ХАРКІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ′Я УКРАЇНИ

Кваліфікаційна наукова праця

на правах рукопису

СИПАЛО АННА ОЛЕГІВНА

УДК [616.12-005.4:616.379-008.64] – 085.225.3-078:577.125

**ДИСЕРТАЦІЯ**

ВИЗНАЧЕННЯ СОРТИЛІНУ В ОПТИМІЗАЦІЇ ДІАГНОСТИКИ ТА ЛІКУВАННЯ ДИСЛІПІДЕМІЇ У ХВОРИХ НА ІШЕМІЧНУ ХВОРОБУ СЕРЦЯ ТА ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ 2 ТИПУ

14.01.02 – внутрішні хвороби

222 – медицина

Подається на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук

Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей, результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне джерело \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_А. О. Сипало

Науковий керівник: Кравчун Павло Григорович, доктор медичних наук, професор

1. м. Харків – 2019

**АНОТАЦІЯ**

 *Сипало А.О.* Визначення сортиліну в оптимізації діагностики та лікування дисліпідемії у хворих на ішемічну хворобу серця та цукровий діабет 2 типу.– Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.02 «Внутрішні хвороби». **—** Харківський національний медичний університет МОЗ України, Харків, 2018.

Патогенетичною основою поєднання цукрового діабету (ЦД) та ішемічної хвороби серця (ІХС) є дисліпідемія, яка обумовлена тривалою персистенцією пошкоджуючих факторів зовнішнього середовища та вважається однією з передумов формування атеросклерозу, що є етіологічним чинником ІХС. Значення проблеми коморбідності ІХС на тлі ЦД 2 типу полягає в додаткових труднощах для своєчасного встановлення діагнозу та проведення адекватної терапії. Відбувається пошук нових ранніх маркерів дисліпідемії у хворих на ІХС та ЦД 2 типу, одним із яких є сортилін, який розглядають як прогностичний маркер формування дисліпідемій, серцево-судинних захворювань (ССЗ) і ЦД 2 типу.

Проведено комплексне обстеження 105 хворих на ІХС та ЦД 2 типу. За дизайном дослідження всі хворі на ІХС були розподілені на групи: першу – склали хворі на ІХС у поєднанні з ЦД 2 типу (n=75), другу– склали хворі на ІХС без ЦД 2 типу (n=30). Середній вік хворих з ІХС та ЦД 2 типу склав 65,45±1,08 років, а другої групи – 64,87±1,98 років. До контрольної групи було включено 30 практично здорових осіб, у яких не було діагностовано ІХС та ЦД. Середній вік практично здорових осіб, що увійшли до контрольної групи склав 57,22±1,40 років.

При визначенні рівня сортилінемії в обстежених хворих нами було виявлено, що у групі хворих на ІХС та ЦД 2 типу рівень сортиліну склав 241,03±46,57 нг/л, порівняно з групою хворих на ІХС без супутнього ЦД 2 типу, де значення цього показника дорівнювало 214,165±33,23 нг/л, та контрольною групою з рівнем зазначеного маркера 123,63 ±18,88 нг/л, що на 11,20 % та 48,96 % вище, ніж у хворих без супутнього ЦД 2 типу та контрольною групою (p<0,05).

Дослідження рівня сортилінемії у хворих на ІХС з супутнім ЦД 2 типу та без діабету показало відсутність вірогідних відмінностей, окрім рівня сортилінемії у хворих на ІХС з нормоліпідемією та IV типом дисліпідемії. Нормоліпідемія у хворих на ІХС характеризувалася меншим рівнем сортилінемії (206,16±35,78 нг/л) в порівнянні з пацієнтами підгрупи з IV типом дисліпідемії, де значення цього показника дорівнювало 241,25±41,83 нг/л (р<0,05).

Відзначено тенденцію до збільшення рівня сортилінемії у хворих обох груп, незалежно від наявності діабету, відповідно більш атерогенним типам дисліпідемій. А також встановлено позитивний вірогідний кореляційний зв'язок між рівнем сортилінемії та холестерином ліпопротеїдів низької щільності (ХС ЛПНЩ) (r=0,2994; р<0,05), що засвідчує внесок гіперсортилінемії в розвиток атерогенної перебудови ліпідного обміну у хворих на ІХС та ЦД 2 типу. За результатами нашого дослідження можна вважати сортилін маркером підвищеного ризику гіперхолестеринемії у хворих на ІХС та ЦД 2 типу.

При дослідженні впливу сортилінемії на стан коронарних артерій відмічався значно більший відсоток ступеня ураження коронарних артерій у другій підгрупі хворих з рівнем сортилінемії у сироватці крові вище 228,56 нг/мл (n=37). Так, ураження лівої головної (ЛГ) коронарної артерії у хворих другої підгрупи становило 27,65±17,33% і було на 62,9% вищим ніж у першій підгрупі з рівнем сортиліну у сироватці крові нижче 228,56 нг/мл (n=38), зі значенням показника 10,26±9,56%. Ступінь ураження лівої передньої низхідної (ЛПН) коронарної артерії у хворих другої підгрупи (46,93±10,39%), був на 5,4% вищим, порівняно з хворими першої підгрупи – (44,38±13,21%) (р<0,05). Ураження лівої огинаючої артерії (ЛОА) у хворих другої підгрупи – (31,87±18,17%), було на 10,5% вищим, ніж у хворих першої підгрупи (28,53±19,14%) (р<0,05). Ураження правої гілки лівої (ПГЛ) коронарної артерії (38,15±18,43%) у хворих другої підгрупи було на 22,8% вищим, ніж у хворих першої підгрупи – (29,44±20,35%) (р<0,05). Ступінь ураження правої коронарної артерії (34,19±19,45%) у хворих другої підгрупи був на 5,1% вищим, ніж у хворих першої підгрупи (32,45±17,88%) (р<0,05). На основі вищенаведених даних можна стверджувати, що у хворих на ІХС та ЦД 2 типу з вищим рівнем сортилінемії відбувалося значне збільшення ступеня ураження коронарних артерій в басейнах таких артерій як ЛГ коронарної артерії, ЛПН коронарної артерії, ЛО коронарної артерії, ПГЛ коронарної артерії, правої коронарної артерії.

Проведене дослідження стану вуглеводного обміну у хворих на ІХС з супутнім ЦД 2 типу та без нього залежно від рівня сортилінемії показало, що у підгрупі хворих з ІХС у поєднанні з ЦД 2 типу з рівнем сортилінемії у сироватці крові нижче 228,56 нг/мл рівень глюкози натще у хворих першої підгрупи склав 5,93±2,11ммоль/л, а у підгрупі хворих з рівнем сортилінемії у сироватці крові вище 228,56 нг/мл – 7,08±2,27 ммоль/л і був на 16,2% нижче ніж у хворих другої підгрупи (р<0,05); рівень інсуліну натще склав 13,45±0,74 мкОд/мл у хворих першої підгрупи і був на 32,3% достовірно нижчим за рівень інсуліну натще у хворих другої підгрупи – 19,86±0,92 мкОд/мл (р<0,05). У першій підгрупі відзначалися нижчі значення рівня глікозильованого гемоглобіну (HbA1с)– 9,62±1,59%, ніж у другій підгрупі, де відповідно значення цього показника становило – 11,03±1,71% і було на 12,8% нижчим відповідно (р<0,05). При вивченні індексу НОМА отримано дані про достовірне його підвищення (5,89±2,14 порівняно з 3,96±2,03 відповідно) у хворих другої підгрупи порівняно з першою підгрупою, що було вищим на 32,8% відповідно (р<0,05). За результатами нашого дослідження при розподілі хворих залежно від рівня сортилінемії простежувалася чітка тенденція до погіршення вуглеводного обміну у вигляді зростання рівня глюкози, інсуліну, HbA1с та індексу НОМА у хворих на ІХС з супутнім ЦД 2 типу пропорційно збільшенню рівня сортилінемії.

Аналіз показників ліпідного профілю характеризувався підвищенням рівня загального холестерину (ЗХС) (5,02±1,42ммоль/л порівняно з 4,72±1,39 ммоль/л відповідно), тригліцеридів (ТГ) (1,98±0,65ммоль/л порівняно з 1,35±0,55 ммоль/л відповідно), ХС ЛПНЩ (2,98±1,41ммоль/л порівняно з 2,78±1,28ммоль/л відповідно), холестерину ліпопротеїдів дуже низької щільності (ХС ЛПДНЩ) (1,24±0,42 ммоль/л порівняно з 0,68±0,36 ммоль/л відповідно), та зниженням рівня холестерину ліпопротеїдів високої щільності (ХС ЛПВЩ) (1,02±0,12 ммоль/л порівняно з 1,83±0,15 ммоль/л відповідно), та КА (3,33±1,31 порівняно з 3,14±1,36 відповідно) у хворих другої підгрупи порівняно з хворими першої підгрупи відповідно (р<0,05). Щодо ХС ЛПВЩ відзначалася зворотна динаміка: цей показник знижувався в пацієнтів другої підгрупи (1,02±0,12 ммоль/л порівняно з першою - 1,83±0,15ммоль/л відповідно).

У даному дослідженні був отриманий чіткий взаємозв’язок між рівнем сортиліну та виразністю дисліпідемії у хворих з коморбідною патологією, що знайшло відображення в підвищенні рівнів ТГ, ЗХС, ХС ЛПНЩ, ХС ЛПДНЩ та зниженні ХС ЛПВЩ, що свідчить про перебудову ліпідограми атерогенного спрямування у разі прогресування сортилінемії, тим самим підвищуючи рівень атерогенності та кардіоваскулярний ризик.

Було вивчено вплив сортилінемії на показники кардіогемодинаміки у хворих при коморбідній патології. Порівняння показників кардіогемодинаміки в групах показало, що достовірних відмін не було виявлено (р>0,05). Лише за двома показниками виявлена різниця, а саме за фракцією викиду (ФВ) та товщиною міжшлуночкової перетинки (ТМШП) у хворих на ІХС та ЦД 2 типу з нижчим рівнем сортилінемії перевищувала таку у хворих з вищим рівнем сортилінемії на 2,7%, та
2,2 % відповідно (р<0,05). Отримані дані дозволяють припустити значний вплив рівня сортилінемії на структурне ремоделювання міокарда.

Для встановлення характеру зв'язків між рівнем сортилінемії та метаболічними і структурно - функціональними порушеннями у хворих на ІХС та ЦД 2 типу було проведено кореляційний аналіз. Отримано дані про наявність достовірних прямих кореляційних зв’язків між рівнем сортилінемії та індексом НОМА (r=0,74; p<0,05), інсуліном (r=0,78; p<0,05), HbA1с (r=0,21; p<0,05). Між рівнем сортилінемії та такими показниками ліпідного профілю, як ХС ЛПДНЩ (r=0,65; p<0,05), ТГ (r=0,46; p<0,05), ЗХС (r=0,22; p<0,05) відмічалися прямі кореляційні зв’язки, та достовірно зворотні з ХС ЛПВЩ (r=-0,42; p<0,05). Серед показників кардіогемодинаміки та рівнем сортилінемії відмічалися прямі зв’язки з кінцевим діастолічним об’ємом (КДО) (r=0,44; p<0,05), кінцевим систолічним об’ємом (КСО) (r=0,41; p<0,05), кінцевим діастолічним розміром (КДР) (r=0,39; p<0,05), кінцевим систолічним розміром (КСР) (r=0,38; p<0,05) та ФВ (r=0,31; p<0,05). Дослідження характеру взаємозв'язків між рівнем сортилінемії та показниками вуглеводного обміну дозволяє припустити, що за мірою збільшення рівня сортилінемії відбувається відповідне підвищення рівня інсуліну, HbA1с й індексу ІР НОМА, що й характерно для ЦД 2 типу, тому можна говорити про пряму залежність збільшення рівня сортилінемії з порушеннями вуглеводного обміну. Збільшення таких показників кардіогемодинаміки як КДО, КСО, КДР, КСР та ФВ пропорційно збільшенню сортилінемії дозволяє припустити значну роль сортиліну у структурній перебудові міокарда лівого шлуночка у хворих на ІХС та ЦД 2 типу.

Хворі на ІХС та ЦД 2 типу були поділені на дві підгрупи залежно від одержуваної гіполіпідемічної терапії. У першу підгрупу увійшло 37 хворих на ІХС та супутній ЦД 2 типу, які в ролі ліпідознижуючої терапії отримували аторвастатин у дозі 20 мг на добу і фенофібрат у дозі 145 мг на добу після вечері. До другої підгрупи увійшло 38 хворих з такими ж нозологічними одиницями, які отримували аторвастатин у дозі 20 мг на добу і омега - 3 поліненасичені жирні кислоти (ПНЖК) у дозі 1000 мг вранці та ввечері.

 У ході нашого дослідження було виявлено, що у хворих 1 підгрупи, які в ролі ліпідознижуючої терапії отримували аторвастатин у дозі 20 мг на добу та фенофібрат у дозі 145 мг на добу, після лікування рівень ЗХС достовірно знизився на 4,67%, рівень ХС ЛПВЩ достовірно підвищився на 40,42%, рівень ТГ знизився на 32,48%, рівень ХС ЛПНЩ знизився на 18,77%, рівень ХС ЛПДНЩ знизився на 30,43%, коефіцієнт атерогенності (КА) знизився на 14,91%, (р<0,05). Комбінація статинів і фібратів у хворих на ІХС та ЦД 2 типу дозволяє чітко знижувати резидуальний серцево - судинний ризик, показуючи при цьому гарну переносимість. У хворих другої підгрупи, які в ролі ліпідознижуючої терапії отримували аторвастатин у дозі 20 мг ввечері та омега - 3 ПНЖК у дозі 1000 мг вранці та ввечері, після лікування рівень рівень ЗХС достовірно знизився на 5,74%, рівень ХС ЛПВЩ достовірно підвищився на 46,76%, рівень ТГ знизився на 26,49%, рівень ХС ЛПНЩ знизився на 18,25%, рівень ХС ЛПНЩ знизився на 28,45% , КА знизився на 14,39%, (р<0,05).

Порівняльна характеристика застосування статинів у комбінації з фібратами і омега - 3 ПНЖК у хворих на ІХС та ЦД 2 типу не показала наявності достовірних змін у показниках ліпідного обміну (р>0,05). Відзначено лише тенденцію до збільшення рівня ХС ЛПВЩ у пацієнтів, які отримували омега - 3 ПНЖК в доповнення до статину, порівняно з хворими, які отримували комбінацію аторвастатину і фібрату, але достовірних змін не виявлено (р>0,05). Також помітна тенденція в більш значущому зниженні рівня ТГ у хворих, які отримували в ролі гіполіпідемічної терапії аторвастатин і фібрат, але ці зміни не достовірні (р>0,05). Таким чином, застосування статинів у комбінації з фібратами та омега - 3 ПНЖК у хворих на ІХС та ЦД 2 типу дозволить знизити резидуальний серцево-судинний ризик у даної когорти хворих.

Наукова новизна одержаних результатів дисертаційної роботи розширила дані відносно комплексного аналізу патогенетичних особливостей формування різних типів дисліпідемій у хворих на ішемічну хворобу серця в поєднанні із цукровим діабетом 2 типу з урахуванням рівня сортиліну.

 Доповнено наукові дані про те, що у хворих на ішемічну хворобу серця та цукровий діабет 2 типу відзначаються порушення ліпідного обміну, що асоціюються зі збільшенням рівня сортиліну до 241,03±46,57 нг/л, проти хворих без супутнього цукрового діабету зі значенням сортиліну 214,165±33,23 нг/л, що може бути патогенетично обґрунтовано опосередкованим впливом сотриліну на розвиток і прогресування дисліпідемій, які обумовлюють атерогенний вплив на перебіг коморбідної патології.

Доведено, що активність сортиліну взаємопов'язана з інсулінорезистентністю, змінами ліпідного обміну атерогенного характеру, ремоделюванням лівого шлуночка за умов багатосудинного ураження коронарних артерій.

Удосконалено стратегію лікування дисліпідемії у хворих на ішемічну хворобу серця та цукровий діабет 2 типу з урахуванням внеску фібратів та омега – 3 поліненасичених жирних кислот у нормалізацію показників ліпідного обміну та їх вплив на ураження коронарних артерій.

Практичне значення одержаних результатів сприяє підвищенню ефективності діагностики дисліпідемії у хворих на ішемічну хворобу серця з цукровим діабетом 2 типу на підставі визначення рівня сортиліну у даної групи хворих.

Розроблено та впроваджено в практику спосіб діагностики розвитку ступеня ураження коронарних артерій у хворих на ішемічну хворобу серця з супутнім цукровим діабетом 2 типу, який відрізняється тим, що оцінюють динаміку рівня сортиліну, підвищення, якого вище 228,56 нг/мл є раннім діагностичним критерієм кількісного ураження коронарних артерій.

Комплексне обстеження хворих на ішемічну хворобу серця та цукровий діабет 2 типу із залученням ехокардіографії та ангіографії коронарних артерій з урахуванням рівня сортиліну дає можливість лікарям практичної охорони здоров’я отримати ранні прогностичні критерії розвитку атеросклеротичного ураження коронарних артерій при поєднанні ішемічної хвороби серця та цукрового діабету 2 типу.

Запроновано новий спосіб оцінки гіполіпідемічної терапії, враховуючи позитивний вплив на показники ліпідного обміну у хворих на ішемічну хворобу серця із супутнім цукровим діабетом 2 типу, перевагу слід надавати додаванню до стандартної терапії фібратів та омега-3- поліненасичених жирних кислот.

Ключові слова: ішемічна хвороба серця, цукровий діабет 2 типу, дисліпідемія, сортилін, інсулін, глікозильований гемоглобін.

**SUMMARY**

*Sypalo A.O.* Sortilin determination in optimization of diagnosis and treatment of dyslipidemia in patients with coronary heart disease and type 2 diabetes mellitus. – Qualifying scientific work as manuscript copyright.

The dissertation for obtaining the degree of Candidate of Medical Science with a specialty in 14.01.02 ‘Internal Diseases’. **—** Kharkiv National Medical University MoH of Ukraine, Kharkiv, 2018.

Dyslipidemia is the pathogenetic basis of the combination of type 2 diabetes mellitus (DM) and coronary heart disease (CHD). This is caused by the long persistence of damaging environmental factors and is considered to be one of the prerequisites for the atherosclerosis formation, which is the etiological factor of the coronary artery disease. The significance of the comorbidity problem of coronary heart disease on the background of type 2 DM involves additional difficulties for timely diagnosis and adequate therapy. The search for new early markers of dyslipidemia in patients with coronary heart disease and type 2 DM is provided. One of such markers is sortilin, which is considered to be a prognostic marker for the dyslipidemia cardiovascular diseases (CVD), and type 2 DM formation.

The study involved 105 patients with coronary heart disease and type 2 DM. According to the study design, all patients with coronary heart disease were divided into groups: 1 – patients with CHD in combination with type 2 DM (n = 75), 2 – patients with coronary heart disease without type 2 DM (n = 30). The average age of patients of the 1st group was 65.45 ± 1.08 years, and of the 2nd group – 64.87 ± 1.98 years. The control group included 30 practically healthy individuals who had not been diagnosed with coronary artery disease and diabetes. The average age of these individuals was 57.22 ± 1.40 years.

In determining the level of sortilinemia in the examined patients, we found that in the group of patients with coronary artery disease and type 2 diabetes, the level of sortilin was 241,03 ± 46,57 ng / l, in comparison with the group of patients with coronary heart disease without concomitant type 2 diabetes, where the value of this the indicator was
214.165 ± 33.23 ng / l, and the control group with the level of the indicated marker
123.63 ± 18.88 ng / l, which is 11.20% and 48.96% higher than in patients without concomitant DM type 2 and control group (p <0.05).

Study of sortilinemia level in patients with coronary artery disease with concomitant type 2 DM and without diabetes showed no significant differences, except for the level of sortilinemia in patients with coronary artery disease with normolipidemia and type
IV dyslipidemia. Normolipidemia in patients with coronary artery disease was characterized by a lower sortilinemia level (206.16 ± 35.78 ng / l) compared with patients with subdivision IV type dyslipidemia, where the value of this index was 241.25 ± 41.83 ng / l (p<0,05).

There was a tendency to increase sortilinemia level in patients of both groups, regardless of the presence of diabetes, respectively, more atherogenic types of dyslipidemia. There was also a positive correlation between sortilinemia level and LDL cholesterol
(r = 0.2994; p<0.05), which indicates the contribution of hypersortilinemia to the development of atherogenic lipid metabolism in patients with CHD and type 2 DM. According to the results of our study, sortilin can be considered as a marker of increased risk of hypercholesterolemia in patients with coronary heart disease and type 2 DM.

The study of the effect of sortilinemia level on the state of coronary arteries demonstrates a significantly greater percentage of the degree of coronary artery involvement (KA) in the second subgroup of patients with serotiline levels in serum which was higher than 228.56 ng / ml (n = 37). Thus, the left major coronary artery (LHCA) damage in patients of the second subgroup was 27.65 ± 17.33% and 62.9% higher than in the first subgroup with a sericlovir level in serum below 228.56 ng / ml (n = 38), with a value of
10.26 ± 9.56%. The degree of left anterior descending artery (LDL) lesions in patients with the second subgroup (46.93 ± 10.39%) was 5.4% higher, compared with patients in the first subgroup – (44.38 ± 13.21%) (р<0,05). The left enveloping artery (LOA) defeat in patients from the second subgroup was (31.87 ± 18.17%) that is 10.5% higher than that of the patients in the first subgroup (28.53 ± 19.14%) (р<0,05). The left coronary artery (PGLKA) defeat (38.15 ± 18.43%) in patients from the second subgroup was 22.8% higher than in the patients from the first subgroup (29.44 ± 20.35%) (р<0,05). The degree of the right coronary artery (PKA) damage (34.19 ± 19.45%) in patients with the second subgroup was 5.1% higher than in patients in the first subgroup (32.45 ± 17.88%) (р<0,05). On the basis of the data, it can be argued that in patients with coronary heart disease and type 2 diabetes with higher levels of sortilinemia there was a significant increase in the degree of damage to spacecraft in the basins of such arteries as LGCA, LDL, LOA, PGLKA, PKA.

The study of the carbohydrate metabolism state in patients with coronary heart disease with concomitant DM type 2 and without it, depending on the level of sortilinemia, was carried out. According to its results in the subgroup of patients with coronary artery disease in combination with type 2 diabetes (serotilonemia level in serum less than 228.56 ng / ml) glucose level on an empty stomach in patients from the first subgroup was 5.93 ± 2.11 mmol / l. Simultaneously in the subgroup of patients with serotilinemia levels in serum higher than 228.56 ng / ml glucose level was 7.08 ± 2.27 mmol / l that was 16, 2% lower than in patients from the second subgroup (р<0,05). The insulin level at onset was 13.45 ± 0.74 μS / ml in patients from the first subgroup which was 32.3% significantly lower than the insulin level in the second group (19.86 ± 0.92 μO / ml: p <0,05). In the first subgroup, the HbA1с levels were 9.62 ± 1.59% lower than in the second subgroup, where this indicator was
11.03 ± 1.71% and was 12.8% lower, respectively (р<0,05). In the NOMA index study, data were obtained on its significant increase (5.89 ± 2.14 versus 3.96 ± 2.03 respectively) in patients from the second subgroup compared to the first subgroup, which was higher by 32.8%, respectively (p <0.05).

According to the results of our study in the distribution of patients, depending on the level of sortilinemia, there was a clear tendency to deteriorate carbohydrate metabolism in the form of increase in glucose, insulin, HbA1с, and NOMA index in patients with coronary artery disease with concomitant type 2 diabetes in proportion to sortilinemia level increasing.

The lipid profiles analysis was characterized by an increase in the level of total cholesterol (HRC) (5.02 ± 1.42 mmol / l as compared to 4.72 ± 1.39 mmol / l respectively), TG (1.98 ± 0.65 mmol / l in compared to 1.35 ± 0.55 mmol / l, respectively), LDL cholesterol (2.98 ± 1.41 mmol / l as compared to 2.78 ± 1.28 mmol / l respectively), LDL cholesterol (1.24 ± 0 , 42 mmol / l as compared to 0.68 ± 0.36 mmol / L, respectively), and a decrease in HDL cholesterol (1.02 ± 0.12 mmol / L as compared to 1.83 ± 0.15 mmol / L respectively), and CA (3.33 ± 1.31 versus 3.14 ± 1.36 respectively) in patients from the second subgroup compared with patients in the first subgroup, respectively (p <0.05). In the case of HDL-C, the reverse dynamics was observed: this parameter decreased in patients of the second subgroup (1.02 ± 0.12 mmol / l compared with the first one – 1.83 ± 0.15 mmol / l, respectively).

In this study, a clear correlation between the level of sortilin and the severity of dyslipidaemia was found in patients with comorbid pathology, which was reflected in elevated levels of TG, ZHC, LDL cholesterol, LDL cholesterol and LDL cholesterol lowering, indicating reorganization of the atherogenic direction lipidograms in the case sortilinemia progression, thereby the atherogenicity and cardiovascular risk level increasing.

The effect of sortilinemia on the parameters of cardioghemodynamics in patients with comorbidity was studied. The comparison of cardiohemodynamic indices in the groups showed the absence of any significant difference (p> 0.05). The difference was found only in two indices: in the ejection fraction (EF) and the interventricular membrane thickness (IMT) in patients with coronary heart disease and type 2 diabetes with a lower level of sortilinemia than in patients with higher levels of sortilin by 2.7% and 2,2% respectively
(p <0,05). The obtained data suggest a significant influence of the sortilinemia level on the structural remodeling of the myocardium.

To establish the relationship between the sortilinemia level and metabolic and structural - functional disorders in patients with coronary heart disease and type 2 diabetes, a correlation analysis was performed. Data were obtained on the presence of reliable direct correlation between the sortilinemia level and the NOMA index (r = 0.74; p <0.05), insulin (r = 0.78; p <0.05), HbA1c (r = 0 , 21; p & lt; 0.05). Between the sortilinemia level and lipid profiles such as LDL cholesterol (r = 0.65; p <0.05), TG (r = 0.46; p <0.05), ZHS
(r = 0.22, p <0.05), direct correlation bonds were noted, but they were significantly reversible with HDL cholesterol (r = -0.42; p <0.05). Among the cardioghemodynamics indicators and sortilinemia level, direct bonds with UDV (r = 0.44; p <0.05), USV
(r = 0.41; p <0.05), UDS (r = 0.39; p <0.05), USS (r = 0.38; p <0.05) and VE (r = 0.31;
p <0.05) were detected. The study of the relationship between the level of sortilinemia and the carbohydrate metabolism index suggests that as the sortilinemia degree increases, an appropriate increase in the level of insulin, glycosylated hemoglobin and IP index is observed, which is typical for type 2 diabetes, therefore we can speak of a direct dependence increase in the sortilinemia level with carbohydrate metabolism violations. The increase of such cardioghemodynamics indicators as UDV, USV, UDS, USS and VE in proportion to sortilinemia increasing can assume a significant role of sortilin in the structural rearrangement of the left ventricular myocardium in patients with coronary heart disease and type 2 diabetes.

Patients with coronary heart disease and type 2 diabetes were divided into two subgroups depending on the received hypolipidemic therapy. The first subgroup included 37 patients with coronary artery disease and concomitant DM 2 that received atorvastatin (20 mg per day as lipid-lowering therapy and 145 mg phenofibrate per day after dinner). The second subgroup included 38 patients with the same nosological units that received atorvastatin at a dose of 20 mg per day and omega-3 polyunsaturated fatty acids (PUFAs) at a dose of 1000 mg in the morning and evening.

In our study, it was found that in 1 subgroup patients, who received
atorvastatin 20 mg / day and phenofibrate 145 mg / day as a lipid - lowering therapy, after treatment, the level of SARS significantly decreased by 4.67%, the HDL HD level significantly increased by 40.42% , the TG level decreased by 32.48%, LDL cholesterol decreased by 18.77%, LDL cholesterol decreased by 30.43%, the CA decreased by 1 4.91%, (p <0.05). A combination of statins and fibrates in patients with coronary heart disease and type 2 diabetes can clearly reduce the residual cardiovascular risk, while showing good tolerability. In patients from a second subgroup that received atorvastatin 20 mg in the evening and omega-3 PUFAs at a dose of 1000 mg in the morning and evening as a lipid - lowering therapy, after treatment, the level of LHC significantly decreased by 5.74%, the HDL cholesterol level significantly increased by 46.76%, the level of TG decreased by 26.49%, LDL cholesterol decreased by 18.25%, LDL cholesterol decreased by 28.45%, the spacecraft dropped by 14.39%, (p <0.05).

Comparative characteristics of the statins use in combination with fibrates and omega-3 PUFAs in patients with coronary heart disease and type 2 diabetes did not show a significant change in lipid metabolism indices (p> 0.05). Only a tendency to increase the level of HDL cholesterol in patients receiving omega-3 PUFAs in addition to statin was noted as compared to patients receiving atorvastatin and fibrat combination, but no significant changes were found (p> 0.05). There is also a noticeable tendency in a more significant decrease in TG level in patients receiving atorvastatin and fibrate as a hypolipidemic therapy, but these changes are unreliable (p> 0.05). Thus, the use of statins in combination with fibrates and omega-3 PUFAs in patients with coronary heart disease and type 2 diabetes would reduce the residual cardiovascular risk in this group of patients.

The scientific novelty of the obtained results expanded the data concerning the complex analysis of the pathogenetic features of the various types of dyslipidaemia formation in patients with coronary heart disease in combination with type 2 diabetes, taking into account the level of sortilin.

Scientific data have been supplemented that patients with coronary heart disease and type 2 diabetes have lipid metabolism disorders associated with an increase in sortilin up to 241.03 ± 46.57 ng / l in comparison with patients without concomitant diabetes with sortilin value 214,165 ± 33,23 ng / l, which may be pathogenetically grounded by the mediated influence of sotrilin on the development and progression of dyslipidaemia, which cause an atherogenic effect on the course of comorbid pathology.

It is proved that sortilin activity is interrelated with insulin resistance, changes in lipid exchange of atherogenic nature, remodeling of the left ventricle under conditions of coronary arteries multiconvulsing.

The strategy of dyslipidaemia treatment in patients with coronary heart disease and type 2 diabetes mellitus with the consideration of the fibers contribution and omega-3 polyunsaturated fatty acids in lipid metabolism parameters normalization and their effect on coronary artery disease is improved.

The practical significance of obtained results improves the effectiveness of dyslipidaemia diagnosis in patients with coronary heart disease with type 2 diabetes mellitus on the basis of determining the level of sortilin in this group of patients.

The method of diagnosing the development of the degree of coronary artery disease in patients with coronary heart disease with concomitant type 2 diabetes is developed and implemented in practice. It is significant that this method assesses the level of sortilin increasing of which more than 228.56 ng / ml is an early diagnostic criterion of coronary arteries quantitative damage.

An integrated examination of patients with coronary heart disease and type 2 diabetes with the use of coronary arteries echocardiography and angiography, taking into account the level of sortilin, enables practitioners of health care to obtain early prognostic criteria for the development of atherosclerotic coronary artery disease combined with coronary heart disease and type 2 diabetes.

A new method for evaluating hypolipidemic therapy, with a positive effect on lipid metabolism in patients with coronary heart disease with concomitant type 2 diabetes, has been requested, adding to the standard therapy of fibrates and omega-3 polyunsaturated fatty acids.

Key words: coronary heart disease, type 2 diabetes mellitus, dyslipidemia, sortilin, insulin, glycosylated hemoglobin.

**СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА**

1. Сипало А. О. Роль сортиліну у формуванні різних типів дисліпідемій у хворих на ішемічну хворобу серця та цукровий діабет 2 типу / Сипало А.О., Кравчун П. Г., Кадикова О. І. // Вісник Української медичної стоматологічної академії. - 2017. - Вип. 2, Том 17 (58). - С. 185–189. *(Автору належить ідея дослідження, огляд сучасної літератури з проблеми, набір матеріалу, статистична обробка даних, узагальнення і тлумачення отриманих результатів, підготовка матеріалів до друку).*
2. Сыпало А.О. Влияние одно- и многососудистых поражений коронарных артерий на течение ишемической болезни сердца у больных с сопутствующим сахарным диабетом 2 типа / Сыпало А.О., Кравчун П. Г., Кадыкова О. И. // Georgian Medical News. - 2017. - № 3. (264). - С. 61–65. (*Здобувач здійснила обстеження хворих, провела статистичну обробку, оформила та підготувала текст до друку).*
3. Сипало А. О. Стан коронарних артерій у хворих на ішемічну хворобу серця та цукровий діабет 2 типу залежно від типів дисліпідемій / Сипало А. О., Кравчун П. Г., Кадикова О. І., Інюточкіна І. О. // Буковинський медичний вісник. - 2017. - № 2 (82), Том 21. - С. 71–75. *(Здобувач здійснила обстеження хворих, провела статистичну обробку та аналіз отриманих результатів).*
4. Сипало А. О. Порівняльна характеристика застосування статинів у комбінації з фібратами і омега-3 поліненасиченими жирними кислотами у хворих на ішемічну хворобу серця та цукровий діабет 2 типу / Сипало А. О., Кравчун П. Г., Кадикова О. І., Паштіані Р. В. // Проблеми ендокринної патології. - 2017. - № 3 (61).- С. 65–70. *(Здобувач провела науковий аналіз, оформила та підготувала текст до друку).*
5. Сипало А. О. Взаємозв’язок між показниками кардіогемодинаміки та типами дисліпідемій у хворих на ішемічну хворобу серця та цукровий діабет 2 типу/ Сипало А. О., Кравчун П. Г., Кадикова О. І. // Запорожский медицинский журнал. - 2017. - № 3 (102), Том 19. - С. 261–264. *(Здобувач здійснила обстеження хворих, провела статистичну обробку та аналіз отриманих результатів).*
6. Сипало А.О. Вплив сортиліну на вуглеводний обмін за умов коморбідності ішемічної хвороби серця та цукрового діабету 2 типу / Сипало А.О. // Міжнародний медичний журнал. - 2017. - № 3 (91), Том 23. - С. 27–30. *(Здобувач провела клінічне обстеження пацієнтів, статистичну обробку результатів, підготовлено тези до друку).*
7. Сипало А.О. Взаємозв҆язок типів дисліпідемії з рівнем стенозу коронарних артерій у хворих на ішемічну хворобу серця та цукровий діабет 2 типу. / Сипало А.О., Кравчун П.Г. // Український кардіологічний журнал. 2016. Додаток 1: матеріали XVII Національного конгресу кардіологів України. - 21-23 вересня
2016 року. - Київ. - С. 60. *(Здобувач здійснила обстеження хворих, провела статистичну обробку та аналіз отриманих результатів, оформлення тез).*
8. Сипало А.О. Діагностика дисліпідемії у хворих на ішемічну хворобу серця та цукровий діабет 2 типу / Сипало А.О. // Конференція присвячена пам’яті академіка НАМН України Є. М. Нейка. - 10 вересня 2016 рік. - Івано-Франківськ.
 - С. 52. *(Здобувач здійснила обстеження хворих, провела статистичну обробку та аналіз отриманих результатів).*
9. Сыпало А.О. Изменения липидного обмена в зависимости от степени стеноза коронарных артерий у больных ишемической болезнью сердца и сахарным диабетом 2 типа / Сыпало А.О., Кравчун П.Г., Паштиани Р.В. // Метаболический синдром и другие категории дисметаболизма в различных областях медицины: тезисы Республиканской научно-практической конференции». - 13 апреля 2017 г. - Ташкент. - С.103-104. *(Здобувач провела науковий аналіз, здійснила обстеження хворих, провела статистичну обробку та аналіз отриманих результатів, оформлення тез).*
10. Сипало А.О. Зміни показників вуглеводного обміну в залежності від типів дисліпідемії у хворих на ішемічну хворобу серця та цукровий діабет 2 типу / Сипало А.О. // Матеріали 78-ї загальноуніверситетської наукової конференції студентів та молодих вчених. - 26-28 квітня 2017 р. - Львів. - С. 32. *(Здобувач здійснила обстеження хворих, провела статистичну обробку та аналіз отриманих результатів, оформлення тез).*
11. Сыпало А.О. «Изменения углеводного обмена у больных с ишемической болезнью сердца и сопутствующим сахарным диабетом 2 типа с одно и многососудистым поражением коронарных артерий» / Сыпало А.О. // Наука и медицина: современный взгляд молодежи: материалы IV международной научно-практической конференции студентов и молодых ученых. - 20-21 апреля 2017 г. - Алматы. - С. 67-68. *(Здобувач здійснила обстеження хворих, провела клінічне обстеження пацієнтів, статистичну обробку та аналіз отриманих результатів, оформлення тез).*
12. Сипало А.О. Показники кардіогемодинаміки в залежності від типів дисліпідемії у хворих на ішемічну хворобу серця та цукровий діабет 2 типу / Сипало А.О. // ХХІ міжнародний медичний конгрес студентів та молодих вчених, присвячений 60-річчю Тернопільського державного медичного університету
ім. І. Я. Горбачевського. - 24 - 26 квітня 2017 р. - Тернопіль. - С. 30. *(Здобувач здійснила обстеження хворих, провела статистичну обробку та аналіз отриманих результатів, оформлення тез).*
13. Сыпало А.О. Показатели кардиогемодинамики в зависимости от типов дислипидемии у больных с ишемической болезнью сердца и сахарным
диабетом 2 типа / Сыпало А.О. // Роль молодежи в развитии медицинской науки: материалы XII научно-практической конференции молодых ученых и студентов ТГМУ им. Абуали ибни Сино с международным участием, посвященной «Году молодежи». - 28 апреля 2017 г. - Таджикистан. Душанбе. - С. 84. *(Здобувач провела науковий аналіз, оформила та підготувала текст до друку).*
14. Sypalo A. O. The relationship between indicators of cardiac hemodynamics and types of dyslipidemia in patients with coronary heart disease and diabetes mellitus type 2 / Sypalo A. O. // 10th International Scientific Interdisciplinary Conference (ISIC) for medical students and young scientists. - Мay 24th-26th 2017. - Kharkiv. - P.74. *(Здобувач провела клінічне обстеження хворих, статистичну обробку та аналіз отриманих результатів, оформлення тез).*
15. Сипало А. О. Зміни ліпідного обміну під впливом терапії статинами у комбінації з фібратами та омега-3 поліненасиченими жирними кислотами у хворих на ішемічну хворобу серця та цукровий діабет 2 типу / Сипало А. О., Кравчун П. Г.// Український кардіологічний журнал. 2017. Додаток 1: матеріали XVIII Національного конгресу кардіологів України. - 20-22 вересня 2017 року. - Київ. -
С. 58. *(Здобувач здійснила обстеження хворих, провела статистичну обробку та аналіз отриманих результатів, оформлення тез).*
16. Sypalo A. The changes of carbohydrate exchange parameters in different types of dyslipidemia in patients with coronary heart disease and diabetes mellitus type 2 / Sypalo A. O. Kadykova O. // Materials of XI International Interdisciplinary Scientific Conference of Young Scientists and medical students. - May 23th-25th, - 2018. -
Kharkiv. - P.132-133. *(Здобувач провела науковий аналіз літератури, провела статистичну обробку та аналіз отриманих результатів, оформлення тез).*
17. Сипало А. О. Зміни рівня сортиліну залежно від кількості судинних уражень коронарних артерій у хворих на ішемічну хворобу серця та цукровий діабет 2 типу. / Сипало А. О., Кравчун П. Г. // Український кардіологічний журнал. - 2018. - Додаток 1: матеріали XVIII Національного конгресу кардіологів України.
26-28 вересня 2018 року. Київ. - С. 64. *(Здобувач провела науковий аналіз, здійснила обстеження хворих, провела статистичну обробку та аналіз отриманих результатів, оформлення тез).*
18. Патент України на корисну модель «Спосіб прогнозування ступеня ураження коронарних артерій при ішемічній хворобі серця на тлі цукрового
діабету 2 типу» №120632, UA, МПК (2017.01) A 61 B 5/00, G 01 N 33/49 від 11.12.2017, Бюл. №23. *(Здобувач здійснила обстеження хворих, провела статистичну обробку та аналіз отриманих результатів, оформлення заявки на патент).*
19. Патент України на корисну модель «Спосіб діагностики порушень ліпідного обміну у хворих на ішемічну хворобу серця на тлі цукрового
діабету 2 типу за рівнем сортиліну» №120759, UA, МПК (2017.01) G 01 N 33/50 (2006.01), A 61 B 5/00 від 10.11.2017, Бюл. №21. *(Здобувачем проведено патентно-інформаційний пошук, діагностичне дослідження, оформлено заявку на патент).*

ЗМІСТ

|  |  |
| --- | --- |
| АНОТАЦІЯСПИСОК СКОРОЧЕНЬ І УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ВСТУП\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ | 22225 |
| РОЗДІЛ 1. ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ | 32 |
| * 1. Ішемічна хвороба серця у хворих із супутнім цукровим діабетом

2 типу: поширеність, захворюваність, смертність, єдність патогенезу\_\_\_  | 32 |
| 1.2 Патогенетичне значення сортиліну у формуванні дисліпідемій у хворих на ішемічну хворобу серця та цукровий діабет 2 типу\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ | 38 |
| 1.3 Сучасні уявлення про лікування дисліпідемій у хворих при коморбідності ішемічної хвороби серця та цукрового діабету 2 типу\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ | 47 |
| РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ | 55 |
| 2.1 Клінічна характеристика хворих\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ | 55 |
| 2.2 Методи дослідження\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ | 71 |
| РОЗДІЛ 3. РОЛЬ СОРТИЛІНУ У ФОРМУВАННІ РІЗНИХ ТИПІВ ДИСЛІПІДЕМІЙ У ХВОРИХ НА ІШЕМІЧНУ ХВОРОБУ СЕРЦЯ ТА ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ 2ТИПУ\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ |  78 |
| 3.1 Аналіз сортилінемії у хворих на ішемічну хворобу серця в залежності від наявності цукрового діабету 2 типу \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ | 78 |
| 3.2. Стан вуглеводного та ліпідного обмінів, структурно-функціональні зміни лівого шлуночка в обстежених хворих\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ | 87 |
| 3.3.Роль сортиліну у формуванні різних типів дисліпідемій у хворих на ішемічну хворобу серця та цукровий діабет 2 типу\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ | 97 |
| 3.4. Внесок порушень вуглеводного та ліпідного обмінів у формування різних типів дисліпідемій у хворих на ішемічну хворобу серця та цукровий діабет 2 типу (M±SD)\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ | 99 |
| 3.5 Взаємозв'язок між показниками кардіогемодинаміки та типами дисліпідемій у хворих на ішемічну хворобу серця та цукровий діабет 2 типу\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ | 102 |
| РОЗДІЛ 4. СТАН КОРОНАРНИХ АРТЕРІЙ У ХВОРИХ НА ІШЕМІЧНУ ХВОРОБУ СЕРЦЯ ТА ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ 2 ТИПУ\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ | 107 |
| 4.1 Вплив одно - і багатосудинних уражень коронарних артерій на перебіг ішемічної хвороби серця у хворих з супутнім цукровим діабетом 2 типу.\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ | 107 |
| 4.2 Стан коронарних артерій у хворих на ішемічну хворобу серця та цукровий діабет 2-го типу залежно від типів дисліпідемій\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ | 111 |
| 4.3 Стан коронарних артерій у хворих на ішемічну хворобу серця та цукровий діабет 2 типу залежно від рівня сортилінемії\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ | 115 |
| 4.4 Взаємозв’язок між станом коронарних артерій і досліджуваними показниками у хворих на ішемічну хворобу серця та цукровий діабет 2-го типу\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ | 117 |
| РОЗДІЛ 5. ТЕРАПЕВТИЧНА СТРАТЕГІЯ ТА ФАРМАКОЛОГІЧНА КОРЕКЦІЯ ДИСЛІПІДЕМІЇ У ХВОРИХ НА ІШЕМІЧНУ ХВОРОБУ СЕРЦЯ ТА ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ 2 ТИПУ \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ | 122 |
| 5.1 Динаміка досліджуваних показників на тлі стандартної терапії у хворих на ішемічну хворобу серця та цукровий діабет 2 типу\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ | 122 |
| 5.2 Порівняльна характеристика застосування статинів у комбінації з фібратами і омега-3 поліненасиченими жирними кислотами у хворих на ішемічну хворобу серця та цукровий діабет 2 типу \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ | 128 |
| РОЗДІЛ 6. АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ | 133 |
| ВИСНОВКИ\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ | 150 |
| ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ | 152 |
| СПИСОК ЛІТЕРАТУРНИХ ДЖЕРЕЛ\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ | 153 |

Перелік умовних позначень

|  |  |
| --- | --- |
| А | – Пік діастолічного наповнення лівого шлуночка під чассистоли лівого передсердя |
| ADAM10 | - альфа-секретаза A дизінтегрин І домен металопротеїнази  |
| АТ II | – ангіотензин II |
| АПФ | – ангіотензинперетворювальний фермент |
| АРА II | – антагоністи рецептора ангіотензина II |
| апо В | - аполіпопротеїн B |
| апо АI | - аполіпопротеїн I крові |
| АР | –абсолютний ризик. |
| АТ | -артеріальний тиск |
| БРА | – блокатор рецептора ангіотензина  |
| ВШ | – відносини шансів |
| ВТЗСЛШ | – відносна товщина задньої стінки лівого шлуночка |
| ВТМШП | – відносна товщина міжшлуночкової перетинки  |
| ВР | – відносний ризик |
| ВЖК | – вільні жирні кислоти |
| ВООЗ | – Всесвітня організація охорони здоров'я |
| VPS 10  | - вакуолярний сортувальний білок |
| ВЖК | -вільні жирні кислоти |
| GLUT 4 | -глюкозний транспортер тип 4, (інсулінзалежний білок переносник глюкози) |
| Е | – ПІКС діастолічного наповнення під час швидкого наповненнялівого шлуночка |
| ЖК | -жирні кислоти |
| ЖЗ | –життєздатність  |
| ЗСЗ | –загальний стан здоров’я |
| ІР | -інсулінорезистентність |
| ІБ | –інтенсивність болю |
| ІМ | -інфаркт міокарда |
| ІХС | – ішемічна хвороба серця |
| КДО | – кінцевий діастолічний об'єм |
| КДР | – кінцевий діастолічний розмір |
| КСО | – кінцевий систолічний об'єм |
| КСР | – кінцевий систолічний розмір |
| КА | – коефіцієнт атерогенності |
| ЛГ коронарна артерія | -ліва головна коронарна артерія |
| ЛО коронарна артерія  | -ліва огинаюча коронарна артерія |
| ЛПН коронарна артерія | -ліва передня низхідна коронарна артерія |
| ЛШ | -лівий шлуночок |
| ММЛШ | – маса міокарда лівого шлуночка |
| МС | – метаболічний синдром |
| МНО | – міжнародне нормалізоване співвідношення |
| ОС | – об'єм стегон |
| pro NGF | - попередник фактору росту нервів |
| PCSK9 | - пропротеїнова конвертаза субтилізин кескинового типу 9 |
| p75NTR | - рецептор нейротрофінів |
| PPARα | - рецептор, активований проліфератором пероксисом |
| САТ | -систолічний артеріальний тиск |
| ТГ | -тригліцериди |
| ТЗСЛШ | -товщина задньої стінки лівого шлуночка |
| ТМШП | -товщина міжшлуночкової перетинки  |
| УНІАН | - Українське Незалежне Інформаційне Агенство Новин |
| ФК | -функціональний клас |
| ХС | -холестерин  |
| ХСК | - хвороби системи кровообігу |
| ХС ЛПВЩ | -холестерин ліпопротеїдів високої щільності |
| ХС ЛПДНЩ | -холестерин ліпопротеїдів дуже низької щільності |
| ХС ЛПНЩ | -холестерин ліпопротеїдів низької щільності |
| ХСН | -хронічна серцева недостатність |
| ЦД | -цукровий діабет |
| ЧСС | -частота серцевих скорочень |

ВСТУП

**Актуальність теми.** Хвороби системи кровообігу та ЦД 2 типу є найбільш поширеними неінфекційними захворюваннями й привертають увагу кардіологів усього світу у зв'язку зі збільшенням кількості пацієнтів, високим рівнем інвалідизації та смертності при цих патологіях [1, 2]. Останнє повною мірою стосується також України, яка посідає провідні позиції серед європейських країн за рівнем смертності від ССЗ [3]. За прогнозами експертів Всесвітньої організації охорони здоров’я до 2030 року від хвороб системи кровообігу буде помирати близько 23,5 мільйона осіб, серед яких ІХС домінуватиме [4, 5].

На сьогодні доведено, що перебіг та прогноз ІХС залежать від наявності коморбідної патології. ЦД 2 типу відіграє значну роль у розвитку ускладнень та зумовлює несприятливий перебіг ІХС [6, 7]. Прогнозована кількість хворих на
ЦД 2 типу до 2040 року складатиме близько 642 мільйонів осіб. Високий ризик судинних ускладнень на тлі ЦД дав підставу Американській кардіологічній асоціації віднести це захворювання до ССЗ. Доведено, що 6-7 пацієнтів з 10 з ЦД помирають від серцево-судинної патології, що в 2-4 рази вище, ніж у загальній популяції [8, 9, 10]. Проблема коморбідності ІХС на тлі ЦД 2 типу вимагає вивчення механізмів розвитку та прогресування з огляду на багатокомпонентність порушень і єдність патогенетичних ланок, що дозволить своєчасно встановлювати діагноз, прогнозувати перебіг, запобігати розвитку ускладнень і проводити обгрунтовану корекцію.

Світові медичні дослідження демонструють невизначеність питань щодо прогресування дисліпідемії, що є патогенетичною основою поєднання ЦД та ІХС, яка обумовлена тривалою персистенцією ушкоджуючих факторів зовнішнього середовища та вважається однією з передумов формування атеросклерозу, що є етіологічним чинником ІХС, а пошук нових маркерів має важливе наукове і практичне значення.

За даними літератури, 50-97 % хворих на ЦД 2 типу мають одне або більше одного порушень ліпідного обміну [11, 12]. Основними характеристиками дисліпідемії при ЦД 2 типу у хворих на ІХС є підвищення рівня ХС ЛПДНЩ і зниження рівня ХС ЛПВЩ [13]. Цим пояснюється підвищений інтерес науковців до пошуку нових ранніх маркерів дисліпідемії у хворих з поєднаним перебігом ІХС та ЦД 2 типу, одним з яких є сортилін, що володіє прогностичними властивостями щодо зазначених станів [14].

Сортилін – мультилігандний рецептор-асоційований білок, що кодується геном SORT 1, синтезується у вигляді білка-попередника та розщеплюється фурином з утворенням активного сортиліну в апараті Гольджі [15, 16]. Утворення ХС ЛПДНЩ починається в гранулярному ендоплазматичному ретикулумі із синтезу та ліпідизації основного компоненту – аполіпопротеїну В (апоВ). Подальша модифікація апо В відбувається в апараті Гольджі з утворенням часток ХС ЛПДНЩ [17, 18]. Сортилін бере участь у метаболізмі ЗХС, ХС ЛПНЩ, секреції ЛПДНЩ і, таким чином, відіграє роль у розвитку порушень ліпідного обміну. Сортилін діє за трьома механізмами: сприяє міграції апоВ, які містяться в печінці й таким чином знижують плазмовий рівень ХС ЛПНЩ; сприяє зниженню ХС ЛПНЩ шляхом зменшення продукції / секреції ХС ЛПДНЩ; гіперекспресія сортиліну стимулює звільнення ХС ЛПДНЩ у печінці і збільшує плазмовий рівень ХС ЛПНЩ [14, 19, 20].

Таким чином, раннє виявлення порушень ліпідного обміну, а також з’ясування клінічних, діагностичних та терапевтичних аспектів прогресування дисліпідемії у хворих на ІХС у поєднанні із ЦД 2 типу залишається однією з найбільш актуальних проблем сучасної медицини тому, що коморбідність цих патологій має спільний патогенетичний зв'язок і потенціює кардіоваскулярний ризик.

Визначення сортиліну є перспективним напрямком наукових досліджень, що спрямований на вивчення нових підходів стосовно лікування порушень ліпідного обміну при ССЗ, асоційованих із ЦД 2 типу. Однак, суперечливі дані стосовно вивчення надлишкової експресії сортиліну в порівнянні з дослідженням при гіпосортилінемії ставить під сумнів терапевтичну стратегію, яка повинна здійснюватися. У той же час, як показують дослідження, надлишкова експресія сортиліну призведе до зниження ХС ЛПНЩ, атеросклеротичних змін при ССЗ. Дослідження сортилінемії дозволить припустити той факт, що саме гальмування синтезу сортиліну матиме в подальшому позитивний терапевтичний ефект, дозволить провести оцінку ефективності гіполіпідемічної терапії за рахунок впливу на патогенетичні ланки атеросклерозу.

Поглиблене вивчення ролі сортиліну в порушеннях ліпідного обміну знаходиться на стадії розробки і представляє вагомий інтерес у напрямку дослідження метаболізму ліпопротеїнів у хворих при коморбідності ІХС та ЦД 2 типу.

**Зв’язок роботи з науковими програмами, планами, темами.** Дисертаційна робота є фрагментом науково-дослідних робіт кафедри внутрішньої медицини № 2, клінічної імунології та алергології імені академіка Л.Т. Малої Харківського національного медичного університету МОЗ України «Профібротичні імунозапальні фактори і анемічний синдром як маркери прогнозу у хворих на хронічну серцеву недостатність при ішемічній хворобі серця і цукровий діабет у рамках кардіоренального континуума (№ держреєстрації 0111U003389; 2014–2016 рр.), «Ішемічна хвороба серця в умовах поліморбідності: патогенетичні аспекти розвитку, перебігу, діагностики й удосконалення лікування» (№ держреєстрації 0118U000929; 2017–2019 рр.). Здобувачем проведено аналіз наукової літератури за проблемою, виконано патентно-інформаційний пошук. Здобувач брала участь у проведенні відбору тематичних хворих, інтерпретуванні отриманих результатів, написанні наукових праць, упровадженні результатів дослідження в заклади практичної охорони здоров`я.

**Мета та завдання дослідження.** Підвищення ефективності діагностики та лікування дисліпідемії у хворих на ішемічну хворобу серця та цукровий
діабет 2 типу на підставі вивчення сортилінемії, показників вуглеводного, ліпідного обмінів, кардіогемодинаміки, а також особливостей ураження коронарних артерій.

Для досягнення визначеної мети було сформульовано такі завдання дослідження:

1. Визначити роль сортиліну у формуванні різних типів дисліпідемій у хворих на ішемічну хворобу серця та цукровий діабет 2 типу.

2. Вивчити особливості ураження коронарних артерій у хворих на ішемічну хворобу серця в поєднанні із цукровим діабетом 2 типу в залежності від рівня сортиліну та типів дисліпідемій.

3. Дослідити показники вуглеводного та ліпідного обмінів, структурно-функціональні зміни лівого шлуночка в обстежених хворих.

4. Установити характер взаємозв’язків між рівнем сортиліну, показниками вуглеводного обміну, ліпідним профілем та кардіогемодинаміки у хворих на ішемічну хворобу серця із супутнім цукровим діабетом 2 типу.

5. Проаналізувати гіполіпідемічний ефект від застосування комбінації статинів з фібратами та омега-поліненасиченими жирними кислотами у хворих на ішемічну хворобу серця та цукровий діабет 2 типу на тлі стандартної терапії.

*Об'єкт дослідження:* ішемічна хвороба серця в поєднанні із цукровим діабетом 2 типу.

*Предмет дослідження:* показники вуглеводного обміну за рівнем глюкози венозної крові натщесерце, інсуліну, визначення рівня глюкозильованого гемоглобіну; індекс інсулінорезистентності HOMA (homeostasis model assesment) показники ліпідного профілю, а саме визначення рівня загального холестерину, ТГ, ХСЛДНЩ, ХСЛНЩ, ХСЛПВЩ, коефіцієнту атерогенності; параметри кардіогемодинаміки; рівень сортиліну; особливості ураження коронарних артерій.

*Методи дослідження*: загальноклінічні, антропометричні, інструментальні, біохімічні, імунологічні, статистичні.

**Наукова новизна** **одержаних результатів.** Розширені наукові дані відносно комплексного аналізу патогенетичних особливостей формування різних типів дисліпідемій у хворих на ішемічну хворобу серця в поєднанні із цукровим діабетом 2 типу з урахуванням рівня сортиліну.

 Доповнено наукові дані про те, що у хворих на ішемічну хворобу серця та цукровий діабет 2 типу відзначаються порушення ліпідного обміну, що асоціюються зі збільшенням рівня сортиліну до 241,03±46,57 нг/л, проти хворих без супутнього цукрового діабету зі значенням сортиліну 214,165±33,23 нг/л, що може бути патогенетично обґрунтовано опосередкованим впливом сотриліну на розвиток і прогресування дисліпідемій, які обумовлюють атерогенний вплив на перебіг коморбідної патології.

Доведено, що активність сортиліну взаємопов'язана з інсулінорезистентністю, змінами ліпідного обміну атерогенного характеру, ремоделюванням лівого шлуночка за умов багатосудинного ураження коронарних артерій.

Удосконалено стратегію лікування дисліпідемії у хворих на ішемічну хворобу серця та цукровий діабет 2 типу з урахуванням внеску фібратів та омега – 3 поліненасичених жирних кислот у нормалізацію показників ліпідного обміну та їх вплив на ураження коронарних артерій.

 Наукова новизна отриманих результатів підтверджена 2 державними патентами України на корисну модель «Спосіб прогнозування ступеня ураження коронарних артерій при ішемічній хворобі серця на тлі цукрового діабету 2 типу» № 121632, UA, МПК G 01 N 33/49 (2006.01) від 11.12.2017, Бюл. №23, «Спосіб діагностики порушень ліпідного обміну у хворих на ішемічну хворобу серця на тлі цукрового діабету 2 типу за рівнем сортиліну» № 120759, UA, МПК G 01 N 33/50 (2006.01) від 10.11.2017, Бюл. № 21.

**Практичне значення отриманих результатів.** Визначення рівня сортиліну у хворих на ішемічну хворобу серця із цукровим діабетом 2 типу сприяє підвищенню ефективності діагностики дисліпідемії в даної групи хворих.

Розроблено та впроваджено в практику спосіб діагностики розвитку ступеня ураження коронарних артерій у хворих на ішемічну хворобу серця із супутнім цукровим діабетом 2 типу, який відрізняється тим, що оцінюють динаміку рівня сортиліну, підвищення, якого вище 228,56 нг/мл є раннім діагностичним критерієм кількісного ураження коронарних артерій.

Комплексне обстеження хворих на ішемічну хворобу серця та цукровий діабет 2 типу із залученням ехокардіографії та ангіографії коронарних артерій з урахуванням рівня сортиліну дає можливість лікарям практичної охорони здоров’я отримати ранні прогностичні критерії розвитку атеросклеротичного ураження коронарних артерій при поєднанні ішемічної хвороби серця та цукрового
діабету 2 типу.

Запроновано новий спосіб оцінки гіполіпідемічної терапії, ураховуючи позитивний вплив на показники ліпідного обміну у хворих на ішемічну хворобу серця із супутнім цукровим діабетом 2 типу, перевагу слід надавати додаванню до стандартної терапії фібратів та омега-3- поліненасичених жирних кислот.

Результати дослідження впроваджено в роботу кардіологічного відділення КНП «Міської клінічної лікарні № 27», Харківської міської ради, відділу артеріальної гіпертензії ДУ «Національний інститут терапії ім. Л. Т. Малої НАМН України», ДУ «Інститут проблем ендокринної патології ім. В. Я. Данилевського Національної академії медичних наук України», терапевтичного та кардіологічного відділень КЗОЗ «Вінницької обласної клінічна лікарня ім. М.І. Пирогова», кардіологічного відділення Львівської обласної клінічної лікарні, кардіологічного відділення Полтавського обласного клінічного кардіологічного диспансеру,
КУ «Міська клінічна лікарня № 7», м. Запоріжжя, що підтверджено актами впровадження.

Результати дисертаційної роботи включено до навчальної програми підготовки студентів та лікарів – інтернів за фахом внутрішні хвороби на кафедрі внутрішньої медицини №2, клінічної імунології та алергології імені академіка
Л. Т. Малої, Харківського національного медичного університету МОЗ України.

**Особистий внесок здобувача.** Здобувачем визначено напрямок та розроблено дизайн дослідження, сформульовано мету та завдання дисертаційної роботи, розроблено план та методологію дослідження. Особисто здійснено клінічний етап дослідження, який складався з добору хворих на підставі критеріїв включення, комплексне клінічне обстеження, оформлено первинну медичну документацію, сформовано електронну базу даних. Здобувач самостійно зробила статистичну обробку та провела науковий аналіз отриманих результатів дослідження. Здобувачем оцінено динаміку показників під впливом проведеного лікування, особисто написані всі розділи дисертаційної роботи. На підставі отриманих даних обґрунтовано висновки та розроблено практичні рекомендації, підготовлено та оформлено матеріали до друку. Здобувач особисто представляла основні результати на наукових конференціях різних рівнів, забезпечила впровадження результатів роботи в практичну роботу закладів охорони здоров’я і навчальний процес.

**Апробація роботи.** Основні результати дисертаційної роботи представлено й обговорено на науково-практичних конференціях з міжнародною участю: Республіканської науково-практичної конференції «Метаболический синдром и современные методы лечения дисметаболизма» (Ташкент, 15 квітня 2016),
XI науково-практичної конференції молодих вчених та студентів ТГМУ ім. Абуалі ібні Сіно з міжнародною участю, присвяченої 25-річчю державної незалежності Республіки Таджикістан «Медицинская наука: достижения и перспективы» (Душанбе, 29 квітня 2016), «9 th International Scientific Interdisciplinary Conference» (Харків, 19-20 травня 2016), XVIII Національного конгресу кардіологів України, (Київ, 20-22 вересня 2017), науково-практичної конференції «Досягнення та перспективи експериментальної і клінічної ендокринології» (Шістнадцяті Данилевські читання) (Харків, 02-03 березня 2017), науково-практичної конференції «Актуальні проблеми клінічної та фундаментальної медицини» (Харків, 14 квітня 2017 р), «Х International Scientific Interdisciplinary Conference» (Харків, 5 травня 2017).

**Публікації.** За результатами дисертації опубліковано 19 наукових праць, у тому числі 6 статей (1 одноосібно), з них 5 – у наукових виданнях, рекомендованих МОН України, та 1 стаття в іноземному журналі, що увійшов до міжнародної наукометричної бази Scopus, два державних патенти України на корисну модель,
12 тез на вітчизняних науково-практичних конференціях, міжнародних конференціях і симпозіумах.

**Структура і обсяг дисертації.** Дисертаційна робота викладена українською мовою на 178 сторінках й складається зі вступу, аналітичного огляду літератури, розділів, у яких викладено клінічну характеристику обстежених хворих і методи дослідження, 3 розділів власних досліджень, аналізу й узагальнення отриманих результатів, висновків, практичних рекомендацій. Роботу проілюстровано 12 рисунками та 40 таблицями. Перелік використаної літератури викладений на 23 сторінках, містить 211 джерел, із яких 72 – кирилицею та 139 – латиницею.

РОЗДІЛ 1

ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

1.1 Ішемічна хвороба серця у хворих із супутнім цукровим діабетом 2 типу: поширеність, захворюваність, смертність, єдність патогенезу

На формування здоров’я населення України, як і більшості країн європейського регіону, вирішальний вплив має низка хронічних неінфекційних захворювань: хвороби системи кровообігу (ХСК), злоякісні новоутворення, обструктивні хвороби легенів, ЦД, соціально-небезпечні тощо. Особливе місце посідають ХСК, від яких щорічно в Європі помирає більше 4 млн осіб, в Україні – близько 500 000 і які є провідною причиною захворюваності, інвалідизації та смертності [21].

Україна посідає одне з перших місць в Європі за показниками смертності від ХСК (459,48 на 100 000 населення), які істотно перевищують аналогічні показники у Франції (30,08 на 100 000 населення), Німеччині (75,09 на 100 000 населення), Польщі (88,37 на 100 000 населення), Великобританії (76,11 на 100 000 населення). В Європі серцево-судинна патологія зумовлює близько 40 % усіх випадків смерті осіб віком менше 75 років, з яких раптова серцева смерть становить понад 60 % [22]. Захворюваність населення України на ХСК і вихід їх на перше рангове місце в структурі загальної смертності свідчать про зростання поширеності цієї патології та є несприятливим показником стану популяційного здоров’я. Смертність від них становить близько 65,8 %, при цьому внесок ІХС – 71,1 % [23]. Структура смертності в Україні в цілому залишається незмінною протягом останніх років. Так, у 2012 р. перше місце серед причин виникнення смерті посідають серцево-судинні захворювання (ССЗ) (65,8 %) [24]. У формуванні показника захворюваності провідну роль відіграють гіпертонічна хвороба (ГХ), ІХС та цереброваскулярні хвороби (ЦВХ), частка яких відповідно становить 36,8; 24,5 та 19,2 %. ІХС – найпоширеніша патологія в Україні. За період 2008–2012 рр. її показники серед дорослих поступово збільшувалися (на 6,7 %) і досягли 24 088,1 особи на 100 000 населення, а захворюваність зменшилася на 2,2 % і становила 1 639,9 особи на 100 000 населення. За останній рік кількість хворих зросла на 60 332 особи (на 1,0 %). Питома вага працездатного населення у структурі поширеності й захворюваності серед усіх дорослих становить відповідно 28,9 і 43,9 % [25]. Аналіз показників смертності свідчить, що за окреслений період зменшилися не тільки абсолютні величини кількості померлих на 0,2 %, а й її коефіцієнти на 3,9 %. Така тенденція корелює з динамікою інших показників, зокрема із захворюваністю.

Смертність від ІХС в 2014 р. порівняно з 2005 р. зменшилася на 1,9 % (з 691,2 до 677,8 на 100 тис. всього населення). В міських поселеннях показники збільшилися на 1,3 % (від 563,4 до 570,5 на 100 тис. відповідного населення), в сільській місцевості, навпаки, зменшилися на 4,5 % (від 960,4 до 917,3 на 100 тис. відповідного населення). З 2012 р. стандартизовані показники смертності від ІХС почали зростати. В 2015 р. вони були вищими, ніж в попередньому році на 3,7 % (в містах – на 2,6 %, в селах – на 0,9 %). На другій позиції в структурі смерті при ХСК були інші хвороби серця (20,6 %), на третій – ЦВХ (19,7 %). Смертність від ЦВХ з 2005 до 2014 року зменшилася на 8,3 % (від 222,9 до 204,4 на 100 тис. всього населення), в міських поселеннях – на 11,1 %, в сільській місцевості – на 1,5 %. В 2015 р. показники були кращими за попередній рік на 10,1 % (в містах – на 12,2 %, в селах – на 5,5 %). За цей період утримувалася позитивна динаміка смертності від усіх форм мозкових інсультів. Стандартизовані показники смертності в 2014 р. порівняно з 2005 р. зменшилися на 11,1 % (в міських поселеннях – на 12,7 %, в сільській місцевості – на 7,7 %) [26, 27].

На шість класів хвороб припадало 93–95,8 % померлих від усіх причин. Перше місце в структурі загальної смертності стабільно посідають ХСК, питома вага їх збільшилася від 62,5 % (2005) до 68,0 % (2015). У структурі причин смерті при ССЗ на 2015 рік переважала також ІХС – 68,9%, частка ЦВХ –19,7%, мозкових інсультів — 8,3%; інфаркту міокарда (ІМ) (усі форми) – 2,5% [28, 29].

В середньому до 73,3% усіх летальних випадків нині в Україні припадає на три основні класи причин смерті: ХСК, зовнішні причини смерті і 26 новоутворення. В ієрархії причин смерті населення нашої країни в 2016 р., як і в попередні роки, перші п’ять місць стало посідають такі класи: ХСК, новоутворення, зовнішні причини смерті, хвороби органів травлення та хвороби органів дихання [30].

Як повідомляє Українське Незалежне Інформаційне Агенство Новин (УНІАН), понад половину – 58,4 % – мешканців України страждають на ССЗ. Вони посідають перше місце в структурі хвороб, зумовлюють майже дві третини всіх випадків смерті і третину причин інвалідності. Смертність від серцево-судинної патології в Україні у 2017 році становить 66,3 % загального показника [31].

На початку третього тисячоліття ССЗ залишаються головною причиною госпіталізації, інвалідизації та смертності населення. Кожен третій випадок смерті у світі — внаслідок захворювання серця та судин, і за прогнозом ВООЗ до 2020 р. цей показник збільшиться до 37% [32].За прогнозами, до 2030 року від цих хвороб помре 23,5 мільйона осіб.

Таким чином, ССЗ є головною причиною смерті, що обумовлює актуальність теми за обраним об’єктом дослідження.

Хвороби серцево-судинної системи є причиною приблизно 80 % смертей хворих на ЦД. Ризик інфаркту міокарду (ІМ) у хворих на ЦД дорівнює ризикові пацієнтів, що мали в анамнезі ІМ і не хворіли на ЦД [33]. Також при ЦД спостерігається зростання німої ішемії з 20 до 50% [34, 35].

В країнах Європи та Південної Америки поширеність маніфестованого ЦД серед дорослого населення становить 4—6%. Так званий латентний ЦД спостерігається у 5—7% населення, у групах високого ризику частота явного або латентного діабету сягає 20—30%. В Україні зареєстровано майже 1 млн пацієнтів із ЦД. Якщо враховувати, що на кожний випадок діагностованого діабету припадає 1—2 випадки недіагностованого, то реальна кількість пацієнтів, що страждають від ЦД, в Україні становить 2—3 млн осіб [36, 37]. У розвинених країнах пік захворюваності припадає на вік після 65 років, а в країнах, що розвиваються, — на 45—64 роки. Суттєва різниця в поширеності діабету залежно від статі не простежується, хоча після 70 років є певне зростання рівня захворюваності у жінок [38]. ЦД мають 21 млн американців та 284 000 помирають від нього щорічно. Причому 65% смертей пов’язані з серцево-судинними причинами. У трирічному дослідженні SANDS продемонстровано, що активне зниження рівнів ХС та АТ в осіб з ЦД 2 типу нижче за цільові показники сприяє запобіганню, а також зворотному розвиткові атеросклерозу. Ці дані доводять, що агресивніші цільові рівні АТ та ХС, аніж існуючі на сьогодні рекомендації, у пацієнтів із ЦД можуть знизити кардіоваскулярний ризик в майбутньому [39].

Причинами високої захворюваності і смертності пацієнтів з ЦД від ССЗ є наявність у них, поряд із загальними факторами ризику ІХС, характерними для всієї популяції, факторів ризику, специфічних лише для ЦД [40]. До останніх відносяться гіперглікемія (натще), інсулінорезистентність (ІР), гіперінсулінемія, варіабельність глікемії, мікроальбумінурія (протеїнурія) у зв'язку з діабетичною нефропатією [41]. Доведено, що ризик мікросудинних і макросудинних ускладнень ЦД асоціюється з рівнем глікемії, варіабельністю глікемії, глікозильованого гемоглобіну (HbA1c).

У численних багатоцентрових дослідженнях UKPDS (1999р.), Steno (1999 р.), Kumamoto Study (2000 р.) Eurodiab (2001 р.) [42-45] доведено зв'язок між вираженою хронічною гіперглікемією та розвитком мікро- і макросудинних ускладнень у хворих на ЦД, що змушує розцінювати її як ключову причину формування зазначених станів. Пошкоджуючий вплив гіперглікемії на мікроциркуляторне русло пов'язаний із активацією ряду біохімічних процесів, що призводять до зміни властивостей судинної стінки: неферментний глікозування білків; поліолового шляху метаболізму глюкози та накопичення сорбітолу; активація протеїнкінази С; підвищене утворення вільних радикалів і оксидативний стрес.

Продемонстровано, що постпрандіальна гіперглікемія асоціюється з ризиком летальних випадків і розглядається як незалежний фактор ризику розвитку ССЗ у пацієнтів з ЦД [46]. У дослідженні UKPDS [42] відзначено, що збільшення рівня HbA1c на 1 % підвищує ризик смерті, пов'язаний з ЦД, на 21%, ІМ на 14%, хвороб периферичних судин на 43%, мікросудинних ускладнень на 37%, екстракції катаракти на 19 %. Показано існування асоціації між варіабельністю глікемії і розвитком ССЗ у пацієнтів з ЦД. Формуванню варіабельності глікемії, що створює піки гострої глюкозотоксичності, сприяють гіпоглікемічні стани у пацієнтів з ЦД, що розвиваються в силу різних причин [47].

Серед інших специфічних факторів слід зазначити ІР і гіперінсулінемію, які асоціюються не лише з ЦД, але і з основними факторами ризику ІХС, зокрема, дисліпідемією, АГ, порушенням фібринолізу і запаленням [48]. ІР, яка може спостерігатися за 8-10 років до розвитку ЦД, призводить до компенсаторної гіперінсулінемії, яка в свою чергу запускає цілий «каскад» патологічних механізмів, які призводять до розвитку АГ, дисліпідемії та ожиріння. У дослідженні IRAS (Insulin Resistance Atherosclerosis Study) [49], яке включало 1 625 пацієнтів з асимптомною гіперглікемією та клінічно вираженим ЦД, а також здорових осіб з нормальною толерантністю до глюкози, встановлено, що резистентність до інсуліну корелює з ризиком розвитку атеросклерозу. Крім того, передбачається, що ендогенний інсулін сам по собі, тобто без «залучення» резистентності до його дії, здатний впливати на серцево-судинну систему. Так, 5-річне спостереження за понад 2000 чоловіків, початково не мали ЦД і клінічних проявів ІХС, дозволило встановити, що розвиток несприятливої події через ІХС спостерігалося в осіб з початково більш високою концентрацією інсуліну (на 18%) в порівнянні з контрольною групою [50].

Ризик розвитку ССЗ при ІР, принаймні, частково, пов'язаний з супутнім атерогенним ліпідним профілем. Інсулін не тільки регулює процес розщеплення жирів і концентрацію вільних жирних кислот (ВЖК) в крові, але також грає істотну роль в регуляції обміну ліпопротеїдів дуже низької щільності (ЛПДНЩ), ліпопротеїдів високої щільності (ЛПВЩ) і ліпопротеїдів низької щільності (ЛПНЩ) [51]. ІР призводить до збільшення надходження в печінку ВЖК і глюкози, тим самим, сприяючи, утворенню ЛПДНЩ. Крім того, при ІР, порушується супресія гена apoB, що сприяє секреції ЛПДНЩ, а не їх розпаду. Результатом вироблення в печінці ЛПДНЩ і порушення їх периферичного руйнування є розвиток гіпертригліцеридемії [52]. Порушення ліполізу ліпопротеїдів з високим вмістом тригліцеридів (ТГ) призводить до зниження концентрації ЛПВЩ через зниженого перенесення Apo білків і фосфоліпідів. Крім того, повільний розпад ЛПДНЩ дозволяє впливати на ці частинки білку-переносника ефірів холестерину. Нарешті, активація печінкової ліпази, що характерна для ІР, призводить до зменшення часток ЛПВЩ і збільшує їх кліренс [53]. Типова картина крові, яка спостерігається при ІР, являє собою поєднання гіпертригліцеридемії і низького рівня ЛПВЩ. Крім того, порушення активності інсуліну викликає відносне зниження рівня ефірів холестерину і підвищення концентрації ТГ, що призводить до зменшення і ущільнення частинок, підвищуючи ризик розвитку атеросклерозу [54]. Останні мають підвищену атерогенність, причому концентрація цих частинок різко наростає при рівні ТГ > 132 мг/дл. Оскільки при ЦД переважають дрібні щільні ЛПНЩ з низьким вмістом холестерину, то концентрація ХС ЛПНЩ у хворих на діабет може не відрізнятися від рівня цього показника у осіб без діабету. Саме внаслідок підвищеної атерогенності дрібних частинок при одному і тому ж рівні ХС ЛПНЩ у хворих на ЦД «коронарний» ризик істотно вище [55]. Високої атерогенності дрібних щільних ЛПНЩ сприяють малі розміри частинок, що полегшує їх проникнення в судинну стінку через шар ендотелію, а також гіперглікемія. Крім того, для них характерна підвищена окислюваність, а в умовах окисного стресу, характерного для ЦД 2 типу, ця здатність значно зростає. Керуючі дрібними щільними ЛПНЩ, макрофаги захоплюють окислені дрібні щільні ЛПНЩ і перетворюються в збагачені холестерином «пінисті» клітини. Дрібні щільні ЛПНЩ володіють також здатністю активізувати процес апоптозу гладком'язових клітин, зменшуючи їх вміст у складі атеросклеротичної бляшки. Таким чином, створюються умови для формування особливого типу атеросклеротичних бляшок зі зниженим вмістом гладком'язових клітин і підвищеним вмістом в них активних макрофагів і великого ліпідного ядра [56]. Це нестабільний освіта складається з ексцентрично розташованого ліпідного вмісту під тонкою пухкої фіброзної оболонкою, яка може розірватися при високому навантаженні [57].

Атеросклероз при ЦД має ряд особливостей [57,58]:

- починається на 8 -10 років раніше в порівнянні з тими, у кого діабет відсутній;

- розпізнається ще на стадії порушення толерантності до глюкози;

- значно швидше прогресує і має перебіг у важчій формі;

- атеросклеротичне ураження носить двобічний полісегментарний характер, частіше локалізується в судинах середнього діаметра.

Зміна будь-якого показника ліпідного спектра веде до зростання серцево-судинного ризику у пацієнтів з ЦД 2 типу; він значно зростає за умов комбінованої дисліпідемії.

Важливо підкреслити, що ЦД 2 типу сам по собі відноситься до групи високого серцево-судинного ризику, а в поєднанні з ССЗ або захворюваннями нирок, або при їх відсутності, але при наявності одного або більше факторів ризику, або при ураженні органів-мішеней – до групи дуже високого серцево-судинного ризику.

Отже, з урахуванням високої поширеності ЦД в популяції, а також значного збільшення ризику розвитку ССЗ у цій когорті хворих, проблема ведення пацієнта з ССЗ на тлі ЦД є досить актуальною. Поліпшення розуміння патогенетичних механізмів розвитку ССЗ при ЦД забезпечить нові перспективи для лікування пацієнтів з такою патологією. Адекватна терапія не лише ЦД, але і ССЗ, мабуть, буде сприяти зниженню частоти серцево-судинних ускладнень і дозволить підвищити виживаність даної категорії пацієнтів.

* 1. Патогенетичне значення сортиліну у формуванні дисліпідемій у хворих на ішемічну хворобу серця та цукровий діабет 2 типу

На сьогоднішній день відбувається пошук нових маркерів ранньої діагностики дисліпідемії у хворих на ІХС та ЦД 2 типу. Особлива увага багатьох дослідників прикута до поглибленого вивчення ролі сортиліну в порушеннях ліпідного обміну.

Сортилін (SORT1) в організмі людини являє собою білок, який кодується геном SORT1 на 1 хромосомі. Цей білок є мембранним глікопротеїном I типу в родині сортуючих рецепторів вакуолярного сортувального білка 10 (Vps10p). Хоча він повсюдно експресується в багатьох тканинах, [59] сортилін найбільш поширений в центральній нервовій системі [60]. На клітинному рівні функції сортиліну заключаються в транспорті білка між апаратом Гольджі, ендосомами, лізосомами і плазматичною мембраною, що призводить до його залучення в численні біологічні процеси, такі як метаболізм глюкози і ліпідів, а також розвиток нервової системи і загибель клітин [59, 61, 62]. Крім того, функція і роль сортиліну в даний час визначається в декількох основних захворюваннях людини, таких як атеросклероз і ІХС, хвороба Альцгеймера та рак [63-65]. Ген SORT1 також містить один з 27 локусів повязаних з підвищеним ризиком розвитку ІХС [66]. Ген SORT1 знаходиться на хромосомі 1 в смузі 1p13.3 і включає 23 екзонів. Цей ген кодує 2 ізоформи за допомогою альтернативного сплайсингу.

Сортілін є членом родини (сімейства) рецепторів сортування Vps10p [60]. Кристалізація дослідження білка показує, що при утворенні комплексу з лігандом нейротензину, то Vps10 ектодомно з сортиліну утворює десяти-лопастну структуру бета-пропелер з внутрішнім тунелем, який містить кілька лігандів сайтів зв'язування [67]. Для запобігання зв'язування під час його передчасного синтезу ліганду, то білок - попередник з сортиліну містить 44- амінокислоти про-пептиду, який служить в якості шаперона для домену Vps10p [15]. Крім того, дві гідрофобні петлі були виявлені в цій області і діють для закріплення білка в клітинній мембрані [68].

У людей сортилін експресується в широкому діапазоні типів клітин і тканин, таких як головний і спинний мозок, наднирники, щитоподібна залоза, В-лімфоцити, адипоцити, скелетні м'язи і серце [69]. Сортілін приймає участь у транспорті широкого спектра внутрішньоклітинних білків між мережею транс-Гольджі, ендосомами, лізосомами і секреторними гранулами, а також плазматичноїмембрани в якості сортувального рецептора на поверхні клітини і на апараті ендоплазматичного ретикулума Гольджі в клітині [65]. Ця молекулярна функція дозволяє сортиліну брати участь у різних біологічних процесах, включаючи перенесення інсулінзалежного білка переносника глюкози (GLUT 4) в плазматичну мембрану жирових клітин і клітин скелетних м'язів у відповідь на інсулін [67]. Крім того, опосередковує взаємодію між попередником фактору росту нервів (pro NGF) і рецептором нейротрофінів (p75NTR): сортилін комплексу, діючи в якості ко-рецептору, сигналізує загибель клітин [70,15]. Більш того, сортилін приймає участь у метаболізмі ЛПНЩ - холестерину, секреції ЛПДНЩ і секреції пропротеїнової конвертази субтилізин кескинового типу 9 (PCSK9) і, таким чином, відіграє роль у розвитку атеросклеротичних уражень [59, 14]. Інші процеси, пов'язані з сортиліном включають ендоцитоз, [56] негативне регулювання активності ліпопротеїн ліпази, [71] міотопу диференціації, [72] окостеніння, [73] і регуляцію експресії генів [72].

З огляду на його функцію в сприянні деградації лізосом або рециркуляції лігандів в метаболізмі ліпідів [60, 14, 74, 75, 76] сортилін відіграє важливу роль в механізмах патофізіології атерогенезу та ІХС.

Прямим доказом причастності сортиліну до ІХС та порушень ліпідного обміну було дослідження у 2007 році хромосоми 1p13.3, яка була ідентифікована як перспективний локус геному у пацієнтів з ІХС. Згодом, накопичені дані свідчать про те, що SORT1 гену в локусі 1p13 є важливим фактором ризику ІХС, що пояснюється порушеннями ліпідного метаболізму [77-79]. Оскільки роль сортиліну в метаболізмі ліпідів і розвитку атеросклерозу була встановлена, недавнє дослідження Ogawa K та співавторів також повідомило, що збільшення виділення розчинного сортиліну з тромбоцитів, виміряне у вигляді циркулюючого сортиліну, може бути пов'язано з активацією тромбоцитів vivo [80]. Це спостереження також вказує на те, що сортилін може бути застосованийв якості клінічного біомаркера для діагностики та прогнозування [80, 81]. Крім того, дослідження множинного локусного генетичного ризику, засноване на поєднанні 27 локусів, включаючи ген SORT1, ідентифікувало людей з підвищеним ризиком виникнення як інцидентів, так і рецидивуючих захворювань ІХС, а також поліпшену клінічну користь від терапії статинами. Дослідження було засноване на дослідженні когортного співтовариства(the Malmo Diet and Cancer study) і чотирьох додаткових рандомізованих контрольованих досліджень когорт первинної профілактики (JUPITER і ASCOT) і когорти вторинної профілактики (CARE і PROVE IT-TIMI 22) [62].

Сортілін – мультилігандний рецептор-асоційований білок, який кодується геном SORT 1, синтезується у вигляді білка-попередника і розщеплюється фурином з утворенням активного сортиліну в апараті Гольджі. Утворення ХС ЛПДНЩ починається в гранулярному ендоплазматичному ретикулумі із синтезу і ліпідизації основного компонента - аполіпопротеїну В (апо В). Подальша модифікація апо В відбувається в апараті Гольджі з утворенням частинок ХС ЛПДНЩ [74].

Сортилін діє за трьома механізмами сприяє міграції апоВ, які містяться в печінці і таким чином знижують плазмовий рівень ХС ЛПНЩ; сприяє зниженню ХС ЛПНЩ шляхом зменшення продукції / секреції ХС ЛПДНЩ; гіперекспресія сортиліну стимулює звільнення ХС ЛПДНЩ у печінці і збільшує плазмовий рівень ХС ЛПНЩ [17].

З'являється все більше даних на підтримку ролі сортиліну в регуляції секреції аполіпопротеїну B (aпo B) і ХС ЛПДНЩ, захоплення ХС ЛПНЩ печінкою і макрофагами. У базальному стані сортилін печінки розщеплюється в апараті Гольджі, після чого функціонує в якості шаперону секреції ХС ЛПДНЩ / aпo B. При високих рівнях експресії перевищується розщеплювальна здатність ферментів апарату Гольджі, і в такій ситуації сортилін транспортує ХС ЛПДНЩ / aпoB з апарату Гольджі в лізосоми для руйнування. У плазмі під дією ферменту ліпопротеїнліпази (ЛПЛ) ХС ЛПДНЩ перетворюються на ХС ЛПНЩ. Сортилін також сприяє захопленню ХС ЛПНЩ і направляє їх для руйнування в лізосомах печінки. Нещодавно було продемонстровано, що сортилін полегшує захоплення
ХС ЛПНЩ макрофагами в стінках судин, сприяючи утворенню пінистих клітин і атеросклерозу [82,83].

Дослідження консорціуму Case Well Trust Trust Case StudyTrust показало, що єдиний нуклеотидний поліморфізм у локусі 1p13 був пов'язаний з ризиком розвитку ІХС [84]. Подальші дослідження показали, що ген SORT1 був пов'язаний з метаболізмом ліпідів печінки [76] та рівнями ХС ЛПНЩ [85]. Ген SORT1 кодує сортилін, який належить до вакуолярного білка ссавців, сортуючи 10 доменних родин [86]. Сортилін розташовується головним чином в клітинах апарата Гольджі, і він також знаходиться в клітинній мембрані [86] та в системній циркуляції [87].

У декількох дослідженнях повідомляється, що розчинний сортилін і пропептидний фрагмент його ліганда, пронейротензин, були пов'язані з серцево-судинними факторами ризику [88, 89]. У дослідженні Ogawa та співавторів було продемонстровано, що розчинний рівень сортиліну позитивно пов'язаний з серцево-судинними факторами ризику, проте його рівень у хворих на ІХС був менший ніж у контрольній групі [88]. У іншому дослідженні, зокрема Framingham Heart Study, збільшення циркулюючого пронейротензину було пов'язане з більш високою частотою серцево-судинних подій [89]. Тому існують деякі розбіжності між двома дослідженнями щодо прогнозування серцево-судинних захворювань за допомогою цих двох циркулюючих молекул, пов'язаних з сортиліном.

Група корейських дослідників на чолі з Tae Jung Oh у своєму дослідженні проводили вимірювання рівня циркулюючого сортиліну та підтвердили його роль в якості біомаркера серцево-судинних захворювань і ЦД. За результатами цього дослідження було визначено, що плазмовий рівень сортиліну у пацієнтів з наявністю ІХС та ЦД 2 типу був вищим, ніж у групі без цих захворювань. Зокрема хворі з вищим рівнем сортиліну були старші за віком та мали вищі рівні глюкози та HbA1c, проте ліпідні профілі були порівняними. Багатопараметричний логістичний регресійний аналіз показав, що рівні сортиліну були незалежно пов'язані з ІХС. Крім того, експериментальний аналіз показав, що дослідження рівня сортиліну плазми можуть виявити наявність ІХС або ЦД. У підгрупі суб'єктів, без ІХС, рівень циркулюючого сортиліну також був пов'язаний з наявністю ЦД. Підвищений рівень циркулюючого сортиліну пов'язаний з ІХС і ЦД і може бути використаний як біомаркер обох захворювань у пацієнтів, які не отримують статинів в якості ліпідознижувальної терапії.Проте для підтвердження цих результатів необхідні подальші дослідження та визначення співвідношення між сортиліном та метаболізмом глюкози [90].

Сортилін є одним з трьох нейротензинових рецепторів, нейротензин рецептор-3 [91]. У рамках проспективного когортного дослідження повідомлялося, що рівень пронейротензину, пропептиду нейротензину, був пов'язаний із ризиком ЦД [92]. Група досліджуваних з більш високим рівнем циркулюючого пронейротензину мали більшу вірогідність наявності ЦД, при співвідношенні ризику 1,28 (95% довірчий інтервал 1,07-1,50, P = 0,003). Крім того, в іншому дослідженні було доведено, що у групі досліджуваних з інсулінорезистентністю значно підвищувався рівень плазмового пронейротензину в організмі [93]. Tae Jung Oh та співавтори у своєму дослідженні доводять чіткий взаємозв’язок рівня сортиліну, рецептора нейротензину в плазмі крові з ЦД та ІР. Таким чином, визначення рівня сортиліну / нейротензину може відігравати важливу роль при діагностиці нестачі інсуліну. Одним з можливих пояснень цього факту є роль сортиліну в транслокації глюкози-транспонтера-4 в адипоцитах [94]. Крім того, миші з дефіцитом нейротензину були стійкі до ожиріння з високим вмістом жирів, а нейротензин зменшував активність АМФ-активованої протеїнкінази через сортілін [95]. Результати цього дослідження додають нові докази зв'язку між сортиліном і сигналізацією інсуліну та регуляцією глюкози.

SORT1 кодує білок сортилін, сортувальний рецептор вакуолярного сортувального білка – мультиліганда (VPS10), що приймає участь у транспорті між лізосомами та апаратом Гольджі. Як і інші білки VPS10, сортилін складається з
N-кінцевого пропептиду, з фурину, розщепленого позаклітинного домену VPS10 для зв'язування ліганда, трансмембранного домену і цитоплазматичного хвоста, який вкриває два лізосомальні сортувальні мотиви [47]. Сортилін локалізується головним чином в апараті Гольджі [96], де він служить рецептором для сортування лізосомальної гідролази в лізосоми [47,97], а також невеликої частки на поверхні клітини, де він може виступати в якості сигналізації рецептора для пронейротрофілів [60,98], які служать рецепторами поглинання [99-101], або бути розщеплений на альфа-секретази A дизінтегрин І домен металопротеїнази, що містять білок 10 (ADAM10) для генерації розчинного позаклітинного домену [102]. Сортилін має багато лігандів, проте, під час його відкриття, як маркера геномних асоціацій ураження для ХС ЛПНЩ, єдиним відомим ліпідним лігандом була ліпопротеїнова ліпаза, яка в основному пов'язана з метаболізмом ТГ, не пояснюючи сильного зв'язку між підвищеною експресією SORT1 та зниженням рівня ЛПНЩ [103].

З ідентифікацією SORT1 як причинного гена, зусилля вчених було направлено на визначення механізму, за допомогою якого визначено, що збільшення печінкової експресії SORT1 призводить до зниження в плазмі
ХС ЛПНЩ. Хоча спочатку сортилін характеризувався, як внутрішньоклітинний рецептор, сортувальної клітинної поверхні, його роль в поглинанні ліганду отримує все більшої доказовості. Недавні дослідження показали, що сортилін діє на клітинній поверхні як рецептор інтерналізації для програнуліну [104], аполіпопротеїну Е [100], а також альфа-галактозидази А [101]. Такі спостереження поставили питання про те, чи може сам по собі ХС ЛПНЩ бути лігандом для сортиліну. Через серію досліджень поглинання ХС ЛПНЩ в пробірці і в природних умовах дослідження Strong та співавтори показали, що підвищена експресія сортиліну в печінці мишей і в декількох різних клітинних лініях призводить до збільшення кліренсуХС ЛПНЩ [105]. І навпаки, було виявлено, що дефіцит сортиліну, призводив до погіршення кліренсу ХС ЛПНЩ в природних умовах. Важливо відзначити, що відсутність рецептора ХС ЛПНЩ не знижують ефект сортиліну, експресію або дефіцит поглинання ХС ЛПНЩ, пропонуючи незалежний механізм рецептора ХС ЛПНЩ. Strong та співавтори показали, що сортилін служить доброякісним рецептором клітинної поверхні для ХС ЛПНЩ і сприяє його клітинним поглинанням і лізосомальній деградації. Ці дані підтверджуються дослідженнями інших лабораторій. Linsel-Nitschke та ін повідомили, що надлишкова експресія SORT1 в людських ембріонічних ниркових клітинах, збільшувала поглинання ЛПНЩ і що це збільшення анулюється шляхом спільної інкубації з відомими сорбіновими лігандами, включаючи RAP і ХС ЛПНЩ [83]. Tveten з співавторами показали, що надлишкова експресія сортиліну в регульованих клітинах експресії білка збільшує зв'язування поверхні ХС ЛПНЩ і поглинання сортиліну, який локалізується в плазматичній мембрані і дефіцит, якого призводить до порушень взаємодії клітинної поверхні між сортиліном і ХС ЛПНЩ [16]. Додаткове дослідження також продемонструвало порушений кліренс ХС ЛПДНЩ і хіломікронів в контексті зниження експресії сортиліну, також узгоджується з роллю сортиліну в оформленні апо В-ліпопротеїнів [16]. Ці дослідження показують, що рівень печінкового сортиліну впливає на ХС ЛПНЩ за рахунок сприяння її поглинання і деградації.

На додаток до ролі в проміжку частинок ХС ЛПНЩ, Musunuru з співавторами також виявили, що аденоасоційований вірусом сортилін в печінці мишей знижує швидкість секреції ХС ЛПДНЩ, доведено внесок сортиліну у зниження рівня холестерину в плазмі мишей з надекспресією [19], що узгоджується з передбаченою спрямованостю з людськими даними. На противагу цьому, Kjolby з співавторами повідомили, що дефіцит сортиліну у мишей також впливав на зниження швидкості секреції ХС ЛПДНЩ з одночасним зниженням рівня холестерину в плазмі [76]. Ці, здавалося б суперечливі, повідомлення ставлять під сумнів фізіологічну роль печінкового сортиліну в регуляції секреції ХС ЛПДНЩ і рівнів холестерину в плазмі і на самому базовому рівні залишається без відповіді фундаментальне питання про спрямованість, за допомогою якої печінковий сортилін модулює метаболізм ХС ЛПНЩ.

Kjolby з співавторами використовували поверхневі плазміногени в (SPR) дослідженнях клітинного фракціонування і пульс експерименти в функції моделей, в яких переконливо свідчать про роль сортиліну в сприянні експорту ХС ЛПДНЩ. Strong та співавтори використовували поверхневий плазміноген, сортилін та гальмування лізосом, щоб продемонструвати, що сортилін пригнічує секрецію
ХС ЛПДНЩ шляхом прямого зв'язування апоВ-ліпопротеїнів в апараті Гольджі і сприяння їх пресекреторній деградації лізосомами [105]. Загальний висновок, що збільшення печінкової експресії сортиліну зменшує секрецію ХС ЛПДНЩ через лізосомальний шлях був підтриманий іншими лабораторіями. Ai і співавтори повідомили, що фармакологічні та генетичні маніпуляції, які збільшують експресію сортиліну пов'язані зі зниженням секреції ХС ЛПДНЩ, тоді як фармакологічні і генетичниі маніпуляції, які знижують секрецію сортиліну, призводять до збільшення експресії ХС ЛПДНЩ. Ai і співавтори показали, що сортилін конкретних мРНК в системах з генетично підвищеною експресією сортиліну призводить до відновлення секреції ХС ЛПДНЩ, тоді як відновлення сортиліну в моделях зі зменшенням експресії сортиліну нормалізує секрецію ХС ЛПДНЩ [106].

Bi і співавтори також повідомили про скорочення секреції ХС ЛПДНЩ в гепатоцити з гіперекспресією сортиліну [107]. Chamberlain та співавтори показали, що інсулін, відомий редуктор секреції ХС ЛПДНЩ, сприяє об'єднанню сортиліну і апоВ- ліпопротеїнів і збільшує їх локалізацію на лізосомах [108]. Роль сортиліну в лізосомній деградації його лігандів набула широкого визнання, і сортилін було представлено, як транспортер адипонектину [109], ТФР-В [110],
альфа-1-антитрипсину [111] і співтранспортера хлориду натрію [112] для деградації в лізосоми.

В літературі виникла друга хвиля досліджень, в якій використовували мишей і клітинні моделі зі зниженою експресією печінкового сортиліну для вивчення його ролі в обміні холестерину. Jun та співавтори повідомили, що у інсулінорезистентних мишей у яких розвивався ЦД, а також була присутня гіполептинемія, відбувалося зниження експресіїсортиліну, що в свою чергу супроводжувалося гіперхолестеринемією і збільшенням атеросклеротичних проявів [113]. Заміна лептином відновлює печінкову експресію сортиліну і знижує рівень холестерину в плазмі, а такожатеросклеротичні ускладнення. Klingenberg і співавтори виявили, що виснаження регуляторних Т-клітин в печінці знижує експресію сортиліну і приводить до підвищенння рівня холестерину в плазмі і атеросклеротичних ускладнень [114]. Bi і співавтори на моделі мишей, а також у людей зі зниженою печінковою експресією сортилінувиявили збільшення плазмового рівня холестерину і довели, що відтворення експресії сортиліну з використанням аденовірусу зменшує ризик гіперхолестеринемії [107]. Для більш прямого підходу, Ding і співавтори використовували TALENs для функціонального видалення локуса SORT1 в HUES клітинах і повідомили, що у клітинах з відсутньою експресією сортиліну збільшувалася маса синтезу аполіпопротеїну В, які диференціюються в гепатоцити [115]. Всі ці дослідження узгоджуються зі спрямованістю генетичних даних у людей і припускають, що зниження печінкової експресії сортиліну підвищує рівень холестерину в плазмі.

Дослідження локусу SORT1 є перспективним напрямком дослідження, направленим на вивчення нових підходів у лікуванні атеросклеротичних змін при ССЗ, асоційованих з ЦД 2 типу. Однак суперечливі дані в напрямку вивчення надлишкової експресії сортиліну в порівнянні з дослідженням при дефіциті ставить під сумнів терапевтичну стратегію, яка повинна здійснюватися. В той час, як показують дослідження, надлишкова експресія сортиліну призведе до зниження
ХС ЛПНЩ, атеросклеротичних змін при ССЗ. Дослідження дефіциту дозволяють припустити, що гальмування сортиліну матиме терапевтичний ефект.

Поглиблене вивчення ролі сортиліну в порушеннях ліпідного обміну знаходиться на стадії розробки і представляє широкий інтерес у напрямку дослідження метаболізму ліпопротеїнів у хворих при коморбідності ІХС та
ЦД 2 типу. Однак, нами не було знайдено даних, щодо ролі сортиліну в діагностиці дисліпідемії у хворих на ІХС та ЦД 2 типу. Подальше вивчення можливостей фармакологічної корекції дисліпідемії може стати основою для розробки нових терапевтичних підходів до лікування ІХС та коморбідного з ним ЦД 2 типу.

1.3. Сучасні уявлення про лікування дисліпідемій у хворих при коморбідності ішемічної хвороби серця та цукрового діабету 2 типу

Комбінація ліпідних порушень сприяє високому ризику розвитку атеросклерозу. Модифікація способу життя (немедикаментозна корекція- дієта, фізичне навантаження, відмова від шкідливих звичок) сприяє корекції дисліпідемії та відповідно знижує ризик розвитку атеросклерозу і його ускладнень. Однак якщо модифікація способу життя не призводить до нормалізації метаболічних параметрів, тоді виникає необхідність застосування медикаментозних методів корекції - призначення гіполіпідемічних препаратів.

З позицій доказової медицини в сучасній клінічній практиці застосовують чотири основні класи гіполіпідемічних препаратів, оскільки тільки у даних груп препаратів доведена здатність покращувати прогноз перебігу ІХС, тобто позитивно впливати на кінцеві точки - знижувати загальну і серцево-судинну смертність, ризик розвитку фатальних і нефатальних інфаркту міокарда та інсульту. Основними препаратами для корекції підвищених рівнів апо В, який тісно пов'язаний з ЛПНЩ, і / або лікування атерогенноЇ дисліпідемії є: інгібітори ГМК-КоА-редуктази (статини), секвестранти жовчних кислот, нікотинова кислота і агоністи PPAR-α (фібрати). Слід зауважити, що поки не встановлено впливу гіполіпідемічних препаратів на інші метаболічні фактори при метаболічному синдромі (МС), але в той же час доказова база щодо зниження ризику розвитку серцево-судинних захворювань при застосуванні гіполіпідемічних препаратів сформована
(табл.1.1) [116].

Таблиця 1.1

Основні властивості гіполіпідемічних препаратів і прогноз розвитку кардіоваскулярних подій

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Групи препаратів | Дія на ліпіди | Побічні ефекти | Протипоказання | Вплив на прогноз |
| Статини | Знижують ЛПНЩ на 18-55%Підвищують ЛПВЩ на 5-15%Знижують ТГ на 7-30% | Міопатія, підвищення трансаміназ | Гострі та хронічні захворювання печінки | Зниження загальної смертності, частоти ІХС, інсульту |
| Секвестранти жирних кислот | Знижують ЛПНЩ на 15-30%Підвищують ЛПВЩ на 3-5%ТГ не змінюються | Диспепсія, зниження реабсорбції інших препаратів | Гіпертригліцеридемія | Зниження смертності від ІХС |
| Нікотинова кислота  | Знижують ЛПНЩ на 5-25%Підвищують ЛПВЩ на 15-35%Знижують ТГ на 20-50% | Відчуття жару, гіперглікемія, подагра, гепатотоксичність | Хронічні захворювання печінки, подагра, цукровий діабет, виразкова хвороба шлунка і 12-палої кишки  | Зниження частоти коронарних подій  |
| Фібрати | Знижують ЛПНЩ на 5-20%Підвищують ЛПВЩ на 10-20%Знижують ТГ на 20-50% | Диспепсія, жовчокам҆яна хвороба, міопатія |  | Зниження частоти коронарних подій  |
| Блокатори зворотнього всмоктування холестерину | Знижують ЛПНЩ на 15%ЛПВЩ і ТГ не змінюються | Диспепсія | невідомо | невідомо |
| СЕТР-інгібітори | Знижують ЛПНЩ на 15%Підвищують ЛПВЩ на 50-60% | Підвищення АТ | невідомо | !!!Збільшення загальної смертності |

У Європейських [117] і Американських рекомендаціях щодо профілактики ССЗ [118] акцентовано увагу лікарів загальної практики на необхідність жорсткого контролю найбільш атерогенної фракції - ХС ЛПНЩ. На основі клінічних досліджень було продемонстровано, що зниження ЛПНЩ на 1% зменшує ризик ІХС на 1%, а підвищення ж рівнів ЛПВЩ на 1% знижує ризик ІХС на 3% [119].

Статини. Механізм дії статинів пов'язаний з блокадою ферменту ГМК-КоА редуктази, блокадою ранньої реакції біосинтезу ХС, підвищенням кількості мембранних рецепторів до ЛПНЩ, зниженням концентрації ХС у крові. Статини зареєстровані як препарати, які знижують ЛПНЩ. Залежно від застосовуваної дози статини викликають зниження рівнів Апо В на 30-50%. Це зниження супроводжується зменшенням ризику основних коронарних подій на 30-50% [120], більша частина зниження ризику є вторинною по відношенню до зниження ЛП, які містять Апо В [121].

Деякі дослідники [122], розглядають і протизапальну дію статинів, яка є додатковою і не залежить від їх впливу на загальну концентрацію апо В. Дані твердження пов'язані зі зниженням С-реактивного білка, який є маркером запальних процесів, що може розглядатися додатковим критерієм при призначенні при МС для корекції прозапальних станів.

Зниження ЛП, що містять Апо В на 30-40% при застосуванні помірних (стандартних) доз статинів знижує ризик ускладнень ССЗ на 30-40%. У пацієнтів з МС і ЦД 2 типу ефективність зниження ЛП, що містять Апо В на тлі прийому статинів значно знижує ризик розвитку ускладнень діабету [123], а в когорті пацієнтів з ІХС статистично значуще зниження Апо В призводить до ще більшого зниження ризику серцево-судинних захворювань [124].

На теперішній час робляться зусилля для підвищення ефективності статинів без збільшення частоти побічних ефектів при розробці більш ефективних препаратів. Іншим напрямком розробки нових препаратів і схем терапії є комбінування статинів з іншим гіполіпідемічними препаратами, наприклад, секвестрантами жовчних кислот кислот або блокаторами абсорбції ХС - езетімібом.

В даний час доступний препарат, який являє собою комбінацію статину і езетіміба, він відповідає принципу зменшення кількості препаратів для корекції окремого фактора ризику за рахунок поєднання кількох препаратів в одній лікарській формі. Нещодавно показано, що комбінація езетіміба зі статинами в стандартній дозі знижує рівень С-реактивного білка в тій же мірі, що і статини у високих дозах [125,126].

Існує багато доказів, отриманих в ретельно проведених рандомізованих клінічних дослідженнях і обгрунтованих призначення статинів в якості основної терапії ССЗ. Відповідно до даних метааналізу незалежних досліджень (4S, HPS, ASC0T-LLA, CARDS, 4D), опублікованого в 2005 р, зниження ризику ІХС на тлі прийому статинів в середньому склало 23% (від 11 до 51%). Проте статини не усувають ризик, пов'язаний з низьким рівнем ЛПВЩ або іншими проявами МС, також не було достовірно встановлено значиме зниження ризику у пацієнтів з
ЦД 2 типу.

Активно обговорюється проблема раннього застосування гіполіпідемічних препаратів життя для уповільнення прогресування атеросклерозу. Наукове обгрунтування даної стратегії засноване на припущенні про те, що чим раніше починається гіполіпідемічна терапія, тим більше буде зниження ризику в віддаленому періоді. Особливо це актуально для хворих з МС у яких високий ризик ССЗ в довгостроковому періоді. Разом з тим дана концепція вимагає уточнення і проведення маштабних клінічних досліджень.

Секвестранти жовчних кислот (або сорбенти) жовчних кислот (СЖК) - холестирамін і колестипол - застосовуються для лікування дисліпідемії більше
30 років і представляють собою аніонообмінні смоли (полімери), які не розчинні у воді і не всмоктуються в кишечнику. Основний механізм дії СЖК полягає в зв'язуванні ХС і жовчних кислот, які синтезуються з холестерину в печінці. Близько 97% жовчних кислот реабсорбується з просвіту кишечника і по системі портальної вени потрапляє в печінку, а потім знову виділяється з жовчю. Цей процес називається ентерогепатичною циркуляцією. СЖК "розривають" ентерогепатичну циркуляцію, що призводить до додаткового утворення жовчних кислот і до збіднення печінки ХС. Наслідком цього є компенсаторне підвищення активності
В / Е рецепторів, захоплюючих ЛПНЩ, і зниження рівня холестерину в крові.

При терапії СЖК рівень загального ХС знижується на 10-15%, а ХС ЛПНЩ - на 15-20%. Одночасно спостерігається невелике (на 3-5%) підвищення рівня
ХС ЛПВЩ. Вміст ТГ або не змінюється, або збільшується, що пояснюють компенсаторним збільшенням синтезу ЛПДНЩ. Це змушує з великою обережністю підходити до призначення холестираміну і колестипола хворим із супутньою гіпертригліцеридемією. Ідеальними кандидатами для лікування СЖК є пацієнти з "чистою" гіперхолестеринемією, тобто з гіперліпідемією IIа типу, яка зустрічається нечасто (приблизно у 10% хворих). Помірна гіпертригліцеридемія (ТГ> 200 мг / дл) є відносним, а виражена (ТГ> 400 мг / дл) - абсолютним протипоказанням до їх призначення.

СЖК не всмоктуються в кишечнику і тому не викликають системних токсичних ефектів. Це дозволяє призначати їх молодим пацієнтам, дітям і вагітним жінкам. У зв'язку з абсорбцією жовчних кислот і травних ферментів СЖК можуть викликати такі побічні ефекти, як запор, метеоризм, тяжкість в епігастральній ділянці. Шлунково-кишковий дискомфорт є основним фактором, що обмежує прийом СЖК в високих дозах.

Нікотинова кислота є традиційним гіполіпідемічним засобом, що знижує все ліпопротеїни, які містять Апо В і підвищують рівні ХС ЛПВЩ. Є дані, що у пацієнтів з МС і ЦД 2 типу нікотинова кислота знижує ризик розвитку ССЗ [20], і водночас цей препарат не чинить терапевтичного ефекту на інші компоненти МС, і тому нікотинова кислота використовується як додатковий препарат в комбінації зі статинами оскільки вона ефективно підвищує ЛПВЩ і знижує рівень ТГ в крові. Застосування нікотинової кислоти посилює інсулінорезистентність і може посилювати гіперглікемію у пацієнтів з ЦД 2 типу, і тому вона не розглядається потенційним препаратом для модифікації неліпідних факторів ризику МС [127]. Недавнє впровадження комбінації статинів і нікотинової кислоти в одному препараті, що застосовується одноразово, розширює можливості корекції множинних аномалій рівнів ЛП при атерогенній дисліпідемії без ризику розвитку поліпрагмазії [128].

Фіброєві кислоти (фібрати) є антагоністами рецепторів, активованих проліфератором пероксисом (PPARα). Рецептор PPARα - це один з підтипів рецепторів клітинного ядра, що активуються проліфератором пероксисом (Peroxisome Proliferator Activated Receptor - PPAR), який регулює метаболізм ліпідів в печінці і скелетних м'язах, а також гомеостаз глюкози. Виступаючи в якості молекулярного сенсора ендогенних жирних кислот (ЖК) і їх похідних, цей ліганд-активований фактор транскрипції регулює експресію генів, що кодують ферменти і транспортні білки, які контролюють гомеостаз ліпідів, що в кінцевому результаті призводить до стимуляції окислення ЖК і поліпшенню метаболізму ліпопротеїнів (ЛП). Рецептор PPARα також володіє плейотропною протизапальною і антипроліферативною дією, а також пригнічує проатерогенні ефекти накопичення ХС в макрофагах шляхом стимуляції виходу ХС з клітини.

Активація PPARα впливає на метаболізм ліпідів в печінці за допомогою декількох механізмів: стимулює активність ліпопротеїнліпази, збільшує окислення ЖК в печінці і м'язах, збільшує швидкість катаболізму ЛПДНЩ і зміст ЛПВЩ, аполіпопротеїну I (апо АI) і аполіпопротеїну II (апо АII) в крові, знижує секрецію ЛП з високим вмістом ТГ.

У клінічній практиці для лікування атерогенної дисліпідемії застосовують гемфіброзил, фенофібрат безафібрат, які знижують рівень ТГ, трансформують дрібні частинки в великі і помірно підвищують рівень ХС ЛПВЩ, фенофібрат також викликає помірне підвищення рівня загального апо В.

У багатьох клінічних дослідженнях доведено, що фібрати знижують ризик основних коронарних подій, але їх ефективність щодо зниження частоти серцево-судинних подій менш виражена, ніж у статинів, так в середньому ризик розвитку серцево-судинних подій знижується на 10-20%.

В останнє десятиліття проведено ряд великих проспективних досліджень (HHS, BIP, VA-HIT) [129], серед яких головним є дослідження FIELD (The Fenofibrate Intervenention and Event Lowering in Diabetes Trial) за участю 9795 пацієнтів з порушеннями вуглеводного обміну. Ці дослідження були присвячені порівняльному вивченню впливу гіполіпідемічної терапії (статинами або фібратами) на рівні серцево-судинної захворюваності та смертності. Виявилося, що фібрати особливо ефективні у пацієнтів з ЦД 2 і / або ознаками МС і достовірно знижують високий ризик серцево-судинних ускладнень [130].

У результаті меншої ефективності фібратів у порівнянні зі статинами, їх застосування в якості монотерапії у пацієнтів з МС вважається нераціональним. Разом з тим, комбіноване застосування фібратів зі статинами більш ефективно коригує атерогенну дисліпідемию при МС [131], але комбінований препарат фібрату і статину поки не розроблений.

Антагоністи PPARα можуть володіти протизапальними ефектами і атерогенними ефектами, що не залежать від зниження рівня ліпідів [132-134]. Поки не ясно, зумовлюють ці ефекти зниження ризику розвитку ІХС. Результати клінічних досліджень вказують на те, що застосування фібратів в основному ефективно у пацієнтів з МС та / або ЦД 2 типу. Крім того, зниження ризику, що спостерігається у пацієнтів з ЦД 2 типу важко пояснити тільки змінами рівня апо В. В даний час вивчається питання про те, чи ведуть фібрати до додаткового зниження ризику в осіб з МС, що перевищує можливе зниження ризику на тлі лікування статинами?

В даний час активно вивчаються нові препарати, розроблені з метою модифікації рівнів ЛП плазми крові. Одним з найбільш перспективних класів є препарати, які підвищують ХС ЛПВЩ за рахунок пригнічення білка транспортера ефірів ХС. Даний клас препаратів отримав назву інгібітори протеїну, переносимого ефіри ХС (інгібітори ППЕХ). Представником даного класу є торцетрапіб, який був розроблений для одночасного застосування з статинами. Ключовим питанням при призначенні комбінації двох гіполіпідемічних препаратів є те, чи буде ця комбінація знижувати ризик розвитку ССЗ більш значуще, ніж монотерапія статинами. В даний час проводяться клінічні досліджень цієї комбінації з метою оцінки її ефективності щодо уповільнення прогресування атеросклерозу і зниження частоти ускладнень ССЗ.

Результати клінічного дослідження ILLUSTRATE [135], проведеного в
2008 році засновані на дослідженні 910 пацієнтів рандомізованих до торцетрапібу / аторвастатину або монотерапії аторвастатином. Вивчали відносини між змінами рівнів ЛП і первинною ультразвуковою кінцевою точкою ультразвукового дослідження - зміною процентного обсяга атероми. У порівнянні з монотерапією аторвастатином торцетрапіб підвищив ХС ЛПВЩ на 61%, знизив ХС ЛПНЩ на 20%, підвищив натрій сироватки (0.44 ± 0.14 ммоль / л, р = 0.02) і знизив калій
(0.11 ± 0.02 ммоль / л, р <0.0001) сироватки крові. Незважаючи на істотне збільшення ХС ЛПВЩ не було виявлено дії торцетрапіба на процентний обсяг атероми. Результатом дослідження став наступний висновок - у більшості пацієнтів, які лікувалися торцетрапібом не відзначено регресії коронарного атеросклерозу. Регресія була виявлена при найбільш високих рівнях ХС ЛПВЩ. Торцетрапіб підвищував натрій сироватки і знижував калій, що узгоджується з альдостероноподібною дією, яка може пояснити відсутність сприятливого ефекту в усій досліджуваній когорті.

У дослідженні RADIANCE [136] обстежено 904 особи з сімейною гіперхолестеринемією і у 752 осіб зі змішаною дисліпідемією. Ці люди були рандомізовані до аторвастатину або до комбінації торцетрапіба з аторвастатином. Незважаючи на виражене підвищення ХС ЛПВЩ, застосування торцетрапіба асоціювалося з несприятливими змінами артеріальної стінки. Викликані торцетрапібом зміни електролітів і їх асоціація з підвищенням артеріального тиску і змінами комплексу інтима-медіа сонних артерій є несприятливим поєднанням і негативно впливає на прогноз серцево-судинної патології.

Інші інгібітори ППЕХ, в даний час знаходяться на стадії клінічного вивчення (анацетрапіб, дальцетрапіб), за результатами яких вони не демонструють такої побічної реакції, як підвищення артеріального тиску, однак рекомендації щодо застосування даних гіполіпідемічних препаратів до кінця не уточнено.

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

* 1. Клінічна характеристика хворих

Відповідно до мети та задач дослідження нами проведено комплексне обстеження 105 хворих з ІХС, що знаходилися на лікуванні в кардіологічному відділенні КНП «Міська клінічна лікарня №27», яка є базовим лікувальним закладом кафедри внутрішньої медицини №2, клінічної імунології та алергології імені академіка Л.Т. Малої Харківського національного медичного університету МОЗ України. Усі хворі на ІХС були розподілені на 2 групи: першу склали хворі на ІХС з ЦД 2 типу (n=75), другу – хворі на ІХС без діабету (n=30). Середній вік хворих з ІХС та ЦД 2 типу склав 65,45±1,08 років, а другої групи – 64,87±1,98 років. Контрольну групу склали 30 практично здорових осіб у яких не було діагностовано ІХСта ЦД.

Верифікацію діагнозу ІХС проводили згідно зі стандартами Європейського товариства кардіологів у 2012 році та відповідно до Наказу Міністерства охорони здоров’я № 152 від 02.03.2016р. Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги «Стабільна ішемічна хвороба серця», Асоціації кардіологів України, протоколів МОЗ України. Наявність ХСН встановлювали за класифікацією Робочої групи із серцевої недостатності Українського наукового товариства кардіологів, а функціональний клас оцінювали відповідно до критеріїв Нью-Йоркської асоціації серця (New York Heart Association – NYHA). Діагноз ЦД 2 типу встановлювали за критеріями уніфікованого протоколу надання медичної допомоги «Цукровий діабет» (Наказ МОЗ України від 21.12.2012 р. № 1118). Хворі із вперше виявленим ЦД 2 типу до дослідження не залучалися.

Критеріями виключення хворих із дослідження були: хворі з гострим інфарктом міокарда; хворі з вродженими та набутими вадами серця; наявність хронічного обструктивного захворювання легенів; наявність аутоімунної ниркової та онкологічної патології; загострення хронічних запальних процесів чи наявність гострих запальних захворювань, гострого інсульту, гострої ліво– чи правошлуночкової недостатності; супутні психічні захворювання, алкоголізм, наркоманія.

Відповідно до останніх рекомендацій ВООЗ з доповненнями від 2013 року, нами була використана наступна класифікація ІХС [137]:

1. Раптова коронарна смерть.

1.1. Раптова клінічна коронарна смерть з успішною реанімацією (рубрика 146.0).

1.2. Раптова коронарна смерть. У разі розвитку на фоні гострої коронарної недостатності або гострого ІМ (рубрика 124.8 або 122 за МКХ-10).

2. Стенокардія (рубрика 120 за МКХ-10).

2.1.1. Стабільна стенокардія напруження (із зазначенням І-ІУ ФК за класифікацією Канадської асоціації кардіологів), у пацієнтів з IV ФК стенокардія малого напруження може клінічно проявлятися як стенокардія спокою (рубрика 120.8 за МХК-10).

2.1.2. Стабільна стенокардія напруження при ангіографічно інтактних судинах (кардіальний синдром X, рубрика 120.8 за МХК-10).

2.2. Вазоспастична стенокардія (ангіоспастична, спонтанна, варіантна, Принцметала, рубрика 120.1 за МКХ-10).

3. Нестабільна стенокардія (рубрика 120.0 за МКХ-10).

3.1. Стенокардія, що вперше виникла. Діагноз виставляється протягом 28 діб від появи першого ангінозного нападу з прогресуванням класу стенокардії до III ФК.

3.2. Прогресуюча стенокардія (поява стенокардії спокою, нічних ангінозних нападів у хворого зі стенокардією напруження, підвищення ФК стенокардії, щонайменше до III ФК, прогресуюче зниження толерантності до фізичного навантаження, транзиторні зміни на ЕКГ у стані спокою).

3.3. Рання постінфарктна стенокардія (від 72 годин до 28 діб, рубрика 123.8).

4. Гострий інфаркт міокарда (рубрика 121 за МКХ-10).

Діагноз установлюють із зазначенням дати виникнення (до 28 діб): локалізація (передня стінка, передньоверхівковий, передньобоковий, передньосептальний, діафрагмальний, нижньобоковий, нижньозадній, нижньобазальний, верхівковобоковий, базальнолатеральний, верхньобоковий, бічний, задній, задньобазальний, задньобоковий, задньосептальний, септальний, ПШ); первинний, рецидивуючий (від 3 до 28 діб), повторний (відзначати розміри і локалізацію не обов’язково, якщо виникають труднощі в ЕКГ-діагностиці).

4.1. Гострий ІМ із наявністю патологічного зубця Q (рубрика 121.0-121.3 за МКХ-10).

4.2. Гострий ІМ без патологічного зубця Q (рубрика 121.4 за МКХ-10).

4.3. Гострий ІМ (невизначений, рубрика 121.9 за МКХ-10).

4.4. Рецидивуючий ІМ (до 28 діб, діагностується за умови повторного підвищення з наступним закономірним зниженням рівня кардіо-специфічних ферментів, рубрика 122 за МКХ-10).

4.5. Повторний ІМ (після 28 діб, рубрика 122 за МКХ-10).

4.6. Гострий коронарний синдром. Попередній діагноз – елевація або депресія сегмента 8Т, відображає ішемію до розвитку некрозу міокарда або раптової коронарної смерті (строк до 3 діб, рубрика 124.8 за МКХ-10).

4.7. Ускладнення гострого ІМ вказують за часом їхнього виникнення (рубрика 123 за МКХ-10):

- ГСН (І-ІУ класи за Кіllір, рубрика 150.1 за МКХ-10);

- порушення серцевого ритму та провідності (рубрика 144, 145, 146, 147, 148, 149 за МКХ-10);

- розрив серця зовнішній (із гемоперикардом — рубрика 123.0 за МКХ-10; без гемоперикарда — рубрика 123.3 за МКХ-10) і внутрішній (дефект міжпередсердної перетинки — рубрика 123.1 за МКХ-10); дефект міжшлуночкової перетинки (рубрика 123.2 за МКХ-10); розрив сухожильної хорди (рубрика 123.4 за МКХ-10); розрив папілярного м’яза (рубрика 123.5 за МКХ-10);

- тромбоемболії різної локалізації (рубрика 123.8 за МКХ-10);

- тромбоутворення в порожнинах серця (рубрика 123.6 за МКХ-10);

- гостра аневризма серця (рубрика 123.8 за МКХ-10);

- синдром Дресслера (рубрика 124.1 за МКХ-10);

- епістенокардитичний перикардит;

- постінфарктна стенокардія (від 72 годин до 28 діб, рубрика 120.0 за МКХ-10).

5. Кардіосклероз.

5.1. Вогнищевий кардіосклероз.

5.1.1. ПІКС із зазначенням форми та стадії СН, характеру порушення ритму і провідності, кількості перенесених інфарктів, їхньої локалізації та часу виникнення (рубрика 125.2 за МКХ-10).

5.1.2. Аневризма серця хронічна (рубрика 125.3 за МКХ-10).

5.2. Дифузний кардіосклероз із зазначенням форми і стадії ХСН, порушення ритму та провідності (рубрика 125.1 за МКХ-10).

6. Безбольова форма ІХС (рубрика 125.6 за МКХ-10).

Для визначення функціонального класу/тяжкості стабільної стенокардії з урахуванням порогового фізичного навантаження, під час якого з’являються симптоми захворювання широко застосовується класифікація Канадського кардіологічного товариства (таблиця 2.1 ). Слід зазначити, що ангінозний біль у стані спокою, як вияв коронарного вазоспазму, може виникати за наявності стенокардії напруження будь-якого функціонального класу. Функціональний клас (ФК) стенокардії характеризує максимальне обмеження фізичних можливостей пацієнта, і в певні проміжки часу його самопочуття може бути кращим.

Для визначення ступеня тяжкості стабільної стенокардії використовувалася класифікація за функціональним класом стабільної стенокардії згідно з Канадським кардіоваскулярним товариством [138] (Табл. 2.1).

 Таблиця 2.1

Класифікація ступеня тяжкості стенокардії згідно з Канадським кардіоваскулярним товариством

|  |  |
| --- | --- |
| Функціональний клас | Толерантність до фізичного навантаження |
| Клас I | «Звична діяльність не спричинює стенокардію». Стенокардія виникає лише при посиленому, швидкому або тривалому навантаженні. |
| Клас II | «Незначне обмеження звичної діяльності». Стенокардія виникає при ходьбі або швидкому підйомі сходами, ходьбі вгору або навантаженні після їжі, у прохолодну погоду, при емоційному перевантаженні або тільки протягом перших декілька годин після пробудження. |
| Клас III | «Помітне обмеження звичної активності». Стенокардія виникає при проходженні одного або двох кварталів на рівнині або подоланні одного прольоту сходами в нормальному ритмі за нормальних умов. |
| Клас IV | «Неспроможність виконувати будь-яке фізичне навантаження без дискомфорту» або «стенокардія спокою». |

Для діагностики функціонального класу ХСН використовувалась класифікація Нью-Йоркської асоціації серця (NYHA, 1964) з урахуванням рекомендацій Української асоціації кардіологів (2017) з визначенням клінічної стадії ХСН, її варіанта й ФК (Табл. 2.2) [139].

Таблиця 2.2

Класифікація серцевої недостатності з огляду на функціональну здатність і клінічні прояви (за NYHA)

|  |  |
| --- | --- |
| ФК за NYHA | Характеристика |
| 1 | 2 |
| I | Обмеження відсутні: виконання звичайних фізичних вправ не викликає підвищеної стомлюваності, задишки чи серцебиття |
| II | Легке обмеження фізичної активності: у стані спокою симптоми відсутні, але при звичайній фізичній активності відзначають стомлюваність, серцебиття або задишку |
| III | Виражене обмеження фізичної активності: у стані спокою симптоми відсутні, але навіть при слабкій фізичній активності є зазначені симптоми. |
| IV | Неможливість виконання будь-якого фізичного навантаження без відчуття дискомфорту: симптоми СН відзначаються навіть у стані спокою, з підвищенням вираженості при будь-якій фізичній активності |

Обстежені нами хворі у більшості випадків мали супутній діагноз гіпертонічну хворобу (ГХ). Діагноз ГХ був встановлений на підставі клініко-інструментального обстеження, керуючись наказом МОЗ України № 384 від 24.05.2012р., згідно рекомендаціям Української асоціації кардіологів і клінічним рекомендаціям Європейської асоціації гіпертензії та Європейської асоціації кардіологів (2018) [140].

Відповідно до останніх рекомендацій Європейського товариства гіпертензії та Європейського товариства кардіології (2018 р.), виділяють декілька рівнів АТ (табл.2.3). Згідно з цією класифікацією, ГХ є підвищення систолічного артеріального тиску (САТ) до 140 мм рт. ст. і вище або діастолічного артеріального тиску (ДАТ) до
90 мм рт. ст. і вище, якщо таке підвищення є стабільним, тобто підтверджується при повторних вимірюваннях АТ (не менш ніж 2-3 рази у різні дні протягом 4 тижнів). Класифікація ГХ за рівнем АТ вказує на ступінь його підвищення (не на стадію захворювання).

Таблиця 2.3

Класифікація ГХ за рівнем АТ

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Категорії | САТ мм рт. ст. | ДАТ мм рт. ст.. |
| Оптимальний | < 120 | <80 |
| Нормальний | <130 | <85 |
| Високий нормальний | 130-139 | 85-89 |
| Гіпертензія | 1 ступінь | 140-159 | 90-99 |
| 2 ступінь | 160-179 | 100-109 |
| 3 ступінь | >180 | >110 |
| Ізольована систолічна гіпертензія | >140 | <90 |

Для встановлення стадії ГХ застосовувалась класифікація за ураженням
органів – мішеней. Ця класифікація розроблена експертами ВООЗ (1963,1993) та прийнята в Україні в 1992 році згідно до наказу МОЗ України № 206 від 30.12.92 р. і рекомендується до подальшого застосування згідно наказу № 247 від 1.08.98 р.
(табл. 2.4). Її слід застосовувати для встановлення стадії ГХ (ессенціальної гіпертензії), а також вторинної гіпертензії.

Діагноз формулювався із зазначенням стадії захворювання та характеру ураження органів – мішеней. У разі формулювання діагнозу ГХ ІІ ст. або вторинної гіпертензії II ст. вказувалось, на підставі чого встановлюється II стадія захворювання (наявність ГЛШ), звуження артерій сітківки, ознаки ураження нирок – креатинін на верхній межі норми або наявність мікроальбумінурії). Діагноз ГХ III ст. також обґрунтовувався наявністю СН, перенесеного мозкового інсульту, протеїнурії тощо (див. класифікацію). Діагноз ГХ III ст. за наявності інфаркту міокарда, інсульту чи інших ознак ІІІ стадії встановлювався лише у тих випадках, коли ці серцево-судинні ускладнення виникали на тлі тривало існуючої ГХ, що підтверджується наявністю об'єктивних ознак гіпертензивного ураження органів-мішеней (ГЛШ, генералізоване звуження артерій сітківки тощо).

Таблиця 2.4

Класифікація ГХ за ураженням органів-мішеней

|  |  |
| --- | --- |
| Стадія I | Об'єктивні ознаки органічних ушкоджень органів-мішеней відсутні |
| Стадія II | Є об'єктивні ознаки ушкодження органів-мішеней без симптомів з їх боку чи порушення функції. Гіпертрофія лівого шлуночка (за даними ЕКГ, ЕХО-КГ, рентгенографії ) або генералізоване звуження артерій сітківки, або мікроальбумінурія та/або невелике збільшення концентрації креатиніну в плазмі (у чоловіків 115-133 ммоль/л, у жінок 107-124 ммоль/л), ураження сонних артерій – потовщення інтими-медії 0,9 мм або наявність атеросклеротичної бляшки |
| Стадія III | Є об'єктивні ознаки ушкодження органів-мішеней з симптомами з їх боку та порушенням функції |
| Серце | Інфаркт міокардаСерцева недостатність ІІА-ІІІ ст.Інсульт |
| Мозок | Транзиторна ішемічна атакаГостра гіпертензивна енцефалопатіяСудинна деменція |
| Очно дно | Крововиливи та ексудати в сітківці з набряком диску зорового нерва або без нього (ці ознаки патогномонічні також для злоякісної фази артеріальної гіпертензії) |
| Нирки | Концентрація креатиніну в плазмі у чоловіків > 133 мкмоль/л, у жінок > 124 мкмоль/л |
| Судини | Розшарування аортиОклюзивне ураження периферичних артерій |

Діагностика ЦД проводилася за критеріями Всесвітньої федерації ЦД (International Diabetes Federation, IDF, 2013) [141]. Усі хворі першої групи страждали на ЦД 2 типу легкого та середнього ступеня важкості в стані субкомпенсації (глікемія натще <7,6 ммоль/л, постпрандіальна <9,0 ммоль/л, HbA1c <8,5 %). Тривалість ЦД 2 типу – від 1 до 20 років. Діагноз ЦД 2 типу встановлювали у відповідності до сумісних рекомендацій American Diabetes Association (ADA) та Европейської Асоціації з вивчення ЦД (EASD) щодо критеріїв діагностики ЦД. Цільовими показниками в лікуванні хворих на ЦД були дані EASD 2013 року (табл. 2.5).

Таблиця 2.5

Цільові показники в лікуванні хворих на ЦД 2 типу

|  |  |
| --- | --- |
| Показник | Цільові значення |
| HbA1с, % | ≤7,0 |
| Глюкоза плазми натще/препрандіальна, ммоль/л | ≤6,0 |
| Глікемія при самостійному моніторингу, моль/л | Натще/препрандіальна | 4,0–5,0 |
| Постпрандіальна | 4,0–7,5 |
| АТ, мм рт.ст. | <130/80 |
| ЗХС, ммоль/л | <4,5 |
| ХС ЛПНЩ, ммоль/л | <2,5 |

За дизайном дослідження всі хворі на ІХС були розподілені на групи: 1 – склали хворі на ІХС у поєднанні з ЦД 2 типу (n=75), 2 – склали хворі на ІХС без супутнього ЦД 2 типу (n=30). До контрольної групи було включено 30 практично здорових осіб (рис. 2.1).

Рис. 2.1 Розподіл хворих по групам.

Було обстежено 64 жінки (60,95%) і 41 чоловік (39,05%): до першої групи увійшло 25 чоловіків (34%) та 50 жінок (66%), до другої групи – 16 чоловіків (53,33%), 14 жінок (46,67%). Середній вік хворих склав 65,38±1,08 років у першій групі та 64,67±1,98 років у другій групі.

Клінічна характеристика хворих представлена у табл. 2.6.

Таблиця 2.6

Клінічна характеристика хворих на ІХС за наявністю та відсутністю ЦД

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Показник | ІХС+ЦД 2 типу, n=75 | ІХС, n=30 |
| Чоловіки | 25 (34%) | 16 (53,33%) |
| Жінки | 50 (66%) | 14 (46,67%) |
| Вік | 65,38±1,08 | 64,67±1,98 |
| АГ ІІ ст. | 46 (61%) | 25 (83,3%) |
| АГ ІІІ ст. | 29 (39%) | 5 (6,7%) |
| Ожиріння  | 30 (40%) | 10 (33,3%) |
| Нормальна маса тіла | 45 (60%) | 20 (66,7%) |
| ІМТ, кг/м2 | 31,12±0,48\* | 25,37±0,49 |
| ОТ/ОС | 0,956±0,09\* | 0,858±0,012 |
| Фібриляція передсердь | 10(13,3%) | 6 (20%) |
| Екстрасистолічна аритмія | 6(8%) | 2(6,67%) |
| Неускладнений гіпертонічний криз | 16(21,3%) | 8(26,7%) |
| Постінфарктний кардіосклероз | 12 (16%) | 8(26,7%) |
| Атеросклеротичний кардіосклероз | 34(45,3%) | 12(40%) |
| Стабільна стенокардія | 18 (24%) | 10(33,3%) |
| СН 0ст. | 3(4%) | 5(16,7%) |
| СН I ст. | 19(14,25%) | 6(20%) |
| СН II A ст. | 53(70,6%) | 19(63,3%) |

Примітка: \* – достовірна різниця між групами

Таблиця 2.7

Розподіл хворих за статтю та віком

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Група | Жінки,абс. /% | Чоловіки,абс. /% | Вік,абс. |
| ІХС+ЦД, (n=75) | 51/68 | 24/33 | 65,38±1,08 |
| ІХС, (n=30) | 17/57,67 | 13/52,22 | 64,67±1,98 |
| Контрольна группа,(n=30) | 16/50 | 14/39 | 60,50±1,48 |

Обстежувані хворі як першої, так і другої груп найчастіше скаржилися на загальну слабкість (n1-ої групи=67, n2-ої групи =28), задишку, яка виникала при фізичному навантаженні (n1-ої групи=53, n2-ої групи =24), дискомфорт у грудній клітині (n1-ої групи=64, n2-ої групи =34), болі в серці (n1-ої групи=42, n2-ої групи =18), набряки нижніх кінцівок – 54 (17 %) (n1-ої групи=15, n2-ої групи =12 ), серцебиття – 50 (16 %) (n1-ої групи=16, n2-ої групи =14), порушення ритму серця – 46 (14 %) (n1-ої групи=11, n2-ої групи =14), періодичні головні болі (n1-ої групи=44, n2-ої групи =19), та запаморочення (n1-ої групи=40, n2-ої групи =17), (табл.2.8).

Таблиця 2.8

Частота виявлення скарг у обстежених пацієнтів на ІХС

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Скарги | ІХС+ЦД, (n=75) | ІХС, (n=30) | Контрольна група, (n=30) | р |
| Загальна слабкість, абс. | 66 | 27 | 6 | <0,05 |
| Болі в серці, абс. | 41 | 17 | 0 | <0,05 |
| Задишка, абс. | 40 | 16 | 0 | <0,05 |
| Набряки нижніх кінцівок, абс. | 15 | 5 | 0 | <0,05 |
| Серцебиття, абс. | 25 | 10 | 4 | <0,05 |
| Запаморочення, абс.  | 39 | 16 | 3 | <0,05 |
| Головні болі, абс. | 42 | 17 | 7 | <0,05 |

У хворих на ІХС було діагностовано такі ускладнення основного захворювання: фібриляцію передсердь – у 10 осіб (13,3%) першої групи та 6 осіб (20%) другої групи; неускладнений гіпертонічний криз – у 16 осіб (21,3%) першої групи та 8 осіб (26,7%) другої групи; екстрасистолічну аритмію – у 6 осіб (8%) першої групи та 2 осіб (6,67%) другої групи.

В обстежених хворих мала місце супутня патологія у вигляді ГХ: ГХ I стадії визначалася у 18 осіб (24%) першої групи та 10 осіб (33,3%) другої групи; ГХ II стадії діагностовано у 5 осіб (6,7%) першої групи, а в другій групі він був відсутній; на атеросклеротичний кардіосклероз страждали 34 особи (45,3%) першої групи та 12 осіб (40 %) другої групи; постінфарктний кардіосклероз було виявлено в 12 осіб (16%) першої групи та 8 осіб (26,7%) другої групи.

Наявність СН в групах була така: СН 0 ст. у першій групі зустрічалась у 3 осіб (4%), у другій групі в 5 осіб (16,7%) та в усіх осіб контрольної групи (100%); СН I ст. діагностовано в першій групі в 19 осіб (14,25%), у другій групі в 5 осіб (20%) та в жодного з контрольної групи (0%); СН II ст. – у першій групі в 53 осіб (70,6%), у другій групі в 19 осіб (63,3%) та в жодного з контрольної групи (0%) (табл.2.9).

Таблиця 2.9

Розподіл хворих за наявності СН

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Групи СН | Хворі на ІХС + ЦД 2 типу, (n=75) | Хворі на ІХС, (n=30) | Контрольна група, (n=30) | р |
| СН 0 ст., абс. (%) | 3(4%) | 5(16,7%) | 30(100%) | <0,05 |
| СН I ст., абс. (%) | 19(14,25%) | 6(20%) | 0 | <0,05 |
| СН II A ст., абс. (%) | 53(70,6%) | 19(63,3%) | 0 | <0,05 |

До загального клінічного дослідження входило: реєстрація ЕКГ, УЗД серця, коронарографія, за результатами якої виявлено наявність атеросклеротичних змін коронарних артерій у всіх хворих як у першій, так і в другій групі.

Типи дисліпідемії визначалися за допомогою класифікації гіперліпопротеїнемій ВООЗ, яку розроблено на основі класифікації Фредріксона (D.Fredrickson), (табл 2.10) [142].

Таблиця 2.10

Типи дисліпідемії і ризик розвитку атеросклерозу

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Фенотип | ХС плазми крові | ТГ | Зміни ліпопротеїнів | Атерогенність |
| I | У нормі або незначно підвищений | Підвищені або в нормі | ↑ ХМ | Неатерогенний фенотип |
| IIa | Підвищений | В нормі | ↑ ЛПНЩ | Висока |
| IIb | Підвищений | Підвищені | ↑ ЛПНЩ і ЛПДНЩ | Висока |
| III | Підвищений | Підвищені | ↑ ЛПНЩ | Висока |
| IV | Частіше в нормі | Підвищені | ↑ ЛПДНЩ | Помірна |
| V | В нормі або незначно підвищений | Підвищені | ↑ ХМ таЛПДНЩ | Низька |

Відповідно до третього перегляду Рекомендацій Європейського товариства кардіологів (ЄТК) щодо профілактики серцево-судинних захворювань (2018) вважають оптимальними характеристики ліпідів та ліпопротеїнів, наведені у таблиці 2.11 [140].

Таблиця 2.11.

 Оптимальні характеристики ліпідів та ліпопротеїнів (ЄТК, 2018)

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Ліпідні параметри | Значення в ммоль/л | Значення вмл/дл |
| Загальний ХС | <5,0 | <190 |
| ХС ЛПНЩ | <3,0 | <115 |
| ХС ЛПВЩ | >1,0 (ч); >1,3 (ж) | >40 (ч); 50 (ж) |
| ТГ | <1,7 | <150 |

У 2018 році Європейське товариство кардіологів разом з Європейським товариством гіпертензії пропонує критерії дисліпідемії (Рекомендації ESC/ESH, 2018) [140]:

1. Загальний ХС > 5,0 ммоль/л (190 мг/дл);

2. ХС ЛПНЩ > 3,0 ммоль/л (115 мг/дл);

3. ХС ЛПВЩ у чоловіків < 1,0 ммоль/л (40 мг/дл), у жінок < 1,2 ммоль/л (46мг/дл);

4. ТГ > 1,7 ммоль/л (150 мг/дл).

Відповідно до рекомендацій Європейського товариства кардіологів (2018) рекомендовано орієнтуватися на такі цільові рівні загального ХС та ХС ЛПНЩ:

– для загальної популяції цільовий рівень ХС плазми повинен складати < 5,0 ммоль/л (200 мг/дл), а рівень ХС ЛПНЩ – < 3 ммоль/л (115 мг/дл);

– цільові рівні для пацієнтів із ІХС, клінічними проявами ССЗ і хворих на цукровий діабет: для загального ХС < 4,5 ммоль/л (175 мг/дл) і для ХС ЛПНЩ < 2,5 ммоль/л (96 мг/дл) (ESC, 2018) [140].

Згідно даних ВООЗ, та Європейських рекомендацій при наявності дисліпідемії, виділяють додаткові фактори ризику розвитку атеросклерозу та збільшення серцево-судинного ризику (табл 2.12).

Таблиця 2.12.

Фактори ризику розвитку атеросклерозу та збільшення серцево-судинного ризику

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Фактори ризику | Клас рекомендацій | Рівень доказовості |
| 1 | 2 | 3 | 4 |
| Вік | Чоловіки > 45 років, жінки >55 років або з ранньої менопаузи | I | C |
| Куріння | Незалежно від кількості | I | C |
| Артеріальна гіпертензія | АД ≥ 140/90 мм рт. ст. або постійний прийом антигіпертензивних препаратів | I | C |
| Цукровий діабет 2 типу | Глюкоза натще > 6 ммоль/л (110 мг/дл) | I | C |
| Ранній початок ІХС у близьких родичів (обтяжена спадковість) | Інфаркт міокарду або нестабільна стенокардія у чоловіків у віці < 55 років, у жінок < 60 років | I | C |
| Сімейна гіперліпідемія за даними анамнезу | IIа, IIb и III тип | I | C |
| Абдомінальне ожиріння | Об’єм талії: у чоловіків > 94 см, у жінок > 80 см, або індекс маси тіла ≥ 30 кг/м2 | I | С |
| Хронічні імуннозапальні захворювання в анамнезі | Колагенози, ревматоїдний артрит, системні васкуліти | I | С |
| Хронічне захворювання нирок\* | ХНН зі зниженою ШКФ < 60 мл/хв. або гломерулонефрит, тубулоінтерстиціальний нефрит, пієлонефрит, структурні патології нирок\*\* | ІІb | С |

Примітки:

1. – \*Ризик розвитку ІХС в 2-4 рази вище при зниженні ШКФ < 60 мл/хв./1,73м2 , в 4-10 разів – при ШКФ 15-29 мл/хв./1,73м2 , в 10-50 разів при − ШКФ < 15 мл/хв./1,73м2 або при використанні гемодіалізу.

2. – \*\*Пацієнти зі ШКФ ≥ 60 мл/хв./1,73м2 слід розглядати як здорових при відсутності таких захворювань нирок: персистуюча протеїнурія або гематурія (або обидві), мікроальбумінурія у пацієнтів з діабетом, структурні захворювання нирок, такі як полікістозна хвороба нирок у дорослих або рефлексна нефропатія.

Усім хворим для верифікації діагнозу ІХС та дослідження особливостей ураження коронарних артерій було проведено мультидетекторну (64-зрізову) комп’ютерну томографічну ангіографію на комп’ютерному томографі «SOMATOM Definition AS» (Німеччина) із внутрішньовенним контрастуванням Ультравіст – 370 за договором №. 1131/1216 від 29 грудня 2016р. про науково-практичне співробітництво між ТОВ "Гемо Медика Харків" та Харківським національним медичним університетом.

Дизайн дослідження складався з двох етапів. Перший етап – первинне обстеження та розподіл хворих на групи, другий – розподіл пацієнтів на групи в залежності від терапії дисліпідемії статинами в комбінації з фібратами і омега-3 поліненасиченими жирними кислотами та повторного лабораторного та інструментального обстеження через 3 місяці після лікування.

2.2 Методи дослідження

Усім пацієнтам з ІХС та здоровим волонтерам у стаціонарі проводили обов'язкові методи дослідження (Наказ МОЗ України № 152 від 02.03.2016 р. «Уніфікований клінічний протокол первинної і вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги «Стабільна ішемічна хвороба серця»), які включали:

 -збір скарг, анамнезу;

 -фізикальне обстеження серця, легень;

 -аускультацію серця;

 -визначення зросту та маси тіла пацієнтів;

 -загальний аналіз крові;

 -загальний аналіз сечі;

 -аналіз крові на вміст цукру;

 -аналіз сечі на вміст цукру;

 -біохімічний аналіз крові із визначенням кількості сечовинитакреатиніну, загальних ліпідів, ЗХ, ХСЛПНЩ, ХСЛПВЩ, ТГ, загального білірубіну, прямої та непрямої його фракцій;

 -ЕКГ; Ехо–КГ; КТ-ангіографію коронарних артерій.

 Для дослідження даних параметрів забір крові проводився вранці натщесерце з ліктьової вени в поліетиленові пробірки (епіндорфи). Для здобуття сироватки пробірки з кров'ю інкубували 30 хв. при температурі +37 ºС. Відшаровували від стінки пастерівською піпеткою, згусток, що утворювався, інкубували при температурі +4 ºС протягом 1 години для ретракції згустку. Переносили сироватку в скляні пробірки, центрифугували протягом 15 хв. при 1500 обертах на хвилину, відокремлювали супернатант й розливали в пробірки типу «Епіндорф». Зберігали зразки при температурі – 20 ºС не більш 3 місяців до проведення дослідження [143].

Уміст сортиліну, інсуліну в сироватці крові хворих визначали імуноферментним методом на імуноферментному аналізаторі «Labline–90» (Австрія) з використанням комерційних тест–систем згідно прикладених до них інструкцій. Дослідження проводились у біохімічному відділі центральної науково-дослідної лабораторії Харківського національного медичного університету МОЗ України.

Для визначення рівня сортиліну було застосовано імуноферментний метод з використанням комерційної тест-системи виробництва фірми «Human SORT 1 ELISA Kit» (США). Зразки, контролі якості та стандарти розводять перед визначенням у співвідношенні 1:3 спеціальним буфером для розведення. У відповідні лунки спеціального планшета, що входить до складу набору, додають по 100 мкл розведених контролів, стандартів і зразків сироватки та інкубують 1:00 при кімнатній температурі на орбітальному струшувачі (шейкері). Потім рідину з лунок видаляють, лунки тричі промивають спеціальним промивним буфером і в кожну лунку додають по 100 мкл міченого біотином розчину антитіл. Планшет інкубують 1:00 при кімнатній температурі на орбітальному струшувачі, після чого лунки знову тричі промивають спеціальним промивним буфером. У кожну лунку додають по 100 мкл розчину кон'югату стрептоведіну пероксидази хрону та інкубують 1:00 при кімнатній температурі на орбітальному струшувачі. Лунки тричі промивають буфером і в кожну лунку додають по 100 мкл субстратного розчину (ТМБ). Планшет інкубують 10 хвилин при кімнатній температурі і реакцію зупиняють, додаючи по 100 мкл стоп-розчину. Через 5 хвилин планшет спектрофотометрують при довжині хвилі 450 нм. Кількість сортиліну в пробі визначають за калібрувальною кривою, яку будують паралельно з визначенням у пробах, використовуючи стандарти, що знаходяться в наборі.

Концентрацію інсуліну визначали імуноферментним методом з використанням комерційної тест-системи INSULIN ELISA KIT (США). У відповідні лунки спеціального планшета, що входить до складу набору, додають по 25 мкл контролів, стандартів і зразків сироватки та в кожну лунку додають по 25 мкл ензимного кон'югату. Планшет інкубують 30 хвилин при кімнатній температурі на орбітальному струшувачі (шейкері). Потім лунки тричі промивають спеціальним промивним буфером і в кожну лунку додають по 50 мкл ензимного комплексу. Планшет інкубують 30 хвилин при кімнатній температурі на орбітальному струшувачі (шейкері). Потім лунки тричі промивають спеціальним промивним буфером і в кожну лунку додають по 50 мкл субстратного розчину (ТМБ). Планшет інкубують 15 хвилин при кімнатній температурі і реакцію зупиняють, додаючи по 50 мкл стоп-реагенту. Через 10 хвилин планшет спектрофотометрують при довжині хвилі 450 нм. Кількість інсуліну в пробі визначають за калібрувальною кривою, яку будують паралельно з визначенням у пробах, використовуючи стандарти, що знаходяться в наборі.

Визначення вмісту глікозильованого гемоглобіну в цільній крові проводили фотометричним методом за реакцією з тіобарбітуровою кислотою з використанням комерційної тест-системи фірми «Реагент» (Україна) відповідно з доданою інструкцією. Кров з антикоагулянтом центрифугують 10 хвилин при 1 тис. об./хв. Плазму відбирають в окрему пробірку. Еритроцити 2 рази промивають фізіологічним розчином. Гемолізат отримують додаванням в еритроцитарну суспензію 3-кратного обсягу дистильованої води, інтенсивно струшують і залишають на 10 хвилин при кімнатній температурі. У чисті хімічні пробірки доливають по 2 мл гемолізату і по 0,35 мл 85% розчину фосфорної кислоти. Паралельно ставлять 2 холості і 1 контрольну проби. Пробірки інкубують 30 хвилин на киплячій водяній бані при t 100оС. Потім пробірки остуджують, додають по 0,70 мл 40% розчину трихлоуксусної кислоти, ретельно перемішують і центрифугують 30 хвилин при 1 тис. об. / хв. У чисті пробірки відбирають по 2 мл центрифугату і додають по 1 мл 3% розчину тіобарбітурової кислоти, а в холосту пробу – 1 мл дистильованої води. Проби інкубують 40 хвилин при t 37оС. Потім усі проби спектрофотометрують проти дистильованої води на СФ–46 при довжині хвилі 540 нм. Паралельно в усіх пробах визначали рівень гемоглобіну. Вміст глікозильованого гемоглобіну визначали за формулою: Ефруктози = Едослідна – (Е хол 1 + Е хол 2)

де Едослідна – екстінції дослідної проби;

Е хол 1 і Е хол 2 – екстінції холостої 1 і холостої 2 проби;

Сфруктози мкмоль / л = (Ефруктози \* 250) / Е контр.

Сфруктози – вміст фруктози в пробі

Ефруктози – екстінції для фруктози в пробі;

Е контр. – екстінції контрольної проби;

250 – вміст фруктози в контрольній пробі.

С = С фруктози / С гемоглобіну мкмоль фруктози / г гемоглобіну

Вміст глікозильованого гемоглобіну в пробі обчислювали в мкмоль фруктози на 1 г гемоглобіну.

Дослідження параметрів ліпідного профілю включало визначення загального ЗХС, ТГ, ХС ЛПВЩ ферментативним методом за стандартною біохімічною методикою. Уміст ХС ЛПНЩ обчислювали за формулою W. T. Friedewald [144]:

ХС ЛПНЩ=ЗХС – (ХСЛПВЩ + ТГ/2,22), де ТГ/2,22 – це вміст ХС у складі ЛПДНЩ. Проводили розрахунок коефіцієнта атерогеності (КА) за формулою
Клімова А.М.[145]:

КА = (ЗХС – ЛПВЩ)/ЛПВЩ, (2.1)

ЛПДНЩ = ТГ/2,2 × 0,45, (ммоль/л), (2.2)

ЛПНЩ = ЗХС – (ЛПДНЩ + ЛПВЩ), (ммоль/л), (2.3).

Дослідження проводились у біохімічному відділі центральної науково-дослідної лабораторії Харківського національного медичного університету МОЗ України на імуноферментному аналізаторі «Labline–90» (Австрія).

У дослідженні визначали антропометричні показники ОТ і ОС, ОТ/ОС, зріст, ІМТ.

Визначення зросту виконували за допомогою зростоміру. Масу тіла вимірювали на медичних вагах з точністю до 50 г, перевіряючи точність установки при кожному вимірюванні. Вимірювання ОТ проводили в стандартному положенні у горизонтальній площині за допомогою сантиметрової стрічки. ОТ вимірювали як найменший об’єм нижче грудної клітини над пупком. Вимірювання ОС проводили в області найбільш виступаючих ділянок сідниць.

ІМТ розраховували за формулою (індекс Кетле):

ІМТ = вага(кг)/ зріст (м2). (2.4)

Використовували індекс ІР HOMA, який розраховували за формулою [146]:

інсулін (мОД/мл) × глюкоза натщесерце (ммоль/л)/22,5, (2.5)

При індексі НОМА>2,77 пацієнтів вважали інсулінорезистентними.

Критерієм наявності ожиріння вважали значення ІМТ, що перевищує 30 кг/м2 (табл. 2.13).

Таблиця 2.13

Діагностичне значення показників індексу ваги тіла

|  |  |
| --- | --- |
| ІМТ | Діагностичне значення |
| 15–19,9 кг/м2 | Недостатня вага тіла |
| 20–24,9 кг/м2 | Нормальна вага тіла |
| 25–29,9 кг/м2 | Надлишкова вага тіла |
| 30–39,9 кг/м2 | Ожиріння |
| Більш 40 кг/м2 | Виразне ожиріння |

Нормальна концентрація глюкози у крові натще: у осіб молодого віку – 3,5–5,7 ммоль/л (60–110 мг/дл), у осіб старше 50 років – 4,4–6,2 ммоль/л (табл. 2.14).

 Таблиця 2.14

Діагностичне значення концентрації глюкози в сироватці крові

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
|  | Вихідний рівень | до 50 років | Вихідний рівень | > 50 років |
| через 1 год | через 2 год | через 1 год | через 2 год |
| Норма | 3,5–5,7 | до 8,8 | до 6,6 | до 6,2 | до 9,8 | до 7,7  |
| Суміжний стан | до 7,0 | 8,8–9,9 | 6,6–7,7 | до 7,2 | до 11,0 | до 8,8 |
| Діабет | >7,0 | >7,7 | >7,2 | > 7,2 | > 11,0 | > 11,0 |

Інструментальні методи включали ЕКГ, ЕхоКГ, КТ ангіографію коронарних артерій. ЕКГ у покої виконували у 12 стандартних відведеннях за допомогою трьохканального електрокардіографа «Fukuda» FX-326U (Японія).

ЕхоКГ дослідження проводили за стандартною методикою (Фейгенбаум Х., 1999) на ультразвуковому апараті RADMIR (Ultima PRO 30) (Харків, Україна). У
М–режимі визначали такі параметри ЛШ: кінцевий діастолічний розмір (КДР) (мм), кінцевий систолічний розмір (КСР) (мм), товщину задньої стінки (ТЗСЛШ) (мм), товщину міжшлуночкової перетинки (ТМШП) (мм). Кінцевий діастолічний і систолічний об'єми (КДО і КСО) (см3) ЛШ розраховували за методом Simpson (1991), після чого обчислювали ФВ ЛШ (%).

Масу міокарда ЛШ (ММЛШ) обчислювали за формулою (R. Devereux і співавт., 1986) [147]: 1,04х[(ТМШП+ТЗСЛШ+КДР)3] – [КДР]3 – 13,6. (2. 6)

Також визначали розмір лівого передсердя (ЛП) (см) та аорти (см). Діастолічна функція ЛШ (ДДЛШ) досліджувалася шляхом реєстрації доплерівського трансмітрального діастолічного потоку. Визначали максимальні швидкості раннього (Е) (см/с) і пізнього (А) (см/с) наповнення ЛШ, їх співвідношення (Е/А) (од), час ізоволюметричного розслаблення ЛШ (iVRT) (мс). Структуру діастолічного наповнення ЛШ класифікували відповідно до традиційних критеріїв (Алехин М.Н., Седов В.П., 1997) [148]. Псевдонормальний тип трансмітрального діастолічного потоку ідентифікували за допомогою проби Вальсальви.

 Клініко-інструментальне обстеження хворих проводили двічі, при надходженні до стаціонару та через 3 місяці для оцінки ефективності терапії, що проводилася.

Усі хворі отримували комбіновану медикаментозну терапію з приводу наявної у них патології. Пацієнти з діабетом додатково до стандартної терапії отримували також цукрознижувальні препарати. Лікування хворих на ІХС проводили індивідуально відповідно до протоколів надання медичної допомоги МОЗ України (наказ МОЗ України № 152 від 02.03.2016 р. «Уніфікований клінічний протокол первинної і вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги «Стабільна ішемічна хвороба серця»). Хворі отримували медикаментозне лікування, що включало:

1) Аспірин 75 мг/добу – для всіх пацієнтів за відсутності протипоказань (шлунково-кишкові кровотечі, алергія або толерантність до аспірину). Клопідогрель (Плавікс) як альтернативний антитромбоцитарний засіб для пацієнтів із стабільною стенокардією, які не отримують аспірину, а також до і після черезшкірних коронарних втручань.

2) Аторвастатин 20 мг/добу – для всіх пацієнтів з дисліпідемією. Статини призначалися всім хворим із ЗХС крові ≥ 4,5 ммоль/л та/або ХСЛПНЩ ≥ 2,5 ммоль/л. Доза визначалася індивідуально. Одночасно для оцінки переносимості контролювали вміст в крові аланінової та аспарагінової трансаміназ.

3) Бісопролол 5 мг/добу. Бета-адреноблокатори, які рекомендуються всім хворим при відсутності протипоказань. Доза препаратів визначається за частотою серцевих скорочень (ЧСС) у стані спокою (рекомендоване зниження ЧСС – 55-60 уд/хв). Блокатори кальцієвих каналів. Верапамил чи ділтіазем доцільно застосовувати для лікування хворих, які мають протипокази до бета-адреноблокаторів. Дігідропірідіни ретардної дії доцільно використовувати в якості монотерапії чи в комбінації з бета-блокаторами.

4) Еналаприл 10 мг/добу. Інгібітори ангіотензинперетворюючого ферменту (АПФ) – для пацієнтів із такими показаннями для їх призначення, як артеріальна гіпертензія, серцева недостатність, дисфункція лівого шлуночка або цукровий діабет. Або блокатори рецепторів ангіотензину ІІ, які показані при непереносимості іАПФ.

5) Нітрати короткої дії при нападі стенокардії у вигляді похідних нітрогліцерину або ізосорбіду дінітрату для сублінгвального прийому, та помірної пролонгованої дії у вигляді нітрогліцерину, ізосорбиду дінітрату і ізосорбиду мононітрату для вживання внутрішньо.

6) Антикоагулянти були показані пацієнтам з постійною формою ФП, тромбоемболічними ускладненнями в анамнезі, а також з мітральним стенозом та протезованими клапанами серця. Обов’язковий контроль міжнародного нормалізованого співвідношення (МНО). При неможливості визначення МНО – визначення протромбінового індексу.

 Для порівняльної оцінки терапевтичного ефекту було сформовано дві підгрупи пацієнтів: перша підгрупа хворих на ІХС з ЦД 2 типу, яким було призначено терапію аторвастатин у дозі 20 мг на добу і фенофібрат у дозі 145 мг на добу після вечері (n=37) й друга підгрупа хворих на ІХС з ЦД 2 типу, яким було призначено терапію аторвастатин у дозі 20 мг на добу і омега - 3 поліненасичені жирні кислоти (ПНЖК) у дозі 1000 мг вранці та ввечері (n=38).

Отримані результати подано у вигляді середнього значення ± стандартне відхилення від середнього значення (М±σ). Статистичну обробку даних здійснювали за допомогою пакета Statistica, версія 6,0. Оцінку відмінностей між групами при розподілі, близькому до нормального, проводили за допомогою критерію Пірсона [149]*.* Статистично достовірними вважали відмінності при р<0,05. Для дослідження взаємозв’язків між показниками, що аналізувалися, проведено кореляційний аналіз з розрахунком коефіцієнта кореляції Спірмена (r).

РОЗДІЛ 3

РЕЗУЛЬТАТИ ВЛАСНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ

РОЛЬ СОРТИЛІНУ У ФОРМУВАННІ РІЗНИХ ТИПІВ ДИСЛІПІДЕМІЙ У ХВОРИХ НА ІШЕМІЧНУ ХВОРОБУ СЕРЦЯ ТА ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ 2 ТИПУ

 3.1 Аналіз сортилінемії у хворих на ішемічну хворобу серця залежно від наявності цукрового діабету 2 типу

При визначенні рівня сортилінемії в обстежених хворих нами було виявлено, що в групі хворих на ІХС та ЦД 2 типу рівень сортиліну дорівнював 241,03±46,57 нг/л, порівняно з групою хворих на ІХС без супутнього ЦД 2 типу, де значення цього показника дорівнювало 214,165±33,23 нг/л, та контрольною групою з рівнем зазначеного маркера 123,63 ±18,88 нг/л, що на 11,20 % та 48,96 % вище, ніж у хворих без супутнього ЦД 2 типу та контрольною групою (p<0,05). (рис. 3.1) [150].

Рис. 3.1 Рівень сортиліну у хворих на ІХС залежно від наявності ЦД 2 типу.

Таким чином, наявність супутнього ЦД 2 типу у хворих на ІХС асоціювалась із вірогідно вищим рівнем сортилінемії, що може бути патогенетично обґрунтовано опосередкованим впливом сотриліну на розвиток і прогресування дисліпідемій, що за даними багатьох авторів [151, 152], як доведено раніше, пов’язано з негативним впливом на перебіг коморбідної патології.

Також у нашому дослідженні встановлено, що у хворих на ІХС рівень сортиліну був вірогідно вищим за такий у хворих контрольної групи, що знаходить підтвердження в роботах інших авторів. Так, у дослідженні Hu D. і співавторів [153] було встановлено підвищення рівня сортиліну у хворих на ІХС.

Дослідження впливу сортилінемії на показники вуглеводного, ліпідного обмінів, кардіогемодинаміки проводилося шляхом розподілу хворих основної групи на підгрупи в залежності від рівня сортилінемії: так до першої підгрупи увійшли хворі на ІХС з супутнім ЦД 2 типу з рівнем сортиліну в сироватці крові нижче 228,56 нг/мл (n=38), до другої – з рівнем сортиліну в сироватці крові вище 228,56 нг/мл (n=37) (табл. 3.1).

Таблиця 3.1

Вплив сортилінемії на показники вуглеводного, ліпідного обмінів, кардіогемодинаміки у хворих на ІХС та ЦД 2 типу (M± σ)

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Показники | Підгрупа 1 (n=38) | Підгрупа 2 (n=37) | р |
| НОМА | 3,96±2,03 | 5,89±2,14 | р<0,05 |
| HbA1с,% | 9,62±1,59 | 11,03±1,71 | р>0,05 |
| Глюкоза крові, ммоль/л | 5,93±2,11 | 7,08±2,27 | р>0,05 |
| Інсулін, мкОД/мл | 13,45±0,74 | 19,86±0,92 | р<0,05 |
| ЗХС, (ммоль/л) | 4,72±1,39 | 5,02±1,42 | р>0,05 |
| ХС ЛПВЩ, (ммоль/л) | 1,83±0,15 | 1,02±0,12 | р<0,05 |
| ТГ, (ммоль/л) | 1,35±0,55 | 1,98±0,65 | р<0,05 |
| ХС ЛПНЩ, (ммоль/л) | 2,78±1,28 | 2,98±1,41 | р>0,05 |
| ХС ЛПДНЩ, (ммоль/л) | 0,68±0,36 | 1,24±0,42 | р<0,05 |
| КА | 3,14±1,36 | 3,33±1,31 | р>0,05 |
| САТ, мм.рт.ст. | 154,29±25,33 | 156,17±25,53 | р>0,05 |
| ДАТ, мм.рт.ст. | 88,48±11,34 | 89,24±12,06 | р>0,05 |
| ЧСС, уд/хв | 78,34±14,01 | 78,85±13,56 | р>0,05 |
| Пульс, уд/хв | 75,99±13,01 | 76,98±13,04 | р>0,05 |
| КДО, (мл) | 103,17±42,98 | 131,57±44,67 | р<0,05 |
| КСО, (мл) | 48,37±23,12 | 59,12±28,33 | р<0,05 |
| КДР, (см) | 4,65±0,73 | 5,09±0,81 | р<0,05 |
| КСР, (см) | 3,24±0,71 | 3,87±0,68 | р<0,05 |
| ФВ, (%) | 59,43±7,04 | 50,26±7,32 | р<0,05 |
| ТЗСЛШ, (см) | 1,30±0,03 | 1,31±0,04 | р>0,05 |
| ТМШП, (см) | 1,22±0,03 | 1,21±0,04 | р>0,05 |
| Аорта, (см) | 3,15±0,28 | 3,18±0,32 | р>0,05 |

У даній роботі досліджено стан вуглеводного обміну у хворих на ІХС із супутнім ЦД 2 типу та без нього залежно від рівня сортилінемії. У підгрупі хворих з ІХС у поєднанні з ЦД 2 типу з рівнем сортиліну в сироватці крові нижче 228,56 нг/мл рівень глюкози натще у хворих першої підгрупи склав 5,93±2,11ммоль/л, а у підгрупі хворих з рівнем сортиліну в сироватці крові вище 228,56 нг/мл – 7,08±2,27 ммоль/л і був на 16,2% нижче, ніж у хворих другої підгрупи (р<0,05); рівень інсуліну натще склав 13,45±0,74 мкОд/мл у хворих першої підгрупи і був на 32,3% достовірно нижчим за рівень інсуліну натще у хворих другої підгрупи– 19,86±0,92 мкОд/мл (р<0,05). У першій підгрупі відзначалися нижчі значення рівня глікозильованого гемоглобіну– 9,62±1,59%, ніж у другій підгрупі, де відповідно значення цього показника становило – 11,03±1,71 % і було на 12,8% нижчим відповідно (р<0,05). При вивченні індексу НОМА отримані дані про достовірне його підвищення (5,89±2,14 порівняно з 3,96±2,03 відповідно) у хворих другої підгрупи порівняно з першою підгрупою, що було вищим на 32,8% відповідно (р<0,05) (Табл. 3.1)

 За результатами нашого дослідження при розподілі хворих залежно від рівня сортилінемії простежувалася чітка тенденція до погіршення вуглеводного обміну у вигляді зростання рівня глюкози, інсуліну, глікозильованого гемоглобіну та індексу НОМА у хворих на ІХС із супутнім ЦД 2 типу пропорційно збільшенню рівня сортилінемії [154].

Ураховуючи те, що в обстежених нами хворих на ІХС із ЦД 2 відмічалися прояви дисліпідемії, важливим, на наш погляд, було вивчення стану ліпідного обміну у хворих залежно від рівня сортилінемії.

Аналіз показників ліпідного профілю характеризувався підвищенням рівня ЗХС (5,02±1,42ммоль/л порівняно з 4,72±1,39 ммоль/л відповідно), ТГ (1,98±0,65ммоль/л порівняно з 1,35±0,55 ммоль/л відповідно), ХС ЛПНЩ (2,98±1,41ммоль/л порівняно з 2,78±1,28ммоль/л відповідно), ХС ЛПДНЩ
(1,24±0,42 ммоль/л порівняно з 0,68±0,36 ммоль/л відповідно), та зниженням рівня ХС ЛПВЩ (1,02±0,12 ммоль/л порівняно з 1,83±0,15 ммоль/л відповідно), та КА (3,33±1,31 порівняно з 3,14±1,36 відповідно) у хворих другої підгрупи порівняно з хворими першої підгрупи відповідно (р<0,05). Щодо ХС ЛПВЩ відзначалася зворотна динаміка: цей показник знижувався в пацієнтів другої підгрупи (1,02±0,12ммоль/л порівняно з першою - 1,83±0,15ммоль/л відповідно).

У даному дослідженні було отримано чіткий взаємозв’язок між рівнем сортиліну та виразністю дисліпідемії у хворих з коморбідною патологією, що знайшло відображення в підвищенні рівнів ТГ, ЗХС, ХС ЛПНЩ, ХС ЛПДНЩ та зниженні ХС ЛПВЩ. Аналізуючи показники ліпідного обміну в підгрупах, нами виявлено, що по мірі збільшення рівня сортиліну відбувалося достовірне підвищення рівнів ЗХС, ТГ, ХС ЛПДНЩ, ХС ЛПНЩ та зниження ХС ЛПВЩ у хворих на ІХС та ЦД 2 типу, що свідчить про перебудову ліпідограми атерогенного спрямування у разі прогресування сортилінемії, цим самим підвищуючи рівень атерогенності та кардіоваскулярний ризик [155-157].

 Дисліпідемія може виникнути як наслідок самої сортилінемії у хворих на ІХС та ЦД 2 типу, а може бути пов’язана з дією гіперглікемії, гіперінсулінемії та ІР на ліпідний обмін. Дисліпідемія вважається одним з найбільш важливих прогностичних факторів ризику виникнення ускладнень ССЗ у хворих на ЦД 2 типу. У дослідженні MRFIT (The Multiple Risk Factor Intervention Trial) ризик смерті від ІХС серед хворих на діабет був прямопропорційно пов'язаний з концентрацією ЗХС і ХС ЛПНЩ. Не було виявлено порога, нижче якого рівень ЗХС не корелював б з рівнем ризику смерті від ІХС [158]. Дані дослідження UKPDS (The United Kingdom Prospective Diabetes Study) також демонструють наявність взаємозв'язку ризику ІХС і концентрації
ХС ЛПНЩ у хворих на ЦД 2 типу: збільшення концентрації ХС ЛПНЩ на 1 ммоль/л супроводжується 1,57-кратним збільшенням ризику розвитку ІХС [159].

 Нами було вивчено вплив сортилінемії на показники кардіогемодинаміки у хворих при коморбідній патології. Порівняння показників кардіогемодинаміки в групах показало, що достовірних відмін не було виявлено (р>0,05): пропорційно рівню зростання сортилінемії відбувалося збільшення таких показників як КА, САТ, ДАТ, ЧСС, пульс, КДО, КСО, КДР, КСР, ТЗСЛШ та аорти. Лише за двома показниками виявлена різниця, а саме за ФВ та ТМШП у хворих на ІХС та ЦД 2 типу з нижчим рівнем сортилінемії перевищувала таку у хворих з вищим рівнем сортиліну на 2,7%, та 2,2 % відповідно (р<0,05). Отримані дані дозволяють припустити значний вплив рівня сортиліну на структурне ремоделювання міокарда.

Для встановлення характеру зв'язків між рівнем сортиліну та метаболічними і структурно-функціональними порушеннями у хворих на ІХС та ЦД 2 типу було проведено кореляційний аналіз (табл. 3.2).

Таблиця 3.2

Кореляційний аналіз сортилінемії та показників вуглеводного, ліпідного обмінів, кардіогемодинаміки у хворих на ІХС та ЦД 2 типу (rcrit=0,37)

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Показники | Сортилін | р |
| НОМА | 0,74 | р<0,05 |
| HbA1с | 0,21 | р>0,05 |
| Глюкоза крові | 0,17 | р>0,05 |
| Інсулін | 0,78 | р<0,05 |
| ЗХС | 0,22 | р>0,05 |
| ХС ЛПВЩ | -0,42 | р<0,05 |
| ТГ | 0,46 | р<0,05 |
| ХС ЛПНЩ | 0,19 | р>0,05 |
| ХС ЛПДНЩ | 0,65 | р<0,05 |
| КА | 0,21 | р>0,05 |
| САТ | 0,12 | р>0,05 |
| ДАТ | 0,09 | р>0,05 |
| ЧСС | 0,10 | р>0,05 |
| Пульс | 0,13 | р>0,05 |
| КДО | 0,44 | р<0,05 |
| КСО | 0,41 | р<0,05 |
| КДР | 0,39 | р<0,05 |
| КСР | 0,38 | р<0,05 |
| ФВ | 0,31 | р>0,05 |
| ТЗСЛШ | 0,16 | р>0,05 |
| ТМШП | 0,13 | р>0,05 |
| Аорта | 0,18 | р>0,05 |

 Отримано дані про наявність достовірних прямих кореляційних зв’язків між сортиліном та індексом НОМА (r=0,74; p<0,05), інсуліном (r=0,78; p<0,05), HbA1с (r=0,21; p<0,05), (рис.3.2).

**Сортилін**

Рис. 3.2. Взаємозв’язок між рівнем сортиліну та показниками вуглеводного обміну

Між рівнем сортиліну та такими показниками ліпідного профілю, як ХС ЛПДНЩ (r=0,65; p<0,05), ТГ (r=0,46; p<0,05), ЗХС (r=0,22; p<0,05) відмічалися прямі кореляційні зв’язки, та достовірно зворотні з ХС ЛПВЩ (r=-0,42; p<0,05) (рис. 3.3).

**ХС ЛПВЩ**

 (r=-0,42; p<0,05)

**ЗХС**

(r=0,22; p<0,05)

**ХС ЛПДНЩ** (r=0,65; p<0,05)

**ТГ**

(r=0,46; p<0,05)

Рис. 3.3. Взаємозв’язок між рівнем сортиліну та показниками ліпідного обміну

* Прямий зв’язок
* Зворотній зв'язок

Серед показників кардіогемодинаміки та рівнем сортиліну відмічалися прямі зв’язки з КДО (r=0,44; p<0,05), КСО (r=0,41; p<0,05), КДР (r=0,39; p<0,05), КСР (r=0,38; p<0,05) та ФВ (r=0,31; p<0,05), (рис 3.4).

**КДО** (r=0,44; p<0,05)

**КСО** (r=0,41; p<0,05)

**КДР** (r=0,39; p<0,05)

**Сортилін**

**ФВ** (r=0,31; p<0,05)

**КСР** (r=0,38; p<0,05)

Рис. 3.4. Взаємозв’язок між рівнем сортиліну та показниками кардіогемодинаміки.

 Дослідження характеру взаємозв'язків між рівнем сортиліну та показниками вуглеводного обміну дозволяє припустити, що за мірою збільшення рівня сортиліну відбувається відповідне підвищення рівня інсуліну, глікозильованого гемоглобіну й індексу ІР, що й характерно для ЦД 2 типу, тому можна говорити про пряму залежність збільшення рівня сортилінемії з порушеннями вуглеводного обміну. Отримані наші дані не суперечать даним корейських дослідників на чолі з [Tae Jung Oh](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Oh%20TJ%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=28728579), які у своєму дослідженні доводять значну роль сортиліну в порушеннях вуглеводного обміну та ризику розвитку ускладнень при наявності ЦД 2 типу у хворих на ІХС [160].

 Збільшення таких показників кардіогемодинаміки як КДО, КСО, КДР, КСР та ФВ пропорційно збільшенню сортилінемії дозволяє припустити значну роль сортиліну в структурній перебудові міокарда лівого шлуночка у хворих на ІХС та
ЦД 2 типу.

 Залежність рівня сортиліну з показниками ліпідного обміну, зокрема зі збільшенням рівня ХС ЛПДНЩ, ХС ЛПНЩ, ЗХС та ТГ доведено і в дослідженні Tveten зі співавторами, які показали, що надлишкова експресія сортиліну в клітинах HeLa-T-REX збільшує зв'язування поверхні ХС ЛПНЩ і поглинання сортиліну, який локалізується в плазматичній мембрані і дефіцит, якого призводить до порушень взаємодії клітинної поверхні між сортиліном і ХС ЛПНЩ [161]. Додаткове дослідження також продемонструвало порушений кліренс ХС ЛПДНЩ і хіломікронів у контексті зниження експресії сортиліну, також узгоджується з роллю сортиліну в оформленні апо В-ліпопротеїнів [162]. Ці дослідження показують, що рівень печінкового сортиліну впливає на ХС ЛПНЩ за рахунок сприяння її поглинання і деградації.

3.2 Стан вуглеводного та ліпідного обмінів, структурно-функціональні зміни лівого шлуночка в обстежених хворих

 При розподілі хворих залежно від наявності ЦД 2 типу простежувалася чітка тенденція до погіршення вуглеводного обміну паралельно зростанню рівня сортиліну крові в осіб з ІХС.

 У результаті проведених досліджень, було встановлено, що у хворих першої групи достовірно підвищувався рівень глюкози (6,55±2,13 ммоль/л порівняно з 4,05±0,56 ммоль/л) крові порівняно з пацієнтами другої групи та контрольної групи, де рівень глюкози склав 4,50±0,69 ммоль/л (р<0,05). Рівень HbA1c у хворих на ІХС та ЦД 2 типу склав 10,53±1,64 ммоль/л і був вище порівняно з групою хворих без супутнього діабету зі значенням цього показника 8,02±1,09 ммоль/л та контрольною групою 5,64±1,05 ммоль/л (р<0,05). Розглядаючи рівень інсуліну в сироватці крові, звертає на себе увагу достовірне підвищення цього показника (16,03±4,53 мкОД/мл у порівнянні з 14,67±5,04 мкОД/мл та 6,09±2,42 мкОД/мл ) в осіб першої групи в порівнянні з другою та контрольною групами (р<0,05). При вивченні індексу НОМА отримані дані про достовірне його підвищення (4,67±2,20 у порівнянні з 2,64±1,03 та 1,21±0,50 відповідно) у хворих першої групи в порівнянні з другою та контрольною групою (р<0,05), (табл. 3.3).

Таблиця 3.3

Показники вуглеводного обміну у хворих на ІХС та ЦД 2 типу (М±σ)

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Показники | ІХС та ЦД 2 типу, (n=75) | ІХС без ЦД 2 типу, (n=30) | Контрольна група, (n=25) | Р |
| НОМА | 4,67±2,20 | 2,64±1,03 | 1,21±0,50 | р1-2<0,05р1-3<0,05р2-3<0,05 |
| HbA1с,% | 10,51±1,64 | 8,02±1,09 | 5,64±1,05 | р1-2<0,05р1-3<0,05р2-3<0,05 |
| Глюкоза крові, ммоль/л | 6,55±2,13 | 4,05±0,56 | 4,50±0,69 | р1-2<0,05р1-3<0,05р2-3<0,05 |
| Інсулін, мкОД/мл | 16,03±0,81 | 14,67±5,04 | 6,09±2,42 | р1-2<0,05р1-3<0,05р2-3<0,05 |

 За результатами нашого дослідження коморбідний перебіг ІХС та ЦД 2 типу відповідає порушенням вуглеводного обміну у вигляді гіперінсулінемії, гіперглікемії та збільшення інсулінорезистентності, що підтверджується і результатами інших дослідників [163-165].

Дослідження характеру взаємозв’язків між показниками, що були вивчені
(табл. 3.4, 3.5), показали, що між усіма показниками вуглеводного обміну виявляються достовірні зв’язки у хворих з ІХС та ЦД 2 типу, а у хворих без діабету кореляційні зв’язки носили недостовірний характер, окрім достовірного зворотного зв’язку між рівнем глюкози та глікозильованого гемоглобіну у хворих з ІХС без
ЦД 2 типу.

Таблиця 3.4

Матриця інтеркореляцій показників вуглеводного обміну у хворих з ІХС та супутнім ЦД 2 типу (rcrit=0,24)

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Показник | Глюкоза | Інсулін | НОМА | HbA1с |
| Глюкоза | х | 0,48\* | 0,51\* | 0,69\* |
| Інсулін | х | Х | 0,41\* | 0,26\* |
| НОМА | х | Х | х | 0,71\* |
| HbA1с | х | Х | х | х |

Примітка: \*р<0,05, rcrit=0,24

Таблиця 3.5

Матриця інтеркореляцій показників вуглеводного обміну у хворих з ІХС без ЦД 2 типу (rcrit=0,38)

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Показник | Глюкоза | Інсулін | НОМА | HbA1с |
| Глюкоза | х | -0,33 | -0,49\* | -0,28 |
| Інсулін | х | Х | 0,22 | 0,18 |
| НОМА | х | Х | х | 0,27 |
| HbA1с | х | Х | х | х |

Примітка: \*\*р>0,05, rcri=0,38

Отримані дані свідчать про наявність прямих кореляційних зв’язків між показниками вуглеводного обміну у хворих з ІХС та супутнім ЦД 2 типу, що припускають за мірою збільшення рівня глюкози відповідне підвищення рівня інсуліну, глікозильованого гемоглобіну й індексу ІР, що й характерно для ЦД 2 типу.

У групі порівняння рівень глюкози виявив достовірний зворотній зв’язок з НОМА (r=-0,49; p<0,05). Такі взаємовідношення показників припускає за мірою збільшення рівня глюкози зменшення рівня індексу ІР, що характерно для нормального функціонування вуглеводного обміну. Щодо інших показників вуглеводного обміну у хворих з ІХС, то вірогідних зв’язків виявлено не було (р>0,05).

 Такі результати не суперечать даним інших дослідників [166-168], які вказують, що ІР та гіперінсулінемія досить характерні для пацієнтів з ЦД. Гіперінсулінемія розглядається як результат двох діючих механізмів: компесаторна – у відповідь на ІР і первинна (центральна) гіперсекреція інсуліну. Мабуть, ІР є не єдиним механізмом, за допомогою якого регулюється секреція інсуліну у хворих з ЦД.

При дослідженні показників ліпідного обміну у обстежених хворих нами було отримано наступні результати: рівень ЗХС у хворих на ІХС та ЦД 2 типу склав 5,57±1,41 ммоль/л і був на 11,49 % та 28,04 % вище, ніж у хворих на ІХС без діабету та контрольної групи; ХС ЛПНЩ – 3,89±1,39 ммоль/л і був на 23,90 % та 23,13 % вище, ніж у групі порівняння та контролю; КА склав 3,89±1,3 ммоль/л і був на
17,22 % та 25,19 % вище, ніж у групі хворих на ІХС без супутнього ЦД 2 типу та контрольній групі; рівень ХС ЛПВЩ, навпаки, у хворих на ІХС та ЦД 2 типу склав 1,15±0,18 ммоль/л і був нижчий за такий на 3,36 % та 7,25 % у групі хворих на ІХС без супутнього ЦД 2 типу та контрольній групі; рівень ТГ склав 1,17±0,34 ммоль/л і був на 32,36 % та 96,96 % нижче, ніж у групі порівняння та контрольній групі;
ХС ЛПДНЩ дорівнював 0,53±0,15 ммоль/л, що нижче зазначеного показника у хворих ІХС без ЦД 2 типу та контрольної групи на 64,63 % та 33,96 % відповідно (р<0,05), (табл. 3.6).

Таблиця 3.6

Показники ліпідного профілю в обстежених хворих (М±σ)

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
|  ГрупиПоказники  | Хворі на ІХС,(n=30) | Хворі на ІХС та ЦД 2 типу,(n=75) | Контрольна група,(n=30) |
| ЗХС, (ммоль/л) | 4,93±1,497 \* | 5,57±1,41\*# | 4,008±0,476 |
| ХС ЛПВЩ, (ммоль/л) | 1,19±0,16 | 1,15±0,18\* | 1,24±0,07 |
| ТГ, (ммоль/л) | 1,73±0,75\* | 1,17±0,34\*# | 0,594±0,11 |
| ХС ЛПНЩ, (ммоль/л) | 2,96±1,39 | 3,89±1,39\*# | 2,99±0,25 |
| ХС ЛПДНЩ, (ммоль/л) | 0,82±0,436\* | 0,53±0,15\*# | 0,35±0,086 |
| КА | 3,22±1,39 | 3,89±1,3\*# | 2,91±0,15 |

Примітка: \* p<0,05 порівняно з групою контролю, # p<0,05 між групами порівняння.

Отже, результати дослідження засвідчили, що найбільш характерними ознаками дисліпідемії у хворих на ІХС із супутнім ЦД 2 типу є більш значущі порушення ліпідного обміну порівняно з хворими без діабету, що виявляються в зростанні рівнів ЗХС, ТГ, ХС ЛПДНЩ, КА та зниженні ХС ЛПВЩ, тим самим підвищуючи рівень атерогенності та кардіоваскулярний ризик. Дисліпідемія може виникнути як наслідок самого ЦД 2 типу, а може бути пов’язана з дією гіперглікемії, гіперінсулінемії та інсулінорезистентності на ліпідний обмін.

Такі самі результати було отримано й іншими дослідниками. У роботі
Кравчуна П.П. [169] встановлено, що найбільше значення у формуванні порушень ліпідного обміну атерогенного характеру у хворих із постінфарктним кардіосклерозом, ЦД 2 типу та ожирінням мають ХС ЛПВЩ, ЛПДНЩ й ТГ. Дані дослідження UKPDS (The United Kingdom Prospective Diabetes Study) також демонструють наявність взаємозв'язку ризику ІХС і концентрації ХС ЛПНЩ у хворих на ЦД 2 типу: збільшення концентрації ХС ЛПНЩ на 1 ммоль/л супроводжується 1,57-кратним збільшенням ризику розвитку ІХС [170].

Взаємозв’язок між порушеннями вуглеводного та ліпідного обмінів у хворих з ІХС та ЦД 2 типу було встановлено на підставі проведеного кореляційного аналізу. Дослідження характеру взаємозв'язків між показниками, що були вивчені в групі (табл. 3.7), показали, що майже між усіма показниками вуглеводного та ліпідного обмінів виявляються достовірні зв'язки. Однак, їх характер у групах залишається різним.

 Визначено прямі кореляційні зв'язки між глюкозою та ЗХС (r=0,32, р<0,05), ТГ (r=0,41, р<0,05), ХС ЛПНЩ (r=0,45, р<0,05), ХС ЛПДНЩ (r=0,38, р<0,05) та КА (r=0,42, р<0,05); HbA1с та КА (r=0,36, р<0,05), ХС ЛПНЩ (r=0,32, р<0,05) та ЗХС (r=0,29, р<0,05) (табл.3.5), (рис 3.5., 3.6). Проте найсильніші прямі кореляційні зв’язки було встановлено між інсуліном та ТГ (r=0,86, р<0,05), ХС ЛПДНЩ (r=0,81, р<0,05); між індексом НОМА та ХС ЛПДНЩ (r=0,82, р<0,05) , (рис. 3,5, 3.6).

**ХС ЛПНЩ** (r=0,45, р<0,05)

**ХС ЛПДНЩ** (r=0,38, р<0,05)

**ТГ** (r=0,41, р<0,05)

**КА** (r=0,42, р<0,05)

**ЗХС** (r=0,32, р<0,05)

**Глюкоза**

Рис. 3.5 Кореляційні зв’язки між показниками вуглеводного та ліпідного обмінів

у хворих з ІХС та ЦД 2 типу

 прямий зв'язок

**КА** (r=0,36, р<0,05)

**ХС ЛПНЩ** (r=0,32, р<0,05)

**ЗХС** (r=0,29, р<0,05)

**HbA1с**

Рис. 3.6 Кореляційні зв’язки між показниками вуглеводного та ліпідного обмінів у хворих з ІХС та ЦД 2 типу

 прямі зв’язки

 Зворотні кореляційні зв'язки було встановлено між рівнем глюкози та
ХС ЛПВЩ (r=–0,29, р<0,05), але більш сильні визначалися між ХС ЛПВЩ та інсуліном (r=–0,80, р<0,05), індексом НОМА (r=–0,83, р<0,05). Усе це свідчить про наявність дисліпідемії атерогенного типу в усіх обстежених осіб.

**ХС ЛПВЩ**

**Інсулін**

 (r=–0,80, р<0,05)

**індекс НОМА**

(r=–0,83, р<0,05)

Рис. 3.7 Кореляційні зв’язки між показниками вуглеводного та ліпідного обмінів у хворих з ІХС та ЦД 2 типу

 зворотні зв’язки

Таблиця 3.7

Матриця інтеркореляцій показників вуглеводного та ліпідного обмінів у хворих з ІХС та ЦД 2 типу (rcrit=0,24)

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Показники  | 3ХС,ммоль/л | ТГ,ммоль/л | ХС ЛПВЩ, ммоль/л | ХС ЛПНЩ, ммоль/л | ХС ЛПДНЩ, ммоль/л | КА |
| Глюкоза, ммоль/л | 0,32\* | 0,41\* | –0,29\* | 0,45\* | 0,38\* | 0,42\* |
| Інсулін, мкОД /мл | 0,15 | 0,86\* | –0,80\* | 0,23 | 0,81\* | 0,21 |
| НОМА, од. | 0,16 | 0,21 | –0,83\* | 0,17 | 0,82\* | 0,28\* |
| HbA1с,% | 0,29\* | 0,17 | –0,20 | 0,32\* | 0,16 | 0,36\* |

Примітка: \* – р<0,05.

Порівнюючи отримані результати досліджень з референтними величинами, можна сказати, що в пацієнтів з ЦД 2 типу та ІХС спостерігається гіперглікемія, гіперінсулінемія та ІР, що прискорює розвиток і прогресування діабетичної дисліпідемії [171]. Підвищений рівень інсуліну свідчить не тільки про стан компенсації супутнього ЦД, а й про виразність атерогенних змін ліпідного спектра крові.

Поєднання розладів вуглеводного та ліпідного обміну посилює дію цих факторів і негативно впливає на клінічний перебіг ІХС. У пацієнтів з ЦД при ІХС, високий ступінь вираженості патологічно змінених метаболічних розладів, ознаками яких є підвищений рівень інсуліну та діабетична дисліпідемія, супроводжується частішим розвитком ускладнень, гіршим клінічним перебігом і прогнозом у хворих.

 Згідно з дизайном дослідження цікавим на наш погляд було дослідження показників кардіогемодинаміки у хворих на ІХС із супутнім ЦД 2 типу та без нього, і контрольною групою, а також вивчення впливу ЦД на дані показники,
(табл. 3.8).

Таблиця 3.8

Структурно-функціональні параметри лівого шлуночка в обстежених хворих (М±σ)

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
|  ГрупиПоказники  | Хворі на ІХС,(n=30) | Хворі на ІХС та ЦД 2 типу,(n=75) | Контрольна група,(n=30) |
| САТ, мм.рт.ст. | 153,50±16,14\* | 152,07±24,21\* | 118,33±4,79 |
| ДАТ, мм.рт.ст. | 88,00±8,05\* | 88,33±11,09\* | 78,00±6,10 |
| ЧСС, уд/хв | 76,23±12,94 | 78,55±14,38 | 72,87±5,96 |
| Пульс, уд/хв | 75,30±11,33 | 76,43±12,63 | 72,87±5,96 |
| КДО, (мл) | 97,47±38,82\* | 120,45±46,92\*# | 52,44±8,39 |
| КСО, (мл) | 45,00±20,19\* | 56,01±30,25\* | 32,23±8,38 |
| КДР, (см) | 4,57±0,82\* | 4,94±0,79\*# | 4,01±0,36 |
| КСР, (см) | 3,23±0,59 | 3,53±0,72\*# | 2,99±0,46 |
| ФВ, (%) | 55,40±6,15\* | 54,51±7,24\* | 64,83±2,67 |
| ТЗСЛШ, (см) | 1,31±0,03 | 1,31±0,04\* | 1,28±0,06 |
| ТМШП, (см) | 1,20±0,02\* | 1,22±0,04\* | 1,34±0,06 |
| Аорта, (см) | 3,14±0,29 | 3,16±0,31 | 2,98±0,25 |

Примітка: \* p<0,05 порівняно з групою контролю, # p<0,05 між групами порівняння.

 Хворі були поділені на дві групи: першу групу склали хворі на ІХС без супутнього ЦД 2 типу, другу - хворі на ІХС із супутнім ЦД 2 типу та контрольну групу. Порівняльний аналіз структурно-функціональних параметрів лівого шлуночка залежно від наявності супутнього ЦД 2 типу показав достовірні відмінності між такими показниками як САТ, ДАТ, КДО, КСО, КДР, КСР, ФВ, ТЗЛШ, ТМШП порівняно з групою контролю (р<0,05).

 В обстежених хворих відзначалося достовірне підвищення рівнів САТ та ДАТ у хворих на ІХС та ЦД 2 типу, порівняно з групою контролю (табл.3.8), що свідчить про вплив ІХС та ЦД 2 типу на дані показники. Рівень КДО у хворих при супутньому ЦД 2 типу складав - 120,45±46,92 мл, проти 97,47±38,82 у хворих без супутнього ЦД 2 типу - 97,47±38,82 мл, та контрольної групи - 52,44±8,39 мл, що більше на 19,65% та 19,07 % відповідно (р<0,05).

 Рівень КСО у хворих другої групи - 56,01±30,25 мл, проти першої групи - 45,00±20,19 мл, та контрольної групи - 32,23±8,38 мл, що більше на 19,65% та 42,45%. КДР у хворих другої групи - 4,94±0,79 см, проти першої групи - 4,57±0,82 см, та контрольної групи - 4,01±0,36 см, що більше на 7,48% та 18,82%. Рівень КСР у хворих другої групи - 3,53±0,72 см, проти першої групи - 3,23±0,59 см, та контрольної групи - 2,99±0,46 см, що більше на 8,5% та 15,3 %. У хворих контрольної групи відмічалася більша ФВ серця порівняно з хворими першої та другої груп 64,83±2,67%, проти 55,40±6,15% та 54,51±7,24% відповідно (р<0,05). ТЗСЛШ у хворих другої групи 1,31±0,04 см, проти 1,28±0,06 см, що більше на 2,29%.ТМШП у хворих контрольної групи –1,34±0,06, проти другої - 1,22±0,04 см, та першої групи -1,20±0,02 що на 8,95 % та 10,45% більше відповідно (р<0,05). Збільшення таких показників як КДО, КДР, КСР у хворих на ІХС із супутнім ЦД 2 типу проти хворих без супутнього ЦД 2 типу свідчить про негативний вплив ЦД і на ремоделювання лівого шлуночка в зазначеної категорії хворих. Ці результати дозволяють припустити, що діабет, мабуть, потенціює ремоделювання міокарда ЛШ у хворих на ІХС та ЦД 2 типу зі зниженою ФВ.

З метою визначення взаємозв’язків між показниками кардіогемодинаміки у хворих з ІХС та ЦД 2 типу та показниками вуглеводного обміну нами було проведено кореляційний аналіз (табл 3.9).

Таблиця 3.9

Матриця інтеркореляцій показників вуглеводного обміну та кардіогемодинаміки у хворих з ІХС та ЦД 2 типу (rcrit=0,37)

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Показник | НОМА  | HbA1с | Глюкоза | Інсулін |
| САТ | -0,12 | 0,22 | 0,13 | -0,25 |
| ДАТ | -0,10 | -0,23 | 0,08 | -0,14 |
| ЧСС | 0,06 | 0,20 | 0,12 | -0,09 |
| Пульс | 0,12 | 0,20 | 0,21 | -0,09 |
| КДО | -0,24 | 0,07 | -0,07 | -0,29 |
| КСО | -0,23 | -0,01 | -0,05 | -0,31 |
| КДР | -0,24 | -0,07 | -0,06 | -0,29 |
| КСР | -0,22 | -0,01 | -0,02 | -0,33 |
| ФВ | 0,10 | 0,19 | -0,07 | 0,23 |
| ТЗСЛШ | 0,37\* | 0,07 | -0,16 | -0,33 |
| ТМШП | 0,10 | -0,14 | -0,07 | 0,19 |

Примітка: \* – р<0,05.

Найбільш сильні прямі кореляційні зв’язки було отримано між індексом НОМА та ТЗСЛШ (r=0,37; р<0,05). Зворотні зв’язки отримано між індексом НОМА та КДО (r=-0,24; р<0,05), КСО (r=-0,23; р<0,05), КДР (r=-0,24; р<0,05), КСР (r=-0,22; р<0,05). Відносно HbA1с, то прямі зв’язки було виявлено з САТ (r=0,22; р<0,05), ЧСС (r=0,20; р<0,05), пульсом (r=0,20; р<0,05) та ФВ (r=0,19; р<0,05), більш значущі зворотні з ДАТ (r=-0,23; р<0,05) та ТМШП (r=-0,14; р<0,05). При дослідженні рівня глюкози, то прямі зв’язки спостерігалася зі значенням пульсу (r=0,21; р<0,05), достовірних зворотніх зв’язків виявлено не було. Найбільш сильні зворотні зв’язки відмічалися між інсуліном та ТЗСЛШ (r=-0,33; р<0,05), КСР (r=-0,33; р<0,05), КСО (r=-0,31; р<0,05), КДР (r=-0,29; р<0,05), КДО (r=-0,29; р<0,05) та САТ (r=-0,25; р<0,05). Менш достовірні зв’язки між інсуліном та ФВ (r=0,23; р<0,05) та ТМШП (r=0,19; р<0,05).

У дизайні нашого дослідженння було вивчено взаємозв’язки між показниками кардіогемодинаміки та показниками ліпідного обміну (табл. 3.10).

Таблиця 3.10

Матриця інтеркореляцій показників ліпідного обміну та кардіогемодинаміки у хворих з ІХС та ЦД 2 типу (rcrit=0,37)

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Показники  | 3ХС | ХС ЛПВЩ | ТГ | ХС ЛПНЩ | ХС ЛПДНЩ | КА |
| САТ | 0,32 | 0,16 | 0,11 | 0,28 | 0,11 | 0,20 |
| ДАТ | 0,18 | 0,05 | 0,04 | 0,17 | 0,04 | 0,14 |
| ЧСС | -0,10 | -0,17 | 0,29 | -0,13 | 0,29 | -0,01 |
| Пульс | 0,01 | -0,15 | 0,38\* | -0,04 | 0,38 | 0,09 |
| КДО | -0,27 | -0,46\* | -0,28 | -0,16 | -0,27 | -0,05 |
| КСО | -0,41\* | -0,48\* | -0,31 | -0,31 | -0,31 | -0,17 |
| КДР | -0,28 | -0,44\* | -0,29 | -0,17 | -0,29 | -0,07 |
| КСР | -0,44\* | -0,45\* | -0,33 | -0,35 | -0,32 | -0,21 |
| ФВ | 0,66\* | 0,31 | 0,33 | 0,59\* | 0,33 | 0,47\* |
| ТЗСЛШ | -0,02 | 0,20 | 0,13 | -0,13 | 0,14 | 0,16 |
| ТМШП | 0,10 | 0,06 | -0,09 | 0,07 | -0,08 | 0,02 |

Примітка: \* – р<0,05.

Достовірно більш сильні прямі зв’язки отримано між ЗХС та ФВ (r=0,66; р<0,05), САТ (r=0,32; р<0,05), зворотні з КСР (r=-0,44; р<0,05), КСО (r=-0,41; р<0,05), КДР (r=-0,28; р<0,05), КДО (r=-0,27; р<0,05). Стосовно ХС ЛПВЩ, то позитивні зв’язки відмічалися з ФВ (r=0,31; р<0,05) та ТЗСЛШ (r=0,20; р<0,05), найбільш сильні зворотні зв’язки з КДО (r=-0,46; р<0,05), КСО (r=-0,48; р<0,05), КДР (r=-0,44; р<0,05), КСР (r=-0,45; р<0,05). Рівень ТГ мав прямі зв’язки з пульсом (r=0,38; р<0,05), ЧСС (r=0,29; р<0,05) та ФВ (r=0,31; р<0,05), зворотні з КДО (r=-0,28; р<0,05), КСО
(r=-0,31; р<0,05), КДР (r=-0,29; р<0,05) , КСР (r=-0,33; р<0,05). Між ХС ЛПНЩ та ФВ (r=0,59; р<0,05) і САТ (r=0,28; р<0,05) відмічалися прямі зв’язки, з КСО (r=-0,31; р<0,05), КСР (r=-0,35; р<0,05) – зворотні зв’язки. Відносно ХС ЛПДНЩ прямі зв’язки спостерігалися між ЧСС (r=0,29; р<0,05), пульсом (r=0,38; р<0,05), ФВ (r=0,33; р<0,05), зворотні з КДО (r=-0,27; р<0,05) , КСО (r=-0,31; р<0,05), КДР (r=-0,29; р<0,05), КСР (r=-0,32; р<0,05). КА мав достовірно вищі прямі зв’язки з ФВ (r=0,47; р<0,05) та САТ (r=0,20; р<0,05), зворотні з КСР (r=-0,21; р<0,05), КСО (r=-0,17; р<0,05).

3.3 Роль сортиліну у формуванні різних типів дисліпідемій у хворих на ішемічну хворобу серця та цукровий діабет 2 типу

У ході нашого дослідження важливим, на наш погляд, було проведення аналізу частоти виявлення різних типів дисліпідемій в обстежених хворих і встановлення взаємозв’язку з рівнем сортилінемії.

В основній групі нормоліпідемія визначалася в 3 хворих (4 %), I тип – у 4 хворих (5,33 %), IIa тип – у 25 хворих (33,33 %), IIb тип – у 23 хворих (30,67 %), IV тип – у 20 хворих (26,67 %). У групі порівняння нормоліпідемія виявлена у 1 хворого (3,33 %), I тип – у 2 хворих (6,67 %), IIa тип – у 12 хворих (40 %), IIb тип – у 8 хворих (26,67 %), IV тип – у 7 хворих (23,33 %) (рис. 3.8). III і IV типи дисліпідемій в обстежених хворих встановлено не було.

Дослідження сортилінеміїї у хворих на ІХС із супутнім ЦД 2 типу та без діабету показало відсутність вірогідних відмінностей, окрім рівня сортиліну у хворих на ІХС з нормоліпідемією та IV типом дисліпідемії. Нормоліпідемія у хворих на ІХС характеризувалася меншим рівнем сортиліну (206,16±35,78 нг/л) порівняно з пацієнтами підгрупи з IV типом дисліпідемії, де значення цього показника дорівнювало 241,25±41,83 нг/л (р<0,05), (рис. 3.8).

Рис. 3.8 Рівень сортиліну залежно від типів дисліпідемій

 Проте, нами відзначено тенденцію до збільшення рівня сортиліну у хворих обох груп, незалежно від наявності діабету, відповідно більш атерогенним типам дисліпідемій. А також встановлено позитивний вірогідний кореляційний зв'язок між рівнем сортиліну та ХС ЛПНЩ (r=0,2994; р<0,05), що засвідчує внесок гіперсортилінемії в розвиток атерогенної перебудови ліпідного обміну у хворих на ІХС та ЦД 2 типу.

Тобто, за результатами нашого дослідження можна вважати сортилін маркером підвищеного ризику гіперхолестеринемії у хворих на ІХС та ЦД 2 типу [150]. Пояснення цього факту є проведені напередодні дослідження, у ході яких установлено, що гіперекспресія сортиліну стимулює вивільнення печінкових ліпопротеїнів і збільшує плазмовий рівень ХС ЛПНЩ [172].

Наведені результати підтверджуються дослідженнями інших лабораторій, зокрема німецької. Так, П. Лінзель-Ніцщке, Н. Самані та Х.Шункерт повідомляють про надлишкову експресію сортиліну в НЕК293-клітинах, а також про збільшення поглинання ХС ЛПНЩ, анульоване в разі спільної інкубації з певними лігандами, зокрема RAP і ХС ЛПНЩ [173].

Команда норвезьких авторів на чолі з К. Тветеном довела, що надлишкова експресія сортиліну в клітинах HeLa-T-REX збільшує зв'язування поверхні ХС ЛПНЩ і поглинання сортиліну, який локалізується в плазматичній мембрані і дефіцит, якого спричиняє порушення взаємодії клітинної поверхні між сортиліном і ХС ЛПНЩ [174]. Додаткове дослідження, здійснене тими ж авторами, також продемонструвало порушений кліренс ХС ЛПДНЩ і хіломікронів у контексті зниження експресії Sort 1.

Такі результати узгоджуються з роллю сортиліну в оформленні
апоВ-ліпопротеїнів і демонструють, що рівень печінкового сортиліну впливає на ХС ЛПНЩ за рахунок сприяння її поглинанню та деградації.

3.4 Внесок порушень вуглеводного та ліпідного обмінів у формування різних типів дисліпідемій у хворих на ішемічну хворобу серця та цукровий діабет 2 типу

У дизайні нашого дослідження цікавим на наш погляд було вивчити взаємозв’язки між показниками вуглеводного і ліпідного обмінів та типами дисліпідемій (табл 3.11).

Таблиця 3.11

Показники вуглеводного та ліпідного обмінів залежно від типів дисліпідемії у хворих на ІХС та ЦД 2 типу (М±σ)

|  |  |
| --- | --- |
| Показники | Типи дисліпідемій |
| Нормоліпідемія | IIa тип дисліпідемії | IIb тип дисліпідемії | IV тип дисліпідемії |
| НОМА | 3,73±1,39 | 6,52±3,47\*#° | 4,32±1,80 | 4,57±2,01 |
| ІМТ Кетле | 29,95±4,89 | 32,00±5,48 | 30,56±4,92 | 30,86±5,07 |
| HbA1с,% | 10,71±1,90 | 9,58±1,24 | 10,68±1,46 | 10,31±1,54 |
| Глюкоза крові,ммоль/л | 5,66±1,86 | 6,95±1,27 | 6,02±1,92 | 7,11±2,23 |
| Інсулін, мкОД/мл | 14,96±3,83 | 20,58±8,13° | 16,15±3,73 | 15,35±4,41 |
| ЗХС, (ммоль/л) | 3,31±0,87 | 4,89±0,35\*° | 5,56±0,75\*● | 3,70±0,52 |
| ХС ЛПВЩ, (ммоль/л) | 1,19±0,11 | 1,12±0,11 | 1,18±0,17 | 1,19±0,16 |
| ТГ, (ммоль/л) | 0,91±0,14 | 0,93±0,24#° | 1,59±0,35\* | 1,61±0,32\* |
| ХС ЛПНЩ, (ммоль/л) | 1,62±0,81 | 3,71±0,81\*° | 3,64±0,66\*● | 1,78±0,46 |
| ХС ЛПДНЩ, (ммоль/л) | 0,41±0,06 | 0,42±0,11#° | 0,85±0,53\* | 0,72±0,14\* |
| КА | 1,85±0,80 | 3,75±0,98\*° | 3,75±0,85\*● | 2,13±0,48 |

Примітка: \* p<0,05 порівняно з групою з нормоліпідемією, # p<0,05 між групами з ІІа і ІІb дисліпідеміями, ° p<0,05 між групами з ІІа і ІV дисліпідеміями, ● p<0,05 між групами з ІІb і IV дисліпідеміями.

Типи дисліпідемії визначалися за допомогою класифікації гіперліпопротеїнемій ВООЗ, яку розроблено на основі класифікації Фредріксона (D.Fredrickson). У хворих з IIa типом дисліпідемій індекс НОМА склав 6,52±3,47 і був на 42,8% більшим, ніж у групі з нормоліпідемією, де його значення склало 3,73±1,39 та на 33,7% більшим порівняно з IIb типом дисліпідемії (4,32±1,80), на 30% більшим проти IV типу дисліпідемії, зі значенням 4,57±2,01 (р<0,05). Достовірних відмінностей між ІМТ Кетле, HbA1с, глюкозою крові між різними типами дисліпідемії та нормоліпідемією виявлено не було (р>0,05). Рівень інсуліну у хворих з IIa типом дисліпідемії склав 20,58±8,13 мкОД/мл і був на 25,4 % вищим, ніж у хворих з IV типом дисліпідемії - (15,35±4,41 мкОД/мл) (р<0,05). Значне підвищення таких показників як індекс НОМА та рівня інсуліну у хворих з IIa типом дисліпідемії свідчить про переважання саме даного типу дисліпідемії у хворих при коморбідності патологій ІХС та ЦД 2 типу.

 У хворих з IIa типом дисліпідемії рівень ЗХС склав 4,89±0,35 ммоль/л і був на 32,3% та 24,3% більшим від хворих з нормоліпідемією - (3,31±0,87 ммоль/л), та від хворих з IV типом дисліпідемії - (3,70±0,52 ммоль/л) (р<0,05). Рівень ТГ у хворих з IIa типом дисліпідемії - (0,93±0,24 ммоль/л) був нижчим на 41,5% і 42,2 % проти хворих з IIb типом дисліпідемії - (1,59±0,35 ммоль/л) та IV типом дисліпідемії - (3,70±0,52 ммоль/л) (р<0,05). ХС ЛПНЩ – у хворих з IIa типом дисліпідемії склав 3,71±0,81 (ммоль/л) і був вищим на 56,3 % та 52% проти нормоліпідемії - (1,62±0,81 ммоль/л) та від хворих з IV типом дисліпідемії - (1,78±0,46 ммоль/л) (р<0,05). Рівень ХС ЛПДНЩ у хворих з IIa типом дисліпідемії склав 0,42±0,11ммоль/л і був нищим на 50,6% від хворих з IIb типом дисліпідемії - (0,85±0,53 ммоль/л) та на 41,7% від хворих з IV типом дисліпідемії - (0,72±0,14 ммоль/л) (р<0,05). КА у хворих з IIa типом дисліпідемії - 3,75±0,98 був вищим на 50,7% та 43,2% від хворих з нормоліпідемією - (1,85±0,80) та від хворих з IV типом дисліпідемії - (2,13±0,48) (р<0,05).

 У хворих з IIb типом дисліпідемії рівень ЗХС склав (5,56±0,75 ммоль/л) і був на 40,5% вищим від хворих з нормоліпідемією - (3,31±0,87 ммоль/л) та на 33,4% вищим від хворих з IV типом дисліпідемії - (3,70±0,52 ммоль/л) (р<0,05). Рівень ТГ – (1,59±0,35 ммоль/л) був на 42,8 % вищим від хворих з нормоліпідемією -
(0,91±0,14 ммоль/л) (р<0,05). Рівень ХС ЛПНЩ (3,64±0,66 ммоль/л) і був на 55,5% та 51% вищим порівняно з хворими з нормоліпідемією - (1,62±0,81ммоль/л) та IV типом дисліпідемії - (1,78±0,46 ммоль/л) (р<0,05). Рівень ХС ЛПДНЩ склав (0,85±0,53 ммоль/л) і був вищим на 51,8% порівняно з хворими з нормоліпідемією - (0,41±0,06 ммоль/л) (р<0,05). КА склав (3,75±0,85) і був на 50,7% та 43,2% порівняно з хворими з нормоліпідемією (1,85±0,80) та IV типом дисліпідемії (2,13±0,48) відповідно (р<0,05).

У хворих з IV типом дисліпідемії рівень ТГ склав (1,61±0,32 ммоль/л) і був на 43,5% вищим порівняно з хворими з нормоліпідемією (0,91±0,14 ммоль/л) (р<0,05). Рівень ХС ЛПДНЩ склав (0,72±0,14 ммоль/л) і був на 43 % вищим порівняно з хворими з нормоліпідемією (0,41±0,06 ммоль/л) (р<0,05).

Отримані нами дані про вплив типів дисліпідемії на показники вуглеводного та ліпідного обмінів у хворих на ІХС та ЦД 2 типу підтверджують переважання у хворих наявності IIа, IIb та IV типів дисліпідемії, що вказують на прямий вплив даних типів дисліпідемій на прогресування і розвиток ускладнень ІХС та ЦД 2 типу у даної категорії хворих [175,176]. Результати нашого дослідження не суперечать даним інших дослідників, підтверджують негативний вплив IIа, IIb та IV типів дисліпідемії на порушення вуглеводного обміну та ліпідного профілю у хворих на ІХС з супутнім ЦД 2 типу. Схожі дані отримані і в роботі Роаnta L та співавторів [177].

3.5 Взаємозв'язок між показниками кардіогемодинаміки та типами дисліпідемій у хворих на ішемічну хворобу серця та цукровий діабет 2 типу

У ході нашого дослідження достовірних відмінностей між рівнем САТ, ДАТ, ЧСС і пульсом у хворих на ІХС та ЦД 2 типу з IIb типом дисліпідемії та IIa типом дисліпідемії виявлено не було (р>0,05). Так, рівень САТ у групі з IIb типом дисліпідемії склав 155,00±19,58 мм.рт.ст., а у групі з IIa типом дисліпідемії - 143,63±16,29 мм.рт.ст., рівень ДАТ у групі з IIb типом дисліпідемії склав 90,00±9,43 мм.рт.ст., а у групі з IIa типом дисліпідемії - 86,36±9,24 мм.рт.ст., ЧСС у групі з IIb типом дисліпідемії склав 81,60±9,64 уд/хв, а у групі з IIa типом дисліпідемії - 72,63±10,77 уд/хв, пульс з IIb типом дисліпідемії склав 81,60±10,14 уд/хв, а у групі з IIa типом дисліпідемії - 72,18±10,29 уд/хв (p>0,05), (табл.3.12).

Таблиця 3.12

Взаємозв’язок між структурно-функціональними параметрами серця та типами дисліпідемій у хворих на ІХС та ЦД 2 типу (М±σ)

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Показник,одиниці вимірювання | IIa тип дисліпідемії(n=25) | IIb тип дисліпідемії(n=23) |
| САТ, мм.рт.ст. | 143,63±16,29 | 155,00±19,58 |
| ДАТ, мм.рт.ст. | 86,36±9,24 | 90,00±9,43 |
| ЧСС, уд/хв | 72,63±10,77 | 81,60±9,64 |
| Пульс, уд/хв | 72,18±10,29 | 81,60±10,14 |
| КДО, (мл) | 97,60±19,58 | 138,09±32,08\* |
| КСО, (мл) | 39,70±11,58 | 61,45±22,47\* |
| КДР, (см) | 4,56±0,38 | 5,29±0,51\* |
| КСР, (см) | 3,11±0,36 | 3,71±0,52\* |
| ФВ, (%) | 59,00±4,73 | 56,09±5,87 |
| ТЗСЛШ, (см) | 1,30±0,04 | 1,31±0,03 |
| ТМШП, (см) | 1,21±0,03 | 1,25±0,03 |
| Аорта, (см) | 3,16±0,28 | 3,39±0,41 |

Примітка\*: p<0,05 порівняно з IIa типом дисліпідемії.

При вивченні показників кардіогемодинаміки нами було виявлено достовірні відмінності між такими показниками як КДО, КСО, КДР, КСР (p<0,05). КДО у групі з IIb типом дисліпідемії склав 138,09±32,08 мл, що на 29,32% вище, ніж у групі з IIa типом дисліпідемії, де значення цього показника склало 97,60±19,58 мл. КСО у групі з IIb типом дисліпідемії склав 61,45±22,47 мл, що на 35,39% вище, ніж у групі з IIa типом дисліпідемії, де значення цього показника склало 39,70±11,58 мл. КДР у групі IIb типом дисліпідемії склав 5,29±0,51 см, що на 13,79 % вище, ніж у групі з IIa типом дисліпідемії, де значення цього показника склало 4,56±0,38 см. КСР у групі з IIb типом дисліпідемії склав 3,71±0,52 см, що на 16,17 % вище, ніж у групі з IIa типом дисліпідемії, де значення цього показника склало 3,11±0,36 см (p<0,05).

Таким чином, функціональний стан ЛШ залежить від ступеня порушення ліпідного обміну. У хворих із IIb типом дисліпідемії прискорюється прогресування ремоделювання ЛШі поглиблюється міокардіальна дисфункція, що є одним з факторів більш високого ризику кардіальних подій у хворих на ІХС із супутнім ЦД 2 типу. У роботі Демиденко Г.В. знаходимо підтвердження впливу дисліпідемії на ремоделювання міокарда ЛШ [178].

При вивченні таких показників як ФВ, ТЗСЛШ, ТМШП, та діаметр аорти достовірних відмінностей виявлено не було (р>0,05). Так, ФВ у підгрупі з IIb типом дисліпідемії склала 56,09±5,87%, проти 59,00±4,73% у підгрупі з IIa типом дисліпідемії. ТЗСЛШ у підгрупі з IIb типом дисліпідемії склала 1,31±0,03 см, проти 1,30±0,04 см у підгрупі з IIa типом дисліпідемії. ТМШП у підгрупі з IIb типом дисліпідемії склала 1,25±0,03 см, проти 1,21±0,03 см у підгрупі з IIa типом дисліпідемії. Діаметр аорти у підгрупі з IIb типом дисліпідемії склав 3,39±0,41 см, проти 3,16±0,28 см у підгрупі з IIa типом дисліпідемії, (р>0,05).

 При вивченні показників кардіогемодинаміки у хворих на ІХС та ЦД 2 типу з I та IV типом дисліпідемії нами було виявлено достовірні відмінності між такими показниками як ДАТ, КДО, КДР, КСР та діаметр аорти (p<0,05). У хворих із IV типом дисліпідемії рівень ДАТ склав 96,36±16,89 мм рт.ст. і був вище на 15,49 %, ніж у хворих з I типом дисліпідемії, де значення цього показника склало 81,43±13,77 мм рт.ст. КДО у хворих з IV типом дисліпідемії склав 123,27±28,68 мл і був вище на 26,99%, ніж у хворих з I типом дисліпідемії, де значення цього показника склало 90,00±34,93 мл. КДР у хворих із IV типом дисліпідемії склав 5,04±0,51 см і був вище на 13,49%, ніж у хворих із I типом дисліпідемії, де значення цього показника склало 4,36±0,66 см. КСР у хворих із IV типом дисліпідемії склав 3,68±0,58 см і був вище на 16,57%, ніж у хворих із I типом дисліпідемії, де значення цього показника склало 3,07±0,57 см. Діаметр аорти у хворих із IV типом дисліпідемії склав 3,45±0,28 см і був вище на 9,85%, ніж у хворих із I типом дисліпідемії, де значення цього показника склало 3,11±0,23 см (p<0,05), (табл. 3.13). Отримані дані підтверджують негативний вплив IV типу дисліпідемії на ремоделювання ЛШ у вигляді збільшення розмірів ЛШ та зниження його скоротливості у хворих на ІХС із супутнім ЦД 2 типу. Схожі дані отримані і в роботі Роаnta L та співавторів [177].

Таблиця 3.13

Взаємозв’язок між структурно-функціональними параметрами серця та типами дисліпідемій у хворих на ІХС та ЦД 2 типу (М±σ)

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Показник,одиниці вимірювання | I тип дисліпідемії(n=4) | IV тип дисліпідемії(n=20) |
| САТ, мм.рт.ст. | 144,29±16,18 | 160,90±28,81 |
| ДАТ, мм.рт.ст. | 81,43±13,77 | 96,36±16,89\* |
| ЧСС, уд/хв | 74,91±12,28 | 83,14±9,99 |
| Пульс, уд/хв | 73,27±11,53 | 83,14±10,89 |
| КДО, (мл) | 90,00±34,93 | 123,27±28,68\* |
| КСО, (мл) | 39,14±19,56 | 60,00±22,07 |
| КДР, (см) | 4,36±0,66 | 5,04±0,51\* |
| КСР, (см) | 3,07±0,57 | 3,68±0,58\* |
| ФВ, (%) | 56,57±4,96 | 51,91±7,38 |
| ТЗСЛШ, (см) | 1,30±0,04 | 1,32±0,03 |
| ТМШП, (см) | 1,20±0,04 | 1,22±0,04 |
| Аорта, (см) | 3,11±0,23 | 3,45±0,28\* |

Примітка\*: p<0,05 у порівнянні з I типом дисліпідемії.

Серед таких показників як САТ, ЧСС, пульс, КСО, ФВ, ТЗСЛШ, ТМШП у хворих із I та IV типом дисліпідемії достовірних відмінностей виявлено не було (р>0,05). Рівень САТ у хворих із IV типом дисліпідемії склав 160,90±28,81 мм рт.ст., проти 144,29±16,18 мм рт.ст. у хворих із I типом дисліпідемії. ЧСС у хворих з IV типом дисліпідемії склала 83,14±9,99 уд/хв., проти 74,91±12,28 уд/хв у хворих із I типом дисліпідемії. Пульс у хворих із IV типом дисліпідемії склав 83,14±10,89 уд/хв, проти 73,27±11,53 уд/хв у хворих із I типом дисліпідемії. КСО у хворих із IV типом дисліпідемії склав 60,00±22,07 мл, проти 39,14±19,56 мл у хворих із I типом дисліпідемії. ФВ у хворих із IV типом дисліпідемії склала 51,91±7,38%, проти 56,57±4,96% у хворих із I типом дисліпідемії. ТЗСЛШ у хворих із IV типом дисліпідемії склала 1,32±0,03 см, проти 1,30±0,04 см у хворих із I типом дисліпідемії. ТМШП у хворих із IV типом дисліпідемії склала 1,22±0,04 см, проти 1,20±0,04 см у хворих із I типом дисліпідемії (р>0,05). Отримані дані підтверджують відсутність впливу I та IV типу дисліпідемії на зміну в таких показниках кардіогемодинаміки як САТ, ЧСС, КСО, ФВ, ТЗСЛШ, ТМШП у хворих на ІХС та ЦД 2 типу, що свідчить про більш сприятливий перебіг захворювання у хворих з такими типами дисліпідемії.

РОЗДІЛ 4

РЕЗУЛЬТАТИ ВЛАСНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ

СТАН КОРОНАРНИХ АРТЕРІЙ У ХВОРИХ НА ІШЕМІЧНУ ХВОРОБУ СЕРЦЯ ТА ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ 2 ТИПУ

 4.1 Вплив одно- і багатосудинних уражень коронарних артерій на перебіг ішемічної хвороби серця у хворих із супутнім цукровим діабетом 2 типу.

У ході нашого дослідження достовірних відмінностей між віком, рівнем САТ, ЧСС і пульсом у хворих обох підгруп з ІХС та ЦД 2 типу з одно- і багатосудинним ураженням коронарних артерій виявлено не було (р> 0,05). Так, середній вік у хворих першої підгрупи склав 70,60 ± 11,10 років, а у другій - 69,08 ± 9,07 років, рівень САТ у першій підгрупі склав - 142,00 ± 17,89 мм рт.ст., а в другій - 150,21 ± 22,86 мм рт.ст., ЧСС у першій підгрупі - 88,00 ± 25,98 уд / хв., у другій групі - 88,54 ± 13,56 уд / хв., пульс у хворих першої підгрупи склав 88,54 ± 13,56 уд / хв., а у хворих другої
підгрупи - 77,88 ± 11,99 уд / хв (p> 0,05), (табл.4.1.)

Таблиця 4.1

Вплив одно- і багатосудинних уражень коронарних артерій на перебіг ішемічної хвороби серця у хворих із супутнім цукровим діабетом 2 типу (М±σ)

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  Показники | ІХС та ЦД 2 типу з односудиннимураженням КА(n=27) | ІХС та ЦД 2 типу з багатосудинним ураженням КА (n=48) |
| Вік, роки | 70,60±11,10 | 69,08±9,07 |
| САТ, мм.рт.ст | 142,00±17,89 | 150,21±22,86 |
| ЧСС, уд/хв | 88,00±25,98 | 88,54±13,56 |
| Пульс, уд/хв | 88,54±13,56 | 77,88±11,99 |
| НОМА, ОД | 3,72±1,03 | 5,43±2,72\* |
| ІМТ, кг/м2 | 31,96±4,23 | 29,95±4,66 |
| Глікозильований гемоглобін,(мкмоль фруктози /г Нb) | 10,70±1,42 | 10,86±1,84 |
| Глюкоза, (ммоль/л) | 5,8±1,61 | 6,99±2,38 |
| Сортилін, (нг/л) | 174,16±46,03 | 233,47±47,85\* |
| Інсулін, мклОД/мл | 14,59±2,32 | 17,59±5,53\* |
| ЗХС, (ммоль/л) | 4,71±1,34 | 5,18±1,67 |
| ХС ЛПВЩ, (ммоль/л) | 1,15±0,22 | 1,21±0,17 |
| ТГ, (ммоль/л) | 1,83±1,28 | 2,78±0,69\* |
| ХС ЛПНЩ, (ммоль/л) | 2,53±1,07 | 3,18±1,55 |
| ХСЛПДНЩ, (ммоль/л) | 0,82±0,57 | 1,29±0,31\* |
| КА, (ОД) | 3,42±1,31 | 3,37±1,53 |
| КДО, (мл) | 79,00±21,18 | 115,00±31,29\* |
| КСО, (мл) | 41,02±18,79 | 53,25±21,16 |
| КДР, (см) | 4,89±1,36 | 7,87±0,54\* |
| КСР, (см) | 3,61±1,19 | 5,49±0,53\* |
| ФВ, (%) | 56,81±8,07 | 53,83±7,49 |
| ТЗСЛШ, (см) | 1,3±0,04 | 1,3±0,04 |
| ТМШП, (см) | 1,2±0,05 | 1,21±0,04 |
| Е | 0,52±0,11 | 0,57±0,13 |
| А | 0,60±0,07 | 0,65±0,14 |
| Е/А | 0,80±0,12 | 0,84±0,27 |
| ЛП, (см) | 3,49±0,76 | 4,07±0,41 |
| Аорта, (см) | 3,28±0,30 | 3,37±0,33 |

Примітка \* p<0,05 при порівнянні обох підгруп

 При вивченні показників вуглеводного обміну, а саме визначення HbA1с, глюкози натще, ІМТ достовірних відмінностей виявлено не було (p> 0,05). У хворих на ІХС і ЦД 2 типу з односудинним ураженням коронарних артерій ІМТ склав
31,96 ± 4,23 кг / м2, рівень HbA1с - 10,70 ± 1,42 мкмоль фруктози / гНb, рівень глюкози натще - 5,8 ± 1,61 ммоль / л. У групі хворих на ІХС та ЦД 2 типу з багатосудинним ураженням коронарних артерій ці показники істотно не відрізнялися:
ІМТ - 29,95 ± 4,66 кг / м2, рівень HbA1с - 10,86 ± 1,84 мкмоль фруктози / гНb, рівень глюкози натщесерце - 6,99 ± 2,38 ммоль / л (p> 0,05).

При вивченні індексу НОМА визначено достовірне підвищення даного індексу у хворих на ІХС та ЦД 2 типу з багатосудинним ураженням коронарних артерій
5,43 ± 2,72, проти значення цього показника у хворих на ІХС та ЦД 2 типу з односудинним ураженням коронарних артерій 3,72 ± 1 , 03 (p<0,05). ІР призводить до більш виразного і множинного ураження коронарних артерій [179]. Підтвердження цього факту знаходимо в роботі японських вчених на чолі з Schauer I.E., у якій вивчається існування тісного взаємозв'язку між ступенем резистентності до інсуліну і ступенем вираженості коронарного атеросклерозу. Доведено, що при ЦД 2 типу ІР суттєво впливає на атерогенез за допомогою індукції вазоконстрикції, запалення і тромбозу. Згідно з отриманими даними ІР є прогностичним фактором ступеня вираженості кальцифікації коронарних артерій, і кількості судинних уражень у хворих на ІХС та ЦД 2 типу [180]. Також, за даними Квіткової Л.В. і співавторів багатосудинні ураження коронарного русла мають прямий зв'язок з індексом НОМА (r = 0,304, р = 0,0001) і зустрічаються частіше у хворих з IP на тлі ЦД 2 типу та ІХС (86%, p <0,001) [181] .

У нашому дослідженні звертає на себе увагу достовірне підвищення рівня сортиліну - 233,47 ± 47,85 нг / л та інсуліну 17,59 ± 5,53 мклОД / мл у хворих другої підгрупи, порівняно з хворими першої підгрупи, в якій рівень сортиліну склав
174, 16 ± 46,03 нг / л та інсуліну 14,59 ± 2,32 мклОД / мл (p<0,05). Підвищення рівня сортиліну у хворих на ІХС та ЦД 2 типу з багатосудинним ураженням коронарних артерій може свідчити про значну роль даного маркера у вираженості атеросклеротичного процесу в коронарних артерій, за рахунок участі сортиліну в процесах тромбоутворення в коронарних артерій. Так, у дослідженні Ogawa K. і співавторів плазмовий рівень сортиліну достовірно корелює з кількістю тромбоцитів у хворих на ІХС та ЦД 2 типу. Підвищення рівня сортиліну пов'язано з активацією тромбоцитів, які залучаються до патологічного процесу шляхом підвищеного тромбоутворення і ураження судинної стінки коронарних артерій і може бути значним фактором ризику для атеротромбозу у хворих на ІХС та ЦД 2 типу [182].

Підвищення рівня інсуліну у хворих з багатосудинним ураженнями коронарних артерій пов'язано з тим, що інсулін здійснює пряму атерогенну дію на стінки судин, викликаючи проліферацію і міграцію гладком'язових клітин, проліферацію фібробластів, активацію системи згортання крові, зниження активності фібринолізу. Підтвердження цього знаходимо в роботі Журавльової Л.В. [183]. Таким чином гіперінсулінемія вносить вагомий вклад у розвиток і прогресування атеросклерозу, сприяючи схильності до тромбоутворення та ураження більшої кількості коронарних артерій у хворих на ІХС та ЦД 2 типу.

У ході дослідження оцінювали показники ліпідного обміну у хворих на ІХС та ЦД 2 типу з одно - і багатосудинним ураженнями коронарних артерій. У хворих першої і другої підгруп серед таких показників ліпідного обміну як ЗХС, ХС ЛПВЩ, ХС ЛПНЩ і КА достовірних відмінностей виявлено не було (р>0,05), окрім таких показників, як ТГ і ХС ЛПДНЩ (р< 0,05). У хворих з багатосудинним ураженнями коронарних артерій рівень ТГ склав 2,78 ± 0,69 ммоль / л проти 1,83 ± 1,28 ммоль / л у хворих з односудинним ураженням коронарних артерій, рівень ХС ЛПДНЩ у хворих другої підгрупи - 1,29 ± 0 , 31 ммоль / л на відміну від хворих першої підгрупи - 0,82 ± 0,57 ммоль / л (р< 0,05). Значне підвищення рівня ТГ і ХС ЛПДНЩ відіграє вагому роль у прогресуванні коронарного атеросклерозу з ураженням більшої кількості коронарних артерій. Зміни ліпідного обміну з підвищенням рівня ТГ і
ХС ЛПДНЩ у хворих з багатосудинним ураженнями коронарних артерій було доведено і в роботі Журавльової Л.В. і співавторів [184].

При порівнянні показників кардіогемодинаміки в підгрупах, де порівнювали хворих на ІХС та ЦД 2 типу з одно- і багатосудинними ураженнями коронарних артерій, істотних відмінностей виявлено не було (р> 0,05), окрім таких показників, як КДО, КДР, КСР (р<0,05). КДО у хворих з багатосудинними ураженнями склав
115,00 ± 31,29 мл, проти 79,00 ± 21,18 мл у хворих з односудинним ураженням коронарних артерій, КДР у другій підгрупі склав 7,87 ± 0,54 см, проти 4, 89 ± 1,36 см першої підгрупи, КСР у другій групі - 5,49 ± 0,53см, проти 3,61 ± 1,19 см у хворих першої групи (р<0,05). Отримані результати можуть свідчити про негативний вплив багатосудинного ураження коронарних артерій на ремоделювання міокарда лівого шлуночка за рахунок збільшення розмірів і порожнини лівого шлуночка у хворих на ІХС та ЦД 2 типу. За параметрами КСВ, ФВ, ТЗСЛЖ, ТМЖП, Е, А, Е/А, розміру ЛП і аорти можливих змін виявлено не було [185].

4.2 Стан коронарних артерій у хворих на ішемічну хворобу серця та цукровий діабет 2 типу залежно від типів дисліпідемій

Нами досліджено ступінь ураження коронарних артерій в обстежених хворих. Ступінь ураження оцінювався в ЛГКА, ЛПНА, ЛОА, ПГЛКА, ПКА. У ході нашого дослідження виявлено достовірно більший ступінь ураження в усіх коронарних артеріях у групі хворих на ІХС із супутнім ЦД 2 типу, порівняно з групою хворих на ІХС без супутнього ЦД 2 типу. Так, найвищий ступінь ураження визначався в басейні ПГЛКА у пацієнтів основної групи і склав 36,33±21,89%, що на 33,13% більше, ніж у групі порівняння - 3,20±11,08 %. Ступінь ураження ПКА в основній групі склав 33,33±19,27%, що на 28,39 % більше, ніж у групі порівняння - 4,80±13,58%. Ураження ЛГКА в основній групі складало 18,17±19,28%, що на 15,37% більше, ніж у групі порівняння - 2,8±9,79%. Ступінь ураження ЛОА в основній групі склав 30,17±23,06%, що на 22,77% вище, ніж у групі порівняння - 7,40±15,49%. Ураження ЛПНА в основній групі складало 46,67±11,69%, що на 13,27% вище, ніж у групі порівняння - 33,40±21,68% (p<0,05), (табл. 4.2).

Таблиця 4.2

Стан коронарних артерій у хворих на ішемічну хворобу серця залежно від наявності цукрового діабету 2-го типу (М±σ)

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Коронарні артерії | Хворі на ІХС,(n=30) | Хворі на ІХС та ЦД 2-го типу,(n=75) |
| ЛГКА, % | 2,8±9,79  | 18,17±19,28 \* |
| ЛПНА, % | 33,40±21,68  | 46,67±11,69 \* |
| ЛОА, % | 7,40±15,49  | 30,17±23,06 \* |
| ПГЛКА, % | 3,20±11,08  | 36,33±21,89 \* |
| ПКА, % | 4,80±13,58  | 33,33±19,27 \* |

Примітка. \* p<0,05 порівняно з групою хворих на ІХС без супутнього ЦД 2-го типу

Отримані дані про характер ураження коронарних судин у хворих на ІХС із супутнім ЦД 2 типу свідчать про несприятливий перебіг атеросклеротичного процесу на тлі ЦД 2 типу [186, 187]. Схожі дані отримані і в роботі Журавльової Л.В. та співавторів, де доведено, що у групі хворих на ІХС та ЦД 2 типу відбувалося багатосудинне дифузне ураження КА та ймовірно найчастіше ураження ПКА, ЛОА, ЛПНА [188]. Підтвердження нашої думки виявлено і в роботі азербайджанських учених на чолі з Азізовим В.А. та співавторами, де доведено, що у хворих на ЦД ураження локалізувалося в основному в ОА, потім передній низхідній артерії, ПКА і ЛКА. У хворих без ЦД найчастіше виникало ураження передньої низхідної артерії, потім ОА, ПКА і ЛКА [189]. У роботі Shimabukuro M. та співавторів доведено, що у хворих на ІХС та ЦД 2 типу ризик виникнення коронарних уражень був значно вище порівняно з хворими без наявності ЦД 2 типу [190].

У роботі de Araújo Gonçalves та співавторів доведено, що в пацієнтів з ІХС та супутнім ЦД 2 типу відзначалися більш виражені ураження коронарних судин, а саме: середнє значення кількості бляшок на одного пацієнта, середня кількість уражених сегментів на пацієнта, середня кількість гемодинамічно значущих стенозів на пацієнта достовірно вища, ніж в осіб без супутнього ЦД [191].

У ході нашого дослідження важливим, на наш погляд, було оцінити стан коронарних артерій залежно від різних типів дисліпідемій в обстежених хворих.

В основній групі нормоліпідемія визначалася в 3 осіб (4 %),
I тип – у 4 осіб (5,33 %), IIa тип – у 25 осіб (33,33 %), IIb тип – у 23 осіб (30,67 %), IV тип – у 20 осіб (26,67 %). III і V типи дисліпідемій в обстежених хворих не виявлено. У пацієнтів з I типом дисліпідемії достовірних відмінностей у ступеню ураження коронарних артерій істотно не відзначалося, ураження ЛПНА складало 34,16±7,8% і було достовірно вище порівняно з нормоліпідемією, де значення складало 58,33±8,17% (p<0,05), (табл. 4.3).

Таблиця 4.3

Стан коронарних артерій у хворих на ішемічну хворобу серця та цукровий діабет 2 типу залежно від типів дисліпідемій (М±σ)

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  | N (n=3) | I тип(n=4) | IIa тип(n=25) | IIb тип(n=23) | IV тип(n=20) |
| ЛГКА,% | 15,00±7,89 | 19,74±7,19 | 24,81±6,62\* | 30,18±7,11\*# | 20,16±6,85∆ |
| ЛПНА,% | 58,33±8,17 | 34,16±7,8\* | 59,17±7,16# | 69,22±7,94\*#0 | 39,28±8,01\*∆0 |
| ЛОА,% | 13,33±13,42 | 19,63±9,62 | 24,16±11,66\* | 29,43±10,47\*# | 18,57±11,49∆ |
| ПГЛКА,% | 23,33±6,81 | 25,61±6,93 | 38,17±7,14\*# | 50,14±6,02\*#0 | 24,29±7,14∆ 0 |
| ПКА,% | 25,01±9,4 | 29,73±8,72 | 35,84±9,32\* | 50,67±8,14\*#0 | 28,57±9,08 ∆ 0 |

Примітки: \* p<0,05 порівняно з N

 # p<0,05 порівняно з I типом

 0 p<0,05 порівняно з IIa типом

 ∆ p<0,05 порівняно з IIb типом

У пацієнтів із IIа типом дисліпідемії ураження ЛГКА складало 24,81±6,62%, і було достовірно вище порівняно з нормоліпідемією, де значення складало 15,00±7,89%. Ступінь ураження ЛПНА складав 59,17±7,16%, і було достовірно вище порівняно з I типом дисліпідемії зі значенням - 34,16±7,8%. Ураження ЛОА складало 24,16±11,66% і було достовірно вище, ніж у пацієнтів з нормоліпідемією, де значення складало 13,33±13,42%. Ураження ПГЛКА складало 38,17±7,14% і було достовірно вище порівняно з нормоліпідемією, де значення складало 23,33±6,81%, та з I типом дисліпідемії зі значенням - 25,61±6,93%. Ураження ПКА складало 35,84±9,32% і було достовірно вище порівняно з нормодисліпідемією зі значенням - 25,01±9,4% (p<0,05).

У пацієнтів з IIb типом дисліпідемії ураження ЛГКА складало 30,18±7,11% і було достовірно вище порівняно з нормоліпідемією, де значення складало 15,00±7,89% та з I типом дисліпідемії зі значенням - 19,74±7,19%. Ураження ЛПНА складало 69,22±7,94% і було достовірно вище порівняно з нормоліпідемією, де значення складало 58,33±8,17%, з I типом дисліпідемії зі значенням - 34,16±7,8% та з IIа типом дисліпідемії зі значенням - 59,17±7,16%. Ураження ЛОА складало 29,43±10,47% і було достовірно вище порівняно з нормоліпідемією, де значення складало 13,33±13,42% та з I типом дисліпідемії зі значенням - 19,63±9,62%. Ураження ПГЛКА складало 50,14±6,02% і було достовірно вище порівняно з нормоліпідемією, де значення складало 23,33±6,81%, з I типом дисліпідемії зі значенням - 25,61±6,93% та з IIа типом дисліпідемії зі значенням - 38,17±7,14%. Ураження ПКА складало 50,67±8,14% і було достовірно вище порівняно з нормоліпідемією, де значення складало 25,01±9,4%, з I типом дисліпідемії зі значенням - 29,73±8,72% та з IIа типом дисліпідемії зі значенням - 35,84±9,32% (p<0,05).

У пацієнтів із IV типом дисліпідемії ураження ЛГКА складало 20,16±6,85% і було достовірно вище, ніж у хворих із IIb типом дисліпідемії зі значенням 30,18±7,11%. Ураження ЛПНА складало 39,28±8,01% і було достовірно вище порівняно з нормоліпідемією, де значення складало 58,33±8,17%, з IIа типом дисліпідемії зі значенням - 59,17±7,16%, та з IIb типом дисліпідемії зі значенням 69,22±7,94%. Ураження ЛОА складало 18,57±11,49% і було достовірно вище порівняно з IIb типом дисліпідемії зі значенням 29,43±10,47%. Ураження ПГЛКА складало 24,29±7,14% і було достовірно вище порівняно з IIа типом дисліпідемії зі значенням - 38,17±7,14% та з IIb типом дисліпідемії зі значенням 50,14±6,02%. Ураження ПКА становило 28,57±9,08% і було достовірно вище порівняно з IIа типом дисліпідемії зі значенням - 35,84±9,32% та з IIb типом дисліпідемії зі значенням 50,67±8,14% (p<0,05).

Установлено, що у хворих на ЦД частіше трапляється IIb тип дисліпідемії та асоціюється з більш тяжким перебігом серцево-судинної патології [192]. Слід зазначити, що в осіб з дисліпідемією без ЦД кардіальна патологія та інші судинні ураження частіше трапляються на тлі IIb типу дисліпідемії, яка вважається більш атерогенною при ураженні коронарних артерій. У хворих на ЦД 2 типу виявлено більш високий рівень тригліцеридів порівняно з групою пацієнтів з дисліпідемією без ЦД. У структурі дисліпідемії при легкому та середньому ступені тяжкості діабету трапляються IIа та IIb типи при домінуванні останнього, який асоціюється з більшою частотою серцево - судинної патології та її більш тяжким перебігом, діабетичні дисліпідемії III і V типу траплялися відносно рідко. У пацієнтів, які страждають на дисліпідемію без ЦД, домінує IIа тип дисліпідемії. У роботі Алмазової І.І. визначено, що у хворих на ІХС та ЦД 2-го типу переважно спостерігався IIb тип дисліпідемій, в осіб, які страждають на ІХС без ЦД, превалював IIа тип дисліпідемії [193]. Підтвердження переважання IIb типу дисліпідемій у хворих на ІХС та ЦД 2 типу знаходимо і в роботі японських учених на чолі з Arai H. та співавторів [194], де виявлено несприятливий вплив даного типу дисліпідемії на підвищення ризику розвитку серцево-судинних ускладнень у хворих на ЦД 2 типу.

Таким чином, у групі хворих на ІХС та ЦД 2 типу відбувалося багатосудинне дифузне ураження коронарних артерій та достовірно більш часте ураження ПГЛКА на 33,13%, проміжної КА – на 28,39%, ЛГКА– на 15,37%, ЛОА – на 22,77%, лівої передньої низхідної артерії – на 13,27% відповідно, порівняно з хворими на ІХС без діабету. У хворих на ІХС та ЦД 2 типу багатосудинне ураження КА частіше відбувалося з IIb та з IV типом дисліпідемії, що свідчить про більш несприятливий атерогенний вплив даних типів дисліпідемій на ступінь ураження коронарних судин [195, 196].

4.3 Стан коронарних артерій у хворих на ішемічну хворобу серця та цукровий діабет 2 типу залежно від рівня сортиліну.

Дослідження впливу сортилінемії на стан коронарних артерій у хворих на ІХС та ЦД 2 типу проводилося шляхом розподілу хворих основної групи на підгрупи залежно від рівня сортилінемії. Так, до першої підгрупи увійшли хворі на ІХС із супутнім ЦД 2 типу з рівнем сортиліну в сироватці крові нижче 228,56 нг/мл (n=38), до другої – з рівнем сортиліну в сироватці крові вище 228,56 нг/мл (n=37), (табл. 4.4).

Таблиця 4.4

Вплив сортилінемії на стан коронарних артерій у хворих на ІХС та ЦД 2 типу (М±σ)

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Показники | Підгрупа 1 (n=38) | Підгрупа 2 (n=37) | р |
| ЛГКА,% | 10,26±9,56 | 27,65±17,33 | р<0,05 |
| ЛПНА,% | 44,38±13,21 | 46,93±10,39 | р>0,05 |
| ЛОА,% | 28,53±19,14 | 31,87±18,17 | р>0,05 |
| ПГЛКА,% | 29,44±20,35 | 38,15±18,43 | р<0,05 |
| ПКА,% | 32,45±17,88 | 34,19±19,45 | р>0,05 |

У результаті нашого дослідження в другій підгрупі хворих відмічався значно більший відсоток ступеня ураження коронарних артерій. Так, ураження ЛГКА у хворих другої підгрупи становило 27,65±17,33% і було на 62,9% вищим, ніж у першій підгрупі, зі значенням показника 10,26±9,56%. Ступінь ураження ЛПНА у хворих другої підгрупи (46,93±10,39%) був на 5,4% вищим, ніж у хворих першої підгрупи – (44,38±13,21%) (р<0,05). Ураження ЛОА у хворих другої підгрупи (31,87±18,17%) було на 10,5% вищим, ніж у хворих першої підгрупи (28,53±19,14%) (р<0,05). Ураження ПГЛКА (38,15±18,43%) у хворих другої підгрупи було на 22,8% вищим, ніж у хворих першої підгрупи (29,44±20,35%) (р<0,05). Ступінь ураження ПКА (34,19±19,45%) у хворих другої підгрупи був на 5,1% вищим, ніж у хворих першої підгрупи (32,45±17,88%) (р<0,05). На основі вищенаведених даних можна стверджувати, що у хворих на ІХС та ЦД 2 типу з вищим рівнем сортилінемії відбувалося значне збільшення ступеня ураження коронарних артерій в басейнах таких артерій, як ЛГКА, ЛПНА, ЛОА, ПГЛКА, ПКА [187]. Схожі дані отримані американськими вченими на чолі з Claudia Coettsch та співавторами, які в своєму дослідженні вивчили вплив сортиліну на ступінь ураженя коронарних артерій, та кальцифікацію артерій. Згідно з отриманими даними значне підвищення рівня сортиліну впливає на стан коронарних артерій, ступінь їх ураження та відсоток стенозу у басейнах артерій [197].

4.4 Взаємозв’язок між станом коронарних артерій і досліджуваними показниками у хворих на ішемічну хворобу серця та цукровий діабет 2 типу

Згідно з дизайном нашого дослідження цікавим на наш погляд було дослідження характеру взаємозв’язків між показниками вуглеводного обміну та станом коронарних артерій у хворих на ІХС та ЦД 2 типу (табл.4.5).

Таблиця 4.5

Кореляційний аналіз між показниками вуглеводного обміну та станом коронарних артерій у хворих на ІХС та ЦД 2 типу (rcrit=0,24)

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Показники | ЛГКА | ЛПНА | ЛОА | ПГЛКА | ПКА |
| НОМА | -0,05 | 0,01 | -0,22 | 0,22 | 0,10 |
| HbA1с | 0,09 | 0,25\* | -0,03 | 0,07 | 0,37\* |
| Глюкоза крові | 0,27\* | 0,17 | -0,17 | 0,18 | 0,21 |
| Інсулін | -0,39\* | -0,17 | -0,16 | 0,21 | -0,11 |

Примітка: \*р<0,05, rcri=0,24

Визначено прямі кореляційні зв'язки між глюкозою та ЛГКА (r=0,24, р<0,05); глікозильованим гемоглобіном та ЛПНА (r=0,25, р<0,05) та ПКА (r=0,37, р<0,05). Зворотні кореляційні зв'язки було встановлено між інсуліном та ЛГКА (r=–0,39, р<0,05), (рис 4.1, 4.2).

**Інсулін (**r=–0,39, р<0,05)

**ЛГКА**

**Глюкоза (r=0,24, р<0,05)**

Рис. 4.1 Кореляційні зв'язки між показниками вуглеводного обміну та станом коронарних артерій

 прямий зв'язок

 зворотній зв'язок

HbA1c

**ЛПНА** (r=0,25, р<0,05)

**ПКА** (r=0,37, р<0,05)

Рис. 4.2 Кореляційні зв'язки між показниками вуглеводного обміну та станом коронарних артерій

 прямий зв'язок

При дослідженні характеру взаємозв’язків між показниками ліпідного обміну та станом коронарних артерій у хворих на ІХС та ЦД 2 типу (табл. 4.6) достовірних прямих кореляційних зв’язків визначено не було (р>0,05), Відмічалися зворотні кореляційні зв’язки між ХС ЛПВЩ та ЛОА (r=-0,33, р<0,05).

Таблиця 4.6

Кореляційний аналіз між показниками ліпідного обміну та станом коронарних артерій у хворих на ІХС та ЦД 2 типу (rcrit=0,24)

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Показники | ЛГКА | ЛПНА | ЛОА | ПГЛКА | ПКА |
| ЗХС | 0,02 | -0,08 | -0,08 | 0,14 | 0,14 |
| ХС ЛПВЩ | 0,06 | -0,21 | -0,33\* | -0,06 | -0,06 |
| ТГ | -0,13 | -0,02 | -0,09 | -0,15 | -0,05 |
| ХС ЛПНЩ | 0,03 | -0,06 | -0,01 | 0,20 | 0,17 |
| ХС ЛПДНЩ | -0,13 | -0,02 | -0,09 | -0,15 | -0,05 |
| КА | -0,05 | -0,02 | 0,09 | 0,14 | 0,13 |

Примітка: \*р<0,05, rcri=0,24

При дослідженні характеру взаємозв’язків між рівнем сортиліну та станом коронарних артерій (таблиця 4.7) було виявлено прямі кореляційні зв’язки з ЛГКА (r=0,6, р<0,05), що свідчить про вплив рівня сортиліну на ураження даної артерії. Підтвердження даного факту знаходимо і у роботі Ogawa K. та співавторів, які доводять, що при збільшенні рівня сортиліну відбуваються найбільш часті і значні зміни саме у басейні ЛГКА [198].

Таблиця 4.7

Кореляційний аналіз між рівнем сортиліну та станом коронарних артерій у хворих на ІХС та ЦД 2 типу (rcrit=0,24)

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Показники | ЛГКА | ЛПНА | ЛОА | ПГЛКА | ПКА |
| Сортилін | 0,6\* | -0,05 | 0,01 | 0,09 | 0,10 |

Примітка: \*р<0,05, rcri=0,24

Характер впливу рівня сортиліну на стан таких КА, як ЛПНА, ЛОА, ПГЛКА, ПКА достовірно не був виявлений (р>0,05), що свідчить про його однаковий вплив на ступінь ураження даних артерій.

Дослідження взаємозв’язків між структурно-функціональними параметрами серця та станом КА у хворих на ІХС та ЦД 2 типу (табл.4.8) виявило наявність прямих зв’язків між ЛГКА і ТЗСЛШ (r=0,34, р<0,05) та співвідношенням швидкості раннього та пізнього наповнення Е/А (r=0,24, р<0,05); між ПГЛКА та КДО (r=0,30, р<0,05). Співвідношення піків Е/А, що має важливе значення у визначенні діастолічної ДДЛШ, у пацієнтів з ІХС виявилося менше 1 (р<0,05), що вказує на уповільнене розслаблення ЛШ. Зворотні зв’язки отримані ПГЛКА та КСО (r=-0,25, р<0,05), КДР (r=-0,28, р<0,05), ЛП (r=-0,27, р<0,05); між ПКА та КДО (r=-0,36, р<0,05), КСО
(r=-0,31, р<0,05), КДР (r=-0,36, р<0,05), КСР (r=-0,31, р<0,05), ЛП (r=-0,39, р<0,05), аортою (r=-0,25, р<0,05). Між структурно-функціональними показниками та ЛОА і ПГЛКА достовірних відмінностей виявлено не було (р>0,05).

Таблиця 4.8

Кореляційний аналіз між структурно-функціональними параметрами серця та станом коронарних артерій у хворих на ІХС та ЦД 2 типу (rcrit=0,24)

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Показники | ЛГКА | ЛПНА | ЛОА | ПГЛКА | ПКА |
| КДО | 0,21 | -0,15 | -0,15 | 0,30\* | -0,36\* |
| КСО | 0,23 | -0,12 | -0,03 | -0,25\* | -0,31\* |
| КДР | 0,20 | -0,16 | -0,17 | -0,28\* | -0,36\* |
| КСР | 0,23 | -0,11 | -0,07 | -0,23 | -0,31\* |
| ФВ | -0,17 | -0,02 | -0,21 | -0,04 | 0,10 |
| ТЗСЛШ | 0,34\* | 0,22 | -0,19 | -0,11 | 0,16 |
| ТМШП | 0,09 | 0,15 | 0,09 | -0,16 | 0,08 |
| ЛП | 0,25 | 0,08 | 0,02 | -0,27\* | -0,39\* |
| Аорта | 0,19 | -0,19 | 0,19 | -0,16 | -0,25\* |
| Е | 0,19 | -0,08 | 0,01 | -0,09 | -0,09 |
| А | -0,06 | -0,15 | -0,17 | -0,01 | -0,09 |
| Е/А | 0,24\* | 0,04 | 0,13 | -0,12 | -0,09 |

Примітка: \*р<0,05, rcri=0,24

Отримані дані дозволяють припустити, що саме при коморбідності патологій ІХС та ЦД 2 типу, на тлі змін стану коронарних артерій відбувається ремоделювання лівого шлуночка, яке призводить до зниження його скоротливої здатності та зниження ФВ у обстежених хворих, що залежить від вираженості ступеня ураження коронарних артерій.

За результатами вивчення стану коронарних артерій у хворих на ІХС з супутнім ЦД 2 типу залежно від рівня сортиліну, впливу одно- і багатосудинних уражень коронарних артерій на перебіг ІХС та ЦД, впливу типів дисліпідемій на стан коронарних артерій з переважанням IIа та IIb типу у зазначеної категорії хворих, взаємозв’язків між показниками вуглеводного, ліпідного обмінів та кардіогемодинаміки можна стверджувати про негативний вплив ЦД на ступінь ураження коронарних артерій, подальший перебіг атеросклеротичного процесу в коронарних артеріях, а також на ліпідний обмін.

На сьогодні не до кінця вивченим залишається питання про роль сортиліну у механізмах розвитку дисліпідемії та стану коронарних артерій у хворих на ІХС за наявності ЦД 2 типу. Усе вищезазначене визначає доцільність поглибленого дослідження значення сортиліну, у розвитку та прогресуванні ліпідних порушень у хворих на ІХС та ЦД 2 типу.

РОЗДІЛ 5

РЕЗУЛЬТАТИ ВЛАСНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ

 5.1 Динаміка досліджуваних показників на тлі стандартної терапії у хворих на ішемічну хворобу серця та цукровий діабет 2 типу

Згідно з рекомендаціями Української Асоціації кардіологів із профілактики та лікування ІХС, лікування стабільної ІХС має дві основні мети – усунення симптомів та запобігання кардіоваскулярних ускладнень [199].

У теперішній час для лікування стенокардії використовується антиангінальна ішемічна терапія з використанням препаратів з групи нітровазодилятаторів (нітрогліцерин, ізосорбіду динітрат та ізосорбіду мононітрат ), які використовуються у вигляді спреїв, або у сублінгвальній формі. Практично в усіх хворих при першому прийомі нітрогліцерину виникає головний біль, тому рекомендується приймати короткодіючий нітрогліцерин у дозі 0,25 мг і менше, з подальшим збільшенням дози [200].

Для лікування ІХС використовують наступні групи препаратів:

1. До препаратів першої групи відносять:

- бета-адреноблокатори (ББ). Перевагу віддають використанню у терапевтичній практиці кардіоселективних (метопролол, бісопролол, атенолол, карведилол і небіволол). [201].

- та/або блокатори кальцієвих каналів (БКК): недигідроперидинові (верапаміл і дилтіазем) та дигідроперидинові (ніфедипін, амлодипін, фелодипін, лерканідипін).

2. До препаратів другої групи відносять:

- нітрати тривалої дії (івабрадин, нікорандил чи ранолазин залежно від ЧСС, АТ та переносимості лікування).

У деяких випадках як препарат другої групи може призначатись триметазидин.

3. Для попередження серцево-судинних ускладнень використовуються такі препарати:

- ацетилсаліцилова кислота у дозі 75 мг, при неможливості застосування - клопідогрель 75 мг 1 р на добу.

- у хворих з діагнозом стабільної ІХС використовуються статини з титруванням дози до досягнення цільового рівня ліпідів.

- за наявності додаткових показань (серцева недостатність, АГ, ЦД): інгібітори аденозинперетворюючого ферменту чи блокатори рецептору ангіотензину II.

4. При недостатньому досягненні ефективності оптимальної медикаментозної терапії (не менше ніж два антиангінальні засоби + аспірин + статин) проводиться реваскуляризація міокарда за допомогою через­шкірного коронарного втручання чи аортокоронарного шунтування [202].

У пацієнтів з ІХС, за відсутності протипоказань, антиангінальну терапію починають із ББ, які мають доведену антиангінальну ефективність щодо зменшення симптомів стенокардії напруження й підвищення толерантності до фізичних навантажень. Застосування ББ покращує перебіг ІХС і знижує смертність на 30-35%. В основі механізму дії ББ лежить блокування впливу симпатичної нервової системи та циркулюючих катехоламінів на відповідні бета-адренорецептори.

Із блокадою бета‑1-адренорецепторів серця, пов’язують антиангінальну/антиішемічну дію препаратів, що приводить до зменшення потреби міокарда в кисні за рахунок зниження ЧСС, скоротливості міокарда й АТ. Одним із найбільш вагомих і доступних для контролю гемодинамічних ефектів ББ є вплив на ЧСС, саме цей показник значною мірою визначає потребу міокарда в кисні. На теперішній час ЧСС розглядають як незалежний фактор ризику кардіоваскулярних ускладнень для пацієнтів з ІХС.

Антиаритмічну дію ББ вважають важливою терапевтичною характеристикою, за рахунок прямого електрофізіологічного впливу на серце (уповільнення серцевого ритму, атріовентрикулярної провідності та пригнічення спонтанної ектопічної активності).

У випадку протипоказань, поганої переносимості, чи виникнень побічних реакцій до прийому ББ, то для профілактики нападів стенокардії призначають БКК. У разі, коли потрібен контроль ЧСС, як альтернатива ББ рекомендовані недигідропіридинові БКК (верапаміл, дилтіазем).Дигідропіридинові БКК (амлодипін, лерканідипін, ніфедипін, фелодипін) показані за наявності синусової брадикардії, синдрому слабкості синусового вузла, порушень АВ-провідності тощо. У груп пацієнтів з вазоспастичною стенокардією (Принцметала) та бронхіальною астмою, хронічними обструктивними захворюваннями легень, у яких від самого початку лікування БКК є препаратами вибору, оскільки ББ у таких випадках протипоказані. [203].

Механізм дії БКК полягає у блокуванні транспорту кальцію через повільні L-кальцієві канали гладенько-м’язових клітин артерій і кардіоміоцитів. БКК за своїм механізмом дії сприяють системній й коронарній вазодилатації. Недигідропіридинові БКК (верапаміл і дилтіазем) пригнічують скоротливість міокарда, синусовий та АВ-вузол чинять антигіпертензивну й антиаритмічну дію (при суправентрикулярних порушеннях ритму). Дигідропіридинові БКК (ніфедипін, амлодипін, фелодипін, лерканідипін) здійснюють антиангінальний ефект, істотно знижують АТ, характеризуються значною судинною селективністю з мінімальним впливом на міокард. Амлодипін широко застосовується для лікування стабільної стенокардії [204].

Рекомендовані дози для недигідропіридинових ББК: верапамілу 240-480 мг/добу, дилтіазему – 180-360 мг/добу. Серед найнебезпечніших побічних реакцій недигідропіридинових БКК – блокади серця та СН.

Призначення двох препаратів рекомендовано пацієнтам із тяжкою стенокардією напруження на рівні ІІІ-IV ФК. В таких випадках найоптимальнішою є комбінація ББ у поєднанні з дигідропіридиновим БКК. Таку комбінацію також рекомендовано призначати пацієнтам із недостатньою ефективністю монотерапії ББ. Найзручнішим є призначення фіксованої комбінації цих препаратів.

У випадку неефективності, або у зв’язку з об’єктивними причинами (протипоказання, побічні реакції) препаратів І ряду, як стартову терапію або доповнення до неї рекомендують препарати ІІ ряду. При вибору відповідного засобу враховуються індивідуальні потреби хворого (ЧСС, АТ, супутню патологію). [202].

Запропонована схема лікування хворих на ІХС та ЦД 2 типу позитивно впливала на показники вуглеводного обміну (табл. 5.1). Так, після лікування, відбувалося зниження всіх показників. Індекс НОМА до лікування був 4,67±2,20, а після знизився на 44% і склав 2,61±1,29 (р<0,05), глікозильований гемоглобін з 10,51±1,64% знизився на 26,3% і склав 7,74±1,68% (р<0,05), рівень глюкози з 6,55±2,13 ммоль/л знизився на 9,8% і склав 5,91±1,89 ммоль/л (р<0,05), ісулін з 16,03±0,81 мкОД/мл знизився на 38,2% і склав 9,90±0,34 мкОД/мл. Отримані дані дозволяють стверджувати про значну терапевтечну ефективність стандартної терапії у хворих на ІХС та ЦД 2 типу, яка приводить до зниження всіх показників вуглеводного обміну і позитивно впливає на чутливість тканин до інсуліну.

Таблиця 5.1

Динаміка показників вуглеводного обміну на тлі стандартної терапії у хворих на ішемічну хворобу серця та цукровий діабет 2 типу (М±σ)

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Показники | До лікування | Після лікування | р |
| НОМА | 4,67±2,20 | 2,61±1,29 | р<0,05 |
| HbA1с,% | 10,51±1,64 | 7,74±1,68 | р>0,05 |
| Глюкоза крові, ммоль/л | 6,55±2,13 | 5,91±1,89 | р>0,05 |
| Інсулін, мкОД/мл | 16,03±0,81 | 9,90±0,34 | р<0,05 |

Виразний лікувальний ефект відмічено відносно показників ліпідного обміну. Так, на тлі стандартної терапії достовірно підвищився рівень ХС ЛПВЩ на 15,44% (р<0,05) з 1,15±0,18 ммоль/л до 1,36±0,23 ммоль/л, що, імовірно, пов'язано зі зниженням катаболізму цих ліпопротеїдів (табл. 5.2). Відзначено зменшення вмісту ТГ на 6,2% (р <0,05) з 1,77±0,34 ммоль/л до 1,66±0,84 ммоль/л і ЛПНЩ на 27 % (р<0,05) з 3,89±1,39 ммоль/л до 2,84±1,50 ммоль/л , що може бути пов'язано зі збільшенням чутливості тканин до інсуліну та зі зниженням гіперінсулінемії, що значною мірою визначають швидкість утворення та метаболізм цих ліпідів в організмі на тлі лікування. Інші показники ліпідного обміну достовірно не змінилися (р>0,05).

Отримані нами дані не суперечать з даними інших дослідників. Так, у дослідженні Погребняк О.О. було доведено ефективність застосування статинів на тлі стандартної терапії та їх позитивний вплив на зміни показників вуглеводного та ліпідного обмінів [205].

Таблиця 5.2

Динаміка показників ліпідного обміну на тлі стандартної терапії у хворих на ішемічну хворобу серця та цукровий діабет 2 типу (М±σ)

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Показники | До лікування | Після лікування |   |
| ЗХС, (ммоль/л) | 5,57±1,41 | 4,75±1,77 | р<0,05 |
| ХС ЛПВЩ, (ммоль/л) | 1,15±0,18 | 1,36±0,23 | р>0,05 |
| ТГ, (ммоль/л) | 1,77±0,34 | 1,66±0,84 | р>0,05 |
| ХС ЛПНЩ, (ммоль/л) | 3,89±1,39 | 2,84±1,50 | р<0,05 |
| ХС ЛПДНЩ, (ммоль/л) | 0,53±0,15 | 0,77±0,12 | р>0,05 |
| КА | 3,89±1,3 | 2,84±0,9 | р<0,05 |

При вивченні динаміки рівня сортиліну (рис.5.1), на тлі стандартної терапії, було виявлено достовірне зниження показника даного маркеру на 29% (р<0,05), що свідчить про позитивний вплив запропонованої схеми лікування. На тлі проведеної терапії відзначені поліпшення показників вуглеводного, ліпідного та обмінів, показників кардіогемодинаміки, рівня сортиліну у хворих на ІХС та ЦД 2 типу, що свідчить про ефективність запропонованої схеми лікування в даної категорії хворих.

Рисунок 5.1 Динаміка рівня сортиліну на тлі стандартної терапії у хворих на ішемічну хворобу серця та цукровий діабет 2 типу (М±σ)

У таблиці 5.3 наведено результати ЕХО–КГ. Проведена терапія привела до достовірного зменшення товщини стінок на 8,2% (р<0,05), маси міокарда та розмірів ЛШ на 7,6% (р<0,05) і збільшення скорочувальної здатності міокарда на 5,9% (р<0,05). Також після лікування відмічалося зниження САТ на 19,7% (р<0,05), ДАТ на 9,8% (р<0,05), ЧСС на 13% (р<0,05), пульсу на 12,3% (р<0,05), що свідчить про стабілізацію гемодинаміки в пацієнтів на тлі проведеної терапії.

Таблиця 5.3

Динаміка ехокардіографічних показників на тлі стандартної терапії у хворих на ішемічну хворобу серця та цукровий діабет 2 типу (М±σ)

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Показники | До лікування | Після лікування | р |
| САТ, мм.рт.ст. | 152,07±24,21 | 122,00±23,71 | р<0,05 |
| ДАТ, мм.рт.ст. | 88,33±11,09 | 79,67±10,31 | р<0,05 |
| ЧСС, уд/хв | 78,55±14,38 | 68,32±15,77 | р<0,05 |
| Пульс, уд/хв | 76,43±12,63 | 67,01±14,64 | р<0,05 |
| КДО, (мл) | 120,45±46,92 | 118,24±54,08 | р>0,05 |
| КСО, (мл) | 56,01±30,25 | 54,02±34,71 | р>0,05 |
| КДР, (см) | 4,94±0,79 | 4,65±0,99 | р>0,05 |
| КСР, (см) | 3,53±0,72 | 3,32±0,84 | р>0,05 |
| ФВ, (%) | 54,51±7,24 | 57,96±7,37 | р>0,05 |
| ТЗСЛШ, (см) | 1,31±0,04 | 1,21±0,05 | р<0,05 |
| ТМШП, (см) | 1,22±0,04 | 1,12±0,06 | р<0,05 |
| Аорта, (см) | 3,16±0,31 | 3,33±0,24 | р>0,05 |

5.2 Порівняльна характеристика застосування статинів у комбінації з фібратами і омега-3 поліненасиченими жирними кислотами у хворих на ішемічну хворобу серця та цукровий діабет 2 типу

Хворі на ІХС та ЦД 2 типу були поділені на дві підгрупи залежно від одержуваної гіполіпідемічної терапії. У першу підгрупу увійшло 37 хворих на ІХС та супутній ЦД 2 типу, які в ролі ліпідознижуючої терапії отримували аторвастатин у дозі 20 мг на добу і фенофібрат у дозі 145 мг на добу після вечері. До другої підгрупи увійшло 38 хворих з такими ж нозологічними одиницями, які отримували аторвастатин у дозі 20 мг на добу і омега-3 ПНЖК у дозі 1000 мг вранці та ввечері.

Ліпідознижуюча терапія призначалася в складі комплексної терапії для певних нозологічних форм, що включала інгібітори ангіотензинперетворюючого ферменту, діуретики, бета-блокатори, за призначенням нітрати, у ролі антиагрегантної терапії - ацетилсаліцилова кислота в дозі 75-100 мг/доб, пероральні цукрознижувальні препарати.

Ефективність і переносимість лікування оцінювали на підставі суб'єктивних симптомів, які повідомлялися хворими, а також з урахуванням об'єктивних даних спостереження лікаря і динаміки зміни показників лабораторних та інструментальних досліджень протягом 10 - 12 днів лікування в стаціонарі, а також через 3 місяці терапії.

У ході нашого дослідження було виявлено, що у хворих 1 підгрупи, які в ролі ліпідознижуючої терапії отримували аторвастатин та фенофібрат, після лікування рівень ЗХС достовірно знизився на 4,67% (з 5,57±1,41 ммоль/л до 5,31±0,93 ммоль/л), рівень ХС ЛПВЩ достовірно підвищився на 40,42% (з 1,15±0,18 ммоль/л до 1,93±0,09 ммоль/л), рівень ТГ знизився на 32,48% (з 1,17±0,34 ммоль/л до 0,79±0,28 ммоль/л), рівень ХС ЛПНЩ знизився на 18,77% (з 3,89±1,39 ммоль/л до 3,16±0,98 ммоль/л), рівень ХС ЛПДНЩ знизився на 30,43% (з 2,53±0,15 ммоль/л до 1,76±0,18 ммоль/л), КА знизився на 14,91% (з 3,89±1,3 до 3,31±1,1) (р<0,05), (табл. 5.4) [206].

Таблиця 5.4

Динаміка показників ліпідного обміну у хворих на ішемічну хворобу серця та ЦД 2 типу залежно від типу комбінованої гіполіпідемічної терапії (М±σ)

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Показники | До лікування,(n=75) | Після лікування (1 місяць) | p |
| 1 підгрупа,(n=37) | 2 підгрупа,(n=38) |
| ЗХС, ммоль/л | 5,57±1,41 | 5,31±0,93 | 5,25±1,32 | р1-2<0,05р1-3<0,05р2-3>0,05 |
| ХС ЛПВЩ, ммоль/л | 1,15±0,18 | 1,93±0,09 | 2,16±0,16 | р1-2<0,05р1-3<0,05р2-3>0,05 |
| ТГ, ммоль/л | 1,17±0,34 | 0,79±0,28 | 0,86±0,33 | р1-2<0,05р1-3<0,05р2-3>0,05 |
| ХС ЛПНЩ, ммоль/л | 3,89±1,39 | 3,16±0,98 | 3,18±1,26 | р1-2<0,05р1-3<0,05р2-3>0,05 |
| ХС ЛПДНЩ,ммоль/л | 2,53±0,15 | 1,76±0,18 | 1,81±0,14 | р1-2<0,05р1-3<0,05р2-3>0,05 |
| КА | 3,89±1,3 | 3,31±1,1 | 3,33±1,2 | р1-2<0,05р1-3<0,05р2-3>0,05 |

За результатами дослідження DAIS, було доведено сприятливі ефекти фенофібрату на ліпідний спектр. У порівнянні з вихідними значеннями препарат показав зниження ЗХС крові на 10%, ХС ЛПНЩ - на 7%, ТГ - на 29%, підвищення ХС ЛПВЩ - на 8%, (р<0,001). Крім того, під дією фенофібрату відзначено більш виразне збільшення розміру часток ХС ЛПНЩ. Комбінація статинів і фібратів у хворих на ІХС та ЦД 2 типу дозволяє чітко знижувати резидуальний серцево-судинний ризик, показуючи при цьому гарну переносимість [207]. Схожі дані отримані також у роботі Журавльової Л.В. та співавторів, у якій відмічалося зниження ТГ, збільшення вмісту ХС ЛПВЩ, зниження рівня ХС ЛПНЩ та ХС ЛПДНЩ (p<0,05) [208].

У хворих другої підгрупи, які в ролі ліпідознижуючої терапії отримували аторвастатин і омега-3 поліненасичені жирні кислоти після лікування рівень рівень ЗХС достовірно знизився на 5,74% (з 5,57±1,41 ммоль/л до 5,25±1,32 ммоль/л), рівень ХС ЛПВЩ достовірно підвищився на 46,76% (з 1,15±0,18 ммоль/л до 2,16±0,16 ммоль/л), рівень ТГ знизився на 26,49% (з 1,17±0,34 ммоль/л до 0,86±0,33 ммоль/л), рівень ХС ЛПНЩ знизився на 18,25% (з 3,89±1,39 ммоль/л до 3,18±1,26 ммоль/л), рівень ХС ЛПНЩ знизився на 28,45% (з 2,53±0,15 ммоль/л до 1,81±0,14 ммоль/л), КА знизився на 14,39% (з 3,89±1,3 до 3,33±1,2) (р<0,05).

У дослідженні ORIGIN (Outcome Reduction with an Initial Glargine Intervention) вивчалася ефективність застосування омега-3 ПНЖК. Прийом 1г омега-3 ПНЖК на добу викликав зниження рівня ТГ, а при поєднанні зі статинами відмічався більш виразний гіпотригліцеридемічний ефект [209, 210]. У роботі Стаценко М.Є. та співавторів відмічалося достовірне зниження вмісту ЗХС, ХС ЛПНЩ, КА при використанні комбінованої терапії статинів у поєднанні з омега-3 ПНЖК у пацієнтів на ЦД 2 типу, асоційованим ІХС. Комбінація статинів з омега-3 ПНЖК супроводжувалася не тільки більш вираженим гіпотригліцеридемічним ефектом, але і викликала достовірно більш значуще підвищення ХС ЛПВЩ, ніж при монотерапії статинами [211].

Таким чином, використання комбінації двох гіполіпідемічних препаратів, а саме статинів і омега-3 ПНЖК у хворих на ІХС та ЦД 2 типу, безпечно і може бути рекомендовано при наявності змішаної дисліпідемії, а також при неможливості досягнення цільових рівнів ліпідограми.

Порівняльна характеристика застосування статинів у комбінації з фібратами і омега-3 ПНЖК у хворих на ІХС та ЦД 2 типу не показала наявності достовірних змін у показниках ліпідного обміну (р>0,05). Відзначено лише тенденцію до збільшення рівня ХС ЛПВЩ у хворих 2 підгрупи, порівняно з хворими, які отримували комбінацію аторвастатину і фібрату, але достовірних змін не виявлено (р>0,05). Також помітна тенденція в більш значущому зниженні рівня ТГ у хворих, які отримували в ролі гіполіпідемічної терапії аторвастатин і фібрат, але ці зміни не достовірні (р>0,05). Таким чином, застосування статинів у комбінації з фібратами та омега-3 ПНЖК у хворих на ІХС та ЦД 2 типу дозволить знизити резидуальний серцево-судинний ризик у даної когорти хворих.

Отже, проведене дослідження продемонструвало позитивний вплив на показники ліпідного обміну комбінацій гіполіпідемічної терапії у вигляді аторвастатину з фібратом і омега-3 поліненасиченими жирними кислотами у хворих на ІХС та ЦД 2 типу за рахунок зниження атерогенних фракцій і збільшення антиатерогенних. За результатами нашого дослідження достовірних відмінностей ліпідограмми залежно від схем гіполіпідемічної терапії (аторвастатин і фібрати; аторвастатин і омега-3 поліненасичені жирні кислоти) у хворих на ІХС та ЦД 2 типу не було виявлено, але відзначено тенденцію до збільшення рівня ХС ЛПВЩ у пацієнтів, які отримували омега-3 поліненасичені жирні кислоти в доповнення до статину і до зниження рівня ТГ у хворих, які отримували фібрати в комбінації зі статинами.

РОЗДІЛ 6

АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

Хвороби системи кровообігу та ЦД 2 типу є найбільш поширеними неінфекційними захворюваннями й привертають увагу кардіологів усього світу у зв'язку зі збільшенням кількості пацієнтів, високим рівнем інвалідизації та смертності при цих патологіях [1, 2]. Останнє повною мірою стосується також України, яка посідає провідні позиції серед європейських країн за рівнем смертності від ССЗ [3]. За прогнозами експертів Всесвітньої організації охорони здоров’я до 2030 року від хвороб системи кровообігу буде помирати близько 23,5 мільйона осіб, серед яких ІХС домінуватиме [4, 5].

На сьогодні доведено, що перебіг та прогноз ІХС залежать від наявності коморбідної патології. ЦД 2 типу відіграє значну роль у розвитку ускладнень та зумовлює несприятливий перебіг ІХС [6, 7]. Прогнозована кількість хворих на ЦД 2 типу до 2040 року складатиме близько 642 мільйонів осіб. Високий ризик судинних ускладнень на тлі ЦД дав підставу Американській кардіологічній асоціації віднести це захворювання до ССЗ. Доведено, що 6-7 пацієнтів з 10 з ЦД помирають від серцево-судинної патології, що в 2-4 рази вище, ніж у загальній популяції [8, 9, 10]. Проблема коморбідності ІХС на тлі ЦД 2 типу вимагає вивчення механізмів розвитку та прогресування з огляду на багатокомпонентність порушень і єдність патогенетичних ланок, що дозволить своєчасно встановлювати діагноз, прогнозувати перебіг, запобігати розвитку ускладнень і проводити обгрунтовану корекцію.

Світові медичні дослідження демонструють невизначеність питань щодо прогресування дисліпідемії, що є патогенетичною основою поєднання ЦД та ІХС, яка обумовлена тривалою персистенцією ушкоджуючих факторів зовнішнього середовища та вважається однією з передумов формування атеросклерозу, що є етіологічним чинником ІХС, а пошук нових маркерів має важливе наукове і практичне значення.

За даними літератури, 50-97 % хворих на ЦД 2 типу мають одне або більше одного порушень ліпідного обміну [11, 12]. Основними характеристиками дисліпідемії при ЦД 2 типу у хворих на ІХС є підвищення рівня ХС ЛПДНЩ і зниження рівня ХС ЛПВЩ [13]. Цим пояснюється підвищений інтерес науковців до пошуку нових ранніх маркерів дисліпідемії у хворих з поєднаним перебігом ІХС та ЦД 2 типу, одним з яких є сортилін, що володіє прогностичними властивостями щодо зазначених станів [14].

Сортилін – мультилігандний рецептор-асоційований білок, що кодується геном SORT 1, синтезується у вигляді білка-попередника та розщеплюється фурином з утворенням активного сортиліну в апараті Гольджі [15, 16]. Утворення ХС ЛПДНЩ починається в гранулярному ендоплазматичному ретикулумі із синтезу та ліпідизації основного компоненту – аполіпопротеїну В (апоВ). Подальша модифікація апо В відбувається в апараті Гольджі з утворенням часток ХС ЛПДНЩ [17, 18]. Сортилін бере участь у метаболізмі ЗХС, ХС ЛПНЩ, секреції ЛПДНЩ і, таким чином, відіграє роль у розвитку порушень ліпідного обміну. Сортилін діє за трьома механізмами: сприяє міграції апоВ, які містяться в печінці й таким чином знижують плазмовий рівень ХС ЛПНЩ; сприяє зниженню ХС ЛПНЩ шляхом зменшення продукції / секреції ХС ЛПДНЩ; гіперекспресія сортиліну стимулює звільнення ХС ЛПДНЩ у печінці і збільшує плазмовий рівень ХС ЛПНЩ [14, 19, 20].

Таким чином, раннє виявлення порушень ліпідного обміну, а також з’ясування клінічних, діагностичних та терапевтичних аспектів прогресування дисліпідемії у хворих на ІХС у поєднанні із ЦД 2 типу залишається однією з найбільш актуальних проблем сучасної медицини тому, що коморбідність цих патологій має спільний патогенетичний зв'язок і потенціює кардіоваскулярний ризик.

Визначення сортиліну є перспективним напрямком наукових досліджень, що спрямований на вивчення нових підходів стосовно лікування порушень ліпідного обміну при ССЗ, асоційованих із ЦД 2 типу. Однак, суперечливі дані стосовно вивчення надлишкової експресії сортиліну в порівнянні з дослідженням при гіпосортилінемії ставить під сумнів терапевтичну стратегію, яка повинна здійснюватися. У той же час, як показують дослідження, надлишкова експресія сортиліну призведе до зниження ХС ЛПНЩ, атеросклеротичних змін при ССЗ. Дослідження сортилінемії дозволить припустити той факт, що саме гальмування синтезу сортиліну матиме в подальшому позитивний терапевтичний ефект, дозволить провести оцінку ефективності гіполіпідемічної терапії за рахунок впливу на патогенетичні ланки атеросклерозу. Поглиблене вивчення ролі сортиліну в порушеннях ліпідного обміну знаходиться на стадії розробки і представляє вагомий інтерес у напрямку дослідження метаболізму ліпопротеїнів у хворих при коморбідності ІХС та ЦД 2 типу.

Відповідно до мети та завдань дослідження проведено комплексне обстеження 105 хворих на ІХС, що перебували на лікуванні в кардіологічному відділенні КНП «Міська клінічна лікарня №27» ХМР, яка є базовим лікувальним закладом кафедри внутрішньої медицини № 2, клінічної імунології та алергології імені академіка Л. Т. Малої, Харківського національного медичного університету МОЗ України.

За дизайном дослідження всі хворі на ІХС були розподілені на групи: 1-шу – склали хворі на ІХС у поєднанні із ЦД 2 типу (n=75), 2-гу – склали хворі на ІХС без супутнього ЦД 2 типу (n=30). Середній вік хворих на ІХС у поєднанні з ЦД 2 типу становив 65,38±1,08 років, 2 групи – 64,67±1,98 роки. До контрольної групи було включено 30 практично здорових осіб. Середній вік практично здорових осіб, залучених до контрольної групи, становив 58,23±1,39 років. Критеріями виключення хворих з дослідження були: вроджені та набуті вади серця; гіпотензія (АТ < 90/60 мм рт. ст.); симптоматичний характер АГ; наявність супутньої ендокринної, аутоімунної, вираженої ниркової та онкологічної патології; наявність хронічного обструктивного захворювання легень; загострення хронічних запальних процесів чи наявність гострих запальних захворювань, гострого інсульту, гострої ліво- чи правошлуночкової недостатності; супутні психічні захворювання, алкоголізм, наркоманія.

Верифікацію діагнозу ІХС проводили згідно зі стандартами Європейського товариства кардіологів у 2012 році та відповідно до Наказу Міністерства охорони здоров’я № 152 від 02.03.2016р. Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги «Стабільна ішемічна хвороба серця», Асоціації кардіологів України, протоколів МОЗ України. Наявність ХСН встановлювали за класифікацією Робочої групи із серцевої недостатності Українського наукового товариства кардіологів, а функціональний клас оцінювали відповідно до критеріїв Нью-Йоркської асоціації серця (New York Heart Association – NYHA). Діагноз ЦД 2 типу встановлювали за критеріями уніфікованого протоколу надання медичної допомоги «Цукровий діабет» (Наказ МОЗ України від 21.12.2012 р. № 1118). Хворі із вперше виявленим ЦД 2 типу до дослідження не залучалися.

У пацієнтів основної групи, групи порівняння та контролю проведено комплексне клінічне обстеження згідно з наказами МОЗ України № 152 від 02.03.2016р. та № 1118 від 21.12.2012р. Типи дисліпідемії визначалися за допомогою класифікації гіперліпопротеїнемій ВООЗ, яка розроблена на основі класифікації Фредріксона (D.Fredrickson). Антропометричні вимірювання включали визначення росту, маси тіла, площі поверхні тіла, об’єму талії (ОТ), об’єму стегон (ОС) з розрахунком співвідношення ОТ до ОС. Для діагностики ожиріння та визначення його ступеня застосовували класифікаційні критерії ВООЗ (1997) з визначенням ІМТ.

З метою контролю вуглеводного обміну визначали рівень глюкози глюкозооксидантним методом, визначення вмісту глікозильованого гемоглобіну (HbA1с) у цільній крові проводили фотометричним методом за реакцією з тіобарбітуровою кислотою з використанням комерційної тест-системи фірми «Реагент» (Україна) відповідно до доданої інструкції.

Концентрацію інсуліну визначали імуноферментним методом з використанням комерційної тест-системи INSULIN ELISA KIT (США). ІР визначалася за моделлю HOMA-IR = концентрація інсуліну (мкОД/мл) х глюкоза (ммоль/л)/22,5.

Дослідження параметрів ліпідного профілю включало визначення загального холестерину (ЗХС), тригліцеридів (ТГ), холестерину ліпопротеїдів високої щільності (ХС ЛПВЩ) ферментативним методом за стандартною біохімічною методикою. Вміст ХС ЛПНЩ обчислювали за формулою W. T. Friedewald: ХС ЛПНЩ=ЗХС – (ХСЛПВЩ + ТГ/2,22), де ТГ/2,22 – це вміст ХС у складі ЛПДНЩ. Коефіцієнт атерогенності (КА) обчислювали за формулою А. М. Клімова: КА=(ЗХС – ХС ЛПВЩ)/ХС ЛПВЩ.

Рівень сортиліну визначавсь імуноферментним методом з використанням комерційної тест-системи виробництва фірми «Human SORT 1 ELISA Kit» (США). Дослідження проводились у біохімічному відділі центральної науково-дослідної лабораторії Харківського національного медичного університету МОЗ України на імуноферментному аналізаторі «Labline–90» (Австрія).

Ехокардіографічне дослідження проводили за стандартною методикою (Фейгенбаум Х., 1999) на ультразвуковому апараті RADMIR (Ultima PRO 30) (Харків, Україна). У М–режимі визначали такі параметри лівого шлуночка (ЛШ): кінцевий діастолічний розмір (КДР) (мм), кінцевий систолічний розмір (КСР) (мм), товщину задньої стінки (ТЗСЛШ) (мм), товщину міжшлуночкової перетинки (ТМШП) (мм). Кінцевий діастолічний і систолічний об'єми (КДО і КСО) (см3) ЛШ обчислювали за методом Simpson (1991), після чого обчислювали фракцію викиду (ФВ) ЛШ (%). Масу міокарда ЛШ (ММЛШ) обчислювали за формулою (Devereux R. і співавт., 1986): 1,04х[(ТМШП+ТЗСЛШ+КДР)3] – [КДР]3 – 13,6. Також визначали розмір лівого передсердя (ЛП) (см) та аорти (см). Діастолічна функція ЛШ (ДДЛШ) досліджувалася шляхом реєстрації допплерівського трансмітрального діастолічного потоку. Визначали максимальні швидкості раннього (Е) (см/с) і пізнього (А) (см/с) наповнення ЛШ, їх співвідношення (Е/А) (од), час ізоволюметричного розслаблення ЛШ (iVRT) (мс). Структуру діастолічного наповнення ЛШ класифікували відповідно до традиційних критеріїв (Алехин М. Н., Седов В. П., 1997). Псевдонормальний тип трансмітрального діастолічного потоку ідентифікували за допомогою проби Вальсальви.

Усім хворим для верифікації діагнозу ІХС та дослідження особливостей ураження коронарних артерій було проведено мультидетекторну (64-зрізову) комп’ютерну томографічну ангіографію на комп’ютерному томографі «SOMATOM Definition AS» (Німеччина) із внутрішньовенним контрастуванням Ультравіст - 370.

Клініко-інструментальне обстеження хворих проводили двічі, під час надходження до стаціонару й через 3 місяці для оцінки ефективності терапії, що проводилась.

Усі хворі отримували комбіновану медикаментозну терапію з приводу наявної в них патології. Пацієнти з діабетом додатково до стандартної терапії отримували також цукрознижувальні препарати. Лікування хворих на ІХС проводили індивідуально відповідно до протоколів надання медичної допомоги МОЗ України (наказ № 152 Міністерства охорони здоров’я України від 02.03.2016 р. «Про затвердження протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю «Кардіологія»», «Уніфікований клінічний протокол первинної і вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги «Стабільна ішемічна хвороба серця»).

Для порівняльної оцінки терапевтичного ефекту гіполіпідемічної терапії, яка призначалася в складі комплексної терапії для певних нозологічних форм, у якості доповнення до стандартної терпапії було сформовано дві підгрупи пацієнтів: перша підгрупа хворих на ІХС із ЦД 2 типу, яким було призначено терапію аторвастатином у дозі 20 мг на добу в комбінації з фібратами 145 мг на добу (n=37) і друга підгрупа хворих на ІХС з ЦД 2 типу, яким було призначено терапію аторвастатином у дозі 20 мг ввечері в комбінації з омега - 3 поліненасиченими жирними кислотами в дозі 1000 мг вранці і ввечері (n=38).

Отримані результати подано у вигляді середнього значення ± стандартне відхилення від середнього значення (М±σ). Статистичну обробку даних здійснювали за допомогою пакета Statistica, версія 6,0. Оцінку відмінностей між групами при розподілі, близькому до нормального, проводили за допомогою критерію Пірсона. Статистично достовірними вважали відмінності при р<0,05.

При визначенні рівня сортилінемії в обстежених хворих нами було виявлено, що в групі хворих на ІХС та ЦД 2 типу рівень сортиліну дорівнював 241,03±46,57 нг/л, порівняно з групою хворих на ІХС без супутнього ЦД 2 типу, де значення цього показника дорівнювало 214,165±33,23 нг/л, та контрольною групою з рівнем зазначеного маркера 123,63 ±18,88 нг/л, що на 11,20 % та 48,96 % вище, ніж у хворих без супутнього ЦД 2 типу та контрольною групою (p<0,05). Таким чином, наявність супутнього ЦД 2 типу у хворих на ІХС асоціювалась із вірогідно вищим рівнем сортилінемії, що може бути патогенетично обґрунтовано опосередкованим впливом сотриліну на розвиток і прогресування дисліпідемій, що пов’язано з негативним впливом на перебіг коморбідної патології.

У ході нашого дослідження важливим, на наш погляд, було проведення аналізу частоти виявлення різних типів дисліпідемій в обстежених хворих і встановлення взаємозв’язку з рівнем сортилінемії. В основній групі нормоліпідемія визначалася в 3 хворих (4 %), I тип – у 4 хворих (5,33 %), IIa тип – у 25 хворих (33,33 %), IIb тип – у 23 хворих (30,67 %), IV тип – у 20 хворих (26,67 %). У групі порівняння нормоліпідемія виявлена в 1 хворого (3,33 %), I тип – у 2 хворих (6,67 %), IIa тип – у 12 хворих (40 %), IIb тип – у 8 хворих (26,67 %), IV тип – у 7 хворих (23,33 %). III і IV типи дисліпідемій в обстежених хворих не було виявлено.

Дослідження сортилінеміїї у хворих на ІХС з супутнім ЦД 2 типу та без діабету показало відсутність вірогідних відмінностей, окрім рівня сортиліну у хворих на ІХС з нормоліпідемією та IV типом дисліпідемії. Нормоліпідемія у хворих на ІХС характеризувалася нижчим рівнем сортиліну (206,16±35,78 нг/л) порівняно з пацієнтами підгрупи з IV типом дисліпідемії, де значення цього показника дорівнювало 241,25±41,83 нг/л (р<0,05).

Однак нами відзначено тенденцію до підвищення рівня сортиліну у хворих обох груп, незалежно від наявності діабету, відповідно більш атерогенним типам дисліпідемій. А також встановлено позитивний вірогідний кореляційний зв'язок між рівнем сортиліну та ХС ЛПНЩ (r=0,2994; р<0,05), що засвідчує внесок гіперсортилінемії в розвиток атерогенної перебудови ліпідного обміну у хворих на ІХС та ЦД 2 типу.

Дослідження впливу сортилінемії на стан коронарних артерій у хворих на ІХС та ЦД 2 типу проводилося шляхом розподілу хворих основної групи на підгрупи залежно від рівня сортилінемії: так, до першої підгрупи увійшли хворі на ІХС із супутнім ЦД 2 типу з рівнем сортиліну в сироватці крові нижче 228,56 нг/мл (n=38), до другої – з рівнем сортиліну в сироватці крові вище 228,56 нг/мл (n=37).

У результаті нашого дослідження в другій підгрупі хворих відмічався значно більший відсоток ступеня ураження коронарних артерій. Так, ураження лівої головної (ЛГ) коронарної артерії у хворих другої підгрупи становило 27,65±17,33% і було на 62,9% вищим, ніж у першій підгрупі, зі значенням показника 10,26±9,56%. Ступінь ураження лівої передньої низхідної артерії (ЛПНА) у хворих другої підгрупи (46,93±10,39%) був на 5,4% вищим, ніж у хворих першої підгрупи – (44,38±13,21%) (p<0,05). Ураження лівої огинаючої артерії (ЛОА) у хворих другої підгрупи (31,87±18,17%) було на 10,5% вищим, ніж у хворих першої підгрупи (28,53±19,14%) (p<0,05). Ураження правої гілки лівої (ПГЛ) коронарної артерії (38,15±18,43%) у хворих другої підгрупи було на 22,8% вищим, ніж у хворих першої підгрупи – (29,44±20,35%) (p<0,05). Ступінь ураження правої коронарної артерії (34,19±19,45%) у хворих другої підгрупи був на 5,1% вищим, ніж у хворих першої підгрупи (32,45±17,88%) (p<0,05). На основі вищенаведених даних можна стверджувати, що у хворих на ІХС та ЦД 2 типу з вищим рівнем сортилінемії відбувалося значне збільшення ступеня ураження коронарних артерій в басейнах таких артерій, як ЛГ коронарної артерії, ЛПНА, ЛОА, ПГЛ коронарної артерії, правої коронарної артерії. Значне підвищення рівня сортиліну впливає на стан коронарних артерій, ступінь їх ураження та відсоток стенозу в басейнах артерій.

У ході нашого дослідження важливо, на наш погляд, було оцінити стан коронарних артерій залежно від різних типів дисліпідемій в обстежених хворих.

У пацієнтів із I типом дисліпідемії достовірних відмінностей у ступені ураження коронарних артерій особливо не відзначалося, ураження ЛПНА становило 34,16±7,8% і було достовірно вище порівняно з нормоліпідемією, значення якої дорівнювало 58,33±8,17% (p<0,05).

У пацієнтів із IIа типом дисліпідемії ураження ЛГ коронарної артерії становило 24,81±6,62%, і було достовірно вищим порівняно з нормоліпідемією, де значення дорівнювало 15,00±7,89%. Ступінь ураження ЛПНА становив 59,17±7,16% і був достовірно вищим порівняно з I типом дисліпідемії зі значенням 34,16±7,8%. Ураження ЛОА становило 24,16±11,66% і було достовірно вищим, ніж у пацієнтів з нормоліпідемією, де значення дорівнювало 13,33±13,42%. Ураження ПГЛ коронарної артерії становило 38,17±7,14% і було достовірно вище порівняно з нормоліпідемією, значення якої було 23,33±6,81%, та з I типом дисліпідемії зі значенням 25,61±6,93%. Ураження правої коронарної артерії становило 35,84±9,32% і було достовірно вищим порівняно з нормоліпідемією зі значенням 25,01±9,4% (p<0,05).

У пацієнтів із IIb типом дисліпідемії ураження ЛГ коронарної артерії дорівнювало 30,18±7,11% і було достовірно вище порівняно з нормоліпідемією, значення якої було 15,00±7,89% та з I типом дисліпідемії зі значенням 19,74±7,19%. Ураження ЛПНА становило 69,22±7,94% і було достовірно вище порівняно з нормоліпідемією, де значення дорівнювало 58,33±8,17%, з I типом дисліпідемії зі значенням 34,16±7,8% та з IIа типом дисліпідемії зі значенням 59,17±7,16%. Ураження ЛОА становило 29,43±10,47% і було достовірно вище порівняно з нормоліпідемією, де значення було 13,33±13,42% та з I типом дисліпідемії зі значенням 19,63±9,62%. Ураження ПГЛ коронарної артерії дорівнювало 50,14±6,02% і було достовірно вище порівняно з нормоліпідемією, де значення становило 3,33±6,81%, з I типом дисліпідемії зі значенням 25,61±6,93% та з IIа типом дисліпідемії зі значенням 38,17±7,14%. Ураження правої коронарної артерії дорівнювало 50,67±8,14% і було достовірно вище порівняно з нормоліпідемією, де значення становило 25,01±9,4%, з I типом дисліпідемії зі значенням 29,73±8,72% та з IIа типом дисліпідемії зі значенням 35,84±9,32% (p<0,05).

У пацієнтів із IV типом дисліпідемії ураження ЛГ коронарної артерії дорівнювало 20,16±6,85% і було достовірно вище, ніж у хворих із IIb типом дисліпідемії зі значенням 30,18±7,11%. Ураження ЛПНА дорівнювало 39,28±8,01% і було достовірно вище порівняно з нормоліпідемією, значення якої дорівнювало 58,33±8,17%, з IIа типом дисліпідемії зі значенням 59,17±7,16%, та з IIb типом дисліпідемії зі значенням 69,22±7,94%. Ураження ЛОА становило 18,57±11,49% і було достовірно вище порівняно з IIb типом дисліпідемії зі значенням 29,43±10,47%. Ураження ПГЛ коронарної артерії дорівнювало 24,29±7,14% і було достовірно вище порівняно з IIа типом дисліпідемії зі значенням 38,17±7,14% та з IIb типом дисліпідемії зі значенням 50,14±6,02%. Ураження правої коронарної артерії становило 28,57±9,08% і було достовірно вище порівняно з IIа типом дисліпідемії зі значенням - 35,84±9,32% та з IIb типом дисліпідемії зі значенням 50,67±8,14% (p<0,05).

Установлено, що у хворих на ЦД частіше трапляється IIb тип дисліпідемії і асоціюється з більш тяжким перебігом серцево-судинної патології. Слід зазначити, що в осіб з дисліпідемією без ЦД кардіальна патологія та інші судинні ураження частіше трапляються на тлі IIb типу дисліпідемії, яка вважається більш атерогенною при ураженні коронарних артерій. У хворих на ЦД 2 типу виявлено більш високий рівень ТГ порівняно з групою пацієнтів з дисліпідемією без ЦД. У структурі дисліпідемії при легкому та середньому ступені тяжкості діабету трапляються IIа та IIb типи при домінуванні останнього, який асоціюється з більшою частотою серцево - судинної патології та її більш тяжким перебігом, діабетичні дисліпідемії III і V типу траплялися відносно рідко. У пацієнтів, які страждають на дисліпідемію без ЦД, домінує IIа тип дисліпідемії.

Таким чином, у групі хворих на ІХС та ЦД 2 типу відбувалося багатосудинне дифузне ураження коронарних артерій та достовірно більш часте ураження ПГЛ коронарної артерії на 33,13%, проміжної коронарної артерії – на 28,39%, ЛГ коронарної артерії – на 15,37%, ЛОА – на 22,77%, лівої передньої низхідної артерії – на 13,27% відповідно, порівняно з хворими на ІХС без діабету. У хворих на ІХС та ЦД 2 типу багатосудинне ураження КА частіше відбувалося з IIb та з IV типом дисліпідемії, що свідчить про більш несприятливий атерогенний вплив даних типів дисліпідемій на ступінь ураження коронарних судин.

При дослідженні показників вуглеводного обміну доведено, що у хворих першої групи достовірно підвищувався рівень глюкози крові (6,55±2,13 ммоль/л порівняно з 4,05±0,56 ммоль/л) порівняно з пацієнтами другої групи та контрольної групи, де рівень глюкози дорівнював 4,50±0,69 ммоль/л (р<0,05). Рівень HbA1c у хворих на ІХС та ЦД 2 типу становив 10,53±1,64 ммоль/л і був вище порівняно із групою хворих без супутнього діабету зі значенням цього показника 8,02±1,09 ммоль/л та контрольною групою 5,64±1,05 ммоль/л (р<0,05). Під час аналізу рівня інсуліну в сироватці крові звертає на себе увагу достовірне підвищення цього показника (16,03±4,53 мкОД/мл порівняно з 14,67±5,04 мкОД/мл та 6,09±2,42 мкОД/мл ) в осіб першої групи порівняно із другою та контрольною групами (р<0,05). При вивченні індексу НОМА отримані дані про достовірне його підвищення (4,67±2,20 порівняно з 2,64±1,03 та 1,21±0,50 відповідно) у хворих першої групи порівняно із другою та контрольною групою (р<0,05). За результатами нашого дослідження коморбідний перебіг ІХС та ЦД 2 типу відповідає порушенням вуглеводного обміну у вигляді гіперінсулінемії, гіперглікемії та збільшення ступеня інсулінорезистентності, що підтверджується результатами інших дослідників.

Дослідження показників ліпідного обміну відображалося так: рівень ЗХС у хворих на ІХС та ЦД 2 типу становив 5,57±1,41 ммоль/л і був на 11,49 % та 28,04 % вище, ніж у хворих на ІХС без діабету та контрольної групи; ХС ЛПНЩ – 3,89±1,39 ммоль/л і був на 23,90 % та 23,13 % вище, ніж у групі порівняння та контролю; КА становив 3,89±1,3 ммоль/л і був на 17,22 % та 25,19 % вище, ніж у групі хворих на ІХС без супутнього ЦД 2 типу та контрольній групі; рівень ХС ЛПВЩ, навпаки, у хворих на ІХС та ЦД 2 типу дорівнював 1,15±0,18 ммоль/л і був нижчий за такий на 3,36 % та 7,25 % у групі хворих на ІХС без супутнього ЦД 2 типу та контрольній групі; рівень ТГ дорівнював 1,17±0,34 ммоль/л і був на 32,36 % та 96,96 % нижче, ніж у групі порівняння та контрольній групі; ХС ЛПДНЩ дорівнював 0,53±0,15 ммоль/л, що нижче зазначеного показника у хворих ІХС без ЦД 2 типу та контрольної групи на 64,63 % та 33,96 % відповідно (р<0,05).

Отже, результати дослідження засвідчили, що найбільш характерними ознаками дисліпідемії у хворих на ІХС із супутнім ЦД 2 типу є більш значущі порушення ліпідного обміну порівняно із хворими без діабету, що проявляються в зростанні рівнів ЗХС, ТГ, ХС ЛПДНЩ, КА та зниженні ХС ЛПВЩ, тим самим підвищуючи рівень атерогенності та кардіоваскулярний ризик. Дисліпідемія може виникнути як наслідок самого ЦД 2 типу, а може бути пов’язана з дією гіперглікемії, гіперінсулінемії й інсулінорезистентності на ліпідний обмін.

Порівняльний аналіз структурно-функціональних параметрів ЛШ залежно від наявності супутнього ЦД 2 типу показав достовірні відмінності між такими показниками як систолічний артеріальний тиск (САТ), діастолічний артеріальний тиск (ДАТ), КДО, КСО, КДР, КСР, ФВ, ТЗЛШ, ТМШП порівняно із групою контролю (p<0,05). В обстежених хворих відзначалося достовірне підвищення рівнів САТ та ДАТ у хворих на ІХС та ЦД 2 типу, порівняно із групою контролю, що свідчить про вплив ІХС та ЦД 2 типу на дані показники. Рівень КДО у хворих при супутньому ЦД 2 типу становив - 120,45±46,92 мл, проти 97,47±38,82 у хворих без супутнього ЦД 2 типу та контрольної групи 52,44±8,39 мл, що більше на 19,65% та 19,07 % відповідно (p<0,05).

Рівень КСО у хворих другої групи - 56,01±30,25 мл, проти першої групи - 45,00±20,19 мл та контрольної групи - 32,23±8,38 мл, що більше на 19,65% та 42,45%. КДР у хворих другої групи - 4,94±0,79 см, проти першої групи - 4,57±0,82см, та контрольної групи - 4,01±0,36 см, що більше на 7,48% та 18,82%. Рівень КСР у хворих другої групи - 3,53±0,72 см, проти першої групи - 3,23±0,59см, та контрольної групи - 2,99±0,46 см, що більше на 8,5% та 15,3 %. У хворих контрольної групи відмічалася більша ФВ серця порівняно з хворими першої та другої груп 64,83±2,67%, проти 55,40±6,15% та 54,51±7,24% відповідно (p<0,05). ТЗСЛШ у хворих другої групи 1,31±0,04 см, проти 1,28±0,06 см, що більше на 2,29%. ТМШП у хворих контрольної групи – 1,34±0,06, проти другої - 1,22±0,04 см, та першої групи - 1,20±0,02, що на 8,95 % та 10,45% більше відповідно (p<0,05). Збільшення таких показників як КДО, КДР, КСР у хворих на ІХС з супутнім ЦД 2 типу проти хворих без супутнього ЦД 2 типу свідчить про негативний вплив ЦД на ремоделювання ЛШ у зазначеної категорії хворих. Ці результати дозволяють припустити, що діабет потенціює ремоделювання міокарда ЛШ у хворих на ІХС та ЦД 2 типу зі зниженою ФВ.

Для встановлення характеру зв'язків між рівнем сортиліну та метаболічними і структурно-функціональними порушеннями у хворих на ІХС та ЦД 2 типу було проведено кореляційний аналіз. Отримано дані про наявність достовірних прямих кореляційних зв’язків між сортиліном та індексом НОМА (r=0,74; p<0,05), інсуліном (r=0,78; p<0,05), HbA1с (r=0,21; p<0,05). Між рівнем сортиліну та такими показниками ліпідного профілю, як ХС ЛПДНЩ (r=0,65; p<0,05), ТГ (r=0,46; p<0,05), ЗХС (r=0,22; p<0,05) відмічалися прямі кореляційні зв’язки та достовірно зворотні з ХС ЛПВЩ (r=-0,42; p<0,05). Серед показників кардіогемодинаміки та рівнем сортиліну відмічалися прямі зв’язки з КДО (r=0,44; p<0,05), КСО (r=0,41; p<0,05), КДР (r=0,39; p<0,05), КСР(r=0,38; p<0,05) та ФВ (r=0,31; p<0,05).

 Дослідження характеру взаємозв'язків між рівнем сортиліну та показниками вуглеводного обміну дозволяє припустити, що за мірою збільшення рівня сортиліну відбувається відповідне підвищення рівня інсуліну, HbA1с й індексу ІР, що й характерно для ЦД 2 типу, тому можна говорити про пряму залежність збільшення рівня сортилінемії з порушеннями вуглеводного обміну.

Збільшення таких показників кардіогемодинаміки як КДО, КСО, КДР, КСР та ФВ пропорційно збільшенню сортилінемії дозволяє припустити значну роль сортиліну в структурній перебудові міокарда ЛШ у хворих на ІХС та ЦД 2 типу.

Дослідження характеру взаємозв’язків між показниками, які були вивчені, показали, що між усіма показниками вуглеводного обміну виявляються достовірні зв’язки у хворих з ІХС та ЦД 2 типу, а у хворих без діабету кореляційні зв’язки мали недостовірний характер, окрім достовірного зворотного зв’язку між рівнем глюкози та глікозильованого гемоглобіну у хворих з ІХС без ЦД 2 типу.

Отримані дані свідчать про наявність прямих кореляційних зв’язків між показниками вуглеводного обміну у хворих з ІХС і супутнім ЦД 2 типу, що припускають за мірою збільшення рівня глюкози відповідне підвищення рівня інсуліну, глікозильованого гемоглобіну та індексу ІР, що характерно для ЦД 2 типу.

У групі порівняння рівень глюкози виявив достовірний зворотній зв’язок з НОМА (r=-0,49; p<0,05). Таке взаємовідношення показників припускає за мірою збільшення рівня глюкози зменшення рівня індексу ІР, що характерно для нормального функціонування вуглеводного обміну. Щодо інших показників вуглеводного обміну у хворих з ІХС вірогідних зв’язків виявлено не було (р>0,05).

Дослідження характеру взаємозв'язків показали, що майже між усіма показниками вуглеводного та ліпідного обмінів виявляються достовірні зв'язки. Однак їх характер у групах залишається різним.

Визначено прямі кореляційні зв'язки між глюкозою та ЗХС (r=0,32, р<0,05), ТГ (r=0,41, р<0,05), ХС ЛПНЩ (r=0,45, р<0,05), ХС ЛПДНЩ (r=0,38, р<0,05) та КА (r=0,42, р<0,05); глікозильованим гемоглобіном та КА (r=0,36, р<0,05), ХС ЛПНЩ (r=0,32, р<0,05) та ЗХС (r=0,29, р<0,05. Однак найсильніші прямі кореляційні зв’язки було встановлено між інсуліном та ТГ (r=0,86, р<0,05), ХС ЛПДНЩ (r=0,81, р<0,05); між індексом НОМА та ХС ЛПДНЩ (r=0,82, р<0,05).

Зворотні кореляційні зв'язки було встановлено між рівнем глюкози та ХС ЛПВЩ (r=–0,29, р<0,05), але більш сильні визначалися між ХС ЛПВЩ та інсуліном (r=–0,80, р<0,05), індексом НОМА (r=–0,83, р<0,05). Усе це свідчить про наявність дисліпідемії атерогенного типу в усіх обстежених осіб.

При визначенні взаємозв’язків між показниками кардіогемодинаміки у хворих з ІХС та ЦД 2 типу та показниками вуглеводного обміну нами було отримано такі дані: найбільш сильні прямі кореляційні зв’язки було отримано між індексом НОМА та ТЗСЛШ (r=0,37; р<0,05). Зворотні зв’язки отримано між індексом НОМА та КДО (r=-0,24; р<0,05), КСО (r=-0,23; р<0,05), КДР (r=-0,24; р<0,05), КСР (r=-0,22; р<0,05). Відносно HbA1с, прямі зв’язки було виявлено з САТ (r=0,22; р<0,05), ЧСС (r=0,20; р<0,05), пульсом (r=0,20; р<0,05) та ФВ (r=0,19; р<0,05), більш значущі зворотні з ДАТ (r=-0,23; р<0,05) та ТМШП (r=-0,14; р<0,05). При дослідженні рівня глюкози прямі зв’язки спостерігалися зі значенням пульсу (r=0,21; р<0,05), достовірних зворотніх зв’язків виявлено не було. Найбільш сильні зворотні зв’язки відмічалися між інсуліном та ТЗСЛШ (r=-0,33; р<0,05), КСР (r=-0,33; р<0,05), КСО (r=-0,31; р<0,05), КДР (r=-0,29; р<0,05), КДО (r=-0,29; р<0,05) та САТ (r=-0,25; р<0,05). Менш достовірні зв’язки між інсуліном та ФВ (r=0,23; р<0,05) та ТМШП (r=0,19; р<0,05).

При вивченні взаємозв’язків між показниками ліпідного профілю та кардіогемодинаміки достовірно більш сильні прямі зв’язки отримано між ЗХС та ФВ (r=0,66; р<0,05), САТ (r=0,32; р<0,05), зворотні з КСР (r=-0,44; р<0,05), КСО (r=-0,41; р<0,05), КДР (r=-0,28; р<0,05), КДО (r=-0,27; р<0,05). Стосовно ХС ЛПВЩ позитивні зв’язки відмічалися з ФВ (r=0,31; р<0,05) та ТЗСЛШ (r=0,20; р<0,05), найбільш сильні зворотні зв’язки з КДО (r=-0,46; р<0,05), КСО (r=-0,48; р<0,05), КДР (r=-0,44; р<0,05), КСР (r=-0,45; р<0,05). Рівень ТГ мав прямі зв’язки з пульсом (r=0,38; р<0,05), ЧСС (r=0,29; р<0,05) та ФВ (r=0,31; р<0,05), зворотні з КДО (r=-0,28; р<0,05), КСО (r=-0,31; р<0,05), КДР (r=-0,29; р<0,05), КСР (r=-0,33; р<0,05). Між ХС ЛПНЩ та ФВ (r=0,59; р<0,05) і САТ (r=0,28; р<0,05) відмічалися прямі зв’язки, з КСО (r=-0,31; р<0,05), КСР (r=-0,35; р<0,05) – зворотні зв’язки. Відносно ХС ЛПДНЩ прямі зв’язки спостерігалися між ЧСС (r=0,29; р<0,05), пульсом (r=0,38; р<0,05), ФВ (r=0,33; р<0,05), зворотні з КДО (r=-0,27; р<0,05) , КСО (r=-0,31; р<0,05), КДР (r=-0,29; р<0,05), КСР (r=-0,32; р<0,05). КА мав достовірно вищі прямі зв’язки з ФВ (r=0,47; р<0,05) та САТ (r=0,20; р<0,05), зворотні з КСР (r=-0,21; р<0,05), КСО (r=-0,17; р<0,05).

Під час проведення нашого лослідження хворі отримували стандартне лікування відповідно до протоколів надання медичної допомоги хворим на ІХС та ЦД 2 типу. Ліпідознижуюча терапія призначалася в складі комплексної терапії для певних нозологічних форм, що включала інгібітори ангіотензинперетворюючого ферменту, діуретики, бета-блокатори, за призначенням нітрати, у ролі антиагрегантної терапії - ацетилсаліцилова кислота в дозі 75-100 мг/доб, пероральні цукрознижувальні препарати.

При вивченні динаміки рівня сортиліну, на тлі стандартної терапії, було виявлено достовірне зниження показника даного маркера на 29% (р<0,05), що свідчить про позитивний вплив запропонованої схеми лікування. На тлі проведеної терапії відзначені поліпшення показників вуглеводного, ліпідного та обмінів, показників кардіогемодинаміки, рівня сортиліну у хворих на ІХС та ЦД 2 типу, що свідчить про ефективність запропонованої схеми лікування в даної категорії хворих.

Запропонована схема лікування хворих на ІХС та ЦД 2 типу позитивно впливала на показники вуглеводного обміну. Так, після лікування відбувалося зниження всіх показників. Індекс НОМА до лікування був 4,67±2,20, а після знизився на 44% і становив 2,61±1,29 (р<0,05), HbA1с, з 10,51±1,64% знизився на 26,3% і дорівнював 7,74±1,68% (р<0,05), рівень глюкози з 6,55±2,13 ммоль/л знизився на 9,8% і становив 5,91±1,89 ммоль/л (р<0,05), ісулін з 16,03±0,81 мкОД/мл знизився на 38,2% і дорівнював 9,90±0,34 мкОД/мл. Отримані дані дозволяють стверджувати про значну терапевтечну ефективність стандартної терапії у хворих на ІХС та ЦД 2 типу, яка спричиняє зниження всіх показників вуглеводного обміну та позитивно впливає на чутливість тканин до інсуліну.

Виразний лікувальний ефект відмічено відносно показників ліпідного обміну. Так, на тлі стандартної терапії достовірно підвищився рівень ХС ЛПВЩ на 15,44% (р<0,05) з 1,15±0,18 ммоль/л до 1,36±0,23 ммоль/л, що, імовірно, пов'язано зі зниженням катаболізму цих ліпопротеїдів. Відзначено зменшення вмісту ТГ на 6,2% (р<0,05) з 1,77±0,34 ммоль/л до 1,66±0,84 ммоль/л і ЛПНЩ на 27 % (р<0,05) з 3,89±1,39 ммоль/л до 2,84±1,50 ммоль/л , що може бути пов'язано зі збільшенням чутливості тканин до інсуліну та зі зниженням гіперінсулінемії, що значною мірою визначають швидкість утворення та метаболізм цих ліпідів в організмі на тлі лікування. Інші показники ліпідного обміну достовірно не змінилися (р>0,05).

Проведена терапія обумовила достовірне зменшення товщини стінок на 8,2% (р<0,05), маси міокарда та розмірів ЛШ на 7,6% (р<0,05) і збільшення скорочувальної здатності міокарда на 5,9% (р<0,05). Також після лікування відмічалося зниження САТ на 19,7% (р<0,05), ДАТ на 9,8% (р<0,05), ЧСС на 13% (р<0,05), пульсу на 12,3% (р<0,05), що свідчить про стабілізацію гемодинаміки в пацієнтів на тлі проведеної терапії.

Цікавим моментом нашого дослідження було вивчення ефективності комбінованої гіполіпідемічної терапії. Хворі на ІХС та ЦД 2 типу були поділені на дві підгрупи залежно від одержуваної гіполіпідемічної терапії. У першу підгрупу увійшло 37 хворих на ІХС та супутній ЦД 2 типу, які в ролі ліпідознижуючої терапії отримували аторвастатин у дозі 20 мг на добу і фенофібрат у дозі 145 мг на добу після вечері. До другої підгрупи увійшло 38 хворих з такими ж нозологічними одиницями, які отримували аторвастатин у дозі 20 мг на добу і омега-3 поліненасичені жирні кислоти в дозі 1000 мг вранці та ввечері.

У ході нашого дослідження було виявлено, що у хворих 1 підгрупи після лікування рівень ЗХС достовірно знизився на 4,67% (з 5,57±1,41 ммоль/л до 5,31±0,93 ммоль/л), рівень ХС ЛПВЩ достовірно підвищився на 40,42% (з 1,15±0,18 ммоль/л до 1,93±0,09 ммоль/л), рівень ТГ знизився на 32,48% (з 1,17±0,34 ммоль/л до 0,79±0,28 ммоль/л), рівень ХС ЛПНЩ знизився на 18,77% (з 3,89±1,39 ммоль/л до 3,16±0,98 ммоль/л), рівень ХС ЛПДНЩ знизився на 30,43% (з 2,53±0,15 ммоль/л до 1,76±0,18 ммоль/л), КА знизився на 14,91% (з 3,89±1,3 до 3,31±1,1) (р<0,05).

У хворих другої підгрупи після лікування рівень ЗХС достовірно знизився на 5,74% (з 5,57±1,41 ммоль/л до 5,25±1,32 ммоль/л), рівень ХС ЛПВЩ достовірно підвищився на 46,76% (з 1,15±0,18 ммоль/л до 2,16±0,16 ммоль/л), рівень ТГ знизився на 26,49% (з 1,17±0,34 ммоль/л до 0,86±0,33 ммоль/л), рівень ХС ЛПНЩ знизився на 18,25% (з 3,89±1,39 ммоль/л до 3,18±1,26 ммоль/л), рівень ХС ЛПНДЩ знизився на 28,45% (з 2,53±0,15 ммоль/л до 1,81±0,14 ммоль/л), КА знизився на 14,39% (з 3,89±1,3 до 3,33±1,2) (р<0,05).

Порівняльна характеристика застосування статинів у комбінації з фібратами і омега-3 поліненасиченими жирними кислотами у хворих на ІХС та ЦД 2 типу не показала наявності достовірних змін у показниках ліпідного обміну (р>0,05). Відзначено лише тенденцію до збільшення рівня ХС ЛПВЩ у хворих 2 підгрупи, порівняно з хворими, які отримували комбінацію аторвастатину і фібрату, але достовірних змін не виявлено (р>0,05). Також помітна тенденція в більш значущому зниженні рівня ТГ у хворих, які отримували в ролі гіполіпідемічної терапії аторвастатин і фібрат, але ці зміни не достовірні (р>0,05). Таким чином, застосування статинів у комбінації з фібратами та омега-3 поліненасиченими жирними кислотами у хворих на ІХС та ЦД 2 типу дозволить знизити резидуальний серцево-судинний ризик у даної когорти хворих.

Отже, проведене дослідження продемонструвало позитивний вплив на показники ліпідного обміну комбінацій гіполіпідемічної терапії у вигляді аторвастатину з фібратом і омега-3 поліненасиченими жирними кислотами у хворих на ІХС та ЦД 2 типу за рахунок зниження атерогенних фракцій і збільшення антиатерогенних. За результатами нашого дослідження достовірних відмінностей ліпідограми залежно від схем гіполіпідемічної терапії (аторвастатин і фібрати; аторвастатин і омега-3 поліненасичені жирні кислоти) у хворих на ІХС та ЦД 2 типу не було виявлено, але відзначено тенденцію до збільшення рівня ХС ЛПВЩ у пацієнтів, які отримували омега-3 поліненасичені жирні кислоти на додаток до статину і до зниження рівня ТГ у хворих, які отримували фібрати в комбінації зі статинами. Отримані нами дані дають змогу зробити висновки про майже однакову цінність обох комбінацій гіполіпідемічних препаратів у лікуванні дисліпідемії за умов коморбідності ІХС та ЦД 2 типу і можуть бути рекомендовані для застосування в практичній медицині.

**ВИСНОВКИ**

1. У дисертаційній роботі наведено вирішення актуального питання внутрішньої медицини, а саме: підвищення ефективності діагностики та лікування дисліпідемії у хворих на ішемічну хворобу серця та цукровий діабет 2 типу на підставі вивчення рівня сортилінемії, особливостей ураження коронарних артерій, показників вуглеводного та ліпідного обмінів, кардіогемодинаміки.

2. У хворих на ішемічну хворобу серця в поєднанні із цукровим
діабетом 2 типу рівень сортиліну становив 241,03±46,57 нг/л, порівняно з пацієнтами без діабету - 214,165±33,23 нг/л, що достовірно вище було на 11,20% (р<0,05), а також виявлено достовірне підвищення рівня сортиліну на 9,36% (р<0,05) в осіб з IV типом дисліпідемії (241,25 ±41,83 нг/л), порівняно з пацієнтами з нормоліпідемією (206,16 ±35,78 нг/л).

3. У хворих з багатосудинним ураженням коронарних артерій рівень сортиліну становив 233,47±47,85 нг/л, тоді як у пацієнтів з односудинним ураженням -174,16±46,03 нг/л, що свідчить про роль даного маркеру у визначенні ступеня виразності атеросклеротичного процесу у хворих на ішемічну хворобу серця та цукровий діабет 2 типу.

4. Наявність цукрового діабету 2 типу в пацієнтів з ішемічною хворобою серця погіршує структурно-функціональний стан міокарду (збільшення кінцево-діастолічного об’єму на 19,65%, кінцево-систолічного об’єму на 7,48%, кінцево-систолічного розміру на 8,5%, кінцево-діастолічного розміру на 8,48% та зниження фракції викиду на 15%), що відбувається за рахунок негативного впливу гіперінсулінемії (29,16%), гіперглікемії (на 38,17%) та дисліпідемії (збільшення рівнів загального холестерину на 11,49%, холестерину ліпопротеїдів низької щільності на 23,90%, холестерину ліпопротеїдів дуже низької щільності на 33,96%, тригліцеридів на 32,36%, коефіцієнту атерогенності на 17,22% та зменшенні холестерину ліпопротеїдів високої щільності на 3,36%) (р<0,05).

5. При поєднанні ішемічної хвороби серця та цукрового діабету 2 типу встановлена асоціація між рівнем сортиліну та порушеннями вуглеводного, ліпідного обмінів, кардіогемодинаміки, що підтверджується кореляційними зв’язками з інсуліном (r=0,78; p<0,05), індексом інсулінорезистентності (r=0,74; p<0,05), холестерином ліпопротеїдів дуже низької щільності (r=0,65; p<0,05), тригліцеридами (r=0,46; p<0,05), холестерином ліпопротеїдів високої щільності
(r=-0,42; p<0,05), кінцевим діастолічним об’ємом (r=0,44; p<0,05), кінцевим систолічним об’ємом (r=0,41; p<0,05), кінцевим діастолічним розміром (r=0,39; p<0,05), кінцевим систолічним розміром (r=0,38; p<0,05), фракцією викиду (r=0,31; p<0,05).

6. На тлі стандартної терапії з додаванням комбінації гіполіпідемічної терапії у вигляді аторвастатину з фібратами, або омега – 3 поліненасиченими жирними кислотами відзначено позитивний вплив на показники ліпідного обміну за рахунок зниження рівнів загального холестерину на 4,67% (з 5,57±1,41 ммоль/л до 5,31±0,93 ммоль/л) і 5,74% (з 5,57±1,41 ммоль/л до 5,25±1,32 ммоль/л), холестерину ліпопротеїдів низької щільності на 18,77% (з 3,89±1,39 ммоль/л до
3,16±0,98 ммоль/л) і 18,25% (з 3,89±1,39 ммоль/л до 3,18±1,26 ммоль/л), тригліцеридів на 32,48% (з 1,17±0,34 ммоль/л до 0,79±0,28 ммоль/л) і 26,49%
(з 1,17±0,34 ммоль/л до 0,86±0,33 ммоль/л), коефіцієнту атерогенності на 14,91%
(з 3,89±1,3 до 3,31±1,1) і 14,39% (з 3,89±1,3 до 3,33±1,2), і збільшення холестерину ліпопротеїдів високої щільності на 40,42% (з 1,15±0,18 ммоль/л до
1,93±0,09 ммоль/л) і 46,76% (з 1,15±0,18 ммоль/л до 2,16±0,16 ммоль/л) відповідно (p<0,05).

**ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ**

1. Рекомендується визначення рівня сортиліну, як маркера прогнозу ліпідних порушень, у хворих на ішемічну хворобу серця із цукровим
діабетом 2 типу при рівні >241,03±46,57 нг/л., а при рівні 228,56 нг/мл як критерію кількісного ураження коронарних артерій.

2. За умов коморбідності ішемічної хвороби серця та цукрового
діабету 2 типу рекомендується проводити комплексне обстеження з визначенням показників вуглеводного, ліпідного профілів, ехокардіографії, ангіоособливостей ураження коронарних артерій та рівня сортиліну як ранніх досимптомних маркерів дисліпідемії.

3. З метою оптимізації лікування дисліпідемії у хворих на ішемічну хворобу серця та цукровий діабет 2 типу рекомендується призначення комбінацій гіполіпідемічної терапії з використанням аторвастатину в добовій дозі 20 мг з фібратами у добовій дозі 145 мг на добу або аторвастатину в добовій дозі 20 мг з омега-3-поліненасиченими жирними кислотами в добовій дозі 1000 мг двічі на добу.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Dalen JE, Alpert JS, Goldberg RJ, Weinstein RS. The epidemic of the 20(th) century: coronary heart disease. Am J Med. 2014 Sep;127(9):807-12. doi: 10.1016/j.amjmed.2014.04.015. Review. PubMed PMID: 24811552.

2. Naito R, Kasai T. Coronary Artery Disease and Type 2 Diabetes Mellitus Int Heart J. 2017 Aug 3;58(4):475-480. doi: 10.1536/ihj.17-191. Review. PubMed PMID: 28717115.

3. Коваленко ВМ, Дорогой АП. Серцево-судинні хвороби: медично-соціальне значення та стратегія розвитку кардіології в Україні. Український кардіологічний журнал. 2016;(Дод. 3):5-14.

4. Sanchis-Gomar F, Perez-Quilis C, Leischik R, Lucia A. Sanchis-Gomar F. Epidemiology of coronary heart disease and acute coronary syndrome Ann Transl Med. 2016 Jul;4(13):256. doi: 10.21037/atm.2016.06.33. Review. PubMed PMID: 27500157; PubMed Central PMCID: PMC4958723.

5. Ammouri AA, Abu Raddaha AH, Natarajan J, D'Souza MS. Ammouri AA. Perceptions of risk of coronary heart disease among people living with type 2 diabetes mellitus. Int J Nurs Pract. 2018 Feb;24(1). doi: 10.1111/ijn.12610. PubMed PMID: 29119639.

6. Кравчун НО, Гринченко ТС, Земляницина ОВ. Особенности ранних кардиоваскулярных осложнений и их профилактика у больных сахарным диабетом 2-го типа. Международный медицинский журнал. 2011;(2):52-7.

7. Тронько МД. Цукровий діабет: сучасна парадигма. Український медичний часопис. 2012;(5):30-1.

8. Rydén L, Grant PJ, Anker SD, Berne C, Cosentino F, Danchin N, et al. ESC guidelines on diabetes, prediabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD: the Task Force on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and developed in collaboration with the European Association for the Study of Diabetes (EASD) Eur Heart J. 2013 Oct;34(39):3035-87. doi: 10.1093/eurheartj/eht108. PubMed PMID: 23996285.

9. Dinesh Shah A, Langenberg C, Rapsomaniki E, Denaxas S, Pujades-Rodriguez M, Gale CP, et al. Type 2 diabetes and incidence of a wide range of cardiovascular diseases: a cohort study in 1,9 million people Lancet. 2015 Feb 26;385 Suppl 1:S86. doi: 10.1016/S0140-6736(15)60401-9. PubMed PMID: 26312908.

10. Rodriguez-Poncelas A, Coll-de-Tuero G, Saez M, Garrido-Martín JM, Millaruelo-Trillo JM, Barrot de-la-Puente J, et al. Comparison of different vascular risk engines in the identification of type 2 diabetes patients with high cardiovascular risk. BMC Cardiovasc Disord. 2015 Oct 13;15:121. doi: 10.1186/s12872-015-0120-3. PubMed PMID: 26464076; PubMed Central PMCID: PMC4605091.

11. Рудык ЮС. Контроль липидов в клинической практике: возможно ли улучшение? Ліки України. 2014;(12):54-60.

12. Мітченко ОІ, Лутай МІ. Дисліпідемії: діагностика, профілактика та лікування. Практична ангіологія. 2012;(5):54-65.

13. Мартыненко АВ, Кошля ВИ, Клицунова ЮА. Особенности диагностики и коррекции дислипидемии у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа. Семейная медицина. 2016;(1):93-5.

14. Kjolby M, Nielsen MS, Petersen CM. Sortilin, encoded by the cardiovascular risk gene SORT1, and its suggested functions in cardiovascular disease. Curr Atheroscler Rep. 2015 Apr;17(4):496. doi: 10.1007/s11883-015-0496-7. Review. PubMed PMID: 25702058.

15. Nykjaer A, Willnow TE. Sortilin: a receptor to regulate neuronal viability and function. Trends Neurosci. 2012 Apr;35(4):261-70. doi: 10.1016/j.tins.2012.01.003. Review. PubMed PMID: 22341525.

16. Tveten K, Strøm TB, Cameron J, Berge KE, Leren TP. Mutations in the SORT1 gene are unlikely to cause autosomal dominant hypercholesterolemia. Atherosclerosis. 2012 Dec;225(2):370-5. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2012.10.026. PubMed PMID: 23102784.

17. Strong A, Ding Q, Edmondson AC, Millar JS, Sachs KV, Li X, et al. Hepatic sortilin regulates both apolipoprotein B secretion and LDL catabolism. J Clin Invest. 2012 Aug;122(8):2807-16. doi: 10.1172/JCI63563. PubMed PMID: 22751103; PubMed Central PMCID: PMC3408750.

18. Goettsch C, Kjolby M, Aikawa E. Sortilin and Its Multiple Roles in Cardiovascular and Metabolic Diseases Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2018 Jan;38(1):19-25. doi: 10.1161/ATVBAHA.117.310292. Review. PubMed PMID: 29191923; PubMed Central PMCID: PMC5746432.

19. Musunuru K, Strong A, Frank-Kamenetsky M, Lee NE, Ahfeldt T, Sachs KV, et al. From noncoding variant to phenotype via SORT1 at the 1p13 cholesterol locus. Nature. 2010 Aug 5;466(7307):714-9. doi: 10.1038/nature09266. PubMed PMID: 20686566; PubMed Central PMCID: PMC3062476.

20. Strong A, Patel K, Rader DJ. Sortilin and lipoprotein metabolism: making sense out of complexity. Curr Opin Lipidol. 2014 Oct;25(5):350-7. doi: 10.1097/MOL.0000000000000110. Review. PubMed PMID: 25101658; PubMed Central PMCID: PMC4565516.

21. Гандзюк ВА. Аналіз захворюваності на ішемічну хворобу серця в Україні. Український кардіологічний журнал. 2014;(3):45-52.

22. Центр медичної статистики МОЗ України. База нормативних документів. Європейська база даних статистичної інформації «Здоров’я для всіх» [Інтернет]. Київ; c2001 [оновлено 2013 Верес. 9; цитовано 2019 Трав. 10]. Доступно з: http://medstat.gov.ua/ukr/normdoc/vooz.html

23. Супрун У, редактор. Щорічна доповідь про результати діяльності системи охорони здоров’я України 2018 рік. Київ; 2018. 654 с.

24. Богатирьова РВ, редактор. Щорічна доповідь про результати діяльності системи охорони здоров’я України 2012 рік. Київ; 2013. 464 с.

25. Коваленко ВМ, Корнацький ВМ. Регіональні медико-соціальні проблеми хвороб системи кровообігу. Динаміка та аналіз. Київ; 2013. 239 с.

26. Всемирная организация здравоохранения. Мировая статистика здравоохранения 2014 г.: значительный рост продолжительности жизни [Интернет] Женева: ВОЗ; ©2019 [цитировано 2019 Май 10]. Доступно на: https://www.who.int/ru/news-room/detail/15-05-2014-world-health-statistics-2014.

27. Коваленко ВМ, Корнацький ВМ, редактори. Хвороби системи кровообігу як медико-соціальна і суспільно-політична проблема: аналітично-статистичний посібник. Київ; 2014. 280 с.

28. Коваленко ВМ, Корнацький ВМ, редактори. Стрес і хвороби системи кровообігу. Київ; 2015. 354 с.

29. Саханда ІВ, Негода ТС, Сятиня МЛ. Фактори ризику виникнення, структура і динаміка розвитку серцево-судинної захворюваності населення України. Ліки України. 2015;(4):116-118.

30. Шафранський ВВ, редактор; МОЗ України. Щорічна доповідь про стан здоров’я населення, санітарно-епідемічну ситуацію та результати діяльності системи охорони здоров’я України 2015 рік. Київ; 2016. 452с.

31. УНІАН. У МОЗ назвали основну причину смертності в Україні [Інтернет]. ©UNIAN.NET; 1998-2018 [оновлено 2017 Верес. 29; цитовано 2019 Трав. 10]. Доступно з: https://www.unian.ua/health/country/2161871-sertsevo-sudinni-zahvoryuvannya-e-osnovnoyu-prichinoyu-smertnosti-v-ukrajini-moz.html.

32. From what will we die in 2020? Lancet. 1997 May 3;349(9061):1263. PubMed PMID: 9142054.

33. Ali YS, Maron DJ. Screening for Coronary Disease in Diabetes: When and How Clinical Diabetes [Internet]. 2006 [cited May 8, 2019] Oct; 24(4):169-73.doi: 10.2337/diaclin.24.4.169.Availablefrom:http://clinical.diabetesjournals.org/content/24/4/169.full-text.pdf.

34. Di Carli MF, Hachamovitch R. Should we screen for occult coronary artery disease among asymptomatic patients with diabetes? J Am Coll Cardiol. 2005 Jan 4;45(1):50-3. Review. PubMed PMID: 15629372.

35. Wackers FJ, Young LH, Inzucchi SE, Chyun DA, Davey JA, Barrett EJ, et al. Detection of silent myocardial ischemia in asymptomatic diabetic subjects: the DIAD study. Diabetes Care. 2004 Aug;27(8):1954-61. PubMed PMID: 15277423.

36. Диабетология: реальность и перспективы. Здоров’я України. 2005;(11-12):10-1.

37. Савран ЕВ. Амарил в лечении сахарного диабета 2-го типа. Здоров’я України. 2005;(15-16):20-1.

38. Бондар ПМ. Сучасні тенденції в терапії цукрового діабету типу 2. Здоров’я України. 2005;(19):10-1.

39. National Institutes of Health [Internet]. News Releases. Aggressively Lowering Cholesterol and Blood Pressure May Reverse Atherosclerosis in Adults with Diabetes [updated 2008 Apr 8, cited 2019 May]. [about 2 screens]. Available from: https://www.nih.gov/news-events/news-releases/aggressively-lowering-cholesterol-blood-pressure-may-reverse-atherosclerosis-adults-diabetes.

40. Zaccardi F, Pitocco D, Ghirlanda G. Glycemic risk factors of vascular complications: the role of glycemic variability. Diabetes Metab Res Rev. 2009 Mar;25(3):199-207. doi: 10.1002/dmrr.938. Review. PubMed PMID: 19172575.

41. Кондратьева ЛВ. Статины - обязательный компонент терапии сахарного диабета 2-го типа. Лечащий врач. 2013;(3):12-8.

42. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Lancet. 1998 Sep 12;352(9131):854-65. PubMed PMID: 9742977.

43. Gaede P, Vedel P, Parving HH, Pedersen O. Intensified multifactorial intervention in patients with type 2 diabetes mellitus and microalbuminuria: the Steno type 2 randomised study. Lancet. 1999 Feb 20;353(9153):617-22. PubMed PMID: 10030326.

44. Shichiri M, Kishikawa H, Ohkubo Y, Wake N. Long-term results of the Kumamoto Study on optimal diabetes control in type 2 diabetic patients. Diabetes Care. 2000 Apr;23 Suppl 2:B21-9. PubMed PMID: 10860187.

45. Porta M, Sjoelie AK, Chaturvedi N, Stevens L, Rottiers R, Veglio M, et al; EURODIAB Prospective Complications Study Group. Risk factors for progression to proliferative diabetic retinopathy in the EURODIAB Prospective Complications Study. Diabetologia. 2001 Dec;44(12):2203-9. PubMed PMID: 11793022.

46. Glucose tolerance and mortality: comparison of WHO and American Diabetes Association diagnostic criteria. The DECODE study group. European Diabetes Epidemiology Group. Diabetes Epidemiology: Collaborative analysis Of Diagnostic criteria in Europe. Lancet. 1999 Aug 21;354(9179):617-21. PubMed PMID: 10466661.

47. Kohnert KD, Augstein P, Zander E, Heinke P, Peterson K, Freyse EJ, et al. Glycemic variability correlates strongly with postprandial beta-cell dysfunction in a segment of type 2 diabetic patients using oral hypoglycemic agents. Diabetes Care. 2009 Jun;32(6):1058-62. doi: 10.2337/dc08-1956. PubMed PMID: 19244086; PubMed Central PMCID: PMC2681045.

48. Haffner SM, D'Agostino R Jr, Mykkänen L, Tracy R, Howard B, Rewers M, et al. Insulin sensitivity in subjects with type 2 diabetes. Relationship to cardiovascular risk factors: the Insulin Resistance Atherosclerosis Study. Diabetes Care. 1999 Apr;22(4):562-8. PubMed PMID: 10189532.

49. Howard G, O'Leary DH, Zaccaro D, Haffner S, Rewers M, Hamman R, et al. Insulin sensitivity and atherosclerosis. The Insulin Resistance Atherosclerosis Study (IRAS) Investigators. Circulation. 1996 May 15;93(10):1809-17. PubMed PMID: 8635260.

50. Després JP, Lamarche B, Mauriège P, Cantin B, Dagenais GR, Moorjani S, et al. Hyperinsulinemia as an independent risk factor for ischemic heart disease. N Engl J Med. 1996 Apr 11;334(15):952-7. PubMed PMID: 8596596.

51. Джахангиров ТШ. Сахарный диабет как проблема современной кардиологии. Кардиология. 2005;45(10):55-64.

52. Аметов АС, Сокарева ЕВ. Нарушения липидного обмена при сахарном диабете 2-го типа и их коррекция. Русский медицинский журнал. 2009;(24):1586.

53. Аметов АС, Дедов ИИ. Эндокринология – вчера, сегодня, завтра. Русский медицинский журнал. 2005;(6):287.

54. Демидова ТЮ. Этиопатогенетическая роль инсулинорезистентности в развитии метаболических и сосудистых нарушений при сахарном диабете 2-го типа. Фарматека. 2010;(16):18-24.

55. Lehto S, Rönnemaa T, Haffner SM, Pyörälä K, Kallio V, Laakso M. Dyslipidemia and hyperglycemia predict coronary heart disease events in middle–aged patients with NIDDM. Diabetes. 1997 Aug;46(8):1354-9. PubMed PMID: 9231662.

56. Sacks FM, Pfeffer MA, Moye LA, Rouleau JL, Rutherford JD, Cole TG, et al. The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. Cholesterol and Recurrent Events Trial Investigators. N Engl J Med. 1996 Oct 3;335(14):1001-9. PubMed PMID: 8801446.

57. Панченко ЕП. Ишемическая болезнь сердца и сахарный диабет – коварный тандем. Сердце. 2004;3(1):9-12.

58. Бокарев ИН, Великов БК, Шубина ОИ. Сахарный диабет: руководство для врачей. Москва: Мед. информ. агентство; 2006. 393 с.

59. Nielsen MS, Madsen P, Christensen EI, Nykjaer A, Gliemann J, Kasper D, et al. The sortilin cytoplasmic tail conveys Golgi-endosome transport and binds the VHS domain of the GGA2 sorting protein. EMBO J. 2001 May 1;20(9):2180-90. PubMed PMID: 11331584; PubMed Central PMCID: PMC125444.

60. Andersen JL, Schrøder TJ, Christensen S, Strandbygård D, Pallesen LT, García-Alai MM, et al. Identification of the first small-molecule ligand of the neuronal receptor sortilin and structure determination of the receptor-ligand complex. Acta Crystallogr D Biol Crystallogr. 2014 Feb;70(Pt 2):451-60. doi: 10.1107/S1399004713030149. PubMed PMID: 24531479; PubMed Central PMCID: PMC3940197.

61. Huang G, Buckler-Pena D, Nauta T, Singh M, Asmar A, Shi J, et al. Insulin responsiveness of glucose transporter 4 in 3T3-L1 cells depends on the presence of sortilin. Mol Biol Cell. 2013 Oct;24(19):3115-22. doi: 10.1091/mbc.E12-10-0765. PubMed PMID: 23966466; PubMed Central PMCID: PMC3784384.

62. Patel KM, Strong A, Tohyama J, Jin X, Morales CR, Billheimer J, et al. Macrophage sortilin promotes LDL uptake, foam cell formation, and atherosclerosis. Circ Res. 2015 Feb 27;116(5):789-96. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.116.305811. PubMed PMID: 25593281; PubMed Central PMCID: PMC4602371.

63. Goettsch C, Hutcheson JD, Aikawa M, Iwata H, Pham T, Nykjaer A, et al. Sortilin mediates vascular calcification via its recruitment into extracellular vesicles. J Clin Invest. 2016 Apr 1;126(4):1323-36. doi: 10.1172/JCI80851. PubMed PMID: 26950419; PubMed Central PMCID: PMC4811143.

64. Roselli S, Pundavela J, Demont Y, Faulkner S, Keene S, Attia J, et al. Sortilin is associated with breast cancer aggressiveness and contributes to tumor cell adhesion and invasion. Oncotarget. 2015 Apr 30;6(12):10473-86. PubMed PMID: 25871389; PubMed Central PMCID: PMC4496368.

65. Wilson CM, Naves T, Al Akhrass H, Vincent F, Melloni B, Bonnaud F, et al. A new role under sortilin's belt in cancer. Commun Integr Biol. 2016 Jan 11;9(1):e1130192. doi: 10.1080/19420889.2015.1130192. PubMed PMID: 27066187; PubMed Central PMCID: PMC4802778.

66. Mega JL, Stitziel NO, Smith JG, Chasman DI, Caulfield MJ, Devlin JJ, et al. Genetic risk, coronary heart disease events, and the clinical benefit of statin therapy: an analysis of primary and secondary prevention trials. Lancet. 2015 Jun 6;385(9984):2264-2271. doi: 10.1016/S0140-6736(14)61730-X. PubMed PMID: 25748612; PubMed Central PMCID: PMC4608367.

67. Quistgaard EM, Madsen P, Grøftehauge MK, Nissen P, Petersen CM, Thirup SS. Ligands bind to Sortilin in the tunnel of a ten-bladed beta-propeller domain. Nat Struct Mol Biol. 2009 Jan;16(1):96-8. doi: 10.1038/nsmb.1543. PubMed PMID: 19122660.

68. Quistgaard EM, Grøftehauge MK, Madsen P, Pallesen LT, Christensen B, Sоrensen ES, et al. Revisiting the structure of the Vps10 domain of human sortilin and its interaction with neurotensin. Protein Sci. 2014 Sep;23(9):1291-300. doi: 10.1002/pro.2512. PubMed PMID: 24985322; PubMed Central PMCID: PMC4243999.

69. Schmidt V, Willnow TE. Protein sorting gone wrong--VPS10P domain receptors in cardiovascular and metabolic diseases. Atherosclerosis. 2016 Feb;245:194-9. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2015.11.027. Review. PubMed PMID: 26724530.

70. Nykjaer A, Lee R, Teng KK, Jansen P, Madsen P, Nielsen MS, et al. Sortilin is essential for proNGF-induced neuronal cell death. Nature. 2004 Feb 26;427(6977):843-8. PubMed PMID: 14985763.

71. Nielsen MS, Jacobsen C, Olivecrona G, Gliemann J, Petersen CM. Sortilin/neurotensin receptor-3 binds and mediates degradation of lipoprotein lipase. J Biol Chem. 1999 Mar 26;274(13):8832-6. PubMed PMID: 10085125.

72. Ariga M, Nedachi T, Katagiri H, Kanzaki M. Functional role of sortilin in myogenesis and development of insulin-responsive glucose transport system in C2C12 myocytes. J Biol Chem. 2008 Apr 11;283(15):10208-20. doi: 10.1074/jbc.M710604200. PubMed PMID: 18258592.

73. Maeda S, Nobukuni T, Shimo-Onoda K, Hayashi K, Yone K, Komiya S, et al. Sortilin is upregulated during osteoblastic differentiation of mesenchymal stem cells and promotes extracellular matrix mineralization. J Cell Physiol. 2002 Oct;193(1):73-9. PubMed PMID: 12209882.

74. Strong A, Rader DJ. Sortilin as a regulator of lipoprotein metabolism. Curr Atheroscler Rep. 2012 Jun;14(3):211-8. doi: 10.1007/s11883-012-0248-x. Review. PubMed PMID: 22538429.

75. Zhong LY, Cayabyab FS, Tang CK, Zheng XL, Peng TH, Lv YC. Sortilin: A novel regulator in lipid metabolism and atherogenesis. Clin Chim Acta. 2016 Sep 1;460:11-7. doi: 10.1016/j.cca.2016.06.013. Review. PubMed PMID: 27312323.

76. Kjolby M, Andersen OM, Breiderhoff T, Fjorback AW, Pedersen KM, Madsen P, et al. Sort1, encoded by the cardiovascular risk locus 1p13.3, is a regulator of hepatic lipoprotein export. Cell Metab. 2010 Sep 8;12(3):213-23. doi: 10.1016/j.cmet.2010.08.006. PubMed PMID: 20816088.

77. Samani NJ, Erdmann J, Hall AS, Hengstenberg C, Mangino M, Mayer B, et al; WTCCC and the Cardiogenics Consortium. Genomewide association analysis of coronary artery disease. N Engl J Med. 2007 Aug 2;357(5):443-53. PubMed PMID: 17634449; PubMed Central PMCID: PMC2719290.

78. Nikpay M, Goel A, Won HH, Hall LM, Willenborg C, Kanoni S, et al. A comprehensive 1,000 Genomes-based genome-wide association meta-analysis of coronary artery disease. Nat Genet. 2015 Oct;47(10):1121-1130. doi: 10.1038/ng.3396. PubMed PMID: 26343387; PubMed Central PMCID: PMC4589895.

79. Zeller T, Blankenberg S, Diemert P. Genomewide association studies in cardiovascular disease--an update 2011. Clin Chem. 2012 Jan;58(1):92-103. doi: 10.1373/clinchem.2011.170431. Review. PubMed PMID: 22125304.

80. Ogawa K, Ueno T, Iwasaki T, Kujiraoka T, Ishihara M, Kunimoto S, et al. Soluble sortilin is released by activated platelets and its circulating levels are associated with cardiovascular risk factors. Atherosclerosis. 2016 Jun;249:110-5. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2016.03.041. PubMed PMID: 27085161.

81. Bartels ED, Christoffersen C, Lindholm MW, Nielsen LB. Altered metabolism of LDL in the arterial wall precedes atherosclerosis regression. Circ Res. 2015 Nov 6;117(11):933-42. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.115.307182. PubMed PMID: 26358193.

82. Linsel-Nitschke P, Samani NJ, Schunkert H. Sorting out cholesterol and coronary artery disease. N Engl J Med. 2010 Dec 16;363(25):2462-3. doi: 10.1056/NEJMcibr1010765. PubMed PMID: 21158662.

83. Linsel-Nitschke P, Heeren J, Aherrahrou Z, Bruse P, Gieger C, Illig T, et al. Genetic variation at chromosome 1p13.3 affects sortilin mRNA expression, cellular LDL-uptake and serum LDL levels which translates to the risk of coronary artery disease. Atherosclerosis. 2010 Jan;208(1):183-9. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2009.06.034. PubMed PMID: 19660754.

84. Samani NJ, Erdmann J, Hall AS, Hengstenberg C, Mangino M, Mayer B, et al; WTCCC and the Cardiogenics Consortium. Genomewide association analysis of coronary artery disease. N Engl J Med. 2007 Aug 2;357(5):443-53. PubMed PMID: 17634449; PubMed Central PMCID: PMC2719290.

85. Kathiresan S, Melander O, Guiducci C, Surti A, Burtt NP, Rieder MJ, et al. Six new loci associated with blood low-density lipoprotein cholesterol, high-density lipoprotein cholesterol or triglycerides in humans. Nat Genet. 2008 Feb;40(2):189-97. doi: 10.1038/ng.75. PubMed PMID: 18193044; PubMed Central PMCID: PMC2682493.

86. Hermey G. The Vps10p-domain receptor family. Cell Mol Life Sci. 2009 Aug;66(16):2677-89. doi: 10.1007/s00018-009-0043-1. Review. PubMed PMID: 19434368.

87. Navarro V, Vincent JP, Mazella J. Shedding of the luminal domain of the neurotensin receptor-3/sortilin in the HT29 cell line. Biochem Biophys Res Commun. 2002 Nov 15;298(5):760-4. PubMed PMID: 12419319.

88. Biscetti F, Bonadia N, Santini F, Angelini F, Nardella E, Pitocco D, et al. Sortilin levels are associated with peripheral arterial disease in type 2 diabetic subjects. Cardiovasc Diabetol. 2019 Jan 11;18(1):5. doi: 10.1186/s12933-019-0805-5. PubMed PMID: 30634965; PubMed Central PMCID: PMC6329108.

89. Januzzi JL Jr, Lyass A, Liu Y, Gaggin H, Trebnick A, Maisel AS, et al. Circulating proneurotensin concentrations and cardiovascular disease events in the community: the Framingham Heart Study. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2016 Aug;36(8):1692-7. doi: 10.1161/ATVBAHA.116.307847PubMed PMID: 27312221; PubMed Central PMCID: PMC4965295.

90. Biscetti F, Ahn CH, Kim BR, Kim KM, Moon JH, Lim S, et al. Circulating sortilin level as a potential biomarker for coronary atherosclerosis and diabetes mellitus. Cardiovasc Diabetol. 2017 Jul 20;16(1):92. doi: 10.1186/s12933-017-0568-9. PubMed PMID: 28728579; PubMed Central PMCID: PMC5520342.

91. Vincent JP, Mazella J, Kitabgi P. Neurotensin and neurotensin receptors. Trends Pharmacol Sci. 1999 Jul;20(7):302-9. Review. PubMed PMID: 10390649.

92. Melander O, Maisel AS, Almgren P, Manjer J, Belting M, Hedblad B, et al. Plasma proneurotensin and incidence of diabetes, cardiovascular disease, breast cancer, and mortality. JAMA. 2012 Oct 10;308(14):1469-75. doi: 10.1001/jama.2012.12998. PubMed PMID: 23047361.

93. Li J, Song J, Zaytseva YY, Liu Y, Rychahou P, Jiang K, et al. An obligatory role for neurotensin in high-fat-diet-induced obesity. Nature. 2016 May 19;533(7603):411-5. doi: 10.1038/nature17662. PubMed PMID: 27193687; PubMed Central PMCID: PMC5484414.

94. Morris NJ, Ross SA, Lane WS, Moestrup SK, Petersen CM, Keller SR, et al. Sortilin is the major 110-kDa protein in GLUT4 vesicles from adipocytes. J Biol Chem. 1998 Feb 6;273(6):3582-7. PubMed PMID: 9452485.

95. Barchetta I, Cimini FA, Capoccia D, Bertoccini L, Ceccarelli V, , Chiappetta C, et al. Neurotensin Is a Lipid-Induced Gastrointestinal Peptide Associated with Visceral Adipose Tissue Inflammation in Obesity. Nutrients. 2018 Apr 23;10(4). pii: E526. doi: 10.3390/nu10040526. PubMed PMID: 29690638; PubMed Central PMCID: PMC5946311.

96. Petersen CM, Nielsen MS, Nykjaer A, Jacobsen L, Tommerup N, Rasmussen HH, et al. Molecular identification of a novel candidate sorting receptor purified from human brain by receptor-associated protein affinity chromatography. J Biol Chem. 1997 Feb 7;272(6):3599-605. PubMed PMID: 9013611.

97. Canuel M, Korkidakis A, Konnyu K, Morales CR. Sortilin mediates the lysosomal targeting of cathepsins D and H. Biochem Biophys Res Commun. 2008 Aug 22;373(2):292-7. doi: 10.1016/j.bbrc.2008.06.021. PubMed PMID: 18559255.

98. Arnett MG, Ryals JM, Wright DE. Pro-NGF, sortilin, and p75NTR: potential mediators of injury-induced apoptosis in the mouse dorsal root ganglion. Brain Res. 2007 Dec 5;1183:32-42. PubMed PMID: 17964555; PubMed Central PMCID: PMC2156563.

99. Hu F, Padukkavidana T, Vægter CB, Brady OA, Zheng Y, Mackenzie IR, et al. Sortilin-mediated endocytosis determines levels of the frontotemporal dementia protein, progranulin. Neuron. 2010 Nov 18;68(4):654-67. doi: 10.1016/j.neuron.2010.09.034. PubMed PMID: 21092856; PubMed Central PMCID: PMC2990962.

100. Carlo AS, Gustafsen C, Mastrobuoni G, Nielsen MS, Burgert T, Hartl D, et al. The pro-neurotrophin receptor sortilin is a major neuronal apolipoprotein E receptor for catabolism of amyloid-beta peptide in the brain. J Neurosci. 2013 Jan 2;33(1):358-70. doi: 10.1523/JNEUROSCI.2425-12.2013. PubMed PMID: 23283348; PubMed Central PMCID: PMC3744345.

101. Prabakaran T, Nielsen R, Satchell SC, Mathieson PW, Feldt-Rasmussen U, Sørensen SS, et al. Mannose 6-phosphate receptor and sortilin mediated endocytosis of alpha-galactosidase A in kidney endothelial cells. PLoS One. 2012;7(6):e39975. doi: 10.1371/journal.pone.0039975. PubMed PMID: 22768187; PubMed Central PMCID: PMC3386966.

102. Evans SF, Irmady K, Ostrow K, Kim T, Nykjaer A, Saftig P, et al. Neuronal brain-derived neurotrophic factor is synthesized in excess, with levels regulated by sortilin-mediated trafficking and lysosomal degradation. J Biol Chem. 2011 Aug 26;286(34):29556-67. doi: 10.1074/jbc.M111.219675. PubMed PMID: 21730062; PubMed Central PMCID: PMC3190996.

103. Sparks RP, Jenkins JL, Miner GE, Wang Y, Guida WC, Sparks CE, et al. Phosphatidylinositol (3,4,5)-trisphosphate binds to sortilin and competes with neurotensin: Implications for very low density lipoprotein binding. Biochem Biophys Res Commun. 2016 Oct 21;479(3):551-556. doi: 10.1016/j.bbrc.2016.09.108. PubMed PMID: 27666481; PubMed Central PMCID: PMC5056161.

104. Willnow TE, Kjølby M, Nykjaer A. Sortilins: new players in lipoprotein metabolism. Curr Opin Lipidol. 2011 Apr;22(2):79-85. doi: 10.1097/MOL.0b013e3283416f2b. Review. PubMed PMID: 21124217.

105. Morita SY. Metabolism and Modification of Apolipoprotein B-Containing Lipoproteins Involved in Dyslipidemia and Atherosclerosis. Biol Pharm Bull. 2016;39(1):1-24. doi: 10.1248/bpb.b15-00716. Review. PubMed PMID: 26725424.

106. Ai D, Baez JM, Jiang H, Conlon DM, Hernandez-Ono A, Frank-Kamenetsky M, et al. Activation of ER stress and mTORC1 suppresses hepatic sortilin-1 levels in obese mice. J Clin Invest. 2012 May;122(5):1677-87. doi: 10.1172/JCI61248. PubMed PMID: 22466652; PubMed Central PMCID: PMC3336989.

107. Bi L, Chiang JY, Ding WX, Dunn W, Roberts B, Li T. Saturated fatty acids activate ERK signaling to downregulate hepatic sortilin 1 in obese and diabetic mice. J Lipid Res. 2013 Oct;54(10):2754-62. doi: 10.1194/jlr.M039347. PubMed PMID: 23904453; PubMed Central PMCID: PMC3770088.

108. Chamberlain JM, O'Dell C, Sparks CE, Sparks JD. Insulin suppression of apolipoprotein B in McArdle RH7777 cells involves increased sortilin 1 interaction and lysosomal targeting. Biochem Biophys Res Commun. 2013 Jan 4;430(1):66-71. doi: 10.1016/j.bbrc.2012.11.022. PubMed PMID: 23159624; PubMed Central PMCID: PMC3544973.

109. Karki S, Chakrabarti P, Huang G, Wang H, Farmer SR, Kandror KV. The multi-level action of fatty acids on adiponectin production by fat cells. PLoS One. 2011;6(11):e28146. doi: 10.1371/journal.pone.0028146. PubMed PMID: 22140527; PubMed Central PMCID: PMC3226650.

110. Kwon S, Christian JL. Sortilin associates with transforming growth factor-beta family proteins to enhance lysosome-mediated degradation. J Biol Chem. 2011 Jun 17;286(24):21876-85. doi: 10.1074/jbc.M111.228262. PubMed PMID: 21521695; PubMed Central PMCID: PMC3122242.

111. Gelling CL, Dawes IW, Perlmutter DH, Fisher EA, Brodsky JL. The endosomal protein-sorting receptor sortilin has a role in trafficking alpha-1 antitrypsin. Genetics. 2012 Nov;192(3):889-903. doi: 10.1534/genetics.112.143487. PubMed PMID: 22923381; PubMed Central PMCID: PMC3522165.

112. Zhou B, Zhuang J, Gu D, Wang H, Cebotaru L, Guggino WB, et al. WNK4 enhances the degradation of NCC through a sortilin-mediated lysosomal pathway. J Am Soc Nephrol. 2010 Jan;21(1):82-92. doi: 10.1681/ASN.2008121275. PubMed PMID: 19875813; PubMed Central PMCID: PMC2799281.

113. Jun JY, Ma Z, Pyla R, Segar L. Leptin treatment inhibits the progression of atherosclerosis by attenuating hypercholesterolemia in type 1 diabetic Ins2(+/Akita):apoE(-/-) mice. Atherosclerosis. 2012 Dec;225(2):341-7. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2012.10.031. PubMed PMID: 23099119; PubMed Central PMCID: PMC3502687.

114. Klingenberg R, Gerdes N, Badeau RM, Gisterå A, Strodthoff D, Ketelhuth DF, et al. Depletion of FOXP3+ regulatory T cells promotes hypercholesterolemia and atherosclerosis. J Clin Invest. 2013 Mar;123(3):1323-34. doi: 10.1172/JCI63891. PubMed PMID: 23426179; PubMed Central PMCID: PMC3582120.

115. Ding Q, Lee YK, Schaefer EA, Peters DT, Veres A, Kim K, et al. A TALEN genome-editing system for generating human stem cell-based disease models. Cell Stem Cell. 2013 Feb 7;12(2):238-51. doi: 10.1016/j.stem.2012.11.011. PubMed PMID: 23246482; PubMed Central PMCID: PMC3570604.

116. Буеверова ЕЛ, Драпкина ОМ. Методы коррекции дислипидемии у больных с метаболическим синдромом. Российские Медицинские Вести. 2008;8(4):3-10.

117. Graham I, Atar D, Borch-Johnsen K, Boysen G, Burell G, Cifkova R, et al; European Society of Cardiology (ESC) Committee for Practice Guidelines (CPG). European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: executive summary. Fourth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (Constituted by representatives of nine societies and by invited experts). Eur Heart J. 2007 Oct;28(19):2375-414. PubMed PMID: 17726041.

118. Smith SC Jr, Allen J, Blair SN, Bonow RO, Brass LM, Fonarow GC, et al; AHA/ACC; National Heart, Lung, and Blood Institute. AHA/ACC Guidelines for Secondary Prevention for Patients with Coronary and Other Atherosclerotic Vascular Disease: 2006 Update: Endorsed by the National Heart, Lung, and Blood Institute. Circulation. 2006 May 16;113(19):2363-72. PubMed PMID: 16702489.

119. Linsel-Nitschke P, Tall AR. HDL as a target in the treatment of atherosclerotic cardiovascular disease. Nat Rev Drug Discov. 2005 Mar;4(3):193-205. Review. PubMed PMID: 15738977.

120. Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ. The metabolic syndrome: epidemiology, mechanisms, and therapy. Reviews the worldwide epidemiology, pathophysiology and management of the metabolic syndrom Lancet. 2005 Apr 16-22;365(9468):1415-28. Review. PubMed PMID: 15836891.

121. National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. Circulation. 2002 Dec 17;106(25):3143-421. PubMed PMID: 12485966.

122. Ridker PM. Connecting the role of C-reactive protein and statins in cardiovascular disease Clin Cardiol. 2003 Apr;26(4 Suppl 3):III39-44. Review. PubMed PMID: 12708638.

123. Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/ BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. Lancet. 2002 Jul 6;360(9326):7-22. PubMed PMID: 12114036.

124. LaRosa JC, Grundy SM, Waters DD, Shear C, Barter P, Fruchart JC, et al; Treating to New Targets (TNT) Investigators. Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with stable coronary disease. N Engl J Med. 2005 Apr 7;352(14):1425-35. PubMed PMID: 15755765.

125. Kastelein JJ, Akdim F, Stroes ES, Zwinderman AH, Bots ML, Stalenhoef AF, et al; ENHANCE Investigators. Simvastatin with or without ezetimibe in familial hypercholesterolaemia (ENHANCE). N Engl J Med. 2008 Apr 3;358(14):1431-43. doi: 10.1056/NEJMoa0800742. PubMed PMID: 18376000.

126. Rossebø AB, Pedersen TR, Boman K, Brudi P, Chambers JB, Egstrup K, et al; SEAS Investigators. Intensive lipid lowering with simvastatin and ezetimibe in aortic stenosis. N Engl J Med. 2008 Sep 25;359(13):1343-56. doi: 10.1056/NEJMoa0804602. PubMed PMID: 18765433.

127. Canner PL, Furberg CD, Terrin ML, McGovern ME. Benefits of niacin by glycemic status in patients with healed myocardial infarction (from the Coronary Drug Project). Am J Cardiol. 2005 Jan 15;95(2):254-7. PubMed PMID: 15642562.

128. Bays HE, Dujovne CA, McGovern ME, White TE, Kashyap ML, Hutcheson AG, et al; ADvicor Versus Other Cholesterol-Modulating Agents Trial Evaluation. Comparison of once-daily, niacin extended-release/lovastatin with standard doses of atorvastatin and simvastatin (ADVOCATE) Am J Cardiol. 2003 Mar 15;91(6):667-72. PubMed PMID: 12633795.

129. Rubins HB, Robins SJ, Collins D, Nelson DB, Elam MB, Schaefer EJ, et al. Diabetes, plasma insulin and cardiovascular disease: subgroup analysis from the Department of Veterans Affairs High-Density Lipoprotein Intervention Trial (VA-HIT). Reports that gemfibrozil is particularly effective in cardiovascular risk reduction in patients with insulin resistance and diabetes. Arch Intern Med. 2002 Dec 9-23;162(22):2597-604. PubMed PMID: 12456232.

130. Keech A, Simes RJ, Barter P, Best J, Scott R, Taskinen MR, et al; FIELD study investigators. Effects of long-term fenofibrate therapy on cardiovascular events in 9795 people with type 2 diabetes mellitus (the FIELD study): randomized controlled trial. Lancet. 2005 Nov 26;366(9500):1849-61. PubMed PMID: 16310551.

131. Tarantino N, Santoro F, De Gennaro L, Correale M, Guastafierro F, Gaglione A, et al. Fenofibrate/simvastatin fixed-dose combination in the treatment of mixed dyslipidemia: safety, efficacy, and place in therapy. VascHealth Risk Manag. 2017 Feb 16;13:29-41. doi: 10.2147/VHRM.S95044. Review. PubMed PMID: 28243111; PubMed Central PMCID: PMC5317328.

132. Foucher C, Aubonnet P, Reichert P, Berli M, Schaeffer A, Calvo Vargas CG, et al; Cholib study Investigators. New Fixed-Dose Combinations of Fenofibrate/Simvastatin Therapy Significantly Improve the Lipid Profile of High-Risk Patients with Mixed Dyslipidemia Versus Monotherapies. Cardiovasc Ther. 2015 Dec;33(6):329-37. doi: 10.1111/1755-5922.12148. PubMed PMID: 26227087.

133. Fruchart JC, Duriez P, Staels B. Peroxisome proliferator-activated receptor- activators regulate genes governing lipoprotein metabolism, vascular inflammation and atherosclerosis. Curr Opin Lipidol. 1999 Jun;10(3):245-57. Review. PubMed PMID: 10431661.

134. Neve BP, Corseaux D, Chinetti G, ZawadzkiC, Fruchart JC, Duriez P, et al. PPARalpha agonists inhibit tissue factor expression in human monocytes and macrophages. Circulation. 2001 Jan 16;103(2):207-12. PubMed PMID: 11208678.

135. Nicholls SJ, Tuzcu EM, Brennan DM, Tardif JC, Nissen SE. Cholesteryl Ester Transfer Protein Inhibition, High-Density Lipoprotein Raising, and Progression of Coronary Atherosclerosis. Insights From ILLUSTRATE (Investigation of Lipid Level Management Using Coronary Ultrasound to Assess Reduction of Atherosclerosis by CETP Inhibition and HDL Elevation) Circulation. 2008 Dec 9;118(24):2506-14. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.108.790733. PubMed PMID: 19029466.

136. Vergeer M, Bots ML, van Leuven SI, Basart DC, Sijbrands EJ, Evans GW. Cholesteryl Ester Transfer Protein Inhibitor Torcetrapib and Off-Target Toxicity. A Pooled Analysis of the Rating Atherosclerotic Disease Change by Imaging With a New CETP Inhibitor (RADIANCE) Trials. Circulation. 2008 Dec 9;118(24):2515-22. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.108.772665. PubMed PMID: 19029469.

137. Коваленко ВМ, Лутай МІ, Сіренко ЮМ, редактори. Серцево-судинні захворювання. Класифікація, стандарти діагностики та лікування. Київ; 2013. 96 с.

138. Task Force Members, Montalescot G, Sechtem U, Achenbach S, Andreotti F, Arden C, et al. 2013 ESC Guidelines on the Management of Stable Coronary Artery Disease. The Task Force on the Management of Stable Coronary Artery Disease of the European Society of Cardiology. Eur Heart J. 2013 Oct;34(38):2949-3003. doi: 10.1093/eurheartj/eht296. PubMed PMID: 23996286.

139. Воронков ЛГ. Рекомендации по диагностике и лечению хронической сердечной недостаточности. Київ; 2017. 68 с.

140. Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, Burnier M, et al; ESC Scientific Document Group. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. Eur Heart J. 2018 Sep 1;39(33):3021-3104. doi: 10.1093/eurheartj/ehy339. PubMed PMID: 30165516.

141. IDF Diabetes Atlas [Internet]. 6th ed. Brussels: International Diabetes Federation; 2013 [cited 2019 May 10]. 160 p. Available from: https://www.idf.org/e-library/epidemiology-research/diabetes-atlas/19-atlas-6th-edition.html.

142. Fredrickson DS, Lees RS. A system for phenotyping hyperlipoproteinemia. Circulation. 1965 Mar;31:321-7. PubMed PMID: 14262568.

143. Лифшиц ВМ, Сидельникова ВИ. Медицинские лабораторные анализы. Москва: Триада-Х; 2003. 312 с.

144. Friedewald WT, Levy RI, Fredrickson DS. Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. Clin Chem. 1972 Jun;18(6):499-502. PubMed PMID: 4337382.

145. Климов АН, Никульчева НГ. Обмен липидов и липопротеидов и его нарушения: руководство для врачей. Санкт-Петербург: ПитерКом; 1999. 512 с.

146. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. Homeostasis model assessment: insulin resistance and betacell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. Diabetologia. 1985 Jul;28(7):412-9. PubMed PMID: 3899825.

147. Devereux RB, Reichek N. Echocardiographic determination of left ventricular mass in man: anatomic validation of the method. Circulation. 1977 Apr;55(4):613-8. PubMed PMID: 138494.

148. Алехин МН, Седов ВП. Тканевой доплер в клинической эхокардиографии. Москва; 1997. 80с.

149. Лапач СН, Чубенко АВ, Бабич ПН. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel. Киев: Морион; 2008. 320 с.

150. Сипало АО, Кравчун ПГ, Кадикова ОІ. Роль сортиліну у формуванні різних типів дисліпідемій у хворих на ішемічну хворобу серця та цукровий діабет 2 типу. Актуальні проблеми сучасної медицини. Вісник Української медичної стоматологічної академії. 2017;17(Вип. 2):185-9.

151. Николаев ЮА, Селятицкая ВГ, Митрофанов ИМ, Поляков ВЯ, Лутов ЮВ. Динамика распространенности дислипидемий у трудящихся западно-якутского промышленного района. Атеросклероз. 2012;(1):21-6.

152. Mooradian AD. Dyslipidemia in type 2 diabetes mellitus. Nat Clin Pract Endocrinol Metab. 2009 Mar;5(3):150-9. doi: 10.1038/ncpendmet1066. Review. PubMed PMID: 19229235.

153. Hu D, Yang Y, Peng DQ. Increased sortilin and its independent effect on circulating proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9) in statin-naive patients with coronary artery disease. Int J Cardiol. 2017 Jan 15;227:61-65. doi: 10.1016/j.ijcard.2016.11.064. PubMed PMID: 27846466.

154. Сипало АО. Зміни показників вуглеводного обміну в залежності від типів дисліпідемії у хворих на ішемічну хворобу серця та цукровий діабет 2 типу. В: Матеріали 78-ї загальноуніверситетської наукової конференції студентів та молодих вчених; 2017 Квіт. 26-28; Львів, Україна. Львів; 2017. С. 32.

155. Сипало АО. Діагностика дисліпідемії у хворих на ішемічну хворобу серця та цукровий діабет 2 типу. В: Терапевтичні читання: сучасні аспекти діагностики та лікування захворювань внутрішніх органів (присвячена пам’яті академіка НАМН Україїни Є.М. Нейка). Збірник тез ІІ міжнародної науково-практичної конференції; 2016 Верес. 6-7; Івано-Франківськ, Яремча, Україна. Івано-Франківськ; 2016. с. 52.

156. Сипало АО. Вплив сортиліну на вуглеводний обмін за умов коморбідності ішемічної хвороби серця та цукрового діабету 2 типу. Міжнародний медичний журнал. 2017;23(3):27-30.

157. Сипало АО. Вміст сортиліну у хворих на ішемічну хворобу серця з супутнім цукровим діабетом 2 типу. В: Щорічні терапевтичні читання: медикаментозна та не медикаментозна профілактика неінфекційних захворювань: погляд у майбутнє. Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю, присвяченої пам‘яті академіка ЛТ. Малої; 2017 Квіт 20; Харків, Україна. Харків; 2017. с. 266.

158. Stamler J, Neaton JD, Cohen JD, Cutler J, Eberly L, Grandits G, et al; MRFIT Research Group. Multiple risk factor intervention trial revisited: a new perspective based on nonfatal and fatal composite endpoints, coronary and cardiovascular, during the J Am Heart Assoc. 2012 Oct;1(5):e003640. doi: 10.1161/JAHA.112.003640. PubMed PMID: 23316301; PubMed Central PMCID: PMC3541632.

159. Genuth S. The UKPDS and its global impact. Diabet Med. 2008 Aug;25 Suppl 2:57-62. doi: 10.1111/j.1464-5491.2008.02504.x. Review. PubMed PMID: 18717981.

160. Gao A, Cayabyab FS, Chen X, Yang J, Wang L, Peng T, Lv Y1. Implications of Sortilin in Lipid Metabolism and Lipid Disorder Diseases. DNA Cell Biol. 2017 Dec;36(12):1050-61. doi: 10.1089/dna.2017.3853. Review. PubMed PMID: 28945101.

161. Hubáček JA. [Genetic determination of dyslipidemia - What tell us the results of genome-wide association studies?]. Vnitr Lek. Fall 2016;62(11):868-876. Czech. PubMed PMID: 28128572.

162. Spitz C, Winkels H, Bürger C, Weber C, Lutgens E, Hansson GK, et al. Regulatory T cells in atherosclerosis: critical immune regulatory function and therapeutic potential. Cell Mol Life Sci. 2016 Mar;73(5):901-22. doi: 10.1007/s00018-015-2080-2. Review. PubMed PMID: 26518635.

163. Кравчун ПП. Патогенетичне значення порушень вуглеводного обміну у прогресуванні хронічної серцевої недостатності у хворих з постінфарктним кардіосклерозом, цукровим діабетом 2 типу та ожирінням. Вісник проблем біології і медицини. 2014;4(Вип. 4):87-90.

164. Амосова ЕН, Мясников ГВ, Сидорова ЛЛ. Состояние углеводного и липидного обменов у больных с артериальной гипертензией с сохраненной чувствительностью тканей к инсулину и синдромом инсулинорезистентности. Український терапевтичний журнал. 2007;(2):17-25.

165. Біловол ОМ, Школьник ВВ, Андрєєва АО. Роль порушення вуглеводного та ліпідного обмінів у формуванні метаболічних змін у хворих на гіпертонічну хворобу з цукровим діабетом 2 типу та їх корекція за допомогою комбінації інгібіторів АПФ та тіазидоподібних діуретинів. Український терапевтичний журнал. 2011;(3):34-7.

166. Школьник ВВ, Болокадзе ЄО, Шкапо ВЛ. Кардіогемодинамічні зміни та стан вуглеводного і ліпідного обмінів у хворих на гіпертонічну хворобу з різними проявами метаболічного синдрому. Український медичний альманах. 2010;13(5):218-21.

167. Tack CJ, Smits P, Willemsen JJ, Lenders JW, Thien T, Lutterman JA. Effects of insulin on vascular tone and sympathetic nervous system in NIDDM. Diabetes. 1996 Jan;45(1):15-22. PubMed PMID: 8522054.

168. Кравчун ПГ, Рындина НГ, Рынчак ПИ. Особенности течения синдрома инсулинорезистентности у больных хронической сердечной недостаточностью. В: Щорічні терапевтичні читання: роль медичної науки в рішенні проблем внутрішніх хвороб. Матеріали науково-практичної конференції; 2007 Берез. 28; Харків, Україна. Харків; 2007. с. 89.

169. Кравчун ПП. Особливості ліпідного обміну у хворих з постінфарктним кардіосклерозом, цукровим діабетом 2 типу та ожирінням. Медицина сьогодні і завтра. 2014;(2):93-8.

170. Jоrgensen PG, Jensen MT, Mogelvang R, Fritz-Hansen T, Galatius S, Biering-Sоrensen T, et al. Impact of type 2 diabetes and duration of type 2 diabetes on cardiac structure and function. Int J Cardiol. 2016 Oct 15;221:114-21. doi: 10.1016/j.ijcard.2016.07.083. PubMed PMID: 27423078.

171. Кіхтяк ОП. Синдром інсулінорезистентності при цукровому діабеті типу 2 та можливості корекції. Клінічна ендокринологія та ендокринна хірургія. 2007;(2):53-7.

172. Mortensen MB, Kjolby M, Bentzon JF. Sortilin and atherosclerosis. Oncotarget. 2015 Aug 14;6(23):19352-3. PubMed PMID: 26305723; PubMed Central PMCID: PMC4637284.

173. Dong QT, Gao Y, Wu NQ, Guo YL, Zhu CG, Li S, et al. Impact of glucose and lipid markers on the correlation of calculated and enzymatic measured low-density lipoprotein cholesterol in diabetic patients with coronary artery disease. J Clin Lab Anal. 2018 Jun;32(5):e22399. doi: 10.1002/jcla.22399. PubMed PMID: 29380428.

174. Coutinho MF, Bourbon M, Prata MJ, Alves S. Sortilin and the risk of cardiovascular disease. Rev Port Cardiol. 2013 Oct;32(10):793-9. doi: 10.1016/j.repc.2013.02.006. Review. PubMed PMID: 23910371.

175. Сипало АО. Показники кардіогемодинаміки в залежності від типів дисліпідемії у хворих на ішемічну хворобу серця та цукровий діабет 2 типу. В: 21 міжнародний медичний конгрес студентів та молодих вчених, присвячений 60-річчю Тернопільського державного медичного університету ім. ІЯ. Горбачевського; 2017 Квіт. 24-26; Тернопіль, Україна. Тернопіль; 2017. с. 30.

176. Сипало АО, Кравчун ПГ, Кадикова ОІ. Взаємозв’язок між показниками кардіогемодинаміки та типами дисліпідемій у хворих на ішемічну хворобу серця та цукровий діабет 2 типу. Запорожский медицинский журнал. 2017;19(3):261-4.

177. Poantă L, Fodor D, Albu A. Left ventricular function in patients with uncomplicatedwell-controlled diabetes mellitus. Med Ultrason. 2010 Sep;12(3):184-7. PubMed PMID: 21203594.

178. Демиденко ГВ. Типи ремоделювання міокарда лівого шлуночка та особливості ліпідного й цитокінового профілів у хворих на гіпертонічну хворобу. Експериментальна і клінічна медицина. 2015;(2):64-9.

179. Сыпало АО. Изменения углеводного обмена у больных с ишемической болезнью сердца и сопутствующим сахарным диабетом 2 типа с одно и многососудистым поражением коронарных артерий. В: Наука и медицина: современный взгляд молодежи. Материалы IV международной научно-практической конференции студентов и молодых ученых; 2017 Апр. 20-21; Алматы, Казахстан. Алматы; 2017. с. 67-8.

180. Schauer IE, Snell-Bergeon JK, Bergman BC, Maahs DM, Kretowski A, Eckel RH, et al. Insulin resistance, defective insulin-mediated fatty acid suppression, and coronary artery calcification in subjects with and without type 1 diabetes: The CACTI study. Diabetes. 2011 Jan;60(1):306-14. doi: 10.2337/db10-0328. PubMed PMID: 20978091; PubMed Central PMCID: PMC3012187.

181. Квиткова ЛВ, Еленская ТС, Благовещенская ОП. Влияние инсулинорезистентности и нарушений углеводного обмена на течение острого периода инфаркта миокарда. Проблемы эндокринологии. 2011;(2):9-13.

182. Sparks CE, Sparks RP, Sparks JD. The enigmatic role of sortilin in lipoprotein metabolism. Curr Opin Lipidol. 2015 Dec;26(6):598-600. doi: 10.1097/MOL.0000000000000244. PubMed PMID: 26780014; PubMed Central PMCID: PMC4725061.

183. Журавлева ЛВ, Лопина НА. Значение гипергликемии в развитии и прогрессировании атеросклеротического поражения коронарных сосудов. Ендокринологія. 2016;21(3):204-12.

184. Журавлёва ЛВ, Лопина НА, Кузнецов ИВ. Нарушения липидного обмена у пациентов с ишемической болезнью сердца в зависимости от наличия сахарного диабета 2 типа и характера поражения коронарных артерий. Серце і судини. 2016;(2):63-71.

185. Сыпало АО. Кравчун ПГ, Кадыкова ОИ. Влияние одно- и многососудистых поражений коронарных артерий на течение ишемической болезни сердца у больных с сопутствующим сахарным диабетом 2 типа. Georgian Medical News. 2017;(3):61-5.

186. Сипало АО, Кравчун ПГ, Кадикова ОІ, Інюточкіна ІО. Стан коронарних артерій у хворих на ішемічну хворобу серця та цукровий діабет 2 типу залежно від типів дисліпідемій. Буковинський медичний вісник. 2017;21(2):71-5.

187. Сипало АО, Кравчун ПГ. Зміни рівня сортиліну залежно від кількості судинних уражень коронарних артерій у хворих на ішемічну хворобу серця та цукровий діабет 2 типу. Український кардіологічний журнал. 2018; (Дод. 1 Матеріали XVIII Національного конгресу кардіологів України; 2018 Верес. 26-28; Київ):64.

188. Журавлёва ЛВ, Лопина НА. Анализ показателей атеросклеротического поражения коронарных артерий у больных ишемической болезнью сердца в зависимости от наличия сахарного диабета 2-го типа. Ліки України. 2016;(4):32-7.

189. Азизов ВА, Султанова МД, Гамышаев ДЗ. Особенности поражения коронарных сосудов у больных с ишемической болезнью сердца на фоне сахарного диабета. Український журнал клiнічної та лабораторної медицини. 2013;(2):109-12.

190. Shimabukuro M, Saito T, Higa T, Nakamura K, Masuzaki H, Sata M; Fukuoka diabetologists group. Risk stratification of coronary artery disease in asymptomatic diabetic subjects using multidetector computed tomography Circ J. 2015;79(11):2422-9. doi: 10.1253/circj.CJ-15-0325. PubMed PMID: 26399764.

191. de Araújo Gonçalves P, Garcia-Garcia HM, Carvalho MS, Dores H, Sousa PJ, Marques H, et al. Diabetes as an independent predictor of high atherosclerotic burden assessed by coronary computed tomography angiography: the coronary artery disease equivalent revisited. Int J Cardiovasc Imaging. 2013 Jun;29(5):1105-14. doi: 10.1007/s10554-012-0168-4. PubMed PMID:23239217.

192. Sypalo AO. The relationship between indicators of cardiac hemodynamics and types of dyslipidemia in patients with coronary heart disease and diabetes mellitus type 2. In: 10th International Scientific Interdisciplinary Conference (ISIC) for medical students and young scientists. Аbstract book; 2017 May 19-20; Kharkiv, Ukraine. Kharkiv; 2017. p. 74.

193. Алмазова ИИ. Дислипидемии и их коррекция у больных стенокардией в сочетании с сахарным диабетом 2-го типа [автореферат диссертации]. Москва: Рос. мед. акад. последиплом. образования МЗ РФ: 2007. 24 с.

194. Arai H, Ishibashi S, Bujo H, Hayashi T, Yokoyama S, Oikawa S, et al. Management of type IIb dyslipidemia. J Atheroscler Thromb. 2012;19(2):105-14. PubMed PMID: 22139432.

195. Сыпало АО, Кравчун ПГ, Паштиани РВ. Изменения липидного обмена в зависимости от степени стеноза коронарных артерий у больных ишемической болезнью сердца и сахарным диабетом 2 типа. В: Метаболический синдром и другие категории дисметаболизма в различных областях медицины. Тезисы Республиканской научно-практической конференции; 2017 Апр. 13; Ташкент, Узбекистан. Ташкент; 2017. с. 103-4.

196. Сипало АО, Кравчун ПГ. Взаємозв҆ язок типів дисліпідемії з рівнем стенозу коронарних артерій у хворих на ішемічну хворобу серця та цукровий діабет 2 типу. Український кардіологічний журнал. 2016;(Дод. 1 Матеріали XVII Національного конгресу кардіологів України; 2016 Верес. 21-23; Київ):60.

197. Goettsch C, Hutcheson JD, Aikawa M, Iwata H, Pham T, Nykjaer A, et al. Sortilin mediates vascular calcification via its recruitment into extracellular vesicles. J Clin Invest. 2016 Apr 1;126(4):1323-36. doi: 10.1172/JCI80851. PubMed PMID: 26950419; PubMed Central PMCID: PMC4811143.

198. Wu C, Daugherty A, Lu HS. Updates on Approaches for Studying Atherosclerosis. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2019 Apr;39(4):e108-e117. doi: 10.1161/ATVBAHA.119.312001. PubMed PMID: 30917052; PubMed Central PMCID: PMC6438191.

199. Соколов МЮ, Талаєва ТВ; Інститут кардіології ім. академіка МД. Стражеска НАМН України, Національний інститут серцево-судинної хірургії ім. ММ. Амосова НАМН України, Асоцiацiя кардiологiв України. Стабільна ішемічна хвороба серця адаптована клінічна настанова, заснована на доказах. Київ; 2016. 176 с.

200. Лупанов ВП. Применение нитратов у больных при лечении ишемической болезни сердца. Медицинский совет. 2011;(1-2):25-9.

201. Торхова ТВ. Клініко-фармацевтичні аспекти застосування блокаторів β-адренорецепторів. Сучасні препарати та технології. 2010;(1):58-64.

202. Лисенко АФ. Антиангінальні препарати першої лінії: вибір лікаря-практика. Здоров’я України. 2018;(1):46-7.

203. Мостовий ЮМ, Распутіна ЛВ. Місце антагоністів кальцію в лікуванні хворих при поєднанні серцево-судинних хвороб та хронічних обструктивних захворювань легень [Інтернет]. Здоров’я України. [оновлено 2015 Берез. 27; цитовано 2019 Трав. 14]. Доступно з: http://health-ua.com/article/18754-mstce-antagonstv-kaltcyu-v-lkuvann-hvorih-pri-podnann-sertcevosudinnih-hvor.

204. Себов ДМ, Себов ДМ, Маркина ЕВ. Применение L-аргинина и амлодипина в лечении стабильной ишемической болезни сердца. Семейная медицина. 2014;(3):96-100.

205. Погребняк ОО. Оцінка ефективності впливу симвастатину і корагіну на показники вуглеводного та ліпідного обміну у хворих на ішемічну хворобу серця та цукровий діабет 2 типу. Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник української медичної стоматологічної академії. 2013;(2):145-9.

206. Сипало АО. Зміни ліпідного обміну під впливом терапії статинами у комбінації з фібратами та омега-3 поліненасиченими жирними кислотами у хворих на ішемічну хворобу серця та цукровий діабет 2 типу. Український кардіологічний журнал. 2017. Додаток 1: матеріали XVIII Національного конгресу кардіологів України. - 20-22 вересня 2017 року. - Київ. - С. 58.

207. Багрий АЭ. Подходы к лечению больных с сахарным диабетом 2-го типа. Место фибратов в современной клинической практике. Новости медицины и фармации. 2010;(338):39-45.

208. Журавлёва ЛВ, Ильченко ИА, Лопина НА. Оптимальные варианты гиполипидемической терапии у больных гипертонической болезнью и ишемической болезнью сердца на фоне сахарного диабета 2 типа. Український терапевтичний журнал. 2012;(2):47-52.

209. Bosch J, Gerstein HC, Dagenais GR, Díaz R, Dyal L, Jung H, et al; ORIGIN Trial Investigators. N-3 fatty acids and cardiovascular outcomes in patients with dysglycemia. N Engl J Med. 2012 Jul 26;367(4):309-18. doi: 10.1056/NEJMoa1203859. PubMed PMID: 22686415.

210. Kim SH, Kim MK, Lee HY, Kang HJ, Kim YJ, Kim HS. Prospective randomized comparison between omega-3 fatty acid supplements plus simvastatin versus simvastatin alone in Korean patients with mixed dyslipidemia: lipoprotein profiles and heart rate variability. Eur J Clin Nutr. 2011 Jan;65(1):110-6. doi: 10.1038/ejcn.2010.195. PubMed PMID: 20877395.

211. Стаценко МЕ, Туркина СВ, Инина ЛИ. Безопасность комбинированной терапии статинами и омега-3 полиненасыщенными жирными кислотами в коррекции дислипидемии у больных сахарным диабетом типа 2. Волгоградский научно-медицинский журнал. 2012;(3):27-30.

**ДОДАТКИ**

Додаток А.

**Список публікацій здобувача**

1. Сипало АО, Кравчун ПГ, Кадикова ОІ. Роль сортиліну у формуванні різних типів дисліпідемій у хворих на ішемічну хворобу серця та цукровий діабет 2 типу. Актуальні проблеми сучасної медицини. Вісник Української медичної стоматологічної академії. 2017;17(Вип. 2):185-9*. (Автору належить ідея дослідження, огляд сучасної літератури з проблеми, набір матеріалу, статистична обробка даних, узагальнення і тлумачення отриманих результатів, підготовка матеріалів до друку).*

2. Сыпало АО. Кравчун ПГ, Кадыкова ОИ. Влияние одно- и многососудистых поражений коронарных артерий на течение ишемической болезни сердца у больных с сопутствующим сахарным диабетом 2 типа. Georgian Medical News. 2017;(3):61-5. *(Здобувач здійснила обстеження хворих, провела статистичну обробку, оформила та підготувала текст до друку).*

3. Сипало АО, Кравчун ПГ, Кадикова ОІ, Інюточкіна ІО. Стан коронарних артерій у хворих на ішемічну хворобу серця та цукровий діабет 2 типу залежно від типів дисліпідемій. Буковинський медичний вісник. 2017;21(2):71-5. *(Здобувач здійснила обстеження хворих, провела статистичну обробку та аналіз отриманих результатів).*

4. Сипало АО, Кравчун ПГ, Кадикова ОІ, Паштіані РВ. Порівняльна характеристика застосування статинів у комбінації з фібратами і омега-3 поліненасиченими жирними кислотами у хворих на ішемічну хворобу серця та цукровий діабет 2 типу. Проблеми ендокринної патології. 2017;(3):65-70*. (Здобувач провела науковий аналіз, оформила та підготувала текст до друку).*

5. Сипало АО, Кравчун ПГ, Кадикова ОІ. Взаємозв’язок між показниками кардіогемодинаміки та типами дисліпідемій у хворих на ішемічну хворобу серця та цукровий діабет 2 типу. Запорожский медицинский журнал. 2017;19(3):261-4. *(Здобувач здійснила обстеження хворих, провела статистичну обробку та аналіз отриманих результатів).*

6. Сипало АО. Вплив сортиліну на вуглеводний обмін за умов коморбідності ішемічної хвороби серця та цукрового діабету 2 типу. Міжнародний медичний журнал. 2017;23(3):27-30. (*Здобувач провела клінічне обстеження пацієнтів, статистичну обробку результатів, підготувала тези до друку).*

7. Сипало АО, Кравчун ПГ, Кадикова ОГ, винахідники; Харківський національний медичний університет, патентовласник. Спосіб прогнозування ступеня ураження коронарних артерій при ішемічній хворобі серця на тлі цукрового діабету 2 типу. Патент України UА 120632 U. 2017 Груд. 11; Бюл. № 23. *(Здобувач здійснила обстеження хворих, провела статистичну обробку та аналіз отриманих результатів, оформлення заявки на патент).*

8. Сипало АО, Кравчун ПГ, Кадикова ОГ, винахідники; Харківський національний медичний університет, патентовласник. Спосіб діагностики порушень ліпідного обміну у хворих на ішемічну хворобу серця на тлі цукрового діабету 2 типу за рівнем сортиліну. Патент України UА 120759 U, 2017 Листоп. 10; Бюл. № 21. *(Здобувачем проведено патентно-інформаційний пошук, діагностичне дослідження, оформлено заявку на патент).*

9. Сипало АО, Кравчун ПГ. Взаємозв҆ язок типів дисліпідемії з рівнем стенозу коронарних артерій у хворих на ішемічну хворобу серця та цукровий діабет 2 типу. Український кардіологічний журнал. 2016;(Дод. 1 Матеріали XVII Національного конгресу кардіологів України; 2016 Верес 21-23; Київ):60*. (Здобувач здійснила обстеження хворих, провела статистичну обробку та аналіз отриманих результатів, оформлення тез).*

10. Сипало АО. Діагностика дисліпідемії у хворих на ішемічну хворобу серця та цукровий діабет 2 типу. В: Терапевтичні читання: сучасні аспекти діагностики та лікування захворювань внутрішніх органів (присвячена пам’яті академіка НАМН України ЄМ. Нейка). Збірник тез ІІ міжнародної науково-практичної конференції; 2016 Верес. 6-7; Івано-Франківськ, Яремча, Україна. Івано-Франківськ; 2016. с. 52. *(Здобувач здійснила обстеження хворих, провела статистичну обробку та аналіз отриманих результатів).*

11. Сыпало АО, Кравчун ПГ, Паштиани РВ. Изменения липидного обмена в зависимости от степени стеноза коронарных артерий у больных ишемической болезнью сердца и сахарным диабетом 2 типа. В: Метаболический синдром и другие категории дисметаболизма в различных областях медицины. Тезисы Республиканской научно-практической конференции; 2017 Апр. 13; Ташкент, Узбекистан. Ташкент; 2017. с. 103-4. *(Здобувач провела науковий аналіз, здійснила обстеження хворих, провела статистичну обробку та аналіз отриманих результатів, оформлення тез).*

12. Сипало АО. Зміни показників вуглеводного обміну в залежності від типів дисліпідемії у хворих на ішемічну хворобу серця та цукровий діабет 2 типу. В: Матеріали 78-ї загальноуніверситетської наукової конференції студентів та молодих вчених; 2017 Квіт. 26-28; Львів, Україна. Львів; 2017. С. 32. *(Здобувач здійснила обстеження хворих, провела статистичну обробку та аналіз отриманих результатів, оформлення тез).*

13. Сыпало АО. Изменения углеводного обмена у больных с ишемической болезнью сердца и сопутствующим сахарным диабетом 2 типа с одно и многососудистым поражением коронарных артерий. В: Наука и медицина: современный взгляд молодежи. Материалы IV международной научно-практической конференции студентов и молодых ученых; 2017 Апр. 20-21; Алматы, Казахстан. Алматы; 2017. с. 67-8. *(Здобувач здійснила обстеження хворих, провела клінічне обстеження пацієнтів, статистичну обробку та аналіз отриманих результатів, оформлення тез).*

14. Сипало АО. Вміст сортиліну у хворих на ішемічну хворобу серця з супутнім цукровим діабетом 2 типу. В: Щорічні терапевтичні читання: медикаментозна та не медикаментозна профілактика неінфекційних захворювань: погляд у майбутнє. Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю, присвяченої пам‘яті академіка ЛТ. Малої; 2017 Квіт. 20; Харків, Україна. Харків; 2017. с. 266. *(Здобувач здійснила обстеження хворих, провела статистичну обробку та аналіз отриманих результатів, оформлення тез).*

15. Сыпало АО. Показатели кардиогемодинамики в зависимости от типов дислипидемии у больных с ишемической болезнью сердца и сахарным диабетом 2 типа. Роль молодежи в развитии медицинской науки. Материалы XII научно-практической конференции молодых ученых и студентов ТГМУ им. Абуали ибни Сино с международным участием, посвященной «Году молодежи»; 2017 Апр. 28; Таджикистан, Душанбе. с. 84. *(Здобувач провела науковий аналіз, оформила та підготувала текст до друку).*

16. Sypalo AO. The relationship between indicators of cardiac hemodynamics and types of dyslipidemia in patients with coronary heart disease and diabetes mellitus type 2. In: 10th International Scientific Interdisciplinary Conference (ISIC) for medical students and young scientists: аbstract book; 2017 May 19-20; Kharkiv, Ukraine. Kharkiv; 2017. p. 74. *(Здобувач провела клінічне обстеження хворих, статистичну обробку та аналіз отриманих результатів, оформлення тез).*

17. Сипало АО, Кравчун ПГ. Зміни ліпідного обміну під впливом терапії статинами у комбінації з фібратами та омега-3 поліненасиченими жирними кислотами у хворих на ішемічну хворобу серця та цукровий діабет 2 типу. Український кардіологічний журнал. 2017;(Дод. 1 Матеріали XVIII Національного конгресу кардіологів України 20-22 вересня 2017 року Київ):58. *(Здобувач здійснила обстеження хворих, провела статистичну обробку та аналіз отриманих результатів, оформлення тез).*

18. Sypalo A, Kadykova O. The changes of carbohydrate exchange parameters in different types of dyslipidemia in patients with coronary heart disease and diabetes mellitus type 2. In: ISIC-2018. Abstract book [International Scientific Interdisciplinary Conference for medical students and young scientists; 2018 May 23-25; Kharkiv, Ukraine]. Kharkiv; 2018. p. 132-3. *(Здобувач провела науковий аналіз літератури, провела статистичну обробку та аналіз отриманих результатів, оформлення тез).*

19. Сипало АО, Кравчун ПГ. Зміни рівня сортиліну залежно від кількості судинних уражень коронарних артерій у хворих на ішемічну хворобу серця та цукровий діабет 2 типу. Український кардіологічний журнал. 2018; (Дод. 1 Матеріали XVIII Національного конгресу кардіологів України; 2018 Верес. 26-28; Київ):64. *(Здобувач провела науковий аналіз, здійснила обстеження хворих, провела статистичну обробку та аналіз отриманих результатів, оформлення тез).*

**Додаток Б**

**Відомості про апробацію результатів дисертації**

1. Метаболический синдром и современные методы лечения дисметаболизма. Тезисы Республиканской научно-практической конференции. 2016 Апр 15; Ташкент, Узбекистан - публікація тез.

2. Медицинская наука: достижения и перспективы. Материалы XI научно-практической конференции молодых ученых и студентов ТГМУ им. Абуали ибни Сино с международным участием посвященная 25-летию государственной независимости Республики Таджикистан. 2016 Апр 29; Душанбе, Таджикистан - публікація тез.

3. Щорічні терапевтичні читання: лікувально-діагностичні технології сучасної терапії. Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю, присвяченої пам´яті академіка Л.Т. Малої. 2016 Квіт 25-26; Харків, Україна - публікація тез.

4. Стратегії профілактики неінфекційних хвороб та шляхи їх реалізації: від постулатів минулого в майбутнє. Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю. 2016 Лист 4; Харків, Україна - публікація тез.

5. Actual problems of clinical and theoretical medicine. Materials of IX International Interdisciplinary Scientific Conference of Young Scientists and medical students; 2016 Apr 25-26; Kharkiv, Ukraine - публікація тез.

6. Досягнення та перспективи експериментальної та клінічної ендокринології. П’ятнадцяті Данілевські читання. Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю. 2016 Бер 10-11; Харків, Україна - стендова доповідь та публікація тез.

7. Медицина третього тисячоліття. Збірник тез міжвузівської конференції молодих вчених та студентів; 2017 Січ 16-17; Харків, Україна - публікація тез.

8. 10th International Scientific Interdisciplinary Conference (ISIC) for medical students and young scientists; 2017 May 24-26; Kharkiv, Ukraine - публікація тез.

9. Матеріали XVIII Національного конгресу кардіологів України; 2017 Вер 20-22; Київ, Україна - публікація тез.

10. Медицина третього тисячоліття. Збірник тез міжвузівської конференції молодих вчених та студентів; 2018 Січ 22-24; Харків, Україна - публікація тез.

11. Щорічні терапевтичні читання. Профілактика неінфекційних захворювань – пріоритет сучасної науки та практики. Науково-практична конференція з міжнародною участю. 2018 Квіт 20; Харків, Україна - публікація тез.