

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ХАРКІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ХАРКІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

Кваліфікаційна наукова
праця на правах рукопису

Молотягін Дмитро Геннадійович

УДК:616.12-008.46-036.12-005.4-056.257-07-08:575.17(043.3)

ДИСЕРТАЦІЯ

Діагностична значимість пентраксина-3 як маркера запалення у хворих на ішемічну хворобу серця та цукровий діабет 2 типу

за спеціальністю 222 – «Медицина»
спеціалізація «Внутрішні хвороби»

Подається на здобуття наукового ступеня доктора філософії

Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей, результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне джерело

_____ Д. Г. Молотягін

Науковий керівник Кадикова Ольга Ігорівна, доктор медичних наук, доцент

м. Харків – 2021

АНОТАЦІЯ

Молотягін Д.Г. Діагностична значимість пентраксина-3 як маркера запалення у хворих на ішемічну хворобу серця та цукровий діабет 2 типу. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора філософії за спеціальністю 222 «Медицина», спеціалізація «Внутрішні хвороби». – Харківський національний медичний університет, Харків, 2021. Захист відбудеться в Харківському національному медичному університеті.

Дисертаційна робота містить теоретичне обґрунтування й пропозиції щодо практичного розв'язання наукового завдання – оптимізація діагностики та лікування ішемічної хвороби серця у хворих з супутнім цукровим діабетом 2 типу на підставі визначення патогенетичної ролі пентраксина-3 у формуванні метаболічних, кардіогемодинамічних та імунозапальних порушень.

Виходячи з поставленої мети та задач дослідження, після отримання письмової згоди на проведення обстеження згідно з принципами Гельсінкської декларації, Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину та відповідних законів України, у рандомізований спосіб із попередньою стратифікацією, нами було проведено комплексне обстеження 110 хворих з ішемічною хворобою серця, які перебували на лікуванні в кардіологічному відділенні Комунального некомерційного підприємства «Міська клінічна лікарня №27» Харківської міської ради, яка є базовим лікувальним закладом кафедри внутрішньої медицини №2 і клінічної імунології та алергології імені академіка Л.Т. Малої Харківського національного медичного університету МОЗ України.

Хворі були розподілені на групи в залежності від наявності цукрового діабету 2 типу: до першої групи (n=75) увійшли хворі на стабільну ішемічну хворобу серця та цукровий діабет 2 типу, групу порівняння склали 35 хворих на ішемічну хворобу серця без діабету. До контрольної групи увійшло 25 практично здорових осіб. У дослідження не включали хворих з важкою

супутньою патологією органів дихання, травлення, нирок та осіб з онкологічними захворюваннями.

Діагноз встановлювався у відповідності з діючими наказами МОЗ України.

Усім хворим проводили загально-клінічні та інструментальні обстеження, концентрацію пентраксину-3 у сироватці крові визначали імуноферментним методом з використанням комерційної тест-системи Human pentraxin 3 Elisa Kit виробництва фірми «SUNLONG BIOTECH» (Китай) відповідно з доданою інструкцією, рівень інсуліну в сироватці крові визначали імуноферментним методом з використанням комерційної тест-системи Insulin ELISA Kit виробництва фірми «DRG» (Німеччина).

Наукова новизна роботи полягає у тому, що у роботі визначено патогенетичне значення маркера системного запалення пентраксину-3 у формуванні метаболічних та структурно-функціональних змін серця, показано особливості клінічних проявів у разі коморбідності ішемічної хвороби серця та цукрового діабету 2 типу, що залежали від рівня пентраксину-3.

Уперше встановлено взаємозв'язок показника імунного запалення пентраксину-3 з порушеннями вуглеводного та ліпідного обміну у хворих з коморбідним перебігом ішемічну хворобу серця з супутнім цукровим діабетом 2 типу. Продемонстровано вплив підвищеної концентрації пентраксину-3 на розвиток структурно-функціональної перебудови міокарда лівого шлуночка.

Доведено що активність пентраксину-3 у хворих на ішемічну хворобу серця та цукровий діабет 2 типу взаємопов'язана з ураженням лівої гілки коронарної артерії.

Визначено ефективність застосування валсартану та телмисартану у складі комбінованої терапії на підставі вивчення впливу на показники вуглеводного та ліпідного обмінів, асептичного запалення, кардіогемодинаміки, що додатково патогенетично обґрунтовує вибір схем лікування у хворих на ішемічну хворобу серця з супутнім цукровим діабетом 2 типу.

На підставі одержаних даних обґрунтовано доцільність визначення плазматичного рівня пентраксину-3 як маркера кардіометаболічних порушень у хворих на ішемічну хворобу серця та цукровий діабет 2 типу.

Розроблений та впроваджений в практику спосіб оцінки метаболічних порушень у хворих на ішемічну хворобу серця в поєднанні з цукровим діабетом 2 типу за рівнем пентраксину-3 сприятиме оптимізації діагностики.

Запропонований спосіб визначення варіантів клінічного перебігу ішемічної хвороби серця та цукрового діабету 2 типу може використовуватися закладами практичної охорони здоров'я з метою удосконалення діагностики.

Обґрунтовано доцільність використання в закладах охорони здоров'я різних терапевтичних схем із включенням валсартану або телмісартану на підставі позитивного впливу на глюкометаболічні та кардіогемодинамічні показники з метою покращення лікування доної когорти хворих.

Проведений порівняльний аналіз продемонстрував вірогідне збільшення рівня пентраксину-3 на 57,41% у хворих на ішемічну хворобу серця за умови наявності цукрового діабету 2 типу, що засвідчує активацію імунозапального процесу, а запропонований маркер – пентраксин-3 може вважатися предиктором поєданого перебігу. Так, у хворих на ішемічну хворобу серця з супутнім цукровим діабетом 2 типу встановлено вищий рівень пентраксину-3 ($5,94 \pm 0,57$ нг/мл), ніж у хворих без діабету ($3,41 \pm 0,68$ нг/мл) та контрольної групи, де значення цього показника склало $1,18 \pm 0,54$ нг/мл.

У хворих на ішемічну хворобу серця з супутнім цукровим діабетом 2 типу було визначено рівень пентраксинемії в залежності від клінічного варіанту ішемічної хвороби серця: у хворих із післяінфарктним кардіосклерозом рівень пентраксину-3 в сироватці крові склав $5,68 \pm 0,51$ нг/мл ($p < 0,05$), у хворих на стабільну стенокардію – $6,18 \pm 0,49$ нг/мл ($p < 0,05$), у хворих на дифузний кардіосклероз – $4,92 \pm 0,47$ нг/мл ($p < 0,05$). Розподіл за рівнем пентраксину-3 мав такий самий характер і у хворих без діабету.

Рівні пентраксину-3 у хворих на стабільну стенокардію були достовірно вищими, ніж у хворих на дифузний та післяінфарктний кардіосклероз, що зумовлено більш виразною активацією імунного запалення.

Метаболічні порушення у хворих на ішемічну хворобу серця та цукровий діабет 2 типу проявляються гіперінсулінемією (рівень інсуліну вище на 69,37%), гіперглікемією (рівень глюкози вище на 39,22%), гіпертригліцеридемією (рівень тригліцеридів вище на 12,71%), збільшенням ступеня інсулінорезистентності на 81,17% та зменшенням рівня холестерину ліпопротеїдів низької щільності на 13,59%, ніж у пацієнтів без діабету, що асоційовано зі збільшенням рівня пентраксину-3 більше $5,94 \pm 0,57$ мг/мл ($p < 0,05$) та підтверджено прямими кореляційними зв'язками між рівнем пентраксину-3 та рівнями глюкози ($r = 0,41$; $p < 0,05$), інсуліну ($r = 0,36$; $p < 0,05$), індексу інсулінорезистентності НОМА ($r = 0,89$; $p < 0,05$), тригліцеридів ($r = 0,74$; $p < 0,05$) та зворотнім зв'язком із рівнем холестерину ліпопротеїдів високої щільності ($r = -0,54$; $p < 0,05$).

За умов активації імунного запалення у хворих на ішемічну хворобу серця та цукровий діабет 2 типу відбувається структурна перебудова серця за рахунок збільшення розмірів та порожнин лівого шлуночка (кінцевий діастолічний об'єм більший на 23,77%, кінцевий систолічний об'єм – на 19,83%, кінцевий діастолічний розмір – на 24,39%, кінцевий систолічний розмір – на 23,01%), зниження здатності міокарда до скорочення на 17,95% ($p < 0,05$), ніж у пацієнтів без діабету. При коморбідній патології концентрація пентраксину-3 пов'язана зі гемодинамічними порушеннями серця: рівень пентраксину-3 продемонстрував прямі зв'язки з кінцевим діастолічним об'ємом ($r = 0,86$; $p < 0,05$), з кінцевим систолічним об'ємом ($r = 0,74$; $p < 0,05$), з кінцевим діастолічним розміром ($r = 0,81$; $p < 0,05$), з кінцевим систолічним розміром ($r = 0,47$; $p < 0,05$) та зворотній зв'язок з фракцією викиду лівого шлуночка ($r = -0,39$; $p < 0,05$).

У хворих на ішемічну хворобу серця з супутнім цукровим діабетом 2 типу активація імунного запалення асоційована з ураженням лівої головної

вінцевої артерії, так, у пацієнтів основної групи частіше зустрічалось ураження лівої головної вінцевої артерії, ніж у хворих групи порівнянн (ВШ=2,042, 95% ДІ [1,024-4,071], $\chi^2 = 4,196$; $p=0,041$).

Між збільшенням вмісту у сироватці крові пентраксину-3 та ураженням лівої головної вінцевої артерії у хворих на ішемічну хворобу серця з коморбідним цукровим діабетом 2 типу є прямий сильний кореляційний зв'язок ($r=0,83$; $p<0,05$) – чим більший вміст пентраксину-3, тим тяжчі ураження лівої головної вінцевої артерії.

Наступним етапом дослідження стало проведення порівняльної оцінки впливу терапії валсартаном і телмісартаном на перебіг ішемічної хвороби серця, процеси кардіоваскулярного ремоделювання, імунне запалення та порушення вуглеводного та ліпідного обмінів у хворих на ішемічну хворобу серця та цукровий діабет 2 типу. У результаті рандомізації було сформовано дві підгрупи спостереження: 1 підгрупа – 37 пацієнтів з ішемічною хворобою серця та цукровим діабетом 2 типу, які отримували валсартан у добовій дозі 160 мг, аторвастатин 20 мг ввечері, аспірин 75 мг ввечері; 2 підгрупа – 38 пацієнтів з тією ж патологією, які отримували телмісартан у добовій дозі 40 мг, аторвастатин 20 мг ввечері, аспірин 75 мг ввечері.

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 проводили індивідуально відповідно до протоколів надання медичної допомоги МОЗ України (наказ №152 від 02.03.2016р. «Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) і третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги: стабільна ішемічна хвороба серця»).

Застосування в схемі валсартану та телмісартану сприяє корекції клінічних показників, ліпідного обміну (рівень ліпопротеїдів високої щільності підвищився на 51,64% і 57,14%; рівні тригліцеридів зменшились на 25,97% і 28,73%, ліпопротеїдів низької щільності – на 21,36% і 22,66%, загального холестерину – на 21,0% і 20,62%, ліпопротеїдів дуже низької щільності – на

56,68% і 53,51% відповідно), пригнічення імунозапального процесу (знизився рівень пентраксину-3 на 32,15% і 33,0%), збільшилась здатність міокарду до скорочення на 12,93% і 15,89%, зменшились розміри лівого шлуночка та його порожнини ($p < 0,05$).

Проведений порівняльний аналіз застосування різних схем лікування продемонстрував перевагу терапії з використанням валсартану лише щодо співвідношення Е/А. Вірогідних відмінностей щодо інших показників знайдено не було, що засвідчує однакову ефективність застосування запропонованих схем лікування у хворих на ішемічну хворобу серця з супутнім цукровим діабетом 2 типу.

За результатами дослідження розроблено та впроваджено в практику новий спосіб оцінки метаболічних порушень у хворих на ішемічну хворобу серця в поєднанні з цукровим діабетом 2 типу за рівнем пентраксину-3 (Пат. №132550), а також новий спосіб визначення варіантів клінічного перебігу ішемічної хвороби серця в поєднанні з цукровим діабетом 2 типу (Пат. №143491), які спрямовані на підвищення ефективності діагностики у хворих ішемічну хворобу серця за умов коморбідного перебігу цукрового діабета 2 типу, що дозволить покращити якість діагностики та лікування таких хворих.

Ключові слова: ішемічна хвороба серця, цукровий діабет 2 типу, пентраксин-3, порушення вуглеводного та ліпідного обмінів, ступінь стенозу коронарних артерій, структурно-функціональні зміни міокарда лівого шлуночка.

SUMMARY

Molotiagin D.G. Diagnostic significance of pentraxin-3 as a marker of inflammation in patients with coronary artery disease and type 2 diabetes. – Qualifying scientific work on the rights of the manuscript.

The dissertation on competition of a scientific degree of the doctor of philosophy on a specialty 222 «Medicine», a specialization «Internal diseases». –

Kharkiv National Medical University, Kharkiv, 2021. Defense will take place at Kharkiv National Medical University.

The dissertation contains theoretical substantiation and proposals for practical solution of the scientific problem – optimization of diagnosis and treatment of coronary artery disease in patients with concomitant type 2 diabetes mellitus based on determining the pathogenetic role of pentraxin-3 in the formation of metabolic, cardiohemodynamic and immunoinflammatory disorders.

Based on the goals and objectives of the study, after obtaining written consent for the survey in accordance with the principles of the Declaration of Helsinki, the Council of Europe Convention on Human Rights and Biomedicine and relevant laws of Ukraine, in a randomized manner with prior stratification, we conducted a comprehensive survey of 110 patients with coronary artery disease and type 2 diabetes mellitus, who were treated in the cardiology department of the Municipal Non-Profit Enterprise «City Clinical Hospital №27» of the Kharkiv City Council, which is the basic medical institution of the Department of Internal medicine №2 and clinical immunology and allergology named after academician L.T. Malaya of the Kharkiv National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine.

Patients were divided into groups depending on the presence of type 2 diabetes: the first group (n=75) included patients with stable coronary artery disease and type 2 diabetes, the comparison group consisted of 35 patients with coronary artery disease without diabetes. The control group included 25 healthy individuals. The study did not include patients with severe comorbidities of the respiratory, digestive, renal, and cancerous subjects.

The diagnosis was established in accordance with the current orders of the Ministry of Health of Ukraine.

All patients underwent general clinical and instrumental examinations, the concentration of pentraxin-3 in serum was determined by enzyme-linked immunosorbent assay using a commercial test system Human pentraxin 3 Elisa Kit made by SUNLONG BIOTECH (China) according to the attached instructions,

serum insulin level. determined by enzyme-linked immunosorbent assay using a commercial test system Insulin ELISA Kit made by «DRG» (Germany).

The scientific novelty of the work is that the pathogenetic significance of the marker of systemic inflammation of pentraxin-3 in the formation of metabolic and structural-functional changes of the heart, features of clinical manifestations in the case of comorbidity of coronary artery disease and type 2 diabetes, depending on the level of pentraxin -3.

The relationship between the rate of immune inflammation of pentraxin-3 and disorders of carbohydrate and lipid metabolism in patients with comorbid coronary artery disease with concomitant type 2 diabetes mellitus was established for the first time. The influence of increased concentration of pentraxin-3 on the development of structural and functional reorganization of the left ventricular myocardium has been demonstrated.

It has been proven that the activity of pentraxin-3 in patients with coronary artery disease and type 2 diabetes is interrelated with lesions of the left branch of the coronary artery.

The effectiveness of valsartan and telmisartan in combination therapy was determined on the basis of studying the effect on carbohydrate and lipid metabolism, aseptic inflammation, cardiohemodynamics, which additionally pathogenetically justifies the choice of treatment regimens in patients with coronary artery disease with concomitant type 2 diabetes mellitus.

Based on the obtained data, the expediency of determining the plasma level of pentraxin-3 as a marker of cardiometabolic disorders in patients with coronary artery disease and type 2 diabetes mellitus is substantiated.

Developed and implemented in practice a method for assessing metabolic disorders in patients with coronary artery disease in combination with type 2 diabetes on the level of pentraxin-3 will help optimize the diagnosis.

The proposed method of determining the options for the clinical course of coronary artery disease and type 2 diabetes can be used by institutions of practical health care to improve diagnosis.

The expediency of using various therapeutic regimens with the inclusion of valsartan or telmisartan in health care institutions is substantiated on the basis of a positive effect on glucometabolic and cardiohemodynamic parameters to improve the treatment of this cohort of patients.

The comparative analysis showed a probable increase in the level of pentraxin-3 by 57.41% in patients with coronary artery disease in the presence of type 2 diabetes mellitus, which indicates the activation of the immunoinflammatory process, and the proposed marker – pentraxin-3 can be considered a predictor of combined course. Thus, patients with coronary artery disease with concomitant type 2 diabetes have a higher level of pentraxin-3 (5.94 ± 0.57 ng/ml) than patients without diabetes (3.41 ± 0.68 ng/ml). and the control group, where the value of this indicator was 1.18 ± 0.54 ng/ml.

In patients with coronary artery disease with concomitant type 2 diabetes mellitus, the level of pentraxinemia was determined depending on the clinical variant of coronary artery disease: in patients with postinfarction cardiosclerosis, the level of pentraxin-3 in the serum was 5.68 ± 0.51 ng/ml ($p < 0.05$), in patients with stable angina – 6.18 ± 0.49 ng/ml ($p < 0.05$), in patients with diffuse cardiosclerosis – 4.92 ± 0.47 ng/ml ($p < 0.05$). The distribution by level of pentraxin-3 was the same in patients without diabetes.

Pentraxin-3 levels in patients with stable angina were significantly higher than in patients with diffuse and postinfarction cardiosclerosis, due to more pronounced activation of immune inflammation.

Metabolic disorders in patients with coronary artery disease and type 2 diabetes mellitus are manifested by hyperinsulinemia (insulin level higher by 69.37%), hyperglycemia (glucose level higher by 39.22%), hypertriglyceridemia (triglyceride level higher by 12.71%), increase in the degree of insulin resistance by 81.17% and decrease in the level of low-density lipoprotein cholesterol by 13.59% than in patients without diabetes, which is associated with an increase in the level of pentraxin-3 more than 5.94 ± 0.57 mg/ml ($p < 0,05$) and confirmed by direct correlations between pentraxin-3 levels and glucose levels ($r = 0.41$; $p < 0.05$), insulin ($r = 0.36$; $p < 0.05$),

HOMA insulin resistance index ($r=0.89$; $p<0.05$), triglycerides ($r=0.74$; $p <0.05$) and feedback to the level of high-density lipoprotein cholesterol ($r = -0.54$; $p<0.05$).

Under the conditions of activation of immune inflammation in patients with coronary artery disease and type 2 diabetes mellitus there is a structural restructuring of the heart due to increased size and cavities of the left ventricle (end diastolic volume is greater by 23.77%, end systolic volume – by 19.83%, end-diastolic size – by 24.39%, end-systolic size – by 23.01%), decreased myocardial ability to contract by 17.95% ($p<0.05$) than in patients without diabetes. In comorbid pathology, the concentration of pentraxin-3 is associated with hemodynamic disorders of the heart: the level of pentraxin-3 showed direct links with the final diastolic volume ($r=0.86$; $p<0.05$), with the final systolic volume ($r=0.74$; $p<0.05$), with final diastolic size ($r=0.81$; $p<0.05$), with final systolic size ($r=0.47$; $p<0.05$) and feedback with the left ventricular ejection fraction ($r= -0.39$; $p<0.05$).

In patients with coronary artery disease with concomitant type 2 diabetes mellitus, activation of immune inflammation is associated with lesions of the left main coronary artery, so in patients of the main group lesions of the left main coronary artery were more common than in patients (OR=2,042, 95% DI [1,024-4,071], $\chi^2 = 4,196$; $p=0,041$).

There is a direct strong correlation between the increase in the content of pentraxin-3 in the blood serum and the lesion of the left main coronary artery in patients with coronary artery disease with type 2 comorbid diabetes mellitus ($r=0.83$; $p<0.05$) – the greater the content of pentraxin-3, the more severe the lesions of the left main coronary artery.

The next stage of research was to evaluate the effect of valsartan and telmisartan therapy on coronary artery disease, cardiovascular remodeling, immune inflammation, and carbohydrate and lipid metabolism disorders in patients with coronary artery disease and type 2 diabetes. As a result of randomization, two subgroups of follow-up were formed: 1 subgroup – 37 patients with coronary artery disease and type 2 diabetes who received valsartan at a daily dose of 160 mg, atorvastatin 20 mg in the evening, aspirin 75 mg in the evening; Subgroup 2 – 38

patients with the same pathology who received telmisartan in a daily dose of 40 mg, atorvastatin 20 mg in the evening, aspirin 75 mg in the evening.

All patients received combination drug therapy for their existing pathology. Patients with diabetes also received antidiabetic drugs in addition to standard therapy. Patients were treated individually in accordance with the protocols of medical care of the Ministry of Health of Ukraine (Order №152 of 02.03.2016 «Unified clinical protocol of primary, secondary (specialized) and tertiary (highly specialized) medical care: stable coronary artery disease.»

The use of valsartan and telmisartan in the scheme promotes the correction of clinical parameters, lipid metabolism (the level of high density lipoproteins increased by 51.64% and 57.14%; levels of triglycerides decreased by 25.97% and 28.73%, low-density lipoprotein – by 21.36% and 22.66%, total cholesterol – by 21.0% and 20.62%, very low-density lipoprotein – by 56, 68% and 53.51%, respectively), suppression of the immunoinflammatory process (levels of pentraxin-3 decreased by 32.15% and 33.0%), myocardial ability to contract increased by 12.93% i 15.89%, the size of the left ventricle and its cavity decreased ($p < 0.05$).

A comparative analysis of the different treatment regimens use demonstrated the advantage of valsartan therapy only in relation to the E/A ratio. No significant differences were found with respect to other indicators, which indicates the same effectiveness of the proposed treatment regimens in patients with coronary artery disease with concomitant type 2 diabetes.

Based on the results of the study, a new method for assessing metabolic disorders in patients with coronary artery disease in combination with type 2 diabetes mellitus by the level of pentraxin-3 (Pat. №132550) was developed and introduced into practice, as well as a new method for determining the clinical course of coronary artery disease in in combination with type 2 diabetes mellitus (Pat. №143491), which aim to increase the efficiency of diagnosis of coronary artery disease in patients with comorbid type 2 diabetes mellitus, which will improve the quality of diagnosis and treatment of such patients.

Keywords: coronary artery disease, type 2 diabetes mellitus, pentraxin-3, disorders of carbohydrate and lipid metabolism, the degree of coronary artery stenosis, structural and functional changes of the left ventricular myocardium.

Список публікацій здобувача:

Наукові праці, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації:

1. Pavlo G. Kravchun, Olga I. Kadykova, Dmitry G. Molotiagin. Changes in pentraxin-3 level and its interaction with metabolic indices in patients with coronary artery disease and type 2 diabetes mellitus. *Wiadomości Lekarskie*. 2019; tom LXXII, nr 2: p.181-185 (Здобувачем проведено відбір хворих, статистичне опрацювання та аналіз отриманих результатів, оформлено статтю, підготовлено її до друку).

2. Кравчун П.Г., Кадикова О.І., Молотягін Д.Г. Діагностичне значення пентраксину-3 та зв'язок з клінічними варіантами ішемічної хвороби серця у хворих з супутнім цукровим діабетом 2 типу. *Буковинський медичний вісник*. 2019; Т. 23, № 4 (92): с.80-85 (Здобувачем проведено відбір хворих, статистичне опрацювання та аналіз отриманих результатів, оформлено статтю, підготовлено її до друку).

3. Кравчун П.Г., Кадикова О.І., Молотягін Д.Г. Особливості кардіогемодинаміки та ураження коронарних артерій у хворих на ішемічну хворобу серця із супутнім цукровим діабетом 2 типу залежно від активності імунного запалення. *Львівський клінічний вісник*. 2020; №1(29): с. 39-44 (Здобувачем проведено відбір хворих, статистичне опрацювання та аналіз отриманих результатів, оформлено статтю, підготовлено її до друку).

4. Молотягін Д.Г. Ефективність застосування різних схем лікування у хворих на ішемічну хворобу серця та цукровий діабет 2 типу. *Український журнал медицини, біології та спорту*. 2020; Т. 5, №3 (25): с.208-214.

Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації:

5. Молотягін Д.Г., Кудрявцев А.А. К вопросу диагностической значимости пентраксина-3 как маркера хронического воспаления у больных с

кардиальной патологией и коморбидностью. «Научные достижения и открытия современной молодёжи»: сборник работ международной научно-практической конференции (г.Пенза, 17 февраля 2017г.), Пенза (Россия), 2017, с.1373-1375. *(Здобувач здійснив відбір тематичних хворих, підготовку тез до друку).*

6. Молотягін Д.Г. Пентраксин-3 як маркер розвитку і прогнозу хронічної серцевої недостатності у хворих на цукровий діабет 2 типу. «Інновації в медицині»: матеріали 86-ї науково-практичної конференції студентів та молодих вчених із міжнародною участю (м.Івано-Франківськ, 23-24 березня 2017р.) Івано-Франківськ, 2017, с.122.

7. Молотягин Д.Г., Лучко Н.О. Пентраксин-3 как предиктор развития хронической сердечной недостаточности у больных с метаболическим синдромом. «Метаболический синдром и другие категории дисметаболизма в различных областях медицины»: материалы республиканской научно-практической конференции (г.Ташкент, 13 апреля 2017г.), Ташкент (Узбекистан), 2017, с. 99-100. *(Здобувач здійснив аналіз впливу пентраксину-3 у хворих з метаболічним синдромом, підготовку тез до друку).*

8. Molotiagin D., Krapivko S., Mayorova M. Pentraxin-3 as inflammation marker in patients with cardiovascular diseases. «Профілактична медицина сьогодні: внесок молодих спеціалістів»: матеріали науково-практичної конференції (м.Харків, 24 травня 2018р.), Харків, 2018, с.74. *(Здобувач провів аналіз впливу пентраксину-3, підготовку тез до друку).*

9. Molotiagin D., Krapivko S., Mayorova M. Pentraxin-3 as marker of development and forecast of chronic heart failure in patients with diabetes mellitus type 2. «Профілактична медицина сьогодні: внесок молодих спеціалістів»: матеріали науково-практичної конференції (м.Харків, 24 травня 2018р.), Харків, 2018, с.77. *(Здобувач здійснив аналіз впливу пентраксину-3 у хворих на цукровий діабет, підготовку тез до друку).*

10. Молотягин Д.Г., Крапивко С.А., Кудрик Е.А. Значение пентраксина-3 как маркера хронического воспаления у больных с ишемической болезнью

сердца и сахарным диабетом 2 типа. *Терапевтический вестник Узбекистана, №3, 2018*. Тезисы международного форума терапевтов «Инновационные методы диагностики и лечения в практике терапевта» (г.Ташкент, 13–14 ноября 2018г.), 2018, с.34. *(Здобувач провів аналіз впливу пентраксину-3 у хворих на ішемічну хворобу серця та цукровий діабет, підготовку тез до друку).*

11. Молотягін Д.Г., Дрокін А.В., Кравченко М.Ю. Характер змін рівня пентраксину-3 у хворих на ішемічну хворобу серця. Збірник тез міжвузівської конференції молодих учених та студентів «Медицина третього тисячоліття» (м.Харків, 30 січня 2019р.), Харків, 2019, с. 133-134. *(Здобувач здійснив відбір тематичних хворих, провів клініко-інструментальні дослідження, статистичну обробку даних, підготовку тез до друку).*

12. Молотягін Д.Г., Дрокін А.В., Кравченко М.Ю. Характер змін рівня пентраксину-3 у хворих на ішемічну хворобу серця та цукровий діабет 2 типу. «Досягнення та перспективи експериментальної і клінічної ендокринології»: Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю (Вісімнадцяті Данилевські читання), (м.Харків, 28 лютого 2019р. - 1 березня 2019р.), Харків, 2019, с.86. *(Здобувач здійснив відбір тематичних хворих, провів клінічне дослідження, підготовку тез до друку).*

13. Молотягін Д.Г., Боровик К.М., Дрокін А.В., Кравченко М.Ю. Особливості вуглеводного обміну у хворих на ішемічну хворобу серця за наявності супутнього цукрового діабету 2 типу. «Актуальні питання сучасної медицини»: матеріали XVI міжнародної наукової конференції студентів, молодих вчених та спеціалістів (м.Харків, 28-29 березня 2019р.), Харків, 2019, с.177-178. *(Здобувач здійснив аналіз показників вуглеводного обміну у хворих на ішемічну хворобу серця та цукровий діабет, підготовку тез до друку).*

14. Молотягін Д.Г., Дрокін А.В., Кравченко М.Ю. Взаємозв'язок рівня пентраксину-3 з показниками вуглеводного обміну у хворих на ішемічну хворобу серця та цукровий діабет 2 типу. «ВІМСО 2019»: матеріали буковинського міжнародного медико-фармацевтичний конгресу студентів і

молодих учених (м.Чернівці, 2-5 квітня 2019р.), Чернівці, 2019, с.179. *(Здобувач здійснив аналіз та порівняння показників вуглеводного обміну у хворих на ішемічну хворобу серця та цукровий діабет, підготовку тез до друку).*

15. Молотягін Д.Г. Взаємозв'язок рівня пентраксину-3 з показниками ліпідного обміну у хворих на ішемічну хворобу серця та цукровий діабет 2 типу. «Ювілейні терапевтичні читання. Клінічна та профілактична медицина: досвід та нові напрямки розвитку»: матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю, присвяченої 100-річчю від дня народження академіка Л.Т. Малої (м.Харків, 11-12 квітня 2019р.), Харків, 2019, с.167. *(Здобувач здійснив аналіз та порівняння показників ліпідного обміну у хворих на ішемічну хворобу серця та цукровий діабет, підготовку тез до друку).*

16. Молотягін Д.Г., Друмова Г.А., Купіна М.В., Подгорна К.А. Особливості ліпідного обміну у хворих на ішемічну хворобу серця за наявності супутнього цукрового діабету 2 типу. «Актуальні питання внутрішньої медицини»: матеріали III науково-практичної кардіоревматологічної конференції (м.Одеса, 7-8 травня 2019р.), Одеса, 2019, с.41-42. *(Здобувач здійснив аналіз показників ліпідного обміну у хворих на ішемічну хворобу серця та цукровий діабет, підготовку тез до друку).*

17. Молотягін Д.Г., Шапаренко А.В. Связь показателей липидного обмена и уровня пентраксина-3 у больных с ишемической болезнью сердца и сопутствующим сахарным диабетом 2 типа. «Future Perspectives of Science and Education»: матеріали I міжнародної дистанційної науково-практичної конференції студентів і молодих учених, присвяченій Году молодіжки республіки Казахстан (г.Актобе, 16-17 мая 2019г.), Актобе (Казахстан), 2019, с. 80-81. *(Здобувач здійснив аналіз показників ліпідного обміну, провів оцінку рівня пентраксина-3, статистичну обробку отриманих даних, оформлення тез до друку).*

18. Молотягін Д.Г., Кадикова О.І. Зв'язок пентраксину-3 з клінічними варіантами ішемічної хвороби серця у хворих з супутнім цукровим діабетом 2

типу. Збірник тез міжвузівської конференції молодих учених та студентів «Медицина третього тисячоліття» (м.Харків, 20-22 січня 2020р.), Харків, 2020, с. 144-145. (Здобувач здійснив відбір тематичних хворих, статистичну обробку отриманих даних, оформлення тез до друку).

19. Молотягін Д.Г. Діагностичне значення пентраксину-3 та зв'язок з клінічними варіантами ішемічної хвороби серця у хворих на цукровий діабет 2 типу. «Досягнення та перспективи експериментальної і клінічної ендокринології»: матеріали щорічної науково-практичної конференції з міжнародною участю Дев'ятнадцяті Данилевські читання (м.Харків, 27-28 лютого 2020р.), Харків, 2020, с.120.

20. Молотягін Д.Г., Орел Н.Ю. Features of lipid exchange for coronary artery disease and comorbid type 2 diabetes mellitus patients. «Інновації в медицині та фармації»: матеріали 89-тої науково-практичної конференції студентів та молодих вчених з міжнародною участю (м.Івано-Франківськ, 26-28 березня 2020р.), Івано-Франківськ, 2020, с.82-83. (Здобувачем виконано клінічне обстеження пацієнтів, статистична обробка отриманих даних, оформлення тез до друку).

21. Molotiagin D., Orel N. Character of changes in pentraxin-3 levels in patients with coronary artery disease. *International Scientific Interdisciplinary Conference (ISIC) for medical students and young scientists*, abstract book (Kharkiv, 8-9 October 2020), Kharkiv, 2020. P.80-81. (Здобувач здійснив відбір тематичних хворих, провів клініко-інструментальні дослідження, підготовку тез до друку).

22. Молотягін Д.Г., Орел Н.Ю. Ефективність застосування різних схем лікування у хворих на ішемічну хворобу серця та артеріальну гіпертензію на тлі цукрового діабету 2 типу. 81st Lviv Young Scientists International Conference, abstract book (м.Львів, 21-23 жовтня 2020р.), Львів, 2020, с.77-78. (Здобувач провів оцінку схем лікування, статистичну обробку отриманих даних, оформлення тез до друку).

23. Molotiagin D., Krapivko S. Features of carbohydrate exchange in patients

with coronary artery disease in the presence of accompanying diabetes melitus type 2. «Неінфекційні захворювання: ключові чинники, що впливають на якість та тривалість життя»: матеріали наукового симпозіуму з міжнародною участю (м.Харків, 04 листопада 2020 р.), Харків, 2020, с. 191. *(Здобувачем сформовано групи, проведено клінічне обстеження пацієнтів, аналіз отриманих даних лабораторного дослідження, статистичну обробку даних, підготовлено тези до друку).*

24. Molotiagin D., Kadykova O. The nature of pentraxin-3 level changes in patients with coronary artery disease and diabetes melitus type 2. «Неінфекційні захворювання: ключові чинники, що впливають на якість та тривалість життя»: матеріали наукового симпозіуму з міжнародною участю (м.Харків, 04 листопада 2020 р.), Харків, 2020, с. 192. *(Здобувачем проведено клініко-інструментальне дослідження, статистична обробка даних, підготовка тез до друку).*

Додаткові матеріали, які відображають наукові результати дисертації:

25. Спосіб оцінки метаболічних порушень у хворих на ішемічну хворобу серця в поєднанні з цукровим діабетом 2 типу за рівнем пентраксину-3: пат. на корисну модель № 132550 Україна: МПК G01N 33/48 (2006.01). № u2018 11123; заяв. 12.11.2018; опубл. 25.02.2019, Бюл. № 4. 4 с. *(Здобувачем запропоновано ідею, проведено клініко-інструментальне обстеження пацієнтів, аналіз та узагальнення результатів, розроблено та оформлено заявку).*

26. Спосіб визначення варіантів клінічного перебігу ішемічної хвороби серця в поєднанні з цукровим діабетом 2 типу: пат. на корисну модель № 143491 Україна: МПК G01N 33/48 (2006.01). № u2020 01988; заяв. 23.03.2020; опубл. 27.07.2020, Бюл. № 14. 4 с. *(Здобувачем проведено обстеження хворих, аналіз даних, розробку формули корисної моделі, підготовка опису корисної моделі для експертизи).*

ЗМІСТ

АНОТАЦІЯ	2
SUMMARY	7
СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА	13
ЗМІСТ	19
ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ	21
ВСТУП	24
РОЗДІЛ 1. ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ	32
1.1. Ішемічна хвороба серця у поєднанні з цукровим діабетом 2 типу: медико-соціальні аспекти розвитку, особливості патогенезу та перебігу	32
1.2. Внесок медіаторів запалення в патогенез ішемічної хвороби серця, поєднаної з цукровим діабетом 2 типу. Роль новітніх маркерів запалення у патогенезі коморбідних станів	38
1.3. Сучасний погляд на основні терапевтичні підходи при лікуванні ішемічної хвороби серця та цукрового діабету 2 типу	52
РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ	59
2.1 Клінічна характеристика хворих	59
2.2 Методи дослідження	69
РОЗДІЛ 3. ДІАГНОСТИЧНЕ ЗНАЧЕННЯ ПЕНТРАКСИНУ-3 ТА ЗВ'ЯЗОК З КЛІНІЧНИМИ ВАРІАНТАМИ ІШЕМІЧНОЇ ХВОРОБИ СЕРЦЯ У ХВОРИХ З СУПУТНІМ ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ 2 ТИПУ	76
3.1 Діагностичне значення рівня пентраксину-3 у сироватці крові хворих на ішемічну хворобу серця залежно від наявності, давності та варіанту клінічного перебігу цукрового діабету 2 типу	76
3.2 Визначення рівня пентраксинемії у хворих з супутнім цукровим діабетом 2 типу залежно від клінічного варіанту ішемічної хвороби серця	81
РОЗДІЛ 4. АНАЛІЗ ПОРУШЕНЬ ВУГЛЕВОДНОГО ТА ЛІПІДНОГО ОБМІНІВ, КАРДІОГЕМОДИНАМІКИ, СТАНУ КОРОНАРНИХ АРТЕРІЙ СЕРЦЯ У ХВОРИХ НА ІШЕМІЧНУ ХВОРОБУ СЕРЦЯ ТА ЦУКРОВИЙ	

ДІАБЕТ 2 ТИПУ В ЗАЛЕЖНОСТІ ВІД РІВНЯ ПЕНТРАКСИНЕМІЇ ТА
СТУПЕНЯ ІНСУЛІНОРЕЗИСТЕНТНОСТІ _____ 85

4.1 Характер змін рівня пентраксина-3 у хворих на ішемічну хворобу серця
в залежності від наявності цукрового діабету 2 типу та характер взаємозв'язків
з метаболічними показниками _____ 85

4.2 Особливості кардіогемодинаміки залежно від активності пентраксину-3
у хворих на ішемічну хворобу серця з супутнім цукровим діабетом 2 типу__ 88

4.3 Ураження вінцевих артерій у хворих на ішемічну хворобу серця та
цукровий діабет 2 типу залежно від вмісту у сироватці крові пентраксину-3_90

РОЗДІЛ 5. ЕФЕКТИВНІСТЬ ЗАСТОСУВАННЯ РІЗНИХ СХЕМ ЛІКУВАННЯ
У ХВОРИХ НА ІШЕМІЧНУ ХВОРОБУ СЕРЦЯ ТА ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ 2
ТИПУ _____ 93

РОЗДІЛ 6. АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ
ДОСЛІДЖЕННЯ _____ 101

ВИСНОВКИ _____ 115

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ _____ 117

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ _____ 118

ДОДАТКИ _____ 147

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

- АГ – артеріальна гіпертензія
АКШ – аортокоронарне шунтування
АРА II – антагоністи рецепторів ангіотензину II
АТ – артеріальний тиск
ВЖК – вільні жирні кислоти
ВР – відносний ризик
ВШ – відносини шансів
ГКС – гострий коронарний синдром
ГП – група порівняння
ГХ – гіпертонічна хвороба
ДАТ – діастолічного артеріального тиску
ДГ – дослідна група
ДДЛШ – діастолічна функція лівого шлуночка
ЕКГ – електрокардіографія
Ехо-КГ – ехокардіографія
ЗХС – загальний холестерин
іАПФ – інгібітор ангіотензинперетворюючого ферменту
ІЛ-6 – інтерлейкін-6
ІМ – інфаркт міокарда
ІР – інсулінорезистентність
ІХС – ішемічна хвороба серця
КА – коронарна артерія
КДР – кінцевий діастолічний розмір
КДО – кінцевий діастолічний об'єм
КСР – кінцевий систолічний розмір
КСО – кінцевий систолічний об'єм
ЛП – ліве передсердя

ЛШ – лівий шлуночок
МАУ – мікроальбумінурія
МНО – міжнародне нормалізоване співвідношення
МС – метаболічний синдром
ОГК – органи грудної клітини
ПКС – постінфарктний кардіосклероз
РААС – ренін-ангіотензин-альдостеронова система
РКД – рандомізовані клінічні дослідження
ТЗСЛШ – товщина задньої стінки лівого шлуночка
ТМШП – товщина міжшлуночкової перетинки
САТ – систолічний артеріальний тиск
СН – серцева недостатність
СРБ – С-реактивний білок
ССЗ – серцево-судинні захворювання
ССУ – серцево-судинні ускладнення
ТГ – тригліцериди
ТЗСЛШ – товщина задньої стінки лівого шлуночка
ТМШП – товщина міжшлуночкової перетинки
ФВ ЛШ – фракція викиду лівого шлуночка
ФК – функціональний клас
ФНП- α – фактор некрозу пухлини- α
ФП – фібриляція передсердь
ХНН – хронічна ниркова недостатність
ХС – холестерин
ХС ЛПВЩ – холестерин ліпопротеїдів високої щільності
ХС ЛПДНЩ – холестерин ліпопротеїдів дуже низької щільності
ХС ЛПНЩ – холестерин ліпопротеїдів низької щільності
ХСН – хронічна серцева недостатність
ХХН – хронічна хвороба нирок
ЦД – цукровий діабет

ЧСС – частоту серцевих скорочень

ШКФ – швидкість клубочкової фільтрації

РТХ-3 – пентраксин-3

HbA_{1c} – глікозильований гемоглобін

НОМА – Homeostasis Model Assessment

ВСТУП

Актуальність теми. Ішемічна хвороба серця (ІХС) – одна з найбільш частих причин смертності населення [1–3], що обумовлює ту увагу, яку приділяють вивченню її патогенезу. ІХС займає перше місце у структурі смертності населення від хвороб системи кровообігу.

Вагомим фактором ризику при ІХС є цукровий діабет (ЦД), який став однією з провідних медико-соціальних проблем сучасного суспільства, що обумовлено високою захворюваністю і його поширеністю, частим виникненням хронічних мікро- і макросудинних ускладнень [4, 5].

ІХС у хворих на ЦД 2 типу зустрічається в 2-4 рази частіше, ніж серед людей того ж віку без діабету [6–8]. Основною причиною інвалідизації та смертності хворих на ЦД є серцево-судинні захворювання, у розвитку яких провідне значення має ІХС. Слід зауважити, що 3 з 4 хворих на ЦД помирають від причин, пов'язаних з атеросклерозом, і, в більшості випадків, від ІХС [9].

Останніми роками на базі визначення маркерів запалення (С-реактивного білка, прозапальних цитокінів – інтерлейкіну-1, інтерлейкіну-6, інтерлейкіну-12, фактора некрозу пухлини, сировоткового амілоїду А, гаптоглобіну, фібриногену) з'явилися клінічні й експериментальні дані, що підтверджують, що одним з патогенетичних механізмів атеросклерозу є генералізоване або хронічне запалення [10–14]. Перш за все, вивчається питання про вплив запального компонента на розвиток атеросклерозу у хворих ЦД 2 типу на ранніх стадіях його розвитку [15].

Одним з нових маркерів імунного запалення є пентраксин-3 (РТХ-3), який надмірно експресується в ендотеліальних і гладком'язових клітинах, моноцитах і макрофагах, які є компонентами судинної стінки й атеросклеротичної бляшки [16–20].

Його роль при атеросклерозі поки не з'ясована. Однак деякі наукові дослідження свідчать про підвищену секрецію РТХ-3 у хворих на ІХС. Проте,

досі не вивчена патогенетична роль РТХ-3 і у розвитку ІХС у хворих на ЦД 2 типу, що потребує проведення подальших досліджень у цьому напрямку з метою визначення його патогенетичної ролі та прогностичної цінності при ІХС та ЦД 2 типу.

Отже, вищенаведене обґрунтовує актуальність обраної теми, а вирішення питання щодо визначення діагностичної значимості пентраксина-3 як маркера імунного запалення у хворих на ІХС й ЦД 2 типу заслуговує на проведення подальших досліджень.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Був співвиконавцем НДР кафедри «Профібротичні імунозапальні фактори і анемічний синдром як маркери прогнозу у хворих на хронічну серцеву недостатність при ішемічній хворобі серця і цукровий діабет в 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.). Брав участь у виконанні науково-дослідної роботи кафедри за ініціативною тематикою: «Прогнозування перебігу, удосконалення діагностики та лікування ішемічної хвороби серця та артеріальної гіпертензії у хворих з метаболічними порушеннями» (№ держреєстрації 0120U102025; 2019-2021 рр.) та власне дослідження стало фрагментом даних науково-дослідних робіт. Здобувачем проведено аналітичний огляд літератури, здійснено патентний пошук. Здобувач брав участь у відборі хворих, вивченні їх клінічного стану, формуванні груп спостереження, створенні бази даних для статистичної обробки, проаналізовано отримані результати, сформульовано висновки та практичні рекомендації.

Мета дослідження - оптимізація діагностики та лікування ішемічної хвороби серця у хворих з супутнім цукровим діабетом 2 типу на підставі визначення патогенетичної ролі пентраксину-3 у формуванні метаболічних, кардіогемодинамічних і імунозапальних порушень.

Завдання дослідження:

1. Дослідити вміст пентраксину-3 у сироватці крові хворих на ішемічну хворобу серця у залежності від наявності діабету, оцінити його діагностичне значення та зв'язок з клінічним варіантом ішемічної хвороби серця та давністю діабету.

2. Виявити особливості порушень вуглеводного та ліпідного обмінів у хворих на ішемічну хворобу серця й цукровий діабет 2 типу в залежності від рівня пентраксинемії в обстежених хворих та встановити зв'язок з інсулінорезистентністю.

3. Проаналізувати показники кардіогемодинаміки у хворих на ішемічну хворобу серця з супутнім цукровим діабетом 2 типу залежно від активності імунного запалення і ступеня інсулінорезистентності, встановити взаємозв'язки зі ступенем стенозу коронарних артерій серця.

4. Визначити вплив пентраксину-3 на розвиток і прогресування метаболічних порушень і структурно-функціональний стан міокарда лівого шлуночка у хворих на ішемічну хворобу серця, що асоційована з цукровим діабетом 2 типу.

5. Оцінити вплив терапії валсартаном або телмісартаном на перебіг ішемічної хвороби серця, процеси кардіоваскулярного ремоделювання, імунне запалення та порушення вуглеводного та ліпідного обмінів у хворих на ішемічну хворобу серця та цукровий діабет 2 типу.

Об'єкт дослідження: ішемічна хвороба серця у поєднанні з цукровим діабетом 2 типу.

Предмет дослідження: показники вуглеводного, ліпідного обмінів, пентраксин-3, структурно-функціональний стан лівого шлуночка та діастолічна функція.

Методи дослідження: клінічні, біохімічні, імуноферментні, спектрофотометричні, інструментальні, статистичні.

Наукова новизна одержаних результатів. У роботі визначено патогенетичне значення маркеру системного запалення пентраксину-3 у

формуванні метаболічних та структурно-функціональних змін серця у хворих на ішемічну хворобу серця та цукровий діабет 2 типу та показано особливості клінічних проявів у разі коморбідності, що залежали від рівня пентраксину-3.

Уперше встановлено взаємозв'язок показника імунного запалення пентраксину-3 з порушеннями вуглеводного та ліпідного обміну у хворих з поєднаним перебігом ішемічної хвороби серця та цукрового діабету 2 типу.

Продемонстровано вплив підвищеної концентрації пентраксину-3 на розвиток структурно-функціональної перебудови міокарда лівого шлуночка.

Доведено що активність пентраксину-3 у хворих на ішемічну хворобу серця та цукровий діабет 2 типу взаємопов'язана з ураженням лівої головної вінцевої артерії.

Визначено ефективність застосування як валсартану, так і телмисартану у складі комбінованої терапії на підставі вивчення впливу на показники вуглеводного та ліпідного обмінів, асептичного запалення, кардіогемодинаміки, що додатково патогенетично обґрунтовує вибір схем лікування у хворих на ішемічну хворобу серця з супутнім цукровим діабетом 2 типу.

Наукова новизна підтверджена патентом на корисну модель № 132550 Україна: «Спосіб оцінки метаболічних порушень у хворих на ішемічну хворобу серця в поєднанні з цукровим діабетом 2 типу за рівнем пентраксину-3»: МПК G01N 33/48 (2006.01). № u2018 11123; заяв. 12.11.2018; опубл. 25.02.2019, Бюл. № 4. 4 с.; патентом на корисну модель № 143491 Україна: «Спосіб визначення варіантів клінічного перебігу ішемічної хвороби серця в поєднанні з цукровим діабетом 2 типу»: МПК G01N 33/48 (2006.01). № u2020 01988; заяв. 23.03.2020; опубл. 27.07.2020, Бюл. № 14. 4 с..

Практичне значення одержаних результатів. На підставі одержаних даних обґрунтовано доцільність визначення плазматичного рівня пентраксину-3 як маркера кардіометаболічних порушень у хворих на ішемічну хворобу серця та цукровий діабет 2 типу.

Розроблений та впроваджений в практику спосіб оцінки метаболічних порушень у хворих на ішемічну хворобу серця в поєднанні з цукровим діабетом 2 типу за рівнем пентраксину-3 сприятиме оптимізації діагностики.

Запропонований спосіб визначення варіантів клінічного перебігу ішемічної хвороби серця з супутнім цукровим діабетом 2 типу може використовуватися закладами практичної охорони здоров'я з метою удосконалення діагностики.

Обґрунтовано доцільність використання в закладах охорони здоров'я різних терапевтичних схем із включенням валсартану або телмісартану на підставі позитивного впливу на глюкометаболічні та кардіогемодинамічні показники з метою покращення лікування.

Із метою оптимізації оцінки порушень вуглеводного та ліпідного обмінів на підставі отриманих результатів розроблено та затверджено для практичної охорони здоров'я спосіб оцінки порушень обмінів вуглеводів і ліпідів у хворих з поєднаним перебігом ішемічної хвороби серця та цукрового діабету 2 типу. Інформаційний лист про нововведення в сфері охорони здоров'я «Спосіб оцінки порушень обмінів вуглеводів і ліпідів у хворих на ішемічну хворобу серця та цукровий діабет 2 типу за рівнем пентраксину-3» № 60/6-2019.

Результати досліджень впроваджені в роботу: ДУ «Інститут проблем ендокринної патології ім. В.Я. Данилевського НАМН України», КНП ЛОР «Львівська обласна клінічна лікарня», Комунальне підприємство «Полтавський обласний клінічний медичний кардіологічний центр Полтавської обласної ради», що підтверджено актами впровадження в кількості 17.

Результати дисертаційної роботи включено до навчальної програми підготовки студентів та лікарів-інтернів за спеціальністю «Внутрішні хвороби» на кафедрі внутрішньої медицини № 2 і клінічної імунології та алергології імені академіка Л.Т. Малої ХНМУ.

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 зробив статистичну обробку та провів науковий аналіз отриманих результатів дослідження. Автором роботи 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 представляв основні положення дисертації на наукових конференціях різних рівнів, забезпечив впровадження результатів роботи у практичну роботу закладів охорони здоров'я та навчальний процес.

Апробація результатів дисертації. Матеріали дисертації публікувалися, доповідалися та обговорювалися на таких заходах: науково-практична конференція присвячена пам'яті академіка Л.Т. Малої з нагоди 98-річниці з дня народження (м.Харків, 13 січня 2017р.); міжнародная научно-практическая конференция «Научные достижения и открытия современной молодёжи» (г.Пенза, 17 февраля 2017г.); 86-а науково-практична конференція студентів та молодих вчених із міжнародною участю «Інновації в медицині» (м. Івано-Франківськ, 23-24 березня 2017 р.); республиканская научно-практическая конференция «Метаболический синдром и другие категории дисметаболизма в различных областях медицины» (г. Ташкент, Узбекистан, 13 апреля 2017 г.); науково-практична конференція «Профілактична медицина сьогодні: внесок молодих спеціалістів» (м. Харків, 24 травня 2018 р.); міжнародный форум терапевтов «Инновационные методы диагностики и лечения в практике терапевта» (г. Ташкент, Узбекистан, 13–14 ноября 2018 г.); міжвузівська конференція молодих учених та студентів «Медицина третього тисячоліття» (м. Харків, 30 січня 2019 р.); науково-практична конференція з міжнародною участю «Досягнення та перспективи експериментальної і клінічної ендокринології» (Вісімнадцяті Данилевські читання) (м. Харків, 28 лютого 2019р. – 1 березня 2019 р.); XVI міжнародна наукова конференція студентів,

молодих вчених та спеціалістів «Актуальні питання сучасної медицини» (м. Харків, 28-29 березня 2019 р.); буковинський міжнародний медико-фармацевтичний конгрес студентів і молодих учених, ВІМСО 2019 (м. Чернівці, 2-5 квітня 2019 р.); науково-практична конференція з міжнародною участю: «Ювілейні терапевтичні читання. Клінічна та профілактична медицина: досвід та нові напрямки розвитку», присвячена 100-річчю від дня народження академіка Л.Т. Малої (м. Харків, 11-12 квітня 2019 р.); III науково-практична кардіоревматологічна конференція «Актуальні питання внутрішньої медицини» (м. Одеса, 7-8 травня 2019 р.); I международная дистанционная научно-практическая конференция студентов и молодых учёных «Future Perspectives of Science and Education», посвящённая Году молодёжи республики Казахстан (г. Актобе, Казахстан, 16-17 мая 2019 г.); міжвузівська конференція молодих вчених та студентів «Медицина третього тисячоліття» (м. Харків, 20-22 січня 2020 р.); щорічна науково-практична конференція з міжнародною участю «Досягнення та перспективи експериментальної і клінічної ендокринології» (Дев'ятнадцяті Данилевські читання) (м. Харків, 27-28 лютого 2020 р.); 89-та науково-практична конференція студентів та молодих вчених з міжнародною участю «Інновації в медицині та фармації» (м. Івано-Франківськ, 26-28 березня 2020 р.); International scientific interdisciplinary conference-2020 (ISIC-2020) (м. Харків, 8-9 жовтня 2020 р.); 81st Lviv Young Scientists International Conference – 81st LYSICon (м. Львів, 21-23 жовтня 2020 р.); науковий симпозиум з міжнародною участю «Неінфекційні захворювання: ключові чинники, що впливають на якість та тривалість життя» (м. Харків, 04 листопада 2020 р.).

Публікації. За матеріалами дисертації опубліковано 27 наукових робіт, серед яких 4 статті у наукових виданнях, рекомендованих МОН України (1 - у моноавторстві), серед яких 1 стаття в іноземному журналі, що увійшов до міжнародної наукометричної бази Scopus, 2 патента України на корисну модель, 1 інформаційний лист про нововведення в сфері охорони здоров'я, 20 тез – у матеріалах конгресів, з'їздів і конференцій.

Структура та обсяг дисертації. Дисертаційна робота викладена українською мовою на 155 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 6 рисунками та 20 таблицями. Перелік використаної літератури викладений на 29 сторінках, містить 221 джерело, із яких 168 – латиницею та 53 – кирилицею.

РОЗДІЛ 1

ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

1.1. Ішемічна хвороба серця у поєднанні з цукровим діабетом 2 типу: медико-соціальні аспекти розвитку, особливості патогенезу та перебігу.

Серцево-судинні захворювання (ССЗ) є провідною причиною смерті населення економічно розвинених країн світу, у більшості з них протягом останніх десятиліть реєструється стійка позитивна динаміка показників здоров'я, пов'язаних з цією патологією. Водночас в Україні спостерігається прямо протилежна тенденція: за останні 30 років поширеність серцево-судинних захворювань серед населення зросла в 3,5 рази, а рівень смертності від них – на 46% [21].

ІХС – одна з найбільш частих причин смертності населення, що обумовлює ту увагу, яку приділяють вивченню її патогенезу. ІХС займає перше місце у структурі смертності населення від хвороб системи кровообігу. За статистичними даними різних країн, її клінічні форми реєструються у 15-20% дорослого населення. В Україні поширеність та захворюваність на ІХС щорічно зростає та на 66,8% (у містах – на 63,9%, в селах – на 71,1%) визначає рівень смертності від хвороб системи кровообігу усього населення і на 53,8% – його працездатної частини [22]. Смертність від ІХС складає близько 650 на 100 тис. населення [23].

Аналіз частоти ІХС залежно від статі обстежених дає суперечливі дані. Відомо, що перебіг ІХС має певні гендерні відмінності, зокрема результати когортних досліджень демонструють тяжче обструктивне ураження коронарних артерій в чоловіків, ніж у жінок, що підтверджено ангіографічно та, ймовірно, пов'язано із впливом тютюнокуріння та гіперхолестеринемії у чоловіків [24]. Одні дослідники зазначають, що ІХС більше поширена серед жінок, інші стверджують, що серед чоловіків. Дослідниками визначається істотна різниця в

структурі ІХС: якщо чоловіки характеризуються значно більшою частотою інфаркту міокарда, то жінкам притаманна більша поширеність стенокардії напруги та безболівової форми ІХС [22].

Вагомим фактором ризику при ІХС є ЦД, який став однією з провідних медико-соціальних проблем сучасного суспільства, що обумовлено високою захворюваністю і його поширеністю, частим виникненням хронічних мікро- і макросудинних ускладнень [25], що доведено результатами великих досліджень (Framingham, Whitehall Study, MRFIT).

Фремінгемське дослідження показало, що навіть після коригування даних за віком, палінням, рівнями артеріального тиску (АТ) і змісту загального холестерину (ЗХС) в крові, наявність ЦД підвищувало ризик розвитку ІХС у чоловіків на 66% і у жінок на 203% [26]. У Whitehall Study відмічено зростання ризику не тільки при діагностованому діабеті, але і при субклінічних формах порушення толерантності до глюкози [27]. У дослідженні MRFIT (Multiple Risk Factor Intervention Trial) виявлено, що ЦД є фактором ризику, незалежним від змісту ЗХС, паління й АТ ($p < 0,0001$). Відзначено, що у чоловіків, хворих на діабет, наявність інших факторів ризику значно підвищує 12-річну серцево-судинну смертність [28].

ІХС у хворих на ЦД 2 типу зустрічається в 2-4 рази частіше, ніж серед людей того ж віку без діабету [29]. Основною причиною інвалідизації та смертності хворих на ЦД є серцево-судинні захворювання, у розвитку яких провідне значення має ІХС [30]. Слід зауважити, що 3 з 4 хворих на ЦД помирають від причин, пов'язаних з атеросклерозом, і в більшості випадків (75%), від ІХС. У таких хворих атеросклеротичні бляшки частіше знаходяться у стадії запалення і некрозу, що призводить до їх розриву і розвитку гострих коронарних і мозкових катастроф.

На жаль, істотно знизити рівень смертності від ІХС у хворих ЦД поки не вдається в жодній країні світу. Раптова смерть від серцево-судинних причин при ЦД розвивається у чоловіків на 50%, а у жінок на 300% частіше, ніж у осіб відповідної статі і віку без діабету [31].

У дослідженні DIGAMI (Diabetes Mellitus Insulin Glucose Infusion in Acute Myocardial Infarction) у хворих з гострим інфарктом міокарда (ІМ) і ЦД 2 типу серцева недостатність була найбільш частою причиною смерті і становила 66% від загальної смертності в період першого року спостереження [32]. У хворих на ЦД 2 типу перебіг ІМ ускладнюється розвитком гострої лівошлуночкової недостатності в 3 рази частіше у порівнянні з пацієнтами без порушень вуглеводного обміну [33].

ЦД незалежно від ІХС та артеріальної гіпертензії (АГ) є причиною безпосереднього ураження міокарда – діабетичної кардіоміопатії, що приводить до порушення функції лівого шлуночка і розвитку серцевої недостатності. Відомо, що ураження міокарда при ЦД 2 типу визначається не тільки атеросклеротичним ураженням коронарних артерій, але і наявністю специфічних змін, що властиві пізнім ускладненням діабету (мікроангіопатія, нейропатія). Наявність діабетичної кардіоміопатії відзначається у хворих з тривалим перебігом ЦД 2 типу, що погіршує якість життя пацієнтів і супроводжується високою летальністю, часто не має специфічних ознак і має перебіг без суб'єктивної симптоматики ураження серця. Проте, її наявність значно впливає на процеси ремоделювання міокарда та прогресування діастолічної дисфункції лівого шлуночка (ЛШ) [34].

У хворих на ЦД з хронічною серцевою недостатністю (ХСН) ризик розвитку ІМ вище при наявності діабетичної кардіоміопатії. Метааналіз 15 досліджень, які включали 2900 пацієнтів, що спостерігалися протягом 1-16 років, показав, що наявність діабетичної кардіоміопатії обумовлює більш високий ризик смертності [35].

Поширеність ЦД в Україні складає 3041,6 на 100 тис. населення, а первинна захворюваність – 272,0 на 100 тис. населення [36]. І це є медико-соціальною проблемою в плані серцево-судинної захворюваності, що потребує вдосконалення діагностичних підходів та обумовлює актуальність дослідження.

Токсична роль хронічної гіперглікемії у формуванні атеросклеротичного процесу в судинній стінці частково реалізується за допомогою розвитку

генералізованої дисфункції ендотелію судин, посилення окисного стресу і діабетичних ліпідних порушень, а також в результаті прямого впливу на кардіоміоцити, серцеву провідність і зміни в дрібних судинах серця. Гіперглікемія провокує виникнення первинних осередків атероматозного ураження судинної стінки і створює умови для формування специфічного клітинного компонента атером. В результаті гіперглікемія призводить до формування таких атеросклеротичних бляшок, клітинна і інтерстиціальна структура яких сприяє появі розривів їх фіброзної капсули. Це, в свою чергу, веде до розвитку ранніх і важких ускладнень ІХС при відсутності виражених облітеруючих уражень коронарних судин вже на ранніх етапах росту атеросклеротичної бляшки. Саме розрив і крововилив в бляшку з утворенням внутрішньокоронарного тромбозу провокує раптову серцево-судинну смерть або формування клінічної картини гострого коронарного синдрому (ГКС). Асимптоматичний розрив бляшок призводить до швидкого розвитку недостатності кровообігу через обтурацію мікроциркуляторного судинного русла, що виникає нижче місця розриву. Подібні розриви у хворих на ЦД 2 зустрічаються майже в 3 рази частіше, ніж у осіб без нього [37].

Вплив підвищених рівнів глюкози крові на ризик розвитку ІХС виявлено в багатьох дослідженнях. Встановлено, що серед людей з високим рівнем глюкози в крові натще і після навантаження достовірно більш висока смертність від ССЗ. Безсимптомна гіперглікемія, особливо у жінок, є істотним фактором ризику розвитку ІХС. При збільшенні рівня глікозильованого гемоглобіну (HbA_{1c}) на 1% ризик розвитку ССЗ зростає на 10%. За даними дослідження UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study) [38] при ЦД 2 типу ретельний контроль за рівнем глюкози в крові статистично значимо знижує частоту розвитку мікросудинних ускладнень. Ризик смерті в залежності від рівня глікемії натщесерце і через 2 години після пероральної навантаження глюкозою оцінювали в дослідженні DECODE (The Diabetes Epidemiology: Collaborative Analysis of Diagnostic Criteria in Europe) [39] більш ніж у 25 тисяч пацієнтів. Було встановлено, що постпрандіальна гіперглікемія

супроводжується достовірним збільшенням ризику смерті від будь-якої причини, в тому числі і від серцево-судинних ускладнень. При цьому гіперглікемія натще мала менше прогностичне значення. Незалежно від рівня глікемії натщесерце при високій постпрандіальній гіперглікемії ризик смертності був в 1,7-2,25 рази вище. Ці дані свідчать про те, що при оцінці ризику серцево-судинних ускладнень при ЦД 2 типу необхідно враховувати не тільки рівні глікемії натщесерце і HbA_{1c} , але і значення постпрандіальної гіперглікемії [40].

Як відомо, наявність ЦД сприяє виникненню несприятливих серцево-судинних подій і розвитку ІХС, а патогенез атеросклерозу носить багатофакторний і поліетіологічний характер. Класичні генетичні та набуті фактори ризику діабету, такі як інсулінорезистентність (ІР), гіперінсулінемія, ожиріння, стимулюють розвиток серцево-судинної патології – зокрема, ІХС, коронарний атеросклероз, АГ, ХСН.

Під терміном «тканинна ІР» прийнято розуміти зниження реакції інсулінчутливих рецепторів клітин на інсулін при його достатній концентрації в крові, що приводить до хронічної компенсаторної гіперінсулінемії. Інсулін знижує рівень глікемії, перш за все, за рахунок посилення метаболізму глюкози в інсулінчутливих тканинах (скелетних м'язах, жировій тканині і печінці), а також за рахунок пригнічення продукції глюкози в печінці. При ІР перераховані вище органи і тканини не реагують на інсулін в його нормальній концентрації, що призводить до збільшення рівня глікемії і у відповідь компенсаторне збільшення вироблення інсуліну [41].

Толерантність до глюкози залишається в межах норми до тих пір, поки β -клітини підшлункової залози здатні нарощувати секрецію інсуліну. Однак поступово поряд з прогресуючою ІР секреторні здатності β -клітин підшлункової залози виснажуються, в результаті порушується регуляція рівня глікемії і розвивається ЦД 2 типу.

Найбільше клінічне значення при ІР має втрата чутливості до інсуліну м'язової, жирової та печінкової тканини. Припускають, що однією з головних

причин прискореного атерогенезу і високої летальності від ІХС та мозкових інсультів у хворих на ЦД 2 типу є ІР і супутня їй гіперінсулінемія. Компенсаторна гіперінсулінемія, що розвивається при ІР, з одного боку, дозволяє спочатку підтримувати вуглеводний обмін в нормі, з іншого боку, сприяє розвитку метаболічних, гемодинамічних, протромботичних і органних порушень, що призводять до ССЗ і ЦД 2 типу.

ІР м'язової тканини проявляється зниженням надходження глюкози з крові в міоцити і порушенням її утилізації в м'язових тканинах. ІР жирової тканини проявляється в резистентності до антиліполітичної дії інсуліну, що призводить до накопичення вільних жирних кислот (ВЖК) і гліцерину. ВЖК надходять до печінки, де стають основним джерелом для формування атерогенних ліпопротеїнів дуже низької щільності (ЛПДНЩ).

Відповідно до сучасних уявлень ІР – це еволюційно закріплений механізм виживання організму людини в несприятливих умовах, коли періоди достатку їжі чергувалися з періодами голоду. Наявність ІР забезпечує накопичення енергії у вигляді відкладень жиру, запасів якого вистачало на те, щоб пережити голод. В сучасних умовах країни з високим економічним розвитком забезпечили достаток продуктів харчування, а населення в них схильне до малорухливого способу життя. Однак збережені в генетичній пам'яті механізми ІР продовжують працювати на накопичення енергії, що сприяє розвитку абдомінального ожиріння, атерогенної дисліпідемії, раннього атеросклерозу, прогресуючого атеротромбозу, АГ і ЦД 2 типу [42].

Доведено, що ІР і супутня їй гіперінсулінемія є найважливішими факторами ризику прискореного атерогенезу і високої летальності від ІХС. Отримано також досить переконливі клінічні докази, що гіперінсулінемія є незалежним фактором ризику розвитку ІХС у осіб з метаболічним синдромом, але без ЦД 2 типу [43]. Ці дані експериментально підтверджені в роботі R. Stout [44], що свідчить про те, що інсулін здатний чинити пряму атерогенну дію на стінку судин, викликаючи проліферацію і міграцію гладком'язових клітин, стимулюючи синтез атерогенних ліпідів і проліферацію фібробластів з

утворенням пінистих клітин і атером. Таким чином, ІР і гіперінсулінемія грають вагомую роль в прогресуванні атеросклерозу як у осіб без діабету, так і у хворих на ЦД 2 типу.

Вищенаведене обґрунтовує актуальність проведення подальших досліджень з метою поглибленого вивчення патогенетичних основ та особливостей поєданого перебігу ІХС та ЦД 2 типу.

1.2. Внесок медіаторів запалення в патогенез ішемічної хвороби серця, поєднаної з цукровим діабетом 2 типу. Роль новітніх маркерів запалення у патогенезі коморбідних станів.

Одним з патогенетичних механізмів атеросклерозу є генералізоване або хронічне запалення. Це підтверджують клінічні та експериментальні дані, які з'явилися в останні роки на базі визначення маркерів запалення (С-реактивного білка (СРБ), прозапальних цитокінів – інтерлейкін-1 (ІЛ-1), інтерлейкін-6 (ІЛ-6), інтерлейкін-12, фактора некрозу пухлини- α (ФНП- α), сироваткового амілоїду А, гаптоглобіна, фібриногену) [45–51]. Перш за все, вивчається питання щодо ролі запального компонента у розвитку атеросклерозу у хворих на ЦД 2 типу.

Роль імунного запалення та дисфункції ендотелію в атерогенезі, а також в патогенезі ЦД відзначена багатьма авторами [52]. Однак пошук маркерів запалення, найбільш значущих для оцінки ризику розвитку несприятливого прогнозу у хворих на ІХС, ІМ, ЦД, АГ, ХСН, активно триває.

Сучасні дослідники велике значення надають біохімічним маркерами. До біохімічних маркерів – кандидатам прогностичної значущості факторів ризику ССУ – відносять різні показники: ліпопротеїнового і ліпідного метаболізму (підфракції холестерину ліпопротеїнів високої щільності (ХС ЛПВЩ) 2 і 3, розмір часток ліпопротеїнів низької щільності (ЛПНЩ), ліпопротеїну (а) (Lp(a)), рівні аполіпопротеїну А1 (апо-А1), аполіпопротеїну В-100 (апо-В) в плазмі, відношення апо-В-100/апо-А1, жирні кислоти та ін.); ендотеліальної

дисфункції (ендотелін, Р- та Е- селектин, тромбомодулін); фібринолізу і коагуляції; інфекції (інфекційні агенти і віруси); метаболіти фолатів – гомоцистеїн; оксидативний стрес, ліпопротеїн-асоційовану фосфоліпазу А2 (ЛП-ФЛА2), тіобарбітурову кислоту, адипонектин та ін. [53].

Інсулінорезистентність, на думку більшості дослідників, є ключовою ланкою патогенезу МС, а порушення толерантності до глюкози і базальна гіперглікемія є найважливішими складовими його компонентів. Для ЦД 2 типу як для кінцевої точки цих станів характерне ураження судин, яке останнім часом розглядають не як ускладнення, а як одне з проявів основного захворювання, оскільки зміни в судинах виявлені і при явному ЦД, і при метаболічному синдромі лише з порушеною толерантністю до глюкози. Дослідження останніх років свідчать про важливу роль прозапальних реакцій і активації імунної системи в розвитку ЦД 2 типу, а також асоційованих з ним станів. У пацієнтів з ЦД були виявлені підвищені рівні СРБ, фібриногену, сироваткового амілоїду, сіалової кислоти і орозомукоїдів, причому СРБ, фібриноген, амілоїд і інгібітор активатора плазміногену були віднесені до предикторів ЦД. Передбачалося, що ініціація і розвиток ЦД 2 типу є результатом гострофазових запальних реакцій, під час яких відбувається вивільнення прозапальних цитокінів, що підтримують прогресивний розвиток імунного запалення в організмі хворого на ЦД. Встановлено, що цитокіни можуть також призводити до порушення функції і індукції апоптозу β -клітин підшлункової залози. Апоптотичні клітини активують імунну систему, а гіперглікемія індукує експресію прозапальних молекул β -клітинами. Серед описаних в останні роки адіпокінів особливий інтерес викликають маркери запалення, найбільш вивченими з яких є ФНП і ІЛ-6.

Одним з нових маркерів імунного запалення є пентраксин-3, який надмірно експресується в ендотеліальних і гладком'язових клітинах, моноцитах і макрофагах, які є компонентами судинної стінки і атеросклеротичної бляшки [51, 54–56].

Пентраксин-3, відомий також як фактором некрозу пухлини індукований ген 14, що відноситься до суперсімейства пентраксинів, до якого входять класичні короткі пентраксини СРБ і сироватковий Р-компонент амілоїду, довгий пентраксин РТХ-4 і група нейрональних пентраксинів.

Пентраксини представляють собою велике сімейство білків, які характеризуються С-кінцевим доменом пентраксина з п'ятьма субодинацями. Всі ці білки є реагентами гострої фази, що секретуються у відповідь на активацію Toll-подібного рецептора (TLR) або прозапальними цитокінами.

Пентраксин-3 секретується в багатьох тканинах, особливо макрофагами і дендритними клітинами.

Він може зв'язуватися з Р-селектином ендотеліальної поверхні в місці запалення. Нещодавно було продемонстровано, що пентраксин-3 відіграє плейотропну активність при ССЗ.

ФНП та ІЛ підсилюють транскрипцію пентраксина-3 в клітинах різних типів (тобто ендотеліальних клітинах, фагоцитах, клітинах гладких м'язів, фібробластах і гліальних клітинах), що беруть участь в атерогенезі. Взаємодіючи з численними лігандами, пентраксин-3 діє як модулююча молекула системи комплементу, запальної відповіді, ангіогенезу і ремоделювання судин і тканин.

Експериментальні дані вказують на корисну роль пентраксина-3 у формуванні атеросклеротичної бляшки. Дослідження на тваринах показали захисну роль передачі сигналів РТХ-3 при ішемічному/реперфузійному пошкодженні і серцевій недостатності. Таким чином, дані досліджень свідчать про подвійну роль РТХ-3.

Розглянемо біологічні властивості пентраксина-3 при ССЗ і можливості пентраксина-3 діяти як про- так і протизапальними шляхами.

У даний час запалення вважається критичною детермінантою ССЗ і факторів ризику, що включають ЦД, АГ та дисліпідемію [57].

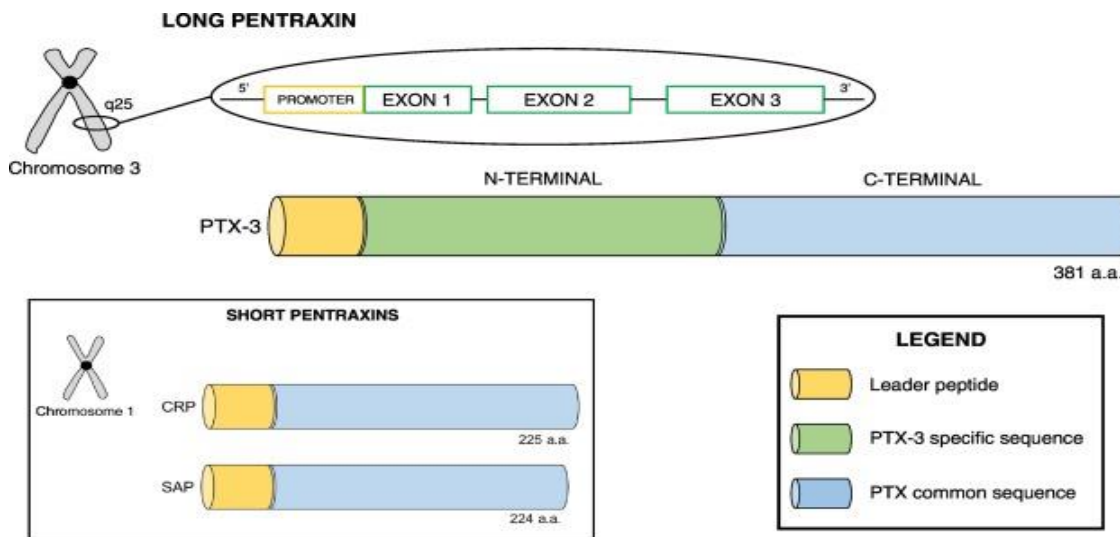
Серед різних запальних маркерів СРБ в даний час найбільш широко використовується в якості клінічного гострофазного біомаркера [58, 59]. СРБ

являє собою протеїн, що належить до пентраксинів, філогенічно це консервативне суперсімейство мультимірних білків. СРБ є єдиний відтворений запальний біомаркерів, для якого був розроблений стандартизований і недорогий аналіз, і було встановлено, що його прогностична цінність порівнянна з ХС ЛПВЩ [60]. Проте, СРБ не зміг поліпшити прогнозуючу здатність стандартної моделі Фрамінгемського ризику, й істинне значення як специфічного біомаркера ризику ССЗ до цих пір залишається спірним.

Як білки гострої фази, всі пентраксини є медіаторами вродженої імунної відповіді, але вони також беруть участь у багатьох біологічних реакціях, включаючи запалення, ангіогенез, злаякісні новоутворення і клітинну адгезію. Серед них пентраксин-3 показав плейотропні властивості в сфері ССЗ [61, 62].

Пентраксини представляють собою групу висококонсервативних білків, що характеризуються довжиною ≈ 200 амінокислот в їх С-кінцевій області. Пентраксин складається з гістидин-х-цистеїн-х-серин/треонін-триптофан-х-серин, де х – будь-яка амінокислота. Крім того, в залежності від довжини N-кінцевої області, пентраксини класифікуються за довгим або коротким підсімейством. СРБ і сироватковий амілоїдний компонент Р (SAP) є першими виявленими пентраксинами і відносяться до короткого підсімейства. Згідно з їх назвою, вони характеризуються п'ятикутною структурою. СРБ складається з п'яти субодиниць, утримуваних нековалентними зв'язками, кожна з яких характеризується 206 амінокислотами і молекулярною масою 23 кДа. З іншого боку, висококонсервативна омомультимерна структура з мономерами 45 кДа характеризує РТХ-3, прототип довгого пентраксина. Чотири α -спіральні структури, з'єднані короткими петлями, утворюють вторинну структуру N-кінцевій частині, таким чином визначаючи конформацію спіральної котушки. У цій частині дисульфідні зв'язки між залишками цистеїну додатково підвищують стабільність білка. Що стосується С-кінцевих доменів, гідрофобне ядро складається з двох антипаралельних. Нарешті, дисульфідні зв'язки між двома цистеїнами в положенні 179 і 357 зв'язують N-кінцевий хвіст з С-кінцевим доменом, тоді як аспарагін в положенні 220 є єдиною ділянкою N-

глікозилювання білка. Описана структура утворює єдиний мономер. Вісім з них, що утримані дисульфідними зв'язками, утворюють РТХ-3, що характеризується молекулярною масою близько 440 кДа [63].



Примітки: CRP – С-реактивний білок; SAP – сироватковий амілоїдний компонент Р; РТХ – пентраксин.

Рис. 1.1. Пентраксин-3 і вроджений імунітет

Ген пентраксина-3 людини локалізований на полосі хромосоми 3q 25 і характеризується трьома екзонами, розділеними двома інтронами. Екзони кодують, відповідно, провідний пептидний, N-кінцевий і C-кінцевий домени. Всередині ядра промотори, такі як ядерний фактор каппа В (NF-κB), селективний фактор промотора 1 і білок-активатор 1 (AP-1), беруть участь в транскрипції гена пентраксина-3. Зокрема, NF-κB підсилює транскрипцію пентраксина-3 у відповідь на ФНП-α і ІЛ-1β, тоді як AP-1 сприяє базальній транскрипції. У той час, як СРБ і SAP переважно синтезуються гепатоцитами при стимуляції ІЛ-1 і ІЛ-6, транскрипція пентраксина-3 може підвищуватися в клітинах різних типів у відповідь на широкий спектр стимулів. Основними клітинними джерелами пентраксина-3 є ендотеліальні клітини, мононуклеарні фагоцити, фібробласти, клітини гладкої мускулатури, мезангіальні клітини,

синовіальні клітини, хондроцити, адипоцити, альвеолярні епітеліальні клітини, гліальні клітини і клітини гранульози. Різні запальні сигнали, включаючи ІЛ-1 β , ФНП- α , ліганди TLR і мікробні компоненти підсилюють вироблення і вивільнення пентраксина-3 в цих клітинах. Гепатоцити не здатні синтезувати пентраксин-3.

Після вивільнення пентраксин-3 організовує гуморальну фазу вродженого імунітету, і його активність пов'язана з розпізнаванням різних лігандів [64–69]. Активація класичного шляху комплементу може бути викликана пентраксином-3 через зв'язування з глобулярною головкою іммобілізованого C1q (тобто коли C1q зв'язується з мікробної поверхнею) або лектинзалежним шляхом. І навпаки, коли C1q знаходиться в рідкій фазі, зв'язок з пентраксином-3 пригнічує активацію комплементу. Пентраксин-3 також запобігає активації комплементу за допомогою взаємодій з фактором H (модулятор альтернативного шляху комплементу) і C4b (регулятор лектина і класичного шляху комплементу) [64]. Крім того, пентраксин-3 розпізнає пов'язані з патогеном молекулярні структури з декількох класів грампозитивних і негативних бактерій, грибів (включаючи *A.fumigatus*, *P.brasiliensis*) і віруси (цитомегаловірус і вірус грипу типу А). Пентраксин-3 також є сильним активатором макрофагів. Зв'язування між Fc γ R і пентраксином-3 посилює фагоцитоз, секрецію цитокінів та кліренс пошкоджених/апоптотичних клітин. За винятком мононуклеарних клітин, ніякі інші імунні клітини не можуть синтезувати пентраксин-3. Проте, пентраксин-3 присутній в специфічних нейтрофільних гранулоцитах (лактоферрин +), що зберігаються у вигляді глікозилізованої мономерної форми. Через високий вміст нейтрофілів в крові та в місцях запалення ці клітини є основним джерелом пентраксина-3 в гострих фазах стерильного запалення [70]. Після вивільнення пентраксин-3 збирається в мультимери з п'яти субодиниць, що характеризуються змінним числом сіалірованих структур, в залежності від запальних станів, при яких вивільняється пентраксин-3 [71]. Раннє вивільнення пентраксина-3 також збільшує тривалість життя нейтрофілів і сприяє підтримці

прозапального мікросередовища через взаємодії з позаклітинними пастками нейтрофілів. З іншого боку, отриманий з нейтрофілів пентраксин-3 може також діяти як механізм інгібуючого зворотного зв'язку, захищаючи господаря від NET-опосередкованих шкідливих ефектів, які виникають при сепсисі. Позаклітинні гістони вважаються провідним фактором, що визначає тяжкість перебігу сепсису через їх цитотоксичність і активність в якості пов'язаної з пошкодженням молекулярної структури [72]. Утворення комплексу між пентраксином-3 і позаклітинними гістонами було ідентифіковано протеомним аналізом у пацієнтів з сепсисом [73], і це може пояснити, чому пентраксин-3-трансгенні миші не гинуть від сепсису. В якості додаткового механізму надлишкова міграція нейтрофілів в запалену тканину може бути ослаблена взаємодією пентраксина-3 з Р-селектином [74]. У цілому, пентраксин-3 критично залучений до опсонізації, активації комплементу і промотора вродженого імунітету, таким чином, виступаючи в якості предка антитіл. Проте, пентраксин-3 може також діяти як негативний модулятор запальної відповіді, демонструючи тим самим складний і, в значній мірі, невідомий механізм дії [72, 74, 75].

З огляду на гомологію з СРБ, пентраксин-3 був запропонований в якості додаткового біомаркера ризику ССЗ. Наявні дані не змогли визначити, чи активно пентраксин-3 підтримує запальну відповідь або діє як «свідок», або навіть відображає захисну фізіологічну відповідь, що корелює зі ступенем і тяжкістю захворювання. Представляють інтерес сучасні експериментальні та клінічні дані, що зв'язують пентраксин-3 і ССЗ.

Дослідження на мишах з пентраксином-3 (РТХ-3 -/-) підкреслюють складну роль пентраксина-3 в серцево-судинній патофізіології. Видалення пентраксина-3 асоційоване із запаленням судинної стінки і прогресуванням атеросклерозу. При ішемічному реперфузійному пошкодженні відсутність пентраксина-3 визначає збільшення зони пошкодження міокарда (рис. 1.2).

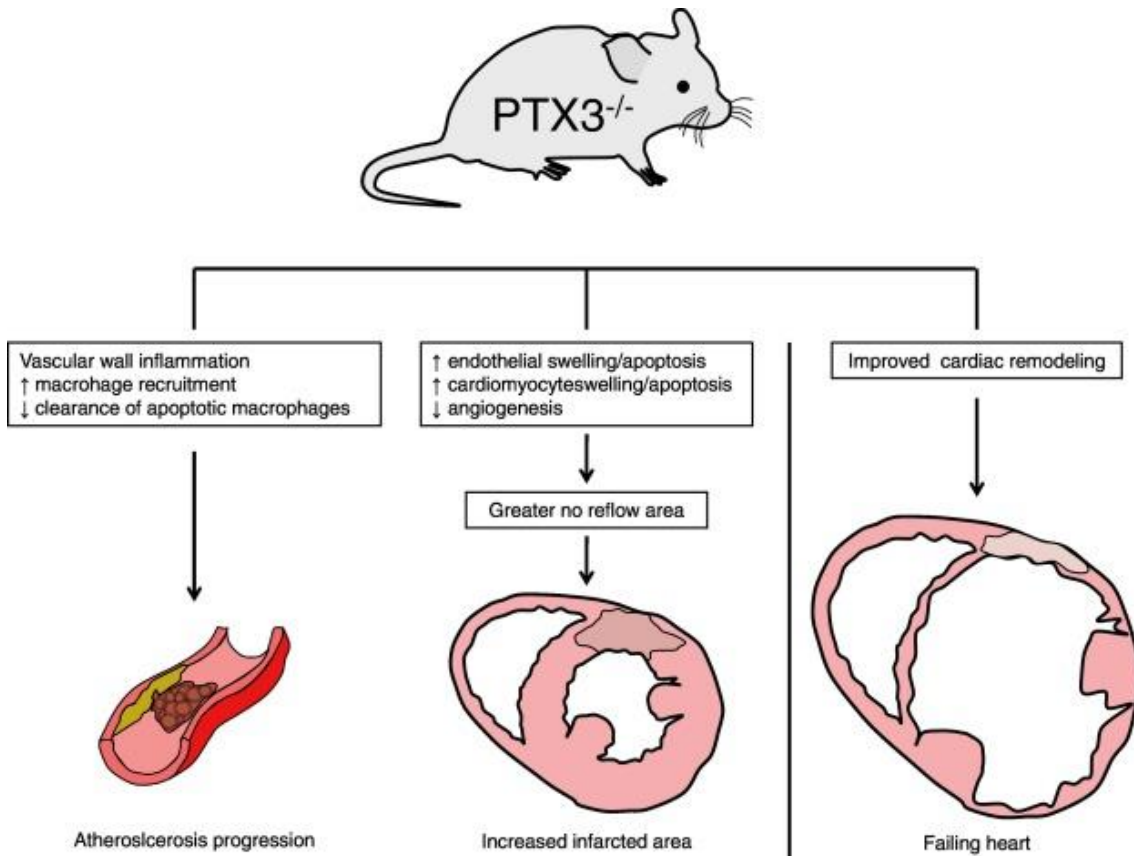


Рис. 1.2. Вплив пентраксина-3 на серцево-судинну патофізіологію

Було показано, що циркулюючі запальні молекули впливають на ендотеліальну функцію, особливо у пацієнтів з ожирінням [76]. Також пентраксин-3 був досліджений як модулюючий фактор вазореактивності. Дані досліджень *in vitro* показали, що ендотеліальні клітини здатні вивільняти пентраксин-3 у відповідь на запальні стимули, такі як ІЛ-1 β , ліпополісахарид і ФНП- α . Зовсім недавно пентраксин-3 був визнаний критичним фактором, що визначає дисфункцію ендотелію. Надекспресія пентраксина-3 пригнічує вироблення оксиду азоту за допомогою регуляції матричної металопротеїнази-1 і Р-селектину [77, 78]. Крім того, пентраксин-3 має аутокринний антиангіогенний ефект завдяки зв'язуванню і нейтралізації фактора росту фібробластів 2 (FGF2) [79, 80]. Пентраксин-3-FGF2 взаємодії також пригнічують субендотеліальну активацію клітин гладкої мускулатури, але роль пентраксина-3 в потовщенні інтими після ушкодження залишаються

суперечливими [81]. І навпаки, пригнічення пентраксина-3 покращує ендотеліальну функцію, що спостерігається після селективного інгібування шляху ІκВ кінази (ІКК)/ІκВ/NF-κB або лікування статинами [77, 82, 83]. Виходячи з цього, пентраксин-3 був досліджений в якості потенційного біомаркера ранньої ендотеліальної дисфункції (таблиця 1.1) [84–91].

Таблиця 1. 1

Дослідження, що вивчають пентраксин-3 і ендотеліальну дисфункцію.

Вивчення	Дизайн дослідження	Результат	Результати
Yilmaz et al. [84]	Контроль випадку (49 пацієнтів з ХХН 1 стадії і 32 контролю. 12-тижневе лікування раміприлом)	FMD	РТХ-3 знижується після лікування в порівнянні з вихідним рівнем.
Yilmaz et al. [85]	Контрольний випадок (108 пацієнтів з ХХН 1 стадії і 35 контрольних. 12-тижневе втручання з амлодипіном, валсартаном або обома)	FMD	РТХ-3 знижується після лікування в порівнянні з вихідним рівнем.
Yilmaz et al. [86]	Поперечний перетин (257 пацієнтів з ХХН без HD; стадії від 1 до 5)	FMD	РТХ-3 збільшений через стадію ХХН.
Witasz et al. [87]	Поперечний перетин (56 пацієнтів з ХХН 5 стадії і 40 контролю)	аргінін / ADMA	РТХ-3 підвищений у пацієнтів з ХХН. РТХ-3 зворотно корелює з сурогатними біомаркерами ендотеліальної функції (аргінін / ADMA).
I. Kocyigit et al. [88]	Контрольний випадок (235 пацієнтів з ADPKD без АГ і 25 пацієнтів контролю)	FMD	Рівні РТХ-3 підвищені у пацієнтів з ADPKD порівняно з контролем.

Вивчення	Дизайн дослідження	Результат	Результати
T. Yasunaga et al. [89]	Ретроспективне спостереження (36 пацієнтів з ІХС)	FMD	PTX-3 передбачує ендотеліальну дисфункцію більше, ніж hs-CRP.
Yilmaz et al. [90]	Проспективне спостереження (403 пацієнта з ХХН; 1-5 стадії)	FMD	PTX-3 збільшується на стадії ХХН
Kanbay et al. [91]	Поперечний перетин (83 пацієнта з OSAS)	FMD	PTX-3 збільшений у пацієнтів з OSAS.

Скорочення: АГ – артеріальна гіпертензія; ІХС – ішемічна хвороба серця; ХХН – хронічна хвороба нирок; ADMA – асиметричний диметіларгінін; ADPKD – аутосомно-домінантна полікістозна хвороба нирок; HD – гемодіаліз; hs-CRP – високочутливий С-реактивний білок; OSAS – синдром обструктивного апное уві сні; PTX-3 – пентраксин.

Згідно з експериментальними даними, в клінічних дослідженнях широко повідомлялося про негативний зв'язок між циркулюючим пентраксином-3 і вазодилатацією. Зниження пентраксина-3 також спостерігалось як клінічний відповідь на антигіпертензивну терапію [84, 85]. Прогресуюче підвищення рівня пентраксина-3 спостерігалось протягом 1-5 стадій хронічної хвороби нирок, що ще більше підтверджує зв'язок між пентраксином-3 і ступенем ендотеліальної дисфункції [86, 87]. Точно так же високі рівні пентраксина-3 були виявлені при інших патологічних станах, що характеризуються залученням ендотелію, таких як прееклампсія [92–96], первинна та вторинна легенева гіпертензія [97, 98] і васкуліт [99–106]. Зокрема, у пацієнтів на системний червоний вовчак (СЧВ) циркулюючі рівні пентраксина-3 були пов'язані з пошкодженням судин [107].

Проте, роль пентраксина-3 при атеросклерозі поки остаточно не з'ясована. Однак деякі наукові дослідження свідчать про підвищену секрецію пентраксина-3 у хворих на ІХС [108, 109], що потребує проведення подальших досліджень у цьому напрямку.

Імуногістохімічне фарбування атеросклеротичних уражень людини виявило сильну експресію пентраксина-3. Зокрема, пентраксин-3 спільно локалізується з макрофагами і ендотеліальними клітинами.

У порівнянні з СРБ, пентраксин-3 демонструє інший розподіл всередині бляшок, що характеризується спільною локалізацією з макрофагами CD163++ і високою поширеністю в нестабільних бляшках з внутрішнім крововиливом [110]. *In vitro* пентраксин-3 впливає на метаболізм ліпідів в макрофагах людини, збільшуючи поглинання окисленого ХС ЛПНЩ і пригнічуючи шляхи відтоку холестерину, такі як рецептор-активатор проліфератора пероксисом- γ (PPAR γ), альфа-рецептор печінки X (LXR α) і АТФ-зв'язуючий мембранний касетний транспортер А-1 (ABCA1). У свою чергу, було показано, що молекули ХС ЛПНЩ і антиоксиданти модулюють вроджений імунітет, включаючи активацію системи комплементу і експресію пентраксина-3 [111–113]. І навпаки, миші, позбавлені пентраксина-3, характеризуються запаленням судинної стінки і збільшенням рекрутування макрофагів в атеросклеротичних бляшках, тоді як експресія мембран пентраксина-3 в мишачих апоптотичних макрофагах сприяє їх апоптотичному кліренсу [114]. У клінічних умовах участь пентраксина-3 було досліджено на різних стадіях атеросклерозу. На ранній стадії атеросклерозу пентраксин-3 корелював з товщиною комплексу інтима-медіа та артеріальною жорсткістю [115–122]. На жаль, цільовий метааналіз поки недоступний, і дані, зібрані в результаті цих досліджень, залишаються суперечливими.

Позитивна кореляція між пентраксином-3 і розвитком атеросклеротичної бляшки в значній мірі відзначена у різних класів пацієнтів, включаючи хвороби нирок, метаболічні та запальні захворювання [123, 124]. Проте, велика частина цього дослідження зміщена через невеликого розміру вибірки і відсутності перспективної оцінки. Дійсно, аналіз великої проспективної когорти з досліджень Bruneck і PLIC (n=2302) не зміг виявити будь-якої кореляції між пентраксином-3 і розвитком атеросклерозу [125]. Примітно, що пентраксин-3 був також пов'язаний з аеробними вправами і метаболічною дисрегуляцією

[126], як нещодавно підтверджено в інших дослідженнях [127]. З іншого боку, дослідження поширеного атеросклерозу показали, що пентраксин-3 є патофізіологічним медіатором ІХС і периферійних артерій [128]. Пентраксин-3 корелює зі ступенем захворювання, що оцінюється за шкалами SYNTAX і Gensini [129]. Крім того, значний зв'язок з пентраксином-3 був виявлений для нестабільних бляшок, що передбачає істотний внесок пентраксина-3 в розвиток серцево-судинних катастроф [130]. Тільки Накамура і його колеги нещодавно запропонували атеропротективну роль пентраксина-3 [131], хоча в їх дослідженні не спостерігалось ніякого зв'язку з ІХС, і позитивної кореляції сироваткового пентраксина-3 з адипонектином і ХС ЛПНЩ теж не спостерігалось. Цікаво, що рівні пентраксина-3 в плазмі були позитивно пов'язані з розмірами атеросклеротичної бляшки у пацієнтів з ГКС без підйому сегмента ST або стабільною стенокардією [132]. Зокрема, високі рівні пентраксина-3 були виявлені у пацієнтів з фіброатеромою з тонкою кришкою у порівнянні з пацієнтами з більш стабільними фенотипами, такими як фіброзні бляшки або фіброатерома з товстою кришкою. З іншого боку, було показано, що циркулюючі рівні пентраксина-3 знижуються при ожирінні, за аналогією з натрійуретичними пептидами. У багатьох дослідженнях повідомлялося про негативний зв'язок між пентраксином-3 і ожирінням/цукровим діабетом, але основні механізми і потенційний вплив на ризик серцево-судинних захворювань ще належить з'ясувати [133]. Перша доповідь в 2003 році, яка використовує генетичну модель ожиріння у мишей, продемонструвала, що високі рівні білка пентраксина-3 в жировій тканині були індуковані ФНП- α . Після первинних результатів, що чітко вказують на позитивний зв'язок між пентраксином-3, індексом маси тіла і ризиком ССЗ, деякі інші дослідження показали суперечливі результати [134]. У 2014 році великий звіт (загальна кількість пацієнтів = 1879), продемонстрував негативний зворотний зв'язок між рівнями пентраксина-3 в сироватці та індексом маси тіла і окружністю талії. Цей зв'язок не залежав від віку, статі, захворювань нирок, інших запальних маркерів або факторів ризику ССЗ [135]. Це спостереження було далі

підтверджено в поздовжніх дослідженнях, в яких втрата ваги пацієнтами супроводжувалася підвищенням рівня пентраксина-3 в сироватці.

Останні роки активно ведуться дослідження пентраксина-3 у хворих на цукровий діабет 2 типу. У 2014 році командою американських дослідників було проведене багатоетнічне дослідження атеросклерозу: вивчався зв'язок пентраксина-3 із ССЗ [136] за участю 2838 піддослідних. Пентраксин-3 асоціювався з факторами ризику ССЗ, кальцифікацією коронарних артерій та випадками ІХС. Також він позитивно асоціювався з віком, ожирінням, інсуліном, САТ, СРБ та товщиною комплексу інтима-медіа ($p < 0,045$).

У 2015 році турецькими дослідниками було визначено взаємозв'язок між рівнями пентраксина-3 та наявністю ІХС у хворих на ЦД 2 типу [137]. За результатами дослідження рівень пентраксина-3 у плазмі крові був вищим у пацієнтів з ЦД 2 типу із супутньою ІХС ніж у пацієнтів з ЦД без ІХС (2,42 нг/мл проти 1,98 нг/мл, $p < 0,001$). Рівень пентраксина-3 мав сильну кореляцію із систолічним артеріальним тиском (САТ), діастолічним артеріальним тиском (ДАТ), ХС ЛПНЩ та віком.

У 2016 році польськими дослідниками визначалися рівні пентраксина-3 у хворих на ЦД 2 типу [138]. Було виявлено зв'язок концентрації пентраксина-3 у плазмі крові з діастолічною дисфункцією лівого шлуночка. Проте асоціація концентрації пентраксина-3 у плазмі крові та атеросклерозу сонних артерій виявилась вищою в контрольній групі пацієнтів із ССЗ, але з нормальною толерантністю до глюкози. У пілотному дослідженні 2018 року тих же дослідників [139] спостерігалася значна кореляція між значенням пентраксина-3 та HbA_{1c} , віком та товщиною комплексу інтима-медіа у сонних артеріях.

Щоб підсумувати поточні дані про роль пентраксина-3 в атерогенезі, ожирінні та ЦД 2 типу, не до кінця з'ясовано, чи регулюється експресія цієї молекули зміненою жировою тканиною. Крім того, залишається незрозумілим, чи слід розглядати пентраксин-3 як біомаркер-свідок або активний фактор, що підвищує серцево-судинний ризик. Додаткові дослідження необхідні для оцінки цих проблем.

Сучасними дослідниками були представлені дані про те, що підвищена експресія пентраксина-3 пов'язана з ГКС [140].

Пентраксин-3 експресується кардіоміоцитами в стані спокою, і подальше збільшення його концентрації було виявлено в процесі ішемії міокарда як у мишей, так і у людей [141]. Цей ефект стає ще більш очевидним після реперфузії, так як запальна реакція, викликана окислювальним стресом значно вище, ніж при постійній ішемії, а вивільнення пентраксина-3, попередньо збереженого в нейтрофільних гранулах, надає ранній негативний зворотний зв'язок на кілька функцій тромбоцитів, зокрема на утворення гомо-/гетероагрегатів з нейтрофілами і мононуклеарними клітинами, зв'язування з фібриногеном і експресію Р-селектину [142]. Грунтуючись на експериментальних даних, пентраксин-3 був досліджений в якості потенційного раннього біомаркера ІМ [143–146].

Як правило, концентрація пентраксина-3 збільшується приблизно через 7 год після ІМ, з відновленням до вихідних рівнів через 3 дні після події [147].

У хворих на гострий ІМ з супутнім ЦД 2 типу кількість уражених коронарних артерій була позитивно пов'язана з рівнями пентраксина-3. Також з підвищенням рівня пентраксина-3 у сироватці крові ступінь ураження коронарних артерій був більш вираженим у хворих цієї групи [148].

Рівні пентраксина-3 через 24 години після імплантації стенту з лікарським покриттям у пацієнтів з ІХС та супутнім ЦД 2 типу були значно підвищені, ніж перед перкутанним коронарним втручанням. Пацієнти з підвищеним рівнем пентраксина-3 (вище 4,384 нг/мл) після коронарного втручання мали значно більший ризик розвитку несприятливих серцево-судинних подій [149].

Проте, необхідні подальші дослідження для підтвердження зв'язку з цим і підтвердження граничного значення. Також досі не вивчена патогенетична роль пентраксина-3 і у розвитку ІХС у хворих на ЦД 2 типу, що потребує проведення подальших досліджень у цьому напрямку.

1.3. Сучасний погляд на основні терапевтичні підходи при лікуванні ішемічної хвороби серця та цукрового діабету 2 типу.

Хворі на ІХС згідно рекомендацій експертів ВООЗ і Європейського товариства кардіологів, стандартів діагностики і лікування Асоціації кардіологів України, наказу № 152 Міністерства охорони здоров'я України від 02.03.2016 р. «Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при стабільній ішемічній хворобі серця» із змінами і доповненнями, внесеними наказом Міністерства охорони здоров'я України від 23.09.2016 р. № 994 – «Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги «Стабільна ішемічна хвороба серця»» [150, 151] повинні отримувати наступну терапію:

- Препарати ацетилсаліцилової кислоти (АСК) у дозі 75-150 мг на добу призначаються для постійного прийому всім хворим при відсутності протипоказань.

- При непереносимості препаратів АСК призначаються препарати клопідогрелю у дозі 75 мг на добу.

- Пацієнтам, яким було проведено перкутанне коронарне втручання призначається подвійна антитромбоцитарна терапія, як правило – комбінація препаратів АСК та клопідогрелю. При встановленні елютинг-стентів тривалість подвійної антитромбоцитарної терапії має становити не менше 12 місяців, при встановленні металевих стентів без покриття – не менше 4 тижнів.

- Статини призначаються всім пацієнтам з встановленим діагнозом ІХС при відсутності протипоказань незалежно від рівня ЗХС або ХС ЛПНЩ.

- Пацієнтам зі стабільною ІХС та ЦД, АГ, ХХН, ХСН або безсимптомним порушенням функції лівого шлуночка при відсутності протипоказань призначаються інгібітори ангіотензин-перетворюючого ферменту (іАПФ) або антагоністи рецепторів ангіотензину II (АРА).

- Призначення препаратів, що впливають на симптоми стенокардії:

Короткочасний контроль симптомів:

- рекомендувати прийом гліцерил тринітрату (нітрогліцерину короткої дії) у вигляді таблеток під язик або спрею – для усунення нападів стенокардії;
- рекомендувати прийом гліцерил тринітрату (нітрогліцерину короткої дії) у вигляді таблеток під язик для профілактики нападу – перед запланованим фізичним навантаженням, при емоційному стресі, тощо.

Терапія для тривалого контролю симптомів і попередження нападів:

1. Призначити препарати I ряду – бета-адреноблокатори (ББ) або блокатори кальцієвих каналів (БКК), що знижують ЧСС, в адекватних дозах з урахуванням побічної дії та наявних протипоказань.

2. При недостатній ефективності терапії рекомендується замінити ББ на БКК, або навпаки, чи призначити комбінацію ББ та дігідропіридінових БКК.

3. Пацієнтам зі стенокардією III та IV ФК за канадською класифікацією рекомендується розглянути можливість призначення комбінації ББ та дігідропіридінових БКК.

4. Пацієнтам з низькою ЧСС – менше 60/хв – або при наявності непереносимості або протипоказань до призначення ББ або БКК, що знижують ЧСС, рекомендується розглянути можливість призначення ДГПБКК

5. При недостатній ефективності препаратів I ряду для контролю симптомів стенокардії – додати до лікування один (або комбінацію) препаратів II ряду – нітрати пролонгованої дії, івабрадін, триметазидін, ранолазин в адекватних дозах.

6. При наявності протипоказань або побічної дії препаратів I ряду лікування можна розпочинати з призначення препаратів II ряду.

Нас зацікавила оцінка порівняння різних схем лікування хворих на ІХС з поєднаним перебігом ЦД 2 типу, оскільки до сьогодні існує багато суперечень щодо ефективності та виразності лікувального ефекту як щодо показників кардіогемодинаміки, так і відносно метаболічних показників – ліпідного та вуглеводного профілю.

Головним напрямком медикаментозної терапії щодо запобігання коронарних ускладнень при ЦД є корекція факторів ризику – АГ, дисліпідемії, гіперглікемії та ІР. Згідно рекомендацій Європейської асоціації з вивчення цукрового діабету, а також Американської діабетичної асоціації [152, 153], оптимальний АТ у хворих на ЦД не має перевищувати 130/80 мм рт. ст. При цьому у хворих на ЦД з ураженням нирок, що виявляється появою протеїнурії або мікроальбумінурії, необхідно прагнути до підтримки більш низьких цифр АТ, що не перевищують 125/75 мм рт. ст. Медикаментозне лікування у хворих на ЦД 2 типу має проводитися при показниках АТ 140/90 мм рт. ст. і вище. Препаратами першого ряду при лікуванні АГ у хворих на діабет є: іАПФ, АРА ІІ, β-блокатори, діуретики і антагоністи кальцію. Ефективність цих препаратів у запобіганні серцево-судинних подій доведена у великих рандомізованих контрольованих дослідженнях, що включали великі групи хворих на діабет: UKPDS 38 [154], HOT (the Hypertension Optimal Treatment trial) [155], SHEP (the Systolic Hypertension in the Elderly Program) [156], Syst-EUR (the Systolic Hypertension in Europe trial) [157], HOPE (Heart Outcomes Prevention Evaluation, MICROHOPE) [158, 159], LIFE (the Losartan Intervention For Endpoint Reduction in Hypertension study) [160], ALLHAT (the Anti-hypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial) [161]. Терапія всіх хворих на ЦД з АГ повинна обов'язково включати іАПФ або АРА ІІ.

Сучасні рекомендації вказують на однакову антигіпертензивну ефективність всіх препаратів першої лінії лікування АГ. Так, згідно даним метааналіза F. Messerli, який ґрунтувався на результатах спостережень за ступенем зниження середньодобового САТ і ДАТ, суттєвої різниці між ефективністю іАПФ і АРАІІ виявлено не було [162]. Але вже наступного року у французькому дослідженні FLASH [163], в яке включалися пацієнти, що отримували монотерапію різними класами антигіпертензивних препаратів, частота досягнення цільового АТ за даними домашнього самомоніторингу була найвищою на тлі прийому АРА ІІ: 73% у групі сартанів та 47% у групі іАПФ.

У групі сартанів теж не все однозначно. У невеликому дослідженні при 12-тижневому застосуванні телмісартану (80 мг/добу) було відзначено менш виражене зниження АТ, ніж у пацієнтів, які отримували валсартан (160 мг/добу) [164], проте в значно більшому рандомізованому контрольованому дослідженні телмісартан (80 мг/добу) перевищував валсартан (160 мг/добу) по антигіпертензивній активності [165]. Особливості фармакокінетики телмісартана дозволяють йому в дозі 80 мг/добу більш ефективно знижувати як САТ, так і ДАТ в ранкові години в порівнянні з валсартаном (160 мг/добу) [166].

У зв'язку з суперечливими даними, необхідно провести оцінку ефективності застосування різних схем лікування шляхом визначення динаміки досліджуваних показників.

Згідно з новими рекомендаціями Європейського Товариства Кардіологів 2019 року, сартани можуть знижувати смертність, ризик ІМ, інсульту і СН у пацієнтів з дисфункцією ЛШ, раніше перенесеними судинними захворюваннями і ЦД високого ризику. Рекомендується розглянути АРА II для лікування пацієнтів з ССЗ з супутньою гіпертензією, ФВЛШ $\leq 40\%$, діабетом або ХХН, якщо немає протипоказань (важка ниркова недостатність, гіперкаліємія і т. д.) [167].

Телмісартан та валсартан рекомендовані для зниження серцево-судинної захворюваності у хворих на ІХС.

Телмісартан збільшував кількість EPCs (циркулюючі у крові ендотеліальні клітини-попередники) у нормотензивних пацієнтів з ІХС, що призводило до поліпшення ендотеліальної функції (оціненої за показником FMD – потік-опосередкована вазодилатація) [168]. Крім того, телмісартан збільшував кількість EPCs у пацієнтів з гострим коронарним синдромом, які перенесли черезшкірну коронарну ангіопластику.

Валсартан значно зменшив серцево-судинну смертність та частоту госпіталізацій, а також збільшення фракції викиду зменшення розмірів ЛШ у хворих на ІХС та ХСН у дослідженні Val-HeFT (спостереження 5010 пацієнтів

протягом 27–30 місяців). Також валсартан сприятливо впливав на функцію ЛШ у дослідженні на хворих зі стабільною стенокардією напруги I-II функціональних класів [169].

Визначено, що БРА II здатні, окрім AT_1 та AT_2 , зв'язуватися і стимулювати/блокувати інші рецептори: $PPAR\gamma$, $PPAR\delta$, VDR (частковий агонізм), хемокінові рецептори CCR-2b (антагонізм), ріанодінові рецептори (стабілізація пошкоджених при серцевій недостатності).

Активація $PPAR\gamma$ -рецепторів в лейкоцитах викликає зниження продукції цитокінів, хемокінів і молекул адгезії (протизапальний ефект), збільшує еффлокс холестерину (антиатеросклеротичний ефект). У скелетних м'язах, печінці і жировій тканині активатори $PPAR\gamma$ -рецепторів знижують синтез глюкози, тригліцеридів, підвищують чутливість тканин до інсуліну і утворення ХС ЛПВЩ (гіпоглікемічний, антиатеросклеротичний ефект). Таким чином, активація $PPAR\gamma$ -рецепторів забезпечує протизапальний, антиоксидантний, антипроліферативний ефекти в судинній стінці і в сукупності знижує ризик розвитку атеросклерозу [170].

Телмісартан є індуктором експресії $PPAR\gamma$ -рецепторів. Він пригнічує експресію гена AT_1 -рецепторів в тканинах-мішенях через активацію $PPAR\gamma$ -рецепторів і, таким чином, позитивно впливає на метаболізм пацієнтів [170].

Телмісартан має *антипроліферативну дію* – в терапевтичних концентраціях дозозалежно гальмує проліферацію клітин гладких м'язів аорти людини і фібробластів серця на 50-70% (у валсартана такої дії не спостерігається); *антифібротичну дію* – активація $PPAR\delta$ -рецепторів в мезангіальних клітинах клубочків пригнічує TGF- β 1-стимульовану експресію PAI-1 і колагена IV, запобігаючи фіброзу тканини; *антиагрегантну дію* (на відміну від валсартана); антиатеросклеротичну дію – телмісартан стимулює синтез АТФ, скорочує викид H_2O_2 і гальмує апоптоз [171]. Телмісартан сприяв стабілізації атеросклеротичних бляшок в коронарних артеріях [172] за рахунок збільшення фіброзного і зменшення ліпідного обсягу, за даними внутрішньосудинного ультразвукового дослідження.

Мета-аналіз даних 10 РКД показав, що телмісартан здатний збільшувати концентрацію адипонектину в крові пацієнтів з метаболічним синдромом. Він здатний знижувати глікемію (в дозі 80 і 160 мг) і підвищувати чутливість до інсуліну (160 мг) [173]. В експерименті телмісартан послаблював окислювальний стрес в β -клітинах острівців підшлункової залози, спровокований жирними кислотами, що свідчить про здатність препарату підтримувати секрецію інсуліну у пацієнтів з на цукровий діабет. Телмісартан гальмує синтез холестерину в печінці і його всмоктування з кишечника. У пацієнтів з ЦД 2 типу він поліпшував ліпідний профіль плазми крові.

Телмісартан знижує частоту нападів ФП і запобігає переходу ФП в постійну форму [174]

Телмісартан – єдиний сартан, показаний для профілактики серцево-судинних захворювань у широкого кола пацієнтів високого ризику з артеріальною гіпертонією або без неї, в тому числі з атеротромботичними серцево-судинними станами (ІХС, інсульт або захворювання периферичних артерій в анамнезі) або з ЦД 2 типу і ангіопатичними ускладненнями (ONTARGET, TRANSCEND).

Валсартан не чинить негативного впливу на рівень сироваткового креатиніну та ШКФ як у хворих з АГ та ХНН, так і у пацієнтів з ЦД 2 типу та діабетичною нефропатією.

Валсартан краще за інші БРА II проявив себе в первинній профілактиці ФП – у дослідженні VALUE в групі пацієнтів, які отримували терапію валсартаном, було відзначено достовірне зниження ризику розвитку нових випадків фібриляції передсердь у пацієнтів з АГ (BP = 0,84, p = 0,011), а також в дослідженні Val-HeFT – у пацієнтів з ХСН (BP = 0,63, p = 0,0002).

Валсартан в дозах 80–320 мг/добу у пацієнтів з ЦД та мікроальбумінурією (МАУ) показав виражений регрес МАУ та протеїнурії, до того ж цей ефект не залежав від зниження АТ (дослідження DROP, MARVAL, SMART та VIVALDI). У механізмах нефропротективного ефекту сартанів лежить протизапальна (достовірне зниження маркерів запалення –

високочутливого С-реактивного протеїну, сечової фракції $\text{PGF2}\alpha$) і антипроліферативна дія на нирковий фільтр, зменшення його проникності для білків (МАУ і β -мікроглобулінурії), а також зниження резистивності ниркових артерій [175].

У двох великих клінічних дослідженнях (VALUE, NAVIGATOR) було встановлено, що застосування валсартану знижує частоту нових випадків цукрового діабету в групі пацієнтів з АГ (13,1 проти 16,4% в контролі, $\text{BP} = 0,77$) і пацієнтів з порушеною толерантністю до глюкози (33,1 проти 36,8% в контролі, $\text{BP} = 0,86$).

Валсартан показаний хворим з ХСН (як зі збереженою, так і зі зниженою ФВ ЛШ) згідно рекомендацій Європейського Кардіологічного Товариства (ESC), а також хворим з перенесеним ІМ в анамнезі [176].

Таким чином, АРА II представляють клінічно важливий клас кардіоваскулярних препаратів. Вивчення їх ефектів і плейотропних властивостей забезпечує певні переваги і розширює спектр показань в лікуванні ССЗ.

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1. Загальна клінічна характеристика хворих і розподіл їх за групами.

Згідно з метою дослідження, після отримання письмової згоди на проведення обстеження згідно з принципами Гельсінкської декларації, Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину та відповідних законів України, у рандомізований спосіб із попередньою стратифікацією, нами було проведено комплексне обстеження 110 хворих з ІХС та АГ, які перебували на лікуванні в кардіологічному відділенні КНП «Міська клінічна лікарня №27» ХМР, яка є базовим лікувальним закладом кафедри внутрішньої медицини №2 і клінічної імунології та алергології імені академіка Л.Т. Малої Харківського національного медичного університету МОЗ України.

Діагноз ІХС (постінфарктний кардіосклероз, дифузний кардіосклероз і стабільна стенокардія) встановлювали на підставі клінічних, електрокардіографічних, біохімічних та інструментальних критеріїв відповідно до рекомендацій експертів ВООЗ і Європейського товариства кардіологів, стандартів діагностики і лікування Асоціації кардіологів України, наказу № 152 Міністерства охорони здоров'я України від 02.03.2016 р. «Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при стабільній ішемічній хворобі серця» із змінами і доповненнями, внесеними наказом Міністерства охорони здоров'я України від 23.09.2016 р. № 994 – «Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги «Стабільна ішемічна хвороба серця»» [178].

Відповідно до останніх рекомендацій ВООЗ, нами була використана наступна класифікація стабільної ІХС:

1.1. Діагноз: стабільна ІХС

1.2. Код МКХ-10 – I20-I25

1.2.1. Стенокардія – код I20 (за МКХ-10):

- Стабільна стенокардія напруження, із зазначенням I-IV ФК за класифікацією Канадської асоціації кардіологів). У пацієнтів з IV ФК стенокардія малих напружень може клінічно проявлятися як стенокардія спокою – код I 20.8 за МКХ-10

- Вазоспастична стенокардія (ангіоспастична, спонтанна, варіантна, стенокардія Принцметала) – I20.1

- Мікрovasкулярна стенокардія, в т.ч. стенокардія напруження без обструктивного ураження коронарних артерій (КА) за результатами ангіографії (кардіальний синдром X) – I20.8

- Стабільна стенокардія напруження без обструктивного ураження КА за даними ангіографії (кардіальний синдром X, мікрovasкулярна стенокардія); (рубрика I 20.8 за МКХ-10)

- 1.2.2. Кардіосклероз – код I25 (за МКХ-10):

- Постінфарктний кардіосклероз із зазначенням дат перенесених інфарктів міокарда (ІМ), їх локалізації, форми та стадії серцевої недостатності (СН), за наявності – порушення ритму і провідності – I25.2

- Аневризма серця хронічна – I 25.3

- Дифузний кардіосклероз із зазначенням дат форми та стадії СН, за наявності – порушення ритму і провідності – I25.1

- Безбольова форма ІХС – I25.6

Для визначення ступеня тяжкості стабільної стенокардії використовувалася класифікація за функціональним класом стабільної стенокардії згідно з Канадським кардіоваскулярним товариством (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».

При діагностиці ХСН й формуванні клінічних груп використовувалась класифікація Нью-Йоркської асоціації серця (NYHA, 1964) з урахуванням рекомендацій Української асоціації кардіологів (2013) з визначенням клінічної стадії ХСН, її варіанта й ФК (Табл. 2.2) [178].

Таблиця 2.2

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

ФК за NYHA	Характеристика
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

Діагноз ГХ був встановлений на підставі клініко-інструментального обстеження, керуючись наказом МОЗ України № 384 від 24.05.2012р. «Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при артеріальній гіпертензії» із змінами і доповненнями, внесеними наказом Міністерства охорони здоров'я України від 15.01.2014 р. № 34 – Уніфікований клінічний протокол первинної, екстреної та вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги «Артеріальна гіпертензія», згідно рекомендаціям Української асоціації кардіологів і клінічним рекомендаціям Європейської асоціації гіпертензії та Європейської асоціації кардіологів (2013) [179].

Відповідно до рекомендацій Європейського товариства гіпертензії та Європейського товариства кардіології (2013 р.), виділяють декілька рівнів АТ (табл.2.3).

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 гіпертензія	систолична	>140	<90

Згідно з цією класифікацією, ГХ є підвищення систолічного САТ до 140 мм рт. ст. і вище або діастолічного 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).

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 (есенціальної гіпертензії), а також вторинної гіпертензії.

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 інтимі-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 міокарда Серцева недостатність ІА-ІІІ ст. Інсульт

Мозок	Транзиторна ішемічна атака Гостра гіпертензивна енцефалопатія Судинна деменція
Очно дно	Крововиливи та ексудати в сітківці з набряком диску зорового нерва або без нього (ці ознаки патогномонічні також для злюкисної фази артеріальної гіпертензії)
Нирки	Концентрація креатиніну в плазмі у чоловіків > 133 мкмоль/л, у жінок > 124 мкмоль/л
Судини	Розшарування аорти Оклюзивне ураження периферичних артерій

Діагноз формулювався із зазначенням стадії захворювання та характеру ураження органів – мішеней. У разі формулювання діагнозу ГХ II 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 III 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).

Діагностика ЦД проводилась за критеріями Всесвітньої федерації цукрового діабету (International Diabetes Federation, IDF, 2013) [180]. Діагноз ЦД 2 типу встановлювали керуючись наказом МОЗ України № 1118 від 21.12.2012р. «Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при цукровому діабеті 2 типу» із змінами і доповненнями, внесеними наказами Міністерства охорони здоров'я України № 310 від 08.05.2014 р. та № 1021 від 29.12.2014 р. – Уніфікований клінічний протокол первинної та вторинної (спеціалізованої) медичної

допомоги «Цукровий діабет 2 типу», у відповідності до сумісних рекомендацій American Diabetes Association (ADA) та Європейської Асоціації з вивчення ЦД (EASD) щодо критеріїв діагностики ЦД. Хворі із вперше виявленим ЦД 2-го типу до дослідження не залучалися. Цільовими показниками у лікуванні хворих на ЦД були дані EASD 2013 року (табл. 2.5).

Таблиця 2.5

Цільові показники у лікуванні хворих на ЦД 2 типу

Показник		Цільові значення
HbA _{1c} , %		≤ 7,0
Глюкоза плазми натще/препрандіальна, ммоль/л		≤ 6,0
Глікемія при самостійному моніторингу, ммоль/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

Серед 110 хворих на ІХС було 56 жінок, та 54 чоловіків.

Середній вік жінок склав 64,34±2,31 роки, чоловіків – 61,78±3,12 рік.

За дизайном дослідження всі хворі були розподілені на групи в залежності від наявності ЦД 2 типу: до першої групи увійшло 75 хворих на стабільні форми ІХС та ЦД 2 типу, серед яких жінок – 39, чоловіків – 36, віком 64,42±2,39 та 61,89±3,17 років відповідно; групу порівняння склали 35 хворих на ІХС без діабету, серед яких було 17 жінок і 18 чоловіків, віком 64,17±2,57 та 61,65±3,27 років (Рис. 2.1). Середній вік хворих на ІХС у поєднанні з ЦД 2 типу склав 63,16±2,78 роки, групи порівняння – 62,91±2,92 роки.

До контрольної групи було включено 25 практично здорових осіб, у яких не було діагностовано ІХМ, ГХ та ЦД. Середній вік практично здорових осіб, що увійшли до контрольної групи склав 58,46±1,32 років.

У відповідності з поставленою метою і завданнями, при підборі пацієнтів для дослідження, визначилися наступні критерії включення:

1. Наявність у пацієнта ІХС у поєднанні з ЦД 2 типу або без нього;
2. Наявність письмової згоди пацієнта на участь у дослідженні;
3. Можливість особи виконувати всі інструкції та рекомендації, що стосуються дизайну дослідження;
4. Хворі білої раси української популяції.

Критерії виключення хворих з дослідження були наступні:

1. Вроджені та набуті вади серця.
2. Гіпотензія (АТ < 90/60 мм рт.ст.).
3. Симптоматичні артеріальні гіпертензії.
4. Наявність супутніх ендокринних, автоімунних, виражених ниркових та онкологічних хвороб.
5. Наявність хронічної обструктивної хвороби легень.
6. Загострення хронічних запальних процесів чи наявність гострих запальних хвороб, гострого інсульту, гострої ліво- чи правошлуночкової недостатності.
7. Супутні психічні хвороби, алкоголізм, наркоманія.
8. Тяжкий та вкрай тяжкий стан хворого.

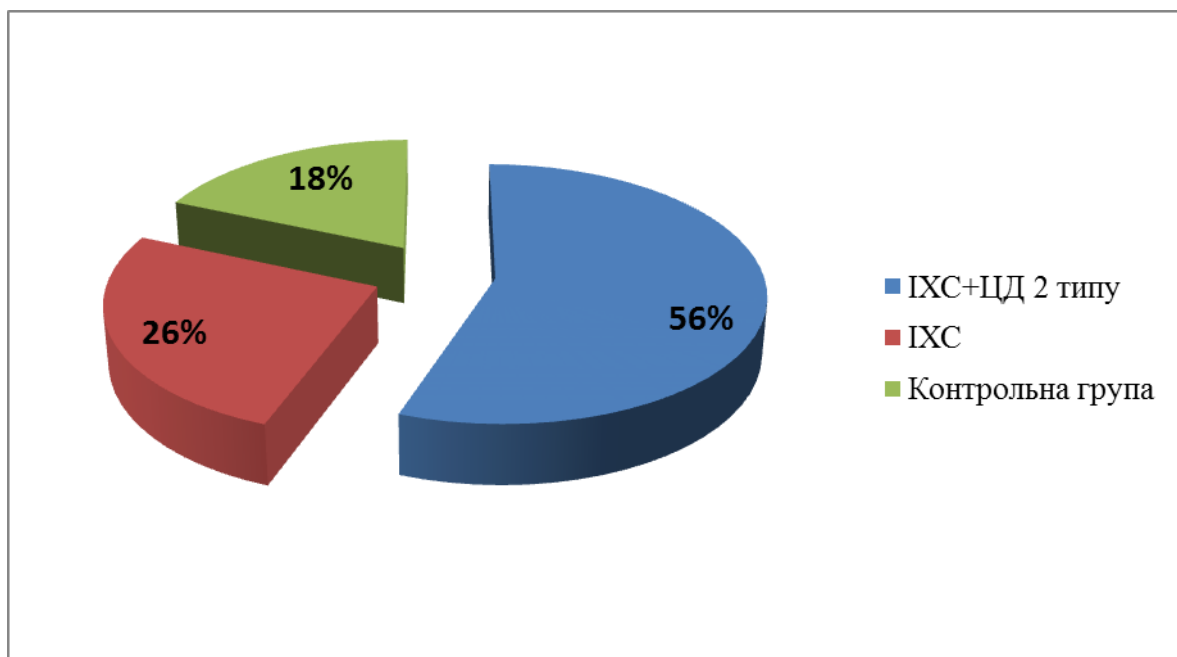


Рис. 2.1. Розподіл хворих по групам.

Клінічна характеристика хворих представлена у табл. 2.6.

Таблиця 2.6

Клінічна характеристика хворих на ішемічну хворобу серця

Показники	ІХС + ЦД 2 типу, (n=75)	ІХС, (n=35)	p
Чоловіки, абс.(%)	36 (48 %)	18 (51,43 %)	>0,05
Жінки, абс. (%)	39 (52 %)	17 (48,57 %)	>0,05
Вік, років	63,16±2,78	62,91±2,92	>0,05
ІМТ, кг/м ²	29,63±1,12	28,47±1,89	>0,05
ГХ II ст., абс. (%)	38 (50,67%)	18 (48,57%)	>0,05
ГХ III ст., абс. (%)	37 (49,33%)	17 (51,43%)	>0,05
СН I ст., абс. (%)	7 (9,34%)	3 (8,57%)	>0,05
СН II А ст., абс. (%)	64 (85,33%)	30 (85,71%)	>0,05
СН II Б ст., абс. (%)	4 (5,33%)	2 (5,72 %)	>0,05
I ФК ХСН, абс. (%)	5 (6,67%)	2 (5,72%)	>0,05
II ФК ХСН, абс. (%)	34 (45,33%)	16 (45,70%)	>0,05
III ФК ХСН, абс. (%)	31 (41,33%)	15 (42,86%)	>0,05
IV ФК ХСН, абс. (%)	5 (6,67%)	2 (5,72%)	>0,05
Фібриляція передсердь, абс. (%)	23 (30,67%)	11 (31,43%)	>0,05
Екстрасистолічна аритмія, абс. (%)	14 (18,67%)	7 (20,00%)	>0,05
Неускладнений гіпертонічний криз, абс. (%)	53 (70,67%)	25 (71,43%)	>0,05
Післяінфарктна аневризма, абс. (%)	4 (5,33%)	2 (5,72%)	>0,05
Блокада лівої гілки пучка Гіса, абс. (%)	21 (28,00%)	10 (28,57%)	>0,05
АВ-блокада, абс. (%)	3 (4,00%)	1 (2,86%)	>0,05

З таблиці 2.6 видно, що ІМТ склав $29,63 \pm 1,12$ кг/м² у хворих на ІХС з супутнім ЦД 2 типу та достовірно не відрізнявся від значення цього показника у пацієнтів без діабету ($28,47 \pm 1,89$ кг/м²) ($p > 0,05$).

Серед обстежених обох груп супутню ГХ I ст. не мав жоден пацієнт, тоді як ГХ II ст. діагностовано у 38 осіб основної групи (50,67%) та 18 – групи порівняння (48,57%) ($p > 0,05$), ГХ III ст. мали 37 (49,33%) і 17 (51,43%) пацієнтів відповідно ($p > 0,05$).

Згідно з класифікацією СН за М.Д. Стражеска і В.Х. Василенка (1935), СН 0 ст. не мав жоден хворий, СН I ст. – 7 (9,34%), СН II А ст. – 64 (85,33%), СН II Б ст. – 4 (5,33%) осіб основної групи та СН I ст. мали 3 (8,57%), СН II А ст. – 30 (85,71%), СН II Б ст. – 2 (5,72 %) пацієнтів групи порівняння ($p > 0,05$).

Згідно з класифікацією СН Нью-Йоркської асоціації серця (NYHA, 1964), ХСН I ФК встановлена у 5 (6,67%) осіб, ХСН II ФК – у 34 (45,33%), ХСН III ФК – у 31 (41,33%), а ХСН IV ФК – у 5 (6,67%) хворих на ІХС з супутнім ЦД 2 типу. ХСН I ФК мали 2 (5,72%), ХСН II ФК – 16 (45,70%), ХСН III ФК – 15 (42,86%), а ХСН IV ФК – 2 (5,72%) пацієнти групи порівняння.

У пацієнтів обох груп визначались наступні ускладнення захворювання: ФП мали 23 (30,67%) пацієнтів основної та 11 (31,43%) групи порівняння ($p > 0,05$), екстрасистолічна аритмія встановлена у 14 (18,67%) і 7 (20,00%) пацієнтів відповідно ($p > 0,05$), неускладнений гіпертонічний криз діагностовано у 53 (70,67%) і 25 (71,43%) осіб відповідно ($p > 0,05$), післяінфарктна аневризма ускладнювала перебіг основного захворювання у 4 (5,33%) та 2 (5,72%) пацієнтів відповідно ($p > 0,05$).

За даними ЕКГ БЛГПГ мали 21 (28,00%) хворий на ІХС та ЦД 2 типу та 10 (28,57%) хворих на ІХС без діабету ($p > 0,05$), а АВ-блокаду – 3 (4,00%) особи основної групи та 1 (2,86%) із групи порівняння ($p > 0,05$).

Таким чином, наведені вище дані вказують на однорідність груп за представленими ознаками.

2.2. Методи дослідження.

Усім хворим проводилося комплексне клінічне обстеження з урахуванням скарг (задишка та слабкість при фізичному навантаженні, ангінозний біль, серцебиття, порушення ритму серця, головний біль, запаморочення та ін.), даних анамнезу (у тому числі – сімейний анамнез: виявлення спадкової схильності до ІХС, ГХ, ЦД; соціальний анамнез: особливості способу життя, харчові та шкідливі звички); об'єктивних (огляд, пальпація, перкусія, аускультация) і додаткових (клінічних, біохімічних, гормональних та інструментальних методів дослідження).

Усім пацієнтам та здоровим волонтерам в стаціонарі проводили обов'язкові методи дослідження (наказ № 152 Міністерства охорони здоров'я України від 02.03.2016 р. «Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при стабільній ішемічній хворобі серця» із змінами і доповненнями, внесеними наказом Міністерства охорони здоров'я України від 23.09.2016 р. № 994 – «Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги “Стабільна ішемічна хвороба серця”»), які включали:

- загальний аналіз крові;
- загальний аналіз сечі;
- аналіз крові на вміст цукру;
- аналіз сечі на вміст цукру;
- глікозильований гемоглобін;
- біохімічний аналіз крові із визначенням кількості сечовини та креатиніну, загальних ліпідів, загального холестерину (ЗХ), ХСЛПНЩ, ХСЛПВЩ, ТГ, загального білірубіну, прямої та непрямої його фракцій, рівня аланінової та аспарагінової трансаміназ;
- ЕКГ;
- Рентгенографія ОГК;
- ЕхоКГ.

Для дослідження даних параметрів забір крові проводився вранці натщесерце із ліктьовій вени у поліетиленові пробірки (епіндорфи). Для здобуття сироватки пробірки з кров'ю інкубували 30 хв. при +37°C. Відшаровували від стінки пастерівською піпеткою, згусток, що утворювався, інкубували при +4°C протягом 1 години для ретракції згустку. Переносили сироватку у скляні пробірки, центрифугували протягом 15 хв при 1500 обертах у хвилину, відокремлювали супернатант й розливали у пробірки типу «Епіндорф». Зберігали зразки при -20°C не більш 3 місяців до проведення дослідження [181].

З метою контролю вуглеводного обміну визначали рівень глюкози глюкозооксидантним методом; визначення вмісту HbA_{1c} в цільній крові проводили фотометричним методом реакцією з тіобарбітуровою кислотою з використанням комерційної тест-системи фірми «Реагент» (Україна) відповідно з доданою інструкцією.

Концентрацію інсуліну визначали імуноферментним методом з використанням комерційної тест-системи Insulin ELISA Kit виробництва фірми «DRG» (Німеччина).

Використовували індекс IP НОМА (Homeostasis Model Assessment), який розраховували за формулою:

$$\text{інсулін (мОд/мл)} \times \text{глюкоза натще (ммоль/л)} / 22,5. \quad (2.1)$$

При індексі НОМА > 2,77 пацієнтів вважали інсулінорезистентними.

Біохімічне дослідження включало визначення рівня загального холестерину (ЗХС) і ліпопротеїдів високої щільності (ЛПВЩ), пероксидазним методом з використанням набору реактивів «Cholesterol Liquicolor» фірми «Human» (Німеччина) в сироватці крові, стабілізованій гепарином. Рівень тригліцеридів (ТГ) визначали ферментативним колориметричним методом з використанням набору реактивів «Triglycerides GPO» фірми «Human» (Німеччина). Проводили розрахунок коефіцієнта атерогенності (КА) за формулою Клімова А.М.: $КА = (ЗХС - ЛПВЩ) / ЛПВЩ$; рівень ліпопротеїдів дуже низької щільності (ЛПДНЩ) = $ТГ / 2,2 \times 0,45$, (ммоль/л); рівень

ліпопротеїдів низької щільності (ЛПНЩ) = ЗХС - (ЛПДНЩ + ЛПВЩ), (ммоль/л). Для характеристики ожиріння визначався індекс маси тіла (ІМТ) (індекс Кетле), який розраховували за формулою:

$$\text{вага (кг)/зріст (м}^2\text{)}. \quad (2.2)$$

Концентрацію пентраксину-3 визначали імуноферментним методом з використанням комерційної тест-системи Human pentraxin 3 (PTX3) Elisa Kit виробництва фірми «SUNLONG BIOTECH» (Китай) відповідно з доданою інструкцією. Перед тестуванням зразки сироватки розводили в 40 разів спеціальним буфером для розведення. У відповідні лунки спеціального планшета додавали по 100 мкл кожного стандарту, контролю та розведеного зразка; інкубували 2 години при температурі 37°C без шейкера. Потім лунки мікропланшетів ретельно промивали 3 рази буфером для промивок і додавали по 100 мкл біотинового кон'югату антитіл у кожен лунку. Проби інкубували 30 хвилин при 37°C. Після цього лунки планшета ще промивали 3 рази буфером для промивок і додавали по 100 мкл розчину кон'югату стрептавідін/HRP у кожен лунку; інкубували 30 хвилин при 37°C. Після цього лунки мікропланшетів ретельно промивали 3 рази буфером для промивок і в кожен лунку додавали по 100 мкл розчину субстрату ТМВ, інкубували 10 хвилин при кімнатній температурі в темряві. Зупиняли реакцію додаванням у кожен лунку по 100 мкл стоп-розчину та протягом 5 хвилин проби спектрофотометрували при довжині хвилі 450 нм. Кількість пентраксину-3 визначали за калібрувальною кривою, яку будували паралельно з визначенням у пробах, використовуючи стандарти, що додаються до набору. Так як у ході аналізу зразки були розведені, то отримані за калібрувальною кривою значення множили на коефіцієнт розведення (40) для отримання істинних результатів. Концентрацію пентраксину-3 у пробі виражали в нг/мл.

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

Усім хворим проводили вимірювання показників кардіогемодинаміки – САТ, ДАТ, частоту серцевих скорочень (ЧСС) та пульс.

Інструментальні методи включали ЕКГ та ЕхоКГ.

ЕКГ у спокої виконували у 12 стандартних відведеннях за допомогою трьохканального електрокардіографа «Fukuda» FX-326U (Японія).

Для більш точної оцінки ГЛШ методом ЕКГ у діагностиці використовували критерії, що засновані на аналізі ЕКГ у 12 відведеннях:

А. Критерій Соколова-Лайона:

а) $SV_1+RV_5>35$ mm (3,5 mV);

б) $RAVL>11$ mm (1,1 mV).

Б. Корнелевський вольтажний критерій:

а) для чоловіків – $SV_3+RAVL> 28$ mm (2,8 mV);

б) для жінок – $SV_3+RAVL>20$ mm (2,0 mV).

В. Індекс Левіса:

$R_1+S_5> 25$ mm (2,5 mV) як система Рошхільт-Істем.

ЕхоКГ дослідження проводили за стандартною методикою (Фейгенбаум Х., 1999) на ультразвуковому апараті RADMIR (Ultima PRO 30) (Харків, Україна). У М-режимі визначали наступні 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 (%). 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., 1996). Псевдонормальний тип

трансмiтрального дiастолiчного потоку iдентифiкували за допомогою проби Вальсальви.

Також для дiагностики ГЛШ використовували рентгенологiчне дослідження ОГК, що дозволяє виявити ознаки ГЛШ i його дилатацiї, якi найлiпшим чином вiзуалiзуються у лiвiй прямiй й лiвiй боковiй проєкцiях.

Дизайн дослідження складався з двох етапiв. Перший етап – первинне обстеження та розподiл хворих на групи, другий – розподiл пацiєнтiв на групи в залежностi вiд терапiї та повторного лабораторного та iнструментального обстеження через 3 мiсяцi пiсля лiкування.

Клiнiко-iнструментальне обстеження хворих проводили двiчі, при вступi до стацiонару й через 3 мiсяцi для оцiнки ефективностi терапiї, що проводилася.

Усi хворi отримували комбiновану медикаментозну терапiю з приводу наявної у них патологiї. Пацiєнти з дiабетом додатково до стандартної терапiї отримували також цукрознижувальнi препарати.

Лiкування хворих проводили iндивiдуально вiдповiдно до протоколiв надання медичної допомоги МОЗ України (наказ №152 вiд 02.03.2016р. – «Унiфiкований клiнiчний протокол первинної, вторинної (спецiалiзованої) i третинної (високоспецiалiзованої) медичної допомоги: стабiльна iшемiчна хвороба серця» та наказ №384 вiд 24.05.2012р. – «Унiфiкований клiнiчний протокол первинної, екстреної та вторинної (спецiалiзованої) медичної допомоги «Артерiальна гiпертензiя»).

Хворi отримували медикаментозне лiкування, що включало:

1. Аспiрин, який призначався всiм хворим для постiйного прийому в дозi 75-100 мг в якостi вторинної профiлактики серцево-судинних катастроф.
2. Блокатори рецепторiв англiотензину II (сартани), якi призначалися хворим протягом всього часу дослідження.
3. β -адреноблокатори. У хворих з СН i систолiчною дисфункцiєю ЛШ iз препаратiв цiєї групи дозволено використовувати тiльки метопролол, карведiлол, бiсопролол.

4. Блокатори кальцієвих каналів. Верапаміл чи ділтіазем доцільно застосовувати для лікування хворих, які мають протипоказання до β -адреноблокаторів. Дігідропірідини ретардної дії доцільно застосовувати в якості монотерапії чи в комбінації з β -адреноблокаторами.

5. Салуретики, які доцільно застосовувати при наявності ознак затримки рідини або для профілактики останньої у хворих із схильністю до такої.

6. Серцеві глікозиди, головним чином дігосин. Найбільш доцільно застосування дігосину при наявності тахі- і нормосистолічного варіанту ФП.

7. Нітрати – тривале застосування доцільно лише у хворих з супутній стенокардією.

8. 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 терапії варфарином. При неможливості визначення МНО – визначення протромбінового індексу.

9. Статини призначалися всім хворим із ЗХС крові $\geq 4,5$ ммоль/л та/або ХСЛПНЩ $\geq 2,5$ ммоль/л. Доза визначалася індивідуально. Одночасно для оцінки переносимості контролювали вміст в крові аланінової та аспарагінової трансаміназ.

Отримані результати подано у вигляді середнього значення \pm стандартне відхилення від середнього значення ($M \pm m$). Для оцінки значущості «клінічних результатів» використовували програмний пакет для епідеміологічних досліджень Epi Info (TM) 3.5.1. Аналізували показники абсолютного ризику (АР; %), відносного ризику (ВР), відносини шансів (ВШ), з розрахунком довірчого інтервалу (ДІ) для ВР і ВШ, а також достовірності частотного розподілу за критерієм χ^2 з поправкою Мантеля-Хенцеля. 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 $p < 0,05$.

Таким чином, дисертаційна робота базується на дослідженні 110 хворих на ІХС, які були розподілені на групи в залежності від наявності ЦД 2 типу. Така кількість пацієнтів та розподіл матеріалу дозволяє належним чином зіставити групи обстежених.

Усім хворим проводилося комплексне клінічне та лабораторно-інструментальне обстеження з використанням нових показників та наступною статистичною обробкою даних.

Пацієнти, що увійшли до дослідження склали контингент хворих відповідно до мети та завдання дослідження і задовольняли всі параметри, що пред'являються до популяційних досліджень.

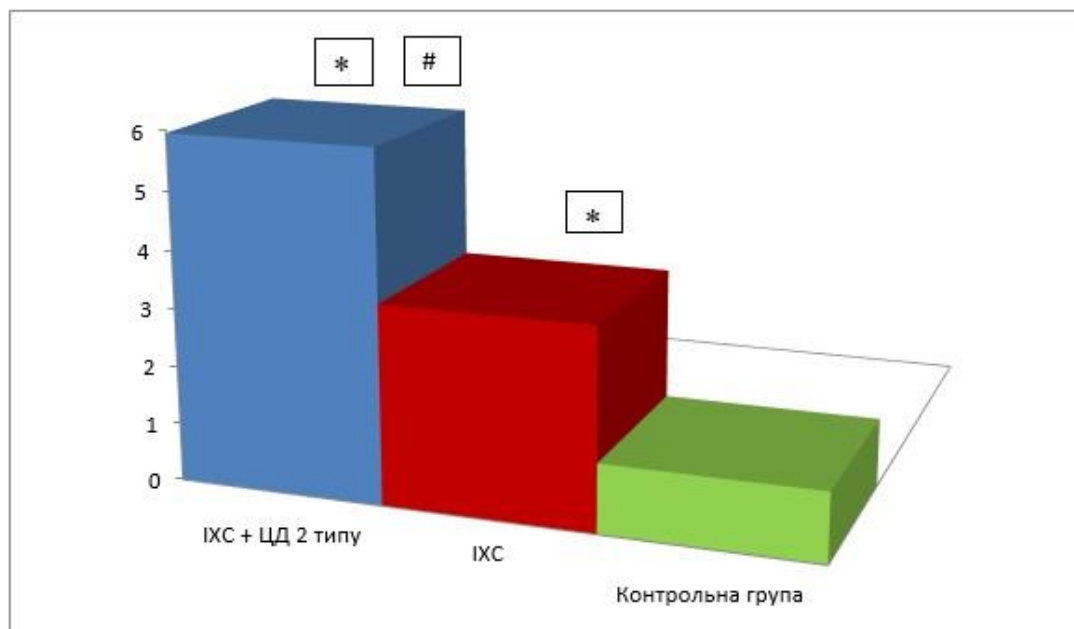
РОЗДІЛ 3

РЕЗУЛЬТАТИ ВЛАСНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ

ДІАГНОСТИЧНЕ ЗНАЧЕННЯ ПЕНТРАКСИНУ-3 ТА ЗВ'ЯЗОК
З КЛІНІЧНИМИ ВАРІАНТАМИ ІШЕМІЧНОЇ ХВОРОБИ
СЕРЦЯ У ХВОРИХ З СУПУТНИМ ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ 2
ТИПУ

3.1. Діагностичне значення рівня пентраксину-3 у сироватці крові хворих на ішемічну хворобу серця залежно від наявності, давності та варіанту клінічного перебігу цукрового діабету 2 типу.

У результаті проведених досліджень встановлено достовірне підвищення рівня РТХ-3 у всіх хворих на ІХС в порівнянні з групою контролю (рис. 3.1). Так, рівень РТХ-3 у контрольній групі склав $1,18 \pm 0,54$ нг/мл, що на 65,40% менше, ніж у хворих на ІХС, де значення цього показника дорівнювало $3,41 \pm 0,68$ нг/мл ($p < 0,05$).



Примітка: * $p < 0,05$ при порівнянні з контрольною групою;

$p < 0,05$ при порівнянні з групою порівняння.

Рис. 3.1 Характер змін рівня пентраксину-3 в залежності від наявності цукрового діабету 2 типу у хворих на ішемічну хворобу серця

У хворих за умов поєднаного перебігу ІХС та ЦД 2 типу рівень РТХ-3 на 80,14% вищий, ніж у осіб контрольної групи та складає $5,94 \pm 0,57$ нг/мл ($p < 0,05$).

Проведений порівняльний аналіз продемонстрував вірогідне збільшення рівня РТХ-3 на 57,41% у хворих на ІХС за умови наявності ЦД 2 типу, що засвідчує активацію запального маркера РТХ-3, який може вважатися предиктором поєднаного перебігу [182–186].

Дослідження рівня РТХ-3 у хворих на ІХС з супутнім ЦД 2 типу в залежності від давності ЦД 2 типу наведено у таблиці 3.1. Серед хворих на ІХС ЦД 2 типу тривалістю до 5 років мали 19 осіб, тривалістю від 5 до 10 років – 38 осіб і 18 страждали на ЦД 2 типу протягом 10 років і більше.

Найвищий рівень РТХ-3 встановлено у хворих на ІХС з найбільшою тривалістю ЦД 2 типу (більше 10 років), де значення цього показника дорівнювало $9,43 \pm 0,41$ нг/мл ($p < 0,05$), достовірних відмінностей між рівнями досліджуваного маркера у пацієнтів з тривалістю діабету 5 років та від 5 до 10 років встановлено не було ($p > 0,05$), а значення цього показника складало $5,91 \pm 0,32$ нг/мл і $6,73 \pm 0,46$ нг/мл відповідно.

Таблиця 3.1

Характер змін рівня пентраксину-3 в залежності від давності цукрового діабету 2 типу у хворих на ішемічну хворобу серця

Підгрупи	ІХС та ЦД 2 типу до 5 років (n=19)	ІХС та ЦД 2 типу від 5 до 10 років (n=38)	ІХС та ЦД 2 типу більше 10 років (n=18)	p
Показник				
РТХ-3, нг/мл	$5,91 \pm 0,32$	$6,73 \pm 0,46$	$9,43 \pm 0,41$	$p_{1-2} > 0,05$ $p_{1-3} < 0,05$ $p_{2-3} < 0,05$

Рівень РТХ-3 у хворих на ІХС та ЦД 2 типу тривалістю більше 10 років був вище на 28,63% і 37,33%, ніж у пацієнтів із давністю ЦД 2 типу від 5 до 10 років та менше 5 років відповідно ($p < 0,05$).

Підтверджують одержані вище результати дані кореляційного аналізу: рівень РТХ-3 у сироватці крові мав сильний прямий зв'язок із давністю ЦД 2 типу більше 10 років ($r=0,76$; $p < 0,05$) і зв'язок середньої сили з тривалістю діабету від 5 до 10 років ($r=0,42$; $p < 0,05$).

Отже, стає очевидним той факт, що існує суттєвий взаємозв'язок між давністю ЦД 2 типу та активацією імунного запалення у хворих на ІХС.

Нами також проводилась оцінка вмісту РТХ-3 у залежності від клінічного перебігу ЦД 2 типу у хворих на ІХС за ступенями важкості та компенсації ЦД 2 типу. Слід зазначити, що легка форма ЦД 2 типу характеризувалася можливістю компенсації процесу дієтою та наявністю тільки неважких ускладнень (ретинопатія 1 стадії, нефропатія 1 стадії, транзиторна нейропатія). Серед осіб основної групи легку форму ЦД мали 16 пацієнтів.

Таблиця 3.2

Характер змін рівня пентраксину-3 в залежності від клінічного перебігу цукрового діабету 2 типу у хворих на ішемічну хворобу серця

Підгрупи	ІХС та ЦД 2 типу легкого ступеня (n=16)	ІХС та ЦД 2 типу середнього ступеня (n=41)	ІХС та ЦД 2 типу важкого ступеня (n=18)	p
Показник				
РТХ-3, нг/мл	4,89±0,41	7,14±0,35	8,28±0,43	$p_{1-2} < 0,05$ $p_{1-3} < 0,05$ $p_{2-3} > 0,05$

Середня ступінь ЦД 2 типу була встановлена у 41 хворого з можливою компенсацією вуглеводного обміну за допомогою таблетованих

цукрознижуючих препаратів та наявними ускладненнями: ретинопатія 1 чи 2 стадії, транзиторна нейропатія. Важкий ступінь ЦД 2 типу діагностовано у 18 пацієнтів і він характеризувався важкими ускладненнями: ретинопатією 3 стадії, нефропатією 2 чи 3 стадії, важкими проявами периферичної чи вегетативної нейропатії, енцефалопатією. Метод досягнення компенсації був індивідуальним – дієта, таблетовані цукрознижуючі препарати, інсулінотерапія. Результати проведених досліджень наведені в таблиці 3.2.

Аналіз вмісту РТХ-3 у сироватці крові хворих на ІХС та ЦД 2 типу продемонстрував достовірне підвищення цього показника відповідно до погіршення клінічного перебігу діабету. Так, рівень РТХ-3 у сироватці крові пацієнтів з легким ступенем ЦД 2 типу склав $4,89 \pm 0,41$ нг/мл, у пацієнтів із діабетом середнього ступеня значення цього показника було більше на 31,51% і дорівнювало $7,14 \pm 0,35$ нг/мл ($p < 0,05$), а у осіб з важким ступенем рівень РТХ-3 збільшився на 40,94%, ніж у пацієнтів із легким ступенем ($p < 0,05$). Оцінюючи отримані результати, достовірної різниці між рівнями РТХ-3 у хворих із середнього та важким ступенями нами не знайдено ($p > 0,05$).

Наступним фрагментом дослідження було визначення пентраксинемії залежно від ступеня компенсації ЦД 2 типу у хворих на ІХС. Ступінь компенсації ЦД 2 типу встановлювали за рівнем HbA_{1c} .

Параметри понять «компенсований», «субкомпенсований» і «декомпенсований» ЦД оцінювали наступним чином. Повна компенсація вуглеводного обміну характеризувалася відсутністю спраги, частого сечовипускання, симптомів гіпоглікемії. У хворого добре загальне самопочуття, рівний настрій, достатньо високий рівень фізичної та інтелектуальної активності, рівні глюкози в крові натще і після їжі нормальні, глюкоза в сечі відсутня. Рівень HbA_{1c} не перевищував 7%.

Субкомпенсований вуглеводний обмін характеризувався відсутністю скарг, характерних для ЦД, наявністю хорошого самопочуття, відсутністю гіпоглікемічних реакцій, рівнем глюкози в крові натще до 8,5 ммоль/л, після їжі – до 10 ммоль/л, HbA_{1c} – не вище 9%, а глюкоза в сечі – до 5% від цукрової

цінності їжі. Про декомпенсацію вуглеводного обміну свідчили скарги, властиві ЦД, показники глікемії більш високі натще і після прийому їжі, HbA_{1c} вище 9%, втрата глюкози з сечею більше 5% вуглеводної цінності їжі.

Сформовано такі підгрупи спостереження серед хворих на ІХС: до 1 підгрупи увійшло 20 осіб з компенсованим ЦД 2 типу, до 2 підгрупи увійшло 18 пацієнтів з субкомпенсованим ЦД 2 типу, а до 3 підгрупи – 37 хворих. Із таблиці 3.3 видно, що рівні РТХ-3 у сироватці крові хворих на ІХС з компенсованим та субкомпенсованим ЦД 2 типу достовірно не відрізнялись і склали $5,01 \pm 0,36$ нг/мл і $5,96 \pm 0,44$ нг/мл відповідно ($p > 0,05$). Проте, у пацієнтів із некомпенсованим діабетом рівень РТХ-3 в сироватці крові склав $11,03 \pm 0,31$ нг/мл і був на 54,58% та 45,97% вище, ніж осіб із компенсованим та субкомпенсованим ЦД 2 типу відповідно ($p < 0,05$).

Таблиця 3.3

Характер змін рівня пентраксину-3 в залежності від ступеня компенсації цукрового діабету 2 типу у хворих на ішемічну хворобу серця

Підгрупи	ІХС та ЦД 2 типу у стадії компенсації (n=20)	ІХС та ЦД 2 типу у стадії субкомпенсації (n=18)	ІХС та ЦД 2 типу у стадії декомпенсації (n=37)	p
Показник				
РТХ-3, нг/мл	$5,01 \pm 0,36$	$5,96 \pm 0,44$	$11,03 \pm 0,31$	$p_{1-2} > 0,05$ $p_{1-3} < 0,05$ $p_{2-3} < 0,05$

Проведений кореляційний аналіз (табл. 3.4) продемонстрував наявність прямих зв'язків середньої сили між рівнем РТХ-3 та ЦД 2 типу середнього ступеня важкості ($r=0,57$; $p < 0,05$) та субкомпенсованим діабетом ($r=0,57$; $p < 0,05$), сильних зв'язків між рівнем РТХ-3 та ЦД важкого ступеня ($r=0,83$; $p < 0,05$) та некомпенсованим ЦД ($r=0,89$; $p < 0,05$).

Таблиця 3.4

Матриця інтеркореляцій рівня пентраксину-3 у хворих на ішемічну хворобу серця з клінічними варіантами та ступенем важкості цукрового діабету 2 типу ($r_{crit}=0,44$)

Показники	РТХ-3, нг/мл
ЦД 2 типу легкого ступеня важкості	0,23**
ЦД 2 типу середнього ступеня важкості	0,57*
ЦД 2 типу важкого ступеня	0,83*
Компенсований ЦД 2 типу	0,34**
Субкомпенсований ЦД 2 типу	0,68*
Декомпенсований ЦД 2 типу	0,89*

Примітка: * $p < 0,05$, $r_{crit} \geq 0,44$, ** $p > 0,05$, $r_{crit} < 0,44$

Таким чином, виразність імунного запалення у хворих на ІХС, що обумовлена підвищеною концентрацією РТХ-3 у сироватці крові, залежала за результатами нашого дослідження від багатьох факторів, а саме, наявності ЦД 2 типу, тривалості діабетичного анамнезу, ступеня клінічного перебігу та декомпенсації ЦД 2 типу.

3.2. Визначення рівня пентраксинемії у хворих з супутнім цукровим діабетом 2 типу залежно від клінічного варіанту ішемічної хвороби серця.

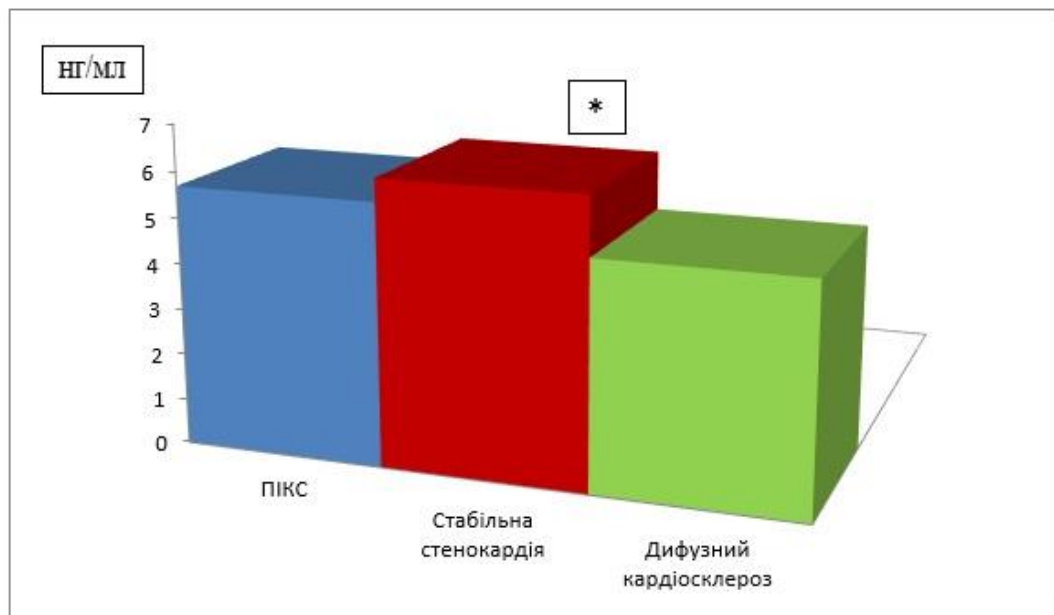
Згідно з задачею дослідження хворі були розподілені на підгрупи в залежності від клінічної форми ІХС: стабільна стенокардія, післяінфарктний кардіосклероз (ПІКС) та дифузний кардіосклероз. Серед хворих основної групи стабільна стенокардія зустрічалась у 13 хворих, що склало 17,3%, ПІКС – у 18 хворих (24%), дифузний кардіосклероз – у 44 хворих (58,7%).

У хворих групи порівняння розподіл за клінічними формами ІХС відбувався наступним чином: стабільна стенокардія зустрічалась у 8 хворих, що

склало 26,7%, післяінфарктний кардіосклероз – у 8 хворих (26,7%), дифузний кардіосклероз – у 14 хворих (46,6%).

У результаті проведеного дослідження встановлено, що у хворих на ІХС з супутнім ЦД 2 типу було визначено рівень пентраксинемії в залежності від клінічного варіанту ІХС (Рис. 3.2.).

У хворих з ПІКС рівень РТХ-3 в сироватці крові склав $5,68 \pm 0,51$ нг/мл ($p < 0,05$). У хворих на стабільну стенокардію рівень РТХ-3 склав $6,18 \pm 0,49$ нг/мл ($p < 0,05$). У хворих на дифузний кардіосклероз рівень РТХ-3 склав $4,92 \pm 0,47$ нг/мл ($p < 0,05$) [186–188].



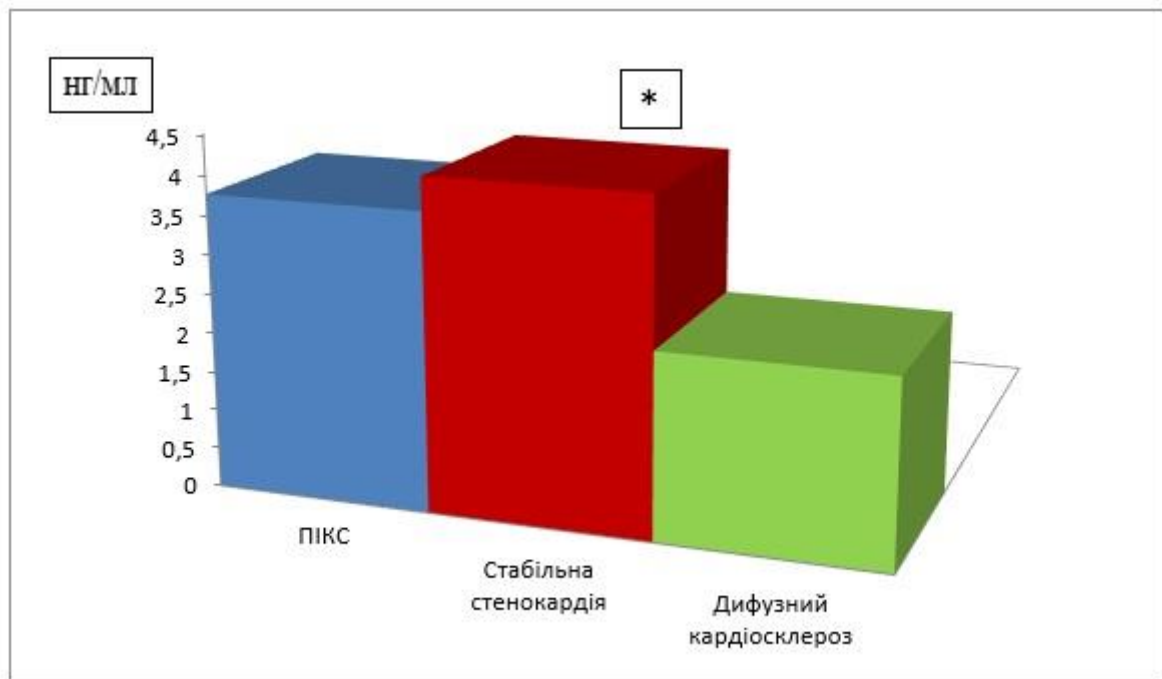
Примітка: * $p < 0,05$ при порівнянні з групою хворих на дифузний кардіосклероз

Рис. 3.2. Рівень пентраксину-3 у хворих на ішемічну хворобу серця та цукровий діабет 2 типу.

Визначалась вірогідна відмінність рівня РТХ-3 у хворих на стабільну стенокардію та у хворих на дифузний кардіосклероз, що зумовлено більш виразною активацією імунного запалення.

У хворих на ІХС без ЦД 2 типу рівень пентраксинемії в залежності від клінічного варіанту ІХС було визначено наступним чином (Рис. 3.3.): у

пацієнтів з ПІКС рівень РТХ-3 в сироватці крові склав $3,76 \pm 0,51$ нг/мл ($p < 0,05$). У хворих на стабільну стенокардію рівень РТХ-3 склав $4,18 \pm 0,39$ нг/мл ($p < 0,05$). У хворих на дифузний кардіосклероз рівень РТХ-3 склав $2,34 \pm 0,48$ нг/мл ($p < 0,05$).



Примітка: * $p < 0,05$ при порівнянні з групою хворих на дифузний кардіосклероз.

Рис. 3.3. Рівень пентраксину-3 у хворих на ішемічну хворобу серця без цукрового діабету 2 типу.

Розподіл РТХ-3 мало такий самий характер, як у хворих на ЦД 2 типу, так і у хворих без ЦД 2 типу.

Отримані дані підтверджені кореляційним аналізом, за результатами якого встановлено сильний кореляційний зв'язок між рівнем РТХ-3 та стабільною стенокардією ($r=0,81$; $p < 0,05$) (табл.3.5).

Діагностична роль РТХ-3 у хворих з серцево-судинною патологією у світі активно вивчається, проте вже сьогодні можна вважати РТХ-3 новим маркером, який буде застосовуватися для підвищення ефективності діагностики у хворих за умов коморбідного перебігу ІХС та ЦД 2 типу.

Таблиця 3.5

Взаємозв'язки між пентраксином-3 та клінічними варіантами ішемічної хвороби серця у хворих з супутнім цукровим діабетом 2 типу
($r_{crit}=0,34$)

Клінічний варіант	РТХ-3, нг/мл	p
Стабільна стенокардія	0,81	<0,05
Дифузний кардіосклероз	0,28	>0,05
ПКС	0,29	>0,05

РОЗДІЛ 4

АНАЛІЗ ПОРУШЕНЬ ВУГЛЕВОДНОГО ТА ЛІПІДНОГО ОБМІНІВ, КАРДІОГЕМОДИНАМІКИ, СТАНУ КОРОНАРНИХ АРТЕРІЙ СЕРЦЯ У ХВОРИХ НА ІШЕМІЧНУ ХВОРОБУ СЕРЦЯ ТА ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ 2 ТИПУ В ЗАЛЕЖНОСТІ ВІД РІВНЯ ПЕНТРАКСИНЕМІЇ ТА СТУПЕНЯ ІНСУЛІНОРЕЗИСТЕНТНОСТІ

4.1. Характер змін рівня пентраксина-3 у хворих на ішемічну хворобу серця в залежності від наявності цукрового діабету 2 типу та характер взаємозв'язків з метаболічними показниками.

На наш погляд, враховуючи асоціацію ЦД 2 типу зі змінами ліпідного та вуглеводного профілю, що призводять до збільшення частоти виникнення кардіоваскулярних ускладнень у хворих на ІХС [189], доцільним було вивчення особливостей ліпідного та вуглеводного обмінів у хворих на ІХС за наявності супутнього ЦД 2 типу.

У групі хворих з ІХС у поєднанні з ЦД 2 типу рівень глюкози натще склав $7,19 \pm 0,31$ ммоль/л, а у групі хворих з ІХС без діабету – $4,37 \pm 0,08$ ммоль/л ($p < 0,05$). Рівень інсуліну натще склав $27,16 \pm 0,48$ мкОд/мл у хворих першої групи і був достовірно вищий за рівень інсуліну натще у хворих другої – $8,32 \pm 0,21$ мкОд/мл ($p < 0,05$). У першій групі відзначалися вищі значення рівня глікозильованого гемоглобіну, ніж у другій групі – $10,42 \pm 0,28\%$ та $4,68 \pm 0,25\%$ відповідно ($p < 0,05$). При визначенні індексу НОМА були отримані дані про достовірне його підвищення у хворих першої групи ($8,87 \pm 0,71$) у порівнянні з другою групою ($1,67 \pm 0,25$) ($p < 0,05$) (таблиця 4.1) [190–192].

Аналіз показників ліпідного профілю характеризувався підвищенням рівня ХС ЛПНЩ ($3,09 \pm 0,07$ ммоль/л у порівнянні з $2,67 \pm 0,06$ ммоль/л), ХС ЛПДНЩ ($1,57 \pm 0,03$ ммоль/л у порівнянні з $1,14 \pm 0,02$ ммоль/л) ($p > 0,05$); підвищенням рівня ТГ ($1,81 \pm 0,07$ ммоль/л у порівнянні з $1,58 \pm 0,04$ ммоль/л

відповідно), та зниженням рівня ХС ЛПВЩ ($0,91 \pm 0,02$ ммоль/л у порівнянні з $1,51 \pm 0,03$ ммоль/л відповідно) ($p < 0,05$) у хворих з ІХС та ЦД 2 типу у порівнянні з хворими без діабету [193–196].

Таблиця 4.1

Показники вуглеводного та ліпідного обмінів у хворих на ішемічну хворобу серця та цукровий діабет 2 типу ($M \pm m$)

Показники	ІХС + ЦД 2 типу (n=75)	ІХС (n=35)	p
Інсулін, мкОД /мл	$27,16 \pm 0,48$	$8,32 \pm 0,21$	$p < 0,05$
Глюкоза крові натщесерце	$7,19 \pm 0,31$	$4,37 \pm 0,08$	$p < 0,05$
HbA _{1c} , %	$10,42 \pm 0,28$	$4,68 \pm 0,25$	$p < 0,05$
НОМА, од	$8,87 \pm 0,71$	$1,67 \pm 0,25$	$p < 0,05$
ЗХС, ммоль/л	$5,43 \pm 0,09$	$5,41 \pm 0,06$	$p > 0,05$
ТГ, ммоль/л	$1,81 \pm 0,07$	$1,58 \pm 0,04$	$p < 0,05$
ХС ЛПВЩ, ммоль/л	$0,91 \pm 0,02$	$1,51 \pm 0,03$	$p < 0,05$
ХС ЛПНЩ, ммоль/л	$3,09 \pm 0,07$	$2,67 \pm 0,06$	$p > 0,05$
ХС ЛПДНЩ, ммоль/л	$1,57 \pm 0,03$	$1,14 \pm 0,02$	$p > 0,05$
КА	$3,34 \pm 0,09$	$3,27 \pm 0,04$	$p > 0,05$
ІМТ, кг/м ²	$24,18 \pm 0,14$	$24,36 \pm 0,41$	$p > 0,05$

Враховуючи асоціацію маркерів хронічного запалення з метаболічними показниками у хворих на ІХС та ЦД 2 типу, нами було визначено взаємозв'язок між РТХ-3 та показниками вуглеводного та ліпідного обмінів у наших хворих.

За даними проведеного кореляційного аналізу було виявлено наявність прямих цільних вірогідних зв'язків між рівнем РТХ-3 та рівнями глюкози ($r=0,41$; $p < 0,05$), інсуліну ($r=0,36$; $p < 0,05$), індексу НОМА ($r=0,89$; $p < 0,05$),

рівнем ТГ ($r=0,74$; $p<0,05$) та зворотніх – з ХС ЛПВЩ ($r= - 0,54$; $p<0,05$) (таблиця 4.2).

Таблиця 4.2

Взаємозв'язки між пентраксином-3 та метаболічними показниками у хворих на ішемічну хворобу серця та цукровий діабет 2 типу ($r_{crit}=0,34$)

	РТХ-3	p
Глюкоза	0,41	$p<0,05$
Інсулін	0,36	$p<0,05$
НОМА	0,89	$p<0,05$
HbA _{1c}	0,28	$p>0,05$
ЗХС	0,26	$p>0,05$
ТГ	0,74	$p<0,05$
ХС ЛПВЩ	- 0,54	$p<0,05$
ХС ЛПНЩ	0,18	$p>0,05$
ХС ЛПДНЩ	0,20	$p>0,05$
КА	0,11	$p>0,05$

Отримані дані у різних популяціях мають різний характер, проте вже сьогодні можна вважати РТХ-3 новим маркером, що буде застосовуватися для підвищення ефективності діагностики у хворих за умов коморбідного перебігу ІХС та ЦД 2 типу.

Отже, метаболічні порушення у хворих на ІХС та ЦД 2 типу проявляються гіперінсулінемією, гіперглікемією, гіпертригліцеридемією, підвищенням ступеню інсулінорезистентності, зниженням рівня ХС ЛПНЩ та зменшенням рівня ХС ЛПВЩ.

4.2. Особливості кардіогемодинаміки залежно від активності пентраксину-3 у хворих на ішемічну хворобу серця з супутнім цукровим діабетом 2 типу

Дослідження особливостей морфо-функціональних змін серця та стану вінцевих артерій у хворих на ІХС з коморбідним ЦД 2 типу проводилось залежно від показників РТХ-3 у сироватці крові: так до першої підгрупи увійшли хворі на ІХС з коморбідним ЦД 2-го типу та вмістом РТХ-3 у сироватці крові менше 5,03 нг/мл (n=39); до другої – більше 5,03 нг/мл (n=36) (табл.4.3).

Таблиця 4.3

Показники кардіогемодинаміки у хворих на ішемічну хворобу серця та цукровий діабет 2 типу залежно від вмісту у сироватці крові пентраксину-3
(M±m)

Показники	Перша підгрупа (n=39)	Друга підгрупа (n=36)	p
САТ, мм рт. ст.	158,14±21,12	161,28±19,34	>0,05
ДАТ, мм рт. ст.	89,16±10,43	91,37±9,61	>0,05
ЧСС, уд./хв.	76,42±12,14	77,23±11,71	>0,05
Пульс, уд./хв.	76,29±14,01	77,01±13,18	>0,05
КДО, мл	107,71±9,13	141,29±8,4	<0,05
КСО, мл	49,16±6,4	61,32±7,1	<0,05
КДР, см	4,68±0,61	6,19±0,54	<0,05
КСР, см	3,78±0,56	4,91±0,46	<0,05
ФВ, %	54,61±6,17	44,81±6,28	<0,05
ТЗСЛШ, см	1,29±0,02	1,30±0,03	>0,05

ТМШП, см	1,24±0,03	1,23±0,04	>0,05
ЛП, см	4,1±0,44	4,4±0,36	>0,05
Аорта, см	3,19±0,26	3,23±0,31	>0,05
Е	0,54±0,12	0,59±0,11	>0,05
А	0,62±0,09	0,67±0,10	>0,05
Е/А	0,82±0,08	0,86±0,11	>0,05

За результатами нашого дослідження стан кардіогемодинаміки у хворих на ІХС із коморбідним ЦД 2 типу залежав від показників вмісту РТХ-3.

У підгрупі хворих на ІХС та ЦД 2 типу з показником РТХ-3 вище 5,03 нг/мл відзначались вірогідно вищі значення КДО, КСО, КДР, КСР та нижча ФВ.

Так, КДО у хворих першої підгрупи дорівнював 107,71±9,13 мл, що на 23,77% менший, ніж у пацієнтів другої підгрупи, де значення цього показника складало 141,29±8,4 мл ($p<0,05$). КСО вище на 19,83% у хворих другої підгрупи (61,32±7,1 мл проти 49,16±6,4 мл) ($p<0,05$), КДР – 24,39%, КСР – 23,01%, а ФВ, навпаки, нижча в осіб другої підгрупи на 17,95% (44,81±6,28% проти 54,61±6,17%) ($p<0,05$) [197].

Достовірних відмінностей щодо показників САТ, ДАТ, ЧСС, пульсу, ТЗСЛШ, ТМШП, ЛП, розміру аорти, діастолічної функції (Е, А, Е/А) залежно від вмісту у сироватці крові РТХ-3 у хворих на ІХС та ЦД 2 типу встановлено не було ($p>0,05$).

Виявлені нами закономірності знайшли також підтвердження у результатах кореляційного аналізу (табл.4.4).

Таблиця 4.4

Кореляційний аналіз пентраксинемії та показників кардіогемодинаміки у хворих на ішемічну хворобу серця та цукровий діабет 2 типу ($r_{crit}=0,34$; p)

Показники кардіогемодинаміки	РТХ-3	p
КДО	0,86	<0,05
КСО	0,74	<0,05
КДР	0,81	<0,05
КСР	0,47	<0,05
ФВ	- 0,39	<0,05
ТЗСЛШ	0,19	>0,05
ТМШП	0,21	>0,05
ЛП	0,24	>0,05
Аорта	0,16	>0,05
Е	0,29	>0,05
А	0,22	>0,05
Е/А	0,27	>0,05

Встановлені прямі кореляційні зв'язки між вмістом у сироватці крові РТХ-3 та КДО ($r=0,86$; $p<0,05$), КСО ($r=0,74$; $p<0,05$), КДР ($r=0,81$; $p<0,05$), КСР ($r=0,47$; $p<0,05$), ЛГВА ($r=0,83$; $p<0,05$) та зворотній зв'язок із ФВ ($r= -0,39$; $p<0,05$) свідчать про активацію асептичного запалення з одночасним збільшенням об'ємів і порожнин ЛШ у хворих на ІХС з коморбідним ЦД 2 типу.

4.3. Ураження вінцевих артерій у хворих на ішемічну хворобу серця та цукровий діабет 2 типу залежно від вмісту у сироватці крові пентраксину-3.

У нашій роботі також оцінено особливості ураження вінцевих артерій (табл. 4.5).

Таблиця 4.5

Показники стану вінцевих артерій у хворих на ішемічну хворобу серця та цукровий діабет 2 типу залежно від вмісту у сироватці крові пентраксину-3 (χ^2 ; p; 95,0% DI)

Показники	Перша підгрупа (n=39)	Друга підгрупа (n=36)	χ^2	p	Відношення шансів (95,0% DI)
ЛГВА, %	16,31±3,19	27,71±5,43	4,196	0,041	2,042 (1,024-4,071)
ЛПНА, %	40,62±6,88	51,48±7,49	2,899	0,89	1,625 (0,928-2,846)
ЛОА, %	31,44±7,26	43,16±8,11	3,089	0,79	2,042 (1,024-4,071)
ПГЛВА, %	31,16±7,21	29,41±6,19	0,095	0,758	2,042 (1,024-4,071)
ПВА, %	28,22±7,14	32,41±6,68	0,924	0,337	2,042 (1,024-4,071)

У хворих другої підгрупи частіше зустрічалось ураження ЛГВА, ніж у хворих першої підгрупи (ВШ=2,042, 95% DI [1,024-4,071], $\chi^2 = 4,196$; p=0,041) [197]. Це твердження також знайшло відображення у кореляційному аналізі: рівень РТХ-3 мав сильний прямий зв'язок з ЛГВА (r=0,83; p<0,05) (табл. 4.6).

Таблиця 4.6

Кореляційний аналіз пентраксинемії та станом коронарних артерій у хворих на ішемічну хворобу серця та цукровий діабет 2 типу ($r_{crit} = 0,34$; p)

Показники кардіогемодинаміки	РТХ-3	p
ЛГВА	0,83	<0,05
ЛПНА	0,17	>0,05

ЛОА	0,09	>0,05
ПГЛВА	0,23	>0,05
ПВА	0,10	>0,05

Таким чином, нами встановлено, що за умов активації імунного запалення (збільшення вмісту РТХ-3 у сироватці крові) у хворих на ІХС з коморбідним ЦД 2 типу відбувається структурна перебудова серця за рахунок збільшення розмірів та порожнин ЛШ, зниження здатності міокарда до скорочення.

У хворих на ІХС з коморбідним ЦД 2 типу активація імунного запалення асоційована з ураженням ЛГВА.

Таким чином, у хворих на ІХС з коморбідним ЦД 2 типу погіршується структурно-функціональний стан міокарду (збільшення КДО та КСО, КДР і КСР, зменшення ФВ) внаслідок негативного впливу активованого системного запалення з одночасним збільшенням вмісту у сироватці крові РТХ-3, а між збільшенням вмісту у сироватці крові РТХ-3 та ураженням ЛГВА у хворих на ІХС з коморбідним ЦД 2 типу є прямий сильний кореляційний зв'язок ($r=0,83$; $p<0,05$) – чим більший вміст пентраксину-3, тим тяжчі ураження ЛГВА.

РОЗДІЛ 5

ЕФЕКТИВНІСТЬ ЗАСТОСУВАННЯ РІЗНИХ СХЕМ ЛІКУВАННЯ У ХВОРИХ НА ІШЕМІЧНУ ХВОРОБУ СЕРЦЯ ТА ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ 2 ТИПУ

Головним напрямком медикаментозної терапії щодо запобігання коронарних ускладнень при ЦД є корекція факторів ризику – ГХ, дисліпідемії, гіперглікемії та ІР. Згідно рекомендацій Американської діабетичної асоціації [198], оптимальний АТ у хворих на ЦД не має перевищувати 130/80 мм рт. ст. При цьому у хворих на ЦД з ураженням нирок, що виявляється появою протеїнурії або мікроальбумінурії, необхідно прагнути до підтримки більш низьких цифр АТ, що не перевищують 125/75 мм рт. ст. Медикаментозне лікування у хворих на ЦД 2 типу має проводитися при показниках АТ 140/90 мм рт. ст. і вище.

Препаратами першого ряду при лікуванні АГ у хворих на діабет є: іАПФ, БРА II, β -блокатори, діуретики й АКК. Ефективність цих препаратів у запобіганні серцево-судинних подій доведена у великих рандомізованих контрольованих дослідженнях, що включали великі групи хворих на діабет: UKPDS 38, HOT (the Hypertension Optimal Treatment trial), SHEP (the Systolic Hypertension in the Elderly Program), Syst-EUR (the Systolic Hypertension in Europe trial), HOPE (Heart Outcomes Prevention Evaluation, MICROHOPE), LIFE (the Losartan Intervention For Endpoint Reduction in Hypertension study), ALLHAT (the Anti-hypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial). Терапія всіх хворих на ЦД 2 типу з АГ повинна обов'язково включати іАПФ або БРА II.

Препарати класу БРА II володіють унікальними метаболічними ефектами за впливом на вуглеводний і ліпідний обмін [199]. У невеликому дослідженні при 12-тижневому застосуванні телмісартану (80 мг/добу) було відзначено менш виражене зниження АТ, ніж у пацієнтів, які отримували валсартан (160

мг/добу) [200], проте в значно більшому рандомізованому контрольованому дослідженні телмісартан (80 мг/добу) перевищував валсартан (160 мг/добу) по антигіпертензивній активності [201]. Особливості фармакокінетики телмісартана дозволяють йому в дозі 80 мг/добу більш ефективно знижувати як САТ, так і ДАТ у ранкові години в порівнянні з валсартаном (160 мг/добу) [202].

У зв'язку з суперечливими даними, нами була проведена оцінка ефективності застосування різних схем лікування шляхом визначення динаміки досліджуваних показників.

У результаті рандомізації було сформовано дві підгрупи спостереження:

1 підгрупа – 37 пацієнтів з ІХС та ЦД 2 типу, які отримували наступну терапію:

- валсартан у добовій дозі 160 мг;
- аторвастатин 20 мг ввечері;
- аспірин 75 мг ввечері;

2 підгрупа – 38 пацієнтів з ІХС та ЦД 2 типу, які отримували наступну терапію:

- телмісартан у добовій дозі 40 мг;
- аторвастатин 20 мг ввечері;
- аспірин 75 мг ввечері.

Усі хворі отримували комбіновану медикаментозну терапію з приводу наявної у них патології. Пацієнти з діабетом додатково до стандартної терапії отримували також цукрознижувальні препарати.

Зведені дані про ефективність проведеної рандомізації наведені в таблиці 5.1, з якої видно, що за середніми значеннями достовірних відмінностей між підгрупами не виявлено за всіма показниками ($p > 0,05$), що засвідчує однорідність підгруп і дозволяє уникнути псевдопозитивних і псевдонегативних результатів.

Таблиця 5.1

Зіставлення показників, що вивчалися, у дослідних підгрупах до лікування ($M \pm m$)

Показники	I підгрупа	II підгрупа	p
САТ, мм рт. ст.	154,23±17,14	164,93±21,16	>0,05
ДАТ, мм рт. ст.	94,16±10,08	86,81±9,74	>0,05
ЧСС, уд./хв.	74,95±10,43	78,73±11,28	>0,05
Пульс, уд./хв.	75,06±11,23	79,37±10,24	>0,05
КДО, мл	120,71±6,87	128,25±7,19	>0,05
КСО, мл	57,16±7,12	53,41±6,94	>0,05
КДР, см	5,38±0,43	5,62±0,61	>0,05
КСР, см	4,28±0,57	4,51±0,48	>0,05
ФВ, %	51,43±7,09	50,16±8,04	>0,05
ТЗСЛШ, см	1,29±0,04	1,29±0,06	>0,05
ТМШП, см	1,23±0,03	1,25±0,05	>0,05
ЛП, см	3,94±0,30	4,40±0,36	>0,05
Аорта, см	2,98±0,28	3,51±0,33	>0,05
Е, мм/с	0,58±0,12	0,59±0,13	>0,05
А, мм/с	0,66±0,13	0,67±0,12	>0,05
Е/А, од.	0,88±0,09	0,88±0,05	>0,05
Інсулін, мкОД /мл	29,33±0,37	25,46±0,41	>0,05
Глюкоза крові натщесерце, ммоль/л	9,37±0,29	8,03±0,38	>0,05

HbA _{1c} , %	11,38±0,26	9,93±0,31	>0,05
НОМА, од	9,43±0,68	8,99±0,79	>0,05
ЗХС, ммоль/л	5,93±0,10	5,21±0,09	>0,05
ТГ, ммоль/л	1,92±0,08	1,76±0,07	>0,05
ХС ЛПВЩ, ммоль/л	0,88±0,04	0,93±0,03	>0,05
ХС ЛПНЩ, ммоль/л	3,11±0,08	2,94±0,06	>0,05
ХС ЛПДНЩ, ммоль/л	1,63±0,04	1,55±0,07	>0,05
КА	3,41±0,08	3,26±0,07	>0,05
ІМТ, кг/м ²	23,65±0,19	25,73±0,16	>0,05
РТХ-3, нг/мл	6,03±0,48	5,89±0,51	>0,05

Динаміка досліджуваних показників після лікування в обох підгрупах наведена у таблиці 5.2.

Проведення лікування в обох підгрупах призвело до зниження АТ, як САТ, так і ДАТ; сприяло доброякісному ремоделюванню ЛШ; призводило до поліпшення діастолічної функції, а також мало виразний лікувальний ефект відносно показників ліпідного профілю.

Порівняльний аналіз застосування різних терапевтичних схем виявляв вірогідне поліпшення діастолічної функції за рахунок збільшення співвідношення Е/А у 2 підгрупі після лікування порівняно з 1 підгрупою ($p < 0,05$).

Так, на тлі лікування у першій підгрупі Е/А збільшився на 31,15%, а у 2 підгрупі – на 37,78% ($p < 0,05$).

Вірогідних відмінностей щодо таких показників, як ЧСС, пульс, ТЗСЛШ, розмір аорти, рівні інсуліну, HbA_{1c}, глюкози крові, індексу ІР НОМА, КА та

ІМТ, за умов застосування різних терапевтичних схем, знайдено не було ($p > 0,05$).

Таблиця 5.2

Динаміка досліджуваних показників під впливом терапії ($M \pm m$)

Показники	До лікування (n=75)	Після лікування (n=75)		p
		I підгрупа (n=37)	II підгрупа (n=38)	
САТ, мм рт. ст.	159,71±20,23	127,24±19,36	125,31±18,31	$p_{1-2} < 0,05$ $p_{1-3} < 0,05$ $p_{2-3} > 0,05$
ДАТ, мм рт. ст.	90,26±10,02	78,33±9,16	79,18±10,24	$p_{1-2} < 0,05$ $p_{1-3} < 0,05$ $p_{2-3} > 0,05$
ЧСС, уд./хв.	76,83±11,93	74,68±10,13	75,12±9,48	$p_{1-2} > 0,05$ $p_{1-3} > 0,05$ $p_{2-3} > 0,05$
Пульс, уд./хв.	76,65±13,60	73,96±9,71	74,32±10,63	$p_{1-2} > 0,05$ $p_{1-3} > 0,05$ $p_{2-3} > 0,05$
КДО, мл	124,5±8,77	87,61±6,14	85,93±7,43	$p_{1-2} < 0,05$ $p_{1-3} < 0,05$ $p_{2-3} > 0,05$
КСО, мл	55,24±6,75	41,16±5,29	40,98±4,97	$p_{1-2} < 0,05$ $p_{1-3} < 0,05$ $p_{2-3} > 0,05$
КДР, см	5,44±0,58	4,32±0,36	4,18±0,29	$p_{1-2} < 0,05$ $p_{1-3} < 0,05$ $p_{2-3} > 0,05$
КСР, см	4,35±0,51	3,19±0,21	3,21±0,16	$p_{1-2} < 0,05$ $p_{1-3} < 0,05$ $p_{2-3} > 0,05$

ФВ, %	49,71±6,23	56,14±5,12	57,61±6,18	p ₁₋₂ < 0,05 p ₁₋₃ < 0,05 p ₂₋₃ > 0,05
ТЗСЛШ, см	1,29±0,03	1,26±0,04	1,23±0,03	p ₁₋₂ > 0,05 p ₁₋₃ > 0,05 p ₂₋₃ > 0,05
ТМШП, см	1,24±0,03	1,19±0,02	1,18±0,04	p ₁₋₂ < 0,05 p ₁₋₃ < 0,05 p ₂₋₃ > 0,05
ЛП, см	4,2±0,40	2,81±0,26	3,01±0,31	p ₁₋₂ < 0,05 p ₁₋₃ < 0,05 p ₂₋₃ > 0,05
Аорта, см	3,21±0,28	3,06±0,17	3,09±0,21	p ₁₋₂ > 0,05 p ₁₋₃ > 0,05 p ₂₋₃ > 0,05
Е, мм/с	0,57±0,12	0,66±0,04	0,69±0,05	p ₁₋₂ < 0,05 p ₁₋₃ < 0,05 p ₂₋₃ > 0,05
А, мм/с	0,65±0,10	0,54±0,07	0,51±0,08	p ₁₋₂ < 0,05 p ₁₋₃ < 0,05 p ₂₋₃ > 0,05
Е/А, од.	0,84±0,09	1,22±0,05	1,35±0,07	p ₁₋₂ < 0,05 p ₁₋₃ < 0,05 p ₂₋₃ < 0,05
Інсулін, мкОД /мл	27,16±0,48	25,93±0,39	26,17±0,41	p ₁₋₂ > 0,05 p ₁₋₃ > 0,05 p ₂₋₃ > 0,05
Глюкоза крові натщесерце, ммоль/л	7,19±0,31	6,98±2,28	6,74±0,32	p ₁₋₂ > 0,05 p ₁₋₃ > 0,05 p ₂₋₃ > 0,05
НbA _{1c} , %	10,42±0,28	9,83±0,26	10,13±0,25	p ₁₋₂ > 0,05 p ₁₋₃ > 0,05 p ₂₋₃ > 0,05
НОМА, од	8,87±0,71	8,56±0,43	8,62±0,51	p ₁₋₂ > 0,05 p ₁₋₃ > 0,05 p ₂₋₃ > 0,05

ЗХС, ммоль/л	5,43±0,09	4,29±0,07	4,31±0,06	p ₁₋₂ < 0,05 p ₁₋₃ < 0,05 p ₂₋₃ > 0,05
ТГ, ммоль/л	1,81±0,07	1,34±0,06	1,29±0,07	p ₁₋₂ < 0,05 p ₁₋₃ < 0,05 p ₂₋₃ > 0,05
ХС ЛПВЩ, ммоль/л	0,91±0,02	1,38±0,03	1,43±0,04	p ₁₋₂ < 0,05 p ₁₋₃ < 0,05 p ₂₋₃ > 0,05
ХС ЛПНЩ, ммоль/л	3,09±0,07	2,43±0,06	2,39±0,05	p ₁₋₂ < 0,05 p ₁₋₃ < 0,05 p ₂₋₃ > 0,05
ХС ЛПДНЩ, ммоль/л	1,57±0,03	0,68±0,04	0,73±0,05	p ₁₋₂ < 0,05 p ₁₋₃ < 0,05 p ₂₋₃ > 0,05
КА	3,34±0,09	3,19±0,08	3,21±0,10	p ₁₋₂ > 0,05 p ₁₋₃ > 0,05 p ₂₋₃ > 0,05
ІМТ, кг/м ²	24,18±0,14	21,64±0,15	22,73±0,17	p ₁₋₂ > 0,05 p ₁₋₃ > 0,05 p ₂₋₃ > 0,05
РТХ-3, нг/мл	5,94±0,57	4,03±0,31	3,98±0,27	p ₁₋₂ < 0,05 p ₁₋₃ < 0,05 p ₂₋₃ < 0,05

У першій підгрупі вірогідно знизилась рівні САТ на 20,33%, ДАТ – на 13,21%, КДО – на 29,63%, КСО – на 25,48%, КДР – на 20,58%, КСР – на 26,66%, ТМШП – на 4,03%, ЛП – на 33,09%, А – на 16,93%, ЗХС – на 21,0%, ТГ – на 25,97%, ХС ЛПНЩ – на 21,36%, ХС ЛПДНЩ – на 56,68%, рівень РТХ-3 – на 32,15% та підвищились ФВ – на 12,93%, Е – на 15,78%, ХС ЛПВЩ – на 51,64% (p<0,05) після запропонованої схеми лікування.

У другій підгрупі вірогідно знизилась рівні САТ на 21,54%, ДАТ – на 12,28%, КДО – на 30,98%, КСО – на 25,81%, КДР – на 23,16%, КСР – на 26,20%, ТМШП – на 4,84%, ЛП – на 28,33%, А – на 21,54%, ЗХС – на 20,62%,

ТГ – на 28,73%, ХС ЛПНЩ – на 22,66%, ХС ЛПДНЩ – на 53,51%, рівень РТХ-3 – на 33,0% та підвищились ФВ – на 15,89%, Е – на 21,0%, ХС ЛПВЩ – на 57,14% ($p < 0,05$) після запропонованої схеми лікування.

Таким чином, обидві схеми лікування продемонстрували суттєвий вплив на досліджувані показники, що обумовило нормалізацію рівня АТ, ліпідного обміну у вигляді його потенціалу за рахунок зменшення проатерогенних та збільшення антиатерогенних фракцій; зменшенням порожнин і розмірів ЛШ на тлі покращення здатності до скорочення та зменшення проявів запалення у вигляді зниження рівнів РТХ-3.

Застосування в схемі терапії ІХС у хворих на ЦД 2 типу валсартану або телмісартану сприяє корекції клінічних показників, ліпідного обміну (рівень ліпопротеїдів високої щільності підвищився на 51,64% і 57,14%; рівні тригліцеридів зменшились на 25,97% і 28,73%, ліпопротеїдів низької щільності – на 21,36% і 22,66% , загального холестерину – на 21,0% і 20,62%, ліпопротеїдів дуже низької щільності – на 56,68% і 53,51% відповідно), пригнічення імунозапального процесу (знизився рівень пентраксину-3 на 32,15% і 33,0%), збільшилась здатність міокарду до скорочення на 12,93% і 15,89%, зменшились розміри лівого шлуночка та його порожнини ($p < 0,05$).

Порівняльний аналіз застосування різних схем лікування продемонстрував перевагу терапії з використанням валсартану лише щодо співвідношення Е/А. Вірогідних відмінностей щодо інших показників знайдено не було, що засвідчує однакову ефективність застосування запропонованих схем лікування у хворих на ІХС та ЦД 2 типу.

АНАЛІЗ І УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

ІХС – одна з найбільш частих причин смертності населення в розвинених країнах світу, що обумовлює ту увагу, яку приділяють вивченню патогенезу ІХС. В Україні поширеність та захворюваність на ІХС щорічно зростає та займає 53,8 % серед хвороб системи кровообігу. Смертність від ІХС складає близько 650 на 100 тис. населення [203].

Вагомим фактором ризику при ІХС є ЦД, який став однією з провідних медико-соціальних проблем сучасного суспільства, що обумовлено високою захворюваністю і його поширеністю, частим виникненням хронічних мікро- і макросудинних ускладнень [204, 205].

ІХС у хворих на ЦД 2 типу зустрічається в 2-4 рази частіше, ніж серед людей того ж віку без діабету [206]. Основною причиною інвалідизації та смертності хворих на ЦД є ССЗ, у розвитку яких провідне значення має ІХС [207]. Слід зауважити, що 3 з 4 хворих на ЦД помирають від причин, пов'язаних з атеросклерозом, і в більшості випадків (75%), від ІХС.

Поширеність ЦД в Україні складає 3041,6 на 100 тис. населення, а первинна захворюваність – 272,0 на 100 тис. населення [206]. І це є медико-соціальною проблемою в плані серцево-судинної захворюваності, що потребує вдосконалення діагностичних підходів та обумовлює актуальність дослідження.

Одним з патогенетичних механізмів атеросклерозу є генералізоване або хронічне запалення. Це підтверджують клінічні та експериментальні дані, які з'явилися в останні роки на базі визначення маркерів запалення [208]. Перш за все, вивчається питання щодо ролі запального компонента у розвитку атеросклерозу у хворих на ЦД 2 типу.

Одним з нових маркерів імунного запалення є пентраксин-3, який надмірно експресується в ендотеліальних і гладком'язових клітинах, моноцитах і макрофагах, які є компонентами судинної стінки і атеросклеротичної бляшки [209].

РТХ-3, відомий також як фактором некрозу пухлини індукований ген 14, що відноситься до суперсімейства пентраксинів, до якого входять класичні короткі пентраксини CRP і сироватковий Р-компонент амілоїду, довгий пентраксин РТХ-4 і група нейрональних пентраксинів. Його роль при атеросклерозі поки не з'ясована. Однак деякі наукові дослідження свідчать про підвищену секрецію РТХ-3 у хворих на ІХС [210]. Іншими дослідниками були представлені дані про те, що підвищена його експресія пов'язана з гострим коронарним синдромом, а високі плазмові рівні РТХ-3 є предикторами несприятливих клінічних результатів у пацієнтів з серцевою недостатністю [211]. Проте, досі не вивчена патогенетична роль РТХ-3 і у розвитку ІХС у хворих на ЦД 2 типу, що потребує проведення подальших досліджень у цьому напрямку.

У результаті проведених досліджень встановлено достовірне підвищення рівня РТХ-3 у всіх хворих на ІХС в порівнянні з групою контролю. Так, рівень РТХ-3 у контрольній групі склав $1,18 \pm 0,54$ нг/мл, що на 65,40% менше, ніж у хворих на ІХС, де значення цього показника дорівнювало $3,41 \pm 0,68$ нг/мл ($p < 0,05$).

У хворих за умов поєднаного перебігу ІХС та ЦД 2 типу рівень РТХ-3 на 80,14% вищий, ніж у осіб контрольної групи та складає $5,94 \pm 0,57$ нг/мл ($p < 0,05$).

Проведений порівняльний аналіз продемонстрував вірогідне збільшення рівня РТХ-3 на 57,41% у хворих на ІХС за умов наявності ЦД 2 типу, що засвідчує активацію запального маркера РТХ-3, який може вважатися предиктором поєднаного перебігу [182–186].

Отримані нами дані відповідають результатам інших дослідників. У роботі Наїбо Л. [212] було проведено обстеження 596 пацієнтів (467 чоловіка, 129 жінок, середній вік $65,9 \pm 8,1$ років), за результатами якого було встановлено, що РТХ-3 є запальним предиктором ІХС. Рівень РТХ-3 у хворих на ІХС склав $3,12 \pm 0,63$ нг/мл, що було вище, ніж у контрольній групі.

У рамках дослідження The Cardiovascular Health Study (CHS), що проводилося Національним інститутом серця, легенів та крові, було обстежено 5888 чоловіків та жінок віком 65 років. РТХ3 асоціювався з ССЗ і смертністю, а його концентрація була вищою у групах хворих на стабільну стенокардію ($p < 0,001$), а також у хворих, що перенесли ІМ ($p = 0,005$) та ішемічний інсульт ($p \leq 0,001$), ніж у контрольній групі [213].

Нами проводилась оцінка рівня РТХ-3 у хворих на ІХС з супутнім ЦД 2 типу в залежності від давності ЦД 2 типу. Серед хворих на ІХС ЦД 2 типу тривалістю до 5 років мали 19 осіб, тривалістю від 5 до 10 років – 38 осіб і 18 страждали на ЦД 2 типу протягом 10 років і більше.

Найвищий рівень РТХ-3 встановлено у хворих на ІХС з найбільшою тривалістю ЦД 2 типу (більше 10 років), де значення цього показника дорівнювало $9,43 \pm 0,41$ нг/мл ($p < 0,05$), достовірних відмінностей між рівнями досліджуваного маркера у пацієнтів з тривалістю діабету 5 років та від 5 до 10 років встановлено не було ($p > 0,05$), а значення цього показника складало $5,91 \pm 0,32$ нг/мл і $6,73 \pm 0,46$ нг/мл відповідно.

Рівень РТХ-3 у хворих на ІХС та ЦД 2 типу тривалістю більше 10 років був вище на 28,63% і 37,33%, ніж у пацієнтів із давністю ЦД 2 типу від 5 до 10 років та менше 5 років відповідно ($p < 0,05$).

Підтверджують одержані вище результати дані кореляційного аналізу: рівень РТХ-3 у сироватці крові мав сильний прямий зв'язок із давністю ЦД 2 типу більше 10 років ($r = 0,76$; $p < 0,05$) і зв'язок середньої сили з тривалістю діабету від 5 до 10 років ($r = 0,42$; $p < 0,05$).

Отже, стає очевидним той факт, що існує суттєвий взаємозв'язок між давністю ЦД 2 типу та активацією імунного запалення у хворих на ІХС.

Нами також проводилась оцінка вмісту РТХ-3 у залежності від клінічного перебігу ЦД 2 типу у хворих на ІХС за ступенями важкості та компенсації ЦД 2 типу. Слід зазначити, що легка форма ЦД 2 типу характеризувалася можливістю компенсації процесу дієтою та наявністю тільки неважких ускладнень (ретинопатія 1 стадії, нефропатія 1 стадії, транзиторна нейропатія).

Серед осіб основної групи легку форму ЦД мали 16 пацієнтів. Середня ступінь ЦД 2 типу була встановлена у 41 хворого з можливою компенсацією вуглеводного обміну за допомогою таблетованих цукрознижуючих препаратів та наявними ускладненнями: ретинопатія 1 чи 2 стадії, транзиторна нейропатія. Важкий ступінь ЦД 2 типу діагностовано у 18 пацієнтів і він характеризувався важкими ускладненнями: ретинопатією 3 стадії, нефропатією 2 чи 3 стадії, важкими проявами периферичної чи вегетативної нейропатії, енцефалопатією. Метод досягнення компенсації був індивідуальним – дієта, таблетовані цукрознижуючі препарати, інсулінотерапія.

Аналіз вмісту РТХ-3 у сироватці крові хворих на ІХС та ЦД 2 типу продемонстрував достовірне підвищення цього показника відповідно до погіршення клінічного перебігу діабету. Так, рівень РТХ-3 у сироватці крові пацієнтів з легким ступенем ЦД 2 типу склав $4,89 \pm 0,41$ нг/мл, у пацієнтів із діабетом середнього ступеня значення цього показника було більше на 31,51% і дорівнювало $7,14 \pm 0,35$ нг/мл ($p < 0,05$), а у осіб з важким ступенем рівень РТХ-3 збільшився на 40,94%, ніж у пацієнтів із легким ступенем ($p < 0,05$). Оцінюючи отримані результати, достовірної різниці між рівнями РТХ-3 у хворих із середнього та важким ступенями нами не знайдено ($p > 0,05$).

Наступним фрагментом дослідження було визначення пентраксинемії залежно від ступеня компенсації ЦД 2 типу у хворих на ІХС. Ступінь компенсації ЦД 2 типу встановлювали за рівнем HbA_{1c} .

Параметри понять «компенсований», «субкомпенсований» і «декомпенсований» ЦД оцінювали наступним чином. Повна компенсація вуглеводного обміну характеризувалася відсутністю спраги, частого сечовипускання, симптомів гіпоглікемії. У хворого добре загальне самопочуття, рівний настрій, достатньо високий рівень фізичної та інтелектуальної активності, рівні глюкози в крові натще і після їжі нормальні, глюкоза в сечі відсутня. Рівень HbA_{1c} не перевищував 7%.

Субкомпенсований вуглеводний обмін характеризувався відсутністю скарг, характерних для ЦД, наявністю хорошого самопочуття, відсутністю

гіпоглікемічних реакцій, рівнем глюкози в крові натще до 8,5 ммоль/л, після їжі – до 10 ммоль/л, HbA_{1c} – не вище 9%, а глюкоза в сечі – до 5% від цукрової цінності їжі. Про декомпенсацію вуглеводного обміну свідчили скарги, властиві ЦД, показники глікемії більш високі натще і після прийому їжі, HbA_{1c} вище 9%, втрата глюкози з сечею більше 5% вуглеводної цінності їжі.

Сформовано такі підгрупи спостереження серед хворих на ІХС: до 1 підгрупи увійшло 20 осіб з компенсованим ЦД 2 типу, до 2 підгрупи увійшло 18 пацієнтів з субкомпенсованим ЦД 2 типу, а до 3 підгрупи – 37 хворих. Рівні РТХ-3 у сироватці крові хворих на ІХС з компенсованим та субкомпенсованим ЦД 2 типу достовірно не відрізнялись і склали $5,01 \pm 0,36$ нг/мл і $5,96 \pm 0,44$ нг/мл відповідно ($p > 0,05$). Проте, у пацієнтів із некомпенсованим діабетом рівень РТХ-3 в сироватці крові склав $11,03 \pm 0,31$ нг/мл і був на 54,58% та 45,97% вище, ніж осіб із компенсованим та субкомпенсованим ЦД 2 типу відповідно ($p < 0,05$).

Проведений кореляційний аналіз продемонстрував наявність прямих зв'язків середньої сили між рівнем РТХ-3 та ЦД 2 типу середнього ступеня важкості ($r = 0,57$; $p < 0,05$) та субкомпенсованим діабетом ($r = 0,57$; $p < 0,05$), сильних зв'язків між рівнем РТХ-3 та ЦД важкого ступеня ($r = 0,83$; $p < 0,05$) та некомпенсованим ЦД ($r = 0,89$; $p < 0,05$).

Таким чином, виразність імунного запалення у хворих на ІХС, що обумовлена підвищеною концентрацією РТХ-3 у сироватці крові, залежала за результатами нашого дослідження від багатьох факторів, а саме, наявності ЦД 2 типу, тривалості діабетичного анамнезу, ступеня клінічного перебігу та декомпенсації ЦД 2 типу.

Згідно з наступною задачею дослідження хворі були розподілені на підгрупи в залежності від клінічної форми ІХС: стабільна стенокардія, ПКС та дифузний кардіосклероз. Серед хворих основної групи стабільна стенокардія зустрічалась у 13 хворих, що склало 17,3%, ПКС – у 18 хворих (24%), дифузний кардіосклероз – у 44 хворих (58,7%).

У хворих групи порівняння розподіл за клінічними формами ІХС відбувався наступним чином: стабільна стенокардія зустрічалась у 8 хворих, що

склало 26,7%, післяінфарктний кардіосклероз – у 8 хворих (26,7%), дифузний кардіосклероз – у 14 хворих (46,6%).

У результаті проведеного дослідження встановлено, що у хворих на ІХС з супутнім ЦД 2 типу було визначено рівень пентраксинемії в залежності від клінічного варіанту ІХС.

У хворих з ПКС рівень РТХ-3 в сироватці крові склав $5,68 \pm 0,51$ нг/мл ($p < 0,05$). У хворих на стабільну стенокардію рівень РТХ-3 склав $6,18 \pm 0,49$ нг/мл ($p < 0,05$). У хворих на дифузний кардіосклероз рівень РТХ-3 склав $4,92 \pm 0,47$ нг/мл ($p < 0,05$) [186–188].

Визначалась вірогідна відмінність рівня РТХ-3 у хворих на стабільну стенокардію та у хворих на дифузний кардіосклероз, що зумовлено більш виразною активацією імунного запалення.

Про це йдеться мова у роботі Karakas M.F. [214], де було оцінено зв'язок між рівнем РТХ-3 і тяжкістю ішемічної хвороби серця у 161 пацієнта зі стабільною стенокардією, а також в роботі Morishita T. [215], де було проведено обстеження 163 хворих на стабільну стенокардію і оцінювалися зв'язки рівня плазматичного пентраксину-3 та цукровим діабетом.

Цікаво, що результати японського дослідженні R2367 свідчать про позитивну діагностичну функцію РТХ-3 саме у хворих на стабільну стенокардію [216].

У хворих на ІХС без ЦД 2 типу рівень пентраксинемії в залежності від клінічного варіанту ІХС було визначено наступним чином: у пацієнтів з ПКС рівень РТХ-3 в сироватці крові склав $3,76 \pm 0,51$ нг/мл ($p < 0,05$). У хворих на стабільну стенокардію рівень РТХ-3 склав $4,18 \pm 0,39$ нг/мл ($p < 0,05$). У хворих на дифузний кардіосклероз рівень РТХ-3 склав $2,34 \pm 0,48$ нг/мл ($p < 0,05$).

Розподіл РТХ-3 мало такий самий характер, як у хворих на ЦД 2 типу, так і у хворих без ЦД 2 типу.

Отримані нами дані відповідають результатам інших дослідників. В рамках дослідження The Cardiovascular Health Study (CHS), що проводилося Національним інститутом серця, легенів та крові, було обстежено 5888

чоловіків та жінок віком 65 років. РТХ-3 асоціювався з серцево-судинними захворюваннями і смертністю, а його концентрація була вищою у групах хворих на стабільну стенокардію ($p < 0,001$), а також у хворих, що перенесли інфаркт міокарду ($p = 0,005$), ніж у групі хворих на дифузний кардіосклероз [217].

Отримані дані підтверджені кореляційним аналізом, за результатами якого встановлено сильний кореляційний зв'язок між рівнем РТХ-3 та стабільною стенокардією ($r = 0,81$; $p < 0,05$).

Діагностична роль РТХ-3 у хворих з серцево-судинною патологією у світі активно вивчається, проте вже сьогодні можна вважати РТХ-3 новим маркером, який буде застосовуватися для підвищення ефективності діагностики у хворих за умов коморбідного перебігу ІХС та ЦД 2 типу.

На наш погляд, враховуючи асоціацію ЦД 2 типу зі змінами ліпідного та вуглеводного профілю, що призводять до збільшення частоти виникнення кардіоваскулярних ускладнень у хворих на ІХС [189], доцільним було вивчення особливостей ліпідного та вуглеводного обмінів у хворих на ІХС за наявності супутнього ЦД 2 типу.

У групі хворих з ІХС у поєднанні з ЦД 2 типу рівень глюкози натще склав $7,19 \pm 0,31$ ммоль/л, а у групі хворих з ІХС без діабету – $4,37 \pm 0,08$ ммоль/л ($p < 0,05$). Рівень інсуліну натще склав $27,16 \pm 0,48$ мкОд/мл у хворих першої групи і був достовірно вищий за рівень інсуліну натще у хворих другої – $8,32 \pm 0,21$ мкОд/мл ($p < 0,05$). У першій групі відзначалися вищі значення рівня глікозильованого гемоглобіну, ніж у другій групі – $10,42 \pm 0,28\%$ та $4,68 \pm 0,25\%$ відповідно ($p < 0,05$). При визначенні індексу НОМА були отримані дані про достовірне його підвищення у хворих першої групи ($8,87 \pm 0,71$) у порівнянні з другою групою ($1,67 \pm 0,25$) ($p < 0,05$) [190–192].

Аналіз показників ліпідного профілю характеризувався підвищенням рівня ХС ЛПНЩ ($3,09 \pm 0,07$ ммоль/л у порівнянні з $2,67 \pm 0,06$ ммоль/л), ХС ЛПДНЩ ($1,57 \pm 0,03$ ммоль/л у порівнянні з $1,14 \pm 0,02$ ммоль/л) ($p > 0,05$); підвищенням рівня ТГ ($1,81 \pm 0,07$ ммоль/л у порівнянні з $1,58 \pm 0,04$ ммоль/л

відповідно), та зниженням рівня ХС ЛПВЩ ($0,91 \pm 0,02$ ммоль/л у порівнянні з $1,51 \pm 0,03$ ммоль/л відповідно) ($p < 0,05$) у хворих з ІХС та ЦД 2 типу у порівнянні з хворими без діабету [193–196].

Враховуючи асоціацію маркерів хронічного запалення з метаболічними показниками у хворих на ІХС та ЦД 2 типу, нами було визначено взаємозв'язок між РТХ-3 та показниками вуглеводного та ліпідного обмінів у наших хворих.

За даними проведеного кореляційного аналізу було виявлено наявність прямих цільних вірогідних зв'язків між рівнем РТХ-3 та рівнями глюкози ($r=0,41$; $p < 0,05$), інсуліну ($r=0,36$; $p < 0,05$), індексу НОМА ($r=0,89$; $p < 0,05$), рівнем ТГ ($r=0,74$; $p < 0,05$) та зворотніх – з ХС ЛПВЩ ($r = - 0,54$; $p < 0,05$).

У багатоетнічному дослідженні Університету Вермонтського медичного коледжу серед 2838 хворих підвищення рівню РТХ-3 позитивно асоціювався з віком ($p < 0,045$), ожирінням ($p < 0,045$), рівнем інсуліна ($p < 0,045$), систолічним артеріальним тиском ($p < 0,045$), СРР ($p < 0,045$) і товщиною каротидної інтими-медії ($p < 0,045$) [218].

Отримані дані у різних популяціях мають різний характер, проте вже сьогодні можна вважати РТХ-3 новим маркером, що буде застосовуватися для підвищення ефективності діагностики у хворих за умов коморбідного перебігу ІХС та ЦД 2 типу.

Отже, метаболічні порушення у хворих на ІХС та ЦД 2 типу проявляються гіперінсулінемією, гіперглікемією, гіпертригліцеридемією, підвищенням ступеню інсулінорезистентності, зниженням рівня ХС ЛПВЩ та зменшенням рівня ХС ЛПВЩ.

Дослідження особливостей морфо-функціональних змін серця та стану вінцевих артерій у хворих на ІХС з коморбідним ЦД 2 типу проводилось залежно від показників РТХ-3 у сироватці крові: так до першої підгрупи увійшли хворі на ІХС з коморбідним ЦД 2-го типу та вмістом РТХ-3 у сироватці крові менше $5,03$ нг/мл ($n=39$); до другої – більше $5,03$ нг/мл ($n=36$).

За результатами нашого дослідження стан кардіогемодинаміки у хворих на ІХС із коморбідним ЦД 2 типу залежав від показників вмісту РТХ-3. У підгрупі хворих на ІХС та ЦД 2 типу з показником РТХ-3 вище 5,03 нг/мл відзначались вірогідно вищі значення КДО, КСО, КДР, КСР та нижча ФВ.

Так, КДО у хворих першої підгрупи дорівнював $107,71 \pm 9,13$ мл, що на 23,77% менший, ніж у пацієнтів другої підгрупи, де значення цього показника складало $141,29 \pm 8,4$ мл ($p < 0,05$). КСО вище на 19,83% у хворих другої підгрупи ($61,32 \pm 7,1$ мл проти $49,16 \pm 6,4$ мл) ($p < 0,05$), КДР – 24,39%, КСР – 23,01%, а ФВ, навпаки, нижча в осіб другої підгрупи на 17,95% ($44,81 \pm 6,28\%$ проти $54,61 \pm 6,17\%$) ($p < 0,05$) [197].

Достовірних відмінностей щодо показників САТ, ДАТ, ЧСС, пульсу, ТЗСЛШ, ТМШП, ЛП, розміру аорти, діастолічної функції (Е, А, Е/А) залежно від вмісту у сироватці крові РТХ-3 у хворих на ІХС та ЦД 2 типу встановлено не було ($p > 0,05$).

Про це також йдеться мова у роботі К. В. Базаєвої [219], яка провела обстеження 323 хворих на ХСН і оцінювала зв'язки показників плазматичного РТХ-3 та ФВ ЛШ – вміст у сироватці крові РТХ-3 був значно більшим у хворих зі зменшеною ФВ ЛШ, ані ж у хворих зі збереженою ФВ ЛШ.

Виявлені нами закономірності знайшли також підтвердження у результатах кореляційного аналізу. Встановлені прямі кореляційні зв'язки між вмістом у сироватці крові РТХ-3 та КДО ($r=0,86$; $p < 0,05$), КСО ($r=0,74$; $p < 0,05$), КДР ($r=0,81$; $p < 0,05$), КСР ($r=0,47$; $p < 0,05$), ЛГВА ($r=0,83$; $p < 0,05$) та зворотній зв'язок із ФВ ($r = -0,39$; $p < 0,05$) свідчать про активацію асептичного запалення з одночасним збільшенням об'ємів і порожнин ЛШ у хворих на ІХС з коморбідним ЦД 2 типу.

У нашій роботі також оцінено особливості ураження вінцевих артерій.

У хворих другої підгрупи частіше зустрічалось ураження ЛГВА, ніж у хворих першої підгрупи (ВШ=2,042, 95% DI [1,024-4,071], $\chi^2 = 4,196$; $p=0,041$) [197]. Це твердження також знайшло відображення у кореляційному аналізі: рівень РТХ-3 мав сильний прямий зв'язок з ЛГВА ($r=0,83$; $p < 0,05$).

Таким чином, нами встановлено, що за умов активації імунного запалення (збільшення вмісту РТХ-3 у сироватці крові) у хворих на ІХС з коморбідним ЦД 2 типу відбувається структурна перебудова серця за рахунок збільшення розмірів та порожнин ЛШ, зниження здатності міокарда до скорочення.

У хворих на ІХС з коморбідним ЦД 2 типу активація імунного запалення асоційована з ураженням ЛГВА.

Отримана нами інформація відповідає результатам інших дослідників. В рамках дослідження, проведеного в Азербайджані на 92-х хворих у віці 44-73 років зі стабільною стенокардією навантаження II-III функціонального класу [220] виявлено тісний взаємозв'язок між морфологічним станом уражених вінцевих артерій серця і показників РТХ-3.

У турецькому дослідженні, проведеному на 95-ти пацієнтах, з'ясували зв'язок вмісту РТХ-3 з вінцевим атеросклерозом у пацієнтів, які перенесли коронарну ангіографію [221]. Вміст РТХ-3 у сироватці крові в інтактних артеріях становив $110,40 \pm 48,11$ пг/мл, у випадках односудинного ураження – $132,35 \pm 32,96$ пг/мл, 2-х судин – $142,57 \pm 55,88$ пг/мл, 3-х судин – $156,07 \pm 50,53$ пг/мл і у хворих з ураженням 4-х судин – $160,50 \pm 30,41$ пг/мл.

Таким чином, у хворих на ІХС з коморбідним ЦД 2 типу погіршується структурно-функціональний стан міокарду (збільшення КДО та КСО, КДР і КСР, зменшення ФВ) внаслідок негативного впливу активованого системного запалення з одночасним збільшенням вмісту у сироватці крові РТХ-3, а між збільшенням вмісту у сироватці крові РТХ-3 та ураженням ЛГВА у хворих на ІХС з коморбідним ЦД 2 типу є прямий сильний кореляційний зв'язок ($r=0,83$; $p<0,05$) – чим більший вміст пентраксину-3, тим тяжчі ураження ЛГВА.

Головним напрямком медикаментозної терапії щодо запобігання коронарних ускладнень при ЦД є корекція факторів ризику – ГХ, дисліпідемії, гіперглікемії та ІР. Згідно рекомендацій Американської діабетичної асоціації [198], оптимальний АТ у хворих на ЦД не має перевищувати 130/80 мм рт. ст. При цьому у хворих на ЦД з ураженням нирок, що виявляється появою

протеїнурії або мікроальбумінурії, необхідно прагнути до підтримки більш низьких цифр АТ, що не перевищують 125/75 мм рт. ст. Медикаментозне лікування у хворих на ЦД 2 типу має проводитися при показниках АТ 140/90 мм рт. ст. і вище.

Препаратами першого ряду при лікуванні АГ у хворих на діабет є: іАПФ, БРА II, β -блокатори, діуретики й АКК. Ефективність цих препаратів у запобіганні серцево-судинних подій доведена у великих рандомізованих контрольованих дослідженнях, що включали великі групи хворих на діабет: UKPDS 38, HOT (the Hypertension Optimal Treatment trial), SHEP (the Systolic Hypertension in the Elderly Program), Syst-EUR (the Systolic Hypertension in Europe trial), HOPE (Heart Outcomes Prevention Evaluation, MICROHOPE), LIFE (the Losartan Intervention For Endpoint Reduction in Hypertension study), ALLHAT (the Anti-hypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial). Терапія всіх хворих на ЦД з АГ повинна обов'язково включати іАПФ або БРА II.

Препарати класу БРА II володіють унікальними метаболічними ефектами за впливом на вуглеводний і ліпідний обмін [199]. У невеликому дослідженні при 12-тижневому застосуванні телмісартану (80 мг/добу) було відзначено менш виражене зниження АТ, ніж у пацієнтів, які отримували валсартан (160 мг/добу) [200], проте в значно більшому рандомізованому контрольованому дослідженні телмісартан (80 мг/добу) перевищував валсартан (160 мг/добу) по антигіпертензивній активності [201]. Особливості фармакокінетики телмісартана дозволяють йому в дозі 80 мг/добу більш ефективно знижувати як САТ, так і ДАТ у ранкові години в порівнянні з валсартаном (160 мг/добу) [202].

У зв'язку з суперечливими даними, нами була проведена оцінка ефективності застосування різних схем лікування шляхом визначення динаміки досліджуваних показників.

У результаті рандомізації було сформовано дві підгрупи спостереження:

1 підгрупа – 37 пацієнтів з ІХС та ЦД 2 типу, які отримували наступну терапію:

- валсартан у добовій дозі 160 мг;
- аторвастатин 20 мг ввечері;
- аспірин 75 мг ввечері;

2 підгрупа – 38 пацієнтів з ІХС та ЦД 2 типу, які отримували наступну терапію:

- телмісартан у добовій дозі 40 мг;
- аторвастатин 20 мг ввечері;
- аспірин 75 мг ввечері.

Усі хворі отримували комбіновану медикаментозну терапію з приводу наявної у них патології. Пацієнти з діабетом додатково до стандартної терапії отримували також цукрознижувальні препарати.

Нами встановлено, що за середніми значеннями достовірних відмінностей між підгрупами не виявлено за всіма показниками ($p > 0,05$), що засвідчує однорідність підгруп і дозволяє уникнути псевдопозитивних і псевдонегативних результатів.

Проведення лікування в обох підгрупах призвело до зниження АТ, як САТ, так і ДАТ; сприяло доброякісному ремоделюванню ЛШ; призводило до поліпшення діастолічної функції, а також мало виразний лікувальний ефект відносно показників ліпідного профілю.

Порівняльний аналіз застосування різних терапевтичних схем виявляв вірогідне поліпшення діастолічної функції за рахунок збільшення співвідношення Е/А у 2 підгрупі після лікування порівняно з 1 підгрупою ($p < 0,05$).

Так, на тлі лікування у першій підгрупі Е/А збільшився на 31,15%, а у 2 підгрупі – на 37,78% ($p < 0,05$).

Вірогідних відмінностей щодо таких показників, як ЧСС, пульс, ТЗСЛШ, розмір аорти, рівні інсуліну, HbA_{1c} , глюкози крові, індексу ІР НОМА, КА та

ІМТ, за умов застосування різних терапевтичних схем, знайдено не було ($p > 0,05$).

У першій підгрупі вірогідно знизилась рівні САТ на 20,33%, ДАТ – на 13,21%, КДО – на 29,63%, КСО – на 25,48%, КДР – на 20,58%, КСР – на 26,66%, ТМШП – на 4,03%, ЛП – на 33,09%, А – на 16,93%, ЗХС – на 21,0%, ТГ – на 25,97%, ХС ЛПНЩ – на 21,36%, ХС ЛПДНЩ – на 56,68%, рівень РТХ-3 – на 32,15% та підвищились ФВ – на 12,93%, Е – на 15,78%, ХС ЛПВЩ – на 51,64% ($p < 0,05$) після запропонованої схеми лікування.

У другій підгрупі вірогідно знизилась рівні САТ на 21,54%, ДАТ – на 12,28%, КДО – на 30,98%, КСО – на 25,81%, КДР – на 23,16%, КСР – на 26,20%, ТМШП – на 4,84%, ЛП – на 28,33%, А – на 21,54%, ЗХС – на 20,62%, ТГ – на 28,73%, ХС ЛПНЩ – на 22,66%, ХС ЛПДНЩ – на 53,51%, рівень РТХ-3 – на 33,0% та підвищились ФВ – на 15,89%, Е – на 21,0%, ХС ЛПВЩ – на 57,14% ($p < 0,05$) після запропонованої схеми лікування.

Таким чином, обидві схеми лікування продемонстрували суттєвий вплив на досліджувані показники, що обумовило нормалізацію рівня АТ, ліпідного обміну у вигляді його потенціалу за рахунок зменшення проатерогенних та збільшення антиатерогенних фракцій; зменшенням порожнин і розмірів ЛШ на тлі покращення здатності до скорочення та зменшення проявів запалення у вигляді зниження рівнів РТХ-3.

Застосування в схемі терапії ІХС у хворих на ЦД 2 типу валсартану або телмісартану сприяє корекції клінічних показників, ліпідного обміну (рівень ліпопротеїдів високої щільності підвищився на 51,64% і 57,14%; рівні тригліцеридів зменшились на 25,97% і 28,73%, ліпопротеїдів низької щільності – на 21,36% і 22,66% , загального холестерину – на 21,0% і 20,62%, ліпопротеїдів дуже низької щільності – на 56,68% і 53,51% відповідно), пригнічення імунозапального процесу (знизився рівень пентраксину-3 на 32,15% і 33,0%), збільшилась здатність міокарду до скорочення на 12,93% і 15,89%, зменшились розміри лівого шлуночка та його порожнини ($p < 0,05$).

Порівняльний аналіз застосування різних схем лікування продемонстрував перевагу терапії з використанням валсартану лише щодо співвідношення Е/А. Вірогідних відмінностей щодо інших показників знайдено не було, що засвідчує однакову ефективність застосування запропонованих схем лікування у хворих на ІХС та ЦД 2 типу.

ВИСНОВКИ

1. У дисертаційній роботі представлено теоретичне узагальнення та нове вирішення одного з актуальних питань сучасної внутрішньої медицини – оптимізація діагностики та лікування ішемічної хвороби серця у хворих з супутнім цукровим діабетом 2 типу на підставі визначення патогенетичної ролі пентраксину-3 у формуванні клінічних, кардіогемодинамічних, глюкометаболічних та імунозапальних порушень.

2. У хворих на ішемічну хворобу серця та цукровий діабет 2 типу рівень пентраксину-3 склав $5,94 \pm 0,57$ мг/мл, що на 57,41% вище ($p < 0,05$), ніж у пацієнтів без діабету та залежав від клінічного варіанту ішемічної хвороби серця, а саме, у пацієнтів із післяінфарктним кардіосклерозом рівень пентраксину-3 склав $3,76 \pm 0,51$ нг/мл ($p < 0,05$), із стабільною стенокардією – $4,18 \pm 0,39$ нг/мл ($p < 0,05$), із дифузним кардіосклерозом – $2,34 \pm 0,48$ нг/мл ($p < 0,05$). Рівні пентраксину-3 у хворих на стабільну стенокардію були достовірно вищими, ніж у хворих на дифузний та післяінфарктний кардіосклероз, що зумовлено більш виразною активацією імунного запалення.

3. Перебіг ішемічної хвороби серця та цукрового діабету 2 типу при рівні пентраксину-3 у сироватці крові більше $5,94 \pm 0,57$ мг/мл супроводжується порушеннями вуглеводного та ліпідного обмінів, що підтверджено прямими кореляційними зв'язками між рівнем пентраксину-3 та рівнями глюкози ($r = 0,41$; $p < 0,05$), інсуліну ($r = 0,36$; $p < 0,05$), індексу НОМА ($r = 0,89$; $p < 0,05$), тригліцеридів ($r = 0,74$; $p < 0,05$) та зворотнім зв'язком з холестеринем ліпопротеїдів високої щільності ($r = - 0,54$; $p < 0,05$).

4. При коморбідній патології ішемічної хвороби серця та цукрового діабету 2 типу концентрація пентраксину-3 пов'язана зі структурно-функціональними порушеннями серця та ступенем стенозу коронарних артерій: пентраксин-3 з кінцевим діастолічний об'ємом ($r = 0,86$; $p < 0,05$), з кінцевим систолічним об'ємом ($r = 0,74$; $p < 0,05$), з кінцевим діастолічний розміром

($r=0,81$; $p<0,05$), з кінцевим систолічним розміром ($r=0,47$; $p<0,05$), з ураженням лівої головної вінцевої артерії ($r=0,83$; $p<0,05$) та фракцією викиду ($r= - 0,39$; $p<0,05$).

5. Метаболічні порушення у хворих на ішемічну хворобу серця та цукровий діабет 2 типу проявляються гіперінсулінемією (рівень інсуліну вище на 69,37%), гіперглікемією (рівень глюкози вище на 39,22%), гіпертригліцеридемією (рівень тригліцеридів вище на 12,71%), збільшенням ступеня інсулінорезистентності на 81,17% та зменшенням рівня холестерину ліпопротеїдів низької щільності на 13,59%, що асоційовано зі збільшенням рівня пентраксину-3 більше $5,94\pm 0,57$ мг/мл ($p<0,05$). За умов активації імунного запалення у зазначених хворих відбувається структурна перебудова серця за рахунок збільшення розмірів та порожнин лівого шлуночка (кінцевого діастолічного об'єму на 23,77%, кінцевого систолічного об'єму на 19,83%, кінцевого діастолічного розміру на 24,39%, кінцевого систолічного розміру на 23,01%), зниження здатності міокарда до скорочення на 17,95% ($p<0,05$).

6. Застосування обох схем лікування (з використанням комбінації валсартану в добовій дозі 160 мг, аторвастатину 20 мг, аспірину 75 мг або телмісартану у добовій дозі 40 мг з тими самими комбінаціями) призвело до нормалізації рівня артеріального тиску, показників ліпідного обміну, зменшення порожнин і розмірів лівого шлуночка на тлі покращення здатності міокарда до скорочення та зменшення проявів запалення у вигляді зниження рівнів пентраксину-3 та не визначило переваги жодної з них.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. У хворих на ішемічну хворобу серця та цукровий діабет 2 типу рекомендовано враховувати варіант клінічного перебігу ішемічної хвороби серця шляхом оцінки рівня пентраксину-3 у сироватці крові.

2. Визначення рівня пентраксину-3 рекомендується використовувати з метою оцінки метаболічних порушень у пацієнтів з ішемічною хворобою серця та супутнім цукровим діабетом 2 типу.

3. Рекомендується використовувати у схемах терапії валсартан у добовій дозі 160 мг або телмісартан у добовій дозі 40 мг внаслідок виразного позитивного впливу на показники ліпідного обміну та структурно-функціональний стан міокарда у хворих на ішемічну хворобу серця за умов коморбідного перебігу з цукровим діабетом 2 типу.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Державна служба статистики України: офіційний сайт. – [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://www.ukrstat.gov.ua>
2. Горбась І. М. Високий серцево-судинний ризик населення України: вирок чи точка відліку / І. М. Горбась // Львівський клінічний вісник. – 2013. – № 3. – С. 45-48.
3. Коваленко В.М. Проблеми здоров'я і тривалості життя в сучасних умовах / В.М. Коваленко, В.М. Корнацький // Посібник. – 2017. – С. 42–43.
4. Хвороби системи кровообігу як медико-соціальна і суспільно-політична проблема / за ред. Коваленка В.М., Корнацького В.М. – К., 2014. – 280 с.
5. Барна О. М. Основні позиції нових рекомендацій ESC / EASD з лікування серцево-судинних захворювань у хворих на цукровий діабет / О. М. Барна // Ліки України. – 2013. – Т. 9, № 10. – С. 45-48.
6. Журавльова Л. В. Ураження міокарда на фоні цукрового діабету: фокус на патогенетичні та діагностичні особливості кардіоміопатії / Л. В. Журавльова, Н. В. Сокольнікова // Ліки України. – 2013. – № 6. – С. 4-8.
7. Ішемічна хвороба серця на тлі цукрового діабету типу 2: особливості перебігу та обґрунтування терапії: монографія / М. Н. Долженко, Н. А. Перепельченко, А. Я. Базилевич. – К.: Мед. книга, 2010. – 100 с.
8. Кравчун Н. О. Ремоделювання міокарда в пацієнтів із цукровим діабетом 2-го типу в поєднанні з неалкогольною жировою хворобою печінки / Н. О. Кравчун, А. О. Черняєва // Міжнародний ендокринологічний журнал. - 2015. – № 8. – С. 88-94.
9. Маньковский Б. Н. Сахарный диабет 2 типа и сердечно-сосудистые осложнения: как снизить риск и не навредит пациенту? / Б. Н. Маньковский // Диабет. Ожиріння. Метаболічний синдром. – 2016. – № 1. – С. 39-51.

10. Hajsadeghi, S., Chitsazan, M. , Chitsazan, M. Changes of high sensitivity c-reactive protein during clopidogrel therapy in patients undergoing percutaneous coronary intervention. *Res Cardiovasc Med*. 2016; 5(1): e28997.
11. Pejkov H, Kedev S, Panov S, Srbinovska-Kostovska E, Lang I. Atherosclerosis of coronary blood vessels - local or systemic inflammation? *Pril (Makedon Akad Nauk Umet Odd Med Nauki)*. 2013;34(3):5-11.
12. Nordlohne J, von Vietinghoff S. Interleukin 17A in atherosclerosis - Regulation and pathophysiologic effector function. *Cytokine*. 2019 Oct;122:154089. doi: 10.1016/j.cyto.2017.06.016. Epub 2017 Jun 26.
13. Kassem KM, Ali M, Rhaleb NE. Interleukin 4: Its Role in Hypertension, Atherosclerosis, Valvular, and Nonvalvular Cardiovascular Diseases. *J Cardiovasc Pharmacol Ther*. 2020 Jan;25(1):7-14.
14. Moriya J. Critical roles of inflammation in atherosclerosis. *J Cardiol*. 2019 Jan;73(1):22-27.
15. Атеросклероз вінцевих артерій у пацієнтів з цукровим діабетом та гіпотиреозом / О. І. Мітченко, А. В. Руденко, В. Ю. Романов [та ін.] // *Український кардіологічний журнал*. – 2013. – № 5. – С. 71-79.
16. Ristagno G, Fumagalli F, Bottazzi B, Mantovani A, Olivari D, Novelli D, Latini R. Pentraxin 3 in Cardiovascular Disease. *Front Immunol*. 2019 Apr 17;10:823.
17. Zlibut A, Bocsan IC, Agoston-Coldea L. Pentraxin-3 and endothelial dysfunction. *Adv Clin Chem*. 2019;91:163-179.
18. Chu Y, Teng J, Feng P, Liu H, Wang F, Li X. Pentraxin-3 in coronary artery disease: A meta-analysis. *Cytokine*. 2019 Jul;119:197-201.
19. Akaike M. Pentraxin-3. *Circ J*. 2014;78(1):65-6.
20. Zlibut A, Bocsan IC, Pop RM, Vesa SC, Bheecarry K, Revnic R, Cojan-Minzat B, Lupu S, Buzoianu AD, Agoston-Coldea L. Role of pentraxin-3 in risk assessment of patients with metabolic syndrome. *Physiol Int*. 2019 Sep 1;106(3):283-293.

21. Горбась І. М. Епідеміологічна ситуація щодо серцево-судинних захворювань в Україні: 30-річне моніторування / І. М. Горбась // Практична ангіологія. – 2010. – № 9–10 (38–39). – С. 4–10.

22. Ішемічна хвороба серця: епідеміологія і статистика. І.М. Горбась. Спеціалізований медичний портал Health-ua.com. № 3/1 - Кардіологія. Ревматологія. Кардіохірургія. 2015. [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://health-ua.com/article/15840-shemchna-hvoroba-sertcyu-epdemologiya--statistika>

23. Коваленко В. М., Дорогой А. П. Серцево-судинні хвороби: медично-соціальне значення та стратегія розвитку кардіології в Україні. Український кардіологічний журнал 2016; 3: 5-14.

24. Sex differences in independent factors associated with coronary artery disease / A. Suessenbacher, M. Wanitschek, J. Dörler [et al.] // Wien Klin. Wochenschr. – 2014. – Vol. 126 (21–22). – P. 718–726. doi: 10.1007/s00508-014-0602-9.

25. Погребняк О.О. Вплив симвастатину і кораргіну на клінічний перебіг ішемічної хвороби серця, масу тіла та характер розподілу жирової тканини у хворих на цукровий діабет 2 типу. Запорозький медичний журнал 2013; 3(78): 57-59.

26. The Framingham Study and the Constitution of a Restrictive Concept of Risk Factor / Élodie Giroux. *Social History of Medicine*, Volume 26, Issue 1, February 2013, Pages 94–112, <https://doi.org/10.1093/shm/hks051>

27. Cohort Profile: The Whitehall II study / Michael Marmot, Eric Brunner; *International Journal of Epidemiology*, Volume 34, Issue 2, April 2005, Pages 251–256, <https://doi.org/10.1093/ije/dyh372>

28. Multiple Risk Factor Intervention Trial Revisited: A New Perspective Based on Nonfatal and Fatal Composite Endpoints, Coronary and Cardiovascular, During the Trial / J. Stamler et al.; *J Am Heart Assoc*. 2012 Oct; 1(5): e003640.

29. Цитовський М.Н. Статистичний, клінічний та морфологічний аспекти впливу цукрового діабету на стан серцево-судинної системи. Науковий вісник Ужгородського університету, серія «Медицина» 2017; 1(55): 168-177.
30. Ілляш М.Г., Базика О.Є., Довганич Н.В., Яринкіна О.А., Старшова О.С. Артеріальна гіпертензія та цукровий діабет: сучасні аспекти лікування. Практикуючий лікар 2016; 5(2): 5-9.
31. дисс. Прогнозирование кардиоваскулярных осложнений у больных ИБС, ассоциированной с сахарным диабетом 2-го типа, перенесших эндоваскулярную реваскуляризацию, роль биомаркеров. Сваровская А.В. Томск – 2017. с.18.
32. Intensified insulin-based glycaemic control after myocardial infarction: mortality during 20 year follow-up of the randomised Diabetes Mellitus Insulin Glucose Infusion in Acute Myocardial Infarction (DIGAMI 1) trial / Viveca Ritsinger et al.; Lancet Diabetes Endocrinol. 2014 Aug;2(8):627-33. doi: 10.1016/S2213-8587(14)70088-9. Epub 2014 May 13.
33. Какорин, С.В. Хроническая сердечная недостаточность у больных сахарным диабетом 2 типа / С.В. Какорин, И.А. Аверкова, А.М. Мкртумян // Международный журнал интервенционной кардиоангиологии. – 2015. – № 40. – С. 52–60.
34. Караваев П.Г., Веклич А.С., Козиолова Н.А. Диабетическая кардиомиопатия: особенности сердечно-сосудистого ремоделирования. Российский кардиологический журнал. 2019;(11):42-47. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2019-11-42-47>
35. Spallone, V. Cardiovascular autonomic neuropathy in diabetes: clinical impact, assessment, diagnosis, and management. / V. Spallone, D. Ziegler, R. Freeman et al. // Diabetes Metabolism Research and Reviews. – 2011. – № 27 (7). – P. 639–653.
36. Цитовський М.Н. Статистичний, клінічний та морфологічний аспекти впливу цукрового діабету на стан серцево-судинної системи. Науковий вісник Ужгородського університету, серія «Медицина» 2017; 1(55): 168-177.

37. Демидова, Т.Ю. Атеросклероз и сахарный диабет типа 2: механизмы и управление / Т.Ю. Демидова // Кардиосоматика. – 2011. – № 2. – С. 22–30.
38. Implications of the United Kingdom Prospective Diabetes Study / American Diabetes Association; *Diabetes Care* 2002 Jan; 25(suppl 1): s28-s32. <https://doi.org/10.2337/diacare.25.2007.S28>.
39. Cardiovascular Disease Mortality in Europeans in Relation to Fasting and 2-h Plasma Glucose Levels Within a Normoglycemic Range / F. Ning et al.; *Diabetes Care*. 2010 Oct; 33(10): 2211–2216. doi: 10.2337/dc09-2328.
40. Гарбузова, М.А. Контроль гликемии – залог успешной профилактики осложнений при сахарном диабете / М.А. Гарбузова // *Consilium Medicum*. – 2014. – № 4. – Том 16. – С. 27–30.
41. Драпкина, О.М. Некоторые молекулярные аспекты инсулинорезистентности / О.М. Драпкина, Ю.О. Шифрина // *Артериальная гипертензия*. – 2010. – № 5. – Том 16. – С. 436–440.
42. Шишкова, В.Н. Механизмы развития сердечно-сосудистых заболеваний при ожирении и инсулинорезистентности: фокус на атеротромботические осложнения / В.Н. Шишкова // *Российский кардиологический журнал*. – 2016. – № 9 (137). – С. 62–69.
43. Rosamond, W. Twenty- two year trends in incidence of myocardial infarction, CHD mortality, and case-fatality in four S communities, 1987 to 2008 / W. Rosamond, L. Chambless, G. Heiss et al. // *Circulation*. – 2012. – № 125. – P. 1848–57.
44. Insulin and Atheroma: 20-Yr Perspective / Robert W Stout; *Diabetes Care* 1990 Jun; 13(6): 631-654. <https://doi.org/10.2337/diacare.13.6.631>.
45. Hajsadeghi S., Chitsazan M., Chitsazan M. et al. Changes of High Sensitivity C-Reactive Protein During Clopidogrel Therapy in Patients Undergoing Percutaneous Coronary Intervention. *Res Cardiovasc Med* 2015; 5(1): e28997, <http://dx.doi.org/10.5812/cardiovascmed.28997>.

46. Poredos P., Spirkoska A., Lezaic L., Mijovski M.B. and Jezovnik M.K. Patients with an Inflamed Atherosclerotic Plaque have Increased Levels of Circulating Inflammatory Markers. *J Atheroscler Thromb* 2017; 24(1): 39–46, <http://dx.doi.org/10.5551/jat.34884>.

47. Xiong G.L., Prybol K., Boyle S.H. et al. Inflammation markers and Major Depressive Disorder in Patients with Chronic Heart Failure: Results from the Sertraline Against Depression and Heart Disease in Chronic Heart Failure (SADHART-CHF) study. *Psychosom Med* 2015; 77(7): 808–815, <http://dx.doi.org/10.1097/PSY.0000000000000216>.

48. Taleb S. Inflammation in atherosclerosis L'inflammation dans l'athérosclérose. *Archives of Cardiovascular Diseases* 2016; 109(12): 708-715.

49. Solomon S., Pasarin L., Ursarescu I. The effect of non-surgical therapy on C reactive protein and IL-6 serum levels in patients with periodontal disease and atherosclerosis. *Int J Clin Exp Med* 2016; 9(2): 4411-4417.

50. Ammirati E., Moroni F., Norata G.D., M. Magnoni, and P.G. Camici. Markers of Inflammation Associated with Plaque Progression and Instability in Patients with Carotid Atherosclerosis. *Mediators of Inflammation* 2015; Article ID 718329, 15 pages, <http://dx.doi.org/10.1155/2015/718329>.

51. Shindo A., Tanemura H., Yata K., Hamada K. Inflammatory Biomarkers in Atherosclerosis: Pentraxin 3 Can Become a Novel Marker of Plaque Vulnerability. *PLoS One* 2014; 9(6): e100045, <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0100045>.

52. Барбараш, О.Л. Влияние сертралина на течение инфаркта миокарда и маркеры воспаления / О.Л. Барбараш, Н.Б. Лебедева, В.Н. Каретникова и др. // *Обзорение психиатрии и медицинской психологии*. – 2010. – № 1. – С. 63–67.

53. Аронов, Д.М. Некоторые аспекты патогенеза атеросклероза / Д.М. Аронов, В.П. Лупанов // *Атеросклероз и дислипидемии*. – 2011. – №1. – С. 48–56.

54. Zhou Q., Chai X.-P., Fang Z.-F., Hu X.-Q. and Tang L. Association of Plasma Pentraxin-3 Levels on Admission with In-hospital Mortality in Patients with

Acute Type A Aortic Dissection. *Chin Med J (Engl)* 2016; 129(21): 2589–2595, <http://dx.doi.org/10.4103/0366-6999.192785>.

55. Chodkowski A., Nabrdalik K., Kwiendacz H., Gumprecht J. Association of pentraxin 3 with atherosclerotic cardiovascular diseases – general knowledge in 2018. *Clinical Diabetology* 2018; 7(4): 203-206, <http://dx.doi.org/10.5603/DK.2018.0015>.

56. Agilli M., Aydin F.N., Cayci T., Kurt Y.G. Pentraxin 3 (PTX3) plasma levels and carotid intima media thickness progression in the general population: A methodological approach. *Nutrition, Metabolism & Cardiovascular Diseases* 2014; 24(12): e38–e39, <https://doi.org/10.1016/j.numecd.2014.08.011>

57. P. Libby. Inflammation in atherosclerosis. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, 32 (9) (2012), pp. 2045-2051.

58. P.M. Ridker, T.F. Luscher. Anti-inflammatory therapies for cardiovascular disease. *Eur. Heart J.*, 35 (27) (2014), pp. 1782-1791.

59. F. Carbone, L. Liberale, A. Bonaventura, M. Cea, F. Montecucco. Targeting inflammation in primary cardiovascular prevention. *Curr. Pharm. Des.*, 22 (37) (2016), pp. 5662-5675.

60. S. Kaptoge, E. Di Angelantonio, L. Pennells, A.M. Wood, I.R. White, P. Gao, M. Walker, A. Thompson, N. Sarwar, M. Caslake, A.S. Butterworth, P. Amouyel, G. Assmann, S.J. Bakker, E.L. Barr, E. Barrett-Connor, E.J. Benjamin, C. Bjorkelund, H. Brenner, E. Brunner, R. Clarke, J.A. Cooper, P. Cremer, M. Cushman, G.R. Dagenais, R.B. D'Agostino Sr., R. Dankner, G. Davey-Smith, D. Deeg, J.M. Dekker, G. Engstrom, A.R. Folsom, F.G. Fowkes, J. Gallacher, J.M. Gaziano, S. Giampaoli, R.F. Gillum, A. Hofman, B.V. Howard, E. Ingelsson, H. Iso, T. Jorgensen, S. Kiechl, A. Kitamura, Y. Kiyohara, W. Koenig, D. Kromhout, L.H. Kuller, D.A. Lawlor, T.W. Meade, A. Nissinen, B.G. Nordestgaard, A. Onat, D.B. Panagiotakos, B.M. Psaty, B. Rodriguez, A. Rosengren, V. Salomaa, J. Kauhanen, J.T. Salonen, J.A. Shaffer, S. Shea, I. Ford, C.D. Stehouwer, T.E. Strandberg, R.W. Tipping, A. Tosetto, S. Wassertheil-Smoller, P. Wennberg, R.G. Westendorp, P.H. Whincup, L. Wilhelmsen, M. Woodward, G.D. Lowe, N.J. Wareham, K.T. Khaw, N.

Sattar, C.J. Packard, V. Gudnason, P.M. Ridker, M.B. Pepys, S.G. Thompson, J. Danesh. C-reactive protein, fibrinogen, and cardiovascular disease prediction. *N. Engl. J. Med.*, 367 (14) (2012), pp. 1310-1320.

61. G. Vilahur, L. Badimon Biological actions of pentraxins. *Vasc. Pharmacol.*, 73 (2015), pp. 38-44.

62. F. Bonacina, A. Baragetti, A.L. Catapano, G.D. Norata. Long pentraxin 3: experimental and clinical relevance in cardiovascular diseases. *Mediat. Inflamm.*, 2013 (2013), p. 725102.

63. P. Cieslik, A. Hrycek Long pentraxin 3 (PTX3) in the light of its structure, mechanism of action and clinical implications. *Autoimmunity*, 45 (2) (2012), pp. 119-128.

64. A. Braunschweig, M. Jozsi. Human pentraxin 3 binds to the complement regulator c4b-binding protein. *PLoS One*, 6 (8) (2011), p. e23991.

65. E. Gout, C. Moriscot, A. Doni, C. Dumestre-Perard, M. Lacroix, J. Perard, G. Schoehn, A. Mantovani, G.J. Arlaud, N.M. Thielens. M-ficolin interacts with the long pentraxin PTX3: a novel case of cross-talk between soluble pattern-recognition molecules. *J. Immunol.*, 186 (10) (2011), pp.5815-5822.

66. Y.J. Ma, A. Doni, M.O. Skjoedt, C. Honore, M. Arendrup, A. Mantovani, P. Garred Heterocomplexes of mannose-binding lectin and the pentraxins PTX3 or serum amyloid P component trigger cross-activation of the complement system. *J. Biol. Chem.*, 286 (5) (2011), pp. 3405-3417.

67. F. Moalli, A. Doni, L. Deban, T. Zelante, S. Zagarella, B. Bottazzi, L. Romani, A. Mantovani, C. Garlanda. Role of complement and Fc{gamma} receptors in the protective activity of the long pentraxin PTX3 against *Aspergillus fumigatus*. *Blood*, 116 (24) (2010), pp. 5170-5180.

68. R.P. McEver Rolling back neutrophil adhesion. *Nat. Immunol.*, 11 (4) (2010), pp. 282-284.

69. F. Moalli, M. Paroni, T. Veliz Rodriguez, F. Riva, N. Polentarutti, B. Bottazzi, S. Valentino, S. Mantero, M. Nebuloni, A. Mantovani, A. Bragonzi, C. Garlanda. The therapeutic potential of the humoral pattern recognition molecule

PTX3 in chronic lung infection caused by *Pseudomonas aeruginosa*. *J. Immunol.*, 186 (9) (2011), pp. 5425-5434.

70. N. Maugeri, P. Rovere-Querini, M. Slavich, G. Coppi, A. Doni, B. Bottazzi, C. Garlanda, D. Cianflone, A. Maseri, A. Mantovani, A.A. Manfredi. Early and transient release of leukocyte pentraxin 3 during acute myocardial infarction. *J. Immunol.*, 187 (2) (2011), pp. 970-979.

71. A. Inforzato, P.C. Reading, E. Barbatì, B. Bottazzi, C. Garlanda, A. Mantovani. The "sweet" side of a long pentraxin: how glycosylation affects PTX3 functions in innate immunity and inflammation. *Front. Immunol.*, 3 (2012), p. 407.

72. K. Daigo, Y. Takamatsu, T. Hamakubo. The Protective Effect against Extracellular Histones Afforded by Long-Pentraxin PTX3 as a Regulator of NETs. *Front. Immunol.*, 7 (2016), p. 344.

73. K. Daigo, N. Yamaguchi, T. Kawamura, K. Matsubara, S. Jiang, R. Ohashi, Y. Sudou, T. Kodama, M. Naito, K. Inoue, T. Hamakubo. The proteomic profile of circulating pentraxin 3 (PTX3) complex in sepsis demonstrates the interaction with azurocidin 1 and other components of neutrophil extracellular traps. *Mol. Cell. Proteomics*, 11 (6) (2012), pp. M111-015073.

74. L. Deban, R.C. Russo, M. Sironi, F. Moalli, M. Scanziani, V. Zambelli, I. Cuccovillo, A. Bastone, M. Gobbi, S. Valentino, A. Doni, C. Garlanda, S. Danese, G. Salvatori, M. Sassano, V. Evangelista, B. Rossi, E. Zenaro, G. Constantin, C. Laudanna, B. Bottazzi, A. Mantovani. Regulation of leukocyte recruitment by the long pentraxin PTX3. *Nat. Immunol.*, 11 (4) (2010), pp. 328-334.

75. P. Kunes, Z. Holubcova, M. Kolackova, J. Krejsek. Pentraxin 3 (PTX 3): an endogenous modulator of the inflammatory response. *Mediat. Inflamm.*, 2012 (2012), p. 920517.

76. A. Quercioli, Z. Pataky, F. Montecucco, S. Carballo, A. Thomas, C. Staub, V. Di Marzo, G. Vincenti, G. Ambrosio, O. Ratib, A. Golay, F. Mach, E. Harsch, T.H. Schindler. Coronary vasomotor control in obesity and morbid obesity: contrasting flow responses with endocannabinoids, leptin, and inflammation. *JACC Cardiovasc Imaging*, 5 (8) (2012), pp. 805-815.

77. Y. Zhao, G. Feng, Y. Wang, Y. Yue, W. Zhao. A key mediator, PTX3, of IKK/IkappaB/NF-kappaB exacerbates human umbilical vein endothelial cell injury and dysfunction. *Int. J. Clin. Exp. Pathol.*, 7 (11) (2014), pp. 7699-7707.
78. A. Carrizzo, P. Lenzi, C. Procaccini, A. Damato, F. Biagioni, M. Ambrosio, G. Amodio, P. Remondelli, C. Del Giudice, R. Izzo, A. Malovini, L. Formisano, V. Gigantino, M. Madonna, A.A. Puca, B. Trimarco, G. Matarese, F. Fornai, C. Vecchione. Pentraxin 3 induces vascular endothelial dysfunction through a P-selectin/matrix metalloproteinase-1 pathway. *Circulation*, 131 (17) (2015), pp. 1495-1505.
79. D. Leali, A. Inforzato, R. Ronca, R. Bianchi, M. Belleri, D. Coltrini, E. Di Salle, M. Sironi, G.D. Norata, B. Bottazzi, C. Garlanda, A.J. Day, M. Presta. Long pentraxin 3/tumor necrosis factor-stimulated gene-6 interaction: a biological rheostat for fibroblast growth factor 2-mediated angiogenesis. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, 32 (3) (2012), pp. 696-703.
80. C.L. O'Neill, J. Guduric-Fuchs, S.E. Chambers, M. O'Doherty, B. Bottazzi, A.W. Stitt, R.J. Medina. Endothelial cell-derived pentraxin 3 limits the vasoreparative therapeutic potential of circulating angiogenic cells. *Cardiovasc. Res.*, 112 (3) (2016), pp. 677-688.
81. M. Ishino, T. Shishido, S. Suzuki, S. Katoh, T. Sasaki, A. Funayama, S. Netsu, H. Hasegawa, S. Honda, H. Takahashi, T. Arimoto, T. Miyashita, T. Miyamoto, T. Watanabe, Y. Takeishi, I. Kubota. Deficiency of long pentraxin PTX3 promoted neointimal hyperplasia after vascular injury. *J. Atheroscler. Thromb.*, 22 (4) (2015), pp. 372-378.
82. L. Qiu, R. Xu, S. Wang, S. Li, H. Sheng, J. Wu, Y. Qu. Honokiol ameliorates endothelial dysfunction through suppression of PTX3 expression, a key mediator of IKK/IkappaB/NF-kappaB, in atherosclerotic cell model. *Exp. Mol. Med.*, 47 (2015), p. e171.
83. A. Shiraki, J. Oyama, H. Komoda, M. Asaka, A. Komatsu, M. Sakuma, K. Kodama, Y. Sakamoto, N. Kotooka, T. Hirase, K. Node. The glucagon-like

peptide 1 analog liraglutide reduces TNF- α -induced oxidative stress and inflammation in endothelial cells. *Atherosclerosis*, 221 (2) (2012), pp. 375-382.

84. M.I. Yilmaz, J. Axelsson, A. Sonmez, J.J. Carrero, M. Saglam, T. Eyileten, K. Caglar, A. Kirkpantur, T. Celik, Y. Oguz, A. Vural, M. Yenicesu, B. Lindholm, P. Stenvinkel. Effect of renin angiotensin system blockade on pentraxin 3 levels in type-2 diabetic patients with proteinuria. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.*, 4 (3) (2009), pp. 535-541.

85. M.I. Yilmaz, J.J. Carrero, J.L. Martin-Ventura, A. Sonmez, M. Saglam, T. Celik, H. Yaman, M. Yenicesu, T. Eyileten, J.A. Moreno, J. Egido, L.M. Blanco-Colio. Combined therapy with renin-angiotensin system and calcium channel blockers in type 2 diabetic hypertensive patients with proteinuria: effects on soluble TWEAK, PTX3, and flow-mediated dilation. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.*, 5 (7) (2010), pp. 1174-1181.

86. M.I. Yilmaz, A. Sonmez, A. Ortiz, M. Saglam, S. Kilic, T. Eyileten, K. Caglar, Y. Oguz, A. Vural, M. Cakar, J. Egido, B. Altun, M. Yenicesu, L.M. Blanco-Colio, J.J. Carrero, T.W.E.A.K. Soluble. PTX3 in nondialysis CKD patients: impact on endothelial dysfunction and cardiovascular outcomes. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.*, 6 (4) (2011), pp. 785-792.

87. A. Witasp, M. Ryden, J.J. Carrero, A.R. Qureshi, L. Nordfors, E. Naslund, F. Hammarqvist, S. Arefin, K. Kublickiene, P. Stenvinkel. Elevated circulating levels and tissue expression of pentraxin 3 in uremia: a reflection of endothelial dysfunction. *PLoS One*, 8 (5) (2013), p. e63493.

88. I. Kocyigit, E. Eroglu, O. Orselik, A. Unal, O. Gungor, F. Ozturk, C. Karakukcu, H. Imamoglu, M.H. Sipahioglu, B. Tokgoz, O. Oymak. Pentraxin 3 as a novel bio-marker of inflammation and endothelial dysfunction in autosomal dominant polycystic kidney disease. *J Nephrol*, 27 (2) (2014), pp. 181-186.

89. T. Yasunaga, S. Ikeda, S. Koga, T. Nakata, T. Yoshida, N. Masuda, S. Kohno, K. Maemura. Plasma pentraxin 3 is a more potent predictor of endothelial dysfunction than high-sensitive C-reactive protein. *Int. Heart J.*, 55 (2) (2014), pp. 160-164.

90. M.I. Yilmaz, Y. Solak, M. Saglam, T. Cayci, C. Acikel, H.U. Unal, T. Eyileten, Y. Oguz, S.Sari, J.J. Carrero, P. Stenvinkel, A. Covic, M. Kanbay. The relationship between IL-10 levels and cardiovascular events in patients with CKD. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.*, 9 (7) (2014), pp. 1207-1216.
91. A. Kanbay, E. Kaya, H. Buyukoglan, M.G. Kaya, Z.O. Simsek, N. Tutar, R. DemirCorrelation between pentraxin-3 and endothelial dysfunction in obstructive sleep apnea syndrome. *Ann Thorac Med*, 10 (3) (2015), pp. 199-203.
92. V. Cozzi, C. Garlanda, M. Nebuloni, V. Maina, A. Martinelli, S. Calabrese, I. Cetin. PTX3 as a potential endothelial dysfunction biomarker for severity of preeclampsia and IUGR. *Placenta*, 33 (12) (2012), pp. 1039-1044.
93. R.E. Allen, E. Rogozinska, K. Cleverly, J. Aquilina, S. Thangaratinam. Abnormal blood biomarkers in early pregnancy are associated with preeclampsia: a meta-analysis. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.*, 182 (2014), pp. 194-201.
94. O. Turkmen, S. Mollaoglu, G. Goynumer, B. Isbilen. Plasma pentraxin 3 levels in preeclamptic patients. *Clin. Exp. Obstet. Gynecol.*, 42 (2) (2015), pp. 220-223.
95. M.E. Estensen, G. Grindheim, E.W. Remme, K. Godang, T. Henriksen, P. Aukrust, S.Aakhus, L. Gullestad, T. Ueland. Elevated inflammatory markers in preeclamptic pregnancies, but no relation to systemic arterial stiffness. *Pregnancy Hypertens*, 5 (4) (2015), pp. 325-329.
96. Q. Luo, X. Han. Second-trimester maternal serum markers in the prediction of preeclampsia. *J. Perinat. Med.* (2016)
97. Y. Tamura, T. Ono, M. Kuwana, K. Inoue, M. Takei, T. Yamamoto, T. Kawakami, J. Fujita, M. Kataoka, K. Kimura, M. Sano, H. Daida, T. Satoh, K. Fukuda. Human pentraxin 3 (PTX3) as a novel biomarker for the diagnosis of pulmonary arterial hypertension. *PLoS One*, 7 (9) (2012), p. e45834.
98. A. Naito, N. Tanabe, T. Jujo, A. Shigeta, T. Sugiura, S. Sakao, K. Ishida, K. Tatsumi. Pentraxin3 in chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a new biomarker for screening from remitted pulmonary thromboembolism. *PLoS One*, 9 (11) (2014), p. e113086.

99. F. Alibaz-Oner, K. Aksu, S.P. Yentur, G. Keser, G. Saruhan-Direskeneli, H. Direskeneli. Plasma pentraxin-3 levels in patients with Takayasu's arteritis during routine follow-up. *Clin. Exp. Rheumatol.*, 34 (3 Suppl. 97) (2016), pp. S73-6.
100. A. Simon, J.F. Subra, P. Guilpain, P. Jeannin, P. Pignon, S. Blanchard, E. Garo, S. Jaillon, A. Chevaller, G. Renier, X. Puechal, B. Bottazzi, A. Mantovani, Y. Delneste, J.F. Augusto. Detection of anti-pentraxin-3 autoantibodies in ANCA-associated vasculitis. *PLoS One*, 11 (1) (2016), p. e0147091.
101. W. Ge, H.L. Wang, R.P. Sun. Pentraxin 3 as a novel early biomarker for the prediction of Henoch-Schonlein purpura nephritis in children. *Eur. J. Pediatr.*, 173 (2) (2014), pp. 213-218.
102. L. Yazmalar, I. Batmaz, B. Sula, M. Alpayci, F. Aydin, F. Turkcu, M. Yildiz, I. Kaplan, M.Bozkurt, A.Z. Dagli, Y.K. Burkan, M.A. Sariyildiz Serum levels of alpha-1 acid glycoprotein and pentraxin 3 in patients with Behcet's disease and relationship with disease activity. *Int. J. Dermatol.*, 54 (10) (2015), pp. e394-400.
103. P. Cieslik, A. Hrycek. Pentraxin 3 as a biomarker of local inflammatory response to vascular injury in systemic lupus erythematosus. *Autoimmunity*, 48 (4) (2015), pp. 242-250.
104. T. Ishihara, G. Haraguchi, D. Tezuka, T. Kamiishi, H. Inagaki, M. Isobe. Diagnosis and assessment of Takayasu arteritis by multiple biomarkers. *Circ. J.*, 77 (2) (2013), pp. 477-483.
105. M. Baldini, N. Maugeri, G.A. Ramirez, C. Giacomassi, A. Castiglioni, S. Prieto-Gonzalez, M. Corbera-Bellalta, G.D. Comite, I. Papa, G. Dell'antonio, E. Ammirati, I. Cuccovillo, V. Vecchio, A. Mantovani, P. Rovere-Querini, M.G. Sabbadini, M.C. Cid, A.A. Manfredi. Selective up-regulation of the soluble pattern-recognition receptor pentraxin 3 and of vascular endothelial growth factor in giant cell arteritis: relevance for recent optic nerve ischemia. *Arthritis Rheum.*, 64 (3) (2012), pp. 854-865.
106. L. Dagna, F. Salvo, M. Tiraboschi, E.P. Bozzolo, S. Franchini, C. Doglioni, A.A. Manfredi, E. Baldissera, M.G. Sabbadini. Pentraxin-3 as a marker of disease activity in Takayasu arteritis. *Ann. Intern. Med.*, 155 (7) (2011), pp. 425-433.

107. P. Cieslik, A. Hrycek. Pentraxin 3 as a biomarker of local inflammatory response to vascular injury in systemic lupus erythematosus. *Autoimmunity*, 48 (4) (2015), pp. 242-250.

108. Fornai F, Carrizzo A, Forte M. The inflammatory protein Pentraxin 3 in cardiovascular disease. *Immun Ageing*. 2016; 13(1): 25, <http://dx.doi.org/10.1186/s12979-016-0080-1>.

109. Liu H, Guan S, Fang W. Associations between pentraxin 3 and severity of coronary artery disease. *BMJ Open*. 2015; 5(4): e007123, <http://dx.doi.org/10.1136/bmjopen-2014-007123>.

110. Y. Matsuura, K. Hatakeyama, T. Imamura, T. Tsuruda, Y. Shibata, T. Kodama, K. Kitamura, Y. Asada. Different distribution of pentraxin 3 and C-reactive protein in coronary atherosclerotic plaques. *J. Atheroscler. Thromb.*, 19 (9) (2012), pp. 837-845.

111. L. Qiu, R. Xu, S. Wang, S. Li, H. Sheng, J. Wu, Y. Qu. Honokiol ameliorates endothelial dysfunction through suppression of PTX3 expression, a key mediator of IKK/IkappaB/NF-kappaB, in atherosclerotic cell model. *Exp. Mol. Med.*, 47 (2015), p. e171.

112. G.D. Norata, A. Pirillo, E. Ammirati, A.L. Catapano. Emerging role of high density lipoproteins as a player in the immune system. *Atherosclerosis*, 220 (1) (2012), pp. 11-21.

113. R. Baetta, S. Lento, S. Ghilardi, E. Barbati, A. Corsini, E. Tremoli, C. Banfi. Atorvastatin reduces long pentraxin 3 expression in vascular cells by inhibiting protein geranylgeranylation. *Vasc. Pharmacol.*, 67-69 (2015), pp. 38-47.

114. T. Guo, L. Ke, B. Qi, J. Wan, J. Ge, L. Bai, B. Cheng. PTX3 is located at the membrane of late apoptotic macrophages and mediates the phagocytosis of macrophages. *J. Clin. Immunol.*, 32 (2) (2012), pp. 330-339.

115. A. Miyaki, S. Maeda, M. Yoshizawa, M. Misono, H. Sasai, N. Shimojo, K. Tanaka, R. Ajisaka. Is pentraxin 3 involved in obesity-induced decrease in arterial distensibility? *J. Atheroscler. Thromb.*, 17 (3) (2010), pp. 278-284.

116. N. Katakami, H. Kaneto, F. Sakamoto, M. Takahara, Y. Irie, K. Fujisawa, K. Miyashita, T. Yasuda, T.A. Matsuoka, K. Yoshiuchi, K. Sakamoto, A. Kuroda, M. Matsuhisa, K. Kosugi, I. Shimomura. Plasma pentraxin 3 levels are associated with carotid IMT in type 1 diabetic patients. *Diabetes Res. Clin. Pract.*, 99 (2) (2013), pp. 185-191.

117. A. Miyaki, S. Maeda, Y. Choi, N. Akazawa, M. Eto, K. Tanaka, R. Ajisaka. Association of plasma pentraxin 3 with arterial stiffness in overweight and obese individuals. *Am. J. Hypertens.*, 26 (10) (2013), pp. 1250-1255.

118. A. Baragetti, M. Knoflach, I. Cuccovillo, L. Grigore, M. Casula, K. Garlaschelli, A. Mantovani, G. Wick, S. Kiechl, J. Willeit, B. Bottazzi, A.L. Catapano, G.D. Norata. Pentraxin 3 (PTX3) plasma levels and carotid intima media thickness progression in the general population. *Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis.*, 24 (5) (2014), pp. 518-523.

119. M.M. Ciccone, P. Scicchitano, A. Zito, F. Cortese, B. Boninfante, V.A. Falcone, V.N. Quaranta, V.A. Ventura, A. Zucano, F. Di Serio, M.F. Damiani, O. Resta. Correlation between inflammatory markers of atherosclerosis and carotid intima-media thickness in Obstructive Sleep Apnea. *Molecules*, 19 (2) (2014), pp. 1651-1662.

120. A. Zempo-Miyaki, S. Fujie, K. Sato, N. Hasegawa, K. Sanada, S. Maeda, T. Hamaoka, M. Iemitsu. Elevated pentraxin 3 level at the early stage of exercise training is associated with reduction of arterial stiffness in middle-aged and older adults. *J. Hum. Hypertens.*, 30 (9) (2016), pp. 521-526.

121. K. Ozturk, O. Kurt, T. Dogan, A. Ozen, H. Demirci, F. Yesildal, M. Kantarcioglu, T. Turker, A.K. Guler, Y. Karlioglu, B. Altun, A. Uygun, S. Bagci. Pentraxin 3 is a predictor for fibrosis and arterial stiffness in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterol. Res. Pract.*, 2016 (2016), p. 1417962.

122. B.S. Kahlow, R. Petisco, T.L. Skare, I. Goeldner, R.M. Nisihara, I.J. Messias-Reason. Serum pentraxin 3 levels are negatively associated with carotid intima media thickness in non-obese rheumatoid arthritis patients. *Int. J. Cardiol.*, 221 (2016), pp. 298-301.

123. N. Katakami, H. Kaneto, F. Sakamoto, M. Takahara, Y. Irie, K. Fujisawa, K. Miyashita, T. Yasuda, T.A. Matsuoka, K. Yoshiuchi, K. Sakamoto, A. Kuroda, M. Matsuhisa, K. Kosugi, I. Shimomura. Plasma pentraxin 3 levels are associated with carotid IMT in type 1 diabetic patients. *Diabetes Res. Clin. Pract.*, 99 (2) (2013), pp. 185-191.

124. M.M. Ciccone, P. Scicchitano, A. Zito, F. Cortese, B. Boninfante, V.A. Falcone, V.N. Quaranta, V.A. Ventura, A. Zucano, F. Di Serio, M.F. Damiani, O. Resta. Correlation between inflammatory markers of atherosclerosis and carotid intima-media thickness in Obstructive Sleep Apnea. *Molecules*, 19 (2) (2014), pp. 1651-1662.

125. Pentraxin 3 (PTX3) plasma levels and carotid intima media thickness progression in the general population. / A. Baragetti et al. *Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis.*, 24 (5) (2014), pp. 518-523.

126. A. Zempo-Miyaki, S. Fujie, K. Sato, N. Hasegawa, K. Sanada, S. Maeda, T. Hamaoka, M. Iemitsu. Elevated pentraxin 3 level at the early stage of exercise training is associated with reduction of arterial stiffness in middle-aged and older adults. *J. Hum. Hypertens.*, 30 (9) (2016), pp. 521-526.

127. A.L. Slusher, C.J. Huang, E.O. Acevedo. The potential role of aerobic exercise-induced pentraxin 3 on obesity-related inflammation and metabolic dysregulation. *Mediat. Inflamm.*, 2017 (2017), p. 1092738.

128. K. Igari, T. Kudo, T. Toyofuku, Y. Inoue. Relationship of inflammatory biomarkers with severity of peripheral arterial disease. *Int. J. Vasc. Med.*, 2016 (2016), p. 6015701.

129. P. Nerkiz, Y.C. Doganer, U. Aydogan, H. Akbulut, A. Parlak, A. Aydogdu, O. Sari, T. Cayci, C. Barcin, B. Koc. Serum pentraxin-3 level in patients who underwent coronary angiography and relationship with coronary atherosclerosis. *Med. Princ. Pract.*, 24 (4) (2015), pp. 369-375.

130. S. Koga, S. Ikeda, T. Yoshida, T. Nakata, M. Takeno, N. Masuda, Y. Koide, H. Kawano, K. Maemura. Elevated levels of systemic pentraxin 3 are associated with thin-cap fibroatheroma in coronary culprit lesions: assessment by

optical coherence tomography and intravascular ultrasound. *JACC Cardiovasc. Interv.*, 6 (9) (2013), pp. 945-954.

131. A. Nakamura, S. Miura, Y. Shiga, K. Norimatsu, Y. Miyase, Y. Suematsu, R. Mitsutake, K.Saku. Is pentraxin 3 a biomarker, a player, or both in the context of coronary atherosclerosis and metabolic factors? *Heart Vessel.*, 30 (6) (2015), pp. 752-761.

132. R. Tazaki, J. Tanigawa, T. Fujisaka, K. Shibata, Y. Takeda, T. Ishihara, M. Hoshiga, T.Hanafusa, N. Ishizaka. Plasma pentraxin3 level is associated with plaque vulnerability assessed by optical coherence tomography in patients with coronary artery disease. *Int. Heart J.*, 57 (1) (2016), pp. 18-24.

133. F. Violi, D. Pastori. Pentraxin 3 - A link between obesity, inflammation and VASCULAR DISEASE? *Circ. J.*, 80 (2) (2016), pp. 327-328.

134. A. Miyaki, S. Maeda, Y. Choi, N. Akazawa, M. Eto, K. Tanaka, R. Ajisaka. Association of plasma pentraxin 3 with arterial stiffness in overweight and obese individuals. *Am. J. Hypertens.*, 26 (10) (2013), pp. 1250-1255.

135. A. Witasp, J.J. Carrero, K. Michaelsson, H. Ahlstrom, J. Kullberg, V. Adamsson, U. Riserus, A. Larsson, J. Helmersson-Karlqvist, L. Lind, P. Stenvinkel, J. Arnlov. Inflammatory biomarker pentraxin 3 (PTX3) in relation to obesity, body fat depots and weight loss. *Obesity (Silver Spring)*, 22 (5) (2014), pp. 1373-1379.

136. Associations of Pentraxin 3 with Cardiovascular Disease: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis / N.S. Jenny, R.S. Blumenthal; *J Thromb Haemost.* 2014 Jun; 12(6): 999–1005. doi: 10.1111/jth.12557.

137. Associations of pentraxin 3 with presence and severity of coronary artery disease in type 2 diabetes patients / N. Rashtchizadeh et al.; *Turk J Biochem.* 2015; 40(1):37–43. doi: 10.5505/tjb.2015.60024.

138. Nabrdalik K, Chodkowski A, Bartman W, et al. Pentraxin 3 and atherosclerosis among type 2 diabetic patients. *Open Life Sciences.* 2016;12(1):92-8. doi:10.1016/j. diabres.2012.11.020.

139. Pentraxin 3 and retinopathy among type 2 diabetic patients in relation to carotid atherosclerosis and systolic and diastolic cardiac function — a pilot study / A.

Chodkowski, K. Nabrdalik; *Clinical Diabetology*. 2018;7(4):196-202. DOI: 10.5603/DK.2018.0016

140. Akgul O, Baycan OF, Bulut U, Somuncu MU. Long-term prognostic value of elevated pentraxin 3 in patients undergoing primary angioplasty for ST-elevation myocardial infarction. *Coron Artery Dis*. 2015; 26(7): 592-7, <http://dx.doi.org/10.1097/MCA.0000000000000280>.

141. P. Kunes, Z. Holubcova, M. Kolackova, J. Krejsek. Pentraxin 3 (PTX 3): an endogenous modulator of the inflammatory response. *Mediat. Inflamm.*, 2012 (2012), p. 920517.

142. N. Maugeri, P. Rovere-Querini, M. Slavich, G. Coppi, A. Doni, B. Bottazzi, C. Garlanda, D. Cianflone, A. Maseri, A. Mantovani, A.A. Manfredi. Early and transient release of leukocyte pentraxin 3 during acute myocardial infarction. *J. Immunol.*, 187 (2) (2011), pp. 970-979.

143. R. Guo, Y. Li, J. Wen, W. Li, Y. Xu. Elevated plasma level of pentraxin-3 predicts in-hospital and 30-day clinical outcomes in patients with non-ST-segment elevation myocardial infarction who have undergone percutaneous coronary intervention. *Cardiology*, 129 (3) (2014), pp. 178-188.

144. O. Akgul, O.F. Baycan, U. Bulut, M.U. Somuncu, H. Pusuroglu, S. Ozyilmaz, M. Gul, A.R. Demir, E. Yilmaz, S. Yazan, U. Kokturk, I. Cetin, H. Uyarel. Long-term prognostic value of elevated pentraxin 3 in patients undergoing primary angioplasty for ST-elevation myocardial infarction. *Coron. Artery Dis.*, 26 (7) (2015), pp. 592-597.

145. O.R. Mjelva, V. Ponitz, T. Brugger-Andersen, H. Grundt, H. Staines, D.W. Nilsen. Long-term prognostic utility of pentraxin 3 and D-dimer as compared to high-sensitivity C-reactive protein and B-type natriuretic peptide in suspected acute coronary syndrome. *Eur. J. Prev. Cardiol.*, 23 (11) (2016), pp. 1130-1140.

146. S. Altay, H.A. Cakmak, T. Kemaloglu Oz, F. Ozpamuk Karadeniz, A. Turer, H.B. Erer, G.F. Kilic, I. Keles. G. Can, M. Eren, Long-term prognostic significance of pentraxin-3 in patients with acute myocardial infarction: 5-year prospective cohort study. *Anatol. J. Cardiol.* (2016).

147. R. Helseth, S. Solheim, T. Opstad, P. Hoffmann, H. Arnesen, I. Seljeflot. The time profile of Pentraxin 3 in patients with acute ST-elevation myocardial infarction and stable angina pectoris undergoing percutaneous coronary intervention. *Mediat. Inflamm.*, 2014 (2014), p. 608414.

148. Expression and influence of pentraxin-3, HbA1c and ApoA1/ApoB in serum of patients with acute myocardial infarction combined with diabetes mellitus type 2 / Y. Zhu et al.; *Experimental and Therapeutic Medicine*. 2018. Volume 15 Issue 5. Pages: 4395-4399. <https://doi.org/10.3892/etm.2018.5930>.

149. Prognostic Value of Plasma Pentraxin-3 Levels in Patients with Stable Coronary Artery Disease after Drug-Eluting Stent Implantation / L. Haibo et al.; *Mediators of Inflammation*. Volume 2014, Article ID 963096, pages 1-7. <http://dx.doi.org/10.1155/2014/963096>.

150. 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 / G. Montalescot, U. Sechtem, S. Achenbach, et al. // *Eur Heart J.* – 2013. – №34(38). – P:2949 – 3003.

151. Федорова О.А. Обновленные Рекомендации Европейского кардиологического общества (2013г.) по лечению ишемической болезни сердца и кардиоваскулярной патологии у больных сахарным диабетом // *Український медичний часопис.* – 2013. – № 5 (97). – С. 34 – 45.

152. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD: The Task Force for diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD) / F. Cosentino et al.; *European Heart Journal*, Volume 41, Issue 2, 7 January 2020, Pages 255–323, <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz486>.

153. American Diabetes Association: Clinical practice recommendations 2019. *Diabetes Care*. 2019; 29 (1): 1-85.

154. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. *BMJ* 1998; 317 (7160): 703-13.

155. Hypertension Optimal Treatment (HOT) trial / M.E. Safar et al.; *The Lancet*. 1998. V.352, ISSUE 9127, P573.

156. Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP): antihypertensive efficacy of chlorthalidone / S B Hulley et al.; *Am J Cardiol*. 1985; 56 (15): 913-20. doi: 10.1016/0002-9149(85)90404-7.

157. Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) trial phase 2: objectives, protocol, and initial progress. Systolic Hypertension in Europe Investigators / J. Gasowski et al.; *J Hum Hypertens*. 1999 Feb;13(2):135-45. doi: 10.1038/sj.jhh.1000769.

158. Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE) Investigators: Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus: Results of the HOPE study and MICRO-HOPE substudy / *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia*. 2000. VOLUME 14, ISSUE 4, P488. DOI:[https://doi.org/10.1016/S1053-0770\(00\)70021-8](https://doi.org/10.1016/S1053-0770(00)70021-8).

159. Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus: results of the HOPE study and MICRO-HOPE substudy / *The Lancet*. 2000. VOLUME 355, ISSUE 9200, P253-259. DOI:[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(99\)12323-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(99)12323-7).

160. The Losartan Intervention For Endpoint reduction (LIFE) in Hypertension study: rationale, design, and methods. The LIFE Study Group / B Dahlöf et al.; *Am J Hypertens*. 1997. 10(7 Pt 1):705-13.

161. The Antihypertensive and Lipid Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT) Heart Failure Validation Study: diagnosis and prognosis / P.T. Einhorn et al.; *Am Heart J*. 2007;153(1):42-53. doi: 10.1016/j.ahj.2006.10.012.

162. Messerli F. Antihypertensive Efficacy of Hydrochlorothiazide as Evaluated by Ambulatory Blood Pressure Monitoring. A meta-analysis of randomized trial. *Am. Coll. Cardiol*. 2011; 57: 590-600.

163. Hannon O, Laroche P, Vidal JS et al. Assessment of antihypertensive monotherapies effectiveness by home blood pressure self-measurement in hypertensive patients. *Ann. Cardiol. Angeiol. (Paris)*. 2012; 61 (3): 218-23.

164. Calvo C, Hermida RC, Ayala DE, Ruilope LM. Effects of telmisartan 80 mg and valsartan 160 mg on ambulatory blood pressure in patients with essential hypertension. *J Hypertens*. 2004; 22(4): 837-46.

165. Littlejohn T, Mroczek W, Marbury T, VanderMaelen CP, Dubiel RF. A prospective, randomized, open-label trial comparing telmisartan 80 mg with valsartan 80 mg in patients with mild to moderate hypertension using ambulatory blood pressure monitoring. *Can J Cardiol*. 2000; 16: 1123–32.

166. White WB, Lacourciere Y, Davidai G. Effects of the angiotensin II receptor blockers telmisartan versus valsartan on the circadian variation of blood pressure: impact on the early morning period. *Am J Hypertens*. 2004; 17: 347–53.

167. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes: The Task Force for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes of the European Society of Cardiology (ESC). Juhani Knuuti, William Wijns, Antti Saraste, Davide Capodanno, Emanuele Barbato, Christian Funck-Brentano, Eva Prescott, Robert F Storey, Christi Deaton, Thomas Cuisset. *European Heart Journal*, Volume 41, Issue 3, 14 January 2020, Pages 407–477, <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz425>

168. Angiotensin II receptor antagonism with telmisartan increases number of endothelial progenitor cells in normotensive patients with coronary artery disease: a randomized, double-blind, placebo-controlled study / Pelliccia F., Pasceri V., Cianfrocca C. et al. // *Atherosclerosis*. — 2010. — V. 210, № 2. — P. 510-515.

169. Клинический опыт применения валсартана в лечении пациентов с ишемической болезнью сердца и артериальной гипертензией. Митьковская Н.П., Григоренко Е.А. *Медицинские новости* №4 – 2013. с.60-64.

170. Эволюция сартанов или все ли сартаны одинаковы? Е.Н. Карева. *Клиническая фармакология и терапия*, 2016, 25 (3). С.11-21.

171. Takeuchi K, Yamamoto K, Ohishi M, Takeshita H, Hongyo K, Kawai T, et al. Telmisartan modulates mitochondrial function in vascular smooth muscle cells. *Hypertens Res* 2013;36(5):433-9.

172. Kuwashiro S., Terai S., Oishi T. et al. Telmisartan improves nonalcoholic steatohepatitis in medaka (*Oryzias latipes*) by reducing macrophage infiltration and fat accumulation // *Cell Tissue Res*. 2011. Vol. 344. № 1. P. 125–134.

173. Takagi H, Niwa M, Mizuno Y, Goto SN, Umemoto T. Telmisartan as a metabolic sartan: the first meta-analysis of randomized controlled trials in metabolic syndrome. *J Am Soc Hypertens* 2013;7(3):229-35.

174. Du H., Fan J., Ling Z. et al. Effect of nifedipine versus telmisartan on prevention of atrial fibrillation recurrence in hypertensive patients // *Hypertension*. 2013. Vol. 61. № 4. P. 786–792.

175. М.В. Леонова. Клиническая фармакология антагонистов рецепторов АТ II: особенности валсартана. Медицинский совет. 2014. – № 17. С.66-71.

176. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. Piotr Ponikowski, Adriaan A Voors, Stefan D Anker, Héctor Bueno, John G F Cleland, Andrew J S Coats, Volkmar Falk, José Ramón González-Juanatey, Veli-Pekka Harjola, Ewa A Jankowska. *European Heart Journal*, Volume 37, Issue 27, 14 July 2016, Pages 2129–2200, <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw128>.

177. Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої), та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги «Стабільна ішемічна хвороба серця», 2016.

178. Воронков Л.Г. Рекомендации по диагностике и лечению хронической сердечной недостаточности (2013). – Київ, 2013. – 106 с.

179. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension / G. Mancia, R. Fagard, K. Narkiewicz et al. // *Journal of Hypertension*. – 2013. – Vol. 31. – P: 1281–1357.

180. Online version of IDF Diabetes Atlas, Sixth edition, 2013: www.idf.org/diabetesatlas.

181. Лифшиц В.М. Медицинские лабораторные анализы / Лифшиц В.М., Сидельникова В.И. // Москва. «Триада-Х». – 2003. – 312 с.

182. Молотягін Д.Г. Діагностичне значення пентраксину-3 та зв'язок з клінічними варіантами ішемічної хвороби серця у хворих з супутнім цукровим діабетом 2 типу / Д.Г. Молотягін, П.Г. Кравчун, О.І. Кадикова // Буковинський медичний вісник. 2019. Том 23. № 4 (92). С.80-85.

183. Молотягин Д.Г. Значение пентраксина-3 как маркера хронического воспаления у больных с ишемической болезнью сердца и сахарным диабетом 2 типа / Д.Г. Молотягин, С.А. Крапивко, Е.А. Кудрик // Инновационные методы диагностики и лечения в практике терапевта: материалы международного форума терапевтов(г. Ташкент, Узбекистан, 13–14 ноября 2018г.) г. Ташкент, 2018, жур. «Терапевтический вестник Узбекистана». № 3. 2018. С.34.

184. Молотягін Д.Г. Характер змін рівня пентраксину-3 у хворих на ішемічну хворобу серця / Д.Г. Молотягін, А.В. Дрокін, М.Ю. Кравченко // Медицина третього тисячоліття: матеріали міжвузівської конференції молодих вчених та студентів (м. Харків, 30 січня 2019 р.) м. Харків, 2019. С. 133-134.

185. Молотягін Д.Г. Характер змін рівня пентраксину-3 у хворих на ішемічну хворобу серця та цукровий діабет 2 типу / Д.Г. Молотягін, А.В. Дрокін, М.Ю. Кравченко // Досягнення та перспективи експериментальної і клінічної ендокринології (Вісімнадцяті Данилевські читання): матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю, 28 лютого - 1 березня 2019 р. / ДУ «Інститут проблем ендокринної патології імені В.Я. Данилевського НАМН України». Харків, 2019. С.86.

186. Молотягін Д.Г. Діагностичне значення пентраксину-3 та зв'язок з клінічними варіантами ішемічної хвороби серця у хворих з супутнім цукровим діабетом 2 типу / Д.Г. Молотягін, П.Г. Кравчун, О.І. Кадикова // Буковинський медичний вісник. 2019. Том 23. № 4 (92). С.80-85.

187. Молотягін Д.Г. Зв'язок пентраксину-3 з клінічними варіантами ішемічної хвороби серця у хворих з супутнім цук-ровим діабетом 2 типу / Д.Г. Молотягін, О.І. Кадикова // Медицина третього тисячоліття: матеріали міжвузівської конференції молодих вчених та студентів (м. Харків, 20-22 січня 2020 р.) м. Харків, 2020. С. 144-145.

188. Молотягін Д.Г. Діагностичне значення пентраксину-3 та зв'язок з клінічними варіантами ішемічної хвороби серця у хворих на цукровий діабет 2 типу / Д.Г. Молотягін, О.І. Кадикова // Досягнення та перспективи експериментальної і клінічної ендокринології (Дев'ятнадцяті Данилевські читання): матеріали щорічною науково-практичної конференції з міжнародною участю, 27-28 лютого 2020 р. / ДУ «Інститут проблем ендокринної патології імені В.Я. Данилевського НАМН України». м. Харків, 2020. С.120.

189. Parhofer K.G. Interaction between Glucose and Lipid Metabolism: More than Diabetic Dyslipidemia. *Diabetes Metab J* 2015; 39(5): 353–362, [http://dx.doi.org/\[10.4093/dmj.2015.39.5.353](http://dx.doi.org/[10.4093/dmj.2015.39.5.353).

190. Molotyagin D. Changes in pentraxin-3 level and its interaction with metabolic indices in patients with coronary artery disease and type 2 diabetes mellitus / D. Molotyagin, P. Kravchun, O. Kadikova // *Wiadomości Lekarskie*. 2019. Tom LXXII. № 2. P. 181-185.

191. Молотягін Д.Г. Особливості вуглеводного обміну у хворих на ішемічну хворобу серця за наявності супутнього цукрового діабету 2 типу / Д.Г. Молотягін, К.М. Боровик, А.В. Дрокін, М.Ю. Кравченко // Актуальні питання сучасної медицини: матеріали XVI міжнародної наукової конференції студентів, молодих вчених та спеціалістів (м.Харків, 28-29 березня 2019 р.) м.Харків, 2019. С.177-178.

192. Молотягін Д.Г. Взаємозв'язок рівня пентраксину-3 з показниками вуглеводного обміну у хворих на ішемічну хворобу серця та цукровий діабет 2 типу / Д.Г. Молотягін, А.В. Дрокін, М.Ю. Кравченко // ВІМСО 2019: матеріали Буковинського міжнародного медико-фармацевтичного конгресу студентів і молодих учених (м. Чернівці, 2-5 квітня 2019 р.) м.Чернівці, 2019. с.179.

193. Молотягін Д.Г. Взаємозв'язок рівня пентраксину-3 з показниками ліпідного обміну у хворих на ішемічну хворобу серця та цукровий діабет 2 типу / Д.Г. Молотягін // Ювілейні терапевтичні читання. Клінічна та профілактична медицина: досвід та нові напрямки розвитку: матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю, присвяченої до 100-річчя від дня народження академіка Л.Т. Малої, 11-12 квітня 2019 р. / НАМН України, МОЗ України, ДУ «Національний інститут терапії імені Л.Т. Малої НАМН України». Харків, 2019. С.167.

194. Молотягін Д.Г. Особливості ліпідного обміну у хворих на ішемічну хворобу серця за наявності супутнього цукрового діабету 2 типу / Д.Г. Молотягін // Актуальні питання внутрішньої медицини: матеріали III науково-практичної кардіоревматологічної конференції (м. Одеса, 7-8 травня 2019 р.) м. Одеса, 2019. С. 41-42.

195. Молотягин Д.Г. Связь показателей липидного обмена и уровня пентраксина-3 у больных с ишемической болезнью сердца и сопутствующим сахар-ным диабетом 2 типа / Д.Г. Молотягін, А.В. Шапаренко // Future Perspectives of Science and Education: матеріали I міжнародної дистанційної науково-практичної конференції студентів і молодих учених, посвященій Году молодіжної республіки Казахстан (г. Актюбе, 16-17 мая 2019г.) г. Актюбе, 2019. С.80-81.

196. Molotyagin D. Features of lipid exchange for coronary artery disease and comorbid type 2 diabetes mellitus patients / D. Molotyagin, N. Orel // KHIASM – Kharkiv international annual scientific meeting: матеріали науково-практичної конференції студентів, молодих вчених та лікарів (м. Харків, 22 травня 2020 р.) м. Харків, 2020. С.123-124.

197. Молотягін Д.Г. Особливості кардіогемодинаміки та ураження коронарних артерій у хворих на ішемічну хворобу серця із супутнім цукровим діабетом 2 типу залежно від активності імунного запалення / Д.Г. Молотягін, П.Г. Кравчун, О.І. Кадикова // Львівський клінічний вісник. 2020. №1 (29). С. 39-44.

198. American Diabetes Association: Clinical practice recommendations 2019. *Diabetes Care*. 2019; 29 (1): 1-85.

199. Леонова М.В. Клиническая фармакология антагонистов рецепторов АТ II: особенности валсартана. *Медицинский совет*. 2014; 17: 66-72.

200. Calvo C, Hermida RC, Ayala DE, Ruilope LM. Effects of telmisartan 80 mg and valsartan 160 mg on ambulatory blood pressure in patients with essential hypertension. *J Hypertens*. 2004; 22(4): 837-46.

201. Littlejohn T, Mroczek W, Marbury T, VanderMaelen CP, Dubiel RF. A prospective, randomized, open-label trial comparing telmisartan 80 mg with valsartan 80 mg in patients with mild to moderate hypertension using ambulatory blood pressure monitoring. *Can J Cardiol*. 2000; 16: 1123–32.

202. White WB, Lacourciere Y, Davidai G. Effects of the angiotensin II receptor blockers telmisartan versus valsartan on the circadian variation of blood pressure: impact on the early morning period. *Am J Hypertens*. 2004; 17: 347–53.

203. Коваленко В. М., Дорогой А. П. Серцево-судинні хвороби: медично-соціальне значення та стратегія розвитку кардіології в Україні. *Український кардіологічний журнал* 2016; 3: 5-14.

204. Погребняк О.О. Вплив симвастатину і кораргіну на клінічний перебіг ішемічної хвороби серця, масу тіла та характер розподілу жирової тканини у хворих на цукровий діабет 2 типу. *Запорозький медичний журнал* 2013; 3(78): 57-59.

205. Кравчун Н.О. Особливості формування серцево-судинних ускладнень цукрового діабету 2-го типу у хворих із різними проявами метаболічного синдрому та їх фармакологічна корекція. Дис. ... докт. мед. наук. 14.01.14. — Харків, 2007. — 323 с.

206. Цитовський М.Н. Статистичний, клінічний та морфологічний аспекти впливу цукрового діабету на стан серцево-судинної системи. *Науковий вісник Ужгородського університету, серія «Медицина»* 2017; 1(55): 168-177.

207. Poredos P., Spirkoska A., Lezaic L., Mijovski M.B. and Jezovnik M.K. Patients with an Inflamed Atherosclerotic Plaque have Increased Levels of

Circulating Inflammatory Markers. *J Atheroscler Thromb* 2017; 24(1): 39–46, <http://dx.doi.org/10.5551/jat.34884>.

208. Solomon S., Pasarin L., Ursarescu I. The effect of non-surgical therapy on C reactive protein and IL-6 serum levels in patients with periodontal disease and atherosclerosis. *Int J Clin Exp Med* 2016; 9(2): 4411-4417.

209. Chodkowski A., Nabrdalik K., Kwiendacz H., Gumprecht J. Association of pentraxin 3 with atherosclerotic cardiovascular diseases – general knowledge in 2018. *Clinical Diabetology* 2018; 7(4): 203-206, <http://dx.doi.org/10.5603/DK.2018.0015>.

210. Fornai F., Carrizzo A., Forte M. The inflammatory protein Pentraxin 3 in cardiovascular disease. *Immun Ageing* 2016; 13(1): 25, <http://dx.doi.org/10.1186/s12979-016-0080-1>.

211. Akgul O., Baycan O.F., Bulut U., Somuncu M.U. Long-term prognostic value of elevated pentraxin 3 in patients undergoing primary angioplasty for ST-elevation myocardial infarction. *Coron Artery Dis* 2015; 26(7): 592-7, <http://dx.doi.org/10.1097/MCA.0000000000000280>.

212. Haibo L., Xiaofang G., Chunming W. et al. Prognostic value of plasma pentraxin-3 levels in patients with stable coronary artery disease after drug-eluting stent implantation. *Mediators Inflamm* 2014; 2014: 963096.

213. Jenny N.S., Arnold A.M., Kuller L.H. Associations of Pentraxin 3 with Cardiovascular Disease and All Cause Death: The Cardiovascular Health Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2009; 29(4): 594–599, <http://dx.doi.org/10.1161/ATVBAHA.108.178947>.

214. Karakas MF, Buyukkaya E, Kurt M, Motor S, Akcay AB, Karakas E, et al. Serum Pentraxin 3 Levels Are Associated With the Complexity and Severity of Coronary Artery Disease in Patients With Stable Angina Pectoris. *Journal of Investigative Medicine*. 2012; 61(2). <http://dx.doi.org/10.2310/JIM.0b013e31827c2971>.

215. Morishita T, Uzui H, Nakano A, Fukuoka Y, Ikeda H, Amaya N, et al. Association of plasma pentraxin-3 levels with coronary risk factors and the lipid

profile: a cross-sectional study in Japanese patients with stable angina pectoris. *Heart Vessels*. 2018; 33(11): 1301-1310. doi: 10.1007/s00380-018-1191-8.

216. Kimura S, Nakamura S, Nakagama S, Hayasaka K, Misawa T, Mizusawa M, et al. The impact of systemic pentraxin-3 values on coronary plaque components by optical coherence tomography and outcomes in patients with stable angina pectoris. *European Heart Journal*. 2017 Aug 29; 38(1): 2367, <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx502.P2367>.

217. Jenny NS, Arnold AM, Kuller LH. Associations of Pentraxin 3 with Cardiovascular Disease and All Cause Death: The Cardiovascular Health Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2009; 29(4): 594–599, <http://dx.doi.org/10.1161/ATVBAHA.108.178947>.

218. Jenny N.S., Blumenthal R.S., Kronmal R.A. Associations of pentraxin 3 with cardiovascular disease: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *J Thromb Haemost* 2014; 12(6): 999-1005, <http://dx.doi.org/10.1111/jth.12557>.

219. Базаева КВ. Клиническая картина, параметры систолической и диастолической функций миокарда левого желудочка и уровней биохимических маркёров у больных с хронической сердечной недостаточностью с различной величиной фракции выброса левого желудочка [дисертація]. Москва; 2017. 119 с. (Bazaeva KV. Klinicheskaya kartina, parametri sistolicheskoy i diastolicheskoy funktsiy miokarda levogo jeludochka i urovney biohimicheskikh markerov u bolnih s hronicheskoy serdechnoy nedostatochnostyu s razlichnoy velichinoy frakcii vibrosa levogo jeludochka. [dysertatsiia]. Moskva; 2017. 119 p.).

220. Махмудов РМ, Мамедов ВШ, Мирзаханова ЛР. Взаимосвязь между уровнем медиаторов воспаления в крови и морфологией поражения венечных артерий сердца у пациентов со стабильной стенокардией. *Казанский медицинский журнал*. 2014; 95 (3): 331-334. (Mahmudov RM, Mamedov VSh, Mirzahanova LR. Vzaimosvyaz mejdu urovnem mediatorov vospaleniya v krovi i morfologiyey porajeniya venechnih arteriy serdca u pacientov so stabilnoy stenokardiey. *Kazanskiy medicinskiy jurnal*. 2014; 95 (3): 331-334.).

221. Nerkiz P, Doganer YC, Aydogan U, Akbulut H, Parlak A, Aydogdu A, Sari O, Cayci T, Barcin C, Koc B. Serum Pentraxin-3 Level in Patients Who Underwent Coronary Angiography and Relationship with Coronary Atherosclerosis. *Med Princ Pract.* 2015; 24(4): 369-75.

Додаток А

Список публікацій здобувача:

Наукові праці, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації:

1. Pavlo G. Kravchun, Olga I. Kadykova, Dmitry G. Molotiagin. Changes in pentraxin-3 level and its interaction with metabolic indices in patients with coronary artery disease and type 2 diabetes mellitus. *Wiadomości Lekarskie*. 2019; tom LXXII, nr 2: p.181-185 (Здобувачем проведено відбір хворих, статистичне опрацювання та аналіз отриманих результатів, оформлено статтю, підготовлено її до друку).

2. Кравчун П.Г., Кадикова О.І., Молотягін Д.Г. Діагностичне значення пентраксину-3 та зв'язок з клінічними варіантами ішемічної хвороби серця у хворих з супутнім цукровим діабетом 2 типу. *Буковинський медичний вісник*. 2019; Т. 23, № 4 (92): с.80-85 (Здобувачем проведено відбір хворих, статистичне опрацювання та аналіз отриманих результатів, оформлено статтю, підготовлено її до друку).

3. Кравчун П.Г., Кадикова О.І., Молотягін Д.Г. Особливості кардіогемодинаміки та ураження коронарних артерій у хворих на ішемічну хворобу серця із супутнім цукровим діабетом 2 типу залежно від активності імунного запалення. *Львівський клінічний вісник*. 2020; №1(29): с. 39-44 (Здобувачем проведено відбір хворих, статистичне опрацювання та аналіз отриманих результатів, оформлено статтю, підготовлено її до друку).

4. Молотягін Д.Г. Ефективність застосування різних схем лікування у хворих на ішемічну хворобу серця та цукровий діабет 2 типу. *Український журнал медицини, біології та спорту*. 2020; Т. 5, №3 (25): с.208-214.

5. Спосіб оцінки метаболічних порушень у хворих на ішемічну хворобу серця в поєднанні з цукровим діабетом 2 типу за рівнем пентраксину-3: пат. на корисну модель № 132550 Україна: МПК G01N 33/48 (2006.01). № u2018

11123; заяв. 12.11.2018; опубл. 25.02.2019, Бюл. № 4. 4 с. *(Здобувачем запропоновано ідею, проведено клініко-інструментальне обстеження пацієнтів, аналіз та узагальнення результатів, розроблено та оформлено заявку).*

6. Спосіб визначення варіантів клінічного перебігу ішемічної хвороби серця в поєднанні з цукровим діабетом 2 типу: пат. на корисну модель № 143491 Україна: МПК G01N 33/48 (2006.01). № u2020 01988; заяв. 23.03.2020; опубл. 27.07.2020, Бюл. № 14. 4 с. *(Здобувачем проведено обстеження хворих, аналіз даних, розробку формули корисної моделі, підготовка опису корисної моделі для експертизи).*

Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації:

7. Молотягин Д.Г., Кудрявцев А.А. К вопросу диагностической значимости пентраксина-3 как маркера хронического воспаления у больных с кардиальной патологией и коморбидностью. «Научные достижения и открытия современной молодёжи»: сборник работ международной научно-практической конференции (г.Пенза, 17 февраля 2017г.), Пенза (Россия), 2017, с.1373-1375. *(Здобувач здійснив відбір тематичних хворих, підготовку тез до друку).*

8. Молотягин Д.Г. Пентраксин-3 як маркер розвитку і прогнозу хронічної серцевої недостатності у хворих на цукровий діабет 2 типу. «Інновації в медицині»: матеріали 86-ї науково-практичної конференції студентів та молодих вчених із міжнародною участю (м.Івано-Франківськ, 23-24 березня 2017р.) Івано-Франківськ, 2017, с.122.

9. Молотягин Д.Г., Лучко Н.О. Пентраксин-3 как предиктор развития хронической сердечной недостаточности у больных с метаболическим синдромом. «Метаболический синдром и другие категории дисметаболизма в различных областях медицины»: материалы республиканской научно-практической конференции (г.Ташкент, 13 апреля 2017г.), Ташкент (Узбекистан), 2017, с. 99-100. *(Здобувач здійснив аналіз впливу пентраксину-3 у хворих з метаболічним синдромом, підготовку тез до друку).*

10. Molotiagin D., Krapivko S., Mayorova M. Pentraxin-3 as inflammation

marker in patients with cardiovascular diseases. «Профілактична медицина сьогодні: внесок молодих спеціалістів»: матеріали науково-практичної конференції (м.Харків, 24 травня 2018р.), Харків, 2018, с.74. *(Здобувач провів аналіз впливу пентраксину-3, підготовку тез до друку).*

11. Molotiagin D., Krapivko S., Mayorova M. Pentraxin-3 as marker of development and forecast of chronic heart failure in patients with diabetes mellitus type 2. «Профілактична медицина сьогодні: внесок молодих спеціалістів»: матеріали науково-практичної конференції (м.Харків, 24 травня 2018р.), Харків, 2018, с.77. *(Здобувач здійснив аналіз впливу пентраксину-3 у хворих на цукровий діабет, підготовку тез до друку).*

12. Молотягин Д.Г., Крапивко С.А., Кудрик Е.А. Значение пентраксина-3 как маркера хронического воспаления у больных с ишемической болезнью сердца и сахарным диабетом 2 типа. *Терапевтический вестник Узбекистана, №3, 2018.* Тезисы международного форума терапевтов «Инновационные методы диагностики и лечения в практике терапевта» (г.Ташкент, 13–14 ноября 2018г.), 2018, с.34. *(Здобувач провів аналіз впливу пентраксину-3 у хворих на ішемічну хворобу серця та цукровий діабет, підготовку тез до друку).*

13. Молотягин Д.Г., Дрокін А.В., Кравченко М.Ю. Характер змін рівня пентраксину-3 у хворих на ішемічну хворобу серця. Збірник тез міжвузівської конференції молодих учених та студентів «Медицина третього тисячоліття» (м.Харків, 30 січня 2019р.), Харків, 2019, с. 133-134. *(Здобувач здійснив відбір тематичних хворих, провів клініко-інструментальні дослідження, статистичну обробку даних, підготовку тез до друку).*

14. Молотягин Д.Г., Дрокін А.В., Кравченко М.Ю. Характер змін рівня пентраксину-3 у хворих на ішемічну хворобу серця та цукровий діабет 2 типу. «Досягнення та перспективи експериментальної і клінічної ендокринології»: Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю (Вісімнадцяті Данилевські читання), (м.Харків, 28 лютого 2019р. - 1 березня 2019р.), Харків, 2019, с.86. *(Здобувач здійснив відбір тематичних хворих,*

провів клінічне дослідження, підготовку тез до друку).

15. Молотягін Д.Г., Боровик К.М., Дрокін А.В., Кравченко М.Ю. Особливості вуглеводного обміну у хворих на ішемічну хворобу серця за наявності супутнього цукрового діабету 2 типу. «Актуальні питання сучасної медицини»: матеріали XVI міжнародної наукової конференції студентів, молодих вчених та спеціалістів (м.Харків, 28-29 березня 2019р.), Харків, 2019, с.177-178. *(Здобувач здійснив аналіз показників вуглеводного обміну у хворих на ішемічну хворобу серця та цукровий діабет, підготовку тез до друку).*

16. Молотягін Д.Г., Дрокін А.В., Кравченко М.Ю. Взаємозв'язок рівня пентраксину-3 з показниками вуглеводного обміну у хворих на ішемічну хворобу серця та цукровий діабет 2 типу. «ВІМСО 2019»: матеріали буковинського міжнародного медико-фармацевтичний конгресу студентів і молодих учених (м.Чернівці, 2-5 квітня 2019р.), Чернівці, 2019, с.179. *(Здобувач здійснив аналіз та порівняння показників вуглеводного обміну у хворих на ішемічну хворобу серця та цукровий діабет, підготовку тез до друку).*

17. Молотягін Д.Г. Взаємозв'язок рівня пентраксину-3 з показниками ліпідного обміну у хворих на ішемічну хворобу серця та цукровий діабет 2 типу. «Ювілейні терапевтичні читання. Клінічна та профілактична медицина: досвід та нові напрямки розвитку»: матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю, присвяченої 100-річчю від дня народження академіка Л.Т. Малої (м.Харків, 11-12 квітня 2019р.), Харків, 2019, с.167. *(Здобувач здійснив аналіз та порівняння показників ліпідного обміну у хворих на ішемічну хворобу серця та цукровий діабет, підготовку тез до друку).*

18. Молотягін Д.Г., Друмова Г.А., Купіна М.В., Подгорна К.А. Особливості ліпідного обміну у хворих на ішемічну хворобу серця за наявності супутнього цукрового діабету 2 типу. «Актуальні питання внутрішньої медицини»: матеріали III науково-практичної кардіоревматологічної конференції (м.Одеса, 7-8 травня 2019р.), Одеса, 2019, с.41-42. *(Здобувач здійснив аналіз показників ліпідного обміну у хворих на*

ішемічну хворобу серця та цукровий діабет, підготовку тез до друку).

19. Молотягин Д.Г., Шапаренко А.В. Связь показателей липидного обмена и уровня пентраксина-3 у больных с ишемической болезнью сердца и сопутствующим сахарным диабетом 2 типа. «Future Perspectives of Science and Education»: материалы I международной дистанционной научно-практической конференции студентов и молодых учёных, посвящённой Году молодёжи республики Казахстан (г.Актобе, 16-17 мая 2019г.), Актобе (Казахстан), 2019, с. 80-81. *(Здобувач здійснив аналіз показників ліпідного обміну, провів оцінку рівня пентраксина-3, статистичну обробку отриманих даних, оформлення тез до друку).*

20. Молотягин Д.Г., Кадикова О.І. Зв'язок пентраксину-3 з клінічними варіантами ішемічної хвороби серця у хворих з супутнім цукровим діабетом 2 типу. Збірник тез міжвузівської конференції молодих учених та студентів «Медицина третього тисячоліття» (м.Харків, 20-22 січня 2020р.), Харків, 2020, с. 144-145. *(Здобувач здійснив відбір тематичних хворих, статистичну обробку отриманих даних, оформлення тез до друку).*

21. Молотягин Д.Г. Діагностичне значення пентраксину-3 та зв'язок з клінічними варіантами ішемічної хвороби серця у хворих на цукровий діабет 2 типу. «Досягнення та перспективи експериментальної і клінічної ендокринології»: матеріали щорічної науково-практичної конференції з міжнародною участю Дев'ятнадцяті Данилевські читання (м.Харків, 27-28 лютого 2020р.), Харків, 2020, с.120.

22. Молотягин Д.Г., Орел Н.Ю. Features of lipid exchange for coronary artery disease and comorbid type 2 diabetes mellitus patients. «Інновації в медицині та фармації»: матеріали 89-тої науково-практичної конференції студентів та молодих вчених з міжнародною участю (м.Івано-Франківськ, 26-28 березня 2020р.), Івано-Франківськ, 2020, с.82-83. *(Здобувачем виконано клінічне обстеження пацієнтів, статистична обробка отриманих даних, оформлення тез до друку).*

23. Molotiagin D., Orel N. Character of changes in pentraxin-3 levels in

patients with coronary artery disease. *International Scientific Interdisciplinary Conference (ISIC) for medical students and young scientists*, abstract book (Kharkiv, 8-9 October 2020), Kharkiv, 2020. P.80-81. (Здобувач здійснив відбір тематичних хворих, провів клініко-інструментальні дослідження, підготовку тез до друку).

24. Молотягін Д.Г., Орел Н.Ю. Ефективність застосування різних схем лікування у хворих на ішемічну хворобу серця та артеріальну гіпертензію на тлі цукрового діабету 2 типу. 81st Lviv Young Scientists International Conference, abstract book (м.Львів, 21-23 жовтня 2020р.), Львів, 2020, с.77-78. (Здобувач провів оцінку схем лікування, статистичну обробку отриманих даних, оформлення тез до друку).

25. Molotiagin D., Krapivko S. Features of carbohydrate exchange in patients with coronary artery disease in the presence of accompanying diabetes melitus type 2. «Неінфекційні захворювання: ключові чинники, що впливають на якість та тривалість життя»: матеріали наукового симпозіуму з міжнародною участю (м.Харків, 04 листопада 2020 р.), Харків, 2020, с. 191. (Здобувачем сформовано групи, проведено клінічне обстеження пацієнтів, аналіз отриманих даних лабораторного дослідження, статистичну обробку даних, підготовлено тези до друку).

26. Molotiagin D., Kadykova O. The nature of pentraxin-3 level changes in patients with coronary artery disease and diabetes melitus type 2. «Неінфекційні захворювання: ключові чинники, що впливають на якість та тривалість життя»: матеріали наукового симпозіуму з міжнародною участю (м.Харків, 04 листопада 2020 р.), Харків, 2020, с. 192. (Здобувачем проведено клініко-інструментальне дослідження, статистична обробка даних, підготовка тез до друку).

Додаток Б

Відомості про апробацію результатів дисертації

1. Науково-практична конференція присвячена пам'яті академіка Л.Т. Малої з нагоди 98-річниці з дня народження (м.Харків, 13 січня 2017р.) – доповідь;
2. Международная научно-практическая конференция «Научные достижения и открытия современной молодёжи» (г.Пенза, 17 февраля 2017г.) – публікація тез;
3. 86-а Науково-практична конференція студентів та молодих вчених із міжнародною участю «Інновації в медицині» (м.Івано-Франківськ, 23-24 березня 2017р.) – публікація тез;
4. Республиканская научно-практическая конференция «Метаболический синдром и другие категории дисметаболизма в различных областях медицины» (г.Ташкент, Узбекистан, 13 апреля 2017г.) – публікація тез;
5. Науково-практична конференція присвячена пам'яті академіка Л.Т. Малої з нагоди 99-річниці з дня народження (м.Харків, 12 січня 2018р.) – доповідь;
6. Науково-практична конференція «Профілактична медицина сьогодні: внесок молодих спеціалістів» (м.Харків, 24 травня 2018р.) – публікація тез;
7. Международный форум терапевтов «Инновационные методы диагностики и лечения в практике терапевта» (г.Ташкент, Узбекистан, 13–14 ноября 2018г.) – публікація тез;
8. Щорічна науково-практична конференція аспірантів, присвячена 100-річчю з дня народження акад. Л.Т. Малої «Актуальні питання діагностики та лікування внутрішніх хвороб» (м.Харків, 05 грудня 2018р.) – доповідь;

9. Науково-практична конференція, присвячена пам'яті академіка Л.Т. Малої з нагоди 100-річниці з дня народження (м.Харків, 15 січня 2019р.) – доповідь;
10. Міжвузівська конференція молодих учених та студентів «Медицина третього тисячоліття» (м.Харків, 30 січня 2019р.) – публікація тез;
11. Науково-практична конференція з міжнародною участю «Досягнення та перспективи експериментальної і клінічної ендокринології» (Вісімнадцяті Данилевські читання) (м.Харків, 28 лютого 2019р. – 1 березня 2019р.) – публікація тез;
12. XVI Міжнародна наукова конференція студентів, молодих вчених та спеціалістів "Актуальні питання сучасної медицини" (м.Харків, 28-29 березня 2019р.) – публікація тез;
13. Буковинський міжнародний медико-фармацевтичний конгрес студентів і молодих учених, ВІМСО 2019 (м.Чернівці, 2-5 квітня 2019р.) – публікація тез;
14. Науково-практична конференція з міжнародною участю: «Ювілейні терапевтичні читання. Клінічна та профілактична медицина: досвід та нові напрямки розвитку», присвячена 100-річчю від дня народження академіка Л.Т. Малої (м.Харків, 11-12 квітня 2019р.) – публікація тез;
15. III Науково-практична кардіоревматологічна конференція «Актуальні питання внутрішньої медицини» (м.Одеса, 7-8 травня 2019р.) – публікація тез;
16. I Международная дистанционная научно-практическая конференция студентов и молодых учёных «Future Perspectives of Science and Education», посвящённая Году молодёжи республики Казахстан (г.Актобе, Казахстан, 16-17 мая 2019г.) – публікація тез;
17. Науково-практична конференція, присвячена пам'яті академіка Л.Т. Малої з нагоди 101-річниці з дня народження (м.Харків, 14 січня 2020р.) – доповідь;

18. Міжвузівська конференція молодих вчених та студентів "Медицина третього тисячоліття" (м.Харків, 20-22 січня 2020р.) – стендова доповідь та публікація тез;

19. Щорічна науково-практична конференція з міжнародною участю «Досягнення та перспективи експериментальної і клінічної ендокринології» (Дев'ятнадцяті Данилевські читання) (м.Харків, 27-28 лютого 2020р.) – публікація тез;

20. 89-та Науково-практична конференція студентів та молодих вчених з міжнародною участю "Інновації в медицині та фармації" (м.Івано-Франківськ, 26-28 березня 2020р.) – публікація тез;

21. International scientific interdisciplinary conference-2020 (ISIC-2020) (м.Харків, 8-9 жовтня 2020р.) – стендова доповідь та публікація тез;

22. 81st Lviv Young Scientists International Conference – 81st LYSICon (м.Львів, 21-23 жовтня 2020р.) – стендова доповідь та публікація тез;

23. Науковий симпозіум з міжнародною участю «Неінфекційні захворювання: ключові чинники, що впливають на якість та тривалість життя» (м.Харків, 04 листопада 2020р.) – публікація тез.