК, важкі ускладнення, які є проявом тяжкого перебігу захворювання, були відсутністі. До контрольної групи залучено 22 практично здорових осіб.

Для реалізації мети та поставлених завдань виконано проспективне дослідження хворих. Середній вік хворих, що увійшли у дослідження, складав $27,3 \pm 1,1$ років. Середня тривалість ЦД становила $9,8 \pm 0,63$ років, у тому числі, 66 (73,3%) з тривалістю ЦД до 5 років та 24 (26,7%) – від 5 років та більше. Серед хворих було 54 (60,0%) жінок та 36 (40,0%) чоловіків.

З метою проведення аналізу розповсюдженості ПМК та інших фенотипічних ознак дисплазії сполучної тканини (СТ), їх поширеності серед осіб з ПМК, а також для встановлення ризику наявності ПМК при дисплазії СТ проведено популяційне дослідження «випадок-контроль» методом оцінки відношення шансів (ВШ) розвитку цільового досліджуваного показника, було задіяно 20% вибірку (517 осіб) списочного складу щодо періодичних медичних оглядів студентів Харківського національного університету імені В. Н. Каразіна. Відгук на залучення до обстеження – 71,9 %, що склало 372 особи, з них 251 жінка (67,5 %) та 121 (32,7 %) чоловік, віком від 18 до 28 років, середній вік склав $22,4 \pm 1,3$ роки. Всім хворим для оцінки особливостей перебігу ПМК та ЦД виконувалось комплексне клінічне, клініко-лабораторне та інструментальне дослідження відповідно до діючих протоколів надання допомоги при ЦД, проведення ехокардіографії (ЕхоКГ), біохімічного аналізу крові з визначенням маркерів порушення обміну сполучної тканини (вільний і пептиднозв'язаний оксипролін, загальний вміст та фракції глікозоаміногліканів); визначення біомаркеру регуляції фібрилогенезу FGF-2 у сироватці крові.

Діагноз ПМК встановлювали за ехокардіографічними критеріями L. Freed та співавт. (2002), R. Bonow та співавт. (2006); фенотипічні прояви дисплазії СТ – за наявності скелетних, шкірних та суглобових ознак згідно Т. І. Кадуріній (2009), сколіозу – за тестом Адамса (1998), астенічний тип конституції (АТК) встановлювався за Черноручьким М. В. (1928), індекс маси тіла (ІМТ) та дефіцит маси тіла (ДМТ) при $ІМТ < 18,5$ встановлювався за критеріями WHO: Global Database on Body Mass Index (2006). Діагноз ЦД 1 типу встановлювали згідно з наказом МОЗ України № 1021 від 27 червня 2014 року «Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при цукровому діабеті 1 типу у молодих людей та дорослих».

Рівні вільного оксипроліну (ВОП) та пептиднозв'язаного оксипроліну (ПЗОП) у сироватці крові визначали за методом П. Н. Шараєва (2009), калібрувальний розчин

оксипроліну здійснювали за реактивами Pierce (Голландія). Фракції глікозаміноглікансульфатів (ГАГ) у сироватці крові визначали за методом М. Р. Штерн (1982). Концентрацію FGF-2 у плазмі крові проводили імуноферментним методом з використанням набору реагентів Quantikine (Human FGF basic Immunoassay) виробництва R&D Systems, Inc (США) у відділу експериментальної фармакології та токсикології ДУ «Інститут проблем ендокринної патології ім. В. Я. Данілевського НАМН України».

Статистичну обробку даних здійснено згідно підходів до медико-біологічних досліджень в рамках доказової медицини. Для перевірки нормальності розподілу даних було застосовано критерій Колмогорова-Смирнова. Кількісні дані були представлені як середнє $\pm$ стандартне відхилення. Якісні показники надано у вигляді абсолютної кількості та процентів. Оцінка достовірності різниці середніх проводилась з використанням критерію Стюдента (t) для кількісних ознак, критерію χ^2 Пірсона – для якісних показників. Для аналізу взаємозв'язків кількісних параметрів, які вивчалися, визначали коефіцієнт парної кореляції Пірсона. Для побудови прогностичної моделі ймовірності виникнення функціональних ушкоджень МК та ЛШ у пацієнтів з ПМК і цукровим діабетом був використаний метод логістичної регресії. Перевірка значущості підібраних коефіцієнтів бінарної регресійної моделі проводилася за допомогою статистики Вальда, рівень значущості для всіх первісних гіпотез $p < 0,05$.

Для встановлення поширеності ПМК та зовнішніх ознак дисплазії СТ проведено епідеміологічне дослідження: популяційна розповсюдженість ПМК склала 12,6%, серед практично здорових осіб – 7,8%, інших кардіальних проявів дисплазії СТ – 5,9%, з них додаткових хорд (ДХ) – 3,2%, пролапсу трикуспідального клапану (ПТК) – 2,7%. Поширеність зовнішніх дисплазій СТ, склала 41,7%, з них: гіпереластичність шкіри (ГЕШ) – 18,3%, сколіоз (Ск) – 12,9%, плоскостопість (ПС) – 11,6%, гіпермобільність суглобів (ГМС) – 11,0%. Поєднання диспластичних ознак відмічалось у чверті обстежених – 25,8 %.

Встановлено поширеність зовнішніх та кардіальних ознак ДСТ при ПМК Серед 47 осіб з ПМК було 28 жінок (59,6%) та 19 чоловіків (40,4%), середній вік склав $23,6 \pm 1,2$ роки. Поширеність дисплазій серед них була 68,5% (32 особи), з них додаткові хорди (ДХ) мали 19,1% (9 осіб). Зовнішні дисплазії відмічалися у 23 осіб, що склало 49,4%, з них: ГЕШ – 17,0%, ГСМ – 12,8%, СК – 21,3%, ПС – 6,4%. Поєднання ПМК з декількома диспластичними ознаками мало місце у 12,8%.

Для встановлення популяційного ризику зовнішніх диспластичних ознак СТ щодо наявності ПМК в ході дослідження «випадок-контроль» методом оцінки ВШ була встановлена тіснота причинно-наслідкового зв'язку між наявністю фенотипічних ознак СТ-дисплазії та шансів наявності ПМК. Так ВШ щодо наявності ПМК при ГЕШ склало 1,067 [0,475; 2,396], що не відрізнялося від шансів наявності ПМК у вибірці; при ГМС склало 1,409 [0,559; 3,552], при Ск ВШ щодо наявності ПМК склало 2,376 [1,094; 5,156], що в 2,4 рази перевищували шанси наявності ПМК у виборці, а нижня межа ДІ $> 1,0$; ВШ щодо ризику ПМК при ПС склало 0,516 [0,168; 1,907], що $< 1,0$; ВШ при АТК щодо ПМК склало 3,483 [1,610; 7,535], що в 3,5 рази перевищували шанси наявності ПМК у виборці, ВШ при ДМТ щодо ПМК склало 1,182 [0,524; 2,665], вірогідно не відрізняючись від виборки. Максимальним ВШ було при поєднанні АТК та Ск – 5,250 [1,955; 14,097], що більше ніж в 5 разів перевищували шанси наявності ПМК у порівнянні з вибіркою, а нижня межа ДІ перевищувала 1,0 вдвічі. Отримані дані свідчать про високі шанси наявності ПМК при виявленні Ск, АТК та їх поєднанні, які в 2,4; 3,5 та 5,2 рази вищі ніж в середньому у популяції, що робить доцільним при цих формах дисплазії СТ проведення ЕхоКГ-ного дослідження з метою виявлення ПМК, враховуючи значну вірогідність його безсимптомного перебігу.

Особливості метаболізму колагену досліджувалися за показниками ВОП та ПЗОП. Рівень ВОП серед хворих на ПМК з ЦД, які склали 2 групу,

мало місце значиме перевищення цього показника $17,98 \pm 2,02$ у порівнянні з контролем ($p=0,05$).

Більш інформативними щодо розбіжностей між групами обстежених були рівні ПЗОП. Рівень цього показника був достовірно вищим серед осіб з коморбідною патологією 2 групи хворих $16,06 \pm 1,54$ ммоль/л у порівнянні з 1-ю групою ПМК без ЦД – $10,18 \pm 1,85$ ммоль/л ($p < 0,02$) та контролем – $8,7 \pm 0,81$ ммоль/л ($p < 0,01$). У 3 групі рівень ПЗОП був достовірно вищим тільки у порівнянні з контролем – $12,38 \pm 1,34$ ммоль/л проти $8,7 \pm 0,81$ ммоль/л відповідно, ($p < 0,05$).

Співвідношення рівнів ВОП та ПЗОП, яке певною мірою відображає баланс синтезу колагену та його розпаду у хворих 2 групи було нижчим на 35,7% ніж у контролі і на 25,9% нижчим ніж при ізольованому ПМК, що кореспондує з відносним переважанням катаболічних процесів в обміні СТ при ПМК у поєднанні з ЦД.

Для дослідження стану основної речовини СТ досліджували загальний вміст ГАГ та їх фракцій в сироватці крові. Так, загальний вміст ГАГ у порівнянні з контролем $9,7 \pm 0,62$ оптичної щільності (ощ) був вищим в усіх групах хворих, а саме при ізольованому ПМК $11,75 \pm 0,83$ ош, ізольованому ЦД $12,07 \pm 1,04$ ош і найвищим при їх поєднанні $13,32 \pm 1,59$ ош, ($p < 0,05$). Рівні II фракції ГАГ, яка представлена в основній речовині клапанного апарату серця, розбіжності порівняно з контролем $3,14 \pm 0,2$ ош відмічалися тільки для осіб з ПМК, які знаходилися в 1 та 2 групах - відповідно $4,96 \pm 0,59$ ош ($p < 0,05$) та $4,35 \pm 1,83$ ош ($p < 0,05$). Рівні III фракції ГАГ були вищими у хворих на діабет 2 та 3 групи у порівнянні з контролем ($p < 0,05$) незалежно від наявності, чи відсутності ПМК: $4,2 \pm 0,6$ ош; $3,9 \pm 0,5$ ош та $2,61 \pm 0,4$ ош, що вірогідно пояснюється розміщенням цих біополімерів у базальних мембранах судин. Зрушення у обміні III фракції ГАГ можуть мати відношення до однієї з ланок патогенезу діабетичної ангіопатії.

Таким чином у порівнянні з контролем при поєднанні ПМК та ЦД, на відміну від ізольованого ПМК, достовірно переважають II та III фракції ГАГ

($p < 0,05$), співвідношення їх суми з аналогічними показниками контролю (ІВФГАГ) = $\text{ГАГII}^2 + \text{ГАГIII}^2 / \text{ГАГIIк} + \text{ГАГIIIк}$, де - 2 - група з коморбідною патологією, к- контроль) склали відповідно 1,59 [1,46; 1,75] та 1,25 [1,16; 1,34]. Значення ІВФГАГ більше 1,46 свідчить про порушення метаболічних процесів в основній речовині СТ.

Рівні FGF-2 в 1-й і 2-й групах хворих відповідно з ізольованим ПМК та при його поєднанні з ЦД 1 були достовірно вищими порівняно з 3 групою хворих з діабетом без ПМК та з контролем. В 1-й групі його вміст склав $18,11 \pm 0,21$ пг/мл, у контрольній групі – $14,20 \pm 0,22$ пг/мл ($p < 0,01$), у 2-й групі цей показник був вищим – $23,8 \pm 0,27$ пг/мл, в 3-й групі – $15,31 \pm 0,24$ пг/мл, також достовірна різниця у рівнях FGF-2 була між 1 і 2 групами ($p < 0,01$). Серед осіб з тривалістю ЦД понад 10 років рівень FGF-2 (19,64 пг/мл) був достовірно вище, ніж у хворих на діабет тривалістю 10 та менше років (18,89 пг/мл) контрольній групі ($p < 0,05$).

Ми проаналізували ехокардіографічні показники (ЕХП) мітральної дисфункції та параметри лівого шлуночка (ЛШ). Щодо показників, які асоціюються зі структурно-функціональними змінами ЛШ, достовірні відмінності торкалися товщини міжшлуночкової перегородки (МШП), ударного об'єму (УО) ЛШ та товщини задньої стінки (ЗС) ЛШ. Так, в 2 групі хворих у порівнянні з контролем товщина МШП була $8,8 \pm 0,14$ мм проти $8,3 \pm 0,20$ мм ($p < 0,05$), товщина ЗСЛШ – $8,7 \pm 0,11$ і $8,2 \pm 0,17$ мм відповідно ($p < 0,05$) та УО ЛШ – $55,3 \pm 1,52$ мл і $60,6 \pm 1,84$ мл відповідно ($p < 0,05$). Індекс відносної товщини стінки (ІВТС) ЛШ, який асоціюється з ремоделюванням його сполучнотканинного каркаса у хворих 2 групи перевищував показник щодо 1 групи та групи контролю ($p < 0,05$).

Ми зіставили вплив тривалості перебігу ЦД з моменту маніфестації клінічних виявів на рівні FGF-2 та величину основних ЕхоКГ показників. Хворі з тривалістю ЦД ≤ 10 років склали підгрупи 2.1 та 3.1, з тривалістю діабету > 10 років склали підгрупи 2.2 та 3.2. Серед осіб з тривалістю діабету

>10 років (підгрупи 2.2 ± 3.2) рівень FGF-2 $19,71 \pm 0,25$ пг/мл достовірно перевищував цей показник у хворих з тривалістю хвороби ≤ 10 років (підгрупах 2.1 ± 3.1) – $18,89 \pm 0,21$ пг/мл ($p < 0,05$). Найвищим рівень FGF-2 був у підгрупі 2.2 – $24,22 \pm 0,49$ пг/мл у порівнянні з підгрупою 3.1 – $14,97 \pm 0,26$ пг/мл та групою контролю $14,20 \pm 0,22$ пг/мл ($p < 0,01$). Рівень FGF-2 у хворих підгрупи 3.2 переважав тільки порівняно з контролем – відповідно $15,65 \pm 0,31$ та $14,2 \pm 0,22$ пг/мл ($p < 0,01$). При ЕхоКГ обстеженні встановлено, що у підгрупі 2.1 у порівнянні з підгрупою 2.2 відмічається збільшення товщини МШП ЛШ – відповідно $9,2 \pm 0,21$ та $8,7 \pm 0,13$ мм ($p < 0,05$), а також товщини ЗС ЛШ – $8,8 \pm 0,20$ проти $8,2 \pm 0,17$ мм ($p < 0,05$); достовірного характеру не носили розбіжності між підгрупами 2.2 і 2.1 щодо КДО ЛШ – відповідно $90,7 \pm 2,9$ та $87,00 \pm 3,75$ мм та КСО ЛШ – відповідно $34,10 \pm 1,22$ та $32,70 \pm 1,74$ мм ($p > 0,1$).

В залежності від наявності чи відсутності структурних змін серця та його клапанного апарату у групі хворих на ПМК з діабетом були зіставлені показники внутрішньосерцевої гемодинаміки. Для цього 2 групу поділили на дві підгрупи: 2а, в яку увійшли 17 хворих без структурних змін стулок мітрального клапану, ознак ремоделювання ЛШ (ІВТС ЛШ $< 0,40$) та 2б, в яку увійшли 12 хворих зі структурними змінами стулок МК або диспластичними змінами інших клапанів серця.

Виявлено статистично значущу різницю щодо рівнів FGF-2 між підгрупами 2а і 2б – відповідно $22,8 \pm 0,30$ пг/мл та $25,2 \pm 0,33$ пг/мл ($p < 0,01$). Збільшення концентрації FGF-2 чітко корелювало із синтопією ПМК та діабету за наявності структурно-функціональних дефектів клапанів СТ-каркасу ЛШ.

Отримані результати демонструють предикативний вплив дисембріогенетичних та дисметаболических факторів сполучнотканинного та вуглеводного обміну на ускладнений перебіг ПМК. Інформативність біомаркерів, презентуючих регуляторні та метаболічні механізми поетапної реалізації патологічного процесу, зростає при синтопії ПМК та цукрового

діабету. Це демонструє доцільність своєчасного виявлення порушень обміну сульфатованих ГАГ та ПЗОП у поєднанні з аналізом рівнів FGF-2 та тривалість діабету у якості предикторів дегенеративних процесів клапанного апарату серця при сполучнотканинній дисплазії та ЦД.

З'ясування прогностичної значущості факторів, що були обрані для аналізу, виконано за допомогою регресійного аналізу з використанням бінарної логістичної регресії методом Вальда. Пацієнти з ПМК та діабетом були розділені на дві вибірки пацієнтів: 41 пацієнт без ознак функціональних ушкоджень МК та ЛШ та 19 пацієнтів з ознаками структурно-функціональних ушкоджень МК та ЛШ. При визначенні клініко-діагностичних факторів, у пацієнтів, використовували дані анамнезу, клінічних, лабораторних (ІФА та біохімічних досліджень), ехокардіографічних даних. Ймовірність виникнення функціональних ушкоджень МК та ЛШ у пацієнтів з ПМК і цукровим діабетом визначається за розробленою формулою:

$$\hat{P} = \frac{1}{1 + \exp(-(3,088 \cdot X_1 + 131,752 \cdot X_2 + 3,197 \cdot X_3 - 139,054))},$$

де X_1 - FGF-2; X_2 - ІВТЛШ; X_3 - Індекс II+III ФГАГ_{2/к}; 2 – група з коморбідною патологією; к – контроль.

Значення $\hat{P}$ лежить в межах від 0 до 1. Чим ближче до 1, тим вище ймовірність функціональних ушкоджень МК і ЛШ.

Перевірка регресійної моделі продемонструвала її діагностичну цінність, яка склала 0,994 [0,981; 1,000]. Загальна прогностичність точність дорівнює 94,6 - 96,7%. Це досить високі показники, які дозволяють застосовувати запропоновану модель для раннього визначення ризику ускладненого перебігу ПМК у поєднанні з ЦД.

Ключові слова: пролапс мітрального клапану, цукровий діабет I типу, основний фактор росту фібробластів (FGF-2), обмін оксипроліну, фракції глікозоаміногліканів, ехокардіографічні показники.

ABSTRACT

Olena Ye. Nikolenko. The role of the fibroblast growth factor-2 in the regulation of connective tissue metabolism in patients with mitral valve prolapse and type 1 diabetes mellitus. — Qualification scientific work on the rights of the manuscript.

The dissertation on competition of a scientific degree of the candidate of medical sciences on a specialty 14.01.02 — internal diseases — V. N. Karazin Kharkiv National University, the Ministry of Education and Science of Ukraine, Kharkiv, 2021.

The primary goal of the research is to increase the efficiency of the early diagnosis and the prognosis about the course of mitral valve prolapse (MVP) in combination with type I diabetes mellitus (DM I), by specifying the interdependences in the pathogenesis of connective tissue (CT) dysplasia of the MV and left ventricular (LV) myocardium, based on the study of the fibroblast growth factor-2 (FGF-2), CT metabolism and echocardiographic (EchoCG) data among young people.

The sample group consisted of 98 patients between 18 and 33 years old. Thereof, 29 patients, which had a monomorbid mitral valve prolapse, were examined in the Centre of Primary Medical Care of V. N. Karazin Kharkiv National University and Communal Non-Commercial Enterprise Kharkiv Town Council "City Student Hospital" in the period from 2015 till 2018. They represent group 1. Other 69 patients were in inpatient treatment in the Endocrinology Department of Communal Non-Commercial Enterprise of Kharkiv Regional Council «Regional Clinical Hospital» in the period from 2018 till 2020. From them, 33 patients with DM I and mitral valve prolapse formed group 2 and 36 patients with monomorbid DM I formed group 3. There were no serious complications as a marker of a severe course of the disease. The control group included 22 apparently healthy individuals.

In order to establish the prognostic significance of connective tissue undifferentiated dysplasia signs (CTUD) in the course of MVP, 517 students of the

V. N. Karazin Kharkiv National University took part in the study. 251 of them were female (67.5%) and 121 (32.7%) were male, aged from 18 to 28. The average age of the sample group was 22.4 ± 1.3 years. The survey response was 71.9%, which amounts 372 persons.

To estimate the characteristics and clinical course of MVP and DM, all patients underwent extensive clinical, laboratory and instrumental tests in accordance with the current protocols for DM providing care, echocardiography (EchoCG), as well as biochemical blood analysis with the determination of markers of connective tissue metabolic disorders such as free and peptide-bound oxyproline, total content and fractions of glycosaminoglycan (GAGs) and the determination of FGF-2 biomarker in blood serum. MVP was diagnosed by the echocardiographic criteria as stated by L. Freed et al. (2002), R. Bonow et al. (2006). Diagnosis of CTUD was determined by the presence of the skeletal, skin and articular signs according to T.I. Kadurina (2009). Scoliosis (SC) was diagnosed according to the Adams test (1998). The body mass index (BMI) was evaluated according to the WHO: Global Database on Body Mass Index (2006). The diagnosis of type 1 diabetes was established in accordance with the order of the Ministry of Health of Ukraine No. 1021 from 27th of June, 2014 «On the approval and implementation of medical and technological documents for the standardization of medical care for type 1 diabetes in young people and adults». The concentrations of free oxyproline (FOP) and peptide-bound oxyproline (PBOP) in blood serum were determined by the method of P. N. Sharaev (2009), the calibration solution of oxyproline was carried out with Pierce reagents (Holland). Fractions of glycosaminoglycan sulfates (GAGs) in blood serum were determined by the method of N.G. Stern (1982). The concentration of FGF-2 in blood plasma was determined by the enzyme immunoassay, using a set of reagents Quantikine (Human FGF basic Immunoassay), manufactured by R&D Systems, Inc. (USA) in the Department of Experimental Pharmacology and Toxicology of the SI «Institute of Endocrine Pathology Problems. V. Ya. Danilevsky Academy of Medical Sciences of Ukraine».

Statistical data processing was carried out according to the approaches of biomedical research in evidence-based medicine. The Kolmogorov-Smirnov test was used to test the normal distribution of the data. Quantitative data were presented as mean $\pm$ standard deviation. Qualitative indicators are presented in the form of absolute numbers and percentages. For quantitative indicators, the assessment of the reliability of the difference in mean was carried out using the Student's t test (t), and for qualitative indicators using the Pearson χ^2 test. To analyze the relationships of the quantitative parameters that were studied, the Pearson pair correlation coefficient was determined. The logistic regression method was used to construct a predictive model of the occurrence of functional damage to the MV and LV in patients with MVP and diabetes mellitus. The significance of the selected coefficients of the binary regression model was tested using Wald statistics, the significance level for all the first hypotheses was $p < 0.05$.

Phenotypic characteristics of CTUD were found in 155 young people, which amounts to 41.7% of the sample group. Among them as a single feature 25.8% had skin hyperelasticity (SH), 23.2% had scoliosis, 15.5% had flat feet (FF) and 10.3% had joint hypermobility (JH). Furthermore, 21.9% of the sample group showed a combination of two characteristics of CTUD, 3.9% combined three characteristics of CTUD, 74.8% had one characteristic of CTUD. The prevalence of MVP among young people without phenotypic CTUD signs was 7.8%.

To establish the population risk of external signs of CTUD for the MVP presence, in the course of the case-control study by the assessing the probability of chances (PC) method revealed the causal relationship between the presence of phenotypic signs of CTUD and the chances of MVP presence. The PC of the MVP presence with the SH was 1.067 [0.475; 2.396], which did not differ from the chances of MVP in the sample; in case of JH it was 1.409 [0.559; 3.552], in case of SC PC of the MVP presence was 2.376 [1.094; 5.156], which was 2.4 times higher than the chances of MVP in the sample, and the lower limit of CI > 1.0 ; PS of MVP in case of FF was 0.516 [0.168; 1.907], which is < 1.0 ; PS at asthenic constitution type (ACT) according to MVP was 3.483 [1.610; 7.535], which was 3.5 times

higher than the chances of MVP in the sample, PC in case of underweight relative to MVP was 1.182 [0.524; 2,665], not significantly differing from the sample. The maximum PC was in case of the ACT and SC combination - 5.250 [1.955; 14.097], which was more than 5 times higher than the chances of having MVP compared to the sample, and the lower CI limit exceeded 1.0 times. The data obtained indicate high chances of having MVP when detecting SC, ACT and their combination, which are 2.4; 3.5 and 5.2 times higher than the average in the population, which makes it advisable for these forms of dysplasia to conduct an EchoCG study in order to detect MVP, given the significant likelihood of its asymptomatic course.

The concentration of free oxyproline was higher in patients with comorbid pathology in group 2 $17,9 \pm 2,02$, compared to the control group $13,2 \pm 1,16 \mu\text{mol/l}$ ($p = 0.05$). Also, a significant increase in measured values of peptide-bound oxyproline (PBOP) could be found in this group $16.06 \pm 1.54 \mu\text{mol/l}$ in comparison with group 1 (monomorbid MVP), where it was $10.18 \pm 1.85 \mu\text{mol/l}$ ($p < 0.02$) and the control group, where it was $8.7 \pm 0.81 \mu\text{mol/l}$ ($p < 0.01$). The level of PBOP was higher in group 3 $12.38 \pm 1.34 \mu\text{mol/l}$ in comparison to the control group ($p < 0.05$). The ratio of free oxyproline and peptide-bound oxyproline was 25.9% lower in patients of group 2 than in group 1 and significantly lower (by 35.7%) than in the control group. That was due to the relative increase in the proportion of peptide-bound oxyproline, which indicates an increase in the proportion of atypical changes in collagen metabolism.

The values of GAG II fraction, which is represented in the main substance of the heart valve apparatus, were higher in group 2 and group 1 4.96 ± 0.59 odu and 4.35 ± 1.83 odu respectively, compared to the control group 3.14 ± 0.2 odu, ($p < 0.05$). The values of GAG III fraction were higher in diabetes patients of group 2 and 3 4.2 ± 0.6 odu and 3.9 ± 0.5 odu respectively, compared to the control group 2.61 ± 0.4 odu, regardless of the presence or absence of MVP. This is presumably due to the presence of heparan sulfate in the lamina densa of the basal membranes of blood vessels, which is a part of the GAG III fraction, and may indicate diabetic microangiopathic complications. Fibroblast growth factor-2 was higher in group 1,

where it was 18.11 ± 0.21 pg/ml and in group 2, where it was equal to 23.71 ± 0.25 pg/ml, compared to the group 3, where it was 15.33 ± 0.24 pg/ml and the control group with 14.20 ± 0.22 pg/ml ($p < 0.01$). In patients with a diabetes duration over 10 years from the moment of clinical manifestation, the value of FGF-2 was 19.71 ± 0.25 pg/ml, significantly exceeding this indicator in patients with a diabetes duration under 10 years 18.89 ± 0.21 pg/ml, ($p < 0.05$).

According to the EchoCG data in comorbid pathology group, the main deviation from the control group concerned mainly the following parts: the thickness of the interventricular septum (IVS): 8.8 ± 0.14 mm versus 8.3 ± 0.20 mm, respectively, the posterior wall of the LV: 8.7 ± 0.11 and 8.2 ± 0.17 mm, respectively and LV stroke volume: 55.3 ± 1.52 ml and 60.6 ± 1.84 ml, respectively ($p < 0.05$). Moreover, in patients with a duration of diabetes over 10 years from the moment of clinical manifestation, the IVS thickness was significantly higher ($p < 0.05$).

There was a comparison of the diabetes duration (from the moment of clinical manifestation) on the FGF-2 concentration and the value of the main EchoCG signs. Patients with diabetes mellitus of less than 10 years duration were included in subgroups 2.1 and 3.1. Patients with diabetes duration over 10 years were included in subgroups 2.2 and 3.2. Among the latter, the FGF-2 concentration with 19.71 ± 0.25 pg/ml significantly exceeded this indicator in patients with a disease duration of ≤ 10 years (subgroups 2.1 and 3.1) with 18.89 ± 0.21 pg/ml ($p < 0.05$). The highest concentration of FGF-2 was in the subgroup 2.2 with 24.22 ± 0.49 pg/ml compared with subgroup 3.1 14.97 ± 0.26 pg/ml and compared with the control group 14.20 ± 0.22 pg/ml, ($p < 0.01$). The FGF-2 concentration in patients of subgroup 3.2 prevailed only in comparison with the control: 15.65 ± 0.31 and 14.2 ± 0.22 pg/ml, respectively ($p < 0.01$). Higher values of EchoCG sings were found in subgroup 2.2 as compared to subgroup 2.1 for IVS thickness: 8.7 ± 0.13 and 9.2 ± 0.21 mm ($p < 0.05$), respectively, as well as for LVWS thickness: 8.8 ± 0.20 versus 8.2 ± 0.17 mm ($p < 0.05$).

Intracardial hemodynamics were compared depending on the presence or absence of structural changes in the heart and its valvular apparatus in the group of MVP patients with diabetes. For this, group 2 was divided into two subgroups: 2a, which included 17 patients without structural changes in the mitral valve leaflets, signs of LV remodeling (index of relative left ventricle wall thickness <0.40) and 2b, which included 12 patients with structural changes in the leaflets of the MC or dysplastic changes other heart valves.

There was a statistically significant difference in FGF-2 levels between subgroups 2a and 2b - 22.8 ± 0.30 pg / ml and 25.2 ± 0.33 pg / ml, respectively ($p < 0.01$). The increase in the concentration of FGF-2 clearly correlated with the syntopy of MVP and diabetes in the presence of structural and functional defects of the LV CT-scaffold valves.

The results obtained demonstrate the predictive effect of dysambryogenetic and dysmetabolic factors of connective tissue and carbohydrate metabolism on the complicated course of MVP. The informative value of biomarkers, representing the regulatory and metabolic mechanisms of the pathological process implementation, increases with syntopy of MVP and diabetes mellitus. This demonstrates the feasibility of timely detection of metabolic disorders of sulfated GAG and PBOP in combination with the analysis of FGF-2 levels and the duration of diabetes as predictors of degenerative processes of the valvular apparatus of the heart in connective tissue dysplasia and diabetes mellitus.

Elucidation of the predictive significance of the factors that were selected for analysis was performed using regression analysis with binary logistic regression by Wald's method. Patients with MVP and diabetes were divided into two patient samples: 41 patients without signs of functional damage to the MV and LV and 19 patients with signs of structural and functional damage to the MV and LV. There are patients data of anamnesis, clinical, laboratory, echocardiographic data used in determination of clinical and diagnostic factors. The likelihood of functional damage to the MV and LV in patients with MVP and diabetes mellitus is determined by the developed formula:

$$\hat{P} = \frac{1}{1 + \exp(-(3,088 \cdot X_1 + 131,752 \cdot X_2 + 3,197 \cdot X_3 - 139,054))},$$

where X_1 - FGF-2; X_2 - index of relative left ventricle wall thickness; X_3 - index II+III GAG_{2/c}; ₂ – group with comorbid pathology; _c – control.

The $\hat{P}$ value ranges from 0 to 1. The closer to 1, the higher the likelihood of functional damage to the MV and LV.

Testing the regression model showed its diagnostic value, which was 0.994 [0.981; 1,000]. The overall predictability of the accuracy is 94.6 - 96.7%. These are rather high indicators that allow the proposed model to be applied for early determination of the risk of a complicated MVP course in combination with diabetes mellitus.

Key words: mitral valve prolapse, type 1 diabetes mellitus, FGF-2, oxyproline metabolism, fractions of glycosaminoglycans, echocardiographic signs.

СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

Наукові праці у фахових виданнях України:

1. **Ніколенко О.**, Павлов С., Павлова Г., Корж О. Стан обміну сполучної тканини при пролапсі мітрального клапану у поєднанні з цукровим діабетом 1 типу. Український журнал медицини, біології та спорту. 2020; 5,4(26): 189–195. *(Здобувачем проведено аналіз та узагальнення літератури, підготовка статті до друку).*
2. **Ніколенко О.** Клінічна епідеміологія дисплазії сполучної тканини в студентській популяції. Пролапс мітрального клапану та фенотипічні ознаки ДСТ. Східноєвропейський журнал внутрішньої та сімейної медицини. 2020; 2:160-163.
3. **Ніколенко О.**, Смірнов І. Основний фактор росту фіброblastів та внутрішньосерцева гемодинаміка при пролапсі мітрального клапана у поєднанні з цукровим діабетом 1 типу. Український терапевтичний журнал. 2020; 4: 25-30. *(Здобувачем проведено збір та обробка матеріалу, концепція і дизайн дослідження, написання тексту, редагування).*
4. **Ніколенко О.**, Павлов С., Корж О. Рівні основного фактору росту фіброblastів і сульфатованих глікозаміногліканів в обміні сполучної тканини при пролапсі мітрального клапана та цукровим діабетом 1 типу. Східноєвропейський журнал внутрішньої та сімейної медицини. 2021; 1 (15): 83–87. *(Здобувачем проведено збір та обробка матеріалу, аналіз та узагальнення літератури, підготовка статті до друку).*
5. **Ніколенко О.**, Смірнов І. Стан обміну колагену та показники внутрішньосерцевої гемодинаміки при пролапсі мітрального клапану у поєднанні з цукровим діабетом 1 типу. Вісник ХНУ імені В.Н. Каразіна. Серія «Медицина». 2021. Вип. 41. С. 84–92. *(Здобувачем проведено концепція і дизайн, організація та проведення дослідження, збір матеріалу, аналіз і обробка отриманих результатів, написання, редагування тексту).*

Наукові праці у зарубіжних наукових фахових виданнях:

6. **Nikolenko O., Korzh O.** The study of fibroblast growth factor-2, sulfated glycosaminoglycans and oxyproline with mitral valve prolapse in combination with type1diabetes mellitus. «EUREKA:Health Sciences». 2021; 2: 9 –15. *(Здобувачем проведено концепція і дизайн, організація та проведення дослідження, збір матеріалу, аналіз і обробка отриманих результатів, написання, редагування тексту).*

Наукові праці апробаційного характеру (тези доповідей на наукових конференціях) за темою дисертації:

7. **Ніколенко О.** Показники антиоксидантної системи у хворих на цукровий діабет 1 типу з проявами дисплазії сполучної тканини. *Щорічні терапевтичні читання.* Профілактика неінфекційних захворювань - пріоритет сучасної науки та практики: зб. матеріалів наук.-практ. конф., Харків, 20 квіт. 2018 р. С. 171.
8. **Ніколенко О.** Характеристика обміну сульфатованих глікозаміногліканів у хворих молодого віку на цукровий діабет 1 типу з проявами дисплазії сполучної тканини. *Щорічні терапевтичні читання.* Профілактика неінфекційних захворювань - пріоритет сучасної науки та практики: зб. матеріалів наук.-практ. конф., Харків, 20 квіт. 2018 р. С. 172.
9. **Ніколенко О.** Основний фактор росту фібробластів при пролапсі мітрального клапана у хворих на цукровий діабет 1 типу. *Актуальні питання ендокринології та ендокринної хірургії:* матеріали міжнар. конф., 1-2 жовт. 2020 р., Київ. С. 95.
10. **Ніколенко О.** Оцінка фракцій сульфатованих глікозаміногліканів у осіб з пролапсом мітрального клапана за наявності коморбіної патології. *Сучасна медицина очима молоді: проблеми і перспективи вирішення:* матеріали міжнар. конф. Харків, 22 трав. 2020, С. 30.
11. **Ніколенко О., Смірнов І.** Сульфатовані глікозаміноглікани та основний фактор росту фібробластів в обміні сполучної тканини при цукровому діабеті 1 типу за умов коморбіності. *Досягнення та перспективи експериментальної*

і клінічної ендокринології: (Двадцяті Данилевські читання) у рамках реалізації науково - освітнього проекту «Український ендокринологічний практикум» матеріали міжнар. конф. Харків, 4-5 бер. 2021, С. 116-117.

12. **Ніколенко О.** Рівні основного фактору росту фіброblastів при пролапсі мітрального клапану в залежності від тривалості цукрового діабету 1 типу. *Щорічні терапевтичні читання, неінфекційні захворювання: профілактика та зміцнення здоров'я в Україні: матеріали міжнар. конф. Харків, 22 квіт. 2021. С. 102.*
13. **Ніколенко О.** Показники внутрішньосерцевої гемодинаміки при пролапсі мітрального клапану в залежності від тривалості цукрового діабету I типу. *Актуальні питання сучасної медицини: матеріали XVIII міжнар. наук.-практ. конф., студентів, молодих вчених та фахівців, що присвяч. 25-річчю заснування кафедри загальної та клінічної патології мед. факультету Харківського нац. Ун-ту імені В.Н. Каразіна, 23 квіт. 2021р. С. 112-113.*

ЗМІСТ

Перелік умовних позначень та скорочень	23
Вступ	26
Розділ 1 Огляд літератури	36
1.1 Медико-соціальна значимість, розповсюдженість дисплазії сполучної тканини та пролапсу мітрального клапану.....	36
1.1.1 Епідеміологічні та клінічні аспекти основних фенотипічних ознак дисплазії сполучної тканини	38
1.1.2 Поширеність, особливості перебігу, основні ускладнення, пролапсу мітрального клапана (ПМК)	42
1.1.3 Динаміка світової розповсюдженості і медико-соціальної значимості цукрового діабету (ЦД)	47
1.2 Властивості, структура патогенетичні і регуляторні механізми метаболізму сполучної тканини в фізіологічних умовах, при диспластичних процесах та пролапсі мітрального клапану	48
1.2.1 Сучасні уявлення про структурно-функціональні властивості сполучної тканини, особливості її метаболізму та регуляторних процесів. Стан позаклітинного матриксу: волокнистих структур - обмін колагену, значення ВОП та ПЗОП; основної речовини СТ, значення сульфатованих ГАГ та їх фракцій.....	49
1.2.2 Епідеміологія та патогенез дисплазії СТ, її фенотипічні ознаки, синдромні і позасиндромні недиференційовані форми ..	53
1.2.3 Патогенетичні механізми диспластичного формування ПМК, патобіологічні складові метаболізму сполучної тканини при його ускладненому перебігу.	55
1.2.4 Значення ехокардіографічних параметрів в ранній діагностиці ПМК	62

1.3 Регуляторна роль FGF-2 в патогенезі структурно-функціональних порушень сполучнотканинної дисплазії мітрального клапану та позаклітинного матриксу міокарду.	64
1.4. Патогенетичні механізми і особливості перебігу поєднаної патології при ПМК з ЦД 1 типу.	66
1.5. Висновки до розділу 1	72
Розділ 2 Матеріали та методи дослідження	74
2.1 Загальна характеристика обстежених пацієнтів	74
2.1.1 Загальна характеристика обстежених пацієнтів з ПМК та ЦД 1 типу	74
2.1.2 Загальна характеристика організованої студентської популяції щодо поширеності ДСТ та ПМК. Дослідження «випадок - контроль» - для оцінки відношення шансів щодо встановлення ризику наявності ПМК при ДСТ	78
2.2 Методи дослідження	80
2.3 Висновки до розділу 2	83
Розділ 3 Клініко-епідеміологічна характеристика дисплазії сполучної тканини та ПМК в студентській популяції	85
3.1 Клініко-епідеміологічна характеристика дисплазії сполучної тканини в студентській популяції	86
3.2 Клініко-епідеміологічна характеристика ПМК та аналіз розповсюдженості дисплазії сполучної тканини за наявності ПМК	92
3.3 Оцінка відношення шансів щодо наявності ПМК за умов поєднання з фенотипічними ознаками ДСТ	93
3.4 Висновки до розділу 3	94
Розділ 4 Метаболізм позаклітинного матриксу при ПМК у поєднанні з ЦД 1 типу	96
4.1 Стан обміну колагену за рівнями ВОП та ПЗОП при поєднанні ПМК з ЦД 1 типу	97

4.2 Стан обміну основної речовини СТ за показниками значень сульфатованих глікозоаміногліканів та їх фракцій при поєднанні пролапсу мітрального клапану і цукрового діабету	101
4.3 Висновки до розділу 4	104
Розділ 5 Аналіз регуляторних механізмів метаболізму СТ за рівнями FGF-2 при ПМК у поєднанні з ЦД 1 типу.....	105
5.1 Висновки до розділу 5	109
Розділ 6 Особливості структурно-функціональних параметрів МК та міокарду ЛШ за показниками ЕхоКГ та метаболізму СТ при ПМК у поєднанні з ЦД 1 типу	111
6.1 ЕхоКГ показники функції МК та параметрів ЛШ при мономорбідному ПМК та коморбідній патології	111
6.2 ЕхоКГ показники функції МК та параметрів ЛШ при коморбідній патології в залежності від наявності структурних змін серця та/або його клапанного апарату	114
6.3 ЕхоКГ показники функції МК та параметрів ЛШ в залежності від тривалості діабету при коморбідній патології	116
6.4 Висновки до розділу 6	118
Розділ 7 Аналіз та узагальнення отриманих результатів	120
ВИСНОВКИ	126
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ	129
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ	130
ДОДАТКИ.....	157

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ І СКОРОЧЕНЬ

АТ – артеріальний тиск
АТК – астенічний тип конституції
БПСТ – багатофакторні порушення сполучної тканини
ВООЗ – Всесвітня організація здоров'я
ВОП – вільний оксипролін
ВШ – відношення шансів
ГАГ – глікозоаміноглікани
ГЕШ – гіпереластичність шкіри
ГМС – гіпермобільність суглобів
ГП - глікопротеїди
ДІ – довірчі інтервали
ДМТ – дефіцит маси тіла
ДСТ – дисплазія сполучної тканини
ДУ – Державна установа
ДХ ЛШ – додаткові хорди лівого шлуночка
ЕГЛШ – ексцентрична гіпертрофія лівого шлуночка
ЕКГ - електрокардіографія
ЕхоКГ – ехокардіографія
ЗМТ – збиткова маса тіла
ЗС ЛШ – задня стінка лівого шлуночка
ІВТС ЛШ – індекс відносної товщини лівого шлуночка
ІМТ – індекс маси тіла
ІП – індекс Піньє
ІР – інсулінорезистентність
ІХС – ішемічна хвороба серця
КДО ЛШ – кінцево-діастолічний об'єм лівого шлуночка
КДР ЛШ – кінцево-діастолічний розмір лівого шлуночка
КНП – комунальне неприбуткове підприємство

КСО ЛШ – кінцево-сistolічний об'єм лівого шлуночка
КСР ЛШ – кінцево-сistolічний розмір лівого шлуночка
ЛП – ліве передсердя
ЛШ – лівий шлуночок
МД – міксоматозна дегенерація
МК – мітральний клапан
МН – мітральна недостатність
МР – мітральна регургітація
МШП – міжшлуночкова перегородка
МОЗ – Міністерство охорони здоров'я
МС – мітральний стеноз
НАН – Національна академія наук
НГЛШ - ексцентрична гіпертрофія лівого шлуночка
НДСТ – недиференційована дисплазія сполучної тканини
НМТ – нормальна маса тіла
ПГ - протеоглікани
ПЗОП– пептиднозв'язаний оксипролін
ПМ – позаклітинний матрикс
ПМК – пролапс мітрального клапану
ПС – плоскостопість
ПТК – пролапс трікуспідального клапану
Ск – сколіоз
СМР – ступінь мітральної регургітації
СН – серцева недостатність
СПМК – ступінь пролабування мітрального клапану
СС – синкопальні стани
ССДСТ – спадкові синдроми дисплазії сполучної тканини
ССЗ - серцево-судинні захворювання
ССС – серцево-судинна система
СТ – сполучна тканина

ТК – тип конституції

УО – ударний об'єм

ФБ - фібробласт

ФВ – фракція викиду

ФРФ – фактори росту фібробластів

ЦД – цукровий діабет

bFGF - фактор росту фібробластів b

CTGF – сполучнотканинний ростовий фактор

FGF-2 – основний фактор росту фібробластів

TGF- β – трансформуючий фактор росту β

ВСТУП

Обґрунтування вибору теми дослідження. Серед багатьох медико-соціально значимих та найбільш розповсюджених захворювань у світі одне з основних місць займає патологія сполучнотканинного та вуглеводного метаболізму, представлена переважно дисплазією СТ, ПМК та цукровим діабетом, які тісно пов'язані між собою.

Згідно сучасним уявленням СТ розглядається як фізіологічна система, реакція якої на пошкодження багато в чому визначає перебіг патологічного процесу [1]. На частку сполучної тканини доводиться в організмі більше 50% маси тіла, вона утворює опорний стромальний каркас, покриви тіла та органів, формує кістки, хрящі, зв'язки і сухожилля, серцеві і судинні клапани, прошарки між тканинами, іншими словами, бере участь у побудові і функціонуванні всіх органів і систем організму. Спадкові порушення сполучної тканини, переважно представлені дисплазіями - гетерогенна група захворювань, обумовлених генетичними дефектами синтезу і розпаду білків позаклітинного матриксу або порушеннями морфогенезу сполучної тканини. На протязі останніх років відмічається суттєвий ріст розповсюдженості дисплазії сполучної тканини, яка за даними різних авторів коливається від 2,5 % до більше ніж 50 відсотків [2,3].

Одним з найчастіших в популяції - від 3 до 51% - неінфекційних захворювань у молодому віці є пролапс мітрального клапана [4,5], який при ускладненому перебігу може завдати серйозну загрозу для здоров'я та життя [6,7,8]. Не випадково, основною причиною усіх кардіохірургічних втручань є мітральна недостатність та аритмії, які обумовлені ПМК [9,10].

Цукровий діабет належить до одних з найбільш розповсюджених хвороб сучасного світу, його популяційна поширеність складає 1-8,6%, виходячи на епідемічний рівень захворюваності [11]. Його медико-соціальне значення важко переоцінити - кожні 10-15 років число хворих на діабет, збільшується в 2 рази. Діабет увійшов у число десяти основних причин смерті, продемонструвавши за 20 років з 2000 р значне зростання смертності

- на 70%, а 80%-не зростанням смертності для чоловіків стало найвищим за 20-літний період спостереження з 2000 по 2020 рр. [12,13].

Основними причинами ускладненого перебігу ПМК, обтяженого гіперглікемією, є міксоматозна дегенерація клапанного апарату серця та ремоделювання позаклітинного сполучнотканинного матриксу міокарду [14,15]. Тим не менш, роль та прогностична значимість регуляторних факторів, до яких належать специфічні фактори росту, у дисметаболізмі сполучної тканини, інформативність ЕхоКГ-показників щодо ранньої діагностики порушення матриксної мікроорганізації СТ-структур клапанного апарату серця та міокарду на ранньому малосимптомному етапі ПМК та діабету вивчено недостатньо. Хоча фактори росту фіброblastів (FGF) розглядають у якості маркеру порушень обміну СТ при ПМК [16], дослідження ролі основного фактору росут фіброblastів (FGF-2) у розвитку морфо-функціональних змін клапанів та міокарду внаслідок дисметаболічних процесів носять поодинокий характер [17]. Не вирішено питання щодо взаємозв'язку між регуляторним впливом FGF-2 на обмін колагену та аміногліканів і ризиком несприятливого перебігу ПМК на тлі ЦД 1 типу.

Виходячи з вищезазначеного є актуальним вивчення ролі FGF-2, ПОП, ВЗОП, фракцій ГАГ у впливі на перебіг коморбідної патології та оцінка їх прогностичного значення. Пролапс мітрального клапану (ПМК) є одним з найпоширеніших неінфекційних захворювань у молодому віці, його розповсюдженість в популяції складає 3-12 % [4,5]. Він є окремою нозологічною одиницею згідно з ICD-10 Version: 2010 – 134.1 Mitral (valve) prolapse. ПМК є основною причиною кардіохірургічних втручань з приводу мітральної регургітації та аритмій високого ступеня [18,19], що свідчить про його клінічну значимість [20]. У діагностиці ПМК, оцінці його дисфункції та показників внутрішньосерцевої кінетики домінуючими являються методи ехокардіодіагностики [21].

Патологічні зміни при ПМК асоціюються з дисембріогенетичними особливостями обміну та порушенням регуляторної рівноваги СТ [2] і

реалізуються переважно на рівні позаклітинного матриксу, представленого глікопротеїновими волокнами (колаген, еластин) та протеогліканами, зокрема сульфатованими глікозоаміногліканами (ГАГ) [22]. Біомаркерами метаболізму колагену є вільний і пептиднозв'язаний оксипролін [23]. Сульфатовані ГАГ, займаючи особливе місце у обмінних процесах СТ, являються чутливим маркером вже на ранніх стадіях патологічного фіброгенезу, накопичуючись в екстрацелюлярному матриксі. Різні фракції ГАГ відрізняються специфічністю щодо різних тканинних структур. До складу І фракцій ГАГ входять хондроїтин-6-сульфати, які переважно містяться у хрящах та сухожиллях, до ІІ фракцій ГАГ входять хондроїтин-4-сульфати, які частково містяться у артеріях еластичного типу та клапанах серця та дерматансульфати, які містяться у шкірі та у серцевих клапанах. До ІІІ фракції ГАГ входять гепарансульфати, які є складовою базальних мембран кровоносних судин та мають антикоагулянтні властивості [24].

Наявність декількох патологічних станів, які стосуються різних систем та органів, обумовлюють більший ризик ускладнень, втрати працездатності і смертності, знижують можливість ефективного контролю та прогнозу його перебігу, що переважно починає реалізовуватися вже у молодому віці [25,26]. Дисметаболическі процеси щодо сполучної тканини та порушення вуглеводного обміну часто взаємопов'язані, мають синергічний вплив на розвиток поліорганної патології та перебіг коморбідних хвороб. Останнім часом все більш чітко виявляється зв'язок між патологією СТ, розвитком та перебігом ЦД [27]. Ускладнення діабету, можуть сприяти прискореному розвитку дегенеративних змін мітрального клапану, відображаючи мультифакторність патологічних впливів [28].

При переважно позитивній клінічній картині ПМК у разі його ускладненого перебігу, який безпосередньо обумовлений розвитком міокардіофіброзу та міксоматозної дегенерації (МД) клапанного апарату серця, виникає загроза серцевої недостатності, фатальних аритмій, синкопальних станів [29,30].

Несприятливий розвиток ПМК пов'язаний з міокардіофіброзом та міксоматозною дегенерацією губчастого шару стулок клапану [31]. Ріст рівня сульфатованих ГАГ призводить до гіпергідратації, яку посилює гіперглікемія, до прогресування набрякості позалітинного матриксу та деградації мікроструктури МК та міокарду лівого шлуночка (ЛШ) через порушення процесу фібріллогенезу [32].

FGF контролюють регенеративні властивості фібробластів. Проводяться дослідження щодо ролі FGF-2 у формуванні патологічних порушень сполучної тканини структур серця в ембріогенезі і в постнатальному періоді [16]. Однак досліджень ролі FGF-2 у розвитку морфофункціональних змін в клапанах і міокарді внаслідок дисметаболічних процесів вивчено недостатньо, не вирішено питання щодо взаємозв'язку між регуляторним впливом FGF-2 на обмін колагену, аміногліканів і ризиком несприятливого перебігу ПМК на тлі ЦД 1 типу [17].

Таким чином, не до кінця з'ясованими або не вирішеними залишаються питання, які торкаються нагальних проблем клінічної практики і мають відношення до раннього виявлення прогностичних чинників несприятливих подій щодо перебігу ПМК на тлі цукрового діабету, своєчасної діагностики структурно-функціональних порушень позаклітинного матриксу (ПМ) СТ клапанно-лівошлуночкової взаємодії, як предикторів загрозливих станів перебігу коморбідної патології. Потребує встановлення ролі, місця, значення біомаркерів обміну колагену, протеогліканів основної речовини СТ, регуляторного впливу специфічних ростових факторів на функціонал фібробластів, які продукують усі компоненти ПМ СТ. Доцільним є розробка математичної моделі для своєчасного прогнозу несприятливого перебігу синтопічного патологічного процесу, для вторинної профілактики СН, фатальних аритмій, які потребують травмуючих кардіохірургічних втручань, для третинної профілактики раптової смерті з урахуванням рівнів маркерів основних ланок метаболізму СТ, рівнів специфічних регуляторів

фібрилогенезу, інформативних показників структурно-функціональних порушень клапанного апарату серця та міокарду лівого шлуночка.

Виходячи з вищезазначеного є актуальним вивчення ролі FGF-2, ВОП, ВЗОП, фракцій ГАГ, інформативних ЄхоКГ показників у впливі на перебіг коморбідної патології та розробка прогностичної моделі оцінки їх прогностичного значення.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертаційна робота виконана відповідно до плану науково-дослідних робіт кафедри загальної практики - сімейної медицини Харківського національного університету імені В. Н. Каразіна «Вивчення клініко-патогенетичних механізмів розвитку недиференційованої дисплазії сполучної тканини у ремоделюванні еластично-тканинних структур організму людини» (номер державної реєстрації 0112U001027, строк 2012-2014 рр.) та «Ремоделювання еластично-тканинних структур при ранній діагностиці уражень серця при недиференційованої дисплазії сполучної тканини у молодих осіб з дисметаболічними зрушеннями» (№ держреєстрації 0116U002834, строк 2016 – 2020 рр.). Здобувачка брала участь у клінічному обстеженні хворих, формуванні баз даних для статистичної обробки, підготовці результатів досліджень до друку, впровадженні їх до роботи в закладах практичної охорони здоров'я, провела патентно-інформаційний пошук.

Мета дослідження: Оптимізувати та підвищити ефективність діагностики та прогнозування ускладненого перебігу ПМК у поєднанні з ЦД І типу шляхом уточнення ланок патогенезу дисплазії сполучної тканини клапанного апарату серця на підставі дослідження рівня FGF-2, показників обміну сполучної тканини, ехокардіографічних показників внутрішньо-серцевої гемодинаміки серед осіб молодого віку.

Завдання дослідження:

1. Вивчити розповсюдженість ПМК, фенотипічних ознак дисплазії СТ серед осіб молодого віку та поширеність фенотипічних ознак дисплазії СТ серед осіб з ПМК.

2. Провести порівняльний аналіз показників обміну колагену ВОП, ПЗОП та основної речовини СТ загального вмісту ГАГ та їх фракцій у хворих з ПМК, ЦД 1 типу і у пацієнтів з поєднанням цих патологій.

3. Визначити концентрацію FGF-2 в сироватці крові хворих на ПМК та ЦД 1 типу.

4. Встановити структурно-функціональні зміни міокарду хворих із коморбідним перебігом ПМК та ЦД 1 типу.

5. Проаналізувати характер взаємозв'язків між FGF-2 та параметрами структурно-функціонального стану серця при ПМК у поєднанні з ЦД 1 типу.

6. Дослідити прогностичне значення FGF-2 та показників обміну колагену ВОП, ПЗОП та показників основної речовини СТ загального вмісту ГАГ та їх фракцій при синтопії ПМК та ЦД 1 типу.

Об'єкт дослідження: пролапс мітрального клапану у поєднанні з цукровим діабетом І типу.

Предмет дослідження: клініко-функціональні показники обстежених пацієнтів, розповсюдженість ПМК, поширеність фенотипічних ознак дисплазії СТ в студентській популяції та серед осіб з ПМК, показники структурно-функціонального стану серця, рівні FGF-2, ВОП, ПЗОП та загального вмісту ГАГ та їх фракцій, їх прогностична значимість щодо ускладненого перебігу ПМК.

Методи дослідження: загальноклінічні, клініко-епідеміологічні, лабораторні (в т.ч. біохімічні та імуноферментні), інструментальні, статистичні.

Наукова новизна отриманих результатів. Вперше встановлено взаємозв'язок показників структурно-функціональних параметрів МК та міокарду ЛШ з рівнем FGF-2 у хворих з ПМК, ЦД 1 типу і пацієнтів з поєднанням цих патологій, а також з тривалістю діабету.

Встановлено роль, як діагностичних маркерів, показників обміну СТ у пацієнтів з коморбідною патологією (ЦД 1 типу та ПМК). Виявлено порушення балансу катаболічних і синтетичних процесів в

екстрацелюлярному матриксі СТ, яке проявляється підвищенням вмісту II та III фракції сульфатованих ГАГ, зміною у порівнянні з контролем співвідношення ВОП/ПЗОП зі збільшенням частки ПЗОП.

Встановлено значення кардіотропного регулятора фібрилогенезу FGF-2 при співставленні з показниками ВОП, ПЗОП та фракцій ГАГ щодо зрушень в обміні колагену та основної речовини СТ при коморбідній патології, встановлено роль FGF-2 у прогнозуванні розвитку диспластичної дегенерації МК та ремоделювання ЛШ.

Встановлена популяційна розповсюдженість ПМК та поширеність зовнішніх фенотипічних ознак дисплазії СТ серед осіб молодого віку та при ПМК; встановлено розповсюдженість кардіологічних ознак ДСТ, які представляють «малі аномалії серця» при ЦД 1 типу та при ПМК.

Встановлено високу прогностичну значущість FGF-2, Індексу відносної товщини стінки лівого шлуночка (ІВТСЛШ), Індексу відношення суми показників II та III фракцій ГАГ до показників контролю (ІВФГАГ_{2+3/к}) щодо несприятливого перебігу ПМК із супутнім ЦД 1 типу за допомогою бінарної регресійної моделі щодо виникнення структурно-функціональних пошкоджень.

Практична значимість отриманих результатів. Виходячи з оціненого методом ВШ в ході дослідження «випадок-контроль» рівня популяційного ризику щодо наявності ПМК, який відповідав 2,4-кратному шансу у разі виявлення ГМС; 3,5-кратному при виявленні Ск та 5,25-кратному при поєднанні Ск та АТК, у випадку виявлення наведених ознак ДСТ або їх поєднання доцільно проведення ЕхоКГ дослідження з метою вірогідного виявлення ПМК, враховуючи значну вірогідність його безсимптомного перебігу. Визначення Індексу відносної товщини стінки (ІВТС) ЛШ >40,0 дозволяє лікарю практичних закладів охорони здоров'я підвищити ефективність ранньої діагностики структурної перебудови міокарду ЛШ та прогнозування характеру перебігу захворювання при ПМК з супутнім ЦД 1 типу.

Проведення комплексної оцінки стану обміну колагену за показником відношення ВОП/ПЗОП нижче 1,22 та ПЗОП на 50 % вище показників контролю є скринінговим критерієм виділення групи ризику щодо дегенеративних процесів СТ МК та міокарду ЛЖ.

Запропоновано Індекс відношення II + III фракції ГАГ коморбідної групи до аналогічних показників контролю (ІВФГАГ II та III фракцій) = $\frac{\text{ГАГII}_2 + \text{ГАГIII}_2}{\text{ГАГII}_k + \text{ГАГIII}_k}$, де: 2 - група з коморбідною патологією, k - контроль). Значення ІВФГАГ більше 1,46 свідчить про порушення метаболічних процесів в основній речовині СТ.

Виявлені інформативні показники структурно-функціональних характеристик МК та міокарду ЛШ при ПМК поєданого з ЦД 1 типу щодо раннього виявлення предикторів ускладненого перебігу коморбідної патології.

Для оптимізації прогнозування ускладненого перебігу ПМК та ЦД 1 щодо ремоделювання міокарда та дегенерації мітрального клапана запропоновано регресійну модель, яка включає рівні показників регуляторів фібрилогенезу, метаболізму СТ та ЕхоКГ, чим ближче значення прогнозованої ймовірності до одиниці, тим вище ймовірність несприятливого перебігу захворювання.

Результати дослідження впроваджені у науково-дослідний процес ДУ «Національного Інституту терапії імені Л. Т. Малої НАМН України», ДУ «Національного Інституту охорони здоров'я дітей та підлітків НАМН України» та у практичну роботу терапевтичних відділень наступних лікувальних закладів: КНП «Обласна клінічна лікарня» Харківської обласної ради, КНП «Міська поліклініка № 8» Харківської міської ради.

Особистий внесок дисертанта. Авторкою самостійно проведено аналітичний огляд джерел науково-медичної та методологічної інформації за темою роботи, сформульована основна робоча гіпотеза, мета та завдання дослідження, сформовано основну методологію роботи, визначено та реалізовано основні методи дослідження, написані усі розділи дисертації.

Дисертанткою особисто проведено набір матеріалу, його аналітичну обробку, реалізовано усі клінічні дослідження. Здобувачкою розроблено карти обстеження пацієнтів, заповнено первинну медичну документацію.

Авторкою особисто проведено системний аналіз і наукову інтерпретацію отриманих результатів, сформульовано висновки і запроваджено рекомендації для впровадження в клінічну практику та педагогічний процес отриманих результатів дослідження. Особисто оформлені результати дослідження та сформульовані основні положення дисертації.

Апробація результатів дослідження. Основні положення дисертації представлено на Міжнародних науково-практичних конференціях: «Щорічні терапевтичні читання. Профілактика неінфекційних захворювань – пріоритет сучасної науки та практики» (Харків, 20 квітня 2018 р.), «Щорічні терапевтичні читання, неінфекційні захворювання: профілактика та зміцнення здоров'я в Україні» (Харків, 22 квітня 2021 р.), «Актуальні питання ендокринології та ендокринної хірургії» (Київ, 1-2 жовтня 2020 р.), конференції молодих вчених «Сучасна медицина очима молоді: проблеми і перспективи вирішення» (22 травня 2020 р.), науково-практичній конференції «Досягнення та перспективи експериментальної і клінічної ендокринології» (Двадцяті Данилевські читання) у рамках реалізації науково-освітнього проекту «Український ендокринологічний практикум» (4-5 березня 2021 р.), XVIII міжнародній науковій конференції студентів, молодих науковців та фахівців «Актуальні питання сучасної медицини» присвячена 25-річчю заснування кафедри загальної та клінічної патології медичного факультету Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна (23 квітня 2021 р.)

Публікації. За результатами дисертації опубліковано 13 наукових праць, у тому числі 5 статей у фахових виданнях, що входять до переліку МОН України (з них 1 одноосібно), 1 стаття у іноземному журналі та 7 тез у матеріалах конференцій.

Об'єм і структура дисертації. Дисертація викладена на 163 сторінках машинописного набору та складається зі вступу, огляду літератури, матеріалів та методів дослідження, 4 розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення отриманих результатів, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел та додатків. Робота ілюстрована 20 таблицями і 20 рисунками. Список використаних джерел містить 235 найменувань, з них 31 – кирилицею і 204 – латиницею.

РОЗДІЛ 1

СУЧАСНІ МЕДИКО-ЕПІДЕМІОЛОГІЧНІ ХАРАКТЕРИСТИКИ ПРОЛАСПА МІТРАЛЬНОГО КЛАПАНУ НА ТЛІ ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ 1-ГО ТИПУ (АНАЛІТИЧНИЙ ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

1.1. Медико-соціальна значимість, розповсюдженість дисплазії сполучної тканини та пролапсу мітрального клапану

Спадкові порушення сполучної тканини - гетерогенна група захворювань, обумовлених генетичними дефектами синтезу і розпаду білків позаклітинного матриксу або порушеннями морфогенезу сполучної тканини, що приводить до порушення функції тканин і органів; може не тільки знижувати якість життя, впливати на хід інтеркурентних захворювань, але і складати несприятливий прогноз [3, 33].

В каталозі генів і генних хвороб V.A. McKusick спадкові розлади СТ (Heritable connective tissue disorders) представлені у вигляді фенотипічного континууму, починаючи з моногенних синдромів, синдромів з частково співпадаючими ознаками і, завершуючи багатофакторними несиндромними формами. Багатофакторні порушення сполучної тканини (БПСТ)-гетерогенна група захворювань полігенного походження з залученням в патогенез загальних ферментних і регуляторних систем, різних структурних білків позаклітинного матриксу, об'єднана в фенотип на основі спільності зовнішніх та вісцеральних чинників. До причин розвитку сполучнотканинних дисплазій відносять генетичну схильність, яка складається з генетичного фону зі впливом генів схильності та сімейних і популяційних середовищних чинників. [2, 34].

Значний медико-соціальний та соціально-економічний вплив на популяційний стан здоров'я через свою розповсюдженість мають недиференційовані ДСТ, до яких відносяться і кардіодисплазії [35]. Вроджені диспластичні аномалії СТ обумовлюють її морфо-функціональну неспроможність щодо найбільш вразливих органів та систем. Першочергово

це стосується хвороб системи кровообігу, зокрема пролапсу мітрального клапану (ПМК) [35, 36].

ПМК є окремою нозологічною одиницею згідно з ICD-10 Version: 2010 – 134.1 Mitral (valve) prolapse [37]. ПМК є основною причиною кардіохірургічних втручань з приводу мітральної регургітації та аритмій високого ступеня [38,39], що свідчить про його клінічну значимість [40,41].

Пролапс мітрального клапана одне з найпоширеніших неінфекційних захворювань у молодому віці, його розповсюдженість в популяції складає 3-51 % [42,43], а також найчастішим кардіальним проявом дисплазії сполучної тканини (СТ), частота якої коливається від 14 до 85% [44].

Проведено мета-аналіз, пошук та узагальнення літературних джерел за даними пошукових систем PubMed щодо досліджень, які охоплювали матеріали 13 країн світу більш ніж за 60 років з 1955 до 2016 р. (Рис. 1.1.).

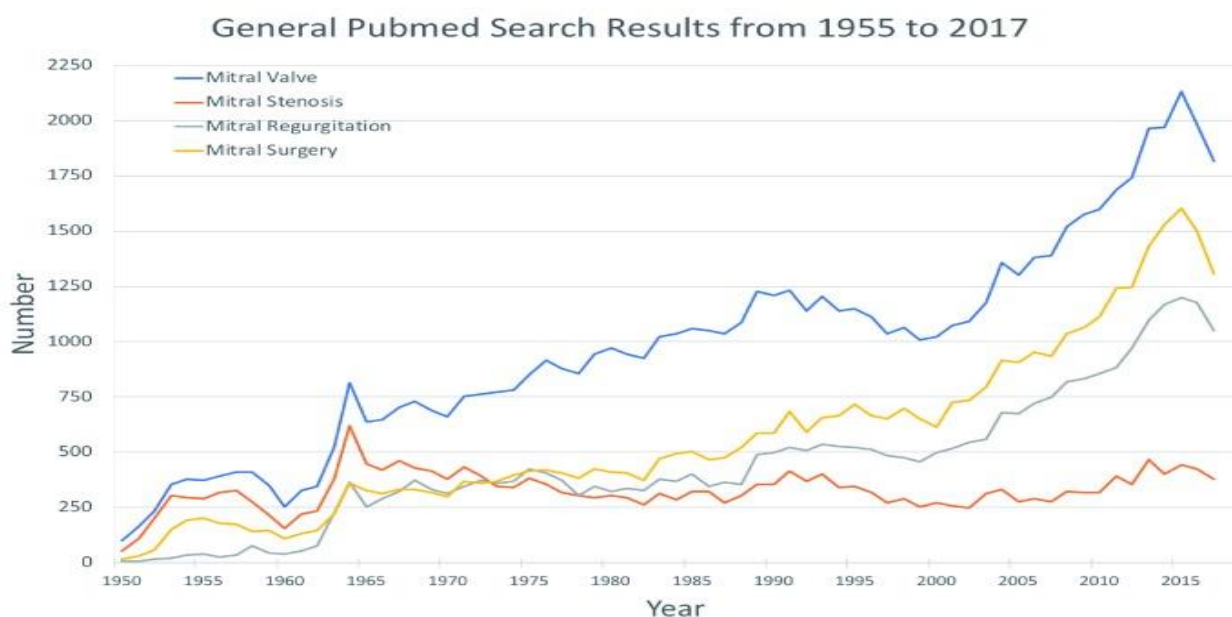


Рис. 1.1. Результати загального дослідження динаміки розповсюдженості ПМК, мітрального стенозу та кардіохірургічних втручань [45].

Дослідження продемонструвало зростання на декілька порядків випадків ПМК, які випереджали вдвічі захворюваність МР при стабільній

поширеності мітрального стенозу (МС). Майже половина хворих 47,8 % на ПМК, МР та МС були прооперовані з метою клапанної пластики, корекції або протезування, 64,3 % виконано кардіохірургічне втручання з приводу ускладненого перебігу ПМК.

1.1.1. Епідеміологічні та клінічні аспекти основних фенотипічних ознак дисплазії сполучної тканини.

На протязі останніх років відмічається суттєвий ріст поширеності дисплазії сполучної тканини (ДСТ), в основі якої лежать генетичні та фенотипічні фактори. Серед усіх ДСТ найбільш розповсюджені позасиндромні форми [2,3], які зустрічаються за даними різних авторів з частотою від 8–9 до 26-86% [33]. При діагностиці ДСТ по шести і більше зовнішніх ознак частота виявлення ДСТ знижується до 20-25%, а значимість для якості і способу життя виявлених аномалій зростає, набуваючи важливий клінічний зміст [34].

Для опису спадкових порушень СТ широке поширення отримав запропонований Р. Veighton термін «дисплазія сполучної тканини» (ДСТ) [46]. Більшість моногенних спадкових порушень СТ - рідкісні захворювання, частота їх менше 1 на 2000 населення, частота багатофакторних порушень СТ набагато вище, проте відомості про їх поширеності в популяції дуже суперечливі через відсутність єдиних підходів до дефініцій і класифікацій [2].

Малі аномалії розвитку достовірно часто в порівнянні зі здоровими людьми визначають при спадкових і багатофакторних порушеннях СТ, при хромосомних хворобах, разом з тим, вони можуть мати самостійне значення [33].

В даний час описано понад 250 спадкових синдромів ДСТ [3], причинами розвитку спадкових ДСТ є мутації генів, відповідальних за синтез і розпад компонентів екстрацелюлярного матриксу сполучної тканини. Мутації можуть зачіпати структурні, транспортні та ембріональні білки, ферменти. При багатьох моногенних порушеннях СТ визначають мутацію

генів білків позаклітинного матриксу (колаген різних типів, фібрилін, тенасцин та ін.), генів рецепторів ростових факторів - TGF- β (transforming growth factor- β) і матричних металопротеїназ (ММП) [1,47]. Мутації в одному і тому ж гені можуть привести до захворювань з різною клінічною симптоматикою внаслідок різної функціональності відповідного білка. Це пояснюється великою різноманітністю мутацій, взаємодією продуктів різних генів, які формують складні білкові комплекси, або участю в єдиній метаболічній ланцюга [48].

На прояв ефекту мутантного гена можуть впливати інші гени, одні з яких сприяють більш раннього його прояву, а інші перешкоджають. Це визначає варіювання термінів початку клінічної маніфестації проявів спадково обумовленої патології в різні вікові періоди життя [49].

Багатофакторний характер дисплазій пов'язаний з дією функціональних поліморфних алелей великого числа генів, які можуть провокувати різні захворювання і формувати нестійкість до впливу несприятливих факторів зовнішнього і внутрішнього середовища [50].

Сполучнотканинна дисплазія формується в ембріональному та постнатальному періодах внаслідок дисембріогенетичних зрушень щодо клітинного та позаклітинного компонентів СТ [2].

Під терміном дисплазія СТ маються на увазі генетично детерміновані стани, що характеризуються дефектами волокнистих структур і основної речовини СТ, які призводять до порушення формоутворення органів і систем, мають прогресивний перебіг, визначають особливості асоційованої патології [46]. Спадкові порушення сполучної тканини - гетерогенна група захворювань, обумовлених генетичними дефектами синтезу і / або розпаду білків позаклітинного матриксу або порушеннями морфогенезу сполучної тканини [34].

Таким чином, багатофакторні порушення сполучної тканини (БПСТ), яка присутня у всіх органах і системах, призводять за допомогою регуляторних і метаболічних впливів до модифікації їх структури і функції.

БПСТ - гетерогенна група захворювань, обумовлена залученням в патогенез загальних ферментних систем і різних структурних білків позаклітинного матриксу сполучної тканини, полігенною багатофакторної природи, об'єднана в фенотип на основі спільності зовнішніх і / або вісцеральних ознак. До причин розвитку БПСТ відносять генетичну схильність (генетичний фон і гени схильності), середовищні (сімейні та популяційні) і стохастичні фактори [51].

Реакція СТ як системи в патологічних умовах має стереотипну динаміку, внаслідок чого вона принципово не залежить від типу пошкоджуючого агента, хоча цей фактор, в залежності від його властивостей, визначає певну своєрідність реакції. Треба зауважити, що якщо на рівні організму кожен патологічний процес в залежності від етіології має свої особливості, тоді як на базових рівнях біологічної організації спостерігаються однотипні відповіді на дію пошкоджуючих факторів різної природи. Системна відповідна реакція СТ – патогенетична і клініко-фізіологічна основа різних патологічних процесів і захворювань [52]. Іншими словами, СТ реагує системно, як цілісна саморегульована система, що і дає змогу вважати її системою і позначати як фізіологічну систему СТ. Виділяють диференційовані ДСТ, які представлені спадковими синдромами Марфана, Елерса-Данлоса, Шпринцена-Гольдберга, Луїса-Дітца та інші, але значно більший медико-соціальний вплив на популяційний стан здоров'я через свою розповсюдженість мають недиференційовані ДСТ, до яких відносяться і кардіодисплазії [53]. Вроджені диспластичні аномалії СТ обумовлюють її морфо-функціональну неспроможність щодо найбільш вразливих органів та систем. Це стосується шкіри, внутрішніх органів (вісцеральні стігми), нервової та опорно-рухової систем, хвороб системи кровообігу, зокрема пролапсу мітрального клапану та додаткових хорд (ДХ) [54, 55]. Ознаки ДСТ проявляються протягом життя: в період новонародженості виявлення ознак ДСТ мінімально, у віці 4-5 років починають формуватися пролапс клапанів серця, гіпермобільність суглобів та гіпереластичність шкіри, в 5-7 років

деформації грудної клітки і хребта, які призводять до розвитку торако-діафрагмального синдрому [56, 57]. Вік виявлення симптомів ДСТ і їх вираженість тісно пов'язані між собою ($r = 0,71$, $p < 0,05$): чим раніше реєструються ознаки ДСТ, тим більше вираженими з віком стають її прояви, приводячи в деяких випадках до ранньої інвалідності. Маніфестація ознак ДСТ у віці до 25 років кореспондує з великою вираженістю їх проявів у віці 45-74 років ($p < 0,05$). Тим не менш, в порівнянні з підлітками та молодими особами частота виявлення ДСТ у осіб середнього і літнього віку менше: 42,0% проти 53,5% ($\chi^2 = 8,254$, $p = 0,004$), однак виникнення з віком нових клінічних синдромів ускладнює клінічний перебіг ДСТ. На протязі життя вираженість ознак ДСТ зростає, що значною мірою детермінує якість життя, перебіг та прогноз різноманітних клінічних проявів [33, 34, 58].

Найбільш поширеними серед позаспадково-синдромних ДСТ є фенотипічні ознаки, які торкаються шкіри – розповсюдженість гіпереластичності шкіри (ГЕШ) від 2,5 9 % до 13–50 % [2], чисельні прояви ДСТ пов'язані з опорно-руховою системою, це, насамперед, сколіоз (СК), гіпермобільність суглобів (ГМС) 7-65%, та плоскостопість (ПЛ). Велика кількість досліджень продемонструвала, що переважним типом диспластичної конституції є астенічний. Поширеність астенічного типу конституції (АТК), визначається частотою в загальній популяції 15,6% [3, 17]. При АТК пацієнтам з ДСТ та ПМК властиві антропометричні особливості у вигляді відносного подовження верхніх кінцівок, знижених показників маси тіла та індексу Кетле, які свідчать про дисгармонічність фізичного розвитку, ікотрі є незалежним фактором ризику мітральної недостатності [59]. Заслуговує на увагу думка ряду дослідників, відносно того, що поняття «тип конституції» включає не тільки певні антропометричні параметри, але і стигми дисморфогенеза. Підтвердженням цього є те, що основні ознаки ДСТ ГМС, СК, ГЕШ асоціюють з астенічним типом конституції, зокрема на фоні акселерації росту в пубертатному періоді

розвитку. Наведені вище чинники мають відношення до формування у даної категорії хворих диспластичного фенотипу [60].

Зовнішні стигми у якості ознак, що вказують на системну диспластичну аномалію сполучної тканини, дають можливість запідозрити ПМК вже на фізикальному етапі обстеження хворого. Диференціювання багатьох структур організму відбувається в одні і ті ж терміни фетального розвитку, що пояснює часте поєднання ПМК з іншими зовнішніми і внутрішніми стигмами [55].

Дискутабельним питанням до останнього часу залишається масштаб розповсюдженості ДСТ та її проявів при ПМК. Значна розбіжність щодо показників поширеності пов'язана з декількома обставинами: неможливістю усунення суб'єктивних факторів щодо діагностичних критеріїв, відсутністю уніфікованих загальноприйнятих підходів щодо скринінгових обстежень, загальноприйнятих дизайну, протоколів, регіональними особливостями цільових популяцій та затратністю, трудомісткістю самих досліджень. Тому для підвищення співставності і порівнянності результатів доцільним є використання клініко-епідеміологічних підходів. Вони дозволяють на популяційному рівні встановлювати поширеність проявів ДСТ. Популяційна поширеність ознаки напрямку кореспондує з предикативною силою прогнозу для оцінки відносного ризику та подальшого розвитку ускладнень, зокрема міксоматозної дегенерації МК та фіброних процесів щодо позаклітинного матриксу серця [61, 62, 63].

1.1.2. Поширеність, особливості перебігу, основні ускладнення, пролапсу мітрального клапана (ПМК).

ПМК є найбільш частим кардіальним проявом структурної та функціональної неспроможності СТ серед осіб молодого віку і є продуктом її системного залучення у патологічний процес [64].

Термін «пролапс мітрального клапана» для позначення його дисфункції з різною виразністю мітральної регургітації запропонували J. B. Barlow та співавт. [65] при проведенні вентрикулографії лівого шлуночка (ЛШ). У подальшому методи ехокардіодіагностики стали загальноприйнятими. Їм віддають перевагу при дослідженні внутрішньосерцевої кінетики при ПМК [66, 67].

ПМК став розглядатися як окрема нозологічна одиниця після опублікування роботи Ranan J., Perloff J. (1965), в якій методом інтракардиальної фонокардіографії було підтверджено попереднє припущення, що аускультативний систолічний клік обумовлений дисфункцією папілярних м'язів та хорд [68].

На думку багатьох фахівців, в світі не існує повноцінних відомостей про поширеність клапанних вад серця, в зв'язку з чим необхідно проведення глобального епідеміологічного дослідження [69]. Окремі дослідження дають уявлення про поширеність тих чи інших вад [42,70]. Серед них найбільш поширеними ПМК і додаткові (хибні) хорди лівого шлуночка (ДХЛШ), частота їх виявлення в популяції становить 3-10%, причому у віці до 12 років коливається від 22,5 до 39-68,9% [22]. Є етнічні відмінності в поширеності ПМК - серед чорношкірих жителів США ПМК зустрічається в 22,2% випадків. Більш легкі ступені ПМК зустрічаються частіше, наприклад, мітральна регургітація першого ступеня при ПМК діагностується у 16-20%, другого ступеня - в 7-10% і третього ступеня - в 3-5% [71, 72].

Поширеність / захворюваність клапанних пороків становлять близько 25% від числа всіх захворювань серця. За своєю поширеністю вони поступаються лише ІХС та гіпертонічної хвороби, і зустрічаються як в країнах, що розвиваються, де як і раніше висока захворюваність на ревматизм, так і в країнах Європи і США, де з ростом тривалості життя населення зростає питома вага вад серця, пов'язаних з атеросклерозом і дегенеративними змінами сполучної тканини [73, 74]. Поразки клапанного апарату серця часто є причиною ранньої інвалідизації. Ці захворювання,

відрізняючись великою поширеністю, часто вражає людей працездатного віку [75]. З усіх клапанів серця найбільш часто розвивається ураження мітрального клапана [76]. Серед пацієнтів з мітральною недостатністю неревматического генезу мезенхімальна дисплазія є причиною розвитку пороку в 40% спостережень, а в країнах Європи і США від цього захворювання страждає до 5% населення [77]. В Україні згідно «Клінічним настановам та рекомендаціям Асоціації кардіологів України -Діагностика та лікування клапанних вад серця» (№359 2011) на сьогодні домінує дегенеративне ураження клапанів, найбільш розповсюдженими є мітральна регургітація (МР) та кальцинуючий аортальний стеноз (АС), в той час як аортальна регургітація (АР) та мітральний стеноз (МС) стали діагностуватися рідше. Слід зазначити, що у молодому віці з дегенеративним ураженням більш кореспондує МР, тоді як АС здебільшого обумовлено атерогенезом серед пацієнтів похилого віку [78].

Зважаючи на те що захворюваність на мітральну недостатність (МН) в розвинених країнах становить 5 випадків на 10 тисяч [79] ізолювана МН зустрічається досить рідко (серед усіх вад серця у померлих в 1,5-2% випадків, у хворих - в 10% випадків). Перші роботи з епідеміології МН були виконані при обстеженні здорових людей, які погодилися взяти участь в дослідженні, або пацієнтах, яким виконувалася доплерехокардіографія. Згідно з цими роботами, легка мітральна недостатність зустрічається з частотою від 2,4% до 73%. Деякі з цих спостережень відзначили залежність захворювання від віку. У великих популяційних дослідженнях зустрічальність легкої мітральної регургітації складає від 11% в дослідженні «CARDIA» до 19% в дослідженні «Framingham Heart» і 21% в дослідженні «Strong Heart», що значно вище, ніж для аортальної недостатності в тій же популяції. Захворюваність мітральними вадами в дослідженні «CARDIA» була однаковою у чоловіків (11,2%) і жінок (10,7%). У Фремінгемського дослідженні великої групи літніх, мітральна недостатність зареєстрована у 87,7% чоловіків (19,1% легкого ступеня або більше) і 91,5% жінок (19,0%

легкого ступеня або більше). У дослідженні «Strong Heart» легка ступінь мітральної недостатності була діагностована у 19,2% помірна – у 1,6%, і важка – у 0,5% обстежуваних. У Фремінгемському дослідженні зустрічальність мітральної недостатності залежала від віку і низького індексу маси тіла. Наявність мітральної недостатності асоціювалося з жіночою статтю і не була пов'язаною з артеріальною гіпертензією. У «Strong Heart» виявлено такі фактори ризику, як високий рівень креатиніну, супутній мітральний стеноз, перенесений ІМ і пролапс мітрального клапана [80]. Поширеність мітральної регургітації в поєднанні з пролапсом МК становить 2-6% в популяції. Пацієнти з клапанним ураженням відносилися до осіб похилого віку, у них частіше зустрічалися такі захворювання і ускладнення, як ЦД, хронічна ниркова недостатність (ХНН), хронічна серцева недостатність (ХСН), реваскуляризація в анамнезі [81]. Велике європейське дослідження Euro Heart Survey було ініційовано Європейським товариством кардіології з метою отримання кількісної інформації про клапанних вадах серця в Європі. Дослідження проведено з квітня по липень 2001 року в 92 центрах з 25 країн і включало 5001 дорослого пацієнта, в тому числі 1750, 1407 і 400 - з країн Східної, Західної та Північної Європи і 1444 - з країн басейну Середземного моря. Обстежена популяція складалася з пацієнтів, які були госпіталізовані в кардіологічне (2138 осіб) або хірургічне (939 осіб) відділення, і тих, кого спостерігали в амбулаторних умовах (1934 людини); відбір проводили 1 раз в тиждень. Індивідуальна карта хворого містила 809 змінних і заповнювалася тільки для пацієнтів, які відповідають таким критеріям: вік ≥ 18 років і наявність на ЕхоКГ мітральної регургітації $\geq \text{II} / \text{IV}$ степені. З усієї популяції (5001 пацієнт) 71,9% були оперовані; 28,1% мали в анамнезі операцію [82, 83].

Морфо-функціональні патологічні порушення при ПМК асоціюються з дисембріогенетичними особливостями обміну СТ [84]. Пролапс мітрального клапана з мінімальними проявами регургітації, пролабування стулок та наявність їх потовщення відносять до малих аномалій серця (МАС), при

цьому мають місце незначні структурно-метаболічними порушення клапанного апарату та позаклітинного матриксу міокарда [85]. У більшості випадків МАС не супроводжуються вираженими клінічними те гемодинамічними розладами [86, 87]. Тим не менш, при їх поєднанні з іншими дисплазіями не можна виключити розвиток дегенеративного ураження стулок [88]. Також мітральний пролапс може виникати в результаті дилатації ЛШ при порушенні геометрії мітрально-лівошлуночкового комплексу [89].

Клапанний синдром починає формуватися в дитячому віці (4-5 років), частота виявлення клапанних проявів ДСТ у осіб молодого віку (18-45 років) досягає 51%, включно ПМК з переважанням 1-2 ступеня пролабування його стулок (до 72%), з функціональною недостатністю МК (1 2 ст.) або без такої, міксоматозною дегенерацією клапанів (до 37%), ізольованою або у поєднанні з пролапсом [23,75]. Найчастіше діагностується ПМК (до 70%) серед пацієнтів з ДСТ. При тривалому 12 річному спостереженні пацієнтів підліткового і молодого віку постійно відзначалася без видимих причин зміна аускультативних даних, які супроводжувалися. ЕхоКГ показниками динамічного стану внутрішньосерцевої гемодинаміки [89].

Різні варіанти пролапсу мітрального клапана, що виникають внаслідок міксоматозної дегенерації або інших генетично детермінованих захворювань, являються фактором ризику та однією з основних причин МН [90, 91]. Недостатність мітрального клапана є найбільш поширеною формою порушення структури і функції клапанного апарату серця. Частота МН в популяції коливається від 4 до 15%, а при ДСТ синдромах Марфана і Елерса-Данлоса досягає відповідно 91 і 45%, що розцінюють як непрямий доказ спадкового характеру недостатності мітрального клапана при ПМК [92]. Захворюваність мітральними вадами серед чоловіків і жінок однакова. Виявлено сильний кореляційний зв'язок між появою мітральної недостатності і збільшенням віку [93]. Хронічна МН виникає протягом місяців і років після появи причини. За ступенем вираженості МН виділяють:

незначну – зворотний рух крові з ЛШ в ЛП є безпосередньо у стулок МК (може зустрічатися у здорових людей як варіант норми); помірна – зворотний рух крові з ЛШ в ліве передсердя визначається на відстані 1-1,5 см від МК; виражену – зворотний рух крові з ЛШ в ЛП визначається до його середини; важка – зворотний рух крові з ЛШ розповсюджується на все ЛП. МН також може виникати внаслідок порушень обміну колагену, деструкції стулок МК, розриву хорд. У безсимптомних пацієнтів, що мають виражену хронічну мітральну недостатність, хвороба прогресує досить швидко, при цьому ризик розвитку серцевої недостатності становить близько 10% в рік [94, 95, 96].

1.1.3. Динаміка світової розповсюдженості і медико-соціальної значимості цукрового діабету.

Цукровий діабет належить до одних з найпоширеніших хвороб сучасного світу, його популяційна розповсюдженість складає 1-8,6%, виходячи на епідемічний рівень захворюваності. Його медико-соціальне значення важко переоцінити – кожні 10-15 років число хворих на діабет, збільшується в 2 рази [11, 12]. Діабет увійшов у число десяти основних причин смерті, продемонструвавши за 20 років з 2000 р значне зростання смертності – на 70%. Серед чоловіків зростання було ще більшим – на 80%, що стало найбільшим зростанням смертності для чоловіків за період спостереження (2000-2019 рр.) серед десяти основних причин смертності [97]. Серед всіх ендокринних захворювань цукровий діабет надає найбільш несприятливий вплив на стан серцево-судинної системи [98]. Ще у пренатальному періоді – у 75-85% жінок, які страждають на цукровий діабет, вагітність протікає з різними ускладненнями. Частота ізольованих вад у тому числі диспластичного характеру (малі аномалії розвитку) становить 6-8%, що в 2-3 рази вище, ніж у дітей від здорових матерів [99]. Діабетична фетопатія проявляється комплексом фенотипічних ознак, які розвинулися внутрішньоутробно у плода в процесі гестації [100]. Найчастіше вражаються серце, ЦНС, кістки, шлунково-кишковий тракт і сечові шляхи. Причина

вроджених вад – гіпоксичне пошкодження тканини жовткового мішка, обумовлене гіперглікемією [100]. Один з найбільш високих ризиків пошкодження серця - в 5 разів частіше ніж при нормальній вагітності [101]. У 75-85% жінок, які страждають на цукровий діабет, дисметаболичні процеси відносно СТ та порушення вуглеводного обміну часто йдуть паралельно і мають взаємообумовлений характер [102]. Частота ізольованих вад у тому числі диспластичного характеру (малі аномалії розвитку) складає 6-8%, що в 2-3 рази вище, ніж у дітей, матері яких не страждають на цукровий діабет. Факторами ризику при цукровому діабеті 1-го типу є поганий контроль діабету до зачаття, тривалість хвороби більше 10 років і ураження судин [103]. У відповідь на гіперглікемію у фібробластах підвищується синтез соматомединів, факторів росту, що обумовлює підвищений клітинний рост структур СТ [104].

1.2. Властивості, структура патогенетичні і регуляторні механізми метаболізму сполучної тканини в фізіологічних умовах, при диспластичних процесах та пролапсі мітрального клапану.

На частку сполучної тканини доводиться в організмі більше 50% маси тіла, найбільш поширеними клітинами сполучної тканини є фібробласти і їх різновиди, основна функція яких є синтез вуглеводно-білкових комплексів і волокнистих структур. Згідно сучасним уявленням СТ розглядається як фізіологічна система, реакція якої на пошкодження багато в чому визначає перебіг патологічного процесу [34].

На відміну від більшості специфічних тканин, СТ пронизуючи весь організм, представлена багатьма структурними елементами і виконує безліч різнобічних функцій. СТ відрізняється різноманітністю будови клітин, білкових волокон, основної речовини позаклітинного матриксу. Такий широкий спектр структури і властивостей СТ обумовлює її багатосторонню роль в організмі [105].

СТ походить з мезенхіми і містить набір структурних компонентів, які утворюють опорний стромальний каркас, зовнішні покриви тіла та органів (сполучнотканинні мембрани), формують кістки, хрящі, зв'язки і сухожилля, шкіру, серцеві і судинні клапани, беруть участь в утворенні прошарків між тканинами в органах, іншими словами, бере участь у побудові і функціонуванні всіх систем організму [106].

Виділяють власне сполучну тканину: рихлу і щільну волокнисту, щільну неоформлену і оформлену; скелетну тканину (хрящова, кісткова, цемент і дентин зубів); тканину трофічного типу, до якої відносять кров і лімфу. Також мають місце сполучні тканини зі спеціальними властивостями: жирова, ретикулярна, які разом з кров'ю і лімфою створюють внутрішнє середовище організму [107, 108].

1.2.1. Сучасні уявлення про структурно-функціональні властивості сполучної тканини, особливості її метаболізму та регуляторних процесів.

Структурно СТ підрозділяється на щільну волокнисту, рихлу волокнисту, хрящову, кістну, кров та лімфу, які суттєво відрізняються морфологічною будовою та своїм місцезнаходженням в організмі людини (табл. 1.1).

Великий діапазон ознак та властивостей СТ забезпечує виконання нею цілого ряду різнонаправлених функцій: структурно-утворююча або морфогенетична функція - формування та підтримка структури інших тканин у складі органів; опорна або механічна функція – СТ одна з основних складових опорно-рухового апарату, представлена в кістках, хрящах, сухожиллях, зв'язках, фасціях та інш.; пластична функція - адаптація до мінливих умов внутрішнього та зовнішнього середовища; захисна функція – запобігання і захист організму від пошкоджень в результаті травмуючих та інших девіантних впливів; фізичний захист забезпечують кісткова і хрящова тканини; клітини крові і лімфи беруть участь в роботі імунної системи,

знешкоджують патологічне втручання чужорідних речовин, поглинають і вбивають патогенні мікроби, здійснюючи фагоцитоз; регенеративна функція

Таблиця 1.1

Основні типи сполучної ткани

Назва	Будова	Місцезнаходження
Щільна волокниста	Сукупність пучків колагенових волокон без міжклітинної речовини, між якими розташовані нечисленні клітини	Зв'язки, сухожилля, власне шкіра, оболонки судин і ін.
Рихла волокниста	Нещільно розташовані зірчасті клітини, переплетені волокна і безструктурна тканинна рідина	Прошарки між органами, які проводять шляхи нервової системи, підшкірна жирова клітковина.
Хрящова	Живі округлі клітини в капсулах серед щільної і твердої міжклітинної речовини	Хрящі скелета, гортані, трахеї
Кісна	Живі кісткові клітки, розташовані концентричними колами навколо каналів і пов'язані між собою плазматическими відростками. Міжклітинна речовина тверда і містить канали з кровоносними судинами і нервами	Кістки скелета
Кров і лімфа	Рідка сполучна тканина, що складається з формених елементів (клітин) і рідкої міжклітинної речовини (плазми)	Кровоносна і лімфатична система

Для СТ притаманні високі регенеративні властивості, вона бере участь в загоєнні травм, пошкоджень, ранової поверхні та заповнює місця уражень різних тканин організму; поживна або трофічна функція забезпечує підтримання сталості внутрішнього середовища (гомеостазу) організму; транспортна функція – рідкі фракції СТ кров і лімфа беруть участь в регуляції харчування і газопостачання клітин [109].

Міжклітинна речовина визначає склад та властивості того чи іншого типу сполучної тканини. Вона представляє собою позаклітинний матрикс - аморфну речовину, продукт взаємодії різноманітних речовин, що надходять з крові. Позаклітинний матрикс містить органічні і неорганічні сполуки, відрізняється за складом і консистенцією в різних типах сполучної тканини.

Основними компонентами міжклітинного матриксу являються речовини, які є субстратом в процесі синтезу колагену і еластину. Це попередники сульфатованих глікозоаміногліканів, гіалуронова кислота, протеоглікани, білки кров'яної плазми, продукти метаболізму, вода, мінеральні солі, іони. Провідна функція позаклітинної речовини - підтримання метаболізму СТ. Матрикс транспортує воду, поживні речовини та інші неорганічні компоненти [1].

Щодо свого біохімічного складу сполучна тканина представляє собою весь спектр органічних сполук, найбільш поширеними з яких є білково-вуглеводні кон'югати - це білки, що містять вуглеводний компонент, що ковалентно приєднаний до поліпептидної основи. Зміст вуглеводів по масі в них варіює від 1 до 85% [111, 112].

Існують два головних підкласа білків у структурі СТ, які утворюють білково-вуглеводи сполуки: глікопротеїни і протеоглікани (табл. 1.2.).

Для глікопротеїнів характерним є низький вміст вуглеводів. Вуглеводний залишок представлений олігосахаридами, має нерегулярну будову і містить манозу, галактозу, глюкозу, і їх амінопохідні, N-ацетілнейраміновою кислоту. Олігосахаридні ланцюги глікопротеїну беруть участь в утворенні високоспецифічних локусів впізнавання і центрів

зв'язування. Вони приєднані до амінокислот білків N-глікозидним зв'язком до амидного азоту аспарагіна, або O-глікозидним зв'язком - до гідроксигрупи залишків серину, треоніну, гідроксилізин [113, 114].

Таблиця 1.2.

Основна характеристика білково-вуглеводних кон'югатів

Глікопротеїни	Протеоглікани
частка вуглеводів 15-20%, не містять уронових кислот, вуглеводні ланцюги містять не більше 15 ланок, вуглевод має нерегулярну будову.	частка вуглеводів 80-85%, є уроновіе кислоти, вуглеводні ланцюги вкрай великі, вуглевод має регулярну будову.

Функції глікопротеїнів:

1. Структурна - її забезпечують колаген, еластин, кістковий матрикс, клітинна стінка.
2. Захисна - її забезпечують антитіла, інтерферон, фактори згортання крові (протромбін, фібриноген).
3. Рецепторна - приєднання ефектора призводить до зміни конформації білка-рецептора, що викликає внутрішньоклітинну відповідь.
4. Гормональна, яку забезпечують гонадотропний, адренокортикотропний і тиреотропний гормони.
5. Ферментативна, яку забезпечують холінестераза, нуклеаза.
6. Транспортна - перенесення речовин в крові і через мембрани, наприклад, трансферин, транскортин, альбумін, Na^+ , K^+ -АТФаза.

Таким чином, глікопротеїни грають важливу роль не тільки заумов фізіологічного перебігу метаболічних процесів, але також при патологічному

впливі для підтримання гомеостазу та реагування і адаптацію до таких чинників як механічне навантаження/розвантаження або тканинне пошкодження і подальша регенерація. Вони є важливими для патологічних відповідей тканини у вигляді фіброзу або дегенерації сполучної тканини [115,116].

Протеоглікани утворюють основну речовину СТ, яка разом з волокнистими структурами формують позаклітинний матрикс. Протеоглікани являються групою глікокон'югатів і складаються з білкової частини, до якої ковалентно приєднано кілька десятків полісахаридних ланцюгів повторюваних дісахаридних залишків. Дисахариди включають в себе уронову кислоту і аміноцукор, багаторазово дублюючись, вони утворюють оліго і полісахаридні ланцюги – глікани. Для вуглеводної частини використовують інші назви - кислі гетерополісахариди (тому що мають багато кислотних груп) та глікозаміноглікани (містять аміногрупи) [117,118].

1.2.2. Стан позаклітинного матриксу: волокнистих структур - обмін колагену, значення ВОП та ПЗОП; основної речовини СТ, значення сульфатованих ГАГ та їх фракцій.

Позаклітинний матрикс представлений протеогліканами, з яких значне місце посідають різні фракції сульфатованих глікозоаміногліканів, та глікопротеїновими волокнами, які утворюють колаген і еластин [119]. При диспластичних процесах знижується рівень молекулярної організації та змінюються фізико-хімічні властивості колагенових волокон, що призводить до активації протеолітичних ферментів, які продукуються клітинами СТ – фібробластами, макрофагами, тучними клітинами, що призводить до патологічних змін їх структури колагенових волокон [120]. Специфічною складовою колагену є оксипролін (ОП), який є однією з основних його амінокислот, що робить вільний ОП (ВОП) та пептиднозв'язаний ОП (ПЗОП) одними з головних біомаркерів метаболізму колагена [121,122]. Підвищений вміст ВОП у крові може свідчити про гіперкатаболізм колагену.

Пептиднозв'язаний ОП є продуктом неповного розпаду колагену, опосередковано він асоціюється з наявністю атипових патологічних форм колагену і процесами деградації СТ. Відповідно співвідношення рівнів вільного і пептиднозв'язаного ОП певною мірою відображають тенденції підвищеного синтезу або патологічного розпаду колагену, які можуть йти паралельно [123,124].

Одним з основних складових елементів протеогліканів є різні фракції сульфатованих глікозаміногліканів (ГАГ) [125], які представлені гіалуроновою кислотою, хондроїтінсульфатами, кератансульфатами і дерматансульфат. Ці молекули входять до складу протеогліканів, заповнюють міжклітинний простір і утримують у ньому воду, також вони виступають як мастильний і структурний компонент суглобів та інших тканинних структур. Вуглеводна частина, аналогічно з глікопротеїнами, зв'язується з білком через залишки серину, треоніну і аспарагіна. Надлишок аніонних груп (сульфатних, карбоксильних) надає молекулам глікозаміногліканів високий негативний заряд [126].

За функцією структурні протеоглікани здійснюють формування позаклітинного простору сполучної тканини, в яке занурені колагенові волокна. За допомогою електронної мікроскопії з'ясовано, що вони мають деревоподібну структуру - в центрі знаходиться гіалуронова кислота (ГК), яка через сполучні білки приєднує численні ланцюжки з хондроїтінсульфатів, кератансульфатів, дерматансульфатів. Протеоглікани відіграють значну гідрофільну, тургорну і захисну роль в основній речовині екстрацелюлярного матриксу - молекули аміногліканів за рахунок вираженої гідрофільності створюють сітчастий желеподібний матрикс і заповнюють простір між клітинами, створюючи перешкоду для великих молекул і мікроорганізмів [27].

Сульфатовані ГАГ займають особливе місце у обмінних процесах СТ, являються чутливим маркером вже на ранніх стадіях патологічного фіброгенезу, накопичуючись в екстрацелюлярному матриксі. Різні фракції

ГАГ відрізняються специфічністю щодо різних тканинних структур. До складу I та II фракцій ГАГ входять хондроїтінсульфати, які переважно містяться у хрящах, сухожиллях, зв'язках, шкірі, а також у артеріях еластичного типу та клапанах серця. До II фракції ГАГ також відносяться дерматансульфати, які містяться у шкірі та також у серцевих клапанах. До III фракції ГАГ входять гепарансульфати, які входять до складу базальних мембран кровоносних судин та мають антикоагулянтні властивості [22].

При порушенні через диспластичні метаболічні та гіперглюкотичні процеси біосинтезу ГАГ розвивається гіпергідратація та прогресування набрякості позалітинного матриксу, деградацію мікроструктури мітрального клапану та навколишнього СТ середовища міокарду [127].

1.2.3. Патогенетичні механізми диспластичного формування ПМК, патобіологічні складові метаболізму сполучної тканини при його ускладненому перебігу.

Розвиток ПМК може бути клінічно латентним, у деяких випадках спостерігається регрес вираженості пролабування стулок МК з наступним повним відновленням їх функції. Велика кількість досліджень продемонструвала, що пацієнтам з ПМК властиві антропометричні особливості у вигляді знижених показників маси тіла та індексу Кетле, відносного подовження верхніх кінцівок, які свідчать про дисгармонічності фізичного розвитку. При цьому переважним типом конституції є астенічний [128, 129]. Сприятливий перебіг ПМК після завершення пубертатного періоду може бути зумовлений завершенням росту та формування геометрії грудної клітини і статури, збалансуванням регуляторних впливів на внутрішньосерцеву гемодинаміку та клапанну кінетику з боку вегетативної нервової та ендокринної систем [130, 131].

Недивлячись на те, що у більшості випадків ПМК супроводжується субклінічним перебігом, а після завершення пубертатного періоду може навіть відбуватися його регрес, за останніми даними, причинами МН при

ПМК можуть бути достатньо незначні зміни в структурі клапанного апарату, що вимагає уважного ставлення навіть до мінімально негативних проявів внутрішньо-серцевої гемодинаміки [132]. Саме тому від 20 % до 60 % захворювання не проявляється аускультативними та клінічними проявами, до яких відносяться вегетативні дисфункції, ортостатична недостатність, серцеві аритмії, артеріальні гіпотензії та інші. За наявності міксоматозної дегенерації клапанного апарату серця, з одного боку, та ремоделювання позаклітинного матриксу міокарду через превалювання фіброзних процесів, з іншого боку, ця патологія може призвести, як до погіршення якості життя (в більшості випадків) [133], так і до серйозних клінічних наслідків - розвитку серцевої недостатності, синкопальних станів [134, 135], прогностично несприятливих фатальних аритмій, тромбоемболічних ускладнень [136, 137], зростають медико-соціальні втрати через збільшення кількості госпіталізацій, втрат працездатності, ранню інвалідність, нещасні випадки на транспорті та будівництві через синкопи, що призводить до негативних суспільних наслідків [138, 139]. Таким чином, має місце ризик виникнення серйозних ускладнень, які супроводжують ПМК. Невипадково, однією з самих частих причин проведення кардіохірургічних втручань і реконструктивних операцій при мітральній недостатності є ПМК, що свідчить про його клініко-популяційну значущість відносно несприятливих «кінцевих крапок» [140, 141, 142]. В цілому має місце зростання навантаження на бюджет через серцево-судинні захворювання, які залишаються основною причиною смерті населення в світі. У 2017 році в країнах Європейського співтовариства 38,3 % смертей та 67,3% в Україні були обумовлені хворобами системи кровообігу (ХСК) [143]. Величезні соціально-економічні втрати, які завдають ССЗ, привели до активізації боротьби з ними в країнах Західної Європи і США, результатом чого стало більш, ніж дворазове зниження їх вкладу в загальну смертність [144, 145].

Значне місце серед факторів ризику ускладненого перебігу ПМК займає міксоматозна дегенерація мітрального клапану (МДМК). МДМК

являє собою генетично обумовлений процес порушення та втрати нормальної архітекτονіки фібрилярних і позафібрилярних аміноглікозидних структур сполучної тканини з накопиченням кислих протеогліканів без ознак запалення, яка обумовлена розвитком порушень обмінних процесів у екстрацелюлярному сполучнотканинному середовищі з переважним залученням основної речовини СТ. При міксоматозній дегенерації волокнистих структур МК відбувається потовщення і подовження однієї або двох його стулок [146,147]. Зміни стосуються губчастого шару стулок, в якому накопичуються сульфатовані глікозоаміноглікани, які спряють накопиченню води та за зворотнім зв'язком контролюють процес фібриллогенезу. В наслідок цього катаболічні процеси отримують перевагу над анаболічними та запускаються дисрегуляторні механізми обміну колагену. Зростаючий рівень гідратації та деградація елементів волокнистих структур СТ обумовлюють порушення мікроструктури клапану і підвищену набряклість міжклітинного матриксу, що призводить до суттєвого зниження морфо-функціональної спроможності клапану, папілярних м'язів та хорд [148, 149].

Поширеність міксоматозних змін мітральних клапанів в промислово-розвинених країнах Європи та США досягають 2,4% - 5% серед чоловіків і жінок, але патогенез цього захворювання залишається недостатньо вивченим [150, 151]. Характерні грубі зміни міксоматозних мітральних клапанів (потовщення, збільшення, закриття стулок, розширення кільця, подовження і/або розрив хорди) супроводжуються на мікроскопічному рівні фрагментованими, деструктурованими еластином і колагеном, численними матриксними металопротеазами, а також накопиченням глікозаміногліканів (ГАГ) та протеогліканів, особливо в спонгіозному шарі стулок. Незважаючи на видимі спонгіозні зміни стулок, у попередніх біохімічних дослідженнях з цього питання приділяли менше уваги ГАГ і більше обміну колагену, що підтверджує декілька досліджень, але останнє дослідження продемонструвало, що стулки не мають підвищеної концентрації колагену

навідміну від мітральних хорд. Це ж дослідження показало, що загальні концентрації ГАГ вдвічі більше, ніж в контролі [22].

Оскільки протеоглікани і ГАГ забезпечують декілька фізико-хімічних і біохімічних процесів, включаючи гідратацію, еластичність, в'язкість і регуляцію фибриллогенезу колагену, їх накопичення в міксоматозних прошарках, ймовірно, впливає на стан скомпрометованого позаклітинного матриксу і механічну функцію мітрального клапана. Мітральні клапани зазвичай містять кілька класів ГАГ, зазвичай у складі протеогліканів, таких як версікан або декорін. У декількох дослідженнях було висловлено припущення, що більш висока концентрація ГАГ в міксоматозних клапанах є результатом, головним чином, підвищення рівня гіалуронана (ГА) [15], але тільки в одному з цих досліджень фактично вивчалися специфічні ГАГ в тканинах міксоматозних клапанів людини (за допомогою ферментативної гістології) [22].

Також не в'ячено, чи впливають міксоматозні зміни на різні компоненти апарату мітрального клапана однаковою мірою. Раніше було показано, що механічні аномалії міксоматозних клапанів набагато більш серйозні в хордах, ніж в стулках [90]. Дійсно, велика розтяжимість і менша міцність міксоматозних хорд узгоджуються з повідомленнями про те, що в більшості випадках міксоматозної мітральної регургітації потрібна хірургічна корекція внаслідок подовження або розриву хорд [152, 153]. Автори вважають, що міксоматозне захворювання надає різні біохімічні ефекти на позаклітинний матрикс мітральних стулок і хорд, що в свою чергу призводить до їх різної функціональної тяжкості. У нормальних стулках найбільш поширеними ГАГ були ГК, дерматан-4-сульфат (D-4-S) і хондроїтин-6-сульфат (C-6-S). Однак міксоматозні стулки мали більше C-6-S і невеликі підвищення майже в усіх інших класах ГАГ (по відношенню до сухої маси). Нормальні хорди містять переважно D-4-S, менше ГК і C-6-S. У міксоматозних хордах були підвищені концентрації ГК, нессульфатованих хондроїтину, хондроїтин-4-сульфату і C-6-S. Відносні зміни концентрацій

ГАГ були набагато більше в міксоматозних хордах, ніж у стулках, хоча відмінностей між двома групами міксоматозна стулок не було виявлено [87].

При ПМК фіброз та розширення нижньо-базальної стінки за даними авторів асоційувалося з шлуночковою аритмією або раптовою смертю [154, 155]. Це, ймовірно, пов'язано з надмірним систолическим рухом стулки, що призводить до механічного розтягування нижньо-базальної стінки та сосочкової м'язи з результируючою гіпертрофією і рубцюванням. Звертає на себе увагу той факт, що пацієнти не обов'язково мали значну мітральну регургітацію для розвитку цього фіброзу. В цьому випадку його клінічне супроводження потребує особливого підходу [156, 157]. Ознаки, які можуть ідентифікувати цих пацієнтів кореспондують з відносним збільшенням базальної і середньої гіпертрофії лівого шлуночку та фіброзу. Однак ці ознаки можуть проявлятися пізно, як маркери змін міокарда [158]. З огляду на велику кількість пацієнтів з пролапсом мітрального клапана зі значною регургітацією або без неї, систематичний рутинний скринінг за допомогою магнітно-резонансної томографії серця в даний час неможливий або навіть недоцільний. Необхідні додаткові дослідження, щоб визначитись щодо більш коректної стратифікації ризику [45].

Незважаючи на те, що фіброзні та міксоматозно-дегенеративні зміни міокарду та клапанного апарату серця є важливим чинником ризику життєво несприятливих ускладнень, рішення щодо хірургічного втручання часто є складними і вимагають використання зваженого актуарного підходу до інтегральної оцінки індивідуального стану, тяжкості основного та супутніх захворювань ймовірності успішного відновлення клапана. Це призводить до не виправданого пріоритету консервативного підходу до лікування, який може бути шкідливим для пацієнта. Лікарі схильні недооцінювати ризики смерті від регургітації і переоцінювати ризики супутніх захворювань пацієнта. У цих ситуаціях актуально затребована розробка оцінок ризику [137]. Одним з таких інструментів є шкала ризику MIDA, яка розроблена для використання під час постановки діагнозу, щоб допомогти поліпшити

стратифікацію ризику у пацієнтів з міксоматозним ураженням мітрального клапана. Вона складається з клінічних даних та ехокардіографічних параметрів, які легко отримати і включають фактори ризику, пов'язані з несприятливими наслідками перебігу хвороби. Оцінка призначена для визначення того, чи слід пацієнту продовжити медикаментозне лікування або перенести хірургічне втручання. При більш високих показниках спостерігалось прогресивне збільшення 1- і 5-річної смертності у пацієнтів, яким проводилося лікування, і у пацієнтів, які перенесли операцію. У порівнянні з EuroSCORE II, оцінка MIDA забезпечує додаткову прогностичну цінність [45]. Слід зазначити, що цей підхід стосується пацієнтів похилого віку щодо необхідності кардіохірургічного втручання. Мала місце спроба використання 5-бальної системи для визначення етапності лікування у цієї категорії пацієнтів, яка може допомогти лікарю в визначенні хірургічної тактики. Не дивлячись на обмеження, необхідність ранньої прогностичної оцінки не викликає сумнівів. За шкалою Expert Consensus 2017 Американського коледжу кардіологів хірургічне втручання класифікується як оптимальне, складне або протипоказане [159].

В медико-соціальному вимірі являється доцільним раннє прогнозування небезпечних серцевих ускладнень у осіб молодого віку, своєчасне залучення заходів первинної і вторинної профілактики [160,161].

Перспективною є можливість застосування препаратів маючих вплив на фіброгенез та обмін протеогліканів, а за необхідності, застосування малоінвазивної реконструкції мітрального клапана на працюючому серці з використанням роботизованої хірургії daVinci, техніки NeoChord та інш [162, 163]. На сьогоднішній день використання системи NeoChord було успішно проведено у більш ніж 1000 пацієнтів в Європі, США, Китаї. Результати довгострокового післяопераційного спостереження (протягом 5 років) підтверджують безпеку методики і її ефективність в корекції пролапса мітрального клапана. Тридцять медичних центрів і 585 пацієнтів з односегментним пролапсом мітрального клапана братимуть участь в

семирічному клінічному випробуванні, яке має бути завершено в липні 2025 року. За даними доктора El-Eshmawi у пацієнтів в групі пристрою NeoChord відновлення після процедури проходить швидше, ніж у контрольній. У пацієнтів не відзначалися будь-які серцеві симптоми, а трансторакальне ЕхоКГ-обстеження показало наявність МР легкого та середнього ступеня тяжкості через 1, 2 і 5 років спостереження. Відзначалася тенденція до зворотнього ремоделювання лівого шлуночка, без рецидиву пролапсу, МР і кільцевої ділятції. Автори прийшли до висновку, що транспікальна імплантація за допомогою системи NeoChord у адекватно підібраних пацієнтів забезпечує успішне лікування дегенеративної недостатності мітрального клапана [164].

Всі наведені автори відмічають вирішальну роль своєчасного раннього малоінвазивного кардіохірургічного втручання щодо суттєвого зниження або повного уникнення несприятливих післяопераційних ускладнень та відновлення архітекtonіки ЛШ [165].

Таким чином, перспектива застосування препаратів маючих вплив на фіброгенез та обмін протеогліканів, малоінвазивна хірургія різко змінила прогноз і ведення пацієнтів з важкою ПМК обумовленою регургітацією переважно серед осіб молодого віку [166]. Реконструктивна хірургія поступово стає еталоном в лікуванні дегенеративної МР через низьку частоту ускладнень порівняно з протезуванням клапана [167, 168]. Однак успіх втручання залежить насамперед від тяжкості ураження клапана і своєчасності оперативного втручання [169].

Велика кількість факторів зумовлює вибір оптимального способу клінічного супроводу конкретного пацієнта з урахуванням коморбідної патології. Зважений підхід необхідний для вибору тактики подальшої курації як пацієнтів високого ризику, так і інших хворих, зокрема безсимптомних, у яких оцінка можливості своєчасної реконструкції клапана є ключовим компонентом прийняття рішення [170, 171].

1.2.4. Значення ехокардіографічних показників у ранній діагностиці ПМК.

У діагностиці ПМК, оцінці його дисфункції та показників внутрішньосерцевої кінетики самими домінуючими і інформативними являються методи ехокардіодіагностики. Їх чутливість і специфічність становлять відповідно 87-96% і 87-100% [21, 172].

Ехокардіографічне дослідження має включати стандартне дослідження всіх клапанів, висхідної аорти, визначення індексів функціональних та морфологічних параметрів ЛШ. ПМК діагностують при максимальному систолічному зміщенні стулки за лінію кільця мітрального клапана в парастернальній поздовжній позиції більше 2 мм при зсуві зони коаптації стулок за лінію кільця. Глибину прогинання вимірюють від фіброзного кільця мітрального клапана (від точки кріплення передньої стулки до точки кріплення задньої стулки мітрального клапана), тобто до місця найбільшого прогинання стулки або її сегментів. У разі необхідності проводиться сегментарна діагностика з визначенням положення і стану трьох сегментів кожної стулки мітрального клапана. Найбільше прогностичне значення щодо ускладнень ПМК має міксоматозна дегенерація клапану, при якій відбувається потовщення і подовження однієї або двох його стулок. Пролабування однієї або обох стулок мітрального клапана або їх сегментів в систолу в порожнину лівого передсердя вважається дійсним тільки в тому випадку, якщо воно реєструється не менше ніж в двох ехокардіографічних позиціях: апікальній чотирикамерній або двухкамерній і парастернальній по довгій осі лівого шлуночка і підтверджується при дослідженні в різних режимах роботи (М -, В - режимі, доплерографії). Вимірювання товщини стулок виконують в фазу діастолу в середній третині стулки, поза зоною відходження стулковий хорд, нормальна товщина стулки становить 1 мм. Ультразвукові ознаки потовщення порції або всієї стулки корелюють з морфологічними ознаками ступеня вираженості міксоматоза [173, 174, 175]. Відповідно до сучасних уявлень, найбільш значущим є потовщення стулки

≥ 5 мм. При товщині стулки менше 5 мм в діастолу ПМК вважають некласичним, збільшення товщини стулки більше 5 мм - класичним ПМК, при якому існує високий ризик розвитку серйозних ускладнень. Визначення ступеня мітральної регургітації проводять згідно з рекомендаціями АНА / АСС [70]. Вимірюючи діаметр перешийка *vena contracta* і радіус проксимальної частини регургитуючого струменя (PISA), розраховують обсяг регургітації і площу отвору регургітації. Вимірювання *vena contracta* проводять в парастернальній позиції по довгій осі лівого шлуночка на збільшеному зображенні. При ПМК характерною є високошвидкісна і ексцентрична мітральна регургітація, що виникає в кінці систоли. Кількісну оцінку розмірів камер серця, маси і функції шлуночків проводять згідно з рекомендаціями [176]. Оцінка діастолічної і систолічної функції лівого шлуночка при ПМК є важливою складовою ЕхоКГ-дослідження. Зміни позаклітинного матриксу міокарда призводять до порушення діастолічної функції, при важкому ступені мітральної недостатності – до систолічної дисфункції лівого шлуночка. Інформативним критерієм щодо структурно-функціональних змін міокарду є Індекс відносної товщини стінки лівого шлуночка (ІВТСЛШ) на ранніх стадіях ремоделювання сполучнотканинного каркаса ЛШ, який розраховується як відношення суми величин у мм товщини міжшлуночкової перетинки (МШП) і товщини задньої стінки ЛШ (ЗСЛШ) до кінцеводіастолічного розміру ЛШ (КДР ЛШ). На базі Індексу відносної товщини стінки ЛШ (ІВТСЛШ) та Індексу маси міокарду ЛШ (ІММЛШ) прийнято виділяти 4 типи геометрії: концентрична гіпертрофія лівого шлуночка (КГЛШ) – збільшення ІММЛШ і ІВТСЛШ більше 0,45; концентричне ремоделювання лівого шлуночка (КР ЛШ) – збільшення ІВТСЛШ більше 0,45 при нормальному ІММЛШ; ексцентрична гіпертрофія лівого шлуночка (ЕГЛШ) – збільшення ІММЛШ при ІВТСЛШ менше 0,45, нормальна геометрія лівого шлуночка (НГЛШ) – нормальні величини ІММЛШ і ІВТСЛШ менше 0,45 [177].

Трансторакальна ехокардіографія (ТТЕ) при МР забезпечує адекватну

оцінку морфології клапана, що важливо для тактики курації цих хворих для своєчасного відбору пацієнтів для малоінвазивного хірургічного лікування та проведення більш насиченої консервативної терапії (статици, препарати магнію, за показами інгібітори АПФ та блокатори β -адренорецепторів; нітратів та діуретиків) з більш інтенсивним застосуванням усього спектру профілактичних заходів при ПМК [178, 179, 180]. Незважаючи на високу поширеність МР, мало що відомо про механізми при дегенеративному мітральному клапані, крім самого опущення стулки. Мітральний клапан являє собою складну структуру, що включає мітральне кільце, мітральні стулки, сосочкові м'язи, хорди і стінки лівого шлуночка. Всі ці структури беруть участь у фізіологічних і патологічних процесах функціонування цього вальвуло-вентрікулярного комплексу, яке необхідно для розуміння механістичного аналізу дегенеративної мітральної регургітації [45].

1.3. Регуляторна роль FGF-2 в патогенезі структурно-функціональних порушень сполучнотканинної дисплазії мітрального клапану та позаклітинного матриксу міокарду.

Однією з головних функцій різних компонентів СТ є регуляторна функція, від якої залежить обмін колагену, який є основою несучої конструкції білків матриксу, та метаболізм аміногліканів, які забезпечують середовище для колагенових та еластинових волокон. Регуляторну функцію виконують фактори росту та інші білки, які беруть участь у формуванні структури основної речовини СТ. Деякі з цих білків наразі ідентифікуються як тригери важливих функцій в фазі розвитку тканини, де їх біополімерні сполуки можуть діяти як медіатори передачі сигналів щодо структурних змін СТ. Крім того, глікопротеїни грають важливу роль не тільки за умов фізіологічного перебігу метаболічних процесів, але також при патологічному впливі для підтримання гомеостазу та реагування і адаптацію до таких чинників як механічне навантаження / розвантаження або тканинне пошкодження і подальша регенерація. Вони є важливими для патологічних

відповідей тканини у вигляді фіброзу або дегенерації сполучної тканини. Проведені останнім часом дослідження показали провідну роль патологічної відповіді та порушення регуляторної рівноваги СТ для розвитку та перебігу захворювань різного етіологічного походження. Не аби який інтерес викликає спроможність глікопротеїнів до зовнішньої цитокінової регулюючої щодо структур, що піддаються механічному навантаженню впливаючи на фібрилогенез. Неабияку роль в цьому процесі відіграють фібрин, фібрoneктин, альбумін, тромбоспондин, фактор фон Віллебранда, фібулін, фактор росту ендотелію судин і інтерлейкін-1, фактори росту фібробластів [1, 52].

Фактори росту фібробластів - це сімейство структурно споріднених поліпептидів, які мають важливе значення на етапі ембріонального розвитку і функціонують постнатально як гомеостатичні фактори у відповідь на пошкоджуючий вплив, у якості гормонів, що регулюють обмін речовин. У людини сигналізація FGF бере участь у захворюваннях розвитку, обміну речовин, новоутворень, та неврологічних захворюваннях. Вони мають внутрішньосекреторну, паракринну та ендокринну функції. Паракринні та ендокринні FGF діють через рецептори FGF клітинної поверхні (FGFR); в той час як внутрішньосекреторні FGF діють незалежно від FGFR і можуть впливати на сполучно-тканинні структури при безпосередньому контакті [181].

Ростові фактори впливають на обмін колагену та сульфатованих аміногліканів, які беруть участь у формуванні основної речовини СТ, найбільшу активність щодо екстрацелюлярного середовища СТ мають саме фактори росту фібробластів [182]. Синтез компонентів СТ та зокрема волокнистих структур позаклітинного матриксу (протеогліканів і колагену) здійснюють фібробласти. Фактори росту фібробластів контролюють регенеративні властивості фібробластів. Проводяться дослідження щодо ролі ростових факторів щодо безпосередньої участі у формуванні патологічних порушень сполучної тканини структур серця в ембріогенезі і в

постнатальному періоді [16]. FGF-2 опосередковує гіпертрофію серця, фіброз серця та захист проти пошкодження серця і продукується у високомолекулярних та низькомолекулярних ізоформах. Дисплазії являються прикладом хронічного порушення регуляторної рівноваги СТ, яку значною мірою забезпечують ростові фактори [17]. На теперішній час FGF-2 являється найбільш дослідженим відносно розвитку серцевої клапанної дегенерації та фіброгенного ремоделювання позаклітинного матриксу міокарду.

Хоча фактори росту фібробластів розглядають у якості маркеру порушень обміну СТ при ПМК досліджень ролі FGF-2 у розвитку морфофункціональних змін клапанів та міокарду внаслідок дисметаболічних процесів вивчено недостатньо, не вирішено питання щодо взаємозв'язку між регуляторним впливом FGF-2 на обмін колагену, аміногліканів і ризиком несприятливого перебігу ПМК на тлі ЦД 1 типу.

1.4. Патогенетичні механізми і особливості перебігу поєднаної патології при ПМК та цукровому діабету 1 типу.

На теперішній час проблема поєднаної патології є однією з найбільш важливих у сучасній медичній науці і практиці, коли наявність декількох патологічних станів, які торкаються різних систем та органів, обумовлюють більший ризик ускладнень, суттєво коли декілька захворювань виявляються в одного пацієнта, що тяжко діагностуються, приводять до більшого числа ускладнень з гіршим контролем над ефективністю перебігу і значними затратами на лікування, підвищується інвалідність і летальність [183, 184]. Збільшення середнього віку пацієнтів із клапанними хворобами серця асоціюється із вищою частотою коморбідної патології. Осібно стоять діабетичні кардіодисплазії та ПМК, які синхронно починають розвиватися ще у дошкільному віці з 4-7 років [185].

Диференціювання багатьох структур організму відбувається в одні і ті ж терміни фетального розвитку, що пояснює часте поєднання ПМК з іншими зовнішніми і внутрішніми стигмами. При діабеті гіперглікемія є потужним

подразником, який суттєво впливає на всі види обміну в організмі і є основною причиною розвитку ускладнень. Основні патофізіологічні наслідки гіперглікемії щодо СТ проявляються глікозилюванням FGF, блокуванням рецепторів ростових факторів. Після відновлення суворого метаболічного контролю рівня глюкози підвищена активність факторів росту поверталася до нормального рівня [104].

Згідно сучасним уявленням, сполучна тканина розглядається як фізіологічна система, реакція якої на пошкодження багато в чому визначає перебіг патологічного процесу. Оскільки порушення сполучнотканинного обміну носить системний характер, вони обумовлюють патологічне формоутворення тканин різних органів і систем, сприяють розвитку поліорганної патології та синергічному ефекту щодо ризику ускладненого перебігу коморбідних хвороб. Будучи конституціональною основою поліорганних порушень, диспластичні порушення метаболізму СТ є преморбідним фоном для розвитку ідентифікованих захворювань різних органів і систем. Як прояв диспластичних станів розглядається велика кількість захворювань. Системний характер дисплазії сполучної тканини може впливати на функцію органу, викликаючи або посилюючи в ньому патологічний процес [57, 58].

Розвиток диспластичних процесів клапанного апарату серця та позаклітинного матриксу міокарду потенціюється порушенням вуглеводного обміну при ЦД [186, 187]. Дисметаболічні процеси щодо сполучної тканини та порушення вуглеводного обміну часто взаємопов'язані. Міокардіопатія та мікроангіопатії, які ускладнюють перебіг діабету, можуть сприяти прискореному розвитку дегенеративних змін мітрального клапану, відображаючи мультифакторність патологічних впливів [188, 189]. Цукровий діабет належить до одних з найпоширеніших хвороб сучасного світу, його популяційна розповсюдженість складає 1-8,6%, виходячи на епідемічний рівень захворюваності. Серед всіх ендокринних захворювань цукровий діабет надає найбільш несприятливий вплив на стан серцево-судинної системи [190].

ДСТ може впливати на розвиток і прогресування цукрового діабету (ЦД), тому що патогенез ДСТ і ЦД включає метаболічні та структурні порушення СТ, а діабетичні мікросудинні ураження можуть поглиблювати дегенеративні процеси у клапанному апараті серця [191, 192]. Таким чином, зв'язок між розвитком та перебігом ЦД та патологією СТ розглядається як цілком вірогідний [193].

Подальший розвиток серцево-судинних ускладнень є фоном, на якому реалізуються диспластичні процеси обумовлені дисрегуляцією обміну основної речовини СТ та фібрилогенезу, які в кінцевому рахунку призводять до міксоматозно-дегенеративних процесів клапанного апарату серця та міокардіофіброзу [194,195].

Диспластичні процеси СТ можуть розглядатися як преморбідний етап у розвитку та прогресуванні порушень вуглеводного обміну, зокрема при цукровому діабеті (ЦД), в основі патогенезу цих поєднаних станів знаходяться порушення, як метаболічного, так і диспластичного характеру [28, 196]. Серед осіб з МАС клінічна маніфестація ЦД настає раніше. Останнім часом все більш чітко виявляється зв'язок між патологією СТ і розвитком та перебігом ЦД [197]. В свою чергу розвиток структурно-функціональних змін клапанного апарату та міокарду лівого шлуночка при ПМК, які є передумовою ускладненого перебігу хвороби, значно прискорюється за умов порушення регуляції обміну СТ та наявності метаболічних порушень, характерних для ЦД [198].

Формування ускладнень цукрового діабету, починаючись в перинатальному періоді, продовжуються в дитячому віці і є результатом сукупного впливу цілого ряду взаємопов'язаних факторів. Гіперглікемія як ініціюючий фактор призводить до каскаду метаболічних і гемодинамічних порушень, які, в тому числі, зачіпають обмін макромолекул сполучної тканини, перш за все колагену. Підвищений синтез колагену (і фібрину) викликає потовщення базальної мембрани, в першу чергу дрібних судин і капілярів (судин сітківки, капілярів ниркових клубочків, *vasa nervorum*), що є

морфологічною основою розвитку діабетичних судинних ускладнень [199, 200, 201]. При подальшому спостереженні зберігається висока частота ураження серцево-судинної системи - у 40,4% в дошкільному та у 37,5% - в шкільному віці. При ехокардіографії у 70,1% пацієнтів виявляється дисфункція мітрального клапана, додаткові ектопічні хорди в порожнині лівого шлуночка, у 23,6% пролапс мітрального клапана без регургітації [202, 203, 204]. Ці результати були підтверджені дослідженням, проведеним за участю дітей у віці 8-18 років і молодих підлітків із середньою тривалістю діабету 5,6 років. Labombarda et al. продемонстрували, що діабет у молодих пацієнтів пов'язаний зі зміною поздовжньої деформації ЛШ з позитивною кореляцією з глікемічним контролем. Було описано, що розвиток фіброзу в поздовжніх субендокардіальних міофібрилах призводить до послідуєчого ремоделювання міокарду ЛШ з розвитком глобальної поздовжньої деформації. Таким чином, субклінічні порушення поздовжньої деформації може являти собою першу аномалію, що спостерігається при серцевій недостатності [205]. Інші дослідження показали аномальні скоротливі реакції тільки під час вправ і під час підвищеного серцевого стресу, але не в стані спокою [206]. Деякі дослідження не показали різниці в систолічній або діастолічній функції між пацієнтами з діабетом 1 типу і контрольною групою, що пояснили більш суворим відбором пацієнтів з хорошим глікемічним контролем і короткою тривалістю діабету [207]. Таким чином, справжній вплив діабету 1 типу на серце залишається в повному обсязі нез'ясованим [208].

Діабетичні ускладнення залишаються основною причиною захворюваності і смертності пацієнтів з діабетом, при цьому серцево-судинні захворювання є основною причиною смерті [209]. Для позначення цієї серцевої патології був введений термін «діабетична кардіоміопатія» (ДК) визначається як шлуночкова дисфункція при відсутності ІХС та гіпертензії [210]. Клінічно ДК характеризується гіпертрофією серця і діастолічної дисфункцією, що може привести до серцевої недостатності зі збереженою

фракцією викиду [211]. Однак, оскільки в клінічних дослідженнях ДК в основному відсутні класичні ознаки кардіоміопатії, такі як розширення шлуночків і значуща дисфункція систоли, дебати про існування ДК залишаються суперечливими. Швидше за все вона являє собою комбінацію молекулярних аномалій міокарда, які привертають до розвитку дисфункції міокарда, зокрема, при наявності додаткових факторів, до яких поряд з гіпертонією і ІХС, відносяться сполучнотканинні дисплазії клапанного апарату і міокардіального СТ-матриксу. діабетична кардіоміопатія (ДК) підсумовує побічні ефекти цукрового діабету на серце, що не залежать від ішемічної хвороби серця (ІХС) і гіпертонії. ДК збільшує ризик серцевої недостатності (СН) і може привести як до СН зі збереженою фракцією викиду, так і до зниження фракції викиду. Було запропоновано безліч молекулярних механізмів, що лежать в основі ДК, які частково перекриваються з механізмами, які, як вважається, сприяють СН. Проте, існування ДК залишається предметом суперечок [212, 213, 214].

За наявності ЦД імовірність ускладненого перебігу ПМК з розвитком дегенеративного процесу клапанного апарату та фіброзу екстрацелюлярного матриксу міокарду зростає. Гіперглікемія - потужний подразник, який суттєво впливає на всі види обміну в організмі і є основною причиною розвитку ускладнень при сахарному діабеті [215, 216].

Основні патофізіологічні наслідки гіперглікемії щодо СТ проявляються глікозилюванням FGF, блокуванням рецепторів ростових факторів, активацією CTGF, який є потужним індуктором міжклітинного матричного синтезу [217], в дослідженні *in vivo* було продемонстровано, що експресія CTGF була більшою у 28 разів через 3,5 місяці ініціації діабету, що супроводжувалося посиленням викидом факторів росту тромбоцитами. Після відновлення строгого метаболічного контролю рівня глюкози підвищена активність факторів росту поверталася до нормального рівня.

Гіперглікемічний оксидантний стрес здійснює токсичний вплив *in vitro* на проліферацію фібробластів. Пряма активація фібробластів призводить до

запуску їх функцій: проліферації, руйнуванню колагену, синтезу «молодого» колагену. Це призводить до перебудови сполучнотканинного матриксу в бік фіброзних процесів. Це приводить до ремоделювання СТ-матриксу міокарда [218, 219].

При дослідженні ролі міофібробластів у прогресуванні внутрішньотканевого фіброзу при діабеті було виявлено значущу кореляцію між міофібробластами та протеїнурією, рівнями креатиніну та колагену. Реорганізація позаклітинного матриксу внаслідок контрактурного скорочення тканини є проявом ремоделювання колагену, яке формується під механічним контролем скорочення міофібробластів. Діабетична тканинна гіпоксія може внести вклад в інтерстиціальний фіброз через модуляцію фібробластів у міофібробласти запускаючи колагеновий ремоделінг. Гіперглікемія завдяки осмотичним процесам сприяє гіпергідратації основної речовини СТ, у склад якої входять протеоглікани. Патофізіологічний шлях біосинтезу аміногліканів по зворотньому зв'язку запускає несприятливі ефекти глюкози, які каталізує глутамінфруктозо-6-фосфат-амінотрансфераза під впливом ростових факторів (TGF- β 1 і IGF-1). Посилення цього шляху в експерименті призводить до розвитку стійкості до інсуліну в щурячих фібробластах і регуляторної активності щодо транскрипції TGF- β 3. На початковому етапі патологічного процесу низькорівнева регуляція аміногліканів як клітинного датчика глюкози може бути захисним механізмом і носити компенсаторний характер. Патологічні зрушення метаболізму СТ в напрямку зростання рівня II фракції ГАГ та посилення катаболізму колагену додатково нарощують гіпергідратацію позаклітинного матриксу, посилюючи набряк клапанних стулок і (оточуючого його) сполучнотканинного каркасу навколишнього міокарда [188, 220, 221].

Таким чином, при цукровому діабеті основним фактором, що ушкоджує є гіперглікемія, яка сама і за допомогою активації факторів росту FGF-2, CTGF, bFGF, TGF- β змінює функції фібробластів, які починають продукувати в позаклітинне середовище фактори росту, підтримуючи тим

самим патологічний процес. Процес їх трансформування в міофібробласти, активація синтезу колагену, еластину, фібронектину, ГАГ, протеогліканів та інших компонентів запускають процес ремоделювання екстрацелюлярного матриксу морфо-функціонально скомпроментованих структур-мішеней.

В той же час дисплазія СТ може розглядатися як патологічний стан, що сприяє розвитку і прогресуванню цукрового діабету (ЦД), оскільки в основі патогенезу ДСТ і ЦД лежать зміни деструктивного і метаболічного характеру в СТ, в тому числі в розвитку діабетичних судинних ускладнень [51]. Останнім часом все більш чітко виявляється зв'язок між патологією СТ і розвитком та перебігом ЦД [27,191]. В свою чергу розвиток структурно-функціональних змін клапанного апарату та міокарду лівого шлуночка при ПМК, які є передумовою ускладненого перебігу хвороби, значно прискорюється за умов порушення регуляції обміну СТ та наявності метаболічних порушень, характерних для ЦД [194,222].

1.5 Висновки до розділу 1.

1. З точки зору реалізації системного підходу представляється актуальним комплексне дослідження стану та предикторного значення показників обміну СТ та регуляторних ростових факторів щодо ранньої діагностики проявів ускладненого перебігу коморбідної патології ПМК та ЦД.

2. При цукровому діабеті основним ушкоджуючим фактором є гіперглікемія, яка сама і завдяки активації факторів росту FGF-2, CTGF, bFGF, TGF- α змінює функції фібробластів, які починають активно продукувати в позаклітинне середовище фактори росту, підтримуючи тим самим патологічний процес. Їх трансформування в міофібробласти, під дією TGF- α супроводжується активацією синтезу колагену, еластину, фібронектину, ГАГ, протеогліканів та інших компонентів, сприяючи процесу ремоделювання екстрацелюлярного матриксу морфо-функціонально скомпроментованих структур.

3. Виходячи з вищезазначеного є актуальним вивчення ролі ФРФ2, ПОП, ВЗОП, фракцій ГАГ у впливі на перебіг коморбідної патології та оцінка їх прогностичного значення з урахуванням тривалості дисметаболических процесів, співставлення показників різних ланок обміну СТ та оцінка регуляторного впливу FGF-2 на параметри основної речовини СТ.

4. Необхідним є розробка прогностичної моделі для встановлення високої прогностичної значущості щодо несприятливого перебігу ПМК із супутнім ЦД 1 типу за допомогою бінарної регресійної моделі вірогідності виникнення структурно-функціональних пошкоджень. З практичною можливістю при проведенні обстеження осіб з коморбідною патологією для виявлення групи ризику щодо ускладненого перебігу ПМК застосовувати зрозумілу, ефективну і інформативну формулу.

Основні положення цього розділу викладені у публікаціях автора:
[216, 220 - 222].

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1. Загальна характеристика обстежених

2.1.1. Загальна характеристика обстежених пацієнтів з ПМК, ЦД 1

типу та їх поєднанням.

Для реалізації мети та поставлених завдань виконано проспективне дослідження хворих на ЦД 1 типу.

Дослідження хворих на ПМК та ЦД 1 типу виконано на базі ендокринологічного відділення ХОР КНП «Обласна клінічна лікарня» в період 2015–2018 рр. Всі пацієнти поступали до лікарні у плановому порядку за направленням лікарів загальної практики, ендокринологів профільних та поліклінічних установ. У дослідження були включені пацієнти за наступними критеріями:

- встановлений діагноз ЦД 1 типу відповідно до існуючих клінічних настанов;
- вік пацієнта 18–33 років;
- отримання інформованої згоди хворого на участь в дослідженні.

З дослідження було вилучено неповнолітніх і пацієнтів старших за 33 роки. Вибір вікової групи 18-33 роки пояснюється тим, що рання, у віці до 25 років, маніфестація диспластичних фенотипічних ознак та ПМК кореспондує зі значною вираженістю їх ускладнень у віці 45-74 роки ($p < 0,05$). Ця постпубертатна група характеризується значним поширенням ПМК, саме у цій віковій страті має місце можливість раннього, своєчасного виявлення предикторних ознак, які мають несприятливе прогностичне значення щодо порушення сполучнотканинного та вуглеводного метаболізму з наступними структурно-функціональними реконструкціями ПЗКМ МК та міокарду ЛШ. У цьому віці значно менше супутньої патології, головним чином, ІХС та АГ, які сприяють запуску процесів ремоделювання міокардіальних та ПЗКМ структур ЛШ за принципово іншими патогенетичними атерогенними механізмами [216].

У дослідження не включалися хворі при наявності:

- тяжкого перебігу ЦД;
- некомпенсованого рівня глікемії;
- декомпенсованої супутньої патології будь-якої локалізації;
- інших ендокринних та системних захворювань, включно морбідне ожиріння;
- гострих запальних захворювань будь-якої локалізації;
- онкопатології будь-якої локалізації;
- психічних захворювань.

Дослідження охоплювало 98 пацієнтів віком від 18 до 33 років, з яких 29 осіб мали мономорбідний ПМК і проходили обстеження на базі ЦПМСД ХНУ імені В. Н. Каразіна та КНП ХМР «Міська студентська лікарня» в період 2015–2018 рр. – склали 1 групу; 69 знаходилися на лікуванні в ендокринологічному відділенні ХОР КНП «Обласна клінічна лікарня» в період 2018-2020, з них 33 хворих на ПМК в поєднанні з ЦД увійшли до 2 групи, 36 осіб мали мономорбідний ЦЛ 1 типу. Середній вік усіх хворих, що увійшли у дослідження, складав $27,3 \pm 1,1$ років. Середня тривалість ЦД становила $9,8 \pm 0,63$ років.

Як видно з рисунку (Рис 2.1.) серед обстежених було 52 жінки (53,1 %) та 46 чоловіків (46,9 %). У хворих на мономорбідний ПМК та при поєднанні ПМК та ЦД були відсутні гендерні розбіжності – 48,3 % та 54,5 % жінок відповідно. Слід зазначити, що жінки дещо переважали у 3 групі хворих з мономорбідним діабетом – 22 особи (61,1 %) проти 14 чоловіків (38,9 %).

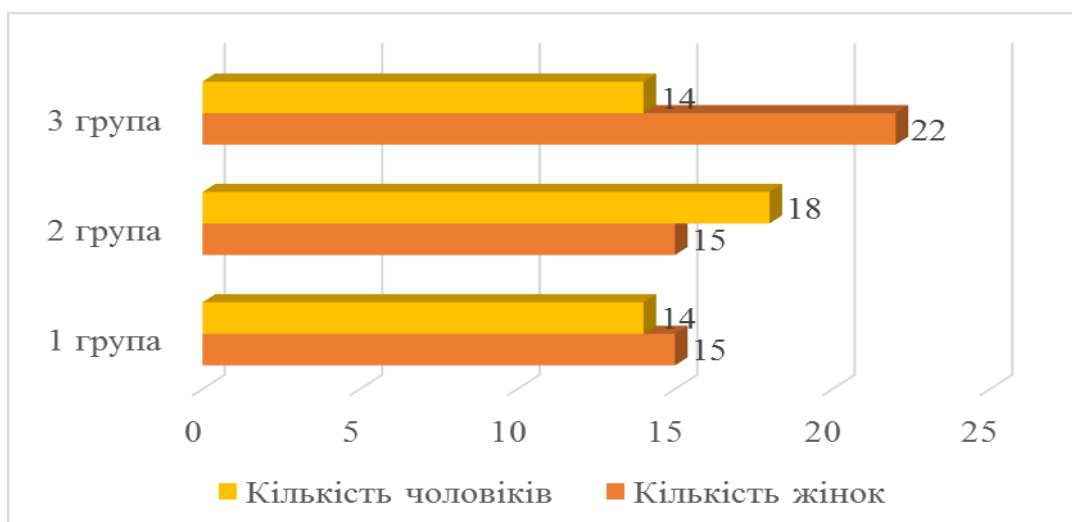


Рис. 2.1. Гендерний розподіл обстежених пацієнтів з ПМК та ЦД 1 типу.

Щодо вікової структури обстежених 1 групи хворих (рис. 2.2.), то слід відмітити, що при мономорбідному ПМК абсолютна більшість обстежених студентів (89,7 %) знаходилася у двох молодших вікових групах 18 – 23 та 24 – 26 років, тоді як осіб старіших за 26 років було тільки 10,3%.

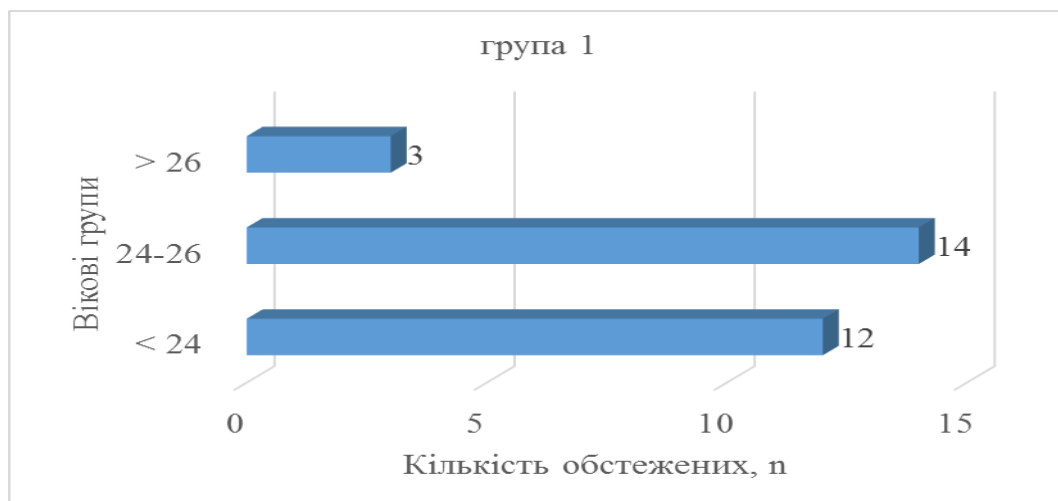


Рис. 2.2. Вікова структура обстежених пацієнтів з мономорбідним ПМК (n=29, абс.).

В протилежність, у 2 групі з коморбідною патологією (рис.2.3.) цей відсоток був у 4,7 разів вищим, охоплюючи 42,4 % обстежених. Середній вік

в 1-й групі склав 26,86 років [26,46; 27,96], в 2-й – 27,43 [27,03; 27,83], що свідчить про високий ступінь прямого кореляційного зв'язку ($r = 0,97$) між віковими показниками в обох групах.



Рис.2.3. Вікова структура обстежених пацієнтів з коморбідною патологією (n=33, абс.)

У 3 групу увійшло 36 хворих на монорбідний ЦД 1 типу (Рис 2.4).

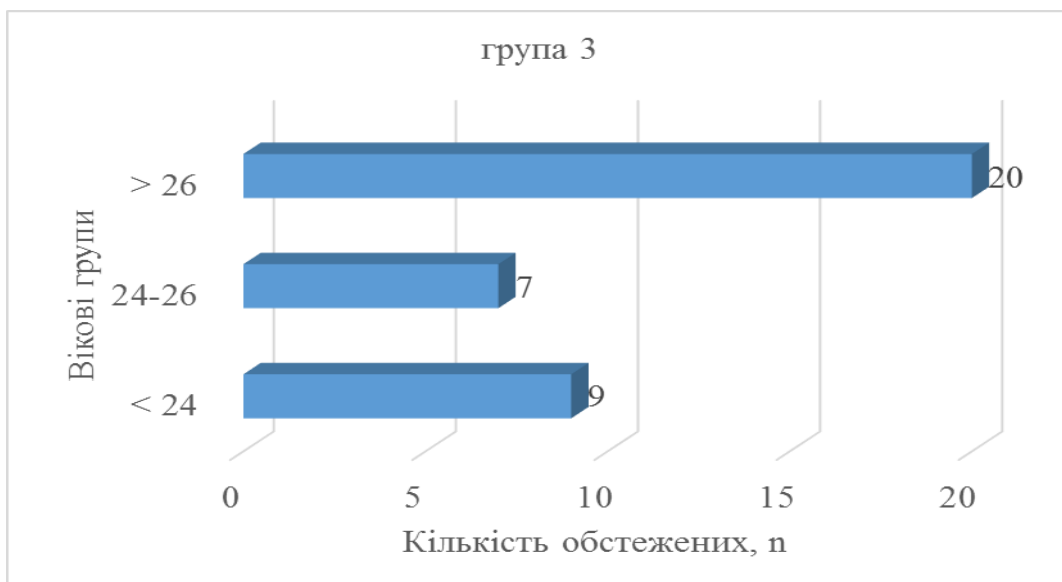


Рис. 2.4. Вікова структура обстежених пацієнтів з коморбідною патологією (n=33, абс.)

При порівнянні вікової структури обох груп хворих на діабет 1 типу слід відмітити, що наявність ПМК асоціювалася з більшою кількістю осіб, молодших за 26 років – 57,6 % проти 44,4 % без проявів ПМК.

До контрольної групи залучено 22 практично здорових осіб, без клінічно вираженої патології порівнянних за статтю (10 чоловіків та 12 жінок) та віком від 18 до 29 років, середній вік склав $24,3 \pm 1,7$ років.

2.1.2 Загальна характеристика студентської популяції щодо поширеності ДСТ та ПМК. Дослідження «випадок - контроль» - для оцінки відношення шансів щодо встановлення ризику наявності ПМК при ДСТ.

З метою проведення аналізу розповсюдженості ПМК та інших фенотипічних ознак дисплазії СТ, їх поширеності серед осіб з ПМК, а також для встановлення ризику наявності ПМК при дисплазії СТ проведено популяційне дослідження «випадок-контроль» методом оцінки відношення шансів (ВШ) розвитку цільового досліджуваного показника, було задіяно 20% вибірку (517 осіб) списочного складу щодо періодичних медичних оглядів студентів Харківського національного університету імені В. Н. Каразіна [223].

Відгук на залучення до обстеження склав 71,9 %, що склало 372 особи, з них 251 жінка (67,5 %) та 121 (32,7 %) чоловік (рис.2.5.). Вік обстежених – від 18 до 28 років, середній вік склав $22,4 \pm 1,3$ роки. Третину з обстежених (33,8 %) склали студенти 21-22 років, студенти у віці 24 – 33 роки були представлені 21,8 % обстежених, на вікову групу 18-20 років прийшлося біля половини учасників дослідження (рис. 2.6.).

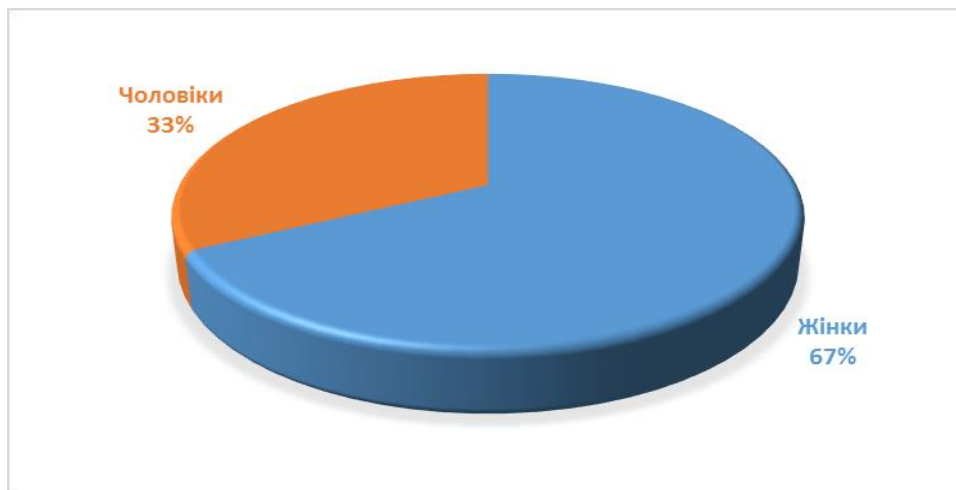


Рис. 2.5. Гендерний розподіл обстежених популяційного дослідження «випадок-контроль».

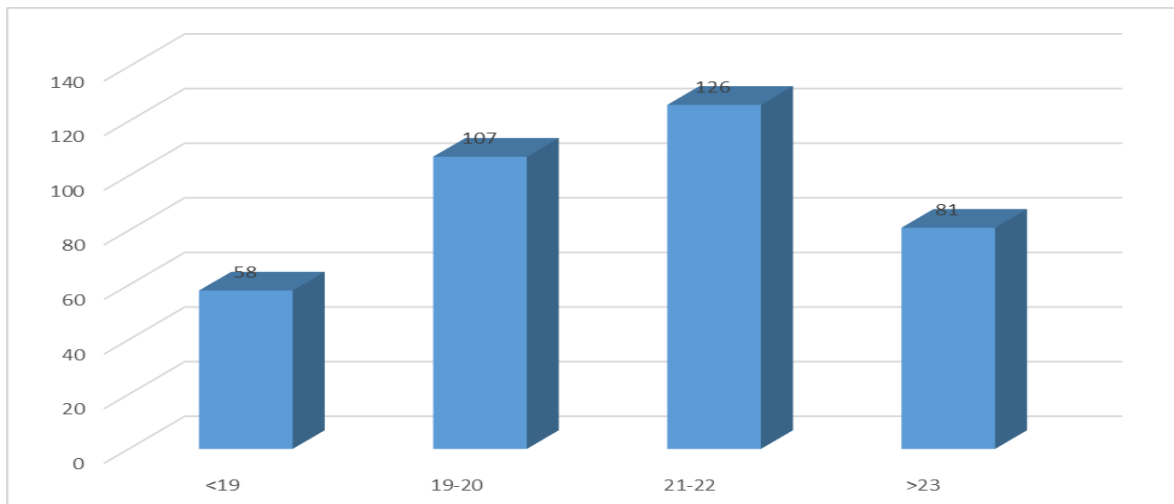


Рис.2.6. Віковий розподіл обстежених популяційного дослідження «випадок-контроль».

Гендерно-вікова структура обстежених популяційного дослідження «випадок-контроль» зображена на рис. 2.7.

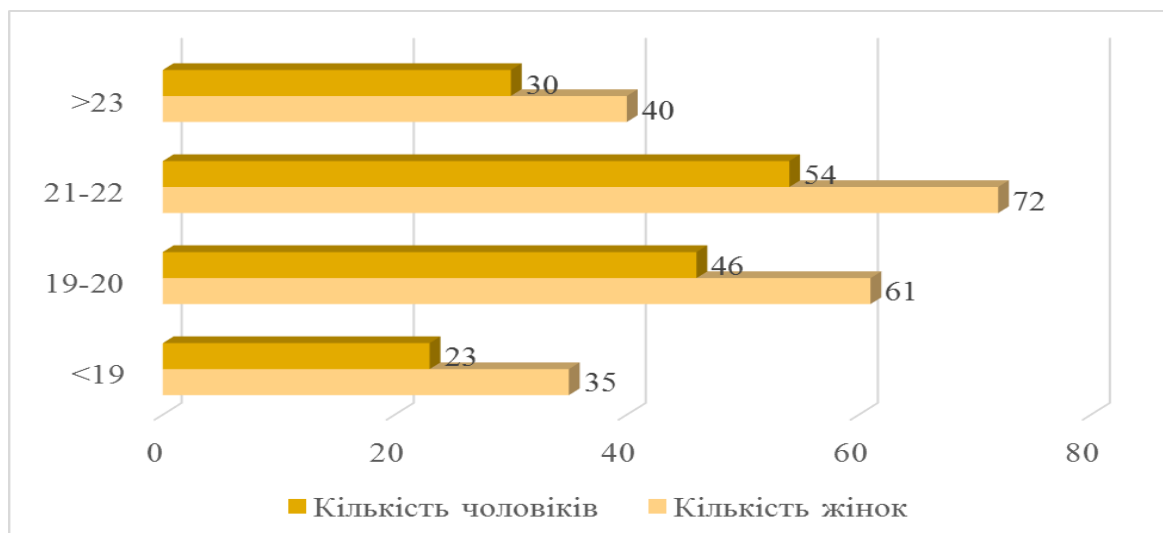


Рис. 2.7. Гендерно-вікова структура обстежених популяційного дослідження «випадок-контроль».

2.2. Методи дослідження

Всім хворим для оцінки особливостей перебігу ПМК та ЦД виконувалось комплексне клінічне, клініко-лабораторне та інструментальне дослідження відповідно до діючих протоколів надання допомоги при ЦД, проведення ехокардіографії (ЕхоКГ), біохімічного аналізу крові з визначенням маркерів порушення обміну сполучної тканини (вільний і пептиднозв'язаний оксипролін, загальний вміст та фракції глікозоаміногліканів); визначення біомаркеру FGF-2 у сироватці крові.

Діагноз ПМК встановлювали за ехокардіографічними критеріями L. Freed та співавт., 2002 [151], R. Bonow та співавт., 2006 [224]; фенотипічні прояви дисплазії СТ - за наявності скелетних, шкірних та суглобових ознак згідно Т.І.Кадурін, 2009 [3]. Сколіоз (Ск) встановлювався за скринінг-тестом Адамса (1998) [225], який вважався позитивним при наявності асиметрії надпліччів, асиметрії стояння лопаток, коли лопатка на опуклій стороні деформації стає вище ніж лопатка на увігнутій стороні, а при нахилі вперед відмічається реберний горб, С- або S-подібного викривлення лінії остистих відростків, перекосу тазу, асиметрії попереку. Тип конституції (ТК) встановлювався за класифікацією Черноручького М. В., 1928 [59] по Індексу

Піньє (ПІ), для обчислення якого вимірювали зріст (в см), окружність грудної клітини (в см), вагу (в кг) та застосовували формулу (2.1):

$$\text{ПІ} = \text{Зріст (см)} - \text{Вага (кг)} - \text{Обхват грудей (см)}, \quad (2.1)$$

за Черноруцьким для нормостеніків ПІ дорівнює 10 - 30, для астеніків - більше 30, гіперстеніків - менше 10.

Для обчислення індексу маси тіла (ІМТ) вимірювали зріст (в см) і вагу (в кг) та застосовували формулу (2.2):

$$\text{ІМТ} = m/h^2 \text{ (кг/м}^2\text{)}, \quad (2.2)$$

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

Величину ІМТ оцінювали згідно додатку до Наказу МОЗ України №1118 від 21.12.2012 р: норма (нормальна маса тіла – НМТ) — 25 кг/м²; надлишкова (збиткова) маса тіла (ЗМТ) – 25–30 кг/м²; ожиріння – 30–35 кг/м²; важке ожиріння – 35–39,9 кг/м²; дефіцит маси тіла (ДМТ) встановлювався при ІМТ <18,5 за критеріями WHO: Global Database on Body Mass Index, 2006 [221, 226]. Діагноз ЦД 1 типу встановлювали згідно з наказом МОЗ України № 1021 від 27 червня 2014 року «Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної до-помоги при цукровому діабеті 1 типу у молодих людей та дорослих» [227].

Трансторакальну двумірну ехокардіографію виконували на приладі ультразвукової діагностики Siemens Sonoline G40 (виробництва Siemens – Німеччина) з використанням стандартних методів сканування. ПМК діагностувався при максимальному систолічному зміщенні стулок МК за лінію його кільця в парастернальній поздовжній позиції більше, ніж на 2 мм (рис. 2.8).



Рис. 2.8. Зсув стулок за лінію кільця МК (позначена пунктирною лінією): передньої стулки - на 4 мм, задньої стулки - на 7 мм [228].

Рівні вільного оксипроліну (ОП) та пептиднозв'язаного ОП у сироватці крові визначали за методом П. Н. Шараєва, 2009 [229], калібрувальний розчин ОП здійснювали за реактивами Pierce (Голландія). Фракції глікозаміноглікансульфатів (ГАГ) у сироватці крові визначали за методом М. Р. Штерн (1982) [230]. Концентрацію FGF-2 у плазмі крові проводили імуноферментним методом з вико-ристанням набору реагентів Quantikine (Human FGF basic Immunoassay) виробництва R&D Systems, Inc (США) у відділу експериментальної фармакології та токсикології ДУ «Інститут проблем ендокринної патології ім. В. Я. Данілевського НАМН України» [222].

Статистичну обробку даних здійснено згідно підходів до медико-біологічних досліджень в рамках доказової медицини. Для перевірки нормальності розподілу даних було застосовано критерій Колмогорова-Смирнова. Кількісні дані були представлені як середнє $\pm$ стандартне відхилення. Якісні показники надано у вигляді абсолютної кількості та процентів. Оцінка достовірності різниці середніх проводилась з використанням критерію Стюдента (t) для кількісних ознак, критерію χ^2 Пірсона – для якісних показників. Для аналізу взаємозв'язків кількісних параметрів, які вивчалися, визначали коефіцієнт парної кореляції Пірсона. Для побудови прогностичної моделі ймовірності виникнення

функціональних ушкоджень МК та ЛШ у пацієнтів з ПМК і цукровим діабетом був використаний метод логістичної регресії. Перевірка значущості підібраних коефіцієнтів бінарної регресійної моделі проводилася за допомогою статистики Вальда, рівень значущості для всіх первісних гіпотез $p < 0,05$ [216, 220].

2.3 Висновки до 2 розділу:

1. Для реалізації мети та поставлених завдань виконано проспективне до-слідження хворих на ЦД 1 типу та ретроспективний аналіз епікризів цих пацієнтів при попередніх госпіталізаціях, для ВШ щодо прогностичної значимості відносно наявності ПМК, встановлення популяційної розповсюдженості ПМК та основних ознак ДСТ проведено епідеміологічне дослідження «випадок-контроль».

2. Дослідження хворих на ПМК та ЦД 1 типу виконано на базі спеціалізованих відділень та цетрів ХОР КНП «Обласна клінічна лікарня» в період 2015–2018 рр та КНП ХМР «Студентська міська лікарня». Всі пацієнти поступали до лікарні у плановому порядку за направленням лікарів загальної практики, ендокринологів профільних та поліклінічних установ. У дослідження були включені пацієнти за критеріями: встановлений діагноз ЦД 1 типу відповідно до існуючих клінічних настанов; вік пацієнта 18–33 років; отримання інформованої згоди хворого на участь в дослідженні. З дослідження було виключено неповнолітніх і пацієнтів та старших за 33 роки.

3. Вибір вікової групи 18-33 роки пояснюється тим, що рання, у віці до 25 років, маніфестація диспластичних фенотипічних ознак та ПМК кореспондує зі значною вираженістю їх ускладнень у віці 45-74 роки ($p < 0,05$). Ця постпубертатна група характеризується значним поширенням ПМК, можливістю раннього, своєчасного виявлення предикторних ознак, які мають несприятливе прогностичне значення. У цьому віці значно менше супутньої патології, головним чином, ІХС та АГ, які сприяють запуску процесів ремоделювання міокардіальних та ПЗКМ структур ЛШ за

принципово іншими патогенетичними атерогенними механізмами.

4. Всім хворим для оцінки особливостей перебігу ПМК та ЦД виконувалось комплексне клінічне, клініко-лабораторне та інструментальне дослідження відповідно до діючих протоколів надання допомоги при ЦД, проведення ехокардіографії (ЕхоКГ), біохімічного аналізу крові з визначенням маркерів порушення обміну сполучної тканини (вільний і пептиднозв'язаний оксипролін, загальний вміст та фракції глікозаміногліканів); визначення біомаркеру FGF-2 у сироватці крові. З наступним застосуванням методів математичної статистики, яка широко використовується в медико-біологічних дослідженнях.

Основні положення цього розділу викладені у публікаціях автора:
[216, 220, 222, 223].

РОЗДІЛ 3

КЛІНІКО-ЕПІДЕМІОЛОГІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ДИСПЛАЗІЇ СПОЛУЧНОЇ ТКАНИНИ ТА ПМК В СТУДЕНТСЬКІЙ ПОПУЛЯЦІЇ

Диспластична об'єднано-тканинна патологія призводить до структурно-функціональних девіацій на системно-органному рівні. ДСТ має зовнішні та вісцеральні ознаки. Зовнішні ознаки проявляються з боку опорно-рухової системи, шкірних покривів тіла, органів зору і безпосередньо виявляються лікарем при зовнішньому обстеженні пацієнта. Самими розповсюдженими фенотипічними ознаками ДСТ є диспластичні прояви, пов'язані зі шкірними покровами – поширеність ГЕШ коливається у досить високому діапазоні від 2,5-9 % до 13–50 %, самими чисельними проявами ДСТ опорно-рухової системи насамперед є сколіоз, гіпермобільність суглобів, та плоскостопість 7-65% [2, 3, 216].

Внутрішні вісцеральні диспластичні ознаки розповсюджуються на серцево-судинну, нервову, травневу та сечо-статеву системи. Серед диспластичних патологій серця ПМК посідає провідне місце.

Диспластичні ознаки формуються на протязі життя. Мінімальне виявлення ознак ДСТ відмічається в період новонародженості. У 4-5 років починають формуватися МАС, ПМК, ПТК та ДХЛШ, а також ГМС та ГЕШ, в 5-7 років формується деформації хребта та грудної клітки, розвиваються гіпермобільність хребта, сколіоз та скіфосколіоз, відносно зменшення передньо-заднього розміру грудної клітки сприяє появі ПМК. Хоча серед осіб похилого віку поширеність ДСТ менша в порівнянні з особами молодого віку - 42,0% проти 53,5% ($\chi^2 = 8,254$, $p = 0,004$) [23, 35], але на протязі всього життя вираженість вже існуючих ознак ДСТ наростає, погіршуючи якість життя, впливаючи на перебіг інтеркурентних захворювань, наближаючи несприятливий прогноз основної хвороби [50].

3.1. Клініко-епідеміологічна характеристика дисплазії сполучної тканини, АТК та ДМТ в студентській популяції.

З метою встановлення та аналізу поширеності фенотипічних ознак ДСТ для подальшого прогнозу перебігу та розвитку ускладнень, зокрема міксоматозної дегенерації МК, фіброгенезу ПЗКМ міокарду ЛШ з наступним розвитком аритмій та серцевої недостатності, було проведено епідеміологічне вибіркове дослідження. Серед обстежених були 372 студенти з 7 факультетів Харківського національного університету імені В.Н.Каразіна на базі ЦПМСД КНП ХМР Міської студентської лікарні під час періодичних медичних обстежень шляхом зовнішнього огляду з виявленням зовнішніх ознак дисплазії СТ, з наступним проведенням анкетування. Середній вік обстежених склав $22,4 \pm 1,3$, в гендерній структурі переважали жінки – 67,5%. Встановлення кожної ознаки ДСТ здійснювалося за загальноприйнятими критеріями [3]. Так, діагностування СК проводилося за тестом Адамса [225], ГМС, ГЕШ, СК за відповідними критеріями, які на протязі останнього часу використовуються найбільш часто [57], визначення конституціональних типів здійснювали за М.В.Черноруцьким [59], вагові показники - за індексом маси тіла Кетле [226].

Виявлено 155 студентів з фенотипічними ознаками ДСТ, їх гендерна характеристика представлена на рис. 3.1.

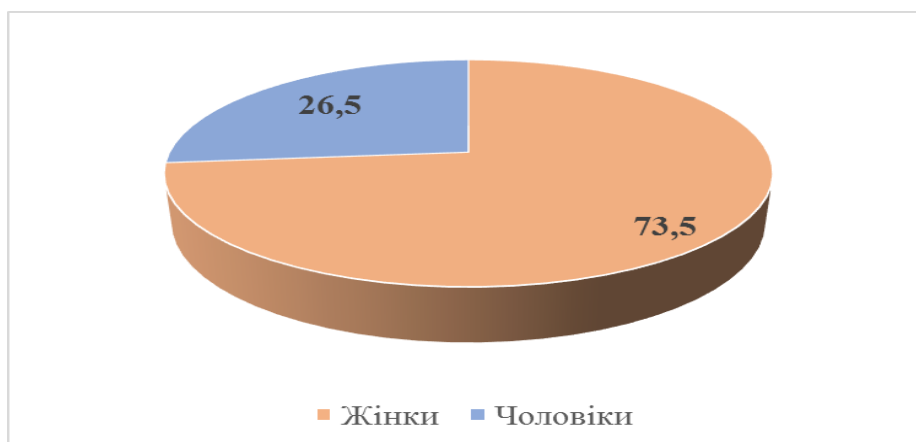


Рис.3.1. Гендерний розподіл осіб з дисплазіями СТ серед популяції студентів (n=155), абс.

Серед окремих проявів НДСТ відносно 372 осіб всієї студентської популяції (рис. 3.2) найбільшу частоту мала ГЕШ, яка була у 68 студентів, що склало 18,3 %, вона відмічалася вірогідно частіше ніж інші зовнішні ознаки ДСТ: у порівнянні зі СК (48 осіб – 12,9 %) – $t = 2,03$, $p < 0,01$; ПЛ (43 особи – 11,6 %) – $t = 2,58$, $p < 0,01$; ГМС (42 особи – 11,3 %) – $t = 2,70$, $p < 0,01$.

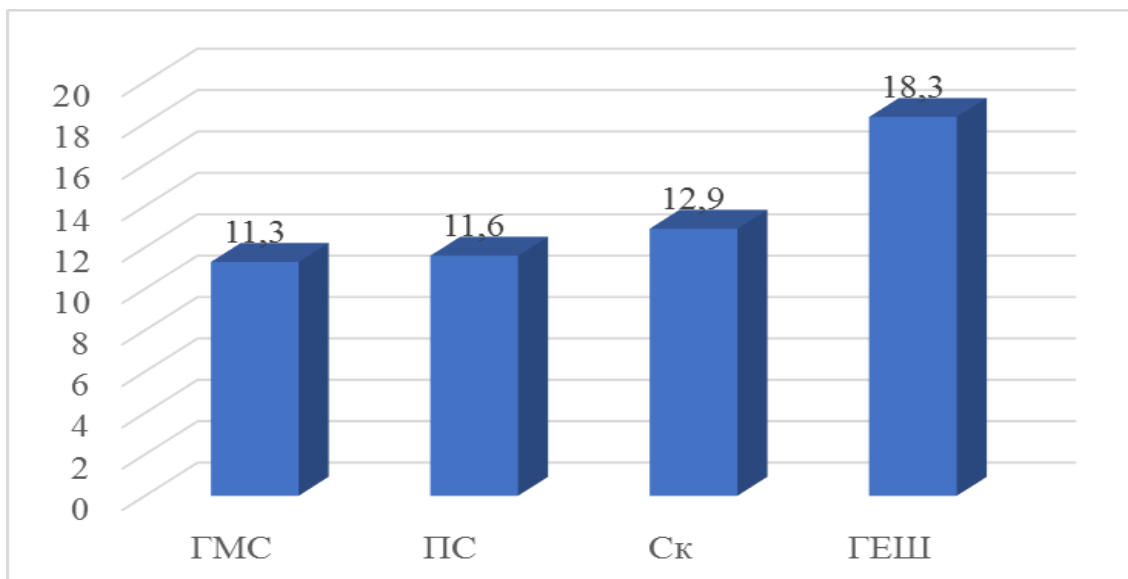


Рис.3.2. Розповсюдженість фенотипічних ознак НДСТ серед студентської популяції, $n = 372$, %.

Одну фенотипічну ознаку сполучнотканинної дисплазії мали 116 осіб, або 31,2 %, що втричі з половиною разів перевищувало кількість осіб у яких було поєднання двох або більше ознак. Так, дві ознаки були встановлені у 24 студентів (6,5 %), три ознаки – у 6 (1,6 %). Загальна структура поодиноких та поєднаних ознак НДСТ серед студентської популяції представлено на рис 3.3 [223].

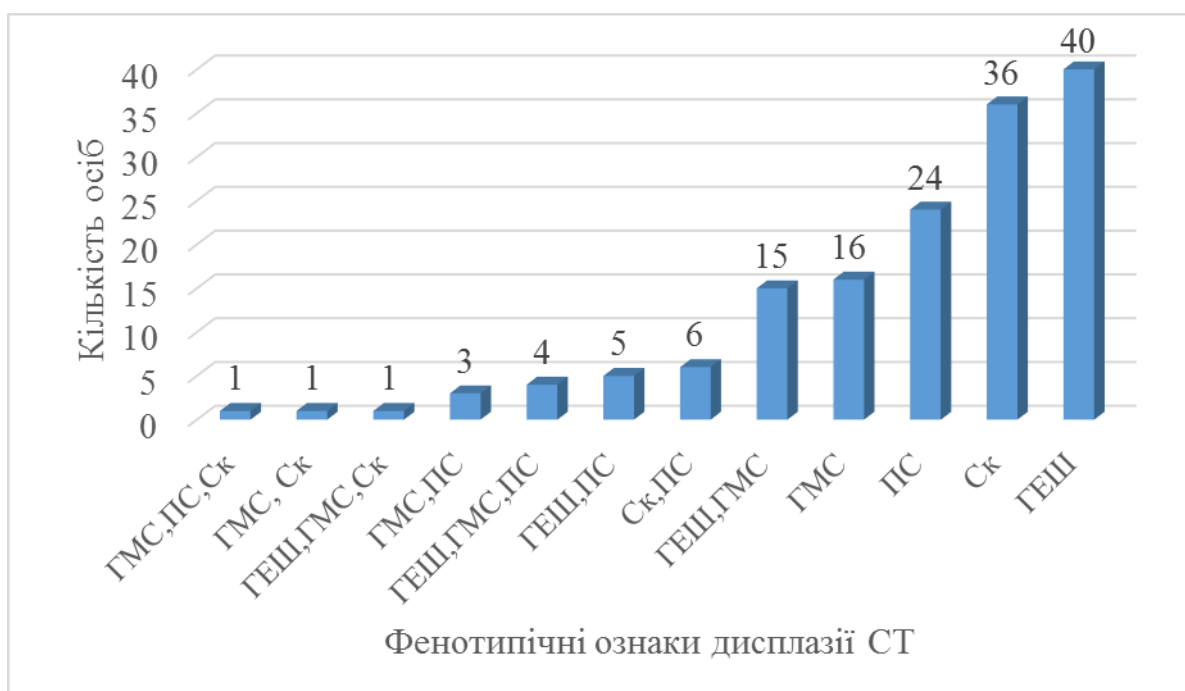


Рис.3.3. Структура фенотипічних ознак дисплазії СТ у студентській популяції, n = 372, абс.

Встановлено поширеність зовнішніх фенотипічних ознак серед осіб з дисплазією СТ (табл. 3.1.)

Таблиця 3.1.

Частота зовнішніх фенотипічних ознак НДСТ серед осіб з ДСТ

№з/п	Показники	Абс.	%
1	ГЕЩ	68	43,9
2	ГМС	42	27,1
3	ПЛ	43	27,7
4	СК	48	31,0

Астенічний тип конституції був у 41 обстеженого (11,0%), з них 75,6 % жінок та 24,4 % чоловіків (рис. 3.4).

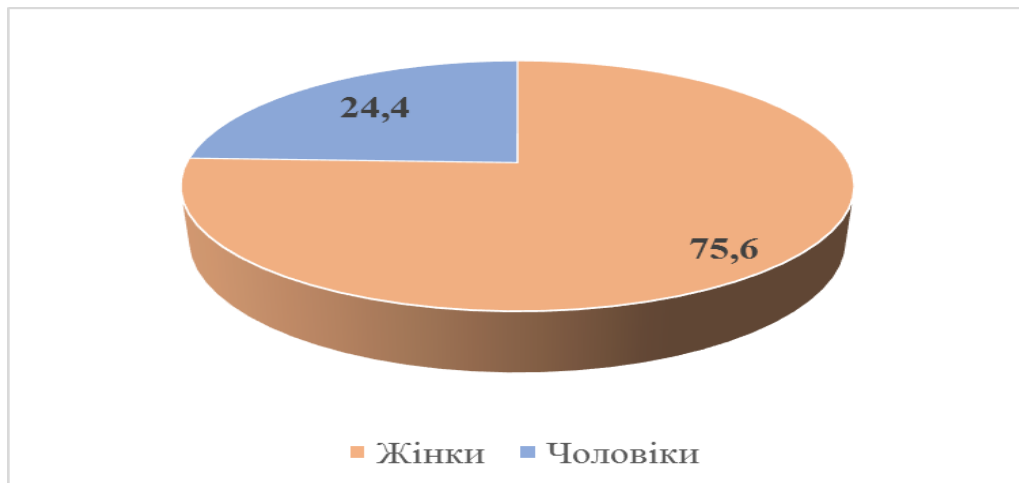


Рис.3.4. Гендерний розподіл серед осіб з АТК (n=41), абс.

У 19 обстежених з АТК (46,3 %) встановлені ознаки ДСТ, у 9 (22 %) вони були поодинокими, ще у 10 (24,3%) було дві або більше ознак ДСТ.

Дефіцит маси тіла (ДМТ) встановлювали за критеріями WHO: Global Database on Body Mass Index [226] при індексі маси тіла (ІМТ) < 18,5. Структура вагових показників щодо ІМТ встановлювалася згідно додатку до Наказу МОЗ України №1118 від 21.12.2012 р: норма (нормальна маса тіла – НМТ) – 25 кг/м²; надлишкова (збиткова) маса тіла (ЗМТ) – 25–30 кг/м²; ожиріння – 30–35 кг/м²; важке ожиріння – > 35–39,9 кг/м².

ДМТ мав місце у 63 студентів (17,5 %), у порівнянні з усіма обстеженими студентами переважали жінки – 82,5 % проти 67,5 % відповідно (рис. 3.5).

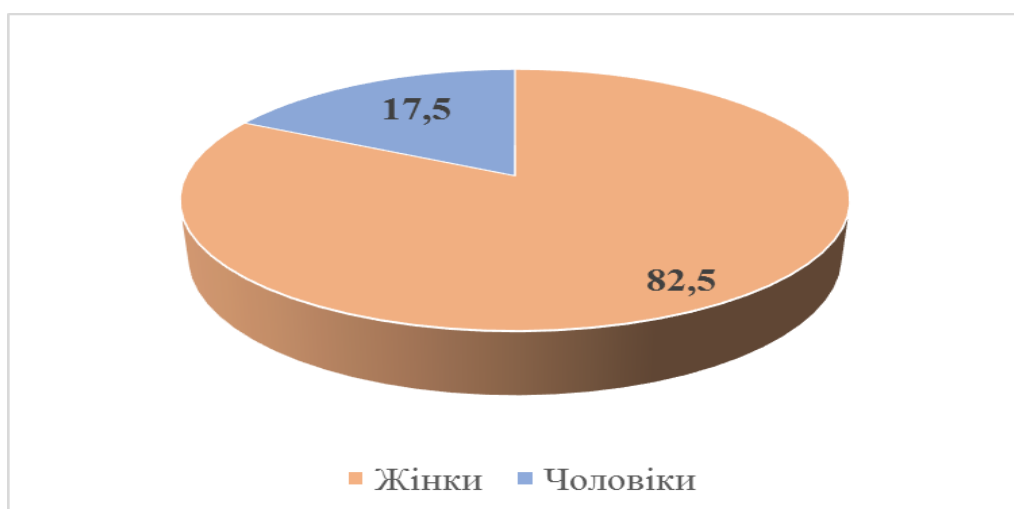


Рис.3.5. Гендерний розподіл серед осіб з ДМТ (n=63), абс.

Проведено порівняльний аналіз вагових показників в студентській популяції (табл. 3.2.) та серед осіб з ознаками дисплазії СТ (табл. 3.3.) методом ВШ.

Таблиця 3.2.

Розподілення значень ІМТ в студентській популяції.

Показник ІМТ	Абс.	%
<18,5 (ДМТ)	62	16,9
18,5-24,5 (НМТ)	248	66,7
24,6-29,9 (ПМТ)	55	14,8
30,0-34,9 (Ожиріння І ст)	6	1,6

Так, при наявності ДСТ ВШ щодо ДМТ склало 1,798 [1,148; 2,181], перевищення нижньої межі ДІ ВШ $> 1,0$; щодо НМТ - 1,8 [1,15; 2,8]; щодо ПМТ ВШ склало 0,836 [0,566; 1,235], щодо ожиріння І ст ВШ склало 1,196 [0,294; 4,8].

Таблиця 3.3.

Розподілення значень ІМТ серед осіб з ознаками дисплазії СТ

Показник ІМТ	Абс.	%
<18,5 (ДМТ)	41	26,5
18,5-24,5 (НМТ)	97	62,6
24,6-29,9 (ПМТ)	15	9,7
30,0-34,9 (Ожиріння І ст)	2	1,3

Серед обстежених з ДМТ ознаки дисплазії СТ було встановлено у 27 осіб (42,9 %), у 15 (23,8 %) вони були поодинокими, у 12 (19 %) їх було дві або більше ознак.

Вагові показники в залежності від наявності або відсутності ДСТ були достовірно нижчими для осіб з ДСТ при ІМТ = 18,5 – 24,5 (рис. 3.6.).

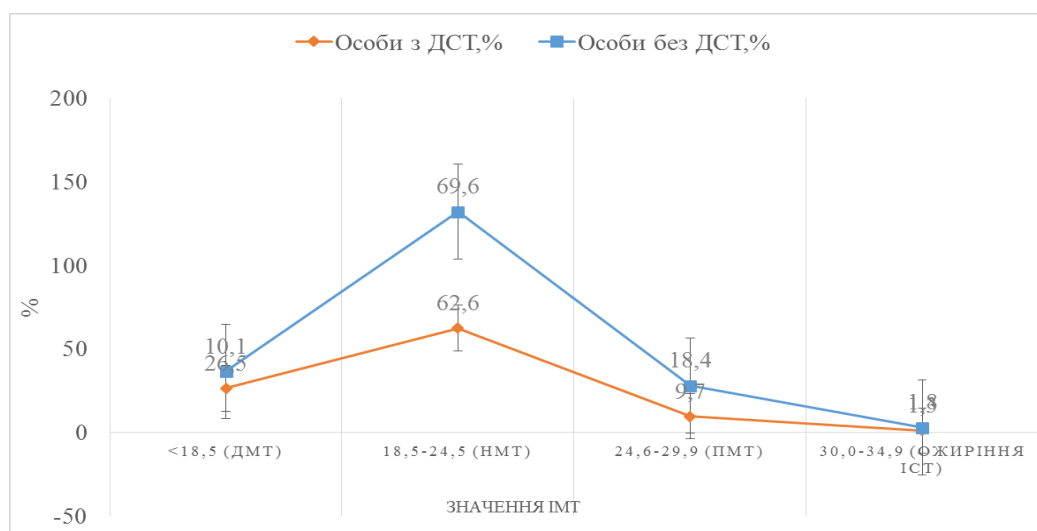


Рис. 3.6. Розподілення значень ІМТ серед осіб з наявністю та відсутністю дисплазії СТ.

З урахуванням поєднання в частині випадків АТК та ДМТ ці показники конституції, статури та фізичного розвитку були виявлені у 82 обстежених, що складає 52,9 %, перевищуючи поширеність будь-якої зовнішньої ознаки ДСТ.

Серед осіб з дисплазіями СТ, ДМТ, АТК встановлено порівняльну поширеність ПМК (табл. 3.4.). Верифікація діагнозу ПМК та ДХ здійснювалася за ехокардіографічними критеріями L. Freed (2002) та Bonow (2006) [151, 224].

Таблиця 3.4.

Частота зустрічальності ПМК серед осіб з АТК, ДМТ та з наявністю окремих ознак ДСТ та без ДСТ

№з/п	Показники	АТК, ДМТ, ДСТ, абс.	ПМК, абс.	ПМК, %
1	АТК	41	11	26,8
2	ДМТ	63	8	12,7
3	ГЕШ	68	8	11,8
4	ГМС	42	6	14,3
5	ПЛ	43	3	6,9
6	СК	48	10	20,8
7	ДСТ відсутнє	217	24	11,1

Як видно з таблиці зустрічаємість ПМК при АТК у 2,5 рази вища ніж при ДМТ.

3.2. Клініко-епідеміологічна характеристика ПМК в студентській популяції.

В рамках клініко-епідеміологічного дослідження «випадок-контроль» встановлено розповсюдженість ПМК, яка склала 12,6%. У 47 студентів з ПМК оцінювали фенотипічні ознаки ДСТ.

Серед 47 осіб з ПМК, середній вік яких склав $23,6 \pm 1,2$ роки, було 28 жінок (59,6 %) та 19 чоловіків (40,4 %) (рис. 3.6).



Рис. 3.6. Гендерний розподіл серед осіб з ПМК (n=47), абс.

В 9 випадках ПМК поєднувався з додатковими хордами - 19,1 %. У половині випадків (23 особи – 49,4 %) ПМК супроводжувався фенотипічними ознаками НДСТ (Рис.3.7).



Рис. 3.7. Розповсюдженість фенотипічних ознак ДСТ при ПМК.

У 8 (17,0 %) обстежених встановлено ГЕШ, у 6 (12,8 %) – ГМС, у 10 (21,3 %) – СК, у 3 (6,4 %) – ПЛ. Поєднання ПМК з декількома ознаками НДСТ мало місце у 6 обстежених, що склало 12,8 %. Виходячи з того що за даними Delos M. Cosgrove (2006) абсолютна більшість реконструктивних операцій з приводу мітральної недостатності обумовлена ПМК, його клінічна значимість достатньо висока [10].

3.3. Встановлення оцінки тісноти причинно-наслідкового зв'язку методом ВШ між наявністю фенотипічних ознак дисплазії СТ та шансів щодо розвитку ПМК.

Для всіх зовнішніх ознак ДСТ, АТК та ДМТ були розраховані відношення шансів щодо розвитку ПМК при їх наявності. Так, при наявності ГЕШ ВШ щодо ПМК склало 1,067 [0,475; 2,96], що не відрізнялося від шансів наявності ПМК серед обстежених студентів; для ГМС ВШ щодо ПМК - 1,409 [0,559; 3,552]; для СК ВШ щодо розвитку ПМК склало 2,376 [1,094; 5,156], що в 2,4 рази вище ніж у даній виборці, а нижня межа ДІ >1,0; для ПС ВШ щодо ризику ПМК склало 0,516 [0,168; 1,907], що <1,0; для АТС ВШ щодо ПМК склало 3,483 [1,610; 7,535], що в 3,5 рази вище ніж в популяції;

ВШ при ДМТ щодо ПМК склало 1,182 [0,524; 2,665], вірогідно не відрізняючись від виборки.

Максимальним ВШ щодо ПМК було при поєднанні АТС та Ск – 5,250 [1,955; 14,097] – рис. 3.8.

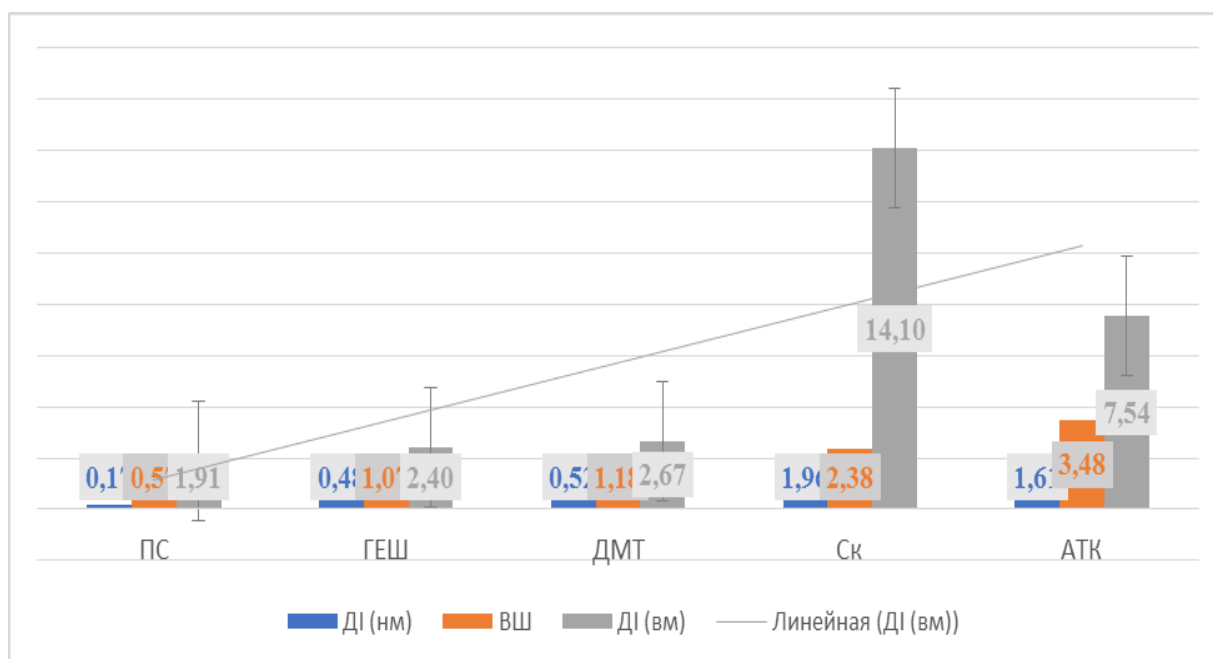


Рис. 3.8. Показники ВШ, нижніх (нм) та верхніх (вм) ДІ для фенотипічних ознак ДСТ, ДМТ, АТК.

3.4 Висновки до 3 розділу

1. Встановлено значну поширеність проявів ДСТ серед студентської молоді. Так, 41,7 % мали фенотипічні ознаки НДСТ, з них одну ознаку мали 116 осіб (74,8 %), поєднання двох ознак було у 33 студентів (21,9 %), трьох – у 6 (3,9 %).

2. Отримані дані показали що ПМК при високій розповсюдженості серед студентської молоді у 12,6 % в половині випадків (49,4 %) поєднується з фенотипічними ознаками ДСТ, у 19,1 % з ДХ, серед ДСТ превалюють СК та ГЕШ (31,0 та 43,9 % відповідно).

3. Для встановлення популяційного ризику зовнішніх диспластичних ознак СТ щодо наявності ПМК в ході дослідження «випадок-контроль»

методом оцінки ВШ була встановлена тіснота причинно-наслідкового зв'язку між наявністю фенотипічних ознак СТ-дисплазії та шансів наявності ПМК. Так, найбільшими ВШ були при Ск – 2,376 [1,094; 5,156], що в 2,4 рази перевищували шанси наявності ПМК у виборці, а нижня межа ДІ > 1,0; ВШ щодо ризику ПМК при АТК склало 3,483 [1,610; 7,535], що в 3,5 рази перевищували шанси наявності ПМК у виборці. Максимальним ВШ було при поєднанні АТК та Ск – 5,250 [1,955; 14,097], що більше ніж в 5 разів перевищували шанси наявності ПМК у порівнянні з вибіркою, а нижня межа ДІ перевищувала 1,0 вдвічі. Отримані дані свідчать про високі шанси наявності ПМК при виявленні Ск, АТК та їх поєднанні, які в 2,4; 3,5 та 5,2 рази вищі ніж в середньому у популяції, що робить доцільним додаткове проведення ЕхоКГ-ного дослідження в першу чергу при цих формах ДСТ з метою виявлення ПМК, враховуючи значну вірогідність його безсимптомного перебігу.

4. Оцінка популяційного профілю ПМК та його поєднань з фенотипічними ознаками НДСТ необхідна для подальшого формування прогнозних моделей його ускладнень виходячи з високого рівня його поширеності, поєднання з багатьма внутрішніми і зовнішніми стигмами, що свідчить про системний вплив порушень СТ на перебіг хвороби.

Основні положення цього розділу викладені у публікаціях автора:
[216, 223].

РОЗДІЛ 4

МЕТАБОЛІЗМ ПОЗАКЛІТИННОГО МАТРИКСУ ПРИ ПМК У ПОЄДНАННІ З ЦД 1 ТИПУ

Згідно сучасним уявленням, сполучна тканина (СТ) розглядається як фізіологічна система, реакція якої на пошкодження багато в чому визначає перебіг патологічного процесу [2]. Проведені раніше дослідження показали провідну роль патологічної відповіді та порушення регуляторної рівноваги СТ для розвитку та перебігу захворювань різного етіологічного походження [50]. Прикладом хронічного порушення регуляторної рівноваги СТ можна вважати позасиндромні (недиференційовані) форми дисплазії СТ, які достатньо широко розповсюджені в популяції, і зустрічаються з частотою за даними різних авторів від 14 до 85% [3].

Під терміном ДСТ маються на увазі генетично детерміновані стани, що характеризуються дефектами волокнистих структур і основної речовини СТ, які призводять до порушення формоутворення органів і систем, мають прогресивний перебіг та визначають особливості асоційованої патології [2].

Будучи конституціональною основою поліорганних порушень, ДСТ є преморбідним фоном для розвитку ідентифікованих захворювань різних органів і систем. Як прояв ДСТ розглядається велика кількість захворювань: Найбільш частим проявом "слабкості" (weakness) СТ в рамках недиференційованої форми ДСТ з боку серцево-судинної системи є ПМК. В той же час ДСТ може розглядатися як фоновий стан, що сприяє розвитку і прогресуванню цукрового діабету (ЦД), оскільки в основі патогенезу ДСТ і ЦД лежать зміни деструктивного і метаболічного характеру в СТ, в тому числі в розвитку діабетичних судинних ускладнень [192, 193]. Останнім часом все більш чітко виявляється зв'язок між патологією СТ і розвитком та перебігом ЦД [194]. В свою чергу розвиток структурно-функціональних змін клапанного апарату та міокарду лівого шлуночка при ПМК, які є передумовою ускладненого перебігу хвороби, значно прискорюється за умов порушення регуляції обміну СТ та наявності метаболічних порушень,

характерних для ЦД [28, 196].

Розкриття механізмів патогенезу захворювань є можливим за умов використання системного підходу з урахуванням багатофакторності патогенетичних впливів. В якості сумарного відображення багатофакторності патологічних впливів може бути використана оцінка реакції СТ як фізіологічної системи на пошкодження. Реакція СТ як системи в патологічних умовах має стереотипну динаміку, внаслідок чого вона принципово не залежить від типу пошкоджуючого агента, хоча цей фактор, в залежності від його властивостей, визначає певну своєрідність реакції. Треба зауважити, що якщо на рівні організму кожен патологічний процес в залежності від етіології має свої особливості, тоді як на базових рівнях біологічної організації спостерігаються однотипні відповіді на дію пошкоджуючих факторів різної природи. Системна відповідна реакція СТ – патогенетична і клініко-фізіологічна основа різних патологічних процесів і захворювань [1]. Іншими словами, СТ реагує системно, як цілісна саморегульована система, що і дає змогу вважати її системою і позначати як фізіологічну систему СТ. Тому з точки зору спроби реалізації системного підходу представляється актуальним комплексне дослідження коморбідного перебігу ПМК та ЦД з урахуванням стану та реакції СТ [50, 216].

4.1 Стан обміну колагену за рівнями ВОП та ПЗОП при поєднанні ПМК з ЦД 1 типу

Обстеження охоплювало 98 осіб 19-33 років, яких було поділено на три групи. До 1 групи увійшли хворі на ізольований ПМК (n=29), до 2 групи – хворі на ЦД 1 типу із супутнім ПМК (n=33), до 3 групи – хворі на ізольований ЦД 1 типу (n=36). Середній вік хворих 1 групи склав $24,12 \pm 0,56$ років, 2 групи – $26,88 \pm 1,05$ років, 3 групи – $27,43 \pm 1,17$ років.

У якості показників обміну колагену досліджували рівні вільного та пептиднозв'язаного оксипроліну у сироватці крові хворих на ПМК, ЦД 1 типу та при їх поєднанні (табл. 4.1.).

Таблиця 4.1.

**Рівні ВОП, ПЗОП та їх співвідношення у сироватці крові хворих на
ПМК, ЦД 1 типу та при їх поєднанні**

Показники	1 група (ізолюваний ПМК)	2 група (ЦД1 типу+ПМК)	3 група (ізолюваний ЦД 1 типу)	Контроль
Вільний ОП, мкмоль/л	14,37 ± 2,69	17,98 ± 2,01 ⁴	15,10 ± 1,21	13,2 ± 1,16 ²
ПЗОП, мкмоль/л	10,18 ± 1,85 ²	16,06 ± 1,54 ^{1,4}	12,38 ± 1,34 ⁴	8,7 ± 0,81 ^{2, 3}
Співвідноше ння ВОП/ПЗОП	1,41	1,12	1,22	1,52

Примітка.¹– відмінності достовірні відносно показника 1 групи; ²– відмінності достовірні відносно показника 2 групи; ³– відмінності достовірні відносно показника 3 групи; ⁴– відмінності достовірні відносно показника контрольної групи ($p < 0,05$).

Встановлено, що вміст вільного ОП порівняно з контролем достовірно підвищувався у хворих 2 групи. При порівнянні груп хворих між собою статистично значущих відмінностей між показниками вільного ОП виявлено не було. Відомо, що рівень вільного ОП відображає процеси деградації колагену [220,231]. Підвищення його вмісту у хворих 2 групи (з поєднаною патологією) свідчить про переважання деградації колагену, посилення інтенсивності деструктивних процесів в СТ, характерних для запального процесу. У той же час хронічне низької інтенсивності («субклінічне») запалення розглядається як один з важливих механізмів у розвитку ЦД, його судинних ускладнень і метаболічного синдрому. В умовах активації запалення змінюються фізико-хімічні властивості не тільки колагену, але і

протеогліканів, які структурують фібрили і волокна колагену. Ці зміни супроводжуються активацією і проліферацією клітинного компоненту СТ (макрофагів, тучних клітин, лейкоцитів, нейтрофілів), що в свою чергу призводить до активації протеолітичних ферментів, порушенню нормальної структурної і просторової організації колагенових волокон. Неадекватна гістоархітектоніка може грати роль самостійного патогенетичного фактора у підтримці активності запального процесу, хронізації хвороби, визначаючи її прогноз [111, 121].

Рівень пептиднозв'язаного ОП, який відображає одночасно ступінь розпаду і патологічний синтез колагену, достовірно підвищувався порівняно з контролем у хворих 2 групи. При порівнянні даних рівня пептиднозв'язаного ОП поміж групами виявилось, що його рівні у хворих 1 і 2 груп були достовірно нижчими, ніж у хворих 1 групи.

Оскільки на фоні підвищення рівня вільного ОП, найбільш високий рівень його пептиднозв'язаної фракції був виявлений у хворих 2 групи (перевищував норму в 1,9 рази), можна припустити, що в даному випадку має місце значне порушення динамічної рівноваги між синтезом і деградацією колагену.

Відомо, що в основі механізму ауторегуляції росту СТ лежить зворотній зв'язок між розпадом і синтезом колагену. Продукти руйнування колагену (амінокислоти, пептиди) посилюють ріст і диференціювання фібробластів, продукцію колагену і фібрилогенез, пов'язують колагеназу макрофагів та інших клітин, що веде до переважання синтезу над катаболізмом і до накопичення колагену. Функціонально-надлишкові волокна колагену, впливаючи на мембрану фібробластів, пригнічують біосинтез колагену і підсилюють фіброклазію, приводячи до її перебудови та інволюції. Порушення цього ауторегуляторного механізму веде до формування структурних дефектів в СТ, а отже до недостатності її функції [232].

Одночасне підвищення рівнів вільного і пептиднозв'язаного ОП у хворих з коморбідною патологією може бути пояснено генетично

детермінованим зниженням протективної функції балансу внутрішніх ауторегуляторних процесів росту СТ, що проявилися патологією стулок мітрального клапана в рамках ДСТ [233].

Пептиднозв'язаний ОП (у складі олігопептидів), який утворюється в результаті деградації колагену, являє собою продукт його неповного розпаду, не може бути безпосередньо залучений у вторинний синтез і виводиться з організму. Крім того, рівень пептиднозв'язаного ОП може опосередковано відображати появу патологічних атипових форм колагену, які в процесі розпаду не метаболізуються повністю до амінокислот і залишаються у вигляді пептидних олігомерів. Аномалія структури колагену веде до порушення організації надмолекулярних структур та взаємодії колагену з іншими компонентами СТ і є одним з найважливіших показників неповноцінності тканини. Такого роду порушення часто є первинною основою розвитку патологічного процесу [234].

Слід зазначити, що у хворих 3 групи (ізолюваний ЦД 1 типу), на відміну від 2 групи, рівень пептиднозв'язаного ОП не мав достовірних відмінностей з контролем. Отже можна припустити, що значне підвищення його рівня у хворих з коморбідною патологією (2 група) в більшій мірі обумовлено проявом ДСТ – змінами функціонального стану СТ і, можливо, аномаліями її тканинної структури.

Примітно, що співвідношення рівнів вільного і пептиднозв'язаного ОП також зазнавало характерних змін (зі збільшенням частки пептиднозв'язаного ОП) у хворих з поєднаною патологією (2 група) і було нижчим за контрольні величини в 1,4 рази. У пацієнтів 1 групи величина цього співвідношення була достовірно вищою, ніж в 2 групі. При цьому достовірної різниці між величинами цього показника у хворих 1 і 3 груп порівняно з контролем виявлено не було. У зв'язку з тим, що співвідношення рівнів вільного і пептиднозв'язаного ОП можна розглядати як співвідношення розпаду колагену й активізації синтетичних процесів, у тому числі патологічних, зниження цього показника може свідчити про збільшення частки атипових

змін в обміні колагену, виникнення збоїв взаємопов'язаного ланцюга процесів ремоделювання СТ, в результаті чого формуються структури, які не повною мірою відповідають здоровій тканини [220, 221].

4.2 Стан обміну основної речовини СТ за показниками значень сульфатованих ГАГ та їх фракцій при поєднанні ПМК з ЦД 1 типу.

Для додаткового підтвердження наведених результатів ми досліджували інший важливий компонент екстрацелюлярного матриксу СТ – сульфатовані ГАГ, які утворюють взаємопов'язані з колагеном надмолекулярні структури, і також відображають процеси ремоделювання СТ (табл. 4.2.) [216].

Таблиця 4.2.

Вміст ГАГс та їх фракцій у сироватці крові хворих на ПМК, ЦД 1 типу та при їх поєднанні

Показники	1 група (ізолюваний ПМК)	2 група (ЦД 1 типу+ПМК)	3 група (ізолюваний ЦД 1 типу)	Контроль
ГАГс, загальний вміст, оощ	11,75±0,83 ⁴	13,32±1,59 ⁴	12,07±1,04 ⁴	9,7±0,62 ^{1,2,3}
ГАГс, I фракція, оощ	5,94±1,47	7,06±2,34	6,46±3,28	5,19±1,08
ГАГс, II фракція, оощ	4,7±0,6 ⁴	4,96±0,59 ⁴	4,35±1,83	3,14±0,2 ^{1,3}
ГАГс, III фракція, оощ	2,5±0,8 ^{1,2}	4,2±0,6 ^{3,4}	3,9±0,5 ^{3,4}	2,61±0,4 ^{1,2}

Примітка.¹– відмінності достовірні відносно показника 1 групи; ²– відмінності достовірні відносно показника 2 групи; ³– відмінності достовірні відносно показника 3 групи; ⁴– відмінності достовірні відносно показника контрольної групи (p< 0,05)

оощ – одиниці оптичної щільності

При дослідженні загального вмісту ГАГс, а також їх I, II та III фракцій у сироватці крові обстежених хворих, з'ясувалося, що зміни цих показників у хворих з коморбідною патологією не були достовірно більш значущими в порівнянні з групами ізольованих патологій [221,235].

Порівняно з контролем у хворих 2 групи мали місце достовірні зміни двох показників – підвищення вмісту II та III фракцій ГАГ ($p < 0,05$), у хворих 3 групи достовірно підвищувався вміст III фракцій ГАГ ($p < 0,05$), а також загальний вміст ГАГ. У хворих 1 групи теж виявлені достовірні зміни у порівнянні з контролем загального вмісту ГАГ та II фракції ГАГ ($p < 0,05$).

При цьому порівняно найбільш високі значення серед фракцій сульфатованих глікозаміногліканів були виявлені у групі хворих на цукровий діабет 1 типу та ПМК (II фракція – середньорозчинні з'єднання: хондроїтин-4-сульфат, дерматан-сульфат) (рис.4.1.).

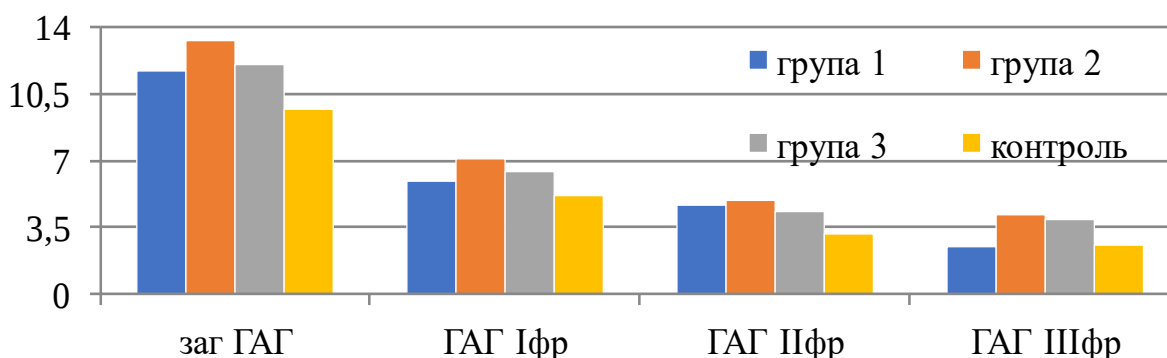


Рис. 4.1. Структура загального вмісту ГАГ та його фракцій серед обстежених груп у порівнянні з контролем

З метою оцінки відносного щодо контролю рівнів II та III фракцій ГАГ, які презентують стан обміну основної речовини СТ позаклітинного матриксу ССС, запропоновано Індекс відношення II + III фракції ГАГ коморбідної групи до аналогічних показників контролю ($ІВФГАГ$) = $\frac{ГАГII_2 + ГАГIII_2}{ГАГII_k + ГАГIII_k}$, де: 2 - група з коморбідною патологією, к- контроль). В групі з коморбіною патологією $ІВФГАГ$ склав відповідно 1,59 [1,46; 1,75].

Значення $IVFGAG > 1,46$ (нижня межа ДІ) свідчить про порушення метаболічних процесів в основній речовині СТ.

Оцінка $BS \frac{GAGII_2 + GAGIII_2}{GAGII_k + GAGIII_k}$ до $GAGII_1 + GAGIII_1$ $\frac{GAGII_k + GAGIII_k}$ показала $BS 1,527 [1,085; 2,149]$, при цьому нижня межа ДІ $>1,0$, що свідчить про статистичну значемість запропонованого індексу.

Можна припустити, що у хворих з коморбідною патологією переважає тканинне накопичення ГАГ, що веде до відносного зменшення їх вмісту в сироватці крові. Ймовірно, на певному етапі патологічного процесу цей рівень може зменшуватись за рахунок витрачання ГАГ у процесі формування колагенових волокон. Отримані дані потребують подальшого аналізу з урахуванням динаміки та стадії патологічного процесу.

В основі порушення обміну ГАГс можуть лежати дві основні причини. По-перше, спадково обумовлений дефект метаболізму, що приводить до структурної і функціональної неспроможності міжклітинної речовини. В цьому випадку порушення обміну протеогліканів може бути одним з пускових ланок розвитку захворювання. По-друге, в основі патохімічних зрушень можуть лежати вторинні ендокринні та дистрофічні порушення, запальні процеси, а також зрушення в системі імунітету. Перше положення скоріше стосується патогенетичних особливостей формування ПМК як прояв ДСТ, друге – розвитку та перебігу ЦД. На наш погляд, в патогенезі коморбідної патології має місце поєднання генетичного дефекту обміну протеогліканів з вторинними змінами обміну цих біополімерів в умовах метаболічних порушень при ЦД.

Таким чином, наші дослідження показали, що не дивлячись на наявні особливості, ПМК, ЦД 1 типу і їх поєднання, супроводжуються істотними змінами в обміні біополімерів СТ, спрямованість і ступінь вираженості яких мають загальні закономірності. Відомо, що в основі загальнопатологічних процесів: запалення, регенерації і склерозу лежить реакція СТ, що формує таким чином розвиток стереотипної реакції організму на пошкодження і резерви адаптації. Всі ці процеси є базовими для розвитку захворювання,

визначають поточний і віддалений прогноз.

4.3 Висновки до 4 розділу

1. У всіх обстежених пацієнтів (з ПМК, ЦД 1 типу і з поєднанням цих патологій) виявлені зміни функціонального стану СТ:

- зміни спрямованості обміну і швидкості синтезу колагену, що проявляються підвищенням вмісту ОП – основного біохімічного маркера СТ – та його фракцій в сироватці крові і зміною їх співвідношення;
- зміни обміну протеогліканів позаклітинної речовини СТ, що проявляються підвищенням вмісту сульфатованих ГАГ та їх фракцій у сироватці крові.

2. У пацієнтів з коморбідною патологією (ЦД 1 типу + ПМК), виявлено порушення балансу деструктивних і синтетичних процесів в екстрацелюлярному матриксі сполучної тканини, яке проявляється підвищенням вмісту в крові фракцій вільного і пептиднозв'язаного ОП, а також зміною співвідношення вільного і пептиднозв'язаного ОП зі збільшенням частки пептиднозв'язаного.

3. Встановлено, що у пацієнтів з ізольованими патологіями (ПМК або ЦД 1 типу) загальний вміст ГАГс достовірно підвищувався щодо контролю, достовірно не відрізняючись від групи з коморбідною патологією. При цьому показники II фракції ГАГс переважали у порівнянні з контролем при наявності ПМК (ЦД 1 типу + ПМК та ізольований ПМК), показники III фракції ГАГс – при наявності ЦД 1 типу (ізольований ЦД 1 типу та ЦД 1 типу + ПМК). Отримані дані можуть свідчити про напруженість компенсаторних механізмів системної відповіді СТ на пошкодження у хворих з поєднаною патологією.

Основні положення цього розділу викладені у публікаціях автора:
[216, 220 – 222, 235]

РОЗДІЛ 5

АНАЛІЗ РЕГУЛЯТОРНИХ МЕХАНІЗМІВ МЕТАБОЛІЗМУ СТ ЗА РІВНЯМИ ОСНОВНОГО ФАКТОРУ РОСТУ ФІБРОБЛАСТІВ ПРИ ПМК У ПОЄДНАННІ З ЦД 1

Фактори росту фібробластів (FGF) займають важливе місце в регуляції метаболічних процесів сполучної тканини, серед них FGF-2 є тропним до клапанного апарату серця. В даний час проводяться дослідження ролі FGF-2 у зв'язку з його безпосередньою участю в формуванні патологічних порушень сполучнотканинних структур серця в ембріогенезі та в постнатальному періоді [16]. Однак досліджень ролі FGF-2 в розвитку морфофункціональних змін в клапанах і міокарді внаслідок дисметаболічних змін в порівнянні з протеоглікановими параметрами метаболізму сполучної тканини за наявності пролапсу мітрального клапана недостатньо.

На функціонування фібробластів, які синтезують компоненти основної речовини і волокнистих структур СТ, впливають ростові фактори, зокрема здійснюють регуляторний вплив на їх проліферацію та диференціацію, а також на індукцію синтезу основних сполучнотканинних компонентів. Серед найбільш вивчених FGF щодо кардіоваскулярної активності вартий уваги FGF-2, оскільки при ембріогенезі МАС він може мати безпосереднє відношення до дефектів формування СТ серця і розвитку внутрішньосерцевих стигм [17]. Роль FGF-2 у розвитку структурних змін клапанного апарату серця та ремоделюванні СТ міокарда при ПМК вивчено недостатньо. Міксоматозна дегенерація клапанного апарату серця обумовлена генетично детермінованими і фенотипічними порушеннями обмінних процесів у сполучній тканині [22, 29]. Причинами пошкодження губчастої речовини мітрального клапана є підвищення рівня гідратації за рахунок ГАГ і порушення фибриллогенеза, на що вказує метаболізм оксипролина і на яке впливає FGF-2. Ці фактори призводять до порушення мікроструктури, а також функціональної здатності мітрального клапана [52].

При цукровому діабеті (ЦД) дисметаболичні процеси сполучної тканини і вуглеводного обміну розвиваються одночасно і взаємозалежні. Дисплазія сполучної тканини може бути фоном для розвитку і прогресування діабету. У свою чергу, мікросудинні ураження, властиві діабету, можуть поглибити дегенеративні процеси в клапанному апараті серця. Таким чином, цілком можна очікувати взаємозв'язок між дисплазією сполучної тканини, основним серцевим проявом якої є ПМК, і розвитком діабету [98, 221].

Встановлено рівні FGF-2 в досліджуваних групах (табл 5.1.).

Таблиця 5.1

Вміст FGF-2 в групах з ізольованими ПМК, ЦД 1 типу та при їх поєднанні

Показник	1 група (ізольований ПМК, n=24)	2 група (ЦД 1 типу+П МК, n=33)	3 група (ізольований ЦД 1 типу, n=36)	Контроль (n=22)
FGF-2 пг/мл	18,11±0,21	23,7±0,25	15,33±0,24	14,20±0,22

FGF-2 був вищим в 2-й групі, де він склав $23,7 \pm 0,25$ пг / мл, і в 1 групі, де він дорівнював $18,11 \pm 0,21$ пг / мл, в порівнянні з контрольною групою - $14,20 \pm 0,22$ пг / мл. ($P < 0,01$). Також спостерігалася значна різниця в рівнях FGF-2 між групами 2 і 3 у пацієнтів з діабетом, де він дорівнював $23,71 \pm 0,25$ пг / мл та $15,33 \pm 0,24$ пг / мл відповідно, ймовірно, через наявність ПМК в групі з супутньою патологією ($p < 0,01$).

Відомо, що тривалість ЦД за наявності високої концентрації глюкози сприяє більш інтенсивній експресії перитонеальними фібробластами колагену, що призводить до порушення обміну позаклітинного матриксу СТ та сприяє процесам ремоделювання ЛШ [235]. З метою встановлення впливу тривалості перебігу ЦД хворі з коморбідною патологією (2 група), були розподілені на дві підгрупи: 2.1 (тривалість ЦД <10 років) та 2.2 (тривалість ЦД ≥ 10 років) – табл 5.2.

Вміст FGF-2 залежно від тривалості цукрового діабету 1 типу з моменту клінічної маніфестації в залежності від наявності ПМК

Група (підгрупа)	Кількість осіб	Рівень FGF-2, пг/мл (M±m)
1	24	18,11 ± 0,52 ^{2,3,4}
2.1	15	23,34 ± 0,37 ^{1,4,5,6}
2.2	14	24,22 ± 0,49 ^{1,4,5,6}
3.1	17	14,97 ± 0,26 ^{1,2,3}
3.2	16	15,65 ± 0,31 ^{1,2,3}
Контрольна	22	14,20 ± 0,22 ^{1,2,3,5}

Примітка.¹– відмінності достовірні відносно 1 групи; ²– відмінності достовірні відносно 2.1 підгрупи; ³– відмінності достовірні відносно 2.2 підгрупи; ⁴–відмінності достовірні відносно 3.1 підгрупи; ⁵–відмінності достовірні відносно 3.2 підгрупи, ⁶– відмінності достовірні відносно контрольної групи (p<0,05).

У пацієнтів з тривалістю діабету понад 10 років з моменту клінічного прояву (n = 30) значення FGF-2 склало 19,71 ± 0,25 пг / мл, що перевищує цей показник у 32 пацієнтів з тривалістю діабету до 10 років - 18, 89 ± 0,21 пг / мл (p <0,05). Високий рівень FGF-2 спостерігався в підгрупі пацієнтів з коморбідною патологією з тривалістю діабету понад 10 років: 24,22 ± 0,49 пг / мл проти 14,20 ± 0,22 пг / мл в контрольній групі (p <0,01).

Виявлено взаємозв'язок між зрушеннями у обміні колагену, від якого залежить стан позаклітинного матриксу СТ, та процесами ремоделювання сполучнотканинного каркасу ЛШ [177]. Проведене дослідження встановило високий кореляційний зв'язок між рівнем FGF-2 та показниками обміну

колагену ВОП та ПЗОП серед осіб з мономорбідним ПМК та з ЦД 1 типу (табл. 5.3.).

Таблиця 5.3

Коефіцієнти кореляції Пірсона щодо FGF-2 та ВОП, ПЗОП

Показник	1 група (ізолюваний ПМК), (n=24)	p	2 група (ПМК+ЦД1), (n=29)	p
ВОП	0,729	<0,001	0,813	<0,001
ПЗОП	0,865	<0,001	0,857	<0,001

В залежності від наявності чи відсутності структурних змін серця та його клапанного апарату у групі хворих на ПМК з ЦД 1 типу були зіставлені показники внутрішньосерцевої гемодинаміки. Для цього 2 групу поділили на дві підгрупи: 2а, в яку увійшли 17 хворих без структурних змін стулок мітрального клапану, ознак ремоделювання ЛШ (ІВТСЛШ <0,40) та 2б, в яку увійшли 12 хворих зі структурними змінами стулок МК або диспластичними змінами інших клапанів серця (табл. 5.4.).

Таблиця 5.4

Вміст FGF-2 залежно від наявності структурних змін серця та/або його клапанного апарату при пролапсі мітрального клапана та цукровому діабеті 1 типу

Група	Кількість осіб	Рівень FGF-2, пг/мл (M±m)
2 (ПМК + ЦД 1 типу)	29	23,77 ± 0,32 ^{2,3,4}
2а	17	22,8 ± 0,30 ^{1,3,4}
2б	12	25,2 ± 0,33 ^{1,2,4}
Контрольна	22	14,20 ± 0,22 ^{1,2,3}

Примітка.¹— відмінності достовірні відносно 2 групи; ²— відмінності достовірні відносно 2а групи; ³— відмінності достовірні відносно 2б підгрупи; ⁴— відмінності достовірні відносно контролю (p <0,05).

Між підгрупами 2а і 2б виявлено статистично значущу різницю ($p < 0,01$) за концентрацією FGF-2. Збільшення рівня FGF-2 чітко корелювало із синтопією ПМК та діабету за наявності структурно-функціональних дефектів клапанів і СТ-каркасу серця, що свідчило про посилення інтенсивності росту і диференціації фібробластів з подальшим впливом на характер фібрилогенезу та їх індуктивну спроможність щодо синтезу основних компонентів СТ [222].

У пацієнтів із ПМК виявлено вищий рівень FGF-2 порівняно з контрольною групою $18,11 \pm 0,21$ та $14,2 \pm 0,22$ пг/мл, ($p < 0,01$), у хворих на ЦД 1 типу в поєднанні з ПМК цей показник був ще більшим $23,8 \pm 0,27$ пг/мл, ($p < 0,01$). При ЦД 1 типу без ПМК відмінність рівня FGF-2 від показника контрольної групи була також статистично значущою – $15,31 \pm 0,21$ і $14,2 \pm 0,22$ пг/мл ($p < 0,05$). Наявність ознак дегенеративних процесів клапанного апарату серця, ремоделювання ЛШ, поєднання різних проявів MAC (потенційний маркер системного залучення СТ) більше впливає на рівень FGF-2, ніж стаж захворювання. Так, між підгрупами 2а і 2б виявлено статистично значущу ($p < 0,01$) різницю за концентрацією FGF-2 $25,2 \pm 0,33$ і $22,8 \pm 0,30$ пг/мл.

5.1 Висновки до 5 розділу

1. Проведене дослідження підтвердило роль патологічної відповіді та порушення регуляторного балансу обміну СТ, демонструючи спроможність глікопротеїнів до зовнішньої цитокінової регулюючої щодо клапанно-міокардіальних ПЗК матриксних структур, що піддаються механічному навантаженню і впливають на фібрилогенез.

2. Паракринні та ендокринні FGF мають найбільшу активність щодо впливу на сполучно-тканинні структури, на обмін колагену та сульфатованих аміноглікозів, які беруть участь у формуванні екстрацелюлярного середовища СТ, опосередковуючи ремоделювання та гіпертрофію серця, фіброз його

ПЗМС, обумовлюючи необхідність захисту проти пошкодження серця на ранніх, зворотніх етапах захворювання.

3. Дисплазії, і в першу чергу ПМК, являються прикладом хронічного порушення регуляторної рівноваги СТ, яку значною мірою забезпечують ростові фактори, призводячи до розвитку серцевої клапанної дегенерації та фіброгенного ремоделювання позаклітинного матриксу міокарду, діагностичні критерії яких були розглянуті в цьому розділі.

4. Гіперглікемія - потужний подразник, який суттєво впливає на всі види обміну в організмі, будучи основною причиною розвитку ускладнень при цукровому діабеті. У той же час патофіологічні шляхи, через котрі діє гіперглікемія, дуже різнобічні, і у тому числі пряма активація фібробластів, що було продемонстровано в матеріалах розділу. Наступне формування прискореного глікірування (AGE's) пов'язує гіперглікемією і хронічні діабетичні ускладнення, включаючи порушення в передачі сигналів клітини, блокування рецепторів факторів росту, що робить його основним фактором в формуванні діабетичного фіброзу тканини.

Основні положення цього розділу викладені у публікаціях автора:
[221, 222, 235].

РОЗДІЛ 6

ОСОБЛИВОСТІ СТРУКТУРНО-ФУНКЦІОНАЛЬНИХ ПАРАМЕТРІВ МК ТА МІОКАРДУ ЛШ ЗА ПОКАЗНИКАМИ ЕХОКГ ТА МЕТАБОЛІЗМУ СТ ПРИ ПМК У ПОЄДНАННІ З ЦД 1 ТИПУ

Методи ехокардіодіагностики у діагностиці ПМК, оцінці його дисфункції та показників внутрішньосерцевої кінетики являються самими домінуючими і інформативними, чутливість і специфічність ЕхоКГ становлять відповідно 87-96% і 87-100% [21].

Ехокардіографічне дослідження має включати стандартне дослідження всіх клапанів, визначення індексів функціональних та морфологічних параметрів ЛШ. Інформативним критерієм щодо структурно-функціональних змін міокарду є Індекс відносної товщини стінки лівого шлуночка (ІВТСЛШ) на ранніх стадіях ремоделювання сполучнотканинного каркаса лівого шлуночка (ЛШ), який розраховується як відношення суми величин у мм товщини міжшлуночкової перетинки (МШП) і товщини задньої стінки ЛШ (ЗСЛШ) до кінцеводіастолічного розміру ЛШ (КДР ЛШ). Зміни позаклітинного матриксу міокарду призводять до порушення структурно-функціональних параметрів міокарду, до систолічної дисфункції лівого шлуночка [177,222]. Незважаючи на високу поширеність МР патогенетичні та патобіологічні механізми, які призводять до дегенеративних змін у мітральному клапані та розташованого в зоні клапано-міокардіальної взаємодії ПЗКМ досліджено недостатньо.

6.1. ЕхоКГ показники функції МК та параметрів ЛШ при мономорбідному ПМК та коморбідній патології.

Ціллю цього етапу було проведення порівняльного аналізу основних ехокардіографічних показників у хворих із пролапсом мітрального клапану, цукровим діабетом 1 типу та при їх поєднанні у осіб молодого віку.

Дисметаболическі процеси щодо сполучної тканини та вуглеводного обміну часто йдуть паралельно і мають взаємообумовлений характер. Диспластичні СТ процеси можуть бути фоновим фактором, який впливає на розвиток і прогресування цукрового діабету (ЦД), тому що патогенез коморбідної патології базується на метаболічних, аутоімуних та структурно-функціональних порушеннях фібрилогенезу, а діабетичні мікросудинні ураження можуть поглиблювати дегенеративні процеси у клапанному апараті серця [190]. Таким чином, зв'язок між розвитком та перебігом ЦД та патологією СТ розглядається як цілком вірогідний [193].

Не викликає сумніву, що порушення вуглеводного обміну, як і порушення метаболізму СТ, впливає на структурно-функціональні зміни ЛШ [194,220], але практично відсутня інформація щодо взаємовпливу тривалості діабету на розвиток ускладнень ПМК серед осіб молодого віку, коли рання діагностика ускладнень ПМК і встановлення ризику щодо міксоматозної дегенерації клапанного апарату серця має вирішальний характер.

Ми дослідили ехокардіографічні показники (ЕХП) внутрішньо-серцевої кінетики у осіб з ПМК та ЦД 1 типу (2 група хворих) у порівнянні з ізольованим ПМК (1 група хворих), а також з контролем (табл. 6.1.).

Таблиця. 6.1

**Показники внутрішньосерцевої гемодинаміки у хворих на
ізольований ПМК та коморбідну патологію**

Показник	1група (ізольований ПМК), (n=24)	2група (ПМК+ЦД1), (n=29)	Контрольна група (n=22)
Середній вік, роки	23,9 ±1,3	26,5 ±1,1	23,1 ±1,1
КДР ЛШ, мм	45,6 ±0,6	44,1 ±0,5	46,0 ±0,9
КСР ЛШ, мм	29,8 ±0,4	29,3 ±0,4	30,7 ±0,7
КДО ЛШ, мл	92,6 ±2,4	88,8 ±2,4	93,9 ±2,2
КСО ЛШ, мл	34,8 ±1,1	33,4 ±1,1	36,5 ±1,0
МШП, мм	8,3 ±0,15 ²	8,8 ±0,1 ^{1,3}	8,3 ±0,2 ²
Товщина ЗСЛШ, мм	8,1 ±0,1 ²	8,7 ±0,1 ^{1,3}	8,2 ±0,17 ²

Продовження таблиці 6.1

Ударний об'єм, мл	59±1,1	55,3 ±1,5 ³	60,6 ±1,84 ²
Ступінь пролабування стулок МК, мм	4,8 ±0,1	4,8 ±0,1	-
ІВТСЛШ	0,38	0,40	0,34

Примітка.¹– відмінності достовірні відносно 1 групи; ²– відмінності достовірні відносно 2 групи; ³– відмінності достовірні відносно контролю ($p < 0,05$).

Був проведений кореляційний аналіз Пірсона щодо взаємозв'язку рівня FGF-2 з показниками внутрішньосерцевої гемодинаміки з серед осіб з ПМК без ЦД 1 типу та за умов коморбідної патології (табл. 6.2.).

Було проаналізовано ехокардіографічні показники (ЕХП) мітральної дисфункції та параметри лівого шлуночка. Не виявлено достовірних розбіжностей щодо ступеня пролабування стулок МК в групах з ПМК без ЦД: 4 мм – 20,8%, 5 мм – 75%, 6 мм – 4,2%; при поєднаній патології: 4 мм – 24,1%, 5 мм – 65,5%, 6 мм – 10,3%. Схожі співвідношення мали місце щодо мітральної регургітації: 0-1 ступеня – 20,8%, 1 ступеня – 75%, 1-2 ступеня – 4,2%; при поєднаній патології: 0-1 ступеня – 58,6%, 1 ступеня – 11,1%, 1-2 ступеня – 10,3%. Потовщення стулок МК в 1 групі хворих відмічалось в 16,7%, при поєднаній патології – 13,8% ($p > 0,1$). Щодо показників, які асоціюються зі структурно-функціональними змінами ЛШ, достовірні відмінності торкалися товщини міжшлуночкової перегородки (МШП), ударного об'єму (УО) ЛШ та товщини задньої стінки (ЗС) ЛШ. Так, в 2 групі хворих у порівнянні з контролем товщина МШП була $8,8 \pm 0,14$ мм проти $8,3 \pm 0,20$ мм ($p < 0,05$), товщина ЗСЛШ була – $8,7 \pm 0,11$ і $8,2 \pm 0,17$ мм відповідно ($p < 0,05$) та УО ЛШ - $55,3 \pm 1,52$ мл і $60,6 \pm 1,84$ мл відповідно ($p < 0,05$). Аналогічні ЕхоКГ показники у 1 групі з ізольованим вірогідно не відрізнялись від даних контролю. Індекс ВТСЛШ у хворих 2 групи вірогідно ($p < 0,05$) перевищував показник щодо контролю та недостовірно щодо 1 групи - 0,40 проти 0,34 і 0,38 відповідно) за рахунок достовірно більшої

товщини МШП та ЗС ЛШ у порівнянні з 1 групою та контролем.

Таблиця 6.2

**Коефіцієнти кореляції Пірсона щодо FGF-2 та показників
внутрішньосерцевої гемодинаміки**

Показник	1 група (ізолюваний ПМК), (n=24)	p	2 група (ПМК+ЦД1), (n=29)	p
МШП, мм	0,591	<0,002	0,742	<0,001
Товщина ЗСЛШ, мм	0,631	<0,001	0,769	<0,001
Ступінь пролабування стулок МК, мм	0,663	<0,001	0,634	<0,001
ІВТСЛШ	0,653	<0,001	0,854	<0,001

Для 1 групи найбільше значення коефіцієнта кореляції, яке носило характер помітного кореляційного зв'язку, мало місце між рівнем FGF-2 та ступенем пролабування стулок МК – 0,663 ($p < 0,001$). Для 2 групи з коморбідною патологією мав місце високої сили кореляційний зв'язок між рівнем FGF-2 та усіма наведеними у таблиці ЕхоКГ показниками ($p < 0,001$).

Отримані дані свідчать про високі значущості прямої кореляції між різними структурними параметрами ЛШ, а також про прямий взаємозв'язок між FGF-2 та всіма ЕхоКГ показниками, в більшій мірі з ІВТСЛШ ($r = 0,854$), що вимагає уточнення характеру стимулюючого впливу на фібрилогенез з боку основного фактору росту.

6.2. ЕхоКГ показники функції МК та параметрів ЛШ при коморбідній патології в залежності від наявності структурних змін серця та/або його клапанного апарату.

Висока значущість кореляційних зв'язків між різними показниками діяльності ЛШ, а також наявність прямого зв'язку між FGF-2 та ЕхоКГ параметрами обумовила доцільність підрозділити для дослідження хворих з кардіальними порушеннями та без їх наявності (табл. 6.3.).

Показники внутрішньосерцевої гемодинаміки залежно від наявності чи відсутності структурних змін серця та/або його клапанного апарату при пролапсі мітрального клапана та цукровому діабеті 1 типу (M±m)

Показник	1 група (n=24)	2 група (n=29)	Підгрупа 2а (n=17)	Підгрупа 2б (n=12)	Контрольна група (n=22)
Середній вік, роки	23,9 ±1,3	26,5 ±1,1	25,9 ±1,3	27,1 ±1,2	23,1 ±1,1
КДР ЛШ, мм	45,6 ±0,6 ⁴	44,1 ±0,5	45,2 ±0,6 ⁴	42,6 ±0,7 ^{1,3,5}	46,0 ±0,9 ⁴
КСР ЛШ, мм	29,8 ±0,4 ⁴	29,3 ±0,4 ⁴	30,1 ±0,5 ⁴	28,2 ±0,5 ^{1,2,3,5}	30,7 ±0,7 ⁴
КДО ЛШ, мл	92,6 ±2,4 ⁴	88,8 ±2,4	93,6 ±3,0 ⁴	82,0 ±3,0 ^{1,3,5}	93,9 ±2,2 ⁴
КСО ЛШ, мл	34,8 ±1,1 ⁴	33,4 ±1,1	35,5 ±1,4 ⁴	30,3 ±1,3 ^{1,3,5}	36,5 ±1,0 ⁴
МШП, мм	8,3 ±0,15 ^{2,3,4}	8,8 ±0,1	8,6 ±0,2	9,1 ±0,2 ^{1,5}	8,3 ±0,2 ⁴
Товщина ЗСЛШ, мм	8,1 ±0,1 ^{2,3,4}	8,7 ±0,1	8,6 ±0,1	8,9 ±0,2 ^{1,5}	8,2 ±0,17 ⁴
Ударний об'єм, мл	59±1,1 ⁴	55,3 ±1,5	58,4 ⁴ ±1,8	51,7 ± 2,0 ^{1,3,5}	60,6 ±1,84 ⁴
Ступінь пролабування стулок МК, мм	4,8 ±0,1 ⁴	4,8 ±0,1 ⁴	4,6 ±0,1 ⁴	5,1 ±0,1 ^{1, 2, 3}	-
ІВТСЛШ	0,38	0,40	0,38	0,42	0,34

Примітка.¹— відмінності достовірні відносно 1 групи; ²— відмінності достовірні відносно 2 групи; ³— відмінності достовірні відносно 2а підгрупи; ⁴—відмінності достовірні відносно 2б підгрупи (p<0,05).

Хворі на ПМК у поєднанні з діабетом було поділено на дві підгрупи: 2 а – 17 хворих без структурних змін стулок МК та ознак ремоделювання

ЛШ (ІВТС ЛШ $>0,45$), де ПМК не поєднувався з іншими МАС, 2б – 12 хворих, які мали структурні зміни стулок МК, або інші зміни клапанного апарату серця. У підгрупі 2б порівняно з підгрупою 2а ступінь пролабування мітральних стулок була достовірно вищою $5,1 \pm 0,1$ проти $4,6 \pm 0,14$ ($p < 0,05$). Встановлено більші розбіжності щодо ІВТС ЛШ відповідно $0,42$ і $0,38$ та показників, за якими його розраховують: КДР – відповідно $42,60 \pm 0,65$ і $45,20 \pm 0,64$ мм ($p < 0,05$), товщина МШП – $9,20 \pm 0,24$ та $8,60 \pm 0,13$ мм ($p < 0,05$). Щодо 1-ї групи у порівнянні з підгрупою 2б різниця за величиною ЗСЛШ, товщиною МШП та КДР була статистично значущою – відповідно $8,1 \pm 0,1$ і $8,90 \pm 0,23$ мм ($p < 0,05$), $8,30 \pm 0,11$ та $9,20 \pm 0,24$ мм, $45,60 \pm 0,51$ і $42,60 \pm 0,65$ мм ($p < 0,05$). При порівнянні підгрупи 2б з 1 групою всі систолічні і діастолічні розміри і об'єми були вірогідно нижчими ($p < 0,05$).

6.3. ЕхоКГ показники функції МК та параметрів ЛШ в залежності від тривалості діабету при коморбідній патології.

Ми зіставили вплив тривалості перебігу ЦД з моменту маніфестації клінічних проявів на ЕхоКГ показники в групах хворих, виходячи з того факту, що діабетична кардіальна патологія формується на протязі 8-10 років (табл. 6.4.).

При тривалості клінічних проявів діабету більше 10 років (група 2.2) у порівнянні з контролем відмінності були достовірними щодо товщини задньої стінки (ЗС) ЛШ $8,8 \pm 0,20$ мм і $8,2 \pm 0,17$ та МШП $9,2 \pm 0,21$ мм і $8,3 \pm 0,2$ мм ($p < 0,05$), також достовірними були відмінності показників МШП щодо 1 групи хворих $8,3 \pm 0,15$ та підгрупи 2.1 $8,7 \pm 0,13$ мм ($p < 0,05$).

Індекс відносної товщини стінки ЛШ, як чутливий показник ремоделювання сполучнотканинного каркаса ЛШ, у хворих з тривалістю ЦД 1 типу >10 років незначно перевищував показник осіб з тривалістю ЦД ≤ 10 років відповідно $0,40$ і $0,38$ за рахунок статистично значущо більшої товщини МШП $9,2 \pm 0,21$ і $8,7 \pm 0,13$ мм ($p < 0,01$). Для 1 групи з ізольованим ПМК та

групи контролю ІВТС ЛШ склав 0,38 та 0,36 відповідно.

Таблиця 6.4

Показники внутрішньосерцевої гемодинаміки 1 та 2 групи хворих з урахуванням тривалості діабету при коморбідній патології

Показник	Контрольна група (n=22)	1-ша група (n=24)	2-га група (n=29)	Підгрупа 2.1 (n=15)	Підгрупа 2.2 (n=14)
Середній вік, роки	23,1± 1,15	23,9 ±1,3	26,5 ±1,1	25,9± 1,28	27,1 ±1,23
КДР ЛШ, мм	46,0 ±0,86	45,6± 0,57	44,1 ±0,51	43,7 ±0,81	44,5 ±0,61
КСР ЛШ, мм	30,7± 0,67	29,8± 0,41	29,3 ±0,39	29,0 ±0,65	29,6 ±0,45
КДО ЛШ, мм	93,9± 2,23	92,6± 2,4	88,8 ±2,37	87,0 ±3,75	90,7 ±2,90
КСО ЛШ, мм	36,5± 0,98	34,8± 1,12	33,4 ±1,06	32,7 ±1,74	34,1 ±1,22
МШП, мм	8,3± 0,20	8,3 ±0,15 ⁴	8,8 ±0,14	8,7 ±0,13 ⁴	9,2 ±0,21 ^{1,3, 5}
товщина ЗСЛШ, мм	8,2 ±0,17 ¹	8,1± 0,10	8,7 ±0,11 ⁵	8,6 ±0,11	8,8 ±0,20 ⁵
Ударний об'єм, мл	60,6 ±1,84 ¹	59± 1,10	55,3 ±1,52 ⁵	54,3 ±2,40	56,3 ±1,91
Ступінь пролабування стулок МК, мм	-	4,8± 0,09	4,8 ±0,08	4,9 ±0,13	4,8 ±0,11
ІВТС ЛШ	0,36	0,36	0,39	0,39	0,40

Примітка.¹— відмінності достовірні відносно 1 групи; ²— відмінності достовірні відносно 2 групи; ³— відмінності достовірні відносно 2.1 підгрупи; ⁴—відмінності достовірні відносно 2.2 підгрупи; ⁵— відмінності достовірні відносно контрольної групи (p <0,05).

Достовірних розбіжностей між такими показниками ЕХП як кінцеводіастолічний розмір та об'єм (КДР та КДО) ЛШ, кінцевосистолічний розмір та об'єм (КСР та КСО) ЛШ, ступня пролабування стулок МК щодо

різних груп і підгруп хворих виявлено не було.

У хворих з ПМК з клінічними проявами ЦД 1 типу більше 10 років виявлено достовірні розбіжності ($p < 0,05$) у показниках ЕХП, а саме, товщини МШП та ЗСЛШ у порівнянні з підгрупою хворіючих менше 10 років та групою з ізольованим ПМК. Так, при співставленні ЕхоКГ даних між 2.2 і 2.1. підгрупами встановлено вищі показники щодо товщини МШП $8,7 \pm 0,13$ та $9,2 \pm 0,21$ ($p < 0,05$) та КДО ЛШ – $90,7 \pm 2,9$ і $87,00 \pm 3,75$ мм і КСО ЛШ – $34,10 \pm 1,22$ та $32,70 \pm 1,74$ мм, які не носили достовірного характеру ($p > 0,1$). Товщина ЗС ЛШ у порівнянні з контролем була вищою у 2 групі $8,7 \pm 0,11$ проти $8,2 \pm 0,17$ ($p < 0,05$) та у 2.2 підгрупі $8,8 \pm 0,20$ проти $8,2 \pm 0,17$ ($p < 0,05$).

6.4 Висновки до 6 роділу

1. ЕхоКГ показники внутрішньо-серцевої кінетики у осіб з ПМК та ЦД 1 типу у порівнянні з ізольованим ПМК, а також з контролем продемонстрували суттєві відмінності. Ступінь пролабування стулок МК в групах з ПМК без ЦД більше 6 мм склало 4,2%; при поєднаній патології в два рази більше – 10,3%. Подібна картина спостерігалася щодо мітральної регургітації. Щодо показників, які асоціюються зі структурно-функціональними змінами ЛШ, достовірні відмінності торкалися товщини МШП, УОЛШ та товщини ЗС ЛШ.

2. Встановлено, що у підгрупі 2б порівняно з підгрупою 2а ступінь пролабування мітральних стулок була достовірно вищою $5,1 \pm 0,1$ проти $4,6 \pm 0,14$ ($p < 0,05$). Виявлено більші розбіжності щодо ІВТС ЛШ відповідно $0,42$ і $0,38$ та показників, за якими його розраховують: КДР – відповідно $42,60 \pm 0,65$ і $45,20 \pm 0,64$ мм ($p < 0,05$), товщина МШП – $9,20 \pm 0,24$ та $8,60 \pm 0,13$ мм ($p < 0,05$). При порівнянні підгрупи 2б з 1 групою всі систолічні і діастолічні розміри і об'єми, а також УО були вірогідно нижчими ($p < 0,05$). Щодо товщини міокардіальних структур ЛШ (ЗСЛШ, МШП) вони були достовірно вищими, ніж при мономорбідному ПМК ($p < 0,05$).

3. Найбільші відмінності за досліджуваними показниками щодо контрольної групи спостерігали при поєднанні ПМК та ЦД 1 типу. Так, ІВТС ЛШ був вищим у хворих з тривалістю ЦД 1 типу >10 років (0,40 і 0,38) за рахунок товщини МШП $9,2 \pm 0,21$ та $8,7 \pm 0,13$ мм ($p < 0,05$).

Основні положення цього розділу викладені у публікаціях автора:
[220, 222].

РОЗДІЛ 7

АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ ОТРИМАНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ

Таким чином, проведене дослідження показало, що поєднання ПМК, при якому мають місце вроджені дефекти обміну СТ, та ЦД 1 типу, котрий підсилює вторинні метаболічні порушення обміну протеогліканів та глікопротеїнів, здійснює пряму активацію фібробластів через FGF-2, потенціює розвиток процесів морфо-функціональної деградації стулок мітрального клапана та СТ-каркасу ЛШ, що негативно впливає на клінічний перебіг ПМК.

Порушення регуляторного балансу обміну СТ демонструє спроможність глікопротеїнів та аміноглікаїв (опосередковано за зворотнім зв'язком) до зовнішньої цитокінової регуляції щодо реконструкції клапанно-міокардіальних матриксних структур, що піддаються механічному навантаженню і запускають фібрилогенез. Запуск цього патологічного процесу, який проявляє низка біомаркерів та структурно-функціональних показників МК та ЛШ, обумовлює необхідність заходів проти пошкодження серця на ранніх, зворотніх етапах захворювання.

Розробці прогностичної математичної моделі сприяє наявність отриманих даних, які свідчать про високі значущості прямої кореляції між різними структурними параметрами ЛШ та про прямий взаємозв'язок між FGF-2 та ЕхоКГ показниками - в більшій мірі між FGF-2 та ІВТСЛШ ($r = 0,85$) та теж високої значущості зв'язку між FGF-2 та товщиною ЗСЛШ ($r = 0,77$); FGF-2 та щільністю стулок МК ($r = 0,71$).

При визначенні клініко-діагностичних факторів, у пацієнтів, використовували такі ознаки: дані анамнезу, лабораторних, клінічних та біохімічних досліджень.

Імовірність $\hat{P}$ виникнення функціональних ушкоджень МК і ЛШ у пацієнтів з ПМК і цукровим діабетом визначається за формулою:

$$\hat{P} = [1 + \exp(-(3,088 \cdot X_1 + 131,752 \cdot X_2 + 3,197 \cdot X_3 - 139,054))]^{-1}$$

де X_1 - FGF-2; X_2 - Індекс_відносної_товщини_стінки_ЛШ; X_3 - ГАГ_2ф.

Значення лежить в межах від 0 до 1. Чим ближче до 1, тим вище ймовірність функціональних ушкоджень МК і ЛШ. Коли значення знаходиться в діапазоні від 0 до 0,5, з цього випливає висновок, що у пацієнта нижча ймовірність розвитку ушкоджень МК і ЛШ.

Коефіцієнти підібраної моделі бінарної логістичної регресії представлені в табл. 7.1.

Перевірка значущості підібраних коефіцієнтів проводилася за допомогою статистики Вальда. Всі змінні, згідно статистики Вальда, значимі ($p < 0,05$) і підібрані правильно (табл. 7.1).

Таблиця 7.1

Коефіцієнти моделі бінарної логістичної регресії, створеної для прогнозування функціональних ушкоджень МК і ЛШ у пацієнтів з ПМК і цукровим діабетом 1 типу

Показники X_i	Коефіцієнти	Стандартні похибки	Критерій Вальда	Значущість (p_i)
X_1	3,088	1,414	4,772	0,029
X_2	131,752	66,615	3,912	0,048
X_3	3,197	1,606	3,963	0,047
Константа	- 139,054	64,682	4,622	0,032

Якість наближення регресійній моделі оцінювали за допомогою функції подібності (табл. 7.2). У дослідженні, $G = 10,456$ при $p = 0,001$, що вказує на те, що в цілому незалежні змінні мають значний вклад в прогнозуванні залежною змінною.

Характеристики моделі бінарної логістичної регресії, створеної для прогнозування функціональних ушкоджень МК і ЛШ у пацієнтів з ПМК і цукровим діабетом 1 типу

Результати заключного кроку аналізу	-2 Log правдоподібність (G)	R^2 Нейджелкерка	χ^2	Значущість (p)
	10,456	0,923	64,464	0,001

Далі представлені результати класифікації (табл. 7.3.), в якій реально спостережувані показники приналежності до тієї чи іншої з двох досліджуваних груп зіставляються з передбаченими на основі синтезованої логістичної регресійної моделі.

Класифікаційна табл. 7.3. дозволяє судити про кількість правильних і неправильних прогнозів. З таблиці можна зробити висновок про те, що із загального числа пацієнтів без пошкоджень, рівного 41, тестом були правильно визначені 40 пацієнтів і 1 помилково віднесений до групи з функціональними ушкодженнями МК і ЛШ. Із загальної кількості пацієнтів з ушкодженнями, рівного 19, правильно були визначені 18 пацієнтів, а 1 помилково віднесений до групи пацієнтів без пошкоджень. Загалом, правильно були розпізнані 58 випадків з 60, це становить 96,7%.

**Класифікаційні результати моделі бінарної логістичної регресії,
створеної для прогнозування функціональних ушкоджень МК і ЛШ у
пацієнтів з ПМК і цукровим діабетом 1 типу**

Досліджувані групи		Передбачувані групи		
		Пошкодження		% вірно передбачених
		немає	наявні	
Пошкодження	немає	40	1	97,6
	наявні	1	18	94,7
Загальний процент				96,7

Для дослідження якості синтезованої математичної моделі проводився ROC-аналіз (receiver operating characteristic, аналіз операційної характеристичної кривої), який виявив її характеристики. На рис. 7.1 зелена діагональна лінія відповідає «марному» класифікатору, тобто повною нерозрізненості двох груп; синя крива є ROC-кривої.

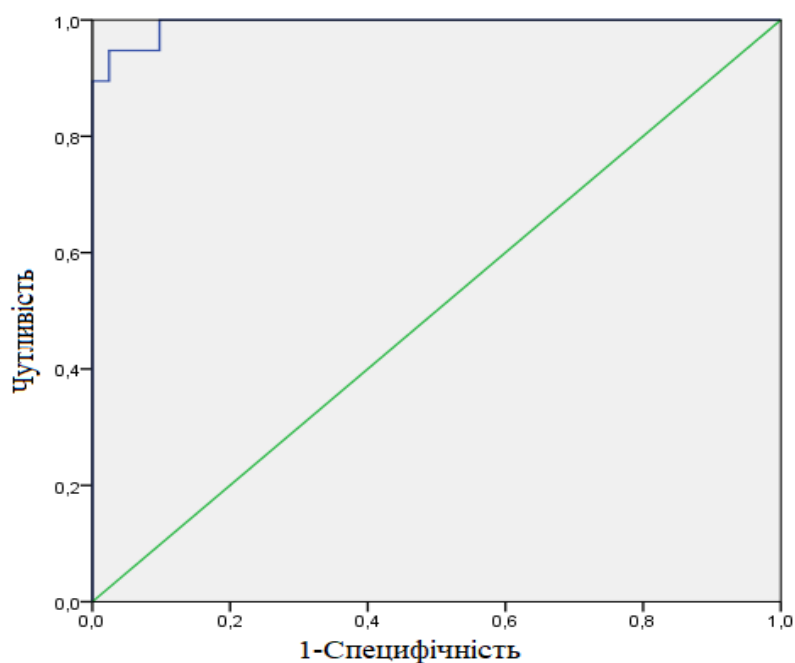


Рисунок 7.1. – ROC крива

Представлене в табл. 7.4. значення площі під ROC-кривої, що дозволяє оцінити діагностичну цінність моделі, склало 0,994 [0,981; 1,000], що говорить про дуже хорошій якості моделі. Вважають, що значення площі від 0,9 до 1 відповідає відмінній якості моделі, від 0,8-0,9 - дуже хорошему, 0,7-0,8 - хорошему, 0,6-0,7 - середнім 0,5 -0,6 - незадовільного.

Таблиця 7.4

Результати ROC-аналізу

Характеристики ROC Кривої			95% Довірчий інтервал	
Площа	Стандартна похибка	Значущість <i>P</i>	Нижня межа	Верхня межа
0,994	0,007	0,001	0,981	1,000

Таким чином, параметри FGF-2, Індекс_відносної_товщини_стінки_ЛШ, ГАГ_2ф можуть служити чинником ризику виникнення функціональних ушкоджень МК і ЛШ у пацієнтів з ПМК і цукровим діабетом 1 типу.

Будучи конституціональною основою поліорганичних порушень, сполучнотканинна дисплазія, кардіальним проявом якої являється ПМК, є преморбідним станом для захворювань різних органів і систем, у тому числі сприяти розвитку і прогресуванню цукрового діабету, оскільки в основі патогенезу обох патологій знаходяться дисембриогенетичні, аутоімунні та дисфібрилогенетичні порушення.

Розкриття механізмів патогенезу захворювань є можливим за умов використанні системного підходу з урахуванням багатофакторності патогенетичних впливів. В якості сумарного відображення багатофакторності патологічних впливів може бути використана оцінка реакції СТ як фізіологічної системи на патологічний процес. Нами була досліджена системна відповідна реакція СТ щодо порушення обмінних процесів в різних її компонентах за участю регуляторних впливів FGF-2 та за умов діабетичної гіперглікемії. Нами було проведено комплексне дослідження коморбідного

перебігу ПМК та ЦД з урахуванням стану та реакції компонентів СТ. Було встановлено інформативність та кореляційний взаємозв'язок акторів обміну колагену - ВОП та ПЗОП, основної речовини СТ сульфатованих ГАГ та їх фракцій, рівні FGF-2 -регулятора фібрилогенезу та функціонування основної структуро-утворюючої клітини СТ фібробласта, що дозволило розробити прогнозну щодо ускладненого перебігу коморбідної патології математичну модель, представлену наведеною вище, формулою. Діагностична цінність та довірчий інтервал моделі дорівнює 0,994 [0,981; 1,000], а точність виявлення груп ризику складає до 97,6 %.

ВИСНОВКИ

На підставі проведеного комплексного дослідження в роботі вирішено актуальне наукове завдання щодо оптимізації ранньої діагностики та прогнозування перебігу поєднаної патології ПМК та ЦД 1 шляхом проведення та інтерпретації клініко-епідеміологічних, клініко-анамнестичних даних, показників обміну колагену, основної речовини сполучної тканини, регуляції фібрилогенезу, структурно-функціонального стану міокарду та клапанного апарату серця їх взаємозв'язків та створення математичної моделі прогнозування ускладненого перебігу коморбідної патології.

1. Встановлено популяційну розповсюдженість ПМК, яка склала 12,6%, та інших кардіальних проявів дисплазії СТ – 5,9%, з них додаткових хорд (ДХ) – 3,2%, пролапсу трикуспідального клапану (ПТК) – 2,7%. Поширеність зовнішніх дисплазій СТ, склала 41,7 %, з них: гіпереластичність шкіри (ГЕШ) – 18,3%, сколіоз (СК) – 12,9%, плоскостопість (ПС) – 11,6%, гіпермобільності суглобів (ГМС) – 11,0%. Серед осіб з ПМК поширеність дисплазій була 68,5%, з них ДХ – 19,1%, зовнішніх дисплазій – 49,4%, що перевищувало їх поширеність в популяції, посилюючи системний вплив диспластичних процесів СТ на перебіг ПМК.

2. Встановлено рівень ВОП серед осіб з ізольованим ПМК, який склав $14,37 \pm 2,69$ ммоль/л, серед осіб з ЦД без супутнього ПМК – $15,10 \pm 1,21$ ммоль/л, серед хворих на ПМК з ЦД мало місце більш значиме перевищення цього показника $17,98 \pm 2,02$ ммоль/л у порівнянні з контролем ($p=0,05$). Рівні ПЗОП були більш інформативними щодо розбіжностей між групами обстежених, так серед осіб з коморбідною патологією він був вищим $16,06 \pm 1,54$ ммоль/л у порівнянні з групою ПМК без ЦД – $10,18 \pm 1,85$ ммоль/л ($p < 0,02$) та з контролем – $8,7 \pm 0,81$ ммоль/л ($p < 0,01$).

3. Загальний вміст ГАГ у порівнянні з контролем $9,7 \pm 0,62$ ош був вищим в усіх групах хворих, а саме при ізольованому ПМК $11,75 \pm 0,83$ ош, ізольованому ЦД $12,07 \pm 1,04$ ош і найвищим при їх поєднанні $13,32 \pm 1,59$ ош, $p < 0,05$. Рівні II фракції ГАГ серед осіб з ПМК в 1 та 2 групах були

вищими порівняно з контролем $3,14 \pm 0,2$ ош відповідно $4,96 \pm 0,59$ ош ($p < 0,05$) та $4,35 \pm 1,83$ ош ($p < 0,05$), що асоціюється з ризиком розвитку дегенеративних процесів СТ МК. Рівні ІІІ фракції ГАГ були вищими у хворих на діабет 2 та 3 групи у порівнянні з контролем ($p < 0,05$) незалежно від наявності, чи відсутності ПМК: $4,2 \pm 0,6$ ош; $3,9 \pm 0,5$ ош та $2,61 \pm 0,4$ ош, що асоціюється з ризиком розвитку діабетичної ангіопатії.

4. Рівні FGF-2 в групах хворих з ізолюваним ПМК $18,11 \pm 0,21$ пг/мл та при його поєднанні з ЦД 1 $23,8 \pm 0,27$ пг/мл були достовірно вищими порівняно з контролем – $14,20 \pm 0,22$ пг/мл ($p < 0,01$). Відмічалася достовірна різниця у рівнях FGF-2 між 2 і 3 групами хворих з діабетом $23,71 \pm 0,25$ пг/мл та $15,33 \pm 0,24$ пг/мл ($p < 0,01$). Рівні FGF-2 в 3 групі були достовірно вищими у осіб з тривалістю ЦД більше 10 років $15,65 \pm 0,31$ ніж у контрольній групі $14,2 \pm 0,22$ пг/мл ($p < 0,01$). Рівні FGF-2 у хворих 2 групи були достовірно вищими ніж у 1 та 3 групах, а також у контролі, незалежно від стажу діабету.

5. ЕхоКГ показники були інформативними щодо товщини МШП в 2 групі хворих у порівнянні з контролем була $8,7 \pm 0,11$ мм проти $8,2 \pm 0,17$ мм відповідно ($p < 0,05$) та УО ЛШ - $55,3 \pm 1,52$ мл і $60,6 \pm 1,84$ мл відповідно ($p < 0,05$). У хворих з тривалістю діабету більше 10 років з ПМК відмічалися достовірні розбіжності щодо товщини ЗСЛШ $8,8 \pm 0,20$ мм у порівнянні з контролем $8,2 \pm 0,17$ та товщини МШП $9,2 \pm 0,21$ мм у порівнянні з контролем $8,3 \pm 0,2$ мм ($p < 0,05$) та у порівнянні з 1 групою $8,3 \pm 0,15$ мм відповідно ($p < 0,05$).

6. Встановлено високу прогностичну значущість FGF-2, Індекса відносної товщини ЛШ, Індекса ІІ+ІІІ ФГАГ2/к щодо визначення несприятливого перебігу ПМК із супутнім ЦД 1 типу за допомогою регресійного аналізу. У підсумкове рівняння визначення значення $\hat{P}$ увійшли три фактори: рівень FGF-2 – з коефіцієнтом 3,088 ($p = 0,029$); Індекс відносної товщини ЛШ – з коефіцієнтом 131,752 ($p = 0,048$) та Індекс ІІ+ІІІ ФГАГ2/к – з коефіцієнтом 3,197 ($p = 0,047$). Перевірка регресійної моделі

продемонструвала її діагностичну цінність, яка склала 0,994 [0,981; 1,000]. Загальна прогностичність точність дорівнює 94,6 %. Пріоритетна значимість представлених у формулі показників для прогнозу несприятливого перебігу захворювання свідчить про наявність прямого впливу регуляції FGF-2 на активацію фібрилогенезу у клапанно-шлуночковій зоні ЛШ. Дисбаланс у співвідношенні фракцій ГАГ з переважанням II та III фракцій, які формують основну речовину ПМ клапанних структур серця та базальних мембран мікросудин, асоціює з ініціацією міксоматозно-дегенеративних процесів у клапанному апараті серця та мікросудинах, що загрожує розвитком МН та діабетичної полімікроангіопатії.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

Виходячи з оціненого методом ВШ в ході дослідження «випадок-контроль» рівня популяційного ризику щодо наявності ПМК, який відповідав 2,4-кратному шансу у разі виявлення ГМС; 3,5-кратному при виявленні Ск та 5,25-кратному при поєднанні Ск та АТК, у випадку виявлення наведених ознак дисплазії СТ або їх поєднання доцільно проведення ЕхоКГ дослідження з метою виявлення ПМК, враховуючи значну вірогідність його безсимптомного перебігу.

При проведенні обстеження осіб з коморбідною патологією для виявлення групи ризику щодо ускладненого перебігу захворювання запропоновано бінарну регресійну прогнозну модель вірогідності виникнення структурно-функціональних пошкоджень міокарду та клапанного апарату ЛШ.

У хворих з ПМК та ЦД 1 здійснювати ЕхоКГ моніторинг морфо-функціональних параметрів мітрального клапану та розраховувати Індекс відносної товщини лівого шлуночка. При Індексі $>0,40$ та/або ступеню пролабування створок мітрального клапану >4 мм, мітральної регургітації вище >2 ступеня доцільно визначати відношення ВОП/ПЗОП, II та III фракції глікозоаміногліканів. Значення Індексу ВФАГ2-к. більше 1,46 свідчить про зрушення метаболічних процесів в основній речовині СТ при коморбідній патології.

При ВОП/ПЗОП $<1,25$ та Індексу ВФАГ2+3/к ГАГ/ГАГII+ГАГIII більше 1,46 рекомендовано визначати рівень FGF2. При FGF2 $>50\%$ від контрольних показників розраховувати прогноз ускладненого перебігу ПМК за розробленою регресійною формулою щодо розвитку сполучнотканинної дегенерації мітрального клапану.

До стандартного обстеження поряд з обов'язковим за протоколом клініко-лабораторним дослідженням доцільно долучити визначення рівня FGF-2 у сироватці крові у хворих з коморбідною патологією.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Halper J., Kjaer M. Basic Components of Connective Tissues and Extracellular Matrix: Elastin, Fibrillin, Fibulins, Fibrinogen, Fibronectin, Laminin, Tenascins and Thrombospondins. *Progress in Heritable Soft Connective Tissue Diseases*. 2013: 31–47. doi:10.1007/978-94-007-7893-1_3.
2. Земцовский ЭВ, Тимофеев ЕВ, Малев ЭГ. Наследственные нарушения (дисплазии) соединительной ткани. Какая из двух действующих национальных рекомендаций предпочтительна? *Педиатр*. 2017; 8 (4): 6–18. <https://doi.org/10.17816/PED846-18>
3. Кадурина ТИ, Горбунова ВН. Дисплазия соединительной ткани». *Руководство для врачей*. ЭЛБИ, СПб. 2009; 704 с.
4. Althunayyan A, Petersen SE, Lloyd G, Bhattacharyya S. Mitral valve prolapse. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2019 Jan;17(1):43–51.
5. Mecarocci V, Mori F. P210 Long-term outcome of primary mitral valve prolapse: results from a population of 250 patients referred to a tertiary cardiovascular center. *Eur. Heart J. Cardiovasc. Imaging*. 2016;17(2):1129–1137
6. Basso C, Perazzolo Marra M, Rizzo S, De Lazzari M, Giorgi B, Cipriani A, et al. Arrhythmic Mitral Valve Prolapse and Sudden Cardiac Death. *Circulation*. 2015 Aug 18;132(7):556–66.
7. Basso C, Iliceto S, Thiene G, Perazzolo Marra M. Mitral Valve Prolapse, Ventricular Arrhythmias, and Sudden Death. *Circulation*. 2019 Sep 10;140(11):952–64.
8. Boudoulas H, Kolibash AJ, Baker P, King BD, Wooley CF. Mitral valve prolapse and the mitral valve prolapse syndrome: a diagnostic classification and pathogenesis of symptoms. *Am Heart J*. 1989 Oct;118(4):796–818.
9. Chikwe J, Toyoda N, Anyanwu AC, et al. : Relation of Mitral Valve Surgery Volume to Repair Rate, Durability, and Survival. *J Am Coll Cardiol*. 2017;69(19):2397–2406, pii:S0735-1097(17)306770.10.1016/

j.jacc.2017.02.026.

10. Muehrcke DD, Cosgrove DM. Mitral valvuloplasty. Edmunds Jr LH, ed. Cardiac surgery in the adult. New York: McGraw Hill, 1997. 991.
11. Desai S, Deshmukh A. Mapping of Type 1 Diabetes Mellitus. Curr Diabetes Rev. 2020;16(5):438–41.
12. Ellahham S. Artificial Intelligence: The Future for Diabetes Care. Am J Med. 2020 Aug;133(8):895–900.
13. Цукровий діабет 1 типу у молодих людей та дорослих [Internet]. [cited 2020 Oct 14]. Available from: <https://www.dec.gov.ua//mtd/czukrovyj-diabet1-typu-u-molodyh-lyudej-ta-doroslyh/>
14. Bugger H, Abel ED. Molecular mechanisms of diabetic cardiomyopathy. Diabetologia. 2014;57:660–671. doi: 10.1007/s00125-014-3171-6.
15. Wunderlich NC, Ho SY, Flint N, Siegel RJ. Myxomatous Mitral Valve Disease with Mitral Valve Prolapse and Mitral Annular Disjunction: Clinical and Functional Significance of the Coincidence. J Cardiovasc Dev Dis. 2021 Jan 24;8(2).
16. Zimering MB, Anderson RJ, Ge L, Moritz TE, Duckworth WC. Basic fibroblast growth factor predicts cardiovascular disease occurrence in participants from the veterans affairs diabetes trial. Front Endocrinol. (Lausanne). 2013; 4:183. doi: 10.3389/fendo.2013.00183.
17. Подгребельный АН, Смирнова ОМ, Дедов ИИ. Роль фибробластов в развитии сахарного диабета и его осложнений. Проблемы Эндокринологии. 2005;51(2):14-22. <https://doi.org/10.14341/probl200551214-22>
18. Perazzolo Marra M, Basso C, de Lazzari M, et al. : Morphofunctional Abnormalities of Mitral Annulus and Arrhythmic Mitral Valve Prolapse. Circ Cardiovasc Imaging. 2016;9(8): e005030. 10.1161/CIRCIMAGING.116.005030
19. Рубаненко АО, Дьячков ВА, Щукин ЮВ, Рубаненко ОА, Юрченко ИИ.

- Приобретенные пороки сердца: клиническая картина, диагностика
Кардиология: Новости. Мнения. Обучение. 2019; 3(22): 26-36.
doi:10.24411/2309-1908-2019-13003
20. Клеменов АВ. Пропалс митрального клапана: современные представления и нерешенные вопросы (обзор). Современные технологии в медицине. 2017;9(3): 126–137. <https://doi.org/10.17691/stm.2017.9.3>
21. Lee AP, Jin CN, Fan Y, Wong RHL, Underwood MJ, Wan S. Functional implication of mitral annular disjunction in mitral valve prolapse: a quantitative dynamic 3D echocardiographic study. JACC Cardiovasc. Imaging. 2017. 10: 1424—1433.
22. Grande-Allen KJ, Griffin BP, Ratliff NB, Cosgrove DM, Vesely I. Glycosaminoglycan profiles of myxomatous mitral leaflets and chordae parallel the severity of mechanical alterations. Journal of the American College of Cardiology. 2003;42(2):271–277. [https://doi.org/https://doi.org/10.1016/S0735-1097\(03\)00626-0](https://doi.org/https://doi.org/10.1016/S0735-1097(03)00626-0)
23. Pavlov, SB, Pavlova, GB. Study the role of intercellular mediators in the metabolism of connective tissue in children with cardiomyopathy and osteopeny. Journal of Education, Healthand Sport. 2016;6(9):902–916. doi: <http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.163528>
24. Хвисюк ОМ, Павлов СБ, Павлова ГБ. До питання про роль функціонального стану сполучної тканини в реалізації системної відповіді на пошкодження. Проблеми безперервної медичної освіти та науки. 2016; 3: 55—61.
25. Halperin JL, Levine GN, Al-Khatib SM, Birtcher K, Bozkurt B. Further evolution of the ACC/AHA clinical practice guideline recommendation classification system: a report of the American College of Cardiology. American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. J Am Coll Cardiol. 2016; 67:1572–4.
26. Caselli S, Mango F, Clark J, Pandian NG, Corrado D, Autore C, et al. Prevalence and clinical outcome of athletes with mitral valve

- prolapse. *Circulation*. 2018;137:2080–2.
27. Sternberg M, Cohen-Forster L, Peyroux J. Connective tissue in diabetes mellitus: biochemical alterations of the intercellular matrix with special reference to glycans, collagens and basement membranes. *Diabete Metab*. 1985 Feb;11(1):27–50.
28. Алимова ИЛ, Пашинская НБ, Плескачевская ТА. Особенности течения сахарного диабета 1 типа у детей и подростков на фоне дисплазии соединительной ткани. *Медицинский вестник Северного Кавказа*. 2016; 2 (2): 272–275. <http://dx.doi.org/10.14300/mnnc.2016.11053>
29. Bui AH, Roujol S, Foppa M, Kissinger KV, Goddu B, et al . Diffuse myocardial fibrosis in patients with mitral valve prolapse and ventricular arrhythmia. *Heart*. 2017;103:204—9.
30. Nalliah CJ, Mahajan R, Elliott AD, Haqqani H, Lau DH, Vohra JK, et al. Mitral valve prolapse and sudden cardiac death: a systematic review and metaanalysis. *Heart*. 2019 Jan;105(2):144–51.
31. Edwards NC, Moody WE, Yuan M, et al. Quantification of left ventricular interstitial fibrosis in asymptomatic chronic primary degenerative mitral regurgitation. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2014;7(6):946–53. 10.1161/CIRCIMAGING.114.002397.
32. Kitkungvan D, Nabi F, Kim RJ, Bonow RO, Khan MA, Xu J, Little SH, Quinones MA, Lawrie GM, Zoghbi WA, Shah DJ. Myocardial Fibrosis in Patients With Primary Mitral Regurgitation With and Without Prolapse. *J. Am. Coll. Cardiol*. 2018 Aug 21;72(8):823-834.
33. Арсентьев ВГ, Серeda ЮВ, Тихонов ВВ. и др. Дисплазии соединительной ткани – конституциональная основа полиорганных нарушений у детей и подростков. *Педиатрия. Журнал им. Г. Н. Сперанского*. 2011; 90; 5: 54–57.
34. Клинические рекомендации Российского научного медицинского общества терапевтов по диагностике, лечению и реабилитации пациентов с дисплазиями соединительной ткани (первый пересмотр). *Медицинский вестник Северного Кавказа*. 2018; 13 (1–2): 137–209.

<https://doi.org/10.14300/mnnc.2018.13037>

35. Pitcher D, Grahame R. Mitral valve prolapse and joint hypermobility: evidence for a systemic connective tissue abnormality? *Ann Rheum Dis.* 1982 Aug;41(4):352–4.
36. Yousif UN, Bird HA. Haemorrhoids and joint hypermobility: a new extra-articular association. *Clin Rheumatol.* 2013 Apr;32(4):523–5.
37. International classification of diseases 10th revision (ICD-10). <https://icd.who.int/browse10/2019/en>
38. Dejgaard LA, Skjølsvik ET, Lie ØH, et al. : The Mitral Annulus Disjunction Arrhythmic Syndrome. *J Am Coll Cardiol.* 2018;72(14):1600–9. 10.1016/j.jacc.2018.07.070
39. Ermakov S, Gulhar R, Lim L, Bibby D, Fang Q, Nah G, et al. Left ventricular mechanical dispersion predicts arrhythmic risk in mitral valve prolapse. *Heart.* 2019 Jul;105[14]:1063–9.
40. Ejiofor JI, Hirji SA, Ramirez-Del Val F, et al.: Outcomes of repeat mitral valve replacement in patients with prior mitral surgery: A benchmark for transcatheter approaches. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2018;156(2):619–627.e1. 10.1016/j.jtcvs.2018.03.126.
41. Grayburn PA: Sex Differences in Mitral Regurgitation Before and After Mitral Valve Surgery. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2016;9(4):397–9. 10.1016/j.jcmg.2016.02.013
42. Baumgartner H, Falk V, Bax JJ, et al. : 2017 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. *Eur Heart J.* 2017;38(36):2739–91. 10.1093/eurheartj/ehx391
43. Boudoulas H, Kolibash AJ, Baker P, King BD, Wooley CF. Mitral valve prolapse and the mitral valve prolapse syndrome: a diagnostic classification and pathogenesis of symptoms. *Am Heart J.* 1989 Oct;118[4]:796–818.
44. Durst R, Gilon D. Imaging of Mitral Valve Prolapse: What Can We Learn from Imaging about the Mechanism of the Disease? *J Cardiovasc Dev Dis.* 2015 Jul 10;2[3]:165–75.

45. Tsang W. Recent advances in understanding and managing mitral valve disease. F1000Res. 2019 Sep 24;8:F1000 Faculty Rev-1686. doi: 10.12688/f1000research.16066.1.
46. Beighton, R. Inherited disorders of skeleton, Churchill livigstone. Edinburg. 1988; 403–433.
47. Lima SM, Pitsis AA, Kelpis TG, Shahin MH, Langaee TY, Cavallari LH, et al. Matrix Metalloproteinase Polymorphisms in Patients with Floppy Mitral Valve/Mitral Valve Prolapse (FMV/MVP) and FMV/MVP Syndrome. Cardiology. 2017;138(3):179–85.
48. Иванова ИИ, Гнусаев СФ, Сухоруков ВС, Гончарова ОВ, Камелденева ДБ. Проявления митохондриальной дисфункции у детей с дисплазией соединительной ткани и хроническим гастродуоденитом. Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2019;64 (5): 84-90.
49. Bekkers JE, Creemers L, Dhert WJ, Saris DB. Diagnostic modalities for diseased articular cartilage – from defect to degeneration are view. Cartilage. 2010; 1(3): 157-64. doi: 10.1177/1947603510364539
50. Серов ВВ, Шехтер АВ. Соединительная ткань (функциональная морфология и общая патология. Медицина. 1981; 312.
51. Muona P, Peltonen J. Connective tissue metabolism in diabetic peripheral nerves. Ann Med. 1994 Feb;26(1):39–43.
52. Bailey AJ, Kent MJ. Non-enzymatic glycosylation of fibrous and basement membrane collagens. Prog Clin Biol Res. 1989;304:109–22.
53. Pyeritz RE. Etiology and pathogenesis of the Marfan syndrome: Current understanding. Ann Cardiothorac Surg. 2017;6:595–8.
54. Pavlov SB, Babenko NM, Kumetchko MV, Litvinova OB. Violations of cell-molecular mechanisms of bone remodeling under influence of glucocorticoids. Regulatory Mechanisms in Biosystems. 2018; 9(1): 124-9. doi: 10.15421/021818
55. Kozanoglu E, Coskun Benlidayi I, Eker Akilli R, Tasal A. Is there any link between joint hypermobility and mitral valve prolapse in patients with

- fibromyalgia syndrome? Clin Rheumatol. 2016 Apr;35(4):1041–4.
56. Reuter PR, Fichthorn KR. Prevalence of generalized joint hypermobility, musculoskeletal injuries, and chronic musculoskeletal pain among American university students. PeerJ. 2019;7:e7625.
57. Steinberg N, Tenenbaum S, Zeev A, Pantanowitz M, Waddington G, Dar G, et al. Generalized joint hypermobility, scoliosis, patellofemoral pain, and physical abilities in young dancers. BMC Musculoskelet Disord. 2021 Feb 9;22[1]:161.
58. Шанова ОВ, Лобанова ЕС, Пох ВА, Мокрушина ЮВ, Капустянская АА. Системный подход к соединительнотканной дисплазии в педиатрической практике. Амурский медицинский журнал. 2018; 4 (24): 24-25.
59. Черноруцкий МВ. Учение о конституции в клинике внутренних болезней. Труды 7-го съезда российских терапевтов. 1925;304-312.
60. Reimer LCU, Jacobsen JS, Mechlenburg I. Hypermobility among patients with greater trochanteric pain syndrome. Dan Med J. 2019 Apr;66(4).
61. ŞahİN M, Aydın H, Altun A, DerİN ME, ŞahİN A. The Effects of Tofacitinib-Mediated Janus Kinase/Signal Transducers and Activators of the Transcription Signal Pathway Inhibition on Collagen Biosynthesis in Hepatic and Skin Fibroblast Cell Culture. Arch Rheumatol. 2020 Sep;35(3):343–50.
62. Goncharova AV, Pavlov SB, Kumetchko MV. Interactions of RANKL, osteoprotegerin and adipokinesin regulation of bone remodeling in experimental chronic kidney function disorder. Georgian medical news. 2018; 7-8 (280-281): 168-73.
63. Krane SM. The importance of proline residues in the structure, stability and susceptibility to proteolytic degradation of collagens. Amino Acids. 2008 Nov;35(4):703–10.
64. Antoine C, Michelena HI, Enriquez-Sarano M. Mitral valve prolapse: where is the missing link? J Thorac Dis. 2016 Sep;8(9):2394–6.
65. Barlow JB, Bosman CK, Pocock WA, Marchand P. Late systolic murmurs and non-ejection (mild-late)systolic clicks: an analysis of 90 patients. Br Yeart J.

1968; 30: 203—218

66. Antoine C, Benfari G, Michelena HI, Maalouf JF, Nkomo VT, Thapa P, et al. Clinical Outcome of Degenerative Mitral Regurgitation: Critical Importance of Echocardiographic Quantitative Assessment in Routine Practice. *Circulation*. 2018 Sep 25;138(13):1317–26.
67. Zoghbi WA, Adams D, Bonow RO, et al. : Recommendations for Noninvasive Evaluation of Native Valvular Regurgitation: A Report from the American Society of Echocardiography Developed in Collaboration with the Society for Cardiovascular Magnetic Resonance. *J Am Soc Echocardiogr*. 2017;30(4):303–71. 10.1016/j.echo.2017.01.007
68. Ranan J, Perloff J. Systolic clicks and the late systolic murmur. Intracardiac phonocardiographic evidence of their mitral origin. *Am Heart J*. 1965; 70: 319—325.
69. Marciniak A, Glover K, Sharma R: Cohort profile: prevalence of valvular heart disease in community patients with suspected heart failure in UK. *BMJ Open*. 2017;7(1):e012240. 10.1136/bmjopen-2016-012240
70. Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO, et al. : 2017 AHA/ACC Focused Update of the 2014 AHA/ACC Guideline for the Management of Patients With Valvular Heart Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2017;70(2):252–89. 10.1016/j.jacc.2017.03.011
71. Delling FN, Vasan RS. Epidemiology and pathophysiology of mitral valve prolapse: New insights into disease progression, genetics, and molecular basis. *Circulation*. 2014;129:2158–70.
72. Turker Y, Turker Y, Baltaci D, Basar C, Akkaya M, Ozhan H, et al. The prevalence and clinical characteristics of mitral valve prolapse in a large population-based epidemiologic study: the MELEN study. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2015 Jun;19[12]:2208– 12.
73. Habib G, Lancellotti P, Antunes MJ, Bongiorno MG, Casalta JP, Del Zotti F,

- Dulgheru R, El Khoury G, Erba PA, Iung B, Miro JM, Mulder BJ, Plonska-Gosciniak E, Price S, Roos-Hesselink J, Snygg-Martin U, Thuny F, Tornos Mas P, Vilacosta I, Zamorano JL; ESC Scientific Document Group. 2015 ESC Guidelines for the management of infective endocarditis: The Task Force for the Management of Infective Endocarditis of the European Society of Cardiology (ESC). Endorsed by: European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS), the European Association of Nuclear Medicine (EANM). *Eur Heart J*. 2015;36:3075-128.
74. Acker MA, Parides MK, Perrault LP, et al. : Mitral-valve repair versus replacement for severe ischemic mitral regurgitation. *N Engl J Med*. 2014;370(1):23–32. 10.1056/NEJMoa1312808
 75. Çelik SF. Early Impairment Left Ventricular Mechanics in Children With Mitral Valve Prolapse. *Am J Cardiol*. 2019 Jun 15;123[12]:1992–8.
 76. Delling FN, Rong J, Larson MG, Lehman B, Fuller D, Osypiuk E, et al. Evolution of Mitral Valve Prolapse: Insights From the Framingham Heart Study. *Circulation*. 2016 Apr 26;133[17]:1688–95.
 77. Anyanwu AC, Itagaki S, Chikwe J, et al. : A complexity scoring system for degenerative mitral valve repair. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2016;151(6):1661–70. 10.1016/j.jtcvs.2016.01.033
 78. Коваленко ВМ, Іванів ЮА, Долженко ММ, Деяк СІ, Поташев СВ, Носенко НМ. Кількісна ехокардіографічна оцінка порожнин серця Проект рекомендацій робочої групи з функціональної діагностики Асоціації кардіологів України та Всеукраїнської громадської організації «Асоціація фахівців з ехокардіографії». *Новости медицины и фармации*. 2011;359:34.
 79. Asgar AW, Mack MJ, Stone GW. Secondary mitral regurgitation in heart failure: pathophysiology, prognosis, and therapeutic considerations. *J Am Coll Cardiol*. 2015;65:1231–48.
 80. Jones EC, Devereux RB, Roman MJ, Liu JE, Fishman D, Lee ET, Welty TK, Fabsitz RR, Howard BV. Prevalence and correlates of mitral regurgitation in a

- population-based sample (the Strong Heart study). *Am. J. Cardiol.* 2001;87: 298-304.
81. Delling FN, Gona P, Larson MG, Lehman B, Manning WJ, Levine RA, et al. Mild expression of mitral valve prolapse in the Framingham offspring: expanding the phenotypic spectrum. *J Am Soc Echocardiogr.* 2014 Jan;27(1):17–23.
 82. Iung B, Baron G, Butchart EG, et al. A prospective survey of patients with valvular heart disease in Europe: The Euro Heart Survey on Valvular Heart Disease. *Eur Heart J.* 2003;24(13):1231-1243. doi:10.1016/s0195-668x(03)00201-x
 83. Boersma E, Manini M, Wood DA et al. Cardiovascular Diseases in Europe. Euro Heart Survey and National Registries of Cardiovascular Diseases and Patient Management. European Society of Cardiology, Sophia Antipolis, France. 2002.
 84. Boudoulas KD, Pitsis AA, Mazzaferri EL, Gumina RJ, Triposkiadis F, Boudoulas H. Floppy mitral valve/mitral valve prolapse: A complex entity with multiple genotypes and phenotypes. *Prog Cardiovasc Dis.* 2020 Jun;63(3):308
 85. Fernández-Friera L, Salguero R, Vannini L, Argüelles AF, Arribas F, Solís J. Mechanistic insights of the left ventricle structure and fibrosis in the arrhythmogenic mitral valve prolapse. *Glob Cardiol Sci Pract.* 2018 Mar 14;2018(1):4.
 86. Criley J .M ., Lewis K .B ., Humphries J .O ., Ross R .S . Prolapse of the mitral valve: clinical and cine-angiographic findings . *Br Yeart J* 1966; 28: 488—496 .
 87. Choi A, McPherson DD, Kim H. Biomechanical evaluation of the pathophysiologic developmental mechanisms of mitral valve prolapse: Effect of valvular morphologic alteration. *Med Biol Eng Comput.* 2016;54:799–809.
 88. Grigioni F, Clavel MA, Vanoverschelde JL, et al. : The MIDA Mortality Risk Score: development and external validation of a prognostic model for early and late death in degenerative mitral regurgitation. *Eur Heart J.* 2018;39(15):1281–

91. 10.1093/eurheartj/ehx465
89. Dallaire F, Slorach C, Hui W, Sarkola T, Friedberg MK, Bradley TJ, et al. Reference values for pulse wave Doppler and tissue Doppler imaging in pediatric echocardiography. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2015;8(2):e002167.
90. Clavel MA, Mantovani F, Malouf J, Michelena HI, Vatury O, et al. Dynamic phenotypes of degenerative myxomatous mitral valve disease: quantitative 3-dimensional echocardiographic study. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2015;8.
91. Antoine C, Mantovani F, Benfari G, et al. : Pathophysiology of Degenerative Mitral Regurgitation: New 3-Dimensional Imaging Insights. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2018;11(1):e005971. 10.1161/CIRCIMAGING.116.005971
92. Thacoor A. Mitral valve prolapse and Marfan syndrome. *Congenit Heart Dis*. 2017;12:430–4.
93. Boudoulas KD, Pitsis AA, Theofilogiannakos EK, Madias F, Koenig S, Kelpis TG, et al. Floppy Mitral Valve/Mitral Valve Prolapse (FMV/MVP): An unrevealed genotype - Phenotype relationship. *Hellenic J Cardiol*. 2020 Oct;61(5):354–6.
94. Delling FN, Li X, Li S, Yang Q, Xanthakis V, Martinsson A, et al. Heritability of Mitral Regurgitation: Observations From the Framingham Heart Study and Swedish Population. *Circ Cardiovasc Genet*. 2017 Oct;10(5).
95. El-Tallawi KC, Messika-Zeitoun D, Zoghbi WA. Assessment of the severity of native mitral valve regurgitation. *Prog Cardiovasc Dis*. 2017;60:322–33.
96. Fukuda S, Song J-K, Mahara K, Kuwaki H, Jang JY, Takeuchi M, et al. Basal Left Ventricular Dilatation and Reduced Contraction in Patients With Mitral Valve Prolapse Can Be Secondary to Annular Dilatation: Preoperative and Postoperative SpeckleTracking Echocardiographic Study on Left Ventricle and Mitral Valve Annulus Interaction. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2016 Oct;9(10).
97. WHO: The Top-10 Causes of Death.
98. Bugger H., Abel E.D. Molecular mechanisms of diabetic cardiomyopathy. *Diabetologia*. 2014;57:660–671. doi: 10.1007/s00125-014-3171-6.

99. Brunvand L., Fugelseth D., Stensaeth K.H., Dahl-Jørgensen K., Margeirsdottir H.D. Early reduced myocardial diastolic function in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus a population-based study. *BMC Cardiovasc. Disord.* 2016;16:103. doi: 10.1186/s12872-016-0288-1.
100. Eltayeb AA, Ahmad FA, Sayed DM, Osama AM. Subclinical vascular endothelial dysfunctions and myocardial changes with type 1 diabetes mellitus in children and adolescents. *Pediatric Cardiol.* 2014;35(6):965–74.
101. Šuran D, Kanič V, Naji F, Krajnc I, Čokolič M, Zemljič E, et al. Predictors of early cardiac changes in patients with type 1 diabetes mellitus: An echocardiography-based study. *Bosn J Basic Med Sci.* 2019 Jun 18;19(4):384–91.
102. Abdel-Salam Z, Khalifa M, Ayoub A, Hamdy A, Nammass W. Early changes in longitudinal deformation indices in young asymptomatic patients with type 1 diabetes mellitus: assessment by speckle-tracking echocardiography. *Minerva Cardioangiol.* 2016 Apr;64(2):138–44.
103. Harjutsalo V, Maric-Bilkan C, Forsblom C, Groop PH. Age at menarche and the risk of diabetic microvascular complications in patients with type 1 diabetes. *Diabetologia.* 2015;59(3):472–80.
104. Сидоренко НК. Фактор роста фибробластов у больных сахарным диабетом 1 типа. *Бюллетень ВСНЦ СО РАМН.* 2007;1 (53): 29—34.
105. Gross J. Collagen biology: structure, degradation, and disease. *Harvey Lect.* 1974;68:351–432.
106. Grant ME, Prockop DJ. The biosynthesis of collagen. 1. *N Engl J Med.* 1972 Jan 27;286(4):194–9.
107. Grant ME, Prockop DJ. The biosynthesis of collagen. 2. *N Engl J Med.* 1972 Feb 3;286(5):242–9.
108. Grant ME, Prockop DJ. The biosynthesis of collagen. 3. *N Engl J Med.* 1972 Feb 10;286(6):291– 300.
109. Фурцева ЛН. Биохимия костной и хрящевой ткани. Актуальные проблемы теоретической и клинической остеоартрологии. Типография

110. Wu G, Bazer FW, Burghardt RC, Johnson GA, Kim SW, Knabe DA, et al. Proline and hydroxyproline metabolism: implications for animal and human nutrition. *Amino Acids*. 2011 Apr;40(4):1053–63.
111. Rappu P, Salo AM, Myllyharju J, Heino J. Role of prolyl hydroxylation in the molecular interactions of collagens. *Essays Biochem*. 2019 Sep 13;63(3):325–35.
112. Sipilä KH, Drushinin K, Rappu P, Jokinen J, Salminen TA, Salo AM, et al. Proline hydroxylation in collagen supports integrin binding by two distinct mechanisms. *J Biol Chem*. 2018 May 18;293(20):7645–58.
113. Frey J, Farjanel J, Crouzet B. [Study in vitro of the biosynthesis and incorporation of hydroxyproline into soluble and insoluble collagen in liver, aorta, and cutaneous tissue]. *Bull Soc Chim Biol (Paris)*. 1969 Jul 25;51(3):471–9.
114. Fujimoto D. [Biosynthesis of hydroxyproline of collagen]. *Tanpakushitsu Kakusan Koso*. 1966 Oct;11(2):1151–9.
115. Langrock T, Hoffmann R. Analysis of Hydroxyproline in Collagen Hydrolysates. *Methods Mol Biol*. 2019;2030:47–56.
116. Li P, Wu G. Roles of dietary glycine, proline, and hydroxyproline in collagen synthesis and animal growth. *Amino Acids*. 2018 Jan;50(1):29–38.
117. Surazynski A, Milyk W, Palka J, Phang JM. Prolidase-dependent regulation of collagen biosynthesis. *Amino Acids*. 2008 Nov;35(4):731–8.
118. Fernández-Madrid F. Collagen biosynthesis. A review. *Clin Orthop Relat Res*. 1970 Feb;68:163–81.
119. Gjaltema RAF, Bank RA. Molecular insights into prolyl and lysyl hydroxylation of fibrillar collagens in health and disease. *Crit Rev Biochem Mol Biol*. 2017 Feb;52[1]:74–95.
120. Taga Y, Kusubata M, Mizuno K. Quantitative Analysis of the Positional Distribution of Hydroxyproline in Collagenous Gly-Xaa-Yaa Sequences by LCMS with Partial Acid Hydrolysis and Precolumn Derivatization. *Anal Chem*.

2020 Jun 16;92[12]:8427–34.

121. Udenfriend S. Formation of hydroxyproline in collagen. *Science*. 1966 Jun 3;152[3727]:1335–40.
122. Srivastava AK, Khare P, Nagar HK, Raghuwanshi N, Srivastava R. Hydroxyproline: A Potential Biochemical Marker and Its Role in the Pathogenesis of Different Diseases. *Curr Protein Pept Sci*. 2016;17[6]:596–602.
123. Juva K. Hydroxylation of proline in the biosynthesis of collagen. An experimental study with chick embryo and granulation tissue of rat. *Acta Physiol Scand Suppl*. 1968;308:1–73.
124. Hennet T. Collagen glycosylation. *Curr Opin Struct Biol*. 2019 Jun;56:131–8.
125. Heyns K, Konigsdorf W. [Physiology of polypeptids containing proline and oxyproline in desamination and destruction. Nitrosoproline and nitrosooxyproline]. *Hoppe Seylers Z Physiol Chem*. 1952;290(3– 6):171–6.
126. Karna E, Szoka L, Huynh TYL, Palka JA. Proline-dependent regulation of collagen metabolism. *Cell Mol Life Sci*. 2020 May;77(10):1911–8.
127. Keeley E.C., Mehrad B., Strieter RM. Fibrocytes: bringing new insights into mechanisms of inflammation and fibrosis .*Int. J. Biochem. Cell. Biol*. 2010; 42 (4):535—542.
128. Le Tourneau T, Mérot J, Rimbert A, Le Scouarnec S, Probst V, Le Marec H, et al. Genetics of syndromic and non-syndromic mitral valve prolapse. *Heart*. 2018 Jun;104(12):978–84.
129. Levine RA, Hagège AA, Judge DP, Padala M, Dal-Bianco JP, Aikawa E, et al. Mitral valve disease – Morphology and mechanisms. *Nat Rev Cardiol*. 2015;12:689–710.
130. Osovska NY, Datsyuk OI, Shaprynskyi YV, Shamrai VA, Hruhorenko AM, Chechuha SB, et al. Specific characteristics of intracardiac hemodynamics and vegetative regulation in healthy young individuals with normal heart geometry and concentric remodeling of left ventricle. *Wiad Lek*. 2017;70[6 pt 1]:1051–6.
131. Parwani P, Avierinos J-F, Levine RA, Delling FN. Mitral Valve Prolapse:

- Multimodality Imaging and Genetic Insights. *Prog Cardiovasc Dis*. 2017 Dec;60[3]:361–9.
132. Pradella S, Grazzini G, Miele V. Mitral valve prolapse imaging: the role of tissue characterization. *Quant Imaging Med Surg*. 2020 Dec;10[12]:2396–400.
 133. Clavel MA, Mantovani F, Malouf J, et al. : Dynamic phenotypes of degenerative myxomatous mitral valve disease: quantitative 3-dimensional echocardiographic study. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2015;8(5): pii: e002989. 10.1161/CIRCIMAGING.114.002989
 134. Bayer-Topilsky T, Suri RM, Topilsky Y, Marmor YN, Trenerry MR, Antiel RM, Mahoney DW, Schaff HV, Enriquez-Sarano M. Mitral Valve Prolapse, Psychoemotional Status, and Quality of Life: Prospective Investigation in the Current Era. *Am. J. Med*. 2016;129(10):1100-9.
 135. Narayanan K, Uy-Evanado A, Teodorescu C, Reinier K, Nichols GA, Gunson K, et al. Mitral valve prolapse and sudden cardiac arrest in the community. *Heart Rhythm*. 2016 Feb;13(2):498–503.
 136. Han H-C, Parsons SA, Teh AW, Sanders P, Neil C, Leong T, et al. Characteristic Histopathological Findings and Cardiac Arrest Rhythm in Isolated Mitral Valve Prolapse and Sudden Cardiac Death. *J Am Heart Assoc*. 2020 Apr 7;9(7):e015587.
 137. Yedidya I, van Wijngaarden AL, Ajmone Marsan N. Malignant Arrhythmic Mitral Valve Prolapse: A Continuum of Clinical Challenges from Diagnosis to Risk Stratification and Patient Management. *J Cardiovasc Dev Dis*. 2020 Dec 29;8(1).
 138. Han H-C, Ha FJ, Teh AW, Calafiore P, Jones EF, Johns J, et al. Mitral Valve Prolapse and Sudden Cardiac Death: A Systematic Review. *J Am Heart Assoc*. 2018 Dec 4;(23):e010584.
 139. Spartalis M, Tzatzaki E, Spartalis E, Athanasiou A, Moris D, Damaskos C, et al. Mitral valve prolapse: an underestimated cause of sudden cardiac death-a current review of the literature. *J Thorac Dis*. 2017 Dec;9(12):5390–8.
 140. Feldman T, Fernandes E, Levisay JP: Transcatheter mitral valve

- repair/replacement for primary mitral regurgitation. *Ann Cardiothorac Surg*. 2018;7(6):755–63. 10.21037/acs.2018.07.04
141. Gammie JS, Chikwe J, Badhwar V, et al.: Isolated Mitral Valve Surgery: The Society of Thoracic Surgeons Adult Cardiac Surgery Database Analysis. *Ann Thorac Surg*. 2018;106(3):716–27. 10.1016/j.athoracsur.2018.03.086
 142. Mehaffey HJ, Hawkins RB, Schubert S, et al.: Contemporary outcomes in reoperative mitral valve surgery. *Heart*. 2018;104(8):652–6. 10.1136/heartjnl-2017-312047
 143. Donal E, Galli E, Letourneau T. Need for expertise in mitral valve regurgitation. *Open Heart*. 2019;6[1]:e001039.
 144. Dziadzko V, Clavel MA, Dziadzko M, et al. : Outcome and undertreatment of mitral regurgitation: a community cohort study. *Lancet*. 2018;391(10124):960–9. 10.1016/S0140-6736(18)30473-2.
 145. Anderson JL, Heidenreich PA, Barnett PG, et al. ACC/ AHA statement on cost/value methodology in clinical practice guidelines and performance measures: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Performance Measures and Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63:2304–22.
 146. Grayburn PA, Sannino A, Packer M: Proportionate and Disproportionate Functional Mitral Regurgitation: A New Conceptual Framework That Reconciles the Results of the MITRA-FR and COAPT Trials. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2019;12(2):353–62. 10.1016/j.jcmg.2018.11.006
 147. Hagège AA, Carpentier A, Levine RA: Dynamic changes of the mitral valve annulus: new look at mitral valve diseases. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2015;8(5): pii: e003539. 10.1161/CIRCIMAGING.115.003539
 148. Niu Z, Chan V, Mesana T, Ruel M. The evolution of mitral valve prolapse: insights from the Framingham Heart Study. *J Thorac Dis*. 2016 Aug;8(8):827-828.
 149. Veronesi F, Corsi C, Sugeng L, et al. : A study of functional anatomy of

- aortic-mitral valve coupling using 3D matrix transesophageal echocardiography. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2009;2(1):24–31. 10.1161/CIRCIMAGING.108.785907
150. Savage DD, Garrison RJ, Devereux RB, Castelli WP, Anderson SJ, Levy D, et al. Mitral valve prolapse in the general population. 1. Epidemiologic features: the Framingham Study. *Am Heart J*. 1983 Sep;106(3):571–6.
 151. Freed LA, Benjamin EJ, Levy D, Larson MG, Evans JC, Fuller DL, et al. Mitral valve prolapse in the general population: the benign nature of echocardiographic features in the Framingham Heart Study. *J Am Coll Cardiol*. 2002 Oct 2;40(7):1298–304.
 152. Goel SS, Bajaj N, Aggarwal B, et al. : Prevalence and outcomes of unoperated patients with severe symptomatic mitral regurgitation and heart failure: comprehensive analysis to determine the potential role of MitraClip for this unmet need. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63(2):185–6. 10.1016/j.jacc.2013.08.723
 153. Tonchev I, Luria D, Orenstein D, Lotan C, Biton Y. For Whom the Bell Tolls : Refining Risk Assessment for Sudden Cardiac Death. *Curr Cardiol Rep*. 2019 Aug 2;21(9):106.
 154. Muthukumar L, Jahangir A, Jan MF, Perez Moreno AC, Khandheria BK, Tajik AJ. Association Between Malignant Mitral Valve Prolapse and Sudden Cardiac Death: A Review. *JAMA Cardiol*. 2020 Sep 1;5(9):1053–61.
 155. Nasser R, Van Assche L, Vorlat A, et al. Evolution of functional mitral regurgitation and prognosis in medically managed heart failure patients with reduced ejection fraction. *J Am Coll Cardiol HF* 2017;5:652–9.
 156. Kwedar K, McNeely C, Zajarias A, et al. : Outcomes of Early Mitral Valve Reoperation in the Medicare Population. *Ann Thorac Surg*. 2017;104(5):1516–21. 10.1016/j.athoracsur.2017.05.001
 157. Michler RE, Smith PK, Parides MK, et al. : Two-Year Outcomes of Surgical Treatment of Moderate Ischemic Mitral Regurgitation. *N Engl J Med*. 2016;374(20):1932–41. 10.1056/NEJMoa1602003

158. Quintana E, Suri RM, Thalji NM, et al. Left ventricular dysfunction after mitral valve repair—the fallacy of “normal” preoperative myocardial function. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2014;148:2752–60.
159. d'Arcy JL, Coffey S, Loudon MA, et al. : Large-scale community echocardiographic screening reveals a major burden of undiagnosed valvular heart disease in older people: the OxVALVE Population Cohort Study. *Eur Heart J*. 2016;37(47):3515–22. 10.1093/eurheartj/ehw229
160. Kuwata S, Taramasso M, Guidotti A, et al. : Ongoing and future directions in percutaneous treatment of mitral regurgitation. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2017;15(6):441–6. 10.1080/14779072.2017.1327349
161. Obadia JF, Messika-Zeitoun D, Leurent G, et al. : Percutaneous Repair or Medical Treatment for Secondary Mitral Regurgitation. *N Engl J Med*. 2018;379(24):2297–306. 10.1056/NEJMoa1805374
162. Saji M, Rossi AM, Ailawadi G, Dent J, Ragosta M, Lim DS. Adjunctive intracardiac echocardiography imaging from the left ventricle to guide percutaneous mitral valve repair with the MitraClip in patients with failed prior surgical rings. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2016 Feb 1;87(2):E75-82.
163. Praz F, Spargias K, Chrissoheris M, et al. : Compassionate use of the PASCAL transcatheter mitral valve repair system for patients with severe mitral regurgitation: a multicentre, prospective, observational, first-in-man study. *Lancet*. 2017;390(10096):773–80. 10.1016/S0140-6736(17)31600-8.
164. Bhatt HV, Montgomery ML, Mitnacht AJC, et al. Serratus Anterior Plane Block for Transapical Off-Pump Mitral Valve Repair With NeoChord Implantation. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2019;33(7):2105-2107. doi:10.1053/j.jvca.2019.01.051
165. Ruiz CE, Hahn RT, Berrebi A, et al. : Clinical Trial Principles and Endpoint Definitions for Paravalvular Leaks in Surgical Prosthesis: An Expert Statement. *J Am Coll Cardiol*. 2017;69(16):2067–87. 10.1016/j.jacc.2017.02.038
166. O'Gara PT, Grayburn PA, Badhwar V, et al. : 2017 ACC Expert Consensus

- Decision Pathway on the Management of Mitral Regurgitation: A Report of the American College of Cardiology Task Force on Expert Consensus Decision Pathways. *J Am Coll Cardiol*. 2017;70(19):2421–49. 10.1016/j.jacc.2017.09.019
167. Onorati F, Mariscalco G, Reichart D, et al. : Hospital Outcome and Risk Indices of Mortality after redo-mitral valve surgery in Potential Candidates for Transcatheter Procedures: Results From a European Registry. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2018;32(2):646–53. 10.1053/j.jvca.2017.09.039
 168. Onorati F, Perrotti A, Reichart D, et al. : Surgical factors and complications affecting hospital outcome in redo mitral surgery: insights from a multicentre experience. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2016;49(5):e127–33. 10.1093/ejcts/ezw048
 169. Kamioka N, Babaliaros V, Morse MA, et al. : Comparison of Clinical and Echocardiographic Outcomes After Surgical Redo Mitral Valve Replacement and Transcatheter Mitral Valve-in-Valve Therapy. *JACC Cardiovasc Interv*. 2018;11(12):1131–8. 10.1016/j.jcin.2018.03.011
 170. Hodzic E. Assesment of rhythm disorders in classical and nonclassical mitral valve prolapse. *Med Arch*. 2018;72:9–12.
 171. Sattur S, Bates S, Movahed MR. Prevalence of mitral valve prolapse and associated valvular regurgitations in healthy teenagers undergoing screening echocardiography. *Exp Clin Cardiol*. 2010;15:e13-e15.
 172. de Groot-de Laat LE, Ren B, McGhie J, Oei FBS, Strachinaru M, Kirschbaum SWM, et al. The role of experience in echocardiographic identification of location and extent of mitral valve prolapse with 2D and 3D echocardiography. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2016 Aug;32(8):1171–7.
 173. Kagiya N, Shrestha S. Echocardiographic assessment of mitral regurgitation. *J Med Ultrason* (2001). 2020 Jan;47(1):59–70.
 174. Kim K-J, Kim H-K, Park J-B, Hwang H-Y, Yoon YE, Kim Y-J, et al. Transthoracic Echocardiographic Findings of Mitral Regurgitation Caused by Commissural Prolapse. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2018 Jun;11(6):925–6.

175. Kopeć G, Sobieć B, Podolec M, Waligóra M, Brózda M, Zarzecka J, et al. The prevalence of abnormal echocardiographic findings in a sample of urban adult population. *Kardiol Pol.* 2014;72(1):42–9.
176. Lang RM, Mor-Avi V. Clinical utility of contrast-enhanced echocardiography. *Clin Cardiol.* 2006;29(9 Suppl 1):I15-I25. doi:10.1002/clc.4960291304
177. Бакалова ЮВ, Серебрякова ОВ, Серкин ДМ, Просяник ВИ, Хачерян МК. Ремоделирование миокарда у больных сахарным диабетом 1 типа. *Сибирский медицинский журнал.* 2015; 134 (3): 51-54.
178. Ghulam Ali S, Fusini L, Tamborini G, Muratori M, Gripari P, Mapelli M, et al. Detailed Transthoracic and Transesophageal Echocardiographic Analysis of Mitral Leaflets in Patients Undergoing Mitral Valve Repair. *Am J Cardiol.* 2016 Jul 1;118(1):113–20.
179. Putnam AJ, Kebed K, Mor-Avi V, Rashedi N, Sun D, Patel B, et al. Prevalence of mitral annular disjunction in patients with mitral valve prolapse and severe regurgitation. *Int J Cardiovasc Imaging.* 2020 Jul;36(7):1363–70.
180. Regitz-Zagrosek V, Oertelt-Prigione S, Prescott E, et al. : Gender in cardiovascular diseases: impact on clinical manifestations, management, and outcomes. *Eur Heart J.* 2016;37(1):24–34. 10.1093/eurheartj/ehv598
181. Li X. The FGF metabolic axis. *Front Med.* 2019;13(5):511-530. doi:10.1007/s11684-019-0711-y
182. Ayerst BI, Smith RAA, Nurcombe V, Day AJ, Merry CLR, Cool SM. Growth Differentiation Factor 5-Mediated Enhancement of Chondrocyte Phenotype Is Inhibited by Heparin: Implications for the Use of Heparin in the Clinic and in Tissue Engineering Applications. *Tissue Eng Part A.* 2017 Apr;23(7–8):275–92.
183. Оганов РГ, Драпкина ОМ. Полиморбидность: закономерности формирования и принципы сочетания нескольких заболеваний у одного пациента. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* 2016;15(4):4-9. <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2016-4-4-9>

184. Cassell A, Edwards D, Harshfield A, et al. The epidemiology of multimorbidity in primary care: a retrospective cohort study. *Br J Gen Pract.* 2018;68(669):e245-e251. doi:10.3399/bjgp18X695465
185. Jin YM, Zhao SZ, Zhang ZL, Chen Y, Cheng X, Chuai M, et al. High Glucose Level Induces Cardiovascular Dysplasia During Early Embryo Development. *Exp Clin Endocrinol Diabetes.* 2019 Oct;127(9):590–7.
186. Kannel WB, McGee DL. Diabetes and cardiovascular disease. The Framingham study. *JAMA.* 1979; 241: 2035–2038. doi:10.1001/jama.1979.03290450033020.
187. Litwin SE. Diabetes and the heart: Is there objective evidence of a human diabetic cardiomyopathy? *Diabetes.* 2013;62:3329–3330. doi: 10.2337/db13-0683.
188. Argyropoulos AJ, Robichaud P, Balimunkwe RM, Fisher GJ, Hammerberg C, Yan Y, et al. Alterations of Dermal Connective Tissue Collagen in Diabetes: Molecular Basis of Aged-Appearing Skin. *PLoS One.* 2016;11(4):e0153806.
189. Jensen MT, Sogaard P, Andersen HU, Gustafsson I, Bech J, Hansen TF, et al. Early myocardial impairment in type 1 diabetes patients without known heart disease assessed with tissue Doppler echocardiography: The Thousand & 1 study. *Diab Vasc Dis Res.* 2016 Jul;13(4):260–7.
190. Norris JM, Johnson RK, Stene LC. Type 1 diabetes-early life origins and changing epidemiology. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2020 Mar;8(3):226–38.
191. Muona P, Kalliomäki M, Peltonen J. [Diabetes-induced connective tissue changes]. *Duodecim.* 1993;109(8):667–71.
192. Skrha J. [Pathogenesis of the connective tissue in diabetes]. *Vnitr Lek.* 2006 May;52(5):446–50.
193. Чернышова ТЕ, Курникова ИА, Маслова ИС. Дисплазия соединительной ткани: прогностическое значение в диабетологии. *Кубанский научный медицинский вестник.* 2009;6:76–79.
194. Ernande L, Beaudoin J, Piro V, Meziani S, Scherrer-Crosbie M. Adverse

- impact of diabetes mellitus on left ventricular remodelling in patients with chronic primary mitral regurgitation. *Arch Cardiovasc Dis*. 2018 Sep;111[8–9]:487–96.
195. Myers SF, Ross MD. Morphological evidence of vestibular pathology in long-term experimental diabetes mellitus. II. Connective tissue and neuroepithelial pathology. *Acta Otolaryngol*. 1987 Aug;104[1–2]:40–9.
 196. Hoogwerf BJ. Type of diabetes mellitus: Does it matter to the clinician? *Cleve Clin J Med*. 2020 Feb;87[2]:100–8.
 197. Sveen KA, Nerdrum T, Hanssen KF, Brekke M, Torjesen PA, Strauch CM, et al. Impaired left ventricular function and myocardial blood flow reserve in patients with long-term type 1 diabetes and no significant coronary artery disease: Associations with protein glycation. *Diab Vasc Dis Res*. 2014;11:84–91. doi: 10.1177/1479164113518805.
 198. Fontes-Carvalho R., Ladeiras-Lopes R., Bettencourt P., Leite-Moreira A., Azevedo A. Diastolic dysfunction in the diabetic continuum: Association with insulin resistance, metabolic syndrome and type 2 diabetes. *Cardiovasc Diabetol*. 2015;14:4. doi: 10.1186/s12933-014-0168-x.
 199. Gargeya R, Leng T. Automated Identification of Diabetic Retinopathy Using Deep Learning. *Ophthalmology*. 2017 Jul;12(7):962–9.
 200. Lekkala S, Taylor EA, Hunt HB, Donnelly E. Effects of Diabetes on Bone Material Properties. *Curr Osteoporos Rep*. 2019 Dec;17(6):455–64.
 201. Monnier VM, Sun W, Gao X, Sell DR, Cleary PA, Lachin JM, et al. Skin collagen advanced glycation end products (AGEs) and the long-term progression of sub-clinical cardiovascular disease in type 1 diabetes. *Cardiovasc Diabetol*. 2015;14:118.
 202. Caglar Acar O, Epcacan S, Uner A, Ece I, Dogan M. Evaluation of left and right ventricular functions using conventional and tissue Doppler echocardiography in children with type 1 diabetes mellitus. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2016 Aug 1;29(8):885–91.
 203. Eguchi K, Boden-Albala B, Jin Z, Rundek T, Sacco RL, Homma S, et al.

- Association between diabetes mellitus and left ventricular hypertrophy in a multiethnic population. *Am J Cardiol.* 2008 Jun 15; 101(12): 1787-91. doi: 10.1016/j.amjcard.2008.02.082
204. El Razaky O, El Amrousy D, Elrifaeey S, Elgendy M, Ibrahim W. Three-dimensional speckle tracking echocardiography: Is it the magic wand in the diagnosis of subclinical myocardial dysfunction in children with type 1 diabetes mellitus? *Echocardiography.* 2018 Oct;35(10):1657–63.
 205. Labombarda F, Leport M, Morello R, Ribault V, Kauffman D, Brouard J, et al. Longitudinal left ventricular strain impairment in type 1 diabetes children and adolescents: a 2D speckle strain imaging study. *Diabet Metab.* 2014;40(4):292–8
 206. Ozdemir O, Koksoy AY, Bulus AD, Andiran N, Yagli E. The effects of type 1 diabetes mellitus on cardiac functions in children: evaluation by conventional and tissue Doppler echocardiography. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2016 Dec 1;29(12):1389–95.
 207. Jensen MT, Sogaard P, Andersen HU, Bech J, Hansen TF, Biering Soerensen T, et al. Prevalence of systolic and diastolic dysfunction in patients with type 1 diabetes without known heart disease: the Thousand & 1 Study. *Diabetologia.* 2014;57:672–80. doi: 10.1007/s00125-014-3164-5.
 208. Hölscher ME, Bode C, Bugger H. Diabetic Cardiomyopathy: Does the Type of Diabetes Matter?. *Int J Mol Sci.* 2016;17(12):2136. Published 2016 Dec 18. doi:10.3390/ijms17122136
 209. Nouhravesh N, Andersen HU, Jensen JS, Rossing P, Jensen MT. Retinopathy is associated with impaired myocardial function assessed by advanced echocardiography in type 1 diabetes patients - The Thousand & 1 Study. *Diabetes Res Clin Pract.* 2016 Jun;116:263–9.
 210. Seferović P.M., Paulus W.J. Clinical diabetic cardiomyopathy: A two-faced disease with restrictive and dilated phenotypes. *Eur. Heart J.* 2015;36:1718–1727. doi: 10.1093/eurheartj/ehv134.
 211. Rosengren A., Vestberg D., Svensson A.-M., Kosiborod M., Clements M.,

- Rawshani A., Pivodic A., Gudbjörnsdóttir S., Lind M. Long-term excess risk of heart failure in people with type 1 diabetes: A prospective case-control study. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2015;3:876–885. doi: 10.1016/S2213-8587(15)00292-2.
212. Jensen MT, Sogaard P, Gustafsson I, Bech J, Hansen TF, Almdal T, et al. Echocardiography improves prediction of major adverse cardiovascular events in a population with type 1 diabetes and without known heart disease: the Thousand & 1 Study. *Diabetologia.* 2019 Dec;62(12):2354–64.
213. Zlobine I., Gopal K., Ussher J.R. Lipotoxicity in obesity and diabetes-related cardiac dysfunction. *Biochim. Biophys. Acta.* 2016;1861:1555–1568. doi: 10.1016/j.bbaliip.2016.02.011.
214. Zoppini G, Bergamini C, Trombetta M, Sabbagh L, Dauriz M, Mantovani A, et al. Increased aortic stiffness index in patients with type 1 diabetes without cardiovascular disease compared to controls. *J Endocrinol Invest.* 2019 Sep;42(9):1109–15.
215. Цукровий діабет 1 типу у молодих людей та дорослих [Internet]. [cited 2020 Oct 14]. Available from: <https://www.dec.gov.ua//mtd/czukrovyj-diabet1-typu-u-molodyh-lyudej-ta-doroslyh/>
216. Ніколенко О., Павлов С., Павлова Г., Корж О. Стан обміну сполучної тканини при пролапсі мітрального клапану у поєднанні з цукровим діабетом 1 типу. *Український журнал медицини, біології та спорту.* 2020; 5,4(26): 189–195.
217. Чернышова ТЕ, Курникова ИА, Маслова ИС. Дисплазия соединительной ткани: прогностическое значение в диабетологии. *Кубанский научный медицинский вестник.* 2009 ; 6 : 76—79.
218. Woitge HW, Seibel MJ. Markers of Bone and Cartilage Turnover. *Exp Clin Endocrinol Diabetes.* 2017 Jul;125(7):454–69.
219. Zamfirov K, Philippe J. [Musculoskeletal complications in diabetes mellitus]. *Rev Med Suisse.* 2017 Apr 26;13(560):917–21.
220. Ніколенко О., Смірнов І. Стан обміну колагену та показники

- внутрішньосерцевої гемодинаміки при пролапсі мітрального клапану у поєднанні з цукровим діабетом 1 типу. Journal of V. N. Karazin` KhNU. 2021; 1 (105): 84–91.
221. Nikolenko O., Korzh O. The study of fibroblast growth factor-2, sulfated glycosaminoglycans and oxyproline with mitral valve prolapse in combination with type1diabetes mellitus. «EUREKA:Health Sciences». 2021; 2: 9 –15.
 222. Ніколенко О., Смірнов І. Основний фактор росту фібробластів та внутрішньосерцева гемодинаміка при пролапсі мітрального клапана у поєднанні з цукровим діабетом 1 типу. Український терапевтичний журнал. 2020; 4: 25-30.
 223. Ніколенко О. Клінічна епідеміологія дисплазії сполучної тканини в студентській популяції. Пролапс мітрального клапану та фенотипічні ознаки ДСТ. Східноєвропейський журнал внутрішньої та сімейної медицини. 2020; 2:160-163.
 224. American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines; Society of Cardiovascular Anesthesiologists; Society for Cardiovascular Angiography and Interventions; ACC/AHA 2006 guidelines for the management of patients with valvular heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (writing committee to revise the 1998 Guidelines for the Management of Patients With Valvular Heart Disease): developed in collaboration with the Society of Cardiovascular Anesthesiologists: endorsed by the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions and the Society of Thoracic Surgeons. Circulation.2006;114(5):e84-e231. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.106.176857
 225. Côté P, Kreitz BG, Cassidy JD, Dzus AK, Martel J. A study of the diagnostic accuracy and reliability of the Scoliometer and Adam's forward bend test. Spine (Phila Pa 1976). 1998;23(7):796-803. doi:10.1097/00007632-199804010-00011
 226. WHO: Global Database on Body Mass Index.

227. Наказ МОЗ України N 1021 від 29 грудня 2014 року «Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при цукровому діабеті 1 типу у молодих людей та дорослих».
- https://ips.ligazakon.net/document/view/moz24121?an=7&ed=2014_12_29
(дата звернення: 30.04.2020).
228. Малев ЭГ, Реева СВ, Тимофеев ЕВ, Земцовский ЭВ. Современные подходы к диагностике и оценке распространенности пролапса митрального клапана у лиц молодого возраста. Российский кардиологический журнал. 2010;(1):35-41.
229. Шараев ПН, Сахабутдинова ЕП, Лекомцева ОИ, Кошикова СВ. Определение свободного и пептидно-связанного гидроксипролина в сыворотке крови. Клиническая лабораторная диагностика. 2009;1:7–9.
230. А. с. 960626 СССР, МКИЗ G 01 № 33/48. Способ определения гликозаминогликансульфатов в сыворотке крови. М.Р. Штерн, О.П. Тимошенко, Ф.С. Леонтьева (СССР). 2998857/28-13; заявл. 23.10.80; опубл. 23.09.82, Бюл. № 35.
231. Langrock T, Hoffmann R. Analysis of hydroxyproline in collagen hydrolysates. Methods Mol Biol. 2012;828:271–80.
232. Askerova TA, Iusifova NA, Gasanova GT, Kerimova AR. [Diagnostic value of the determination of free oxyproline in hereditary and acquired collagenoses]. Klin Lab Diagn. 2009 Sep;(9):15–7.
233. Akita M, Nishikawa Y, Shigenobu Y, Ambe D, Morita T, Morioka K, et al. Correlation of proline, hydroxyproline and serine content, denaturation temperature and circular dichroism analysis of type I collagen with the physiological temperature of marine teleosts. Food Chem. 2020 Nov 1;329:126775.
234. Mikashinovich ZI, Urazovskaia EV, Kovalenko TD. [Peptide-bound oxyproline and the activity of alkaline phosphatase in the serum of women with onychodystrophy]. Klin Lab Diagn. 2009 Jul;7:12–4.

235. Ніколенко О., Павлов С., Корж О. Рівні основного фактору росту фібробластів і сульфатованих глікозаміногліканів в обміні сполучної тканини при пролапсі мітрального клапана та цукровим діабетом 1 типу. Східноєвропейський журнал внутрішньої та сімейної медицини. 2021; 1 (15): 83–87.

ДОДАТОК А
СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

Наукові праці у фахових виданнях України:

1. **Ніколенко О.**, Павлов С., Павлова Г., Корж О. Стан обміну сполучної тканини при пролапсі мітрального клапану у поєднанні з цукровим діабетом 1 типу. Український журнал медицини, біології та спорту. 2020; 5,4(26): 189–195. *(Здобувачем проведено аналіз та узагальнення літератури, підготовка статті до друку).*
2. **Ніколенко О.** Клінічна епідеміологія дисплазії сполучної тканини в студентській популяції. Пролапс мітрального клапану та фенотипічні ознаки ДСТ. Східноєвропейський журнал внутрішньої та сімейної медицини. 2020; 2:160-163.
3. **Ніколенко О.**, Смірнов І. Основний фактор росту фіброblastів та внутрішньосерцева гемодинаміка при пролапсі мітрального клапана у поєднанні з цукровим діабетом 1 типу. Український терапевтичний журнал. 2020; 4: 25-30. *(Здобувачем проведено збір та обробка матеріалу, концепція і дизайн дослідження, написання тексту, редагування).*
4. **Ніколенко О.**, Павлов С., Корж О. Рівні основного фактору росту фіброblastів і сульфатованих глікозаміногліканів в обміні сполучної тканини при пролапсі мітрального клапана та цукровим діабетом 1 типу. Східноєвропейський журнал внутрішньої та сімейної медицини. 2021; 1 (15): 83–87. *(Здобувачем проведено збір та обробка матеріалу, аналіз та узагальнення літератури, підготовка статті до друку).*
5. **Ніколенко О.**, Смірнов І. Стан обміну колагену та показники внутрішньосерцевої гемодинаміки при пролапсі мітрального клапану у поєднанні з цукровим діабетом 1 типу. Journal of V. N. Karazin` KhNU. 2021; 1 (105): 84–91. *(Здобувачем проведено концепція і дизайн, організація та проведення дослідження, збір матеріалу, аналіз і*

обробка отриманих результатів, написання, редагування тексту).

Наукові праці у зарубіжних наукових фахових виданнях:

236. **Nikolenko O.**, Korzh O. The study of fibroblast growth factor-2, sulfated glycosaminoglycans and oxyproline with mitral valve prolapse in combination with type1diabetes mellitus. «EUREKA:Health Sciences». 2021; 2: 9 –15. *(Здобувачем проведено концепція і дизайн, організація та проведення дослідження, збір матеріалу, аналіз і обробка отриманих результатів, написання, редагування тексту).*

Наукові праці апробаційного характеру (тези доповідей на наукових конференціях) за темою дисертації:

6. **Ніколенко О.** Показники антиоксидантної системи у хворих на цукровий діабет 1 типу з проявами дисплазії сполучної тканини. *Щорічні терапевтичні читання. Профілактика неінфекційних захворювань - пріоритет сучасної науки та практики: зб. матеріалів наук.-практ. конф., Харків, 20 квіт. 2018 р. С. 171.*
7. **Ніколенко О.** Характеристика обміну сульфатованих глікозаміногліканів у хворих молодого віку на цукровий діабет 1 типу з проявами дисплазії сполучної тканини. *Щорічні терапевтичні читання. Профілактика неінфекційних захворювань - пріоритет сучасної науки та практики: зб. матеріалів наук.-практ. конф., Харків, 20 квіт. 2018 р. С. 172.*
8. **Ніколенко О.** Основний фактор росту фібробластів при пролапсі мітрального клапана у хворих на цукровий діабет 1 типу. *Актуальні питання ендокринології та ендокринної хірургії: матеріали міжнар. конф., 1-2 жовт. 2020 р., Київ. С. 95.*
9. **Ніколенко О.** Оцінка фракцій сульфатованих глікозаміногліканів у осіб з пролапсом мітрального клапану за наявності коморбідної патології. *Сучасна медицина очима молоді: проблеми і перспективи вирішення: матеріали міжнар. конф. Харків, 22 трав. 2020, С. 30.*

10. **Ніколенко О.**, Смірнов І. Сульфатовані глікозаміноглікани та основний фактор росту фібробластів в обміні сполучної тканини при цукровому діабеті 1 типу за умов коморбіності. *Досягнення та перспективи експериментальної і клінічної ендокринології: (Двадцяті Данилевські читання)* у рамках реалізації науково - освітнього проекту «Український ендокринологічний практикум» матеріали міжнар. конф. Харків, 4-5 бер. 2021, С. 116-117.
11. **Ніколенко О.** Рівні основного фактору росту фібробластів при пролапсі мітрального клапану в залежності від тривалості цукрового діабету 1 типу. *Щорічні терапевтичні читання, неінфекційні захворювання: профілактика та зміцнення здоров'я в Україні:* матеріали міжнар. конф. Харків, 22 квіт. 2021. С. 102.
12. **Ніколенко О.** Показники внутрішньосерцевої гемодинаміки при пролапсі мітрального клапану в залежності від тривалості цукрового діабету I типу. *Актуальні питання сучасної медицини: матеріали XVIII міжнар. наук.-практ. конф., студентів, молодих вчених та фахівців, що присвяч. 25-річчю заснування кафедри загальної та клінічної патології мед. факультету Харківського нац. Ун-ту імені В.Н. Каразіна*, 23 квіт. 2021р. С. 112-113.

ДОДАТОК Б

“Затверджую”

Директор

ДУ «Національний інститут
терапії ім. Л.Т.Малої НАМН України»
доктор медичних наук, професор Г.Д. Фалесіко



“ 20 ” квітня 2021 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва пропозиції для впровадження

Прогнозна регресійна модель виявлення групи ризику щодо вірогідності розвитку структурно-функціональних пошкоджень міокарду лівого шлуночка при ПМК на фоні сполучнотканинної дисплазії.

2. Ким і коли запропонований

Ніколенко О. Є.

Харківський національний університет імені В.Н. Каразіна

Медичний факультет, кафедра загальної практики – сімейної медицини

3. Джерело інформації: Східноєвропейський журнал внутрішньої та сімейної медицини.- 2020.- № 2, - с.160-163.; УГЖ.- 2020.- № 4,- с. 25-30.

4. Де і коли впроваджено:

Загальна кількість спостережень

38

5. Результати застосування за період з

01.01.21

04.02.21

кількість позитивних результатів

38

кількість невизначених результатів

0

кількість негативних результатів

0

6. Ефективність впровадження

Застосування методу дозволяє
удосконалити ранню
діагностику ПМК на фоні
сполучнотканинної дисплазії.

7. Зауваження та пропозиції

немає

ВМН/Шхано В.І./ “ 20 ” квітня 2021 р.
(відповідальний за впровадження)

ДОДАТОК В

“Затверджую”
Головний лікар
КНП «Міська поліклініка № 8» ХМР
кандидат медичних наук О.С. Чумаченко

“ 26 ” лютого 2021 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва пропозиції для впровадження

Прогнозна регресійна модель виявлення групи ризику щодо вірогідності розвитку структурно-функціональних пошкоджень міокарду лівого шлуночка при ПМК на фоні сполучнотканинної дисплазії.

2. Ким і коли запропонований

Ніколенко О. С.

Харківський національний університет імені В.Н. Каразіна

Медичний факультет, кафедра загальної практики – сімейної медицини

3. Джерело інформації: Східноєвропейський журнал внутрішньої та сімейної медицини. - 2020.-№. 2, -с.160-163.

4. Де і коли впроваджено:

Загальна кількість спостережень

84

5. Результати застосування за період з

10.2020

02.2021

кількість позитивних результатів

84

кількість невизначених результатів

0

кількість негативних результатів

0

6. Ефективність впровадження

Застосування методу дозволяє
удосконалити ранню
діагностику ПМК на фоні
сполучнотканинної дисплазії.

7. Зауваження та пропозиції

немає

“ 26 ” лютого 2021 р.
(відповідальний за впровадження)

ДОДАТОК Г

«Затверджую»

Генеральний директор

КНП ХОР «Обласна клінічна лікарня»

В.А. Ярош

«17» серпня 2021 року



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва пропозиції для впровадження:

Прогнозна регресійна модель виявлення групи ризику щодо вірогідності розвитку структурно-функціональних пошкоджень міокарду та клапанного апарату лівого шлуночку при посиданні цукрового діабету 1 типу та пролапсу мітрального клапану.

2. Ким і коли запропонований:

Ніколенко О.Є.

Харківський національний університет імені В.Н.Каразіна
Медичний факультет, кафедра загальної практики – сімейної медицини

3. Джерело інформації: Східноєвропейський журнал внутрішньої та сімейної медицини.- 2020.- №2, -с.160-163.; УТЖ.- 2020.- №4,- с.25-30.

4. Де і коли впроваджено:

Ендокринологічне відділення КНП ХОР «ОКЛ» січень – червень 2021

Загальна кількість спостережень 46

5. Результати застосування за період з

02.2021 по 05.2021

кількість позитивних результатів 46

кількість невизначених результатів 0

кількість негативних результатів 0

6. Ефективність впровадження Застосування методу дозволяє удосконалити ранню діагностику структурно-функціональних пошкоджень міокарду у хворих на цукровий діабет 1 типу з ПМК.

7. Зауваження та пропозиції немає.

Мен (Сайко В.І.) «17» серпня 2021 року
(відповідальний за впровадження)

ДОДАТОК Д

“Затверджую”
Головний лікар
ДУ «Національний інститут охорони здоров'я
дітей та підлітків НАМН України»
кандидат медичних наук, доцент О.М. Носова



“*Носова*”
“*28*” “*листопада*” 2020 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва пропозиції для впровадження

Прогнозна регресійна модель виявлення групи ризику щодо вірогідності розвитку структурно-функціональних пошкоджень міокарду лівого шлуночка при ПМК на фоні сполучнотканинної дисплазії у осіб молодого віку.

2. Ким і коли запропонований

Ніколенко О. Є.

Харківський національний університет імені В.Н. Каразіна

Медичний факультет, кафедра загальної практики – сімейної медицини

3. Джерело інформації: Східноєвропейський журнал внутрішньої та сімейної медицини.- 2020.- №. 2, - с.160-163.

4. Де і коли впроваджено:

Загальна кількість спостережень

41

5. Результати застосування за період з

“*10.12.20*” “*18.12.20*”

кількість позитивних результатів

41

кількість невизначених результатів

0

кількість негативних результатів

0

6. Ефективність впровадження

Застосування методу дозволяє
удосконалити раннє виявлення
ПМК на фоні дисплазії
сполучної тканинної.

7. Зауваження та пропозиції

— немає —

“*Ніколенко О.Є.*” “*28*” “*листопада*” 2020 р.
(відповідальний за впровадження)