

**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ХАРКІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ**

Кваліфікаційна наукова праця
на правах рукопису

МАРТОВИЦЬКИЙ ДМИТРО ВОЛОДИМИРОВИЧ

УДК: 616.127-005.8-002.1-057.257-078-08 (043.3)

**ЕНДОСТАТИН ТА ІНСУЛІНОПОДІБНИЙ ФАКТОР РОСТУ-І В
РЕАЛІЗАЦІЇ АНГІОГЕНЕЗУ У ХВОРИХ НА ГОСТРИЙ ІНФАРКТ
МІОКАРДА ІЗ СУПУТНИМ ОЖИРІННЯМ В ДИНАМІЦІ ЛІКУВАННЯ**

14.01.02 – 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.В. Мартовицький

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

Харків – 2021

АНОТАЦІЯ

Мартовицький Д.В. Ендостатин та інсуліноподібний фактор росту-І в реалізації ангиогенезу у хворих на гострий інфаркт міокарда із супутнім ожирінням в динаміці лікування. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

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

Протягом багатьох останніх років патології серцево-судинної системи сягнули масштабів епідемії серед хронічних неінфекційних захворювань у всьому світі. Згідно з останніми тенденціями серцево-судинні захворювання (ССЗ) відіграють провідну роль у формуванні сучасних негативних медико-демографічних тенденцій в Україні та всьому світі: вони істотно впливають на основні показники здоров'я: захворюваність, смертність, інвалідність, тривалість і якість життя людей. Якщо взяти останні 20 років, то є можливість побачити, що поширеність ССЗ серед населення України зросла в три рази, а рівень смертності від них – на 40%.

Відомо, що вже довгий час перше місце серед причин смертності людей від ССЗ відводиться ішемічній хворобі серця (ІХС). Однією з найбільш загрозливих для життя форм цієї хвороби є гострий інфаркт міокарда (ГІМ), який у 98% випадків виникає внаслідок дестабілізації атеросклеротичної бляшки. Щорічно в Україні реєструються близько 60 тисяч випадків ГІМ, та ця цифра невпинно росте. Незважаючи на це, статистика смертності від ГІМ в Україні залишається занадто високою – від ГІМ вмирають 30% пацієнтів, водночас як у країнах Західної Європи – лише 5%.

Також відомо, що у наш час одним із найважливіших та найвпливовіших факторів ризику виникнення та прогресування ССЗ, що вивчається багатьма

сучасними дослідниками у всьому світі, є ожиріння. В багатьох розвинених країнах Західної Європи на ожиріння ($IMT > 30 \text{ кг/м}^2$) страждає від 10 до 25% населення, у США – від 20 до 25%. Надмірну масу тіла або ожиріння ($IMT > 25 \text{ кг/м}^2$) в індустріально сильних країнах, окрім Японії, Південної Кореї та Китаю, має близько половини населення країни. Майже у всіх країнах світу, які є лідерами за економічними показниками, за останні 10 років спостерігається картина збільшення випадків ожиріння в середньому майже у два рази. Розрахунки експертів ВООЗ засвідчують, що до 2025 р. число хворих на ожиріння у світі становитиме 300 млн осіб.

Протягом останніх років предметом наукової зацікавленості в галузі внутрішніх хвороб стало вивчення нових маркерів ангіогенезу, які можуть бути корисним інструментом для моніторингу ефективності фармакотерапії, ранньої діагностики захворювання, прогнозу його клінічних результатів, а також відіграють важливу роль в стратифікації ризику пацієнтів. Так, одними з нових маркерів ангіогенезу є інсуліноподібний фактор росту-I (ІФР-I) та ендостатин.

У зв'язку з цим була визначена наступна мета нашого дослідження: підвищення ефективності діагностики і лікування хворих на гострий інфаркт міокарда із супутнім ожирінням на підставі оцінки активності ІФР-I та ендостатину, а також дослідження їх прогностичного значення у розвитку несприятливого перебігу гострого інфаркту міокарда.

Відповідно до мети та задач дослідження було проведено комплексне обстеження 105 хворих на гострий інфаркт міокарда, які знаходились на лікуванні в Комунальному некомерційному підприємстві «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, та Харківській клінічній лікарні на залізничному транспорті №1 філії «Центр охорони здоров'я» Публічного акціонерного товариства «Українська залізниця».

За дизайном дослідження всі хворі на ГІМ (105 хворих, серед яких 56 чоловіків (53,3%) та 49 жінок (46,7%)) були розподілені на 2 групи: 1 групу склали хворі на ГІМ із супутнім ожирінням ($n=60$), 2 групу – хворі на ГІМ з нормальною масою тіла ($n=45$). Середній вік хворих у 1 групі склав $67,44 \pm 1,34$ років, а у 2 групі – $66,85 \pm 1,72$ років.

Контрольну групу склали 20 практично здорових осіб, серед яких 12 (60%) жінок та 8 чоловіків (40%). Середній вік осіб контрольної групи склав $66,52 \pm 3,47$ років.

Дизайн дослідження складався з трьох етапів. Клініко-інструментальне обстеження хворих та корекцію терапії проводили тричі: при надходженні до стаціонару, через 2 тижні та через 6 місяців. Перший етап – первинне обстеження та розподіл хворих на групи. Після чого хворі поділялися за типом терапії на консервативну терапію з використанням тромболітичної терапії або чрезшкірне коронарне втручання. Потім хворі були поділені на групи за призначенням інгібітора ангіотензин перетворюючого ферменту (АПФ): еналаприлу чи зофеноприлу. Другий етап – повторне обстеження хворих на ГІМ з супутнім ожирінням та без нього, протягом якого оцінювали параметри ангіогенезу і структурно-функціональні параметри серця. Третій етап – обстеження та опитування хворих з метою з'ясування стану хворих та наявності ускладнень перенесеного ГІМ.

Діагноз ГІМ з наявністю супутнього ожиріння був встановлений на госпітальному етапі в Комунальному некомерційному підприємстві «Міська клінічна лікарня №27» Харківської міської ради та Харківській клінічній лікарні на залізничному транспорті №1 філії «Центр охорони здоров'я» Публічного акціонерного товариства «Українська залізниця».

Виконані обов'язкові клінічні, клініко-лабораторні та інструментальні дослідження відповідно до наказу Міністерства охорони здоров'я №455 від 02.07.2014 року «Уніфікований клінічний протокол екстреної, первинної, вторинної

(спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги та медичної реабілітації хворих на гострий коронарний синдром з елевацією сегмента ST».

Наукова новизна полягає в тому, що нами одними з перших було проведено аналіз вмісту ІФР-I та ендостатину у сироватці крові у хворих на ГІМ з супутнім ожирінням та без нього та встановлено їх роль в ремоделюванні лівого шлуночка серця. Були розширені наукові дані відносно нейро-гуморального компонента патогенезу ГІМ шляхом підвищення рівнів маркерів ангіогенезу ІФР-I та ендостатину, що може бути обумовлено їх властивостями, як маркерів гострої фази запалення.

Аналіз взаємин між маркером ураження міокарда тропоніном I та ІФР-I показав наявність прямого зв'язку, що свідчить про зростання концентрації тропоніна I при підвищенні рівнів сироваткового ІФР-I. Тобто показано, що активність маркеру ангіогенезу ІФР-I може бути пов'язана з тяжкістю та глибиною ураження міокардіальної ділянки.

Були отримані дані щодо вірогідного підвищення рівня ІФР-I у хворих на гострий інфаркт міокарда та ожиріння у порівнянні з хворими на гострий інфаркт міокарда без ожиріння ($180,64 \pm 12,2$ нг/мл та $128,76 \pm 8,1$ нг/мл відповідно, $p < 0,05$), а також вірогідне зниження рівнів ендостатину у хворих на гострий інфаркт міокарда та ожиріння у порівнянні з контрольною групою ($148,26 \pm 6,04$ пмоль/л та $169,83 \pm 8,39$ пмоль/л відповідно, $p < 0,05$), що вказує на вплив сироваткових рівнів ІФР-I та ендостатину на наявність чи відсутність ожиріння.

Були виявлені предикторні властивості ІФР-I відносно розвитку гострої серцевої недостатності (ГСН) у хворих на ГІМ з ожирінням при зменшенні його рівня < 120 нг/мл. Натомість вірогідні результати щодо прогнозу повторних кардіоваскулярних подій у вигляді нестабільної стенокардії та/або гострого інфаркту міокарда мав ендостатин, який при рівні $> 165,41$ пмоль/л володів як високою специфічністю (95,2%), так і чутливістю (87,1%), AUC склала 0,96.

Було встановлено, що у 86,7% хворих на гострий інфаркт міокарда на тлі супутнього абдомінального ожиріння спостерігається мультисудинне ураження коронарних артерій з переважною кількістю оклюзій у проксимальних сегментах. У хворих на гострий інфаркт міокарда спостерігається зростання активності ІФР-I за умов наявності та прогресування ожиріння, та мультисудинного ураження коронарних артерій.

Виявлено сприятливий вплив зофеноприлу на ангиогенез: підвищення рівня ІФР-I у всіх категорій хворих, які приймали зофеноприл у порівнянні з хворими, які приймали еналаприл ($159,07 \pm 8,57$ нг / мл і $119,66 \pm 5,92$ нг / мл, відповідно, $p < 0,05$ у хворих без ожиріння та $202,07 \pm 12,22$ нг / мл і $182,66 \pm 7,32$ нг / мл, відповідно, $p < 0,05$ у хворих з ожирінням), а також зниження показників ендостатину у хворих без ожиріння. Також була зареєстрована більш висока виживаність у хворих, які приймали зофеноприл у порівнянні з групою хворих, які приймали еналаприл з моменту перенесеного гострого інфаркту міокарда. Найбільша кількість летальних випадків при використанні зофеноприлу довелась на перший місяць гострого інфаркту міокарда (30,77% від загальної кількості), а при лікуванні еналаприлом – на другий місяць після коронарної події (28,12% від загальної кількості).

Тому нами було обґрунтовано, що застосування зофеноприлу у складі стандартної терапії лікування хворих на ГІМ й ожиріння та без нього більш доцільно, ніж застосування інших інгібіторів АПФ шляхом кращої виживаності хворих та меншого числа ускладнень.

У результаті нами було обґрунтовано та практично доведено, що визначення сироваткових рівнів ІФР-I та ендостатину в крові хворих на ГІМ та ожиріння сприятиме оптимізації діагностики ГІМ з коморбідним ожирінням. Оцінка стану ліпідного обміну у хворих на ГІМ та ожиріння з урахуванням рівнів ІФР-I та ендостатину дозволить лікарю практичної медицини отримати якомога ранні критерії формування метаболічних порушень. Комплексне обстеження

хворих шляхом проведення ехокардіографії, коронарографії та визначення рівнів факторів ангиогенезу: ІФР-I та ендостатину сприятиме підвищенню ефективності діагностики та прогнозування перебігу ГІМ з супутнім ожирінням.

За матеріалами дисертаційної роботи отримано патенти:

1. Патент на корисну модель № 132521 Україна: «Спосіб прогнозування повторних кардіоваскулярних подій протягом 6-місячного терміну спостереження за хворими після перенесеного гострого інфаркту міокарда в поєднанні з ожирінням за рівнем ендостатину»: МПК G01N 33/00, G01N 33/50 (2006/01) № u2018 10345; заяв. 19.10.2018; опубл. 25.02.2019, Бюл. № 4. 4 с.
2. Патент на корисну модель № 14503 Україна: «Спосіб діагностики розвитку гострої серцевої недостатності у хворих з гострим інфарктом міокарда на фоні ожиріння»: МПК G01N 33/00. № u2019 09589; заяв. 02.09.2019; опубл. 25.02.2020, Бюл. № 4. 4 с.

Також був виданий інформаційний лист. Спосіб прогнозування повторних кардіоваскулярних подій протягом 6-місячного терміну спостереження у хворих після перенесеного інфаркту міокарда в поєднанні з ожирінням за рівнем ендостатину : інформаційний лист про нововведення в системі охорони здоров'я № 22-2019 / П. Г. Кравчун, О. М. Шелест, Д. В. Мартовицький; ХНМУ, Укрмедпатентінформ. – Київ : Укрмедпатентінформ, 2019. 4 с.

Основні положення та висновки дисертаційної роботи впроваджено в практику наступних лікувально-профілактичних заходів України: КЗ «Івано-Франківський обласний клінічний кардіологічний центр», «Вінницька обласна клінічна лікарня ім. М.І. Пирогова» Вінницької ОДА, КУ Міська лікарня №7, м. Запоріжжя, КНП ЛОР «Львівська обласна клінічна лікарня», Комунальне підприємство «Полтавський обласний клінічний медичний кардіологічний центр

Полтавської обласної ради», що підтверджено актами впровадження в кількості 21.

Ключові слова: гострий інфаркт міокарда, ожиріння, інсуліноподібний фактор росту-I, ендостатин, метаболічні порушення, гостра серцева недостатність.

SUMMARU

Martovytskyi D.V. Endostatin and insulin-like growth factor-I in the implementation of angiogenesis in patients with acute myocardial infarction with concomitant obesity in the dynamics of treatment. - Qualification scientific paper on the rights of a manuscript.

A dissertation for obtaining a degree of Doctor of Philosophy in speciality 222 Medicine, specialization "Internal diseases". - Kharkiv National Medical University, Ministry of Health of Ukraine, Kharkiv, 2021. The defence will take place at Kharkiv National Medical University.

Over the last many years, cardiovascular disease has reached epidemic proportions among chronic noncommunicable diseases worldwide. According to the latest tendencies, cardiovascular diseases (CVDs) play the leading role in the formation of current negative health and demographic trends in Ukraine and all over the world: they significantly affect the main health indicators: morbidity, mortality, disability, life expectancy and quality of life. If we take the last 20 years, we can see that the prevalence of CVDs among the Ukrainian population has tripled, and the mortality rate from them has risen by 40%.

Coronary heart disease (CHD) has long been known to be the leading cause of cardiovascular mortality. One of the most life-threatening forms of this disease is acute myocardial infarction (AMI), which occurs in 98% of cases due to destabilisation of the atherosclerotic plaque. Around 60,000 cases of AMI are reported each year in Ukraine and the number is constantly rising. Despite this, the death rate from AMI in Ukraine remains too high - 30% of patients die from AMI, compared with only 5% in Western Europe.

It is also known that obesity is one of the most important and influential risk factors for the occurrence and progression of CVDs nowadays, which has been studied by many modern researchers around the world. In many developed countries in Western Europe obesity ($BMI > 30 \text{ kg/m}^2$) affects between 10% and 25% of the population, and in the USA between 20% and 25%. About half the population in industrialised countries, except

Japan, South Korea and China, is overweight or obese ($\text{BMI} > 25 \text{ kg/m}^2$). In almost all developed countries of the world, obesity rates have almost doubled on average over the past 10 years. WHO experts estimate that by 2025 there will be 300 million people suffering from obesity worldwide.

Over the last years, the subject of scientific interest in the field of internal diseases has been the study of new markers of angiogenesis, which can be a useful tool for monitoring the effectiveness of pharmacotherapy, early diagnosis of disease, prediction of clinical outcomes, and also play an important role in risk stratification of patients. Thus insulin-like growth factor-I and endostatin are among the new markers of angiogenesis.

Therefore, the aim of our study has been determined to improve the efficiency of diagnosis and treatment of patients with acute myocardial infarction with concomitant obesity based on the assessment of IGF-I and endostatin activity as well as their prognostic value in the development of an unfavourable course of acute myocardial infarction.

According to the aim and objectives of the study, a comprehensive examination of 105 patients with acute myocardial infarction who were treated at the municipal non-profit enterprise "City Clinical Hospital № 27" of Kharkiv City Council., which is the basic treatment facility 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 and the Kharkiv Railway Clinical Hospital №1, a branch of the "Health Care Centre" of the Joint-Stock Company "Ukrainian Railways".

By the study design, all AMI patients (105 patients, including 56 men (53,3%) and 49 women (46,7%)) were divided into 2 groups: Group 1 consisted of AMI patients with concomitant obesity ($n = 60$) and Group 2 consisted of AMI patients with normal body weight ($n = 45$). The mean age of patients in Group 1 was $67,44 \pm 1,34$ years and in Group 2 it was $66,85 \pm 1,72$ years.

The control group consisted of 20 virtually healthy individuals, of whom 12 (60%) were women and 8 (40%) were men. The mean age of the individuals in the control group was $66,52 \pm 3,47$ years.

The study design consisted of three stages. Clinical and instrumental examination of patients and therapy correction were carried out three times: on admission, after 2 weeks and after 6 months. The first stage is the initial examination and grouping of patients. Patients were then divided according to the type of therapy into conservative therapy with thrombolytic therapy or percutaneous coronary intervention. Patients were then divided into groups according to whether they were prescribed an angiotensin converting enzyme inhibitor (ACE inhibitors): enalapril or zofenopril. The second stage was a repeat examination of AMI patients with and without concomitant obesity, during which angiogenesis parameters and cardiac structural and functional parameters were assessed. The third stage is the examination and questioning of patients to identify their condition and the presence of complications from a previous AMI.

The diagnosis of AMI with concomitant obesity was made at the hospital stage at the municipal non-profit enterprise "City Clinical Hospital № 27" of Kharkiv City Council and the Kharkiv Railway Clinical Hospital №1, a branch of the "Health Care Centre" of the Joint-Stock Company "Ukrainian Railways".

The mandatory clinical, clinical-laboratory and instrumental examinations were performed in accordance with Order of the Ministry of Health №455 of 02.07.2014 "Unified clinical protocol for emergency, primary, secondary (specialised) and tertiary (highly specialised) medical care and medical rehabilitation of acute coronary syndrome with ST-segment elevation".

The scientific novelty lies in the fact that, for the first time, serum IGF-I and endostatin were analysed in AMI patients with and without concomitant obesity and their role in left ventricular remodelling was established. The scientific data regarding the neurohumoral component of AMI pathogenesis have been expanded by increasing

levels of the angiogenesis markers IGF-I and endostatin, which can be explained by their properties as markers of the acute phase of inflammation.

An analysis of the relationship between troponin I and IGF-I, a marker of myocardial damage, showed a direct relationship, indicating an increase in troponin I concentration with rising serum IGF-I levels. This indicates that the activity of the angiogenesis marker IGF-I may be associated with the severity and depth of myocardial damage.

There was evidence of a significant increase in IGF-I levels in obese acute myocardial infarction patients compared with non-obese acute myocardial infarction patients ($180,64 \pm 12,2$ ng/ml and $128,76 \pm 8,1$ ng/ml, respectively, $p < 0,05$), as well as a significant decrease of endostatin levels in obese acute myocardial infarction patients compared with the control group ($148,26 \pm 6,04$ pmol / L and $169,83 \pm 8,39$ pmol / L, respectively, $p < 0,05$), which indicates the influence of serum IGF-I and endostatin levels on the presence or absence of obesity.

The predictive properties of IGF-I in relation to the development of acute heart failure (AHF) in obese AMI patients when its level is <120 ng/ml have been found. In contrast, endostatin had a good predictive value for recurrent cardiovascular events of unstable angina and/or acute myocardial infarction, with a level $> 165,41$ pmol/L and high specificity (95,2%) and sensitivity (87,1%), and AUC was 0,96.

In 86,7% of patients with acute myocardial infarction with concomitant abdominal obesity, multivessel coronary artery disease with an overwhelming number of occlusions in the proximal segments was found to occur. In patients with acute myocardial infarction, there is an increase in IGF-I activity in the presence of both progressive obesity and multivessel coronary artery disease.

Beneficial effects of zofenopril on angiogenesis have been reported in all categories of patients receiving zofenopril in comparison with patients receiving enalapril ($159,07 \pm 8,57$ ng/ml and $119,66 \pm 5,92$ ng/ml, respectively, $p < 0,05$ in nonobese patients; and $202,07 \pm 12,22$ ng/ml and $182,66 \pm 7,32$ ng/ml, respectively, p

< 0,05 in obese patients), as well as reduced indices of endostatin in non-obese patients. There was also a higher survival rate in patients treated with zofenopril compared to the group of patients treated with enalapril since acute myocardial infarction. The highest number of lethal cases with zofenopril occurred in the first month of acute myocardial infarction (30,77% of the total) and with enalapril treatment in the second month after the coronary event (28,12% of the total).

Therefore, we found that zofenopril as part of the standard treatment of obese and non-obese AMI patients is more reasonable than other ACE inhibitors due to better patient survival and fewer complications.

As a result, we have substantiated and practically proved that determination of serum IGF-I and endostatin levels in the blood of AMI patients with obesity will help to optimise the diagnosis of AMI with comorbid obesity. Assessment of lipid metabolism status in AMI and obese patients considering IGF-I and endostatin levels will provide the medical practitioner with the earliest possible criteria for the formation of metabolic abnormalities. A comprehensive examination of patients by echocardiography, coronarography and determination of angiogenesis factors: IGF-I and endostatin will contribute to better diagnosis and prediction of the course of AMI with concomitant obesity.

Patents have been obtained on the materials of this thesis:

1. Utility model patents № 132521 of Ukraine: "Method for predicting recurrent cardiovascular events during a 6-month monitoring period in patients after acute myocardial infarction combined with obesity by the level of endostatin": IPC G01N 33/00, G01N 33/50 (2006/01) № u2018 10345; applications. 19.10.2018; published 25.02.2019, Bulletin no. 4. 4 p.
2. Utility model patent № 14503 Ukraine: "Method for diagnosing the development of acute heart failure in patients with acute myocardial infarction against obesity": IPC G01N 33/00. № u2019 09589; applications. 02.09.2019; published 25.02.2020, Bulletin № 4. 4 p.

An information sheet was also published. Method for predicting recurrent cardiovascular events during the 6-month follow-up period in patients after myocardial infarction combined with obesity based on endostatin levels: Health System Innovation Information Letter № 22-2019 / P. G. Kravchun, O. M. Shelest, D. V. Martovytskyi; KHNMU, Ukrmedpatientinform. - Kiev: Ukrmedpatientinform, 2019. 4 c.

The main provisions and conclusions of the thesis work were implemented in the practice of the following therapeutic and preventive measures of Ukraine: "Ivano-Frankivsk Regional Clinical Cardiology Centre", "Vinnytsia Regional Clinical Hospital named after M.I. Pirogov" of the Vinnytsia Regional State Administration, Municipal Institution City Hospital №7, Zaporizhzhia, communal non-profit enterprise ENT "Lviv Regional Clinical Hospital", Communal Enterprise "Poltava Regional Clinical Medical Cardiology Center of Poltava Regional Council ", which is confirmed by acts of implementation in the number of 21.

Key words: acute myocardial infarction, obesity, insulin-like growth factor-I, endostatin, metabolic disorders, acute heart failure.

СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА

Наукові праці, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації:

1. Martovytskyi D. Effect of obesity presence on insulin-like growth factor-I and endostatin in patients with myocardial infarction / D. Martovytskyi, P. Kravchun, O. Shelest // Georgian medical news. 2018. № 11 (284). С. 55–58. *(Здобувач здійснив обстеження хворих, провів статистичну обробку та аналіз отриманих результатів).*
2. Мартовицький Д.В. Прогнозування кардіоваскулярних подій протягом 6-місячного терміну спостереження у хворих на гострий інфаркт міокарда в поєднанні з ожирінням за рівнем ендостатину / Д.В. Мартовицький, О.М. Шелест, П.Г. Кравчун // Вісник проблем біології і медицини. 2019. №1 (150). С.160–163. *(Здобувач здійснив обстеження хворих, провів статистичну обробку та аналіз отриманих результатів).*
3. Martovytskyi D. Effect of endostatin and insulin-like growth factor-I on angiogenesis in patients with acute myocardial infarction with obesity under the influence of zofenopril / D. Martovytskyi, P. Kravchun, O. Shelest // Wiadomosci Lekarskie. 2020. №1 (73). С. 63–67. *(Здобувач здійснив обстеження хворих, провів статистичну обробку та аналіз отриманих результатів).*
4. Мартовицький Д.В. Вміст маркерів ангиогенезу інсуліноподібного фактора росту-I та ендостатину у хворих на гострий інфаркт міокарда за наявності або відсутності коморбідного ожиріння / Д.В. Мартовицький, О.М. Шелест, П.Г. Кравчун // Львівський клінічний вісник. 2019. №2-3 (26-27). С.30–35. *(Здобувач здійснив обстеження хворих, провів статистичну обробку та аналіз отриманих результатів).*
5. Мартовицький Д.В. Вплив рівня інсуліноподібного фактора росту-I та ендостатину в сироватці крові на показники ліпідного профілю у хворих на гострий інфаркт міокарда й ожиріння / Д.В. Мартовицький // Медицина сьогодні і завтра. 2019. №4 (85). С.48-54.

Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації:

6. Мартовицький Д.В. Маркери ангіогенезу у хворих на гострий інфаркт міокарду та ожиріння / Д.В. Мартовицький // Досягнення та перспективи експериментальної і клінічної ендокринології (Дев'ятнадцяті Данилевські читання): матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю, 27-28 лютого – 2020 р. / ДУ «Інститут проблем ендокринної патології імені В.Я. Данилевського НАМН України». Харків, 2020. С.108-109.

7. Мартовицький Д.В. Методика діагностики серцевої недостатності у хворих на гострий інфаркт міокарда і ожиріння за допомогою рівня інсуліноподібного фактора росту-I / Д.В. Мартовицький, О.М. Шелест, Ю.О. Ковальова // Досягнення та перспективи експериментальної і клінічної ендокринології (Дев'ятнадцяті Данилевські читання): матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю, 27-28 лютого – 2020 р. / ДУ «Інститут проблем ендокринної патології імені В.Я. Данилевського НАМН України». Харків, 2020. С.109-110. *(Здобувач здійснив обстеження хворих, провів статистичну обробку та аналіз отриманих результатів, оформлення тез).*

8. Мартовицький Д.В. Прогнозування повторних кардіоваскулярних подій у хворих після перенесеного інфаркту міокарда в поєднанні з ожирінням за рівнем ендостатину / Д.В. Мартовицький, О.М. Шелест // 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.77-78. *(Здобувач здійснив обстеження хворих, провів статистичну обробку та аналіз отриманих результатів, оформлення тез).*

9. Мартовицький Д.В. Маркери ангіогенезу у хворих на гострий інфаркт міокарда в поєднанні з ожирінням / Д.В. Мартовицький, О.М. Шелест // 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.78. *(Здобувач здійснив обстеження хворих, провів статистичну обробку та аналіз отриманих результатів, оформлення тез).*

10. Martovytskyi D.V. The effect of angiogenesis factors on cardiodynamics in patients with myocardial infarction, depending on the presence of obesity / D. Martovytskyi // Медицина третього тисячоліття: матеріали міжвузівської конференції молодих вчених та студентів (м. Харків, 20-20 січня 2020 р.) м. Харків, 2020. С.100-101.

11. Мартовицький Д.В. Прогнозування повторних кардіоваскулярних подій у хворих після перенесеного інфаркту міокарда в поєднанні з ожирінням за рівнем ендостатину / Д.В. Мартовицький, Т.С. Жарова // Медицина третього тисячоліття: матеріали міжвузівської конференції молодих вчених та студентів (м. Харків, 29-31 січня 2019 р.) м. Харків, 2019. С.129-130. *(Здобувач здійснив обстеження хворих, провів статистичну обробку та аналіз отриманих результатів, оформлення тез).*

12. Martovytskyi D.V. The relationship between the level of endostatin and insulin-like growth factor-I in the blood serum on the parameters of cardiohemodynamics in patients with acute myocardial infarction, depending on the presence of obesity / D. Martovytskyi, O. Pashchekivska, A. Narizhna // Медицина третього тисячоліття: матеріали міжвузівської конференції молодих вчених та студентів (м. Харків, 18-20 січня 2021 р.) Харків, 2021. С.62-63. *(Здобувач здійснив обстеження хворих, провів статистичну обробку та аналіз отриманих результатів, оформлення тез).*

13. Мартовицкий Д.В. Влияние уровня инсулиноподобного фактора роста-I и эндостатина в сыворотке крови на параметры кардиогемодинамики у больных с острым инфарктом миокарда и ожирением / Д.В. Мартовицкий // Актуальные проблемы медицины: сборник научных статей Республиканской

научно-практической конференции с международным участием, посвященной 30-летию юбилею Гомельского государственного медицинского университета 12-14 ноября 2020 г. / Гомель, 2020. С. 152.

14. Мартовицький Д.В. Маркери ангіогенезу у хворих на гострий інфаркт міокарда та ожиріння / Д.В. Мартовицький // 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. 161.

15. Мартовицький Д.В. Прогнозування повторних кардіоваскулярних подій у хворих після перенесеного інфаркту міокарда в поєднанні з ожирінням за рівнем ендостатину / Д.В. Мартовицький, О.М. Шелест, Ю.О. Ковальова // 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. 161. *(Здобувач здійснив обстеження хворих, провів статистичну обробку та аналіз отриманих результатів, оформлення тез та стендової доповіді).*

16. Martovytskyi D.V. The effect of angiogenesis factors on cardiodynamics in patients with myocardial infarction, depending on the presence of obesity / D. Martovytskyi, O. Shelest, A. Selim // Новітні тенденції в діагностиці та лікуванні внутрішніх хвороб: матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю, 15-16 жовтня 2019 р. / НАМН України, МОЗ України, ДУ «Національний інститут терапії імені Л.Т. Малої НАМН України», Харків, 2019. С.131-132. *(Здобувач здійснив обстеження хворих, провів статистичну обробку та аналіз отриманих результатів, оформлення тез).*

17. Martovytskyi D.V. New method of heart failure diagnostic in patients with acute myocardial infarction with comorbidant obesity background by insulin-like growth factor-I / D. Martovytskyi, O. Shelest, J. Kovalova // Новітні тенденції в діагностиці та лікуванні внутрішніх хвороб: матеріали наукового симпозиуму з міжнародною участю, 4 листопада 2020 р. / НАМН України, МОЗ України, ДУ «Національний інститут терапії імені Л.Т. Малої НАМН України», Харків, 2020. С.189. *(Здобувач здійснив обстеження хворих, провів статистичну обробку та аналіз отриманих результатів, оформлення тез).*

18. Martovytskyi D.V. Assessment of angiogenesis markers in patients with myocardial infarction depending on the presence of obesity / D. Martovytskyi, T. Zaikina, M. Koteliukh // 12th International Scientific Interdisciplinary Conference (ISIC) for medical students and young scientists, Sept 18-20, 2019: abstract book / Kharkiv National Medical University. Kharkiv, 2019. P. 65. *(Здобувач здійснив обстеження хворих, провів статистичну обробку та аналіз отриманих результатів, оформлення тез).*

19. Мартовицький Д.В. Прогнозування повторних кардіоваскулярних подій у хворих після перенесеного інфаркту міокарда в поєднанні з ожирінням за рівнем ендостатину / Д.В. Мартовицький, О.М. Шелест, Ю.О. Ковальова // Український кардіологічний журнал. – 2019. – Додаток 1: Матеріали XX Національного конгресу кардіологів України (м. Київ, 25-27 вересня 2019 р.) м.Київ, 2019. С. 117-118. *(Здобувач здійснив обстеження хворих, провів статистичну обробку та аналіз отриманих результатів, оформлення тез).*

20. Патент України на корисну модель № 132521: «Спосіб прогнозування повторних кардіоваскулярних подій протягом 6-місячного терміну спостереження за хворими після перенесеного гострого інфаркту міокарда в поєднанні з ожирінням за рівнем ендостатину» / Д.В. Мартовицький, О.М. Шелест, П.Г. Кравчун; Харківський національний медичний університет. – а 2018 10345 від 25.02.2019 р.,

Бюл. №4. *(Здобувач здійснив обстеження хворих, провів статистичну обробку та аналіз отриманих результатів, оформлення заявки на патент).*

21. Патент України на корисну модель № 14503 Україна: «Спосіб діагностики розвитку гострої серцевої недостатності у хворих з гострим інфарктом міокарда на фоні ожиріння» / Д.В. Мартовицький, О.М. Шелест, П.Г. Кравчун; Харківський національний медичний університет. – а 2019 09589 від 25.02.2020 р., Бюл. №4. *(Здобувач здійснив обстеження хворих, провів статистичну обробку та аналіз отриманих результатів, оформлення заявки на патент).*

ЗМІСТ

АНОТАЦІЯ.....	2
---------------	---

	21
SUMMARU.....	9
СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА.....	15
ЗМІСТ.....	21
СПИСОК СКОРОЧЕНЬ І УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ	23
ВСТУП.....	25
РОЗДІЛ 1. ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ.....	34
1.1. Вплив абдомінального ожиріння на перебіг гострого інфаркту міокарда.....	34
1.2. Інсуліноподібний фактор росту-I та ендостатин як індикатори гострого інфаркту міокарда у хворих з ожирінням	47
1.3. Стратегія використання різних інгібіторів ангіотензинперетворюючого ферменту в терапії хворих на гострий інфаркт міокарда за наявності та відсутності коморбідного ожиріння	54
РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ	56
2.1. Клінічна характеристика обстежених хворих.....	56
2.2. Методи дослідження	63
РОЗДІЛ 3. ЗМІНИ ІНСУЛІНОПОДІБНОГО ФАКТОРА РОСТУ-I, ЕНДОСТАТИНУ, ТРОПОНІНУ I, АНТРОПОМЕТРИЧНИХ ПАРАМЕТРІВ ТА ЛІПІДНОГО ПРОФІЛЮ У ХВОРИХ НА ГОСТРИЙ ІНФАРКТ МІОКАРДА ТА СУПУТНЄ ОЖИРІННЯ.....	72
РОЗДІЛ 4. СТАН КОРОНАРНИХ АРТЕРІЙ У ХВОРИХ НА ГОСТРИЙ ІНФАРКТ МІОКАРДА ТА ОЖИРІННЯ ТА ЇХ ЗВ'ЯЗОК З АКТИВНІСТЮ ІНСУЛІНОПОДІБНОГО ФАКТОРА РОСТУ-I ТА ЕНДОСТАТИНУ.....	80

РОЗДІЛ 5. ОСОБЛИВОСТІ КАРДІОГЕМОДИНАМІКИ У ХВОРИХ НА ГОСТРИЙ ІНФАРКТ МІОКАРДА ЗАЛЕЖНО ВІД НАЯВНОСТІ СУПУТНЬОГО ОЖИРІННЯ	86
РОЗДІЛ 6. АНАЛІЗ ЗВ'ЯЗКІВ МІЖ ІНСУЛІНОПОДІБНИМ ФАКТОРОМ РОСТУ-І, ЕНДОСТАТИНОМ, АНТРОПОМЕТРИЧНИМИ ПОКАЗНИКАМИ, ПАРАМЕТРАМИ КАРДІОГЕМОДИНАМІКИ ТА ФРАКЦІЯМИ ЛІПІДНОГО ПРОФІЛЮ У ХВОРИХ НА ГОСТРИЙ ІНФАРКТ МІОКАРДА ТА ОЖИРІННЯ	91
РОЗДІЛ 7. СТРАТИФІКАЦІЯ РИЗИКУ ВИНИКНЕННЯ ПОВТОРНИХ КАРДІОВАСКУЛЯРНИХ ПОДІЙ ЧИ ГОСТРОЇ СЕРЦЕВОЇ НЕДОСТАТНОСТІ ПРОТЯГОМ 6-МІСЯЧНОГО ТЕРМІНУ СПОСТЕРЕЖЕННЯ ЗА ХВОРИМИ, ЩО ПЕРЕНЕСЛИ ІНФАРКТ МІОКАРДА НА ТЛІ ОЖИРІННЯ	100
РОЗДІЛ 8. ДИНАМІКА ЕНДОСТАТИНУ ТА ІНСУЛІНОПОДІБНОГО ФАКТОРА РОСТУ-І ПІД ВПЛИВОМ ЗОФЕНОПРИЛУ АБО ЕНАЛАПРИЛУ У СКЛАДІ СТАНДАРТНОЇ ТЕРАПІЇ У ХВОРИХ НА ГОСТРИЙ ІНФАРКТ МІОКАРДА З ОЖИРІННЯМ ТА БЕЗ НЬОГО.....	112
РОЗДІЛ 9. АНАЛІЗ ТА ОБГОВОРЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ.....	117
ВИСНОВКИ.....	147
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ.....	149
ПЕРЕЛІК ЛІТЕРАТУРНИХ ДЖЕРЕЛ.....	150
ДОДАТКИ.....	177

СПИСОК СКОРОЧЕНЬ І УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ

АГ – артеріальна гіпертензія
АО – абдомінальне ожиріння
АПФ – ангіотензинперетворюючий фермент
АТ – артеріальний тиск
ГІМ – гострий інфаркт міокарда
ГКС – гострий коронарний синдром
ГЛШ – гіпертрофія лівого шлуночка
ГСН – гостра серцева недостатність
ЕКГ – електрокардіограма
ЖТ – жирова тканина
ЗХС – загальний холестерин
ІАПФ – інгібітор ангіотензинперетворюючого ферменту
ІМТ – індекс маси тіла
ІФР-I – інсуліноподібний фактор росту-I
ІХС – ішемічна хвороба серця
КА – коефіцієнт атерогенності
КДД – кінцевий діастолічний діаметр
КДО – кінцево-діастолічний об'єм
КДР – кінцево-діастолічний розмір
КСД – кінцевий систолічний діаметр
КСО – кінцево-систолічний об'єм
КСР – кінцево-систолічний розмір
КФК – креатинінфосфокіназа
ЛКА – ліва коронарна артерія
ЛП – ліве передсердя
ЛПВЩ – ліпопротеїди високої щільності

ЛПДНЩ – ліпопротеїди дуже низької щільності

ЛПНЩ – ліпопротеїди низької щільності

ЛШ – лівий шлуночок

МКМ – міжклітинний матрикс

МС – метаболічний синдром

НС – нестабільна стенокардія

ОА – оминаюча артерія

ОС – окружність стегна

ОТ – окружність талії

ОТ/ОС – відношення окружності талії до окружності стегна

ПАТ – подвійна антитромбоцитарна терапія

ПКА – права коронарна артерія

ПКВ – перкутанне коронарне втручання

ПМША – передня міжшлуночкова артерія

СН – серцева недостатність

ССЗ – серцево–судинні захворювання

ССП – серцево–судинне поєднання

ССС – серцево–судинна система

СТГ – соматотропний гормон

ТГ – тригліцериди

ТЗС – товщина задньої стінки

ТМШП – товщина міжшлуночкової перетинки

УО – ударний об'єм

ФВ – фракція викиду

ФК – функціональний клас

ХСН – хронічна серцева недостатність

ШОЕ – швидкість осідання еритроцитів

ВСТУП

Актуальність теми. Протягом багатьох останніх років патології серцево-судинної системи сягнули масштабів епідемії серед хронічних неінфекційних захворювань у всьому світі [1-4]. Згідно з останніми тенденціями серцево-судинні захворювання (ССЗ) відіграють провідну роль у формуванні сучасних негативних медико-демографічних тенденцій в Україні та всьому світі: вони істотно впливають на основні показники здоров'я: захворюваність, смертність, інвалідність, тривалість і якість життя людей. Якщо взяти останні 20 років, то є можливість побачити, що поширеність ССЗ серед населення України зросла в три рази, а рівень смертності від них – на 40% [2].

Відомо, що вже довгий час перше місце серед причин смертності людей від ССЗ відводиться ішемічній хворобі серця (ІХС) [2]. Однією з найбільш загрозливих для життя форм цієї хвороби є гострий інфаркт міокарда (ГІМ), який у 98% випадків виникає внаслідок дестабілізації атеросклеротичної бляшки [5]. Щорічно в Україні реєструються близько 60 тисяч випадків ГІМ та ця цифра невпинно росте. Незважаючи на це, статистика смертності від ГІМ в Україні залишається занадто високою – від ГІМ вмирають 30% пацієнтів, водночас як у країнах Західної Європи – лише 5% [8].

Також відомо, що у наш час одним із найважливіших та найвпливовіших факторів ризику виникнення та прогресування ССЗ, що вивчається багатьма сучасними дослідниками у всьому світі, є ожиріння [6]. В багатьох розвинених країнах Західної Європи на ожиріння ($IMT > 30 \text{ кг/м}^2$) страждає від 10 до 25% населення, у США – від 20 до 25%. Надмірну масу тіла або ожиріння ($IMT > 25 \text{ кг/м}^2$) в індустріально розвинутих країнах, окрім Японії, Південної Кореї та Китаю, має близько половини населення країни. Майже у всіх розвинених країнах світу за останні 10 років спостерігається картина збільшення випадків ожиріння в

середньому майже у два рази. Розрахунки експертів ВООЗ засвідчують, що до 2025 р. число хворих на ожиріння у світі становитиме 300 млн осіб [5].

Як відомо, жирова тканина являє собою активний ендокринний орган, який здатен синтезувати та секретувати в кровообіг різноманітні активні біологічні сполуки як пептидної, так і непептидної природи, котрі відіграють важливу роль у гомеостазі та гомеокінезі багатьох систем організму, у тому числі й серцево-судинної системи [7].

Найбільш яскравий зв'язок між ожирінням і розвитком серцево-судинних ускладнень було встановлено згідно даних, які були отримані під час Фремінгемського дослідження [11]. При спостереженні протягом 28 років, яке продовжується і в цей час, було охоплено 5209 чоловіків і жінок без ССЗ. В цьому експерименті було яскраво продемонстровано, що ожиріння являє собою незалежний фактор ризику розвитку серцево-судинних ускладнень, особливо це спостерігалось у жінок.

Підвищений ризик смертності та погіршення якості життя населення, який був пов'язаний з ожирінням, багато в чому обумовлений дуже високою частотою церебральних і коронарних розладів у людей з надлишковою масою тіла ($IMT > 25$ кг/м²). Доволі високі показники частоти розвитку різноманітних серцево-судинних ускладнень та смертності є наслідками ураження судин, тому що, як ми знаємо, ожиріння є важливим фактором, який сприяє розвитку дисліпідемії (до 30% осіб з ожирінням мають гіперліпідемію), артеріальної гіпертензії (близько половина осіб з ожирінням одночасно має артеріальну гіпертензію), цукрового діабету 2 типу (до 80% хворих на діабет 2 типу мають надлишкову масу тіла або ожиріння) і раптової смерті. Ще один несприятливий ефект ожиріння на ССС може пояснюватися його впливом на структурно-функціональні властивості міокарда, розвиток ексцентричної гіпертрофії лівого шлуночка (ГЛШ), підвищення серцевого викиду, появу застійної серцевої недостатності (СН), різних дистрофічних порушень [9].

Негативний коморбідний зв'язок ожиріння та ССЗ може бути зумовлений і тим, що ожиріння відноситься до протромботичних станів, що може бути пояснене надмірною активацією тромбоцитів та факторів згортання крові, пригніченням фібринолізу, порушенням рівноваги про- та антикоагулянтної систем, ендотеліальною дисфункцією, а також значним підвищенням активності системної запальної відповіді в гострому періоді ГІМ. [13].

Протягом останніх років предметом наукової зацікавленості в галузі внутрішніх хвороб стало вивчення нових маркерів ангіогенезу, які можуть бути корисним інструментом для моніторингу ефективності фармакотерапії, ранньої діагностики захворювання, прогнозу його клінічних результатів, а також відіграють важливу роль в стратифікації ризику пацієнтів. Так, одними з нових маркерів ангіогенезу є інсуліноподібний фактор росту-І та ендостатин.

ІФР-І є білковим комплексом, що циркулює в крові, підвищення концентрації якого при ІХС свідчить про нестабільність атеросклеротичних бляшок [55, 56].

Також потрібно сказати про RAPP-A – це цинковмісна матриксна металопротеїназа, секреція якої відбувається фібробластами при пошкодженні атеросклеротичної бляшки. Надалі RAPP-A розриває зв'язок між ІФР-І та зв'язує його білком, підвищуючи біодоступність фактора [57, 58].

Молекулярна будова ІФР-І дуже схожа на структуру інсуліну. ІФР-І відіграє важливу роль у виживанні та зростанні клітин шляхом зв'язування зі специфічним рецептором (IGF-1R), який присутній у багатьох типах клітин, включаючи серцеві клітини. Було з'ясовано, що активація рецептора IGF-1R послаблює апоптотичну і некротичну загибель клітин, індуковану ішемією, а також реперфузійним пошкодженням за рахунок стимулювання сигнального шляху внутрішньоклітинної фосфоіносітиду 3-кінази, протеїнкінази В і позаклітинної сигнальної регульованої кінази [59].

Відкриття в 1997 р ендостатину (фрагмента колагену XVIII типу) вперше продемонструвало значення білків міжклітинного матриксу МКМ для регуляції

ангіогенезу [85]. Після відкриття тумстатину – фрагменту колагену IV (основного компонента базальної мембрани кровоносних судин [93]) – стало очевидним, що протеолітичні фрагменти компонентів МКМ і базальної мембрани судин є одними з ключових регуляторів ангіогенезу *in vivo*. Такі поліпептиди запропоновано виділяти в окрему групу інгібіторів ангіогенезу матриксного походження на відміну від інгібіторів іншого походження [88]. Антиангіогенна дія ендостатину пояснюється стимуляцією апоптозу в проліферуючих ендотеліальних клітинах патологічно зростаючих судин, а також іншими біологічними ефектами. Зацікавленість до цього ендогенного інгібітора ангіогенезу, як протипухлинного препарату, обумовлений, перш за все, надією на його ефективність. В результаті інтенсивних доклінічних досліджень була продемонстрована висока терапевтична ефективність впливу ендостатину на мишей із щепленими солідними пухлинами, в тому числі людськими (в ряді випадків терапія ендостатином веде до повної регресії пухлинних вогнищ) [88,94]. У США, КНР та деяких інших країнах ендостатин проходить I або II стадію клінічних випробувань на пацієнтах з різними онкологічними захворюваннями [94,95].

Експериментальні дослідження різних вчених дають нам можливість говорити про причинну роль ендостатину в розвитку атеросклерозу [96,97], а попередні клінічні дослідження показали, що пацієнти з поширеною атеросклеротичною хворобою також мають підвищений рівень ендостатину, що циркулює [98-100]. Інші дослідження показали, що більш високий рівень ендостатину пов'язаний з більш високим ризиком серцево-судинних подій та рівнем смертності [101], але про специфічну асоціацію між ендостатином та інцидентом ГІМ раніше не повідомлялося.

В деяких дослідженнях було показано, що ендостатин, який циркулює, збільшується у пацієнтів з ГІМ [102,103], а експресія ендостатину збільшується в біоптаті серця людини у пацієнтів з ГІМ, що не мають підвищення рівня сегмента ST [104]. Також, більш високий рівень ендостатину в сироватці крові при

коронарному кровообігу хворих на ішемічну хворобу серця збігався з меншим колатеральним утворенням [98].

Дана галузь медичних досліджень є актуальною і перспективною, оскільки на сучасному етапі біологічні та патофізіологічні ефекти ІФР-I та ендостатину в організмі людини остаточно не з'ясовані й вищезазначена проблематика залишається темою наукових дискусій. Суперечливість даних досліджень вимагає пошуку нових вірогідних фактів, які можуть сприяти створенню нових раціональних парадигм діагностики та прогнозування перебігу ГІМ у хворих з супутнім ожирінням.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертація є фрагментом науково-дослідної роботи кафедри внутрішньої медицини № 2, клінічної імунології та алергології імені академіка Л.Т. Малої Харківського національного медичного університету МОЗ України "Ішемічна хвороба серця за умов поліморбідності: патогенетичні аспекти розвитку, перебігу, діагностики та удосконалення лікування" (державний реєстраційний номер 0118U000929, 2017-2019). Здобувачем проведено патентно-інформаційний пошук за темою, виконаний набір хворих, аналіз джерел літератури, статистична обробка даних.

Мета і завдання дослідження. Метою дослідження є підвищення ефективності діагностики та лікування хворих на гострий інфаркт міокарда із супутнім ожирінням на підставі оцінки активності інсуліноподібного фактора росту-I та ендостатину і дослідження їх прогностичного значення у розвитку несприятливого перебігу гострого інфаркту міокарда.

Виходячи з поставленої мети, визначено такі основні завдання дослідження:

1. Оцінити роль ендостатину та профібротичних маркерів у прогресуванні ремоделювання лівого шлуночка у хворих на гострий інфаркт міокарда й ожиріння.

2. Визначити внесок ендостатину та профібротичних маркерів у розвиток ожиріння у хворих на гострий інфаркт міокарда.
3. Дослідити роль факторів ангіогенезу у залежності від варіанту перебігу гострого інфаркту міокарда з супутнім ожирінням.
4. З'ясувати наявність взаємозв'язків між показниками ангіогенезу та стенозом коронарних артерій в обстежених хворих.
5. Провести аналіз впливу стандартної терапії з використанням зофеноприлу на досліджувані показники у хворих на гострий інфаркт міокарда й ожиріння.

Об'єкт дослідження: гострий інфаркт міокарда з супутнім ожирінням.

Предмет дослідження: маркери ангіогенезу – інсуліноподібний фактор росту-I та ендостатин, тропонін I, параметри кардіогемодинаміки, коронаровентрикулографії, антропометричні показники та показники ліпідного профілю.

Методи дослідження: загальноклінічні, біохімічні, імуноферментні, інструментальні, статистичні.

Наукова новизна: Одними з перших доведено роль ендостатину як маркера прогнозу виникнення повторних кардіоваскулярних подій протягом 6-місячного терміну спостереження за хворими після перенесеного інфаркту міокарда на тлі ожиріння.

Отримано нові дані щодо оцінки рівня інсуліноподібного фактору росту-I, як індикатора тяжкості ураження коронарних артерій у хворих на гострий інфаркт міокарда та ожиріння.

Доведено, що активність інсуліноподібного фактора росту-I та ендостатина пов'язана з дилатацією порожнини лівого шлуночка разом зі збільшенням міокардіально-артеріальної ригідності за умов мультисудинного ураження.

Обґрунтовано можливість персоніфікації терапевтичних підходів при лікуванні хворих на гострий інфаркт міокарда та ожиріння з урахуванням виникнення повторних кардіоваскулярних подій в залежності від стратегії терапії.

Наукова новизна підтверджена патентами України на корисну модель «Спосіб діагностики розвитку гострої серцевої недостатності у хворих на гострий інфаркт міокарда на фоні ожиріння за рівнем інсуліноподібного фактора росту-1» №140503, заявка 201909589, дата пріоритету 02.09.2019 р. 25.02.2020 бюл. №4/2020; «Спосіб прогнозування повторних кардіоваскулярних подій протягом 6-місячного терміну спостереження за хворими після перенесеного гострого інфаркту міокарда в поєднанні з ожирінням за рівнем ендостатину» № 132521, № заявки u201810345, 19.10.18, патент опубліковано 25.02.2019, бюл. № 4/2019.

Практичне значення одержаних результатів. Впроваджений в практику спосіб прогнозування повторних кардіоваскулярних подій протягом 6-місячного терміну спостереження при зростанні концентрації ендостатину $> 165,41$ пмоль/л допомагає своєчасно виділити когорту хворих високого ризику виникнення нестабільної стенокардії або повторного інфаркту міокарда при ожирінні у віддаленому постінфарктному періоді.

Розроблений новий спосіб оцінки ризику виникнення повторних кардіоваскулярних подій за рівнем інсуліноподібного фактора росту-I, який буде сприяти оптимізації прогнозу у хворих на гострий інфаркт міокарда та ожиріння.

Обґрунтовано доцільність застосування зофеноприлу у складі стандартної терапії, використання якого лікарями-кардіологами дозволяє оптимізувати терапевтичні стратегії за рахунок зниження ризику виникнення повторних кардіоваскулярних подій протягом 6-місячного терміну спостереження за хворими, що перенесли гострий інфаркт міокарда на тлі супутнього ожиріння.

Результати дослідження впроваджені в роботу інфарктного відділення КЗОЗ «Харківська міська клінічна лікарня № 27», ДУ «Національний інститут

терапії ім. Л.Т. Малої НАМН України», ДУ «Науково-дослідний інститут проблем ендокринної патології ім. В.Я.Данилевського НАМН України», кардіологічного відділення КЗОЗ «Львівська обласна клінічна лікарня», терапевтичного відділення КУ «Міська лікарня №7» м. Запоріжжя, Полтавського обласного клінічного кардіологічного диспансеру, КЗ «Івано-Франківський обласний клінічний кардіологічний Центр» м. Івано-Франківськ, КЗОЗ «Вінницька обласна клінічна лікарня» м. Вінниця, що підтверджено актами впровадження.

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

Особистий внесок здобувача. Здобувачем особисто визначено напрямки та розроблено дизайн дослідження. Проведено набір і подальше клінічне обстеження пацієнтів, аналіз лабораторних та інструментальних результатів дослідження, призначення терапії та її корекція. Самостійно була підготовлена база даних, математична та статистична обробка результатів. Здобувачем було проведено узагальнення отриманих даних, формулювання висновків і практичних рекомендацій, здійснено впровадження результатів у практичну роботу закладів охорони здоров'я та навчальний процес.

Публікації. За темою дисертації опубліковано 21 наукову працю, з них 5 статей у провідних наукових профільних виданнях, рекомендованих для публікації матеріалів дисертаційних досліджень (3 статті у фахових виданнях, рекомендованих МОН України та 2 статті в іноземних журналах, у тому числі що увійшли до міжнародної наукометричної бази SCOPUS), 2 патенти України на корисну модель, 14 тез у матеріалах вітчизняних науково-практичних конференцій, міжнародних конференцій і симпозіумів.

Структура та обсяг дисертації. Дисертаційна робота викладена на 149 сторінках друкованого тексту і складається з анотації, огляду літератури, клінічної характеристики обстежених хворих, методів дослідження, 8 розділів власних досліджень, обговорення отриманих результатів, висновків, практичних рекомендацій. Список використаної літератури містить 149 джерел, з яких 7 кирилицею та 142 латиницею, що складає 26 сторінок. Дисертація проілюстрована 21 таблицею та містить 12 рисунків.

РОЗДІЛ 1

ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

1.1. Вплив абдомінального ожиріння на перебіг гострого інфаркту міокарда

Серед багатьох форм ішемічної хвороби серця (ІХС) на сьогодні найбільш загрозливою для життя людини є гострий інфаркт міокарда (ГІМ) [1-4]. Щороку згідно з різними статистичними показниками у світі фіксується більше ніж 16 мільйонів нових випадків ГІМ, а його наслідки можуть відмічатися як через декілька днів, так і через місяці та роки. Ми можемо бачити за даними Американської Асоціації Серця, що протягом шести років після перенесеного ГІМ 18% чоловіків і 35% жінок мають випадок повторного ГІМ, також 22% чоловіків і 46% жінок стають інвалідами через розвиток тяжкої хронічної серцевої недостатності (ХСН), а в 30-40 % пацієнтів спостерігається дисфункція лівого шлуночка (ЛШ) [5].

Завдяки дослідженням вчених нам відомо, що смертність від ГІМ протягом останніх десятиліть поступово знижувалася як у країнах Західної та Східної Європи, включаючи Україну, так і в країнах Північної Америки, але незважаючи на ці факти, цей стан все ще призводить до приблизно 30% всіх смертей серед людей на планеті старше 35 років [6-8]. За прогнозами ВОЗ, до 2030 року летальність від захворювань серця та інсульту складе близько 23,6 млн осіб [9]. Так, нам відомо, що у 2008 році від ССЗ померло приблизно 17,3 мільйона людей, що склало 30% всіх випадків смерті, що існують. Серед них, згідно з статистикою, 7,3 мільйона випадків відбулося в результаті ІХС, а 6,2 мільйона випадків – від інсульту [10].

Дуже великий вплив на вивчення ССЗ мало Фремінгемське дослідження, яке розпочалося в США у 1948 році та триває по теперішній час, дозволяючи спостерігати за цілим поколінням та його нащадками (у наш час «Когорта

третього покоління») у певному регіоні, яке було першим проспективним епідеміологічним дослідженням у цій сфері, та, в якому були отримані значущі дані щодо оцінки впливу різноманітних факторів ризику на розвиток серцево-судинних подій, таких як ГІМ та стенокардія [11]. Дане дослідження дало науковцям та медикам, які практикують, уявлення та знання щодо розповсюдження, захворюваності, прогнозу, факторам, що впливають на розвиток ССЗ, та детермінанта ССЗ. Відомо, що сьогодні вже, розроблена концепція факторів ризику, що є основоположною та зокрема широко використовується для запобігання різних ССЗ. Ця концепція була заснована на даних Фремінгемського дослідження. Саме тому це спричинило появу такого терміну, як фактор ризику, та висвітлення таких явищ, як наслідки куріння, гіподинамії, ожиріння, нездорового харчування, підвищеного рівня холестерину в крові, підвищеного артеріального тиску та наявності супутнього діабету при ССЗ. У наш час всі вищезазначені фактори ризику являють собою головну мету глобальних та регіональних заходів профілактики, які будуть спрямовані саме на зменшення наслідків різноманітних ССЗ та інших неінфекційних захворювань [12]. Відзначимо, що автори Фремінгемської шкали ризику виникнення ССЗ неодноразово попереджали, що переносити результати їх дослідження на інші групи людей без урахування таких важливих факторів, як: специфіка регіону, географічні та кліматичні особливості, соціально-політичні умови необхідно з великою обережністю.

У наш час, коли кількість неінфекційних захворювань та їх розповсюдженість стає все більш і більш великою, а швидка глобалізація, урбанізація, підвищення середнього віку популяції та повсюдне поширення різноманітних хронічних захворювань становлять все нові й нові виклики сучасній системі охорони здоров'я. Як відомо, усім ССЗ можна запобігти, але низький рівень фізичної активності, втрата традиційних дієтичних звичок та вподобань у промислових культурах, а також зловживання палінням тютюнових

засобів призводить до швидкого збільшення усіх проявів ССЗ у більшості країн світу. Завдяки дослідженням вчених стало відомо, що соціальна нерівність також має вплив, та збільшує показники серцево-судинної смертності населення, а ще має несприятливий вплив на спосіб життя, наприклад – зниження фізичної активності людей та пов'язане з цим зростання показників ожиріння в суспільстві.

Починаючи вже з кінця ХХ століття, науковці визнали ожиріння не тільки як косметичну, але й як медико-соціальну проблему суспільства. Потрібно зазначити, що до цього надмірна вага сприймалася багатьма народами як ознака добробуту, високої якості життя та показник високого соціального статусу. Працівники галузі охорони здоров'я та громадськості довгий час не оголошували ожиріння самостійною хворобою, і, таким чином, сприяли її неналежній ідентифікації та виявленню, що й обумовило, на жаль, відсутність ранніх ефективних стратегій громадського здоров'я щодо активної боротьби з даною загрозливою патологією.

Останні дані статистики Організації економічного співробітництва та розвитку (ОЕСР), які були опубліковані у 2015 році засвідчують, що 19,5% дорослого населення у всьому світі страждали ожирінням. Цей відсоток коливається від 6% в Японії й Кореї до 30% та більше в Новій Зеландії, Угорщині, Сполучених Штатах Америки та Мексиці. Також потрібно зазначити, що більше одного з чотирьох дорослих страждає ожирінням в Австралії, Чилі, Канаді, Об'єднаному Королівстві та Південній Африці. Протягом останніх десяти років рівень поширеності ожиріння та зайвої ваги збільшився у Франції, Канаді, Швейцарії, Мексиці та США, а в таких країнах, як Англія, Іспанія, Італія та Корея стабілізувався на доволі високому рівні [13]. У 2010 році в Сполучених Штатах Америки було зафіксовано, що ожиріння або надмірну вагу мали близько 68% дорослого населення країни [14]. У порівнянні у Канаді тільки 46% дорослого

населення страждає від ожиріння чи надмірної ваги, а в Мексиці на це страждає тільки кожен сьомий мешканець країни [15].

Занепокоєність медиків та науковців викликає також стан цієї проблеми в європейських країнах. Згідно зі звітом Всесвітньої Організації Охорони Здоров'я (ВООЗ), який був представлений 17 травня 2017 року в Португалії під час Європейського Конгресу з питань ожиріння, 29,5% та 26,8% населення Андорри та Чеської Республіки відповідно, страждають на ожиріння. Щодо України, то станом на 2017 рік ожирінням та підвищеною масою тіла страждає 22,1% населення, тобто майже кожен п'ятий громадянин нашої країни [16]. Водночас, потрібно зазначити, що явних ознак зменшення епідемії ожиріння немає в жодній країні, що й обумовлює актуальність дослідження цієї проблеми.

Сучасне суспільство ненавмисне провокує появу та розповсюдження ожиріння у громадян своїх країн, сприяючи, у тому числі завдяки популяризації через рекламу, споживанню висококалорійної їжі з великим вмістом жирів, і в той самий час, завдяки технічному прогресу, стимулюючи малорухливий спосіб життя. Можемо припустити, що усі ці техногенні й соціальні чинники суттєво впливають на зростання поширеність ожиріння останні декілька десятиліть. ВООЗ прийшла до висновку, що основною причиною епідемії ожиріння і надмірної ваги в країнах всього світу стало надмірне споживання жирної висококалорійної їжі у поєднанні з дефіцитом трудової й спонтанної фізичної активності населення [17].

Актуальність боротьби з ожирінням обумовлена не стільки його високою поширеністю у суспільстві, скільки негативним впливом на якість життя хворих на цю патологію, а також доволі високим ризиком розвитку захворювань, що призводять до ранньої інвалідизації та суттєвого зменшення тривалості життя людей, котрі страждають на ожиріння. Було встановлено, що частота розвитку артеріальної гіпертензії (АГ) в осіб з ожирінням становить 75%, цукрового діабету 2-го типу – 57%, ішемічної хвороби серця (ІХС) – 20%, захворювань

жовчного міхура і жовчовивідних шляхів – 30%, злоякісних пухлин жіночих статевих органів і товстого кишківника – 11%. Також економістами було підраховано, що сумарні економічні збитки, які можуть бути пов'язані з ожирінням, перевищують економічні збитки від онкологічних захворювань [18].

Ретроспективний аналіз отриманих результатів Фремінгемського дослідження продемонстрував, що ожиріння являє собою незалежний предиктор ризику розвитку серцево-судинних ускладнень, особливо це було видно у жінок. Множинний логістичний аналіз продемонстрував, що відносна маса тіла (відношення дійсної маси тіла до ідеальної маси тіла) на початку проведення дослідження відігравала значну прогностичну роль у вірогідності розвитку ішемічної хвороби серця (ІХС) (стенокардії напруги, нестабільної стенокардії, ГІМ, раптової смерті), раптової серцевої смертності, ХСН у чоловіків. Водночас вплив ожиріння на прогнозування несприятливих подій не залежав від віку, рівня систолічного артеріального тиску, холестерину, кількості скурених сигарет на добу, ступеню ГСН, а також наявності порушень толерантності до глюкози. Щодо жінок, то потрібно зазначити, що у них значення відносної маси тіла також мало статистично вірогідний зв'язок з ризиком розвитку ГІМ, ГСН, мозкового інсульту, а також – з рівнем серцево-судинної смертності. У когорті хворих віком молодше 50 років ожиріння мало довгострокове прогностичне значення щодо розвитку ССЗ. Було доведено, що збільшення маси тіла у людей старшого віку підвищує ризик розвитку ГІМ як у чоловіків, так і у жінок, незалежно від таких факторів, як початкова маса тіла або інших факторів ризику, які мають зв'язки зі збільшенням маси тіла [19].

На Конгресі Європейського Кардіологічного Товариства у 2004 році були висвітлені дуже важливі результати великого міжнародного міжконтинентального епідеміологічно-соціального дослідження INTERHEART. Важливо сказати, що до цього дослідження входила мультиетнічна когорта, яка складалася з 15152 хворих на ГІМ з 52 країн світу, а це дослідження проводилось

протягом 10 років. У результаті дослідження було встановлено дев'ять факторів ризику. Шість з них збільшують ймовірність виникнення захворювання, інші три навпаки – знижують. Було доведено, що наявність коморбідного ожиріння вірогідно збільшувала ризик виникнення ГІМ в 1,62 раза, незалежно від статі, віку або регіону проживання хворого [20].

Ожиріння являє собою хронічне гетерогенне захворювання, яке може бути пов'язане з цілою низкою неврологічних та генетичних чинників, малоактивним стилем життя і якістю харчової поведінки, а також зі змінами у функціонуванні органів ендокринної системи та порушеннями енергетичного балансу [21].

Щодо жирової тканини (ЖТ), то вона являє собою не тільки «камеру зберігання» жиру, а ще й активний ендокринний, а також паракринний орган, та поділяється на білу ЖТ, що превалує в організмі, та буру ЖТ [22]. Різні типи ЖТ мають власні унікальні структурні та функціональні особливості.

Адипоцит білої ЖТ містить в собі великий жировий міхур, який займає майже всю площу клітини, та ядро на периферії. До головних завдань білої ЖТ відносяться – депонування енергії у вигляді тригліцеридів (ТГ), і регуляція енергетичного балансу організму, а також створення механічного захисту навколо внутрішніх органів у вигляді жирового прошарку, теплоізоляція, ендокринна функція [23].

У клітинах бурої ЖТ є невелика кількість малих жирових крапель та безліч мітохондрій, котрі містять залізо (в цитохромах) і саме вони фарбують ЖТ в бурий колір. До функції бурої ЖТ відноситься забезпечення механізмів терморегуляції, а саме генерація енергії у вигляді тепла [24].

ЖТ розрізняють за біохімічними і метаболічними ефектами та анатомічним розташуванням. Бура ЖТ у підшкірно-жировій клітковині розподілена доволі рівномірно, переважно в периферійній зоні (ділянка сідниць і стегон). Біла ЖТ має вісцеральну локалізацію і характеризується доволі

нерівномірним розподілом та надмірним накопиченням жиру в області верхньої половини тулуба, а також на животі (інтраабдомінальний вісцеральний жир – в брижі, сальнику, ретроперитонеальній ділянці), а також у деяких критично важливих внутрішніх органах: серці, печінці та нирках (позаабдомінальне відкладення вісцерального жиру) [25].

Потрібно зазначити, що вісцеральний жир являє собою гормонально-активну субстанцію, яка виконує в організмі важливу комплексну роль: секретує естрогени, інтерлейкін-6 (ІЛ-6), адипонектин, лептин, фактор некрозу пухлини α (ФНП- α), резистин, ангіотензиноген, інсуліноподібний фактор росту-І (ІФР-І), простагландини, інгібітор тканинного активатора плазміногену І (ІТАП І), фібриноген. Усі ці сполуки мають різноспрямований вплив на серцево-судинну систему, та можуть сприяти прозапальному та протромботичному стану, а також викликають різноманітні ендотеліальні ураження [26].

Багатьма вченими були проведені дослідження та доведено, що надлишок ЖТ в організмі призводить до розвитку інсулінорезистентності (ІР) [27]. Менш вивчене питання, але настільки ж важливе це те, що втрата жирових прошарків, або ж відсутність ЖТ взагалі, також може бути пов'язана з деякими важкими формами ІР [28].

Це зокрема може бути пояснене відсутністю депо для зберігання ліпідів у звичайних умовах, що може призводити до значної дерегуляції рівнів тригліцеридів і вільних жирних кислот, а також деяких значущих специфічних білків, які походять від адипоцитів – адипокінів. ЖТ як головний регулятор системного зберігання ліпідів в організмі, а також через секрецію ряду адипокінів впливає на багато процесів, які включають до себе запалення, енергетичний обмін та патофізіологічні зміни, такі як онкологічні та інфекційні захворювання [29]. Також потрібно зазначити, що ЖТ відіграє ключову роль у розвитку метаболічного синдрому. Зважаючи на ці дані, ми бачимо, що погляди різних вчених щодо функції ЖТ істотно змінилися за останні 30 років. Ще 40 років тому

ЖТ вважалася інертним відділенням, яке потрібне тільки для зберігання тригліцеридів, але велика наукова робота лабораторій у середині 1980-х років показала, що адипоцити також є джерелом специфічного секреторного білка, котрий назвали адипін або фактор комплемента D [30]. Проаналізувавши публікації вчених стало зрозуміло, що наступним етапом у вивченні цього питання у 1994 році стала група Джефрі Фрідмана, яка відокремила лептин, як специфічний для жирової клітини секреторний фактор, що опосередковує гормональну вісь між ЖТ і мозком [31].

Інсуліноподібний фактор росту-I або соматомедин С – представник сімейства інсуліноподібних факторів росту, що здійснюють ендокринну, аутокринну і паракринну регуляцію процесів росту, диференціювання і розвитку усіх клітин і тканин організму.

У 1957 р. була сформульована гіпотеза, згідно з якою провідником біологічної дії соматотропного гормону (СТГ) в організмі є «сульфатний фактор», який циркулює в крові, зміст якого в крові збільшується під дією СТГ. Кілька років по тому в крові людей була виявлена інсуліноподібна активність, що не придушувалася антитілами до інсуліну. Пізніше провідники біологічної дії СТГ стали називатися соматомединами [32, 33]. У периферичних тканинах саме ІФР-I забезпечує практично всі фізіологічні ефекти соматотропного гормону.

Очищення і дослідження речовин, що визначають інсуліноподібну активність крові, які не пригнічується антитілами, закінчилися виділенням двох пептидів і встановленням їх амінокислотних послідовностей [32, 33, 34]. Вони проявили високу схожість з проінсуліном і були названі інсуліноподібними ростовими факторами у зв'язку з їх здатністю стимулювати поглинання глюкози м'язовою та жировою тканиною аналогічно інсуліну.

У наш час відносна важливість загального та абдомінального ожиріння (АО) все ще є предметом дискусії, але саме АО розглядається вченими у розрізі атерогенного різноманіття, тому що саме цей тип ожиріння сприяє скупченню

усіляких атерогенних факторів ризику, які можуть бути пов'язані з інсулінорезистентністю [35]. АО, представлене такими показниками, як окружність талії (ОТ) та співвідношення ОТ/ОС, що було показано у дослідженнях, як сильний та незалежний предиктор появи та прогресування ІХС, незалежно від ступеня ожиріння, хоча показник ІМТ також впливає на ризик ІХС [36].

У багатьох наукових дослідженнях щодо ожиріння традиційні маркери серцево-судинних ризиків – ОТ/ОС, ІМТ, холестерин ліпопротеїдів низької щільності (ХЛПНЩ), холестерин ліпопротеїдів низької щільності (ХЛПДНЩ), тригліцериди (ТГ), а також цукровий діабет (ЦД) 2 типу були визнані довгостроковими факторами ризику накопичення вісцеральної ЖТ, а також підшкірних об'ємів жиру людей незалежно від їх віку [37]. Було відзначено, що підвищена кількість вісцеральної ЖТ була більш патогенним фактором, ніж підшкірний жир, це може пояснюватися тим, що підвищений вміст вісцеральної ЖТ пов'язаний з кардіометаболічними аномаліями та збільшенням рівню постачання вільних жирних кислот до печінки через портальний венозний дренаж за рахунок анатомічної локалізації [38]. Тут ми маємо можливість побачити цікавий факт, що накопичення вісцеральної ЖТ пов'язане зі зростанням частоти випадків атерогенної дисліпідемії, ЦД 2 типу та гіпертонічної хвороби [39, 40]. Варто відзначити, що в деяких проаналізованих клінічних дослідженнях випадки накопичення вісцеральної абдомінальної ЖТ були пов'язані з ХСН. Дослідження Health ABC та Cardiovascular Health [41] показали медичному співтовариству позитивний зв'язок між вісцеральною ЖТ та випадками ХСН незалежно від об'єму талії та співвідношення об'єму талії та стегон, а також показником ІМТ, як антропометричні значення для прогнозування накопичення вісцеральної ЖТ. Мультиетнічне дослідження атеросклерозу (MESA) надало змогу побачити кореляційний зв'язок між рівнем

вісцеральної ЖТ та збільшенням концентричності та гіпертрофії лівого шлуночка серця [42].

В дослідженні, яке проводила Dudina A et al. [43], опублікованому у 2011 році, для виявлення зв'язків між показником ІМТ та такими традиційними факторами ризику ССЗ, як паління, вік, систолічний АТ, рівень загального холестерину крові використовувалась шкала SCORE (Systematic Coronary Risk Evaluation). За результатами аналізу даних 12 міжнародних досліджень було зроблено наступний висновок: підвищення ІМТ на кожні п'ять одиниць має пряму кореляцію з ростом серцево-судинної смертності на 29% у жінок та на 34% у чоловіків.

У 2007 році Hassani SE et al. [44] публікують результати своїх досліджень, в яких можна побачити, що у пацієнтів з підвищеною масою тіла та ІХС, які перенесли ендоваскулярне втручання щодо ураження коронарних артерій, відсоток повторних стенозів і оклюзій, а також летальність від кардіоваскулярних подій вірогідно нижче, ніж у хворих з нормальним ІМТ.

Також потрібно зазначити, що у 2017 році Virginia W Chang et al. [45] доводили, що у пацієнтів з ХСН наявність ожиріння не погіршує перебіг ССЗ, а саме: надлишкова маса тіла пов'язана зі зменшенням загальної летальності від ССЗ на 25%, а при наявності ожиріння I ступеню ризик смерті знижувався на 12%. Таким чином, цим дослідженням був закріплений відомий термін «парадокс ожиріння», запропонований у 2003 році американським нефрологом Kalantar-Zadeh K [46].

Група дослідників з Університету Альберти (Канада), докладно вивчила систему EOSS (Edmonton Obesity Staging System), вважає, що вона єдина здатна допомогти лікарям більш точно передбачити ризик смерті у хворих з ожирінням або надлишковою вагою [47]. Це не зовсім точний, але тим не менше найпоширеніший на сьогодні інструмент для підрахунку ризиків, пов'язаних з накопиченням в організмі надлишкового жиру. Використання EOSS в багатьох

країнах ще триває, притому що вказаний метод не оцінює безлічі умов, пов'язаних з наявністю надлишкової маси тіла. Адже при обліку показників ІМТ не проводиться відмінність між жирової і нежирової тканиною хворого.

Також слід зазначити наступне спостереження, що склало 3,8 року, де було показано, що люди з надмірною вагою і супутнім ожирінням мають більш низький ризик серцево-судинної смертності у порівнянні з людьми, у яких була нормальна та знижена вага. В цьому системному міжнародному огляді 40 різних досліджень з включенням більш ніж 250 тисяч пацієнтів було проаналізовано, яким чином ожиріння впливає на коронарну смертність у пацієнтів на ІХС [48]. Однак, незважаючи на вищевказані дані, згідно з цим дослідженням пацієнти з ІМТ більшим ніж 35 кг/м^2 вірогідно частіше вмирали від кардіальних причин.

У дослідженні APPROACH (Alberta Provincial Project for Outcome Assessment in Coronary Heart Disease) визначався вплив ІМТ на загальну смертність хворих в залежності від виду лікування підтвердженої ІХС [49]. У цьому дослідженні близько 32 000 пацієнтів були під спостереженням упродовж 46 місяців. Вони були розділені на співставні групи за рівнем ІМТ, а також за варіантом терапії ІХС: стентування коронарних артерій, аорто-коронарне шунтування і медикаментозна терапія. У групі пацієнтів, що мали надлишкову масу тіла або ожиріння 1-2 ступеню та отримують медикаментозну терапію, ІМТ вірогідно корелював з більш низькою смертністю в порівнянні з хворими з нормальною чи зниженою масою тіла. Однак, потрібно зважати на те, що хворі з надмірною вагою і помірним ожирінням більш часто піддавалися реваскуляризуючим втручанням, попри те, що були менш схильні до більш несприятливого ураження лівої коронарної артерії серця. Цей факт дослідники пов'язали з тим, що пацієнти з надмірною вагою частіше мали інші фактори ризику: АГ, порушену толерантність до глюкози або ЦД, гіперхолестеринемію.

Аналізуючи велике когортне дослідження в якому брало участь 26 тисяч пацієнтів з ендovasкулярним лікуванням різних форм ІХС, були підтверджені

раніше отримані висновки: при ІМТ в діапазоні 25-40 кг/м² серцево-судинний прогноз менш сприятливий. Маємо відмітити, що в цьому дослідженні, котре завершилось у 2010 році [50], виживаність в групі хворих з ІМТ 25-40 кг/м² була вище в порівнянні з групою хворих з нормальною вагою.

У 2012 році скандинавськими вченими були опубліковані результати великого дослідження за участю 38 тисяч пацієнтів, котрі перенесли гострий коронарний синдром (ГКС) [51]. Пацієнти з гемодинамічно значущими стенозами ($\geq 70\%$ діаметру ураженої артерії) за результатами коронарографії були розподілені за ступенем ІМТ на 9 груп. Протягом 3-річного періоду спостереження найбільша смертність була зареєстрована у пацієнтів зі зниженим показником ІМТ, потім у пацієнтів з нормальною вагою, а найменша смертність – у хворих з підвищеною масою тіла. Майже такі ж самі результати спостерігались в групі осіб, котрим проводилося стентування коронарних артерій. Показник смертності вірогідно знижувався у групі з дефіцитом маси тіла (12,4%) порівняно до групи з надмірною вагою і ожирінням (3,9%). Але вже при показниках ІМТ понад 35 кг/м² смертність від ССЗ починала зростати. Вчені пояснювали отримані результати свого дослідження дією невстановлених чинників у хворих з надмірною вагою та наявністю у ЖТ кардіопротективного ефекту.

За останньою інформацією в дослідженні американських вчених, яке було опубліковано на сайті журналу The JAMA Cardiology у лютому 2018 році, заперечується існування вищезгаданого «парадоксу ожиріння» [52]. Для цього ретроспективного дослідження вчені зібрали дані 190 тисяч осіб з десяти досліджень, котрі були проведені з 1964 по 2015 роки. При аналізі було зроблено висновок, що у чоловіків з надмірною вагою, але без ожиріння вірогідність ССЗ зростає на 21%, а у жінок – на 32%. Водночас, серед хворих на ожиріння з ІМТ від 30 кг/м² ризик виникнення ССЗ зростає до 67% у чоловіків та до 85% у жінок.

Автори стверджують, що ІМТ впливає безпосередньо не на тривалість життя в усіх когортах пацієнтів, а тільки на ризик ССЗ.

Аналізуючи матеріали та проведені дослідження міжнародних вчених можемо заявляти, що на сьогодні вивчення впливу ожиріння на перебіг ССЗ, особливо ГІМ, досі залишається однією з найактуальніших та дискусійних проблем сучасної проблематики у галузі внутрішніх хвороб, яку потрібно розглянути.

1.2. Інсуліноподібний фактор росту-I та ендостатин як індикатори гострого інфаркту міокарда у хворих з ожирінням

ІФР-I – білок з сімейства інсуліноподібних факторів росту, за структурою і функціями схожий на інсулін, сприяє відновленню пошкоджених тканин, стимуляції неоангіогенезу і вазодилатації. Він синтезується головним чином печінкою та нирками, але також паракринним та аутокринним шляхом, ендотеліальними та гладком'язовими клітинами судин та міоцитами серця [53, 54].

Профілактична спрямованість сучасної кардіології – пошук принципово нових факторів ризику і ранньої діагностики серцево-судинних захворювань. Таким чином, були виявлені білкові фактори росту і пошкодження при гострому коронарному синдромі: асоційований з вагітністю плазмовий протеїн-A (PAPP-A) і ІФР-I. PAPP-A та ІФР-I є білковими комплексами, що циркулюють в крові, підвищення концентрації яких при ІХС свідчить про нестабільність атеросклеротичних бляшок [55, 56].

PAPP-A – цинковмісна матриксна металлопротеїназа, секреція якої відбувається фібробластами при пошкодженні атеросклеротичної бляшки, надалі PAPP-A розриває зв'язку між ІФР-I й зв'язує його білком, підвищуючи біодоступність фактора [57, 58].

Молекулярна будова ІФР-I дуже схожа на структуру інсуліну. ІФР-I відіграє важливу роль у виживанні та зростанні клітин, шляхом зв'язування зі специфічним рецептором (IGF1R), який присутній у багатьох типах клітин, включаючи міоцити серця. Було з'ясовано, що активація рецептора IGF1R зменшує апоптотичну і некротичну загибель клітин, індуковану ішемією, а також реперфузійним пошкодженням шляхом стимулювання сигнального шляху внутрішньоклітинної фосфоіносітиду 3-кінази, протеїнкінази B і позаклітинної сигнальної регульованої кінази. [59].

Такі дослідники як Buerke M et al. [60]. вводили ІФР-І за 1 годину до ішемії міокарда щура протягом 20 хвилин, після чого проводили реперфузію. ІФР-І зберігав стан ішемізованого міокарда через інгібування серцевого некрозу поліморфноядерними індукованими лейкоцитами та гальмування реперфузійного апоптозу серцевих міоцитів.

Davani EY et al. [61] викликали ізольовану ішемію у міокарді щура протягом 20 хвилин з наступною реперфузією протягом 2 годин модифікованим циклом Кребса або циклом Кребса з додаванням ІФР-І. ІФР-І, який вводився відразу після реперфузії, захищав пошкоджений ішемією міокард від подальшої травми через механізми, що залежать від мітохондрій, які характеризуються підтримкою відношення мітохондрій до нДНК всередині тканини серця.

Також відомо втручання, O'Sullivan JF et al. [62], які викликали ішемію / реперфузію у свиней за допомогою оклюзії балоном середньої лівої передньої низхідної коронарної артерії протягом 90 хвилин з наступною реперфузією протягом 2 годин. Після закінчення 2 годин реперфузії ІФР-І був доставлений в область ішемії через внутрішньокоронарний шлях. Через 30 хвилин після лікування ІФР-І викликав посилення активації рецептора ІФР-І, а також активацію протеїнкінази В та глікогенсинтаза кіназа-3, які є сигнальними шляхами активації рецептора ІФР-І. Протягом 24 годин після лікування ІФР-І значно зменшився апоптоз кардіоміоцитів у зоні інфаркту міокарда в порівнянні зі свинями, у яких не проводилася терапія ІФР-І. Через 2 місяці після лікування ІФР-І знизився розмір інфаркту, вміст колагену у міокарді та зниження рівня фібротичних маркерів; збільшення кількості кардіоміоцитів у зоні інфаркту; поліпшився рух стінок лівого шлуночка; поліпшилась глобальна реперфузія та функціонування лівого шлуночка серця.

Padin-Iruegas ME et al. [63] припустили, що механізм кардіопротекторних ефектів ІФР-І відбувся через активацію рецепторів до ІФР-І, які впливають на каспазні шляхи. Досить примітною особливістю цього дослідження було те, що

автори спостерігали захисний ефект ІФР-I, навіть коли його вводили відносно пізно після настання реперфузії.

Інші дослідники, які займалися дослідженням ішемії міокарда [64] припустили, що якщо реперфузійна травма існує, то вікно для покращення реперфузії міокарда може бути набагато ширшим, ніж вважали раніше. Дані про те, що низька доза ІФР-I зменшила цей некроз та хоча б частково зменшила апоптоз говорить про те, що апоптоз при реперфузії, може спричинити значно більшу загибель серцевих клітин, ніж вважали в минулому. Цей висновок також ставить питання про те, чи не призвело б до ще більшого ступеня покращення стану ураженого міокарда раннє введення ІФР-I (під час або протягом декількох хвилин після реперфузії).

Відомо, що екзогенний ІФР-I збільшує скоротливість міокарда у коротко- та довгостроковій перспективі [65, 66, 67]. У здорових суб'єктів ІФР-I підвищує чутливість до інсуліну та збільшує зникнення глюкози в плазмі та утилізацію глюкози в тканині [68]. Таким чином, суттєві дані свідчать про можливу кардіопротекторну роль ІФР-I.

Згідно ще одного дослідження у пацієнтів зі сприятливим перебігом гострого інфаркту міокарда спостерігалися значно нижчі концентрації ІФР-I у порівнянні з тими, що мали несприятливий перебіг. Через один рік значення ІФР-I повернулися в межах норми [69, 70].

Нещодавнє дослідження [71] виявило, що низькі рівні ІФР-I у пацієнтів із ІХС були пов'язані зі смертністю протягом наступних двох років. Оскільки в цьому дослідженні [71] не було контрольної групи, воно не може бути порівняне з нашим. Ще одне попереднє дослідження [72] зі 122 осіб, які пройшли коронарну ангіографію, повідомило про значне зниження значень ІФР-I у пацієнтів зі значною ішемічною хворобою (126 ± 7 нг / мл) порівняно з людьми, які не мають (162 ± 15 нг / мл). Актуальність цього висновку у зв'язку з нашими даними залишається з'ясувати.

Також деяким вченим залишається незрозумілим чи є виражене зниження ІФР-I первинною зміною або є вторинним явищем для некрозу міокарда та пов'язаного нейрогуморального середовища [73, 74]. Зважаючи на фізіологічний період напіввиведення ІФР-I, що циркулює протягом 10 годин [75], зниження у пацієнтів ризику рецидиву інфаркту міокарда здається малоімовірним. Нейрогуморальні зміни, що слідує за інфарктом, включаючи підвищений кортизол, інтерлейкін-1 та фактор некрозу пухлини-альфа (які інгібують вивільнення ІФР-I) [76] або знижують білки, що зв'язують ІФР-I (що може продовжити плазмовий період напіввиведення ІФР-I) [77, 78], можливо, сприяло б зменшенню ІФР-I. Про це свідчить зворотна залежність між рівнями ІФР-I та затримкою, що відокремлює вибірку від появи симптомів.

У 2010 р. японські вчені оприлюднили результати генетичної експертизи досліджень «випадок-контроль» з участю 320 пацієнтів, які перенесли інфаркт міокарда та 307 здорових добровольців: були знайдені частки генів ІФР-I, які вірогідно різняться у групах [79]. У цьому дослідженні продемонстровано, що специфічна нуклеотидна послідовність гена ІФР-I може бути використана як генетичний маркер високого ризику розвитку інфаркту міокарда.

В останні роки з'явилося доволі багато досліджень, присвячених вивченню ролі ІФР-I у розвитку коронарного атеросклерозу у хворих без захворювань гіпофіза. Перше клінічне дослідження за участю 218 осіб, в якому виявлено вірогідне зниження рівня ІФР-I у пацієнтів, які перенесли інфаркт міокарда, проведено в 1997 р. [80]. Зворотний пропорційний зв'язок ІФР-I з ризиком розвитку ІХС та її ускладнень, включаючи серцево-судинну смертність, а також мозковим інсультом виявлено і в інших, більш пізніх дослідженнях [81]. Також відомо, що низький рівень ІФР-I корелює з довжиною інтервалу QT незалежно від ЧСС, що свідчить про його вплив на процеси реполяризації в міокарді і ймовірність розвитку загрозливих шлуночкових порушень ритму [82].

Але є і прямо протилежні дані: в осіб з високим рівнем ІФР-I вірогідно частіше розвивається ішемічна хвороба серця [83].

Завдяки цим дослідженням ми можемо побачити, що ІФР-I – новий високочутливий біохімічний маркер судинного запалення і пошкодження, може застосовуватися в лабораторній діагностиці гострого коронарного синдрому у хворих з наявністю та відсутністю ожиріння. В аспекті «Серцево-судинного континууму» репаративна роль ІФР-I має системний характер, надаючи свій сприятливий вплив на нирки. Також слідє відмітити, що патогенетичні, прогностичні та терапевтичні наслідки ІФР-I у хворих на ГІМ заслуговують на подальше дослідження.

Ангіогенез – це утворення нової мікрогемодинамічної ланки шляхом індукованої перебудови сформованих на більш ранньому етапі зрілих кровоносних судин. Одним з найважливіших природних механізмів гальмування зростання злоякісних пухлин є попередження ангіогенезу. Якщо не індукувати ангіогенез, то пул ракових клітин, який може виникнути, залишається роками в латентному мікроскопічному стані – малігнізована ділянка тканин здійснює обмін речовин за допомогою дифузії. Навпаки, при прогресуванні злоякісних новоутворень відзначається високий рівень ангіогенезу і між цими патологічними процесами існує пряма кореляція [84-88].

У нашому випадку особливий інтерес викликають ендогенні інгібітори ангіогенезу. У наш час описано ~ 25 таких з'єднань, присутніх в організмі як при злоякісній трансформації тканин, так і при нормальному фенотипі [88]. Механізми їх генерації нормальними клітинами багато в чому залишаються неясними. Крім того, до цього часу є лише окремі факти, що зумовлюють розуміння картини регуляції ангіогенезу на рівні організмів. На початку досліджень регуляції ангіогенезу (1980-і рр.) стало очевидним, що одну з головних ролей тут відіграє система згортання крові. Показано, що тромбоцитами секретуються як індуктори (VEGF, bFGF, EGF, ангіопетін-1),

так і різні інгібітори ангіогенезу (фрагменти фактора росту гепатоцитів, тромбоцитарний фактор-4, тромбоспондин-1 та ін.) [89-91]. Інгібітори ангіогенезу також утворюються на різних етапах згортання крові [92].

Відкриття в 1997 р. ендостатину (фрагмента колагену XVIII типу) вперше продемонструвало значення білків міжклітинного матриксу для регуляції ангіогенезу [85]. Після відкриття тумстатину – фрагменту колагену IV (основного компонента базальної мембрани кровоносних судин [93]) – стало очевидним, що протеолітичні фрагменти компонентів міжклітинного матриксу і базальної мембрани судин є одними з ключових регуляторів ангіогенезу *in vivo*. Такі поліпептиди запропоновано виділяти в окрему групу інгібіторів ангіогенезу матриксного походження на відміну від інгібіторів іншого походження [88]. Антиангіогенна дія ендостатину пояснюється стимуляцією апоптозу в проліферуючих ендотеліальних клітинах патологічно зростаючих судин, а також іншими біологічними ефектами. Цікавість до цього ендогенного інгібітора ангіогенезу, як протипухлинного препарату, обумовлена, перш за все, надією на його ефективність. У результаті інтенсивних доклінічних досліджень була продемонстрована висока терапевтична ефективність впливу ендостатину на щурів, щеплених солідними пухлинами, у тому числі людськими (в ряді випадків терапія ендостатином веде до повної регресії пухлинних вогнищ) [88,94]. У США, КНР та інших країнах ендостатин проходить I або II стадії клінічних випробувань на пацієнтах з різними онкологічними захворюваннями [94,95].

Експериментальні дослідження різних вчених дають нам можливість говорити про причинну роль ендостатину в розвитку атеросклерозу [96,97], а попередні клінічні дослідження показали, що пацієнти з поширеною атеросклеротичною хворобою також мають підвищений рівень ендостатину, що циркулює [98-100]. Інші дослідження показали, що більш високий рівень ендостатину пов'язаний з більш високим ризиком серцево-судинних подій та

смертності [101], але про специфічну асоціацію між ендостатином та інцидентом ГІМ раніше не повідомлялося.

В деяких дослідженнях було показано, що ендостатин, який циркулює збільшується у пацієнтів з ГІМ [102,103], а експресія ендостатину збільшується при біопсії серця людини у пацієнтів з ГІМ, що не мають підвищення рівня ST [104]. Також більш високий рівень ендостатину в сироватці крові при коронарному кровообігу хворих на ішемічну хворобу серця збігався з меншим колатеральним утворенням [98].

Дослідження, що оцінюють зв'язок між рівнем ендостатину, що циркулює, та серцево-судинними подіями, не дуже багато. Нам відомо лише одне дослідження, яке оцінювало зв'язок між ендостатином, що циркулює, та ризиком серцево-судинної смертності [101]. У цьому дослідженні підвищений рівень сироваткового ендостатину був пов'язаний зі збільшенням серцево-судинної смертності у двох незалежних когортах людей похилого віку. Цей факт був більш вираженим в учасників із поширеним серцево-судинним захворюванням у порівнянні з тими, хто не має серцево-судинних захворювань. На жаль, нам не вдалося знайти жодного дослідження, що повідомляло б про зв'язок між ендостатином, що циркулює, та його вплив на розвиток ГІМ, у наукових дослідженнях.

Структурні особливості ендостатину визначають його участь у багатьох процесах, що мають місце в системі ангіогенезу. Це дослідження допоможе знайти нове розуміння функції ендостатину при ГІМ. Хоча, як вважається, ангіогенез сприятливо впливає на ремоделювання ЛШ після ГІМ, це дослідження дозволяє припустити можливий несприятливий ефект надмірного ангіогенезу. Крім того, результати нашого дослідження можуть призвести до нового підходу в лікуванні ГІМ за допомогою ендостатину.

1.3. Стратегія використання різних інгібіторів ангіотензинперетворюючого ферменту в терапії хворих на гострий інфаркт міокарда за наявності та відсутності коморбідного ожиріння

Ряд способів може бути корисним при лікуванні пацієнта з ГІМ, включаючи шунтування чи стентування або фібриноліз, аспірин, ІАПФ, бета-блокатори та нітрати.

Завдяки мета-аналізу можемо побачити, що прийом ІАПФ протягом 3-16 днів від інфаркту може уповільнити прогресування серцево-судинних захворювань та покращити рівень виживання [105]. Також там були розглянуті механізми, за допомогою яких інгібітори АПФ покращують виживання після ГІМ, починаючи з самого початку розвитку ГІМ.

Більшість рандомізованих досліджень продемонстрували, що терапія ІАПФ: каптоприлом, еналаприлом, лізіноприлом, раміприлом або зофеноприлом, яка розпочалася не пізніше 24 годин та тривала 16 днів після ГІМ покращує ФВ ЛШ при від одного місяця до одного року [106-112]. У цих дослідженнях переважна більшість пацієнтів мали ГІМ з підвищенням рівня ST (STEMI); а також є дані із ГІМ, що не мають підвищення рівня ST (NSTEMI) [113]. Крім того, більшість пацієнтів цих досліджень отримували або фібринолітичну терапію, або не мали реперфузії; дані щодо пацієнтів, які перенесли черезшкірне коронарне втручання (ЧКВ) при ГІМ, обмежені.

Призначення ІАПФ також пов'язане з важливим показником виживання пацієнтів. Великі (на 50 врятованих життів більше на 1000 хворих) переваги у виживанні хворих після перенесеного ГІМ були продемонстровані у пацієнтів із низьким рівнем ЛПВЩ, ХСН або переднім ГІМ. У пацієнтів з низьким рівнем ризику виявлено менші переваги (на 5 врятованих життів більше на 1000 хворих) [110].

Незважаючи на досить чіткі рекомендації міжнародних експертів та великий вибір різноманітних ІАПФ, проблема вибору оптимального ІАПФ хвилює світову медичну спільноту.

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1. Клінічна характеристика хворих

Було обстежено 105 хворих на ГІМ, що знаходилися на стаціонарному лікуванні в інфарктному відділенні Комунального некомерційного підприємства «Міська клінічна лікарні №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 та Харківській клінічній лікарні на залізничному транспорті №1 філії «Центр охорони здоров'я» Публічного акціонерного товариства «Українська залізниця». Було залучено хворих з гострим коронарним синдромом з елевацією сегмента ST. Усіх хворі були розподілені на 2 групи: 1 групу склали хворі на ГІМ із супутнім ожирінням ($n=60$), 2 групу – хворі на ГІМ без ожиріння ($n=45$). Контрольну групу склали 20 практично здорових осіб. Середній вік хворих 1 групи склав $67,44 \pm 1,34$ року, 2 групи – $66,85 \pm 1,72$ року, контрольної групи $66,52 \pm 3,47$ року.

Діагноз ГІМ було встановлено на основі клініко-анамнестичних та лабораторно-інструментальних досліджень з використанням критеріїв, рекомендованих Європейським товариством кардіологів у 2012 році та відповідно до Наказу Міністерства охорони здоров'я №455 від 02.07.2014 року «Уніфікований клінічний протокол екстреної, первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги та медичної реабілітації хворих на гострий коронарний синдром з елевацією сегмента ST».

Критеріями виключення хворих із дослідження були: СНІД, гострі та хронічні запальні процеси, цукровий діабет, онкологічні захворювання, дифузні

захворювання сполучної тканини, психічні захворювання, супутні захворювання щитоподібної залози, алкоголізм, наркоманія, вагітність.

Середній час від моменту початку больового синдрому до госпіталізації до спеціалізованого стаціонару склав $10,83 \pm 1,39$ години.

Діагноз ГІМ може бути встановлено за наявності як мінімуму двох з наступних критеріїв:

- наявність типових змін ЕКГ;
- затяжний (більше ніж 20 хвилин) ангінозний напад в стані спокою;
- наявність біохімічних маркерів некрозу міокарда.

Для характеристики ожиріння використовували індекс маси тіла (ІМТ). Дана класифікація, розроблена Національним інститутом здоров'я (National Health Institute - NHI) США, і схвалена Всесвітньою організацією охорони здоров'я.

Для встановлення типу розподілу жирової тканини були визначені ОТ, ОС та розраховано показник співвідношення ОТ/ОС. ОТ вимірювали як найменший об'єм нижче грудної клітини над пупком. ОС вимірювали як найбільшу окружність на рівні стегна.

Значення ОТ >102 см для чоловіків, >89 см для жінок (за АТР III – 2001) й значення індексу ОТ/ОС > 0,90 для чоловіків, > 0,85 для жінок є ознакою абдомінального ожиріння.

При встановленні діагнозу ГСН ми користувалися класифікацією за Killip. Вона заснована на клінічній симптоматиці й результатах рентгенографії органів грудної порожнини: стадія I – немає ознак серцевої недостатності; стадія II – (вологі хрипи в нижній половині легневих полів, III тон, ознаки венозної гіпертензії в легенях); стадія III – важка серцева недостатність (явний набряк легенів; вологі хрипи поширюються більш ніж на нижню половину легневих полів); стадія IV – кардіогенний шок (сistolічний АТ менше ніж 90 мм рт. ст. з ознаками периферичної вазоконстрикції: олігурія, ціаноз, пітливість).

Клінічна характеристика хворих представлена у табл. 2.1.

Таблиця 2.1

Клінічна характеристика хворих на ГІМ за наявності або відсутності супутнього ожиріння

Показник	ГІМ з ОЖ (n=60)	ГІМ без ОЖ (n=45)
чоловіки	32 (53,3%)	24 (52,3%)
жінки	28 (46,7%)	21 (47,7%)
середній вік	67,44±1,34	66,85±1,72
Q –позитивний ГІМ	36 (60,0 %)	28 (62,2 %)
Q –негативний ГІМ	24 (40,0%)	17 (37,8 %)
ГСН	28 (46,6 %)	8 (17,7 %)
ГСН Killip клас 2	13 (46,4 %)	6 (75 %)
ГСН Killip клас 3	15 (53,6 %)	2 (25 %)
Рецидив ІМ	4 (6,66%)	-
Ожиріння І ступеня	37 (61,68 %)	-
Ожиріння II ступеня	19 (31,66%)	-
Ожиріння III ступеня	4 (6,66%)	-
ІМТ, кг/м ²	34,11 ±0,49	26,16±0,58
ОТ/ОС	0,995±0,109	0,772±0,012
АГ	60 (100 %)	45 (100 %)
САТ, мм.рт.ст.	148,33±3,45	139±4,12
ДАТ, мм.рт.ст.	86,25±1,23	83,22±3,17
ФП	11 (18,33 %)	2 (4,44 %)
- постійна форма	5 (45,45 %)	-
- персистуюча форма	6 (54,55 %)	2 (100 %)

Продовження табл. 2.1

Екстрасистолічна аритмія	15 (25 %)	6 (13,3 %)
- шлуночкові ЕС	4 (26,7 %)	2 (33,3 %)
- суправентрикулярні ЕС	11 (73,3 %)	4 (66,6 %)
АВ блокада	2 (3,33%)	2 (4,44 %)
- I ступеня	1 (50 %)	2 (100 %)
- II ступеня	1 (50 %)	-
БЛНПГ	7 (11,67 %)	2 (4,44 %)
ФВ <40 %	29 (48,33 %)	15 (33,33 %)
КВГ	12 (20 %)	18 (40%)
- елютінг-стент	10 (83,33 %)	12 (66,67%)
- стент без покриття	2 (16,67 %)	6 (33,33%)
ТЛТ	30 (80 %)	45 (60 %)

Для характеристики ожиріння використовувались ІМТ, середні значення якого дорівнювали у 1-й групі $34,11 \pm 0,49$ кг/м², а у 2-й групі – $26,16 \pm 0,58$ кг/м²; було визначено наявність ожиріння за класифікацією IDF. Для встановлення типу розподілу жирової тканини було розраховано показник співвідношення ОТ/ОС, який у 1-й групі склав $0,995 \pm 0,109$, а у 2-й групі – $0,772 \pm 0,012$. Також було встановлено, що серед пацієнтів 1 групи ожиріння I ступеня мали 37 хворих (61,7 %), II ступеня – 19 (31,7 %) і III ступеня – 4 (6,66 %) осіб згідно ІМТ. В 1-й групі 28 хворих (46,6 %) мали ГСН, з яких 2 клас за Killip – у 13 хворих (46,4 %), 3 клас – у 15 хворих (53,6 %), у 2-й групі було 8 (17,7 %) осіб з ГСН, серед яких 2 та 3 клас за Killip визначалися у 6 (75 %) та 2 (25 %) осіб відповідно. У 4 обстежених хворих 1-ї групи мав місце рецидив ІМ (6,66 %), в той час як в групі порівняння рецидиву зафіксовано не було.

При аналізі даних АТ було визначено у всіх пацієнтів (100 %). Середній АТ у хворих 1-ї групи склав: систолічний артеріальний тиск (САТ) – $148,33 \pm 3,45$ мм рт.ст., діастолічний артеріальний тиск (ДАТ) – $86,25 \pm 1,23$ мм рт.ст, а у 2-й групі – САТ – $139 \pm 4,12$ мм рт.ст., ДАТ – $83,22 \pm 3,17$ мм рт.ст. АГ була присутня в обох групах в 100% випадків.

Серед усіх хворих було виявлено 23 особи з повторним ГІМ (21,9 %), серед яких 17 (73,9 %) страждали на супутнє ожиріння, а 5 (26,1 %) не мали метаболічних порушень. У 82 осіб (78,1 %) ГІМ виник вперше. При розподілі пацієнтів за локалізацією ураженої стінки було визначено, що 35 хворих мали ураження задньої стінки (33,3 %), 51 (48,6 %) – передньої стінки, у 11 хворих (10,5 %) визначено поєднане ураження передньої та бокової стінок, а у 8 (7,6 %) – задньої та бокової стінок.

Також у всіх хворих до обов'язкового клінічного дослідження входило визначення електрокардіографії (ЕКГ). У пацієнтів з наявністю супутнього ожиріння було зареєстровано 36 випадків (60 %) Q-позитивного ГІМ та 24 випадків (40 %) Q-негативного ГІМ, а в групі хворих без ожиріння зафіксовано 28 (62,2 %) та 17 (37,8 %) випадків Q-позитивного та Q-негативного ГІМ відповідно. Також у хворих на ГІМ за наявності або відсутності коморбідного ожиріння за даними ЕКГ відзначалося порушення ритму та провідності. Так, у 11 хворих 1 групи (18,3 %) було зареєстровано порушення ритму у вигляді фібриляції передсердь (ФП), з них у 5 осіб (45,5 %) спостерігалася постійна форма ФП, а у 6 (54,5 %) – персистуюча форма з наявністю пароксизму на момент госпіталізації. У групі порівняння було зафіксовано 2 випадки ФП (4,4%) з яких 100 % припадало на пароксизм персистуючої форми.

Екстрасистолічна аритмія спостерігалась у 15 хворих на ГІМ з супутнім ожирінням (25 %) та 6 хворих на ізолюваний ГІМ (13,3 %). Так, у першій групі шлуночкові екстрасистоли були зафіксовані у 4 осіб (26,7 %), суправентрикулярні – у 1 особи (73,3 %), а в другій групі у 2 (33,6 %) та 4 (66,6

%) хворих, відповідно. Фатальні порушення ритму у вигляді фібриляції шлуночків (ФШ) було визначено у 2 хворих основної групи (3,33 %). В обох випадках хворі отримали реанімаційні заходи в повному обсязі з позитивним ефектом. У групі порівняння ФШ не спостерігалось. Що стосується порушення провідності, 2 хворих (3,33 %) на ГІМ з супутнім ожирінням мали атріовентрикулярну (АВ) блокаду, з яких АВ-блокада І ступеня була зафіксована у 1 особи (50 %), ІІ ступеня – також у 1 особи (50 %). В групі хворих на ГІМ без ожиріння також виявлено 2 випадки АВ-блокади (4,44 %), серед яких 100% - АВ-блокада І ступеня. При проведенні ЕКГ-дослідження блокада лівої ніжки пучка Гіса (БЛНПГ) в 1-й групі була зареєстрована у 7 осіб (11,66 %), у 2-й групі – у 2 осіб (4,44 %).

Згідно з даними ехокардіографічного (ЕхоКГ) дослідження морфо-функціональних показників, проведеного протягом першої доби захворювання була визначена систолічна дисфункція лівого шлуночка у вигляді зниження фракції викиду <40 % у 1-й групі – у 29 хворих (48,33 %), у 2-й групі – у 15 хворих (33,33 %).

З метою оцінки серцево-судинного поєднання (ССП) проводилось обчислення співвідношення ефективної еластичності (Еа) до кінцево-систолічної еластичності ЛШ (Es) на підставі аналізу кривої об'єм-тиск ЛШ: $ССП = E_a / E_s$. Еа та Es розраховувались неінвазивно за ехокардіографічними показниками.

$$E_a = KCT / VO$$

Кінцевий систолічний тиск (КСТ) розраховувався за формулою:

$$KCT = 0,9 \times SAT,$$

де SAT – систолічний артеріальний тиск.

$$E_s = KCT / KCO$$

Величина співвідношення Еа/Es в межах від 0,6 до 1,2 в фізіологічних умовах приймалася за показник, що відображує оптимальну взаємодію між артеріальною системою та ЛШ.

Коронаровентрикулографію (КВГ) з наступним стентуванням інфаркт-залежної артерії проведено 30 пацієнтам (50 %) з ГІМ та ожирінням. Серед них 23 хворим (76,67 %) було встановлено елютінг-стенти та 7 (23,3 %) – стенти без покриття. КВГ було проведено згідно з Наказом Міністерства охорони здоров'я №455 від 02.07.2014 року «Уніфікований клінічний протокол екстреної, первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги та медичної реабілітації хворих на гострий коронарний синдром з елевацією сегмента ST» протягом 1 доби від початку больового синдрому.

Всі інші хворі на ГІМ отримали в якості реперфузійної стратегії тромболітичну терапію, серед яких 30 хворих 1-ї групи мали в анамнезі супутнє ожиріння (50 %), а 45 хворих 2-ї групи не мали супутніх метаболічних порушень (100 %). Препаратами вибору для проведення тромболізу були стрептокіназа або теноктеплаза (металізе).

Клініко-інструментальне обстеження хворих проводили тричі: при надходженні до стаціонару, через 2 тижні та через 6 місяців.

2.2. Методи дослідження

Усім хворим, які включені до дослідження, та хворим контрольної групи було проведено обстеження, яке включало:

- клінічний огляд та фізикальне обстеження (оцінка свідомості, дихання, кровообігу та огляд відповідно до вимог оформлення історії хвороби (форма 003/о), візуальна оцінка кольору шкірних покривів та слизових оболонок;

- збір скарг та анамнезу з подальшою їх деталізацією з метою визначення показань та можливих протипоказань стосовно майбутньої тромболітичної або антикоагулянтної терапії;

- оцінка стану серцево-судинної та дихальної систем пацієнта (пульс, його характеристика, рівень АТ, частота дихальних рухів, їх характеристика, пальпація, перкусія, аускультация серця та легень);

- наявність набухання шийних вен та набрякового синдрому, антропометричні дані;

- обстеження черевної порожнини;

- реєстрація ЕКГ у 12 відведеннях;

- оцінка неврологічного статусу;

- моніторинг ЕКГ, артеріального тиску та пульсоксиметрії;

- загальний аналіз крові;

- загальний аналіз сечі;

- аналіз крові на вміст глюкози натщесерце;

- біохімічний аналіз задля визначення рівня АлТ, АсТ, білірубину, натрію, калію;

- лабораторне визначення тропоніну І, як найбільш інформативного маркера ушкодження міокарда;

- ліпідний спектр крові (загальний холестерин (ЗХС), ЛПВЩ, ЛПНЩ, ЛПДНЩ, - тригліцериди, КА);

- рентгенографія органів грудної порожнини за наявності показань;

- ехокардіографія;

- коронаровентрикулографія.

Для дослідження даних параметрів забір крові проводився вранці натщесерце із ліктьової вени в поліетиленові пробірки (епендорфи). Для здобуття сироватки пробірки з кров'ю інкубували 30 хв при температурі $+37^{\circ}\text{C}$. Відшаровували від стінки пастерівською піпеткою, згусток, що утворювався, інкубували при температурі $+4^{\circ}\text{C}$ протягом 1 години для ретракції згустку. Переносили сироватку в скляні пробірки, центрифугували протягом 15 хв при 1500 обертах за хвилину, відокремлювали супернатант й розливали в пробірки типу «Епендорф». Зберігали зразки при температурі -20°C не більш 3 місяців до проведення дослідження.

Вміст ІФР-I та ендостатину визначали імуноферментним методом на імуноферментному аналізаторі «Labline-90» (Австрія) з використанням комерційних тест-систем згідно з прикладеними до них інструкцій. Дослідження проводились у біохімічному відділі центральної науково-дослідної лабораторії Харківського національного медичного університету МОЗ України.

Для визначення ІФР-I використовували метод імуноферментного аналізу за допомогою набору Human Insulin like growth factor-I ELISA Kit, (MEDIAGNOST, Німеччина). У цьому наборі використовується принцип ферментативно-пов'язаного аналізу на сорбенти (ELISA) на підставі подвійних («сендвіч») мічених антитіл для визначення ІФР-I людини.

Перед використанням всі реагенти та зразки доводяться до кімнатної температури ($18-25^{\circ}\text{C}$). На першому етапі у відповідні лунки спеціального планшета, який входить до складу набору, додають по 20 мкл стандартів і досліджених проб. У кожену лунку додають 80 мкл розчину ІФР-I антитіл та по 100 мкл розчину HRP-стрептовідину. Далі проводиться інкубація протягом 1 хвилини при температурі 37°C на шейкері і видалення з розчину ферментів, які не прореагували, шляхом багаторазового промивання планшета спеціальним промивним буфером. На наступному етапі в кожену лунку додають по 500 мкл хромогенного субстратних розчинів А, В, С, D, Е. Проводиться інкубація

протягом 15 хв у темряві до досягнення температури 37°C. Реакцію зупиняють додаванням у кожную лунку по 50 мкл стоп-реагенту і через 10 хв визначають оптичну щільність кожного випробування з використанням автоматичного фотометра для мікропланшетів на при довжині хвилі 450 нм. Кількість ІФР-I в пробі визначають за калібрувальним графіком, який будують паралельно з визначенням у пробах, використовуючи стандарти, що знаходяться в наборі. Уровень ІФР-I виражений у нанограммах у мілілітрі сироватки (нг / мл). Комплект реагентів: 1. Стандарти А-Е (2, 5, 15, 30 та 50 нг / мл) - 0,5 мл. 2. Розчин для розведення стандарту - 25 мл. 3. Стрипірований планшет для ІФА - 12 стрипів по 8 лунок. 4. Розчин стрептавидин-пероксидази хрину - 12 мл. 5. Буфер для відмивання концентрату (20х) - 50 мл. 6. Анти-IGF-I антитіла - 9 мл. 7. Субстрактний розчин - 12 мл. 8 Стоп -реагент - 12 мл. 9. Інструкція - 1. 10. Плівка для заклеювання планшета - 2.

Рівень ендостатину також визначали імуноферментним методом за допомогою набору Endostatin Elisa Kit, (BIOMEDICA, Австрія). У цьому наборі використовується принцип ферментативно-пов'язаного аналізу на сорбенти (ELISA) на підставі подвійних («сендвіч») мічених антитіл для визначення ендостатину людини.

На першому етапі в лунки планшета, на яких попередньо сорбовані моноклональні антитіла до ендостатину, додають зразок, що містить ендостатин, і проводять інкубацію. Після цього вносяться анти-END антитіла, пов'язані зі стрептавидин-HRP, для формування імунного комплексу. Далі проводиться інкубація і видалення з розчину ферментів, які не прореагували, шляхом багаторазового промивання планшета для аналізу. На наступному етапі додаються хромогенні субстрати А і В. Після чого розчин придбає синє забарвлення, а потім змінює колір на жовтий під впливом кислоти. Кольоровий градієнт розчину і концентрація ендостатину пов'язані позитивною кореляцією. Індикаторним компонентом є кон'югат пероксидази хрину зі стрептавідином, що

має високу спорідненість до біотину. Після інкубації й промивань в лунки вносять кон'югат пероксидази зі стрептавідином, інкубують, промивають, вносять субстрат і вимірюють активність зв'язаної пероксидази з використанням автоматичного фотометра для мікропланшетів. Комплект реагентів: 1. Стандарт (7x400 мкл) - 0,5 мл. 2. Розчин для розведення стандарту - 3 мл. 3. Стрипирований планшет для ІФА - 12 стрипів по 8 лунок. 4. Розчин стрептавидин-пероксидази хрину - 22 мл. 5. Буфер для відмивання концентрату (30x) - 22 мл. 6. Анти-END антитіла мічені біотином – 1x7 мл. 7. Хромогенний розчин А - 6 мл. 8. Хромогенний розчин В - 6 мл. 9 Стоп -реагент - 7 мл. 10. Інструкція - 1. 11. Плівка для заклеювання планшету - 2. 12. Пакет з ZIP-замком - 1. Обладнання: Фотометр імуноферментний з довжиною хвилі 450 нм. Аналіз проводився з використанням безпосередньо нерозведених зразків сироватки або плазми крові. Допускається зберігання зразків при температурі 2-8°C, якщо аналіз проводиться протягом 24 годин після їхнього забору. Для більш тривалого зберігання зразки слід заморозити й зберігати при температурі не вище -20°C. Облік результатів проводиться з використанням автоматичного фотометра для мікропланшетів при довжині хвилі 450 нм, дані калібрувальних розчинів вводяться у процесор «оптична щільність/концентрація». Оптичну щільність зразків визначали на рідері «Multiscan EX» («Labsystems», Великобританія), встановлюючи нульове поглинання на комірці зі стандартом 0.

Тропонін І визначали імуноферментним методом за допомогою набору реагентів «Troponin I» (ХЕМА, Москва).

Біохімічне дослідження включало визначення рівня ЗХС й ліпопротеїдів високої щільності (ЛПВЩ), що проводили пероксидазним методом з використанням набору реактивів «CholesterolLiquicolor» фірми «Human» (Німеччина) у сироватці крові, стабілізованою гепарином. Рівень тригліцеридів (ТГ) визначали ферментативним колориметричним методом з використанням

набору реактивів «TriglyceridesGPO» фірми «Human» (Німеччина). Проводили розрахунок коефіцієнта атерогенності (КА) за формулою Клімова О.М.:

$$КА = (ЗХС - ЛПВЩ) / ЛПВЩ, \text{ (ммоль/л)}, \quad (2.2.1.)$$

де КА – коефіцієнт атерогенності, ЗХС – загальний холестерин (ммоль/л), ЛПВЩ – ліпопротеїди низької щільності (ммоль/л);

рівень ліпопротеїдів дуже низької щільності (ЛПДНЩ) за формулою:

$$ЛПДНЩ = ТГ / 2,2, \text{ (ммоль/л)}, \quad (2.2.2.)$$

де ЛПДНЩ – ліпопротеїди дуже низької щільності (ммоль/л), ТГ – тригліцериди (ммоль/л);

рівень ліпопротеїдів низької щільності (ЛПНЩ) визначали за формулою Фрідвальда:

$$ЛПНЩ = ЗХС - ТГ / 2,2 - ЛПВЩ, \text{ (ммоль/л)}, \quad (2.2.3.)$$

де ЛПНЩ – ліпопротеїди низької щільності (ммоль/л), ЗХС – загальний холестерин (ммоль/л), ТГ – тригліцериди (ммоль/л), ЛПВЩ – ліпопротеїди низької щільності (ммоль/л).

ЕКГ у стані спокою виконували у пацієнтів у 12 стандартних відведеннях за допомогою триканального електрокардіографа «Fukuda» FX-326U (Японія).

Ехокардіографічне дослідження проводили за стандартною методикою (Фейгенбаум Х., 1999 рік) на ультразвуковому апараті RADMIR Ultima PRO 30. 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 рік), після чого обчислювали фракцію викиду (ФВ) ЛШ (%) за формулами:

$$КДО = \frac{7,0}{(2,4 + КДД)} \times КДД^3, \text{ (мл)} \quad (2.2.4.)$$

де КДО – кінцево-діастолічний об'єм (мл), КДД – кінцево-діастолічний, діаметр ЛШ серця (см).

$$КСО = \frac{7,0}{(2,4 + КДД)} \times КДД^3, (\text{мл}) \quad (2.2.5)$$

де КСО – кінцево-діастолічний об'єм (мл), а КДД – кінцево-систолічний діаметр (см).

Ударний об'єм (УО, см³) визначався як різниця кінцевого діастолічного (КДО, см³) та кінцевого систолічного об'ємів (КСО, см³) ЛШ (УО= КДО-КСО), а ФВ, як співвідношення УО до КДО (%):

$$\Phi B = \frac{УО}{КДО} [\%] \quad (2.2.6.)$$

де ФВ – фракція викиду (%), УО – ударний об'єм (см³), КДО – кінцево-діастолічний об'єм (мл).

Також визначали розмір лівого передсердя (ЛП) (см) та аорти (см).

У дослідженні визначали антропометричні показники ОТ, ОС, ІМТ (індекс Кетле) – маса, кг/зріст, м². Для визначення наявності ожиріння й типу розподілу жирової тканини проводились наступні антропометричні вимірювання: зріст, вага, ОТ, ОС. ОТ вимірювали як найменший об'єм нижче грудної клітини над пупком; ОС – як найбільший об'єм на рівні стегна; ОШ – по лінії, яка проходить через середину шийного відділу хребта й ларингеального виступу. Значення ОТ > 102 см для чоловіків, > 89 см для жінок (за АТР III – 2001) й значення індексу ОТ/ОС > 0,90 для чоловіків, > 0,85 для жінок є ознакою абдомінального (АО); значення ОШ > 36 см для жінок і > 39 см у чоловіків знаходяться у групі ризику по ожирінню і ССЗ.

Індекс маси тіла розраховували за формулою: $ІМТ = \text{вага(кг)} / \text{ріст (м}^2\text{)}$.

Критерієм наявності ожиріння вважали значення ІМТ, що перевищує 30 кг/м² (табл. 2.2).

Таблиця 2.2

Класифікація ожиріння за ІМТ (ВООЗ 1997 року)

Тип маси тіла	ІМТ кг/ м ²
Дефіцит маси тіла	менше 18
Нормальна маса тіла	18,5-24,9
Підвищена маса тіла	25-29,9
Ожиріння 1 ступеня	30-34,9
Ожиріння 2 ступеня	35-39,9
Ожиріння 3 ступеня	Більше 40

Для визначення наявності абдомінального АО вимірювали ОТ, ОС й розраховували індекс ОТ/ОС.

Згідно з Наказом Міністерства охорони здоров'я №455 від 02.07.2014 року «Уніфікований клінічний протокол екстреної, первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги та медичної реабілітації хворих на гострий коронарний синдром з елевацією сегмента ST», хворі на гострий інфаркт міокарда отримували відповідну терапію. Усі хворі залучені до дослідження отримували тромболітичну терапію (стрептокіназа 1,5 млн. ОД або тенектеплаза 10000 ОД) або ангіографія з наступним стентуванням інфаркт-залежної артерії. Комплексне лікування включало стандартні засоби тривалої фармакотерапії ГІМ: за умов наявності больовому синдрому та клінічних проявів гострої серцевої недостатності (нітрогліцерин 1 % - 1,0 мл внутрішньовенно); наркотичні анальгетики (морфін або промедол 1 мл внутрішньовенно); антиагреганти - ацетилсаліцилова кислота (навантажувальна доза 250 мг, потім 125 мг перорально) та інгібітор P2Y₁₂ рецепторів - клопидогрель (навантажувальна доза 300 мг, потім 75 перорально) або тикагрелор (навантажувальна доза 180 мг, потім 90 мг перорально); еноксапарин (0,5 мг/кг 2 рази на день підшкірно); бета-блокатори (метопролол до 25 мг перорально чи бісопролол до 10 мг перорально); статини (аторвастатин 80 мг перорально); діуретики (фуросемід 60-80 мг внутрішньовенно крапельно);

блокатори протонної помпи (пантопразол 40 мг перорально), ІАПФ (еналаприл 20 мг перорально чи зофеноприл за схемою перорально), при фракції викиду $\leq 40\%$ та при відсутності ниркової недостатності чи гіперкаліємії – конкурентний антагоніст альдостерону (спіронолактон 25 мг перорально).

Для порівняльної оцінки терапевтичного ефекту були сформовані 2 групи пацієнтів: 1-а група хворих на ГІМ, яким до складу стандартної терапії було включено еналаприл в дозі у дозі 10 мг 2 рази на добу ($n=50$); 2-а група хворих на ГІМ, які у складі стандартної терапії отримували зофеноприл за схемою: 1-2 доба ГІМ по 7,5 мг 2 рази на добу, 3-4 доба по 15 мг 2 рази на добу, на 5 добу і далі по 30 мг 2 рази на добу ($n=55$).

Математична комп'ютерна обробка результатів проведена за допомогою програмного пакета «Statistica 10,0» (StaSoft Inc, США). Розраховувалися: середнє значення (M), дисперсія, стандартне відхилення, медіана (m), вірогідність й рівень значущості (p). Для порівняльного аналізу вибірок з нормальним розподілом, вірогідність різниць підтверджувались використанням критерію Фішера (F). Для оцінки ступеня взаємозв'язку між вибірками використовували коефіцієнт кореляції Спірмена (r). Для оцінки стратифікації ризику використовувався регресійний аналіз.

Тяжкість ураження коронарних артерій у хворих на ГІМ залежно від наявності чи відсутності коморбідного ожиріння оцінювали на основі шкали SyntaxScore, яка розроблена у зв'язку з дослідженням SYNTAX (Synergy between Percutaneous Coronary Intervention with TAXUS and Cardiac Surgery). Для обчислення шкали використано калькулятор SYNTAX Score. Ступінь ураження коронарних артерій оцінювали таким чином: помірний (<16 балів), важкий (≥ 16 балів) та дуже важкий (≥ 28 балів).

Таким чином, дисертаційна робота базується на дослідженні 105 хворих на ГІМ, які були розподілені на групи в залежності від наявності чи відсутності супутнього ожиріння, наявністю ускладнень та проведеної терапії. Така кількість

пацієнтів та розподіл матеріалу дозволяє належним чином співставити групи обстежених з метою підвищення ефективності терапії хворих на ГІМ з супутнім ожирінням на підставі вивчення кардіальних маркерів та їх впливу на стан гемодинаміки та прогноз частоти розвитку не фатальних та фатальних кінцевих точок.

РОЗДІЛ 3

ЗМІНИ ІНСУЛІНОПОДІБНОГО ФАКТОРА РОСТУ-I, ЕНДОСТАТИНУ, ТРОПОНІНУ I, АНТРОПОМЕТРИЧНИХ ПАРАМЕТРІВ ТА ЛІПІДНОГО ПРОФІЛЮ У ХВОРИХ НА ГОСТРИЙ ІНФАРКТ МІОКАРДА ТА СУПУТНЄ ОЖИРІННЯ

Під час дослідження було виявлено, що у пацієнтів на ГІМ за наявності ожиріння рівні ІФР-I перевищували такі у пацієнтів без ожиріння на 40,6% ($p<0,05$) (табл.3.1). Концентрація ендостатину напроти була нижче на 14,5% у пацієнтів за наявності ГІМ на тлі коморбідного ожиріння, ніж у пацієнтів з ізольованим ГІМ. Щодо кількісного тропоніну I, то його рівні були вищими на 66,8% у хворих на ГІМ та коморбідним ожирінням, ніж у пацієнтів із нормальною масою тіла. Отриманий факт щодо зростання рівня тропоніну I у групі хворих на ГІМ з коморбідним ожирінням може бути обумовлено тим, що у цій когорті пацієнтів переважали хворі з Q-позитивним ГІМ, площа ураження при якому дуже перевищує таку при Q-негативному ГІМ.

Співставлення рівнів ІФР-I у хворих з ГІМ та супутнім ожирінням з контрольною групою встановило відмінності щодо вірогідного зростання концентрації даного параметра у сироватці крові за наявності ожиріння ($p<0,01$). Рівні ІФР-I, який циркулює у сироватці крові хворих на ГІМ без ожиріння, також перевищував рівні ІФР-I в осіб з групи контролю ($p<0,01$). Щодо активності ендостатину, то рівень даного показника також був вірогідно вище у хворих на ГІМ за наявності, а також відсутності ожиріння при співставленні з контрольною групою ($p<0,01$). Схожі відмінності отримано також за рівнем тропоніну I, рівень якого був вірогідно вище у хворих на ГІМ та ожиріння порівняно з групою контролю ($p<0,01$).

Показники лейкоцитозу та ШОЕ вірогідно відрізнялися в обох групах пацієнтів із ГІМ. Виразність лейкоцитозу була на 86,36% та на 88,87% вища у

групі пацієнтів з ожирінням та без нього відповідно, у порівнянні з групою контролю. Також було визначено вірогідне підвищення ШОЕ у хворих, що мали ГІМ на тлі ІМТ ≥ 30 кг/м² на 113,1% та у хворих на ГІМ без супутнього ожиріння на 91,98% у порівнянні з групою контролю. Рівень креатиніну у сироватці крові вірогідно не відрізнявся у хворих на ГІМ з ожирінням та без ожиріння. Співставлення концентрації креатиніну у хворих на ГІМ з ожирінням та групою контролю визначило тенденцію до зростання, що не досягала рівня вірогідності. Змін за рівнем креатиніну при порівнянні хворих на ГІМ без ожиріння та хворими контрольної групи знайдено не було. Порівняння рівня лейкоцитів та ШОЕ у хворих на ГІМ з супутнім ожирінням не виявило вірогідних різниць з рівнем даних параметрів у хворих без ожиріння. Отримані дані представлені у таблиці 3.1.

Таблиця 3.1

Концентрація ІФР-I, ендостатину, креатиніну та аналіз гострофазових показників у хворих за наявності або відсутності супутнього ожиріння

Показник	ГІМ		Контрольна група (n=20)
	ГІМ+ожиріння (n=22)	ГІМ без ожиріння (n=24)	
ІФР-I, нг/мл	180.64 ± 12.2	128.76 ± 8.1	114.3 ± 7.2 p _{1та2} <0,05 p _{1та3} <0,01 p _{2та3} <0,01
Ендостатин, пмоль/л	148.26 ± 6.04	169.83 ± 8.39	130.05 ± 7.3 p _{1та2} <0,05 p _{1та3} <0,01 p _{2та3} <0,01

Продовження табл. 3.1

Тропонін І, нг/мл	4.67 ± 0.74	$2,8 \pm 0,54$	$0,28 \pm 0,1$ $p_{1та2} < 0,05$ $p_{1та3} < 0,01$ $p_{2та3} < 0,01$
Креатинін, мкмоль/л	$96,1 \pm 9,55$	$89,5 \pm 6,19$	$86,2 \pm 6,73$ $p_{1та2} > 0,05$ $p_{1та3} > 0,05$ $p_{2та3} > 0,05$
Лейкоцити, Г/л	$11,89 \pm 2,06$	$12,05 \pm 2,24$	$6,38 \pm 1,28$ $p_{1та2} > 0,05$ $p_{1та3} < 0,05$ $p_{2та3} < 0,05$
ШОЕ, мм/год	$13,3 \pm 2,41$	$11,98 \pm 2,21$	$6,24 \pm 2,23$ $p_{1та2} > 0,05$ $p_{1та3} < 0,05$ $p_{2та3} < 0,05$

Наявність ГІМ супроводжується зростанням концентрації ІФР-I та ендостатину, що може бути обумовлено їх властивостями маркерів гострої фази запалення. Дані, що ми отримали не суперечать даним світової медичної літератури. Так, згідно з декількома дослідженнями, рівні ІФР-I корелюють з ризиком серцево-судинних захворювань у загальній популяції [114]. Повідомлялося, що низькі рівні ІФР-I можуть бути незалежним чинником ризику інфаркту міокарда та ІХС, а також заважати розвитку ожиріння, резистентності до інсуліну, порушеною непереносимістю глюкози [115]. Щодо ендостатину, то згідно з літературними даними, зниження його рівня в сироватці крові сприяло

неоангіогенезу в міокарді, фіброзу і ремоделюванню тканин, що призводило до гірших результатів у порівнянні зі збільшенням його рівня у хворих на ГІМ [116].

Таким чином, ГІМ за наявності або відсутності ожиріння характеризується підвищеним вмістом ІФР-I у сироватці крові у порівнянні з контрольною групою, яка була представлена практично здоровими особами. Присутність коморбідного ожиріння при ГІМ супроводжується значним зростанням активності ІФР-I у сироватці крові, у порівнянні з хворими без ожиріння.

Рівні ІМТ, ОТ та співвідношення ОТ/ОС були вірогідно вище у хворих з поєднаним перебігом ГІМ та ожирінням порівнюючи як з контрольною групою, так і з хворими на ГІМ без супутнього ожиріння. Зіставлення рівнів антропометричних параметрів у хворих на ізольований ГІМ та групою контролю відмінностей не виявив ($p > 0,05$). Дані наведено у таблиці. 3.2.

Таблиця 3.2

Аналіз антропометричних показників у хворих за наявності або відсутності супутнього ожиріння

Показник	ГІМ		Контрольна група (n=20)
	ГІМ+ожиріння (n=22)	ГІМ без ожиріння (n=24)	
ІМТ, кг/м ²	34,11 ± 0,49	26,16 ± 0,58	21,17 ± 0,54 $p_{1та2} < 0,05$ $p_{1та3} < 0,05$ $p_{2та3} > 0,05$
ОТ, см	111,1 ± 1,33	86,6 ± 1,31	87,7 ± 1,51 $p_{1та2} < 0,05$ $p_{1та3} < 0,05$ $p_{2та3} > 0,05$
ОТ/ОС, см	0,99 ± 0,1	0,77 ± 0,01	0,81 ± 0,03 $p_{1та2} < 0,05$ $p_{1та3} < 0,05$ $p_{2та3} > 0,05$

Дослідження параметрів ліпідного профілю у хворих на ГІМ та супутнє ожиріння, а також хворих на ГІМ без ожиріння показано у таблиці 3.3.

Таблиця 3.3

Параметри ліпідного профілю у хворих на ГІМ за наявності або відсутності ожиріння

Показник, од.виміру	Хворі на ГІМ та ожиріння	Хворі на ГІМ без ожиріння	p
ЗХС, ммоль/л	5,18±0,18	5,05±0,25	p>0,05
ТГ, ммоль/л	2,04 ± 0,06	1,70± 0,11	p<0,05
ЛПНЩ, ммоль/л	3,12± 0,20	3,02± 0,21	p>0,05
ЛПДНЩ, ммоль/л	0,86 ± 0,03	0,83 ± 0,06	p>0,05
КА	3,63 ± 0,21	3,42 ± 0,24	p>0,05
ЛПВЩ, ммоль/л	1,17± 0,03	1,22± 0,04	p<0,05

Аналіз показників ліпідного профілю характеризувався вірогідним підвищенням рівня ТГ ($2,04 \pm 0,06$ ммоль/л у порівнянні з $1,70 \pm 0,11$ ммоль/л) у хворих на ГІМ із супутнім ожирінням у порівнянні з хворими на ГІМ без ожиріння ($p < 0,05$). Рівні ЗХС ($5,18 \pm 0,18$ ммоль/л у порівнянні з $5,05 \pm 0,25$ ммоль/л), ЛПНЩ ($3,12 \pm 0,20$ ммоль/л у порівнянні з $3,02 \pm 0,21$ ммоль/л), ЛПДНЩ ($0,86 \pm 0,03$ ммоль/л у порівнянні з $0,81 \pm 0,06$ ммоль/л) та КА ($3,63 \pm 0,21$ у порівнянні з $3,42 \pm 0,24$) теж були більш вищими у хворих з коморбідним ожирінням, але рівень збільшення не досягнув вірогідного значення ($p > 0,05$). Щодо ЛПВЩ нами була відзначена дещо зворотна динаміка: цей показник достовірно знижувався у пацієнтів з надлишковою вагою тіла у порівнянні з групою зіставлення ($1,17 \pm 0,03$ ммоль/л та $1,22 \pm 0,04$ ммоль/л відповідно, $p < 0,05$). Вищезазначені дані наведені у вигляді таблиці 3.3.

Дані, що ми отримали свідчать про зміни ліпідограми у вигляді підвищення атерогенності у хворих на ГІМ з супутнім ожирінням, що може асоціюватись з більш масивним ураженням коронарних артерій чи зростанням відсотку стенозу чи рестенозу. Отримані у цьому дослідженні дані не суперечать світовій

медичній літературі. Так у роботі Garcia-Estevez L та Moreno-Bueno G [117], яка була опублікована у 2019 році, описуються основні питання щодо порушення ліпідного обміну за наявності ожиріння.

Наступним етапом нашого дослідження була оцінка змін ІФР-I та ендостатину у хворих на ГІМ та ожиріння згідно з наявністю ускладненого госпітального періоду ГІМ. Дані наведено в таблиці 3.4.

Таблиця 3.4

Рівень ІФР-I та ендостатину у хворих на гострий інфаркт міокарда та ожиріння згідно з наявністю ускладненого госпітального періоду гострого інфаркту міокарда

Показник, од. виміру	Хворі на ГІМ та ожиріння	
	з ускладненнями	без ускладнень
ІФР-I, нг/мл	166,69±19,25	202,26±28,24 p<0,01
Ендостатин, пмоль/л	142,21±14,41	155,2±12,75 p<0,05

Як можна побачити з таблиці 3.4, у пацієнтів з коморбідним перебігом ГІМ та ожиріння за умов наявності ускладнень протягом госпітального періоду ГІМ рівень ІФР-I був нижчим, у порівнянні з хворими на ГІМ без ускладнень при наявності ожиріння (p<0,01). Щодо ендостатину, то концентрація цього фактору у пацієнтів, що мали супутнє ожиріння за наявності ускладненого перебігу ГІМ у госпітальному періоді також перевищувала таку у хворих без ускладнень ГІМ (p<0,05).

Отримані нами результати можуть свідчити про можливість вивчення прогностичних властивостей цих маркерів щодо оцінки ризику виникнення повторних кардіоваскулярних подій або розвиток ГСН у даної когорти пацієнтів, що більш детально розглянуто нами у розділі 7.

Хворі на ГІМ та коморбідне ожиріння також були розподілені згідно з наявністю одно- та багатосудинного ураження вінцевих артерій за даними

ангіографічного обстеження, це обумовило наступний етап нашого дослідження з вивчення змін активності ІФР-I та ендостатину у даних когортах хворих. Дані наведено в таблиці 3.5.

Таблиця 3.5.

Рівень ІФР-I та ендостатину у хворих на гострий інфаркт міокарда та ожиріння згідно з наявністю одно- та мультисудинного ураження коронарних артерій

Показник, од. виміру	Хворі на ГІМ та ожиріння	
	Односудинне ураження КА	Мультисудинне ураження КА
ІФР-I, нг/мл	173,39±12,9	200,67±12,5 p<0,05
Ендостатин, пмоль/л	155,25±8,12	144,78±9,74 p>0,05

Отримані результати показують, що рівень ІФР-I у хворих на ГІМ із супутнім ожирінням за умов мультисудинного ураження вірогідно перевищував рівень цього показника у хворих з односудинним ураженням. Щодо ендостатину, то подібні закономірності не були знайдені ($p > 0,05$). Даний факт свідчить на користь можливого залучення ІФР-I до патогенезу атеросклерозу.

Таким чином, у хворих на ГІМ спостерігається зростання активності ІФР-I за умов наявності та прогресування ожиріння і мультисудинного ураження коронарних артерій, натомість, ми можемо побачити зниження концентрації даного маркеру за умов ускладненого перебігу госпітального періоду ГІМ. Щодо ендостатину, то можемо побачити зворотну картину зменшення його рівнів у хворих на ГІМ із коморбідним ожирінням та при ускладненому перебігу госпітального періоду ГІМ.

РОЗДІЛ 4

СТАН КОРОНАРНИХ АРТЕРІЙ У ХВОРИХ НА ГОСТРИЙ ІНФАРКТ
МІОКАРДА ТА ОЖИРІННЯ ТА ЇХ ЗВ'ЯЗОК З АКТИВНІСТЮ
ІНСУЛІНОПОДІБНОГО ФАКТОРА РОСТУ-І ТА ЕНДОСТАТИНУ

У хворих на ГІМ за даними ангіографії коронарних артерій односудинне ураження мали 4 особи (13,3%), мультисудинне ураження коронарного русла – 26 осіб (86,7%). Кількість уражених судин в обстежуваних хворих коливалось від 1 до 4.

У 30 хворих на ГІМ згідно з даними коронарографії знайдено поєднане атеросклеротичне ураження артерій. Найбільш часто зустрічалось поєднання уражень у ПКА, ПМША та ОА, що спостерігалось у 9 випадках (30%). 6 пацієнтів (20 %) мали атеросклеротичне ураження у ПКА та ПМША. Менш типовим варіантом, що зустрічалися були наступні поєднання: у 1 хворого (3,3 %) визначено ураження у ПКА та ОА, у 1 хворого (3,3%) – ураження ПМША та ОА, у 1 хворого (3,3%) – ураження стовбура ЛКА, ПМША та ОА. Ще у 2 хворих (6,7%) відмічалось атеросклеротичне ураження всіх магістральних коронарних артерій, а саме: стовбура ЛКА, ПКА, ПМША та ОА. Ізольоване ураження ПМША було визначено у 11 (36,6%) хворих.

Проведене дослідження частоти ураження магістральних коронарних артерій виявило, що найбільш часто атеросклеротичне ураження було знайдено у ПМША – 86,6% випадків. Друге місце посідає ПКА – 60,0%, а також біля половини хворих на ГІМ із супутнім ожирінням мали ураження ОА (43,3%). Стовбур ЛКА був найменш часто ураженим у хворих на ГІМ з коморбідним ожирінням – 13,3%.

При аналізі результатів коронарографії виявлено, що у всіх магістральних артеріях знайдено як гемодинамічно значущі (стеноз>75%), так і гемодинамічно незначущі стенози (<75%). Дані представлено у таблиці 4.1.

Таблиця 4.1

**Частота ураження коронарних артерій у хворих на ГІМ з супутнім
ожирінням та без нього**

	Стовбур ЛКА	ПМША	ОА	ПКА
Гемодинамічно значущі стенози, %	26,6%	73,3%	43,3%	56,6%
Гемодинамічно незначущі стенози, %	74,4%	26,7%	56,7%	43,4%

Як ми можемо бачити із таблиці 4.1. у ПКА та ПМША частіше зустрічались гемодинамічно значущі стенози, в той час, коли в ОА та ЛКА частка гемодинамічно незначущих була вище. Ці дані співпадають з тим, що ПКА та ПМША уражувались більш часто.

Середня кількість уражених коронарних судин у хворих на ГІМ та ожиріння, яким була проведена коронарографія, складала $2,39 \pm 0,17$. Кількість уражених сегментів коливалась від 1 до 7 (в середньому $3,2 \pm 0,25$).

Найбільша вразливість ПМША співвідносилася з наявністю найбільш високих середніх значень стенозів – 74,2%. Результати наведено у таблиці 4.2.

Таблиця 4.2

**Середні значення стенозів у групі хворих на ГІМ за наявністю та
відсутності ожиріння**

	Хворі на ГІМ (n=30)			
	Стовбур ЛКА	ПМША	ОА	ПКА
Середнє значення стеноза, %	60%	74,2%	57,5%	66,6%

Як видно з таблиці 4.1 та 4.2, на другому місці як за частотою, так і за ступенем ураження знаходиться ПКА. Середнє значення стенозу ПКА склало

66,6%. За ступенем стенозу ОА та стовбура ЛКА дещо поступалися – середні значення стенозу були на рівні 57,5% та 60%, відповідно.

У таблиці 4.3 представлено дані, щодо інфаркт-залежних коронарних артерій у хворих, що перенесли ГІМ на тлі коморбідного ожиріння. Розвиток переважної більшості випадків ГІМ, а саме 50%, було обумовлено оклюзією ПМША.

Таблиця 4.3

Інфаркт-залежні коронарні артерії у хворих на ГІМ за відсутністю та наявністю ожиріння

	Хворі на ГІМ та ожиріння (n=30)	
	Число випадків	%
ПМША	15	50,0%
ПКА	12	40,0%
Стовбур ЛКА	1	3,3%
ОА	2	6,6%

Серед магістральних артерій менш часто інфаркт-залежною стала ПКА. При ураженні ОА та стовбура ЛКА спостерігались одиничні випадки (2 та 1 відповідно).

Дані, щодо частоти ураження різних коронарних артерій, які ми отримали в нашому дослідженні свідчать, що у переважній більшості випадків судинна катастрофа відбувалася у таких судинах, як ПМША та ПКА. Також важливо зазначити, що ці дані узгоджуються з даними інших світових вчених [118-120].

На основі аналізу дослідження з'ясовано, що згідно зі шкалою Syntax, хворі в обох групах мали однакове тяжке ураження коронарного русла. Однак у хворих на ГІМ та ожиріння визначено тенденцію до вищого сумарного ступеня враження коронарних артерій у порівнянні з хворими на ГІМ без ожиріння, але ця різниця не сягнула статистичної значущості ($p > 0,05$). Загальна кількість уражених артерій

у хворих на ГІМ з наявністю чи відсутністю коморбідного ожиріння не відрізнялася вірогідно ($p>0,05$). Ці дані можна побачити у таблиці 4.4.

Таблиця 4.4

**Ангіографічна характеристика хворих на гострий інфаркт міокарда
залежно від наявності та відсутності ожиріння**

Показник	Хворі на ГІМ та ожиріння (n=12) M±m, %	Хворі на ГІМ без ожиріння (n=18) M±m, %
Кількість уражених артерій, %		
1	1 (8,33)	1 (5,55)
2	1 (8,33)	1 (5,55)
більше 3	10 (83,33)	16 (88,88)
Загальна кількість уражених артерій	44	105
Сумарне враження коронарних артерій по шкалі Syntax, %	23,42±2,44	21,96±2,12

У результаті дослідження (рис.4.1. та рис. 4.2.) визначено кореляційний зв'язок між ІФР-I та ендостатином зі ступенем тяжкості ураження коронарних артерій. У хворих на ГІМ та супутнє ожиріння спостерігався вірогідний прямий зв'язок між ІФР-I ($r=0,42$; $p<0,05$), ендостатином ($r=0,51$; $p<0,05$) та кількістю уражених коронарних артерій. У хворих на ГІМ за відсутності ожиріння спостерігалась схожа картина – також виявлена пряма вірогідна залежність між ІФР-I ($r=0,55$; $p<0,05$), ендостатином ($r=0,53$; $p<0,05$) та кількістю уражених коронарних артерій.

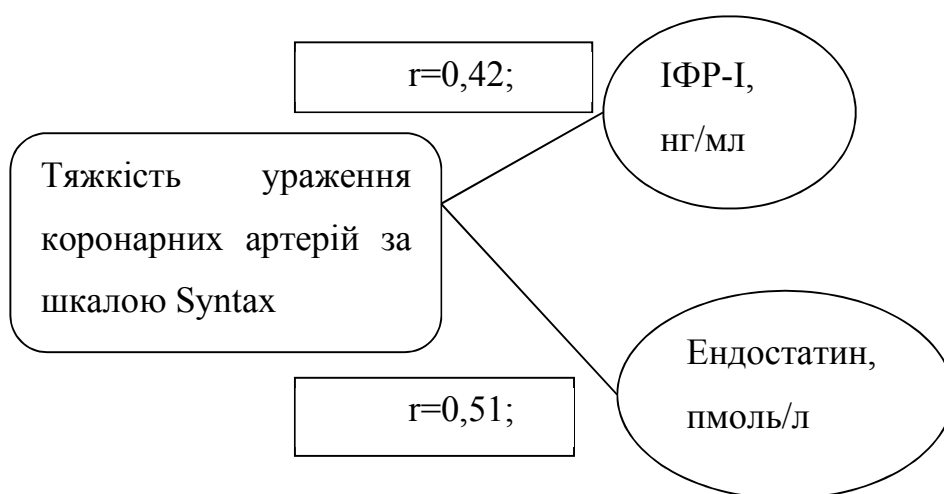


Рис. 4.1. Кореляційні зв'язки між тяжкістю ураження коронарних артерій і показниками ІФР-I у хворих на ГІМ та ожиріння.

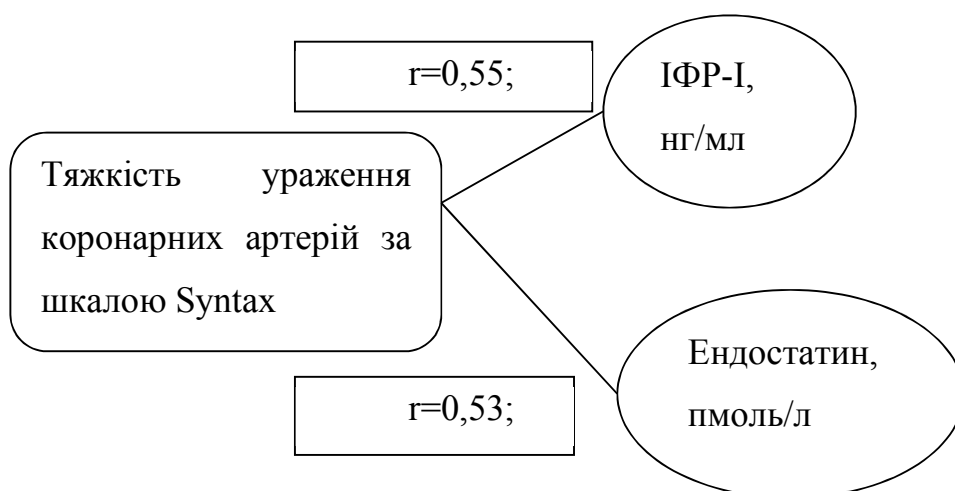


Рис. 4.2. Кореляційні зв'язки між тяжкістю ураження коронарних артерій і показниками ІФР-I у хворих на ГІМ без ожиріння.

Аналіз результатів показників рівнів маркерів ангіогенезу засвідчив кореляційний зв'язок між ІФР-I та ендостатином зі ступенем тяжкості ураження коронарних артерій серця – в усіх можливих випадках спостерігався вірогідний

прямий зв'язок між тяжкістю ураження коронарних артерій як за наявністю ожиріння, так і за його відсутності. Ці дані можуть свідчити про прогресування атеросклеротичного процесу в судинах серця та про виникнення нових нестабільних атеросклеротичних бляшок, що не суперечить даним світової літератури [121-125].

РОЗДІЛ 5

ОСОБЛИВОСТІ КАРДІОГЕМОДИНАМІКИ У ХВОРИХ НА ГОСТРИЙ ІНФАРКТ МІОКАРДУ ЗАЛЕЖНО ВІД НАЯВНОСТІ СУПУТНЬОГО ОЖИРІННЯ

У таблиці 5.1. представлено значення показників кардіогемодинаміки хворих на ГІМ у залежності від наявності або відсутності коморбідного ожиріння. Із наведених у таблиці 5.1. даних ми можемо побачити, що у хворих на ГІМ із супутнім ожирінням виявлено вірогідне підвищення КДО на 22,3 % ($p<0,01$), КСО на 24,2 % ($p<0,01$), КДР на 17,7 % ($p<0,01$), КСР на 18,2 % ($p<0,01$), а рівень ФВ був нижчим на 8,4 % ($p<0,01$) у порівнянні з хворими без ожиріння. За іншими параметрами кардіогемодинаміки: ТЗС, ТМШП, ЛП вірогідних змін виявлено не було ($p>0,05$).

Таблиця 5.1.

Показники кардіогемодинаміки у хворих на гострий інфаркт міокарда у залежності від наявності або відсутності ожиріння ($M\pm m$)

Показник	ГІМ із ОЖ n=60	ГІМ без ОЖ n=45	Здорові особи n=20	p
КДО, мл	162,74±5,12	133,07±4,55	88,6 ± 13,3	<0,01
КСО, мл	86,16±4,22	69,38±4,14	44,1 ± 6,2	<0,01
КДР, см	5,55±0,11	4,72±0,12	4,27 ± 0,1	<0,01
КСР, см	4,73±0,1	4,01±0,11	3,66 ± 0,15	<0,01
ФВ, %	35,95±1,31	39,25±1,33	54,5 ± 2,25	<0,01
ТЗС, см	1,32±0,01	1,3±0,01	1,09 ± 0,08	>0,05
ТМШП, см	1,21±0,01	1,2±0,01	1,1±0,01	>0,05
ЛП, см	3,95±0,08	3,92±0,09	3,55±0,08	>0,05

Наступним етапом нашого дослідження було вивчення змін показників кардіогемодинаміки у хворих на ГІМ з різним ступенем тяжкості ожиріння. Значення показників, що досліджувались, представлені у таблиці 5.2.

Таблиця 5.2.

**Показники кардіогемодинаміки залежно від ступеня ожиріння у
хворих на ГІМ (М±m)**

Показник, одиниці вимірювання	Хворі на ГІМ та ожиріння		Хворі на ГІМ без ожиріння	p
	Ожиріння I ст.	Ожиріння II та III ст.		
	1	2	3	
КДО, мл	151,12±5,42	173,66±7,82	133,07±4,55	1 і 2<0,05 1 і 3<0,05 2 і 3<0,01
КСО, мл	76,3±3,87	91,12±4,62	69,38±4,14	1 і 2<0,01 1 і 3>0,05 2 і 3<0,01
КДР, см	5,23±0,09	5,76±0,1	4,72±0,12	1 і 2<0,01 1 і 3<0,01 2 і 3<0,01
КСР, см	4,54±0,1	4,95±0,09	4,01±0,11	1 і 2>0,05 1 і 3>0,05 2 і 3<0,01
ФВ, %	37,84±1,26	33,42±1,31	39,25±1,33	1 і 2>0,05 1 і 3>0,05 2 і 3<0,01
ТЗС, см	1,31±0,01	1,33±0,01	1,3±0,01	1 і 2>0,05 1 і 3>0,05 2 і 3>0,05
ТМШП, см	1,20±0,01	1,22±0,01	1,2±0,01	1 і 2>0,05 1 і 3>0,05 2 і 3>0,05
ЛП, см	3,94±0,07	3,98±0,09	3,92±0,09	1 і 2>0,05 1 і 3>0,05 2 і 3>0,05

Як ми можемо побачити із таблиці 5.2, у хворих на ГІМ та ожиріння всіх ступеней важкості були визначені вірогідні відмінності за показниками кардіогемодинаміки у порівнянні з групою, яка була представлена хворими на ГІМ без ожиріння. Було зафіксовано зростання КДО на 13,5 % ($p<0,01$) при ожирінні I ступеня та на 30,5 % ($p<0,01$) при ожирінні II та III ступеня у порівнянні з групою зіставлення, КДР на 10,8 % ($p<0,01$) і на 22 % ($p<0,01$) відповідно, а також зниження ФВ на 17,4 % ($p<0,01$) при ожирінні II та III ступеня у порівнянні з групою хворих без ожиріння. Що стосується ТЗС, ФВ, ЛП, ТМШП, КСО і КСР у хворих з ожирінням I ступеня важкості, за даними параметрами кардіогемодинаміки при співставленні з групою, яка включала хворих на ГІМ без ожиріння, вірогідних змін не виявлено ($p>0,05$). При ожирінні II та III ступеня КСО вірогідно зростав на 31,3 % ($p<0,01$), КСР на 23,4 % ($p<0,01$) у порівнянні з групою хворих без ожиріння. У хворих на ГІМ з ожирінням II та III ступеня важкості при співставленні з групою хворих на ГІМ та ожиріння I ступеня важкості КДО був вищим на 14,9 % ($p<0,05$), КСО – на 19,4 % ($p<0,01$), КДР – на 10,1 % ($p<0,01$). За параметрами КСР, ЛП, ФВ, ТЗС та ТМШП відмінностей при співставленні ожиріння I ступеня, II та III ступеня визначено не було ($p>0,05$).

Узагальнені дані таблиці 5.3. дають нам змогу побачити динаміку показників кардіогемодинаміки у групі хворих на ГІМ та супутнє ожиріння усіх ступенів важкості залежно від наявності ускладнень у вигляді розвитку ГСН різних ступенів важкості по Killip. У хворих на ГІМ, перебіг якого був ускладнений ГСН, за наявності ожиріння виявлено вірогідно більш високий КДО на 16,66 % ($p<0,05$), КСО на 15,01 % ($p<0,05$), КДР на 11,8 % ($p<0,05$), КСР на 7,42 % ($p<0,05$), ЛП на 6,25 % ($p<0,05$) та зниження ФВ на 18,5 % ($p<0,05$) у порівнянні з групою хворих, що мали неускладнений перебіг ГІМ та супутнє ожиріння. За такими параметрами, як ТМШП та ТЗС при їх співставленні вірогідних змін виявлено не було.

Таблиця 5.3.

**Показники кардіогемодинаміки у хворих на ГІМ із супутнім ожирінням
залежно від наявності або відсутності ГСН ($M \pm m$)**

Показник, одиниці вимірювання	Хворі на ГІМ та ожиріння		p
	Ускладнений перебіг ГІМ	Неускладнений перебіг ГІМ	
КДО, мл	168,16 $\pm$ 8,73	144,72 $\pm$ 8,57	<0,05
КСО, мл	88,12 $\pm$ 7,11	76,62 $\pm$ 6,54	<0,05
КДР, см	5,96 $\pm$ 0,18	5,33 $\pm$ 0,16	<0,05
КСР, см	4,92 $\pm$ 0,18	4,58 $\pm$ 0,2	<0,05
ФВ, %	31,16 $\pm$ 1,88	36,95 $\pm$ 2,22	<0,05
ТЗС, см	1,3 $\pm$ 0,004	1,33 $\pm$ 0,025	> 0,05
ТМШП, см	1,2 $\pm$ 0,004	1,21 $\pm$ 0,03	> 0,05
ЛП, см	4,08 $\pm$ 0,11	3,84 $\pm$ 0,13	<0,01

Згідно з даними таблиці 5.4, у яких показана динаміка показників кардіогемодинаміки у хворих на ГІМ та супутнє ожиріння залежно від локалізації зони некрозу (передня та задня стінка лівого шлуночка серця), вірогідних відмінностей за параметрами ТМШП, КДР, ТЗС, КСР, та ЛП у хворих на ГІМ та супутнє ожиріння при ураженні різних локалізацій ЛШ виявлено не було ($p > 0,05$). Однак були отримані вірогідні діні щодо збільшення КДО на 10% ($p < 0,01$), а також КСО на 14,2% ($p < 0,01$) у хворих з локалізацією ГІМ у передній стінці ЛШ у порівнянні з ураженням задньої стінки ЛШ. Натомість рівень ФВ у хворих з ураженням передньої стінки лівого шлуночка був на 16,34% ($p < 0,01$) нижчим, ніж у хворих з локалізацією ГІМ у задній стінці ЛШ серця.

Таблиця 5.4.

**Показники кардіогемодинаміки у хворих на ГІМ та супутнє ожиріння
залежно від локалізації зони некрозу ($M \pm m$)**

Показник, одиниці вимірювання	Хворі на ГІМ та ожиріння		p
	ГІМ передньої стінки ЛШ	ГІМ задньої стінки ЛШ	
КДО, мл	174,23 $\pm$ 8,2	158,12 $\pm$ 7,64	< 0,05
КСО, мл	92,94 $\pm$ 1,9	81,38 $\pm$ 2,3	<0,05
КДР, см	5,61 $\pm$ 0,11	5,48 $\pm$ 0,12	> 0,05
КСР, см	4,63 $\pm$ 0,4	4,81 $\pm$ 0,12	>0,05
ФВ, %	31,27 $\pm$ 1,1	36,38 $\pm$ 1,22	<0,05
ТЗС, см	1,33 $\pm$ 0,01	1,31 $\pm$ 0,01	>0,05
ТМШП, см	1,21 $\pm$ 0,002	1,22 $\pm$ 0,02	>0,05
ЛП, см	3,92 $\pm$ 0,05	3,97 $\pm$ 0,07	>0,05

Отже, можемо зазначити, що у хворих на ГІМ за наявності супутнього ожиріння визначається зростання об'ємів і розмірів ЛШ. Порушення параметрів кардіогемодинаміки відбувалися як в групі хворих на ГІМ з ожирінням, так і в групі співставлення. Відомо, що гіпертрофія міокарда ЛШ виявлена при гіпертонічній хворобі, ІХС, ХСН, перенесеному інфаркті міокарда має різні механізми розвитку [126]. Параметри гемодинаміки у хворих на ГІМ та ожиріння є важливими для діагностики та прогнозу захворювання, а зміни показників кардіогемодинаміки пов'язані з ремоделюванням міокарда.

АНАЛІЗ ЗВ'ЯЗКІВ МІЖ ІНСУЛІНОПОДІБНИМ ФАКТОРОМ РОСТУ-I,
ЕНДОСТАТИНОМ, АНТРОПОМЕТРИЧНИМИ ПОКАЗНИКАМИ,
ПАРАМЕТРАМИ КАРДІОГЕМОДИНАМІКИ ТА ФРАКЦІЯМИ ЛІПІДНОГО
ПРОФІЛЮ У ХВОРИХ НА ГОСТРИЙ ІНФАРКТ МІОКАРДА ТА ОЖИРІННЯ

Для визначення наявності зв'язків, їх сили та характеру між показниками ІФР-I, ендостатину, антропометричними показниками, параметрами кардіогемодинаміки та фракціями ліпідного профілю у хворих на ГІМ та ожиріння був використаний кореляційний аналіз. У ході дослідження був знайдений прямий зв'язок між показником ІМТ та концентрацією ІФР-I ($r=0,41$; $p<0,05$) та ендостатину ($r=0,45$; $p<0,05$) у сироватці крові. Антропометричні параметри ОТ та ОС також виявили зв'язки прямого характеру з показниками ангіогенезу: з ІФР-I ($r=0,42$; $p<0,05$) та ендостатином ($r=0,47$; $p<0,05$). Дані наведено на рис 6.1.

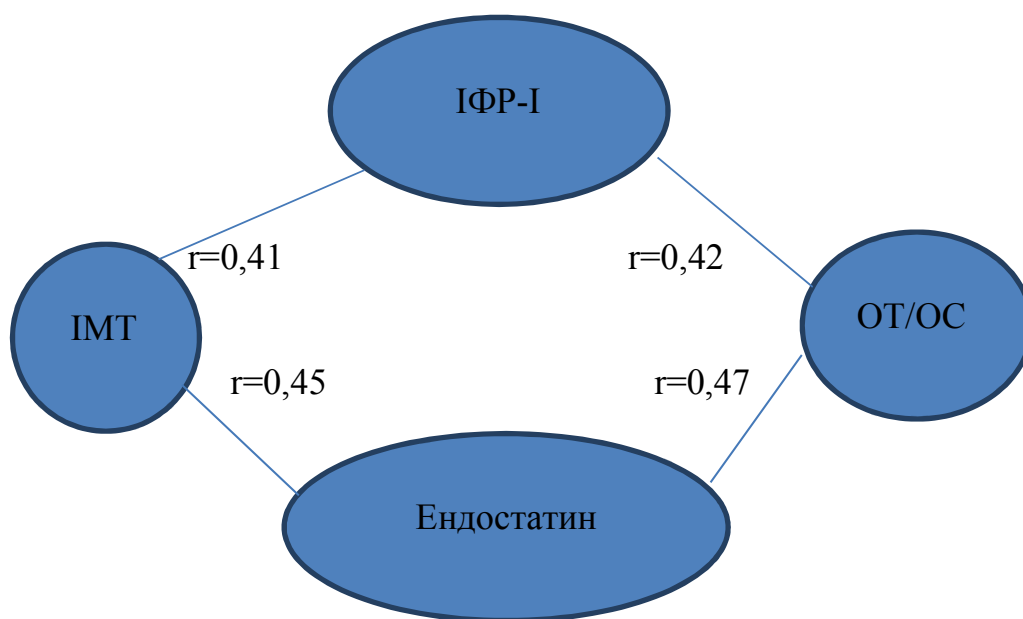


Рис.6.1. Взаємозв'язки між ІФР-I, ендостатином та антропометричними параметрами у хворих на ГІМ з супутнім ожирінням.

Це дає нам змогу зрозуміти, що зростання маси тіла та розподіл ЖТ за абдомінальним типом може бути пов'язано з підвищенням активності маркерів ангіогенезу ІФР-I та ендостатину.

Наступним етапом у дизайні нашого дослідження було отримання кореляційних зв'язків між параметрами ангіогенезу у хворих на ГІМ в залежності від ступеня тяжкості ожиріння, а також аналіз їх характеру. У сироватці крові хворих на ГІМ при наявності ожиріння I ступеня знайдено прямі зв'язки між ІФР-I та ІМТ ($r=0,37$; $p<0,05$), ОТ ($r=0,36$; $p<0,05$), а також прямі зв'язки між ендостатином та ІМТ ($r=0,39$; $p<0,05$), ОТ ($r=0,40$; $p<0,05$). Необхідно зазначити, що усі отримані кореляції були середнього ступеня ($r<0,50$). Дані наведено на рис 6.2.

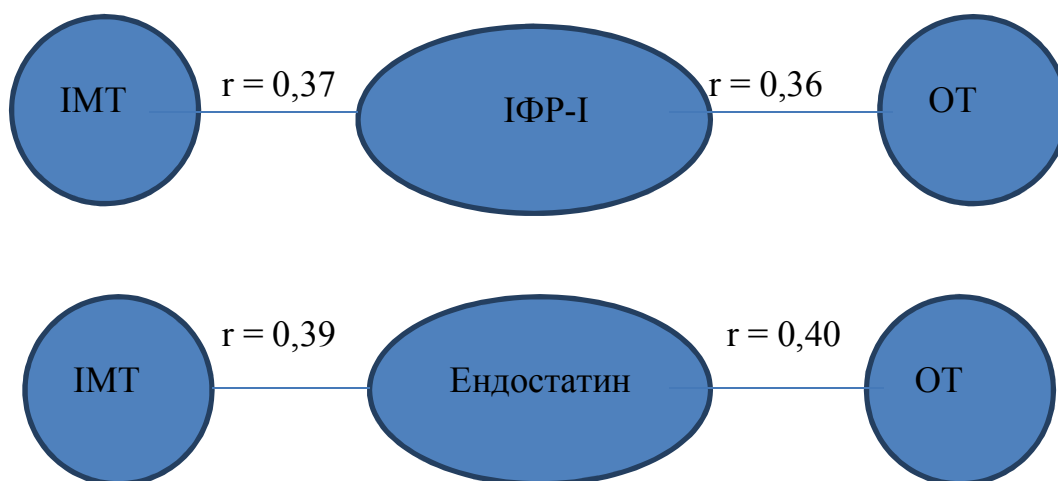


Рис. 6.2. Кореляційні зв'язки між ІФР-I, ендостатином та антропометричними показниками у хворих на ГІМ та ожиріння I ст.

У хворих на ГІМ із супутнім ожирінням II та III ступеня між ІФР-I та ІМТ та ОТ виявлені прямі зв'язки ($r=0,46$; $p<0,05$) та ($r=0,48$; $p<0,05$), відповідно. Були виявлені прямі зв'язки між рівнем ендостатину та ІМТ ($r=0,51$; $p<0,05$), а також ОТ ($r=0,53$; $p<0,05$) у хворих на ГІМ та ожиріння II та III ступеня. При обліку кореляцій середнього і сильного ступеня у хворих на ГІМ та ожиріння II та III

ступеня встановлено, що в кореляційній структурі відзначається жорсткий кореляційний зв'язок між показниками антропометрії та ІФР, а також ендостатином. Також можемо побачити, що усі кореляційні зв'язки між досліджуваними факторами та антропометричними показниками у хворих на ГІМ та ожиріння I ступеню були слабкої сили ($r < 0,50$), а у хворих на ГІМ із супутнім ожирінням II та III ступенів ці зв'язки були більш сильними, особливо з ендостатином ($r \geq 0,50$). Отримані дані можуть свідчити про те, що у хворих на ГІМ із супутнім ожирінням II та III ступеня, у порівнянні з тими хворими, що мали ожиріння I ступеня важкості, може виникати інша патогенетична матриця нейрогуморальних порушень, яка принципово відрізняється (рис.6.3.). Ці дані узгоджуються з даними світової літератури, які пов'язують досліджувані маркери ангіогенезу з інгібуванням чи активацією ангіогенезу, адипогенезу та забезпечують захист від вивільнення ангіогенних факторів [127-128].

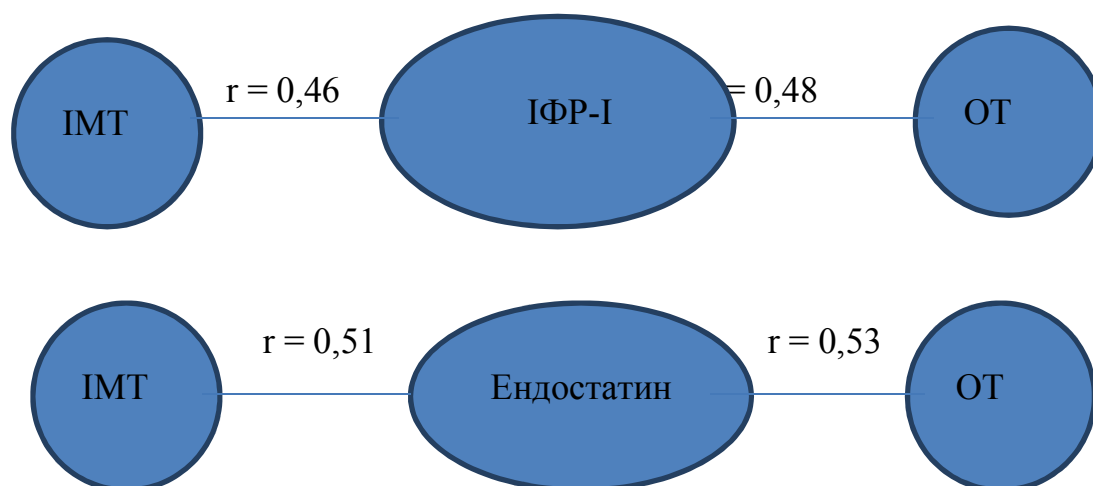


Рис. 6.3. Кореляційні зв'язки між ІФР-I, ендостатином та антропометричними показниками у хворих на ГІМ та ожирінням II та III ступеню.

Наступним етапом у дизайні нашого дослідження було вивчення зв'язків між ІФР-I, ендостатином та параметрами ліпідного профіля (дані у таблицях 6.1. та 6.2.).

Таблиця 6.1.

Матриця інтеркореляцій показників ендостатину і ліпідного профілю у хворих на ГІМ та ожиріння

Показник	Ендостатин	ЗХС	ЛПНЩ	ЛПВЩ	ТГ	КА
Ендостатин	х	0,31*	0,33*	-0,44*	0,60*	0,50*
ЗХС	х	х	0,35*	-0,47*	0,48*	0,36*
ЛПНЩ	х	х	х	-0,26*	0,22	0,34*
ЛПВЩ	х	х	х	х	-0,58*	-0,52*
ТГ	х	х	х	х	х	0,54*

Примітка. * - $p < 0,05$.

Знайдено прямі зв'язки між ендостатином та рівнями ЗХС ($r=0,31$; $p<0,05$), ЛПНЩ ($r=0,33$; $p<0,05$), ТГ ($r=0,60$; $p<0,05$) та КА ($r=0,50$; $p<0,05$) та зворотний зв'язок між рівнем ендостатину та ЛПВЩ ($r=-0,44$; $p<0,05$). Отримані кореляційні зв'язки свідчать, що зростання рівня ендостатину може бути асоційовано з підвищенням рівнів ЗХС, ТГ, КА, ЛПНЩ, а також зниженням рівнів ЛПВЩ. Це може говорити про те, що зростання атерогенних фракцій ліпідів за умов зниження антиатерогенної фракції ЛПВЩ, може бути пов'язано з антиліполітичною активністю інгібітору ангіогенезу ендостатину [129].

При аналізі кореляцій середньої сили і сильних кореляційних зв'язків ($r\geq 0,50$) було виявлено, що їх кількість знижується. Залишаються тільки дуже сильно корелюючи між собою ендостатин та ЛПВЩ, ТГ, КА. Можна побачити, що зростання сироваткового рівня ендостатину у хворих стійко асоціюється з підвищенням ТГ, КА, і у зворотному порядку зі зниженням концентрації ЛПВЩ. Отримані результати узгоджуються з даними Barroso MC et al. [130], згідно з

якими було визначено, що сироватковий рівень ендостатину, як маркеру ангіогенезу, асоціюється з наступними компонентами МС: ожирінням та дисліпідемією шляхом ЛПВЩ та ТГ.

Таблиця 6.2.

**Матриця інтеркореляцій показників ліпідного профілю та ІФР-I
у хворих на ГІМ та ожиріння**

Показник	ІФР-I	ЗХС	ЛПНЩ	ЛПВЩ	ТГ	КА
ІФР-I	х	-0,29*	-0,31*	0,51*	-0,34*	-0,38*
ЗХС	х	х	0,34*	0,48*	0,51*	0,32*
ЛПНЩ	х	х	х	0,28*	0,24	0,36*
ЛПВЩ	х	х	х	х	-0,57*	-0,59*
ТГ	х	х	х	х	х	0,52*

Примітка.* - $p < 0,05$.

Дані показників сироваткового ІФР-I також виявили зв'язки з показниками ліпідного профілю. Знайдено зворотні зв'язки між ІФР-I та рівнем ЗХС ($r = -0,32$; $p < 0,05$), ЛПНЩ ($r = -0,31$; $p < 0,05$), КА ($r = -0,38$; $p < 0,05$), та ТГ ($r = -0,30$; $p < 0,05$), а також прямий зв'язок між показниками ІФР-I та ЛПВЩ ($r = 0,51$; $p < 0,05$), що може свідчити про антиоксидантні та протизапальні властивості ІФР-I в умовах високої імунозапальної активності та оксидативного стресу, що спостерігається у хворих на ГІМ за наявності ожиріння. Це підтверджує позитивний вплив ІФР-I: антиапоптоз, антиоксидантні властивості та здатність стабілізувати атеросклеротичну бляшку, хоча у великих проспективних когортних дослідженнях ці результати не були підтверджено [131].

Далі нами були визначені зв'язки та їх характер між показниками ангіогенезу: ендостатином і ІФР-I та показниками кардіогемодинаміки у хворих на ГІМ та коморбідне ожиріння. У групі хворих на ГІМ та супутнє ожиріння

знайдені прямі зв'язки середньої сили між ендостатином та показниками кардіогемодинаміки: КДР ($r=0,38$; $p<0,05$), КДО ($r=0,42$; $p<0,05$), КСО ($r=0,4$; $p<0,05$), КСР ($r=0,41$; $p<0,05$). Отримані дані вказують на вплив ендостатину щодо процесів ремоделювання міокарда у хворих на ГІМ та супутнє ожиріння. Зростання досліджуваного маркера ангіогенезу у відповідь на дилатацію порожнин ЛШ свідчить про його компенсаторні ефекти з метою нормалізації роботи міокарда. Отримані результати узгоджуються з даними [132], які показують асоціацію показників нашого маркера зі зниженням рівня серцевих фібробластів, покращенням релаксації ЛШ.

Натомість зворотний характер зв'язку між ендостатином та ФВ ($r=-0,44$; $p<0,05$) говорить про компенсаторне зростання даного маркера у пацієнтів на ГІМ з порушенням скорочувальної функції ЛШ, що пов'язано з позитивними інотропними властивостями ендостатину, спрямованими на збільшення контрактильності міокарда [133].

Ендостатин виявив зворотні зв'язки з ТЗСЛШ ($r=-0,38$; $p<0,05$), ТМШП ($r=-0,37$; $p<0,05$), ІММЛШ ($r=-0,47$; $p<0,05$), ММЛШ ($r=-0,50$; $p<0,05$), а також ФВ ($r=-0,44$; $p<0,05$). Характер отриманих зв'язків вказує на вплив ендостатину на розвиток гіпертрофії міокарда і регуляції функції серця. Отримані дані не суперечать результатам Qin Q et al., опублікованим у 2016 р., згідно з концепцією яких зниження концентрації ендостатину приводить до зниження гіпертрофії міокарда [134]. Результати представлено у рис 6.4.

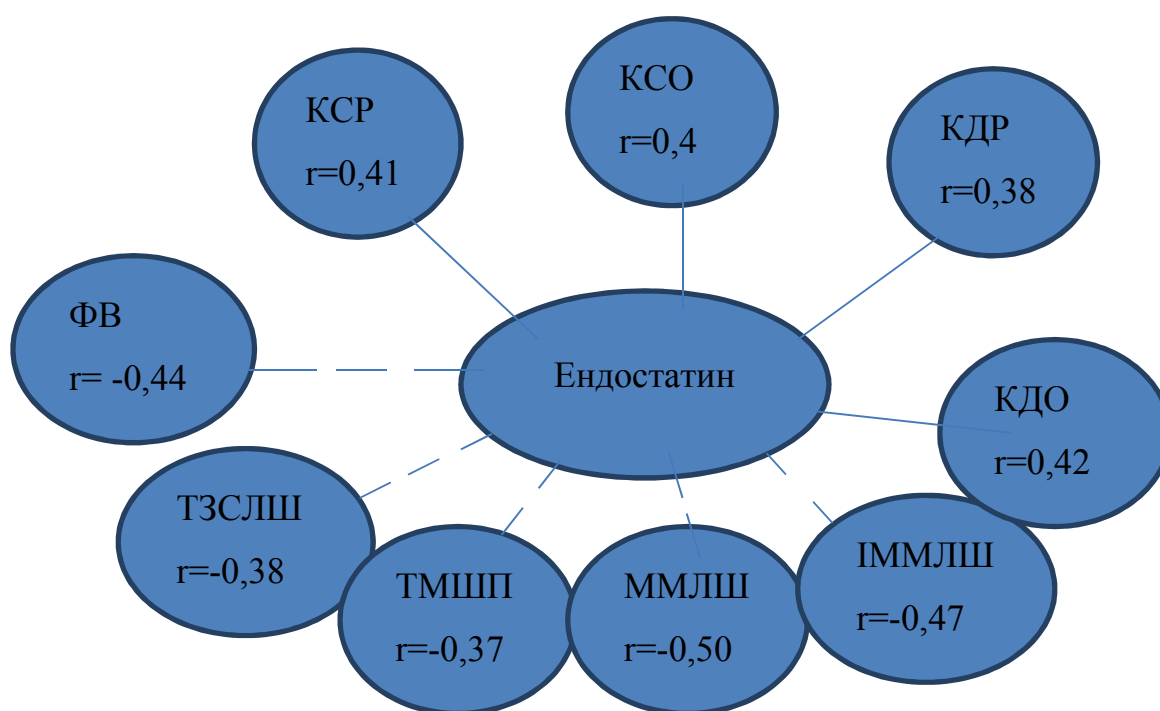


Рис. 6.4. Кореляційні зв'язки між ендостатином та параметрами кардіогемодинаміки у хворих на ГІМ та ожиріння.

Примітка. — зворотний зв'язок;
 — прямий зв'язок.

Знайдено зворотні кореляції між ІФР-I та КДО ($r=-0,43$; $p<0,05$), КСР ($r=-0,34$; $p<0,05$), КДР ($r=-0,42$; $p<0,05$) і пряма кореляція з ФВ ($r=0,52$; $p<0,05$) (рис. 6.4). Як ми маємо змогу бачити зростання активності ІФР-I асоціювалося з гіпертрофією порожнин та потовщенням стінки міокарда, а також збільшенням інотропної функції серця. Зазначені дані збігаються з даними інших науковців у цій сфері: так за даними Andrade D et al., (2020 р.) зростання рівня ІФР-I у щурів після перенесеного ГІМ асоціювалося зі збільшенням ФВ та гіпертрофією міокарда [135].

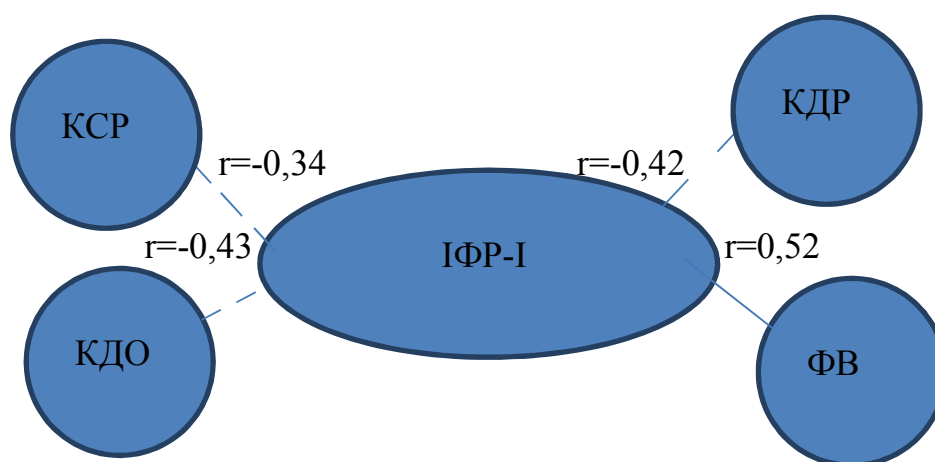


Рис. 6.5. Кореляційні зв'язки між ІФР-І та параметрами структурно-функціонального стану міокарда у хворих на ГІМ та ожиріння.

Примітка. ————— прями́й зв'язок;
 - - - - - зворотний зв'язок.

Аналіз зв'язків між усіма відомими маркерами ураження міокарда тропоніном І та ІФР-І показав наявність прямого зв'язку ($r = 0,36$; $p < 0,05$), що може свідчити про значне зростання концентрації тропоніну І у сироватці крові при підвищенні рівнів сироваткового ІФР-І. Тобто активність маркеру ангіогенезу ІФР-І може збігатися з тяжкістю та глибиною ураження міокардіальної ділянки. При проведенні кореляційного аналізу між ендостатином та тропоніном І у хворих на ГІМ з коморбідним ожирінням вірогідних кореляційних зв'язків виявлено не було (рис. 6.6.)



Рис. 6.6. Кореляційний зв'язок між ІФР-I, ендостатином та тропоніном I у хворих з ГІМ та коморбідним ожирінням.

Примітка: ————— прямий зв'язок.

Результати, які були отримані у нашому дослідженні, не суперечать даним світової літератури. Як можна побачити, у деяких дослідженнях [136-137] був продемонстрований зв'язок між маркером ураження міокарда тропоніном I та маркером ангіогенезу ІФР-I, а в інших [138-139] дослідженнях була відмічена відсутність зв'язків між активністю маркера ураження міокарда тропоніном I та маркером ангіогенезу ендостатином.

Виявлений слабкий зворотний зв'язок між віком пацієнтів та ІФР-I ($r = -0,25$; $p < 0,05$) вказує на зниження концентрацій даного маркера ангіогенезу з роками. Вірогідних зв'язків між віком і ендостатином виявлено не було ($r = 0,06$; $p > 0,05$).

СТРАТИФІКАЦІЯ РИЗИКУ ВИНИКНЕННЯ ПОВТОРНИХ КАРДІОВАСКУЛЯРНИХ ПОДІЙ ЧИ ГОСТРОЇ СЕРЦЕВОЇ НЕДОСТАТНОСТІ ПРОТЯГОМ 6-МІСЯЧНОГО ТЕРМІНУ СПОСТЕРЕЖЕННЯ ЗА ХВОРИМИ, ЩО ПЕРЕНЕСЛИ ІНФАРКТ МІОКАРДА НА ТЛІ ОЖИРІННЯ

Навіть незважаючи на безумовні успіхи у лікуванні ГІМ залишається найбільш розповсюдженою серцево-судинною патологією, яка обумовлює інвалідизацію когорти працездатного населення та знижує виживаність населення [140-141]. Наявність коморбідної патології, зазвичай, обумовлює прогноз. Так, відомо, що серед жінок з ГІМ, хворі з підвищеним ІМТ та ожирінням складають 74,6 %, натомість як хворі з нормальною масою тіла – всього 25,4 % [142]. Розробка прогностичних маркерів на сучасному етапі є актуальним питанням. Можливе використання мономаркерів, але це значно звужує діагностично-прогностичний пошук. У цьому відношенні багатомаркерна стратегія представляє найбільш великий інтерес у зв'язку з концепційно більш широкими можливостями у стратифікації ризику несприятливого перебігу ГІМ при супутньому ожирінні.

Для отримання факторів, які незалежним чином можуть впливати на розвиток ГСН у хворих на ГІМ і ожиріння, був проведений регресійний аналіз.

Найбільшою предикторною інформативністю володів параметр ІФР-I ($\beta=0,614$, $p=0,001$).

Предиктори прогнозу розвитку у пацієнтів ГСН більш ніж I класу за Killip з відповідними коефіцієнтами були наведені нами у наступній формулі:

$$x = 1,1499 + 0,0004 \times \text{ІФР-I}$$

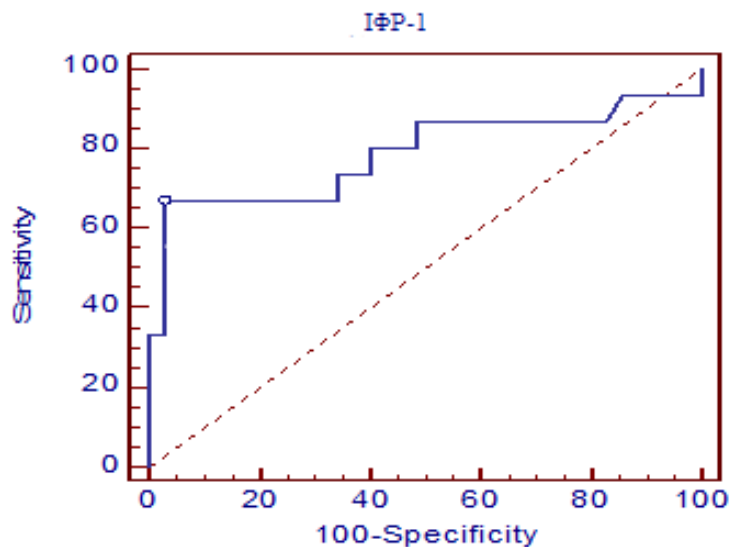
де x – клас ГСН за Killip.

Коефіцієнти та константи рівняння відображують лінійну регресійну множину показників, які мають вплив на розвиток ГСН певного класу за Killip у хворих на ГІМ та коморбідне ожиріння. Зазначена формула дозволяє за відомими

значеннями предикторів прогнозувати розвиток класу ГСН за Killip у хворих з коморбідним перебігом ГІМ та ожирінням.

Для оцінки предикторних властивостей використано ROC - криву (ReceiverOperatorCharacteristic) [143]. Для прогнозу розвитку ГСН був використаний метод логістичної регресії [144].

За даними ROC - кривої ІФР-I виявив значні предикторні властивості щодо вірогідності розвитку ГСН у хворих на ГІМ з ожирінням при зменшенні його рівня < 120 нг/мл, що може обумовлювати його використання, як маркера розвитку ГСН у хворих на ГІМ із коморбідним ожирінням з урахуванням високої чутливості (68 %) і специфічності (96 %) (рис. 7.1).



Примітка. Вісь x % - специфічність, вісь y % – чутливість.

Рис.7.1. Прогностична цінність ІФР-I відносно розвитку ГСН у хворих на ГІМ з ожирінням.

Як приклад використання предикторних властивостей ІФР-I наводимо витяг з історії хвороби № 1533. Хвора К., 55 років, яка перебувала на

стаціонарному лікуванні в інфарктному відділенні Комунального некомерційного підприємства «Міська клінічна лікарня №27» Харківської міської ради з 27.02.2017 р. по 17.03.2017 р. з діагнозом: ІХС: гострий (27.02.17) повторний (2) інфаркт міокарда з елевацією сегмента ST в перирубцовій зоні. Постінфарктний (2015 р.) кадїосклероз (задній Q-позитивний інфаркт міокарда). СН II А ст. зі збереженою систолічною функцією лівого шлуночка. Гіпертонічна хвороба III ст., 3 ступінь, ризик дуже високий. ГЛШН – набряк легень (02.03.17). Гіпертонічний криз на дошпитальному етапі. Ожиріння 2 ст. Пред'являла скарги на загальну слабкість, сухість у роті, дискомфортні відчуття за грудиною, головний біль. З анамнезу відомо, що підвищення цифр АТ зазначає протягом багатьох років з максимальними цифрами 190/100, регулярно приймає еналаприл, бісопролол. У травні 2015 р. перенесла передній ІМ, після чого болі в ділянці серця турбували рідко, усуваються валідолом чи адвокардом, часто турбує загальна слабкість, головний біль. Різка погіршення стану відзначає 27.02.17 р., коли біля 07:00 години ранку без видимої причини виникла біль за грудиною з ірадіацією у ліву щелепу, невмотивована загальна слабкість, головний біль, запаморочення. Об'єктивно: загальний стан хворої тяжкий, хвора у свідомості, на питання відповідає в'яло, адекватно, команди виконує, м'язова сила в кінцівках не знижена, зіниці D=S, язик по середній лінії. Статура правильна, підвищеного харчування. Шкіра і видимі слизові чисті, бліді, губи ціанотичні. $t = 36,7^{\circ}\text{C}$. Периферійні лімфовузли не збільшені. Щитоподібна та молочні залози - без патологічних ущільнень. Оглянута на педикульоз, коросту - негативно. ЧДД – 18 за 1 хв. Над легкими перкуторно – ясний легеневий звук, аускультативно – ослаблене везикулярне дихання над усією поверхнею легень. Межі відносної серцевої тупості розширені на 1 см від лівої середньоключичної лінії. Тони серця приглушені, ритмічні. ЧСС = 80 ударів за хвилину, PS = 80 ударів за хвилину. АТ 180/90 мм рт. ст. Язик сухий, обкладений білуватим нальотом біля кореня. Живіт при пальпації м'який, безболісний. Печінка у краю

реберної дуги. Симптом Пастернацького негативний з обох сторін. Пастозність гомілок. Фізіологічні відправлення – без особливостей. За даними електрокардіограми (ЕКГ) (27.02.17) – ритм синусовий, елевація сегмента ST в області задньої стінки, субендокардіальна ішемія до 3 мм у ділянці задньої стінки. При ультразвуковому дослідженні серця – гіпокінезія в задній ділянці, дилатація лівого передсердя, незначне зниження ФВ – 41 %. Проведено лікування: тромболітична терапія (стрептокіназа 1,5 млн. ОД), нітрогліцерин 1 % - 1,0 мл внутрішньовенно, ацетилсаліцилова кислота - навантажувальна доза 300 мг, потім 100 мг внутрішньо, клопідогрель - навантажувальна доза 300 мг, потім 75 мг внутрішньо, метопролол 12,5 мг 2 рази на добу внутрішньо; еноксапарин - 60 мг підшкірно 2 рази на день; зофіноприл 7,5 мг 2 рази на добу внутрішньо; аторвастатин 40 мг внутрішньо; фуросемід 80 мг внутрішньовенно крапельно; спіронолактон 25 мг; пантопразол 40 мг. У хворой визначено тропонін (27.02.17 – 0,6 нг/мл), ІФР-I (27.02.17 – 86,28 нг/мл, 12.03.17 – 97,22 нг/мл), ендостатин (27.02.17 - 155,14 пмоль/л, 12.03.17 – 107 пмоль/л). Згідно з отриманими результатами ROC - кривої ці дані можуть свідчити на користь прогнозу розвитку ГСН. 02.03.17 р. у хворой з'явилась задишка, прискорене, утруднене дихання, були чутні дистанційні хрипи, АТ 70/40 мм рт.ст. Об'єктивно: перкуторно вкорочення легеневого звуку від кутів обох лопаток, аускультативно - від кутів обох лопаток вислуховувалися вологі дрібно- та середньопухирчасті хрипи. На рентгенографії ОГК був підтверджений діагноз ГЛШН – набряк легень. Тобто об'єктивно та інструментальними методами підтверджено предикторність рівня ІФР-I < 120 нг/мл у відношенні розвитку ГСН, що надає можливість застосовувати його з метою удосконалення діагностики.

Наступним пунктом нашого дослідження буде побудова прогностичної моделі розвитку ГСН, для цього ми використовували метод логістичної регресії. Для логістичної регресії дихотомічного типу прогнозована змінна може мати лише два значення: «1» – якщо подія відбулася, та «0» – якщо ця подія не

відбулася. Тобто, результат підрахунку при проведенні прогнозу знаходиться в інтервалі від 0 до 1 і може бути інтерпретований, як можлива ймовірність події, що прогнозується.

Такі здатності регресійного рівняння можуть бути забезпечені застосуванням наступного регресійного рівняння:

де P – ймовірність події, $P = \frac{1}{1 + e^{-y}}$ що прогнозується; e – основа натуральних логарифмів 2,71; y – стандартне рівняння лінійної регресії: $y = m_1 \cdot n_1 + m_2 \cdot n_2 + \dots + m_i \cdot n_i + c$, де y – величина залежної змінної, m_i – значення незалежних змінних, n_i – коефіцієнти при незалежних змінних, c – константа.

При проведенні глибокого аналізу взаємозв'язків досліджуваних показників ангіогенезу з бінарною змінною ГСН були обчислені коефіцієнти логістичного рівняння, при цьому одержали оцінку ймовірності розвитку ГСН. Зазначимо, що таке застосування покрокового методу дозволило нам виділити тільки ті показники, які були вірогідно зв'язані з прогнозованою подією.

Потрібно зазначити, що внесок окремих предикторів виражається окремою величиною статистики WaldChi-Square.

У процесі дослідження відбулося відсівання окремих менш значущих предикторів ГСН та було отримано наступний набір з 7 змінних для пацієнтів з ГІМ та ожирінням: ІФР-I, ендостатин, тропонін I, ЗХС, ХСЛПНЩ, ТГ, ФВ.

При показниках ймовірності, які перевищили 0,5, значення змінних, які підставлені в вищеприведене рівняння, відносили до групи підвищеної ймовірності розвитку ГСН.

Розрахунок ймовірності розвитку ГСН у хворих на ГІМ із коморбідним ожирінням визначався за наступною формулою:

$Y = 1 / (1 + \exp (0,225 \times X1 + 0,146 \times X2 - 2,55 \times X3 - 24,42 \times X4 + 31,4 \times X5 + 18,3 \times X6 + 1,7 \times X7 + 8,53))$, де

Y - вірогідність розвитку ГЛШН;

- X1 – ІФР-I, нг/мл;
- X2 - ендостатин, пмоль/л;
- X3 - тропонін I, нг/мл;
- X4 - ЗХС, ммоль/л;
- X5 - ХСЛПНЩ, ммоль/л;
- X6 - ТГ;
- X7 – ФВ %.

Використання рівняння логістичної регресії у наших хворих дозволило виробити прогноз з показником чутливості 94,4 % і специфічністю 95,1 %. Тобто, використання низки маркерів (ІФР-I, ендостатин, тропонін I, ЗХС, ХСЛПНЩ, ТГ, ФВ) в алгоритмі прогнозу дозволили збільшити предикторну чутливість до 94,4 % у порівнянні з 68 % для монодослідження ІФР-I. При цьому залишається висока специфічність моделі (95,1 %). Дослідження моделі прогнозу у групі хворих (n=60) на ГІМ і ожиріння показало, що точність прогнозу складає 95 %, сумарний помилковий прогноз – 5 %.

Залучення до формули не тільки кошкових високоспецифічних сучасних маркерів ангіогенезу, а й методів стандартів діагностики, якими є показники кардіогемодинаміки, ліпідний профіль, рівень сироваткового тропоніну I у хворих на ГІМ із супутнім ожирінням й обумовлює саме практичну значущість запропонованої моделі прогнозування ГСН.

Дані, що були отримані нами при використанні цієї формули не суперечать даним світової медичної літератури: так у дослідженні інших вчених ІФР-I володів високою чутливістю (60 %) у відношенні рівня 1-річної смертності у пацієнтів з ГСН [145].

Отже, результати нашого дослідження свідчать про можливість використання моделі прогнозування ГСН у закладах практичної охорони здоров'я з метою удосконалення діагностики ускладнень у пацієнтів на ГІМ та супутнє ожиріння.

У хворих на ГІМ за наявності ожиріння, які увійшли у першу групу (з ускладненим перебігом), виявлено вірогідно більш низький рівень ІФР-I на 29,75 % у порівнянні з хворими на ГІМ і ожиріння з другої групи (без ускладнень) (табл. 7.1). Рівень сироваткового тропоніну I вірогідно не відрізнявся у хворих на ГІМ та ожиріння як за наявності, так і за відсутності ГСН.

Таблиця 7.1

ІФР-I та тропонін I у хворих на ГІМ та ОЖ

Показник	Ускладнений перебіг ГІМ (ГСН)	Неускладнений перебіг ГІМ	p
ІФР-I, нг/мл	111,54 ± 21,23	158,13 ± 27,82	p < 0,01
Тропонін I, нг/мл	3,4 ± 0,52	3,1 ± 0,55	p > 0,05

Задля підвищення точності отриманих результатів було використано ранжування (за F критерієм) ступеня відмінності результатів у хворих з ускладненим ГСН перебігом ГІМ із супутнім ОЖ у порівнянні із хворими без ГСН. Зазначимо, що перше рангове місце зайняв ІФР-I (F=5,28), друге - тропонін I (F=0,72). З метою оцінки наявності й характеру взаємозв'язків між ІФР-I та ГСН використана кореляція. Отримана зворотна кореляція між ІФР-I та ГСН $r = -0,44$, $p < 0,05$. Це дає нам зрозуміти, що зниження рівня ІФР-I більш часто супроводжувалося розвитком ГСН у хворих на ГІМ та ожиріння. Також результати досліджень свідчать, що наявність ускладнень у вигляді ГСН у хворих на ГІМ та ожиріння асоціювалась зі зниженою активністю ІФР-I, що також дає можливість використовувати його як маркер прогнозу.

Ускладнений ГСН розвиток ГІМ у хворих із супутнім ожирінням асоціювався з низькими рівнями ІФР-I у порівнянні із хворими без ускладнень. Визначення рівню ІФР-I у сироватці хворих з ГІМ та ОЖ виявило підвищену

ефективність, що обумовлює можливість його використання як маркера прогнозу розвитку та тяжкості ГСН у даної категорії хворих.

Наступним етапом у дизайні нашого дослідження було прогнозування повторних кардіоваскулярних подій. Так, найкращі результати щодо прогнозу повторних кардіоваскулярних подій у вигляді рецидиву ГІМ та/або НС мав ендостатин, який при рівні $>165,41$ пмоль/л володів високими показниками специфічності (95,2%) і чутливості (87,1%), AUS склала 0,96 (рис 7.2).

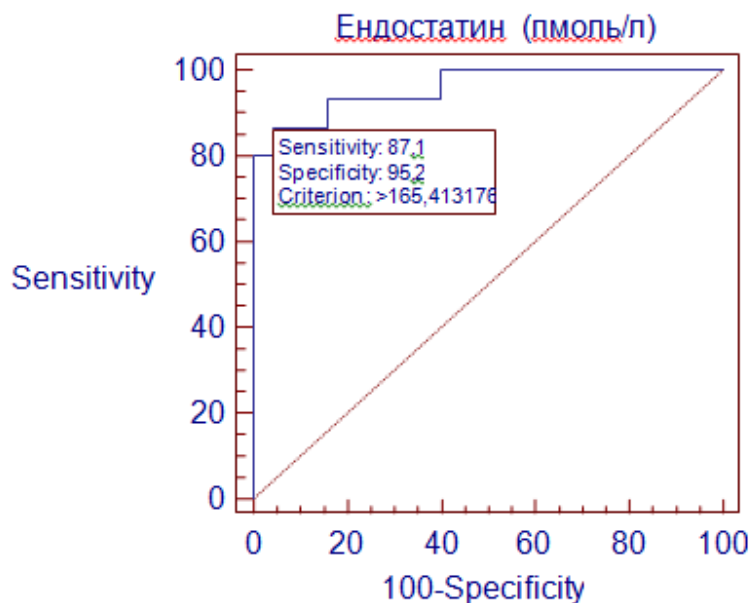


Рис. 7.2. Прогностична цінність ендостатину у пацієнтів на гострий інфаркт міокарда та коморбідним ожирінням щодо розвитку повторної кардіоваскулярної події протягом 6-місячного терміну спостереження.

Згідно з отриманими даними було встановлено, що у хворих на ГІМ та ожиріння рівні ендостатину були нижче, ніж у хворих без ожиріння на 19,14% ($p<0,05$). Тобто, у хворих на гострий інфаркт міокарда без ожиріння спостерігається гіперактивність маркера ангиогенезу ендостатину.

Виявлено, що 29,52% пацієнтів протягом 6 місяців після перенесеного ГІМ мали повторні події у вигляді НС та/або повторного гострого інфаркту міокарда.

У даній виборці нестабільну стенокардію було виявлено у 80,65%, а повторний гострий інфаркт міокарда – у 19,35% хворих.

Таблиця 7.2

Характеристика показників ендостатину та індексу маси тіла згідно з наявністю повторної кардіоваскулярної події після перенесеного інфаркту міокарда на тлі ожиріння.

Показник	Повторна КВ-подія (НС та/або ГІМ), n=20	Без повторної КВ-події, n=41	p
	1	2	
Ендостатин, пмоль/л	194,95 ± 19,37	137,61 ± 33,29	$p_{1 \text{ и } 2} < 0,05$
ІМТ, кг/м ²	32,18 ± 1,17	34,11 ± 1,82	$p_{1 \text{ и } 2} = 0,08$

У групі хворих з повторною кардіоваскулярною подією рівень ендостатину вірогідно перевищував такий у групі без повторної кардіоваскулярної події протягом пів року після перенесеного інфаркту міокарда на тлі ожиріння. Щодо ІМТ, то цей показник виявив тенденцію до зростання, але вона не досягла рівня вірогідності ($p=0,08$) (таблиця 7.2).

Як приклад використання предикторних властивостей ендостатину наводимо витяг з історії хвороби № 379. Хворий Ш., 49 років, який перебував на стаціонарному лікуванні в інфарктному відділенні Комунального некомерційного підприємства «Міська клінічна лікарня №27» Харківської міської ради з 15.01.2017 р. по 30.01.2017 р. з діагнозом: ІХС: гострий (15.01.17 р.) Q-позитивний задній інфаркт міокарда, атеросклеротичний кардіосклероз, атеросклероз аорти, вінцевих артерій, тромболітична терапія стрептокіназою 15.01.2017. СН II А ст. зі збереженою систолічною функцією лівого шлуночка. Гіпертонічна хвороба III ст., 3 ст., ризик дуже високий. Хворий пред'являв скарги

на пекучий біль за грудиною з ірадіацією в ліву руку та щелепу, який був повністю усунений на догоспітальному етапі шляхом введення морфіну працівниками швидкої допомоги, виражену загальну слабкість, задишку при незначних фізичних навантаженнях, головний біль. З анамнезу стало відомо, що хворий страждає гіпертонічною хворобою протягом останніх 7 років з максимальними значеннями АТ 210/100 мм рт.ст. Раніше перенесені інсульти, порушення серцевого ритму заперечує. На даний час ніяких гіпотензивних препаратів регулярно не приймає. При підвищенні цифр артеріального тиску приймає каптоприл 25 мг сублінгвально. Різке погіршення стану відмічає 15.01.2017, близько 18:30 години, коли з'явилися вищенаведені скарги. Для усунення больового синдрому хворий самостійно прийняв корвалмент. Больовий синдром зберігався, отже хворим була викликана бригада лікарів швидкої допомоги, котрою була надана наступна допомога: нітрогліцерин під язик, аспенорм всередину, морфін в/в стр., гепарин 4000 ОД в/в стр. Була зареєстрована ЕКГ, на якій виявлена субепікардіальна ішемія в ділянці задньої стінки. Була викликана спеціалізована бригада лікарів швидкої допомоги. Додатково введено: атропін в/в стр., стрептокіназа в/в, стр., почата інгаляція кисню. Повторно зареєстрована ЕКГ. Об'єктивно при надходженні до стаціонару: стан середньої важкості, у свідомості, сонливий після введення наркотичних анальгетиків. Достатнього харчування ($IMT=27,7 \text{ кг/м}^2$). Шкіра і видимі слизові оболонки чисті, бліді, ціаноз губ. Периферійні лімфовузли не збільшені. Щитоподібна залоза не пальпується. Над легенями перкуторно вкорочення легеневого звуку від кутів обох лопаток, аускультативно – ослаблене везикулярне дихання від кутів обох лопаток. ЧДР - 17 за 1 хв. Сатурація кисню 88%. Межі відносної серцевої тупості розширені на 1,5 см від середньоключичної лінії. Тони серця приглушені, ритмічні. АТ = 150/80 мм рт. ст., ЧСС = 72 уд. за хв, PS = 72 уд. за хв. Периферійних набряків немає. Язик вологий, нальоту немає. Живіт при пальпації м'який, безболісний. Печінка не виступає з-під краю реберної дуги. Фізіологічні

випорожнення не порушені. У пацієнта був визначений кількісний тропонін І (15.01.2017 р. – 1,13 нг/мл), ІФР-I (15.01.2016 р. – 220,67 нг/мл; 26.01.2016 р. – 115,96 нг/мл), ендостатин (15.01.17 р. – 288,81 пмоль/л; 26.01.2017 р. – 241,43 пмоль/л). Згідно з результатами ROC - кривої отримані дані щодо пацієнта свідчать на користь розвитку повторних кардіоваскулярних подій протягом 6-місячного терміну спостереження за хворими, що перенесли ГІМ на тлі ожиріння. При проведенні наступних діагностичних заходів у вигляді ЕКГ 15.01.17 р., був зафіксований синусовий ритм, субепікардіальна ішемія в ділянці задньої стінки лівого шлуночка (елевація сегмента ST до 3 мм в II, III, avF) та на ЕКГ від 16.01.17 р. – синусовий ритм, еволюція заднього Q-позитивного гострого інфаркту міокарда. При аналізі клінічного аналізу крові від 16.01.2017 р., виявлений помірний лейкоцитоз ($9,2 \cdot 10^9/\text{л}$). На ультразвуковому дослідженні серця від 16.01.2017 р. – гіпокінезія в задній стінці, гіпертрофія міокарда лівого шлуночка, ФВ 45%. Проведено лікування: тромболітична терапія стрептокіназою, ацетилсаліцилова кислота – навантажувальна доза 300 мг, потім 125 мг перорально; еноксапарин – 40 мг підшкірно; тикагрелор – навантажувальна доза 180 мг, потім 90 мг двічі на добу перорально; зофеноприл – 7,5 мг 2 рази на добу внутрішньо; аторвастатин – 80 мг внутрішньо; фуросемід – 80 мг внутрішньовенно крапельно; спіронолактон – 25 мг; пантопразол – 40 мг. Хворий регулярно отримував рекомендовану терапію після виписки зі стаціонару. Однак, незважаючи на постійну терапію, через 2 місяці після перенесеного ГІМ у цього хворого відбулась дестабілізація ІХС у вигляді НС, що стало причиною нової госпіталізації хворого до спеціалізованого стаціонару.

Отримані нами результати дають змогу припустити можливість використання визначення рівня ендостатину у сироватці крові для прогнозування розвитку повторних кардіоваскулярних подій у хворих на ГІМ на тлі коморбідного ожиріння протягом 6-місячного терміну спостереження.

РОЗДІЛ 8

ДИНАМІКА ЕНДОСТАТИНУ ТА ІНСУЛІНОПОДІБНОГО ФАКТОРА
РОСТУ-І ПІД ВПЛИВОМ ЗОФЕНОПРИЛУ АБО ЕНАЛАПРИЛУ У СКЛАДІ
СТАНДАРТНОЇ ТЕРАПІЇ У ХВОРИХ НА ГОСТРИЙ ІНФАРКТ МІОКАРДА З
ОЖИРІННЯМ ТА БЕЗ НЬОГО

Для порівняльної оцінки терапевтичного ефекту лікування при ГІМ із супутнім ожирінням були сформовані 2 групи хворих: 1-а група хворих, яким був призначений зофіноприл у складі стандартної терапії (n=37) та 2-а група хворих, які отримували еналаприл у складі стандартної терапії (n=38). Усі хворі отримували: тромболітичну терапію (стрептокіназа 1,5 млн ОД); нітрати за умов наявності больовому синдрому та клінічних проявів ГСН (нітрогліцерин 1 % - 1,0 мл внутрішньовенно); наркотичні анальгетики (морфін або промедол внутрішньовенно); еноксапарин (0,5 мг/кг 2 рази на день підшкірно); антиагреганти - ацетилсаліцилова кислота (навантажувальна доза 300 мг, потім 100 мг внутрішньо) та інгібітор P2Y₁₂ рецепторів - клопідогрел (навантажувальна доза 300 мг, потім 75 внутрішньо); статини (аторвастатин 40-80 мг внутрішньо); бета-блокатори (метопролол 25 мг внутрішньо); діуретики (фуросемід 40-80 мг в/в); при фракції викиду $\leq 40\%$ конкурентний антагоніст альдостерону (спіронолактон 25 мг внутрішньо); блокатори протонної помпи (пантопразол 40 мг внутрішньо). Проведення перкутанного коронарного втручання було критерієм виключення. Контрольне клініко-інструментальне дослідження було через 3 місяці після початку лікування.

У результаті 6-місячного спостереження у групи хворих з ГІМ, які отримували рекомендовану терапію за участю зофеноприлу, в порівнянні з іншою, схожою за всіма параметрами групою хворих, які отримували терапію за участю еналаприлу, коефіцієнт ризику HR склав 0,81 (0,61-0,95, P = 0,041). Як можна побачити, порівнюючи дані рисунка 8.1 і рисунка 8.2, 6-місячна виживаність у хворих з ГІМ, які отримували зофеноприл, була значно вище, ніж у групи хворих, які отримували еналаприл. З даних рисунків видно, що найбільша кількість летальних випадків або важка застійна серцева недостатність при використанні зофеноприлу довелася на перший місяць гострого інфаркту міокарда (30,77% від загальної кількості), а при лікуванні еналаприлом – на другий місяць після коронарної події (28,12% від загальної кількості). Надалі

показники летальності та прояви застійної серцевої недостатності знижувалися до мінімуму в останній 6-ий місяць спостереження.

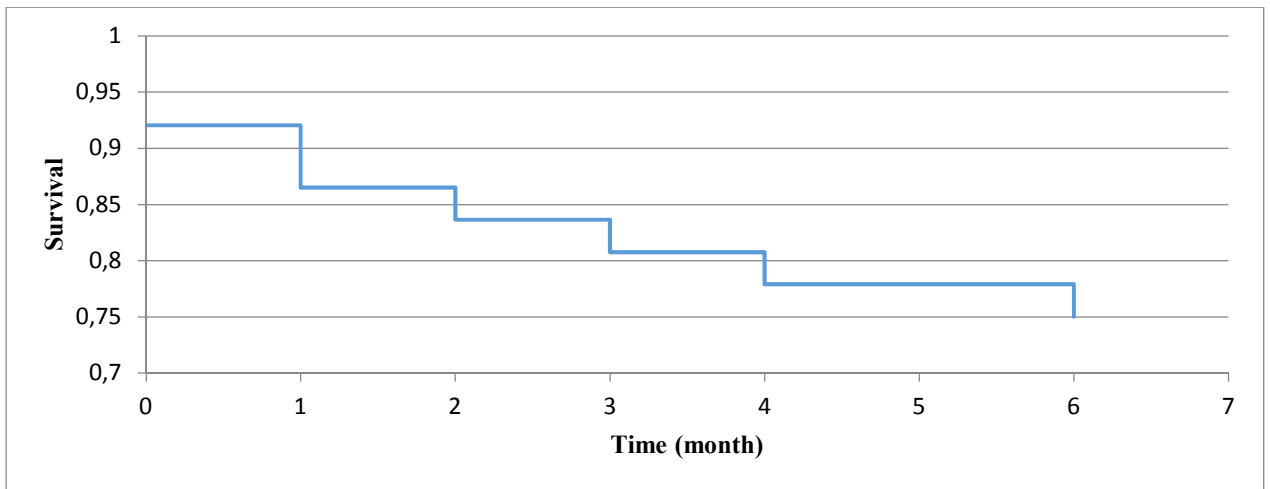


Рис. 8.1. Вживання у пацієнтів на ГІМ та ожирінням, які отримували терапію зофеноприлом.

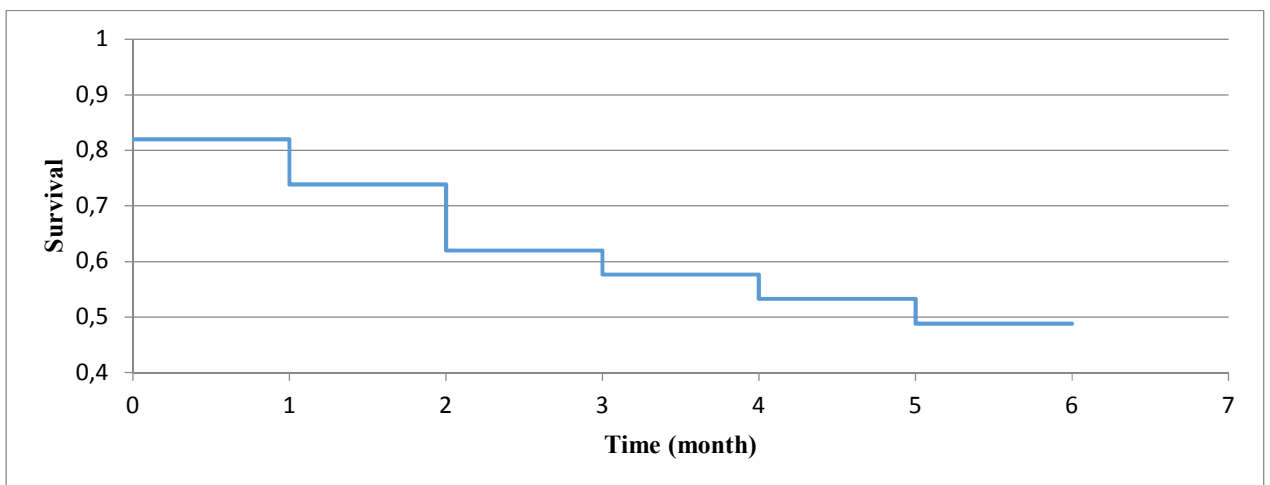


Рис. 8.2. Вживання у пацієнтів на ГІМ та ожиріння, які отримували терапію еналаприлом.

Також була визначена динамічна зміна показників активатора й інгібітора ангіогенезу у пацієнтів з ГІМ під впливом терапії зофеноприлом і еналаприлом залежно від наявності ожиріння.

Таблиця 8.1.

Динаміка показників ангіогенезу у хворих з гострим інфарктом міокарда без ожиріння

Препарат	Ендостатин у 1 добу, пмоль/л	Ендостатин на 12 добу, пмоль/л	ІФР-I на 1 добу, нг/мл	ІФР-I на 12 добу, нг/мл
Зофеноприл	152,49±5,75	136,19±5,31*	135,07±8,04	159,07±8,57*
Еналаприл	157,11±6,53	160,91±5,84	139,19±7,88	119,66±5,92*

Примітка. *- $p < 0,05$, при порівнянні з першим днем інфаркту міокарда.

Таблиця 8.2.

Динаміка показників ангіогенезу у хворих з гострим інфарктом міокарда та ожирінням

Препарат	Ендостатин у 1 добу, пмоль/л	Ендостатин на 12 добу, пмоль/л	ІФР-I на 1 добу, нг/мл	ІФР-I на 12 добу, нг/мл
Зофеноприл	142,78±5,12	138,37±5,66	174,44±11,15	202,07±12,22*
Еналаприл	149,83±5,84	144,11±5,68	171,81±10,48	182,66±7,32

Примітка. *- $p < 0,05$, при порівнянні з першим днем інфаркту міокарда.

Із таблиці 8.1 видно, що у пацієнтів без ожиріння з ГІМ, які отримували терапію за участю зофеноприлу, відмічались статистично значне зменшення рівня ендостатину ($152,49 \pm 5,75$ пмоль / л і $136,19 \pm 5,31$ пмоль / л, відповідно, $p < 0,05$), так само збільшується рівень ІФР-I ($135,07 \pm 8,04$ нг / мл і $159,07 \pm 8,57$ нг / мл, відповідно, $p < 0,05$). Динаміка рівня ендостатину у хворих, які отримували терапію за участю еналаприлу, виявились статистично не значущими, проте, відмічали зниження рівня ІФР-I ($139,19 \pm 7,88$ нг / мл і $119,66 \pm 3,92$ нг / мл, відповідно, $p < 0,05$).

У таблиці 8.2, де представлені дані хворих з ожирінням та ГІМ, спостерігається статистично значне підвищення рівня ІФР-I у хворих, які отримували зофеноприл ($174,44 \pm 11,15$ нг / мл та $202,07 \pm 12,22$ нг / мл, відповідно, $p < 0,05$). Також спостерігається значна різниця між показниками ІФР-I у хворих з ожирінням і без ожиріння на всіх етапах спостереження ($135,07 \pm 8,04$ нг / мл і $174,07 \pm 11,15$ на першу добу ГІМ, а також $159,07 \pm 8,57$ нг / мл і $202,07 \pm 12,22$ нг / мл на 12 добу ГІМ, відповідно, $p < 0,05$), на прикладі хворих, що отримують терапію за участю зофеноприлу. Різниця інших показників була статистично невірогідною.

Багато вчених відзначають сприятливу дію інгібіторів АПФ для подальшого виживання хворих на ГІМ [146, 147]. Нами був досліджений представник даної групи препаратів – зофеноприл. Виявлено сприятливий вплив зофеноприлу на ангиогенез: підвищення рівня ІФР-I у всіх категорій хворих, а також зниження показників ендостатину у хворих без ожиріння. Також була зареєстрована більш висока виживаність у хворих, які приймали зофеноприл з моменту перенесеного ГІМ, що співвідноситься з результатами інших досліджень [148, 149].

Стало зрозуміло, що застосування стандартної терапії ГІМ за участю зофеноприлу, у хворих після перенесеного ГІМ з коморбідним ожирінням, у

порівнянні з використанням еналаприлу, сприяє покращенню перебігу стану хворих після перенесеного ГІМ та сприяє підвищенню якості життя.

РОЗДІЛ 9

АНАЛІЗ ТА ОБГОВОРЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

Сьогодні серед багатьох форм ІХС найбільш загрозливою для життя людини є гострий інфаркт міокарда. Згідно з великою кількістю статистичних досліджень у світі фіксується більше ніж 16 мільйонів нових випадків ГІМ, а його наслідки можуть відмічатися протягом багатьох років. Ми можемо бачити за даними Американської Асоціації Серця, що протягом шести років після перенесеного ГІМ 18% чоловіків і 35% жінок мають випадок повторного ГІМ, також 22% чоловіків і 46% жінок стають інвалідами через розвиток тяжкої

хронічної серцевої недостатності, а в 30-40 % пацієнтів спостерігається дисфункція лівого шлуночка.

Ми бачимо, що кількість неінфекційних захворювань та їх розповсюдженість стає все більш і більш великою, а швидка глобалізація, урбанізація, підвищення середнього віку населення усіх країн та повсюдне поширення різноманітних хронічних захворювань становлять все нові й нові виклики сучасній системі охорони здоров'я. Вже давно доведено, що всім формам ССЗ можна запобігти, але низький рівень фізичної активності, втрата традиційних дієтичних звичок та вподобань у промислових культурах, а також зловживання палінням тютюнових засобів призводить до швидкого збільшення різноманітних проявів ССЗ у більшості країн світу. Також стало відомо, що соціальна нерівність також має вплив та збільшує показники серцево-судинної смертності населення, а також має несприятливий вплив на спосіб життя, наприклад – зниження фізичної активності людей та пов'язане з цим зростання показників ожиріння в суспільстві.

Сучасне соціальне середовище ненавмисне провокує появу та розповсюдження ожиріння у громадян своїх країн, сприяючи, у тому числі завдяки популяризації через рекламу, споживанню висококалорійної їжі з великим вмістом жирів, і в той самий час, завдяки технічному прогресу, стимулюючи малорухливий спосіб життя. Можемо з впевненістю заявити, що усі техногенні й соціальні чинники суттєво впливають на зростання поширеності ожиріння останні декілька десятиліть. ВООЗ зробила заяву, що основною причиною епідемії ожиріння і надмірної ваги в країнах всього світу у наш час стало надмірне споживання висококалорійної їжі у поєднанні з дефіцитом трудової та спонтанної фізичної активності населення.

Актуальність питання боротьби з ожирінням обумовлюється не стільки його високою поширеністю у суспільстві, скільки негативним впливом на якість життя хворих цією патологією, а також доволі високим ризиком розвитку

захворювань, що призводять до ранньої інвалідизації та суттєвого зменшення тривалості життя людей, котрі страждають на ожиріння. Було встановлено, що частота розвитку артеріальної гіпертензії (АГ) в осіб з ожирінням становить 75%, цукрового діабету 2-го типу – 57%, ІХС – 20%, захворювань жовчного міхура і жовчовивідних шляхів – 30%, злоякісних пухлин жіночих статевих органів і товстого кишечника – 11%. Економістами з усього світу було підраховано, що сумарні економічні збитки, які можуть бути пов'язані з ожирінням, перевищують економічні збитки від онкологічних захворювань.

Ожиріння являє собою хронічне гетерогенне захворювання, яке може бути пов'язане з цілою низкою неврологічних та генетичних чинників, малоактивним стилем життя і якістю харчової поведінки, а також зі змінами у функціонуванні органів ендокринної системи та порушеннями енергетичного балансу.

Ангіогенез, який ми вивчали у нашому дослідженні – це процес росту судин з існуючої судинної системи, який відбувається протягом усього життя як у стані здоров'я, так і при патологічних станах, який починається з внутрішньоутробного періоду і продовжується до старості. Капіляри, які утворюються в процесі ангиогенезу, необхідні всім тканинам для дифузного обміну поживних речовин та метаболітів. Зміни метаболічної активності призводять до змін ангиогенезу і, отже, пропорційних змін капілярності. Кисень відіграє ключову роль у цьому регулюванні. Гемодинамічні фактори мають вирішальне значення для виживання судинних мереж та для структурних адаптацій стінок судин.

Визнання того, що контроль ангиогенезу може мати терапевтичне значення, викликало великий інтерес протягом останніх 40 років. Стимуляція ангиогенезу може мати терапевтичний ефект при ІХС, хворобах периферійних артерій та загоєнні ран. Зменшення або пригнічення ангиогенезу може спостерігатися при онкологічних захворюваннях, офтальмологічних станах, ревматоїдному артриті

та інших захворюваннях. Капіляри ростуть і регресують у здорових тканинах відповідно до функціональних потреб. Фізичні вправи стимулюють ангіогенез скелетних м'язів та серця. Відсутність фізичних вправ призводить до регресії капілярів та пригнічення ангіогенезу. Для нашого дослідження також дуже важливо зазначити, що капіляри ростуть в жировій тканині під час набору ваги й регресують під час схуднення.

Для нашого дослідження ми обрали для вивчення дві речовини: ІФР-I, як стимулятор ангіогенезу, та ендостатин, як його інгібітор.

ІФР-I – це 70-амінокислотний поліпептидний гормон з ендокринним, паракринним та аутокринним ефектами. В основному він виробляється печінкою, але також виробляється місцево в усіх тканинах тіла. Доступність ІФР-I жорстко регулюється так званими інсуліноподібними білками.

Ендостатин, натомість, являє собою найбільш активний природний антиангіогенне з'єднання та є протеолітичним фрагментом колагену XVIII типу. Ендостатин специфічно інгібує проліферацію ендотеліальних клітин, індукуючи їх апоптоз. На поверхні ендотеліальних клітин ендостатин зв'язується з інтегринами, що активує кіназний шлях. Зв'язування ендостатину з інтегринами також веде до блокування сигнальних шляхів. Все це сприяє руйнуванню актинового цитоскелета, порушенню клітинно-матриксних взаємодій і зниження рухливості ендотеліоцитів, тобто сприяє пригніченню ангіогенезу. Дуже актуальними у наш час є подальші дослідження по виявленню ефективності застосування препаратів ендостатину при пухлинах, зокрема при колоректальному раку.

При лікуванні пацієнта з ГІМ можуть використовуватись різноманітні схеми, включаючи шунтування чи стентування, проведення фібринолітичної терапії, призначення аспірина, ІАПФ, бета-блокаторів та нітратів.

Завдяки мета-аналізу, який проводився протягом багатьох років ми маємо змогу побачити, що прийом ІАПФ протягом 3-16 днів від інфаркту може

уповільнити прогресування серцево-судинних захворювань та покращити рівень виживання. Також у дослідженнях науковців були розглянуті механізми, за допомогою яких інгібітори АПФ покращують виживання після ГІМ, починаючи з самого початку розвитку ГІМ.

Більшість рандомізованих досліджень продемонстрували, що терапія ІАПФ: каптоприлом, еналаприлом, лізіноприлом, раміприлом або зофеноприлом, яка розпочалася не пізніше 24 годин та тривала 16 днів після ГІМ покращує ФВ ЛШ при від одного місяця до одного року. У цих дослідженнях переважна більшість пацієнтів мали ГІМ з підвищенням рівня ST (STEMI); а також є дані із ГІМ, що не мають підвищення рівня ST (NSTEMI). Крім того, більшість пацієнтів цих досліджень отримували або фібринолітичну терапію, або не мали реперфузії; дані щодо пацієнтів, які перенесли черезшкірне коронарне втручання (ЧКВ) при ГІМ, обмежені.

Незважаючи на досить чіткі рекомендації міжнародних експертів та великий вибір різноманітних ІАПФ, проблема вибору оптимального ІАПФ хвилює світову медичну спільноту.

У дослідженні нами було обстежено 105 хворих на ГІМ, що знаходилися на стаціонарному лікуванні в інфарктному 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, та Харківській клінічній лікарні на залізничному транспорті №1 філії «Центр охорони здоров'я» Публічного акціонерного товариства «Українська залізниця». Було залучено хворих з гострим коронарним синдромом з елевацією сегмента ST. Усіх хворі були розподілені на 2 групи: 1 групу склали хворі на ГІМ із супутнім ожирінням (n=60), 2 групу – хворі на ГІМ без ожиріння (n=45). Контрольну групу склали 20

практично здорових осіб. Середній вік хворих 1 групи склав $67,44 \pm 1,34$ року, а 2 групи – $66,85 \pm 1,72$ року.

Діагноз ГІМ було встановлено на основі клініко-анамнестичних та лабораторно-інструментальних досліджень з використанням критеріїв, рекомендованих Європейським товариством кардіологів у 2012 році та відповідно до Наказу Міністерства охорони здоров'я №455 від 02.07.2014 року «Уніфікований клінічний протокол екстреної, первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги та медичної реабілітації хворих на гострий коронарний синдром з елевацією сегмента ST».

Критеріями виключення хворих із дослідження були: СНІД, онкологічні захворювання, гострі та хронічні запальні процеси, цукровий діабет, дифузні захворювання сполучної тканини, психічні захворювання, супутні захворювання щитоподібної залози, алкоголізм, наркоманія, вагітність.

Середній час від моменту початку больового синдрому до госпіталізації до спеціалізованого стаціонару склав $10,83 \pm 1,39$ години.

Діагноз ГІМ може бути встановлено за наявності як мінімуму двох з наступних критеріїв:

- наявність типових змін ЕКГ;
- затяжний (більше ніж 20 хвилин) ангінозний напад в стані спокою;
- наявність біохімічних маркерів некрозу міокарда.

Для характеристики ожиріння використовували індекс маси тіла (ІМТ). Дана класифікація, розроблена Національним інститутом здоров'я (National Health Institute - NHI) США, і схвалена Всесвітньою організацією охорони здоров'я.

Для встановлення типу розподілу жирової тканини були визначені ОТ, ОС та розраховано показник співвідношення ОТ/ОС. ОТ вимірювали як найменший

об'єм нижче грудної клітини над пупком. ОС вимірювали як найбільшу окружність на рівні стегна.

Значення ОТ >102 см для чоловіків, >89 см для жінок (за АТР III – 2001) й значення індексу ОТ/ОС > 0,90 для чоловіків, > 0,85 для жінок є ознакою абдомінального ожиріння.

При встановленні діагнозу ГСН ми користувалися класифікацією за Killip. Вона заснована на клінічній симптоматиці й результатах рентгенографії органів грудної порожнини: стадія I – немає ознак серцевої недостатності; стадія II – (вологі хрипи в нижній половині легневих полів, III тон, ознаки венозної гіпертензії в легенях); стадія III – важка серцева недостатність (явний набряк легенів; вологі хрипи поширюються більш ніж на нижню половину легневих полів); стадія IV – кардіогенний шок (сistolічний АТ менш як 90 мм рт. ст. з ознаками периферичної вазоконстрикції: олігурія, ціаноз, пітливість).

Для характеристики ожиріння використовувались ІМТ, середні значення якого дорівнювали у 1-й групі $34,11 \pm 0,49$ кг/м², а у 2-й групі – $26,16 \pm 0,58$ кг/м²; було визначено наявність ожиріння за класифікацією IDF. Для встановлення типу розподілу жирової тканини було розраховано показник співвідношення ОТ/ОС, який у 1-й групі склав $0,995 \pm 0,109$, а у 2-й групі – $0,772 \pm 0,012$. Також було встановлено, що серед пацієнтів 1 групи ожиріння I ступеня мали 37 хворих (61,7 %), II ступеня – 19 (31,7 %) і III ступеня – 4 (6,66 %) осіб згідно ІМТ. У 1-й групі 28 хворих (46,6 %) мали ГСН, з яких 2 клас за Killip – у 13 хворих (46,4 %), 3 клас – у 15 хворих (53,6 %), у 2-й групі було 8 (17,7 %) осіб з ГСН, серед яких 2 та 3 клас за Killip визначалися у 6 (75 %) та 2 (25 %) осіб відповідно. У 4 обстежених хворих 1-ї групи мав місце рецидив ІМ (6,66 %), у той час, як у групі порівняння рецидиву зафіксовано не було.

При аналізі даних АТ було визначено у всіх пацієнтів (100 %). Середній АТ у хворих 1-ї групи склав: систолічний артеріальний тиск (САТ) – $148,33 \pm 3,45$ мм рт.ст., діастолічний артеріальний тиск (ДАТ) – $86,25 \pm 1,23$ мм рт.ст, а у 2-й групі

– САТ – $139 \pm 4,12$ мм рт.ст., ДАТ – $83,22 \pm 3,17$ мм рт.ст. АГ була присутня в обох групах в 100% випадків.

Серед усіх хворих було виявлено 23 особи з повторним ГІМ (21,9 %), серед яких 17 (73,9 %) страждали на супутнє ожиріння, а 5 (26,1 %) не мали метаболічних порушень. У 82 осіб (78,1 %) ГІМ виник вперше. При розподілі пацієнтів за локалізацією ураженої стінки було визначено, що 35 хворих мали ураження задньої стінки (33,3 %), 51 (48,6 %) – передньої стінки, у 11 хворих (10,5 %) визначено поєднане ураження передньої та бокової стінок, а у 8 (7,6 %) – задньої та бокової стінок.

Також у всіх хворих до обов'язкового клінічного дослідження входило визначення електрокардіографії (ЕКГ). У пацієнтів з наявністю супутнього ожиріння було зареєстровано 36 випадків (60 %) Q-позитивного ГІМ та 24 випадків (40 %) Q-негативного ГІМ, а в групі хворих без ожиріння зафіксовано 28 (62,2 %) та 17 (37,8 %) випадків Q-позитивного та Q-негативного ГІМ, відповідно. Також у хворих на ГІМ за наявності або відсутності коморбідного ожиріння за даними ЕКГ відзначалося порушення ритму та провідності. Так у 11 хворих 1 групи (18,3 %) було зареєстровано порушення ритму у вигляді фібриляції передсердь (ФП), з них у 5 осіб (45,5 %) спостерігалася постійна форма ФП, а у 6 (54,5 %) – персистуюча форма з наявністю пароксизму на момент госпіталізації. У групі порівняння було зафіксовано 2 випадки ФП (4,4%), з яких 100 % припадало на пароксизм персистуючої форми.

Екстрасистолічна аритмія спостерігалась у 15 хворих на ГІМ з супутнім ожирінням (25 %) та 6 хворих на ізолюваний ГІМ (13,3 %). Так, у першій групі шлуночкові екстрасистоли були зафіксовані у 4 осіб (26,7 %), суправентрикулярні – у 1 осіб (7,3 %), а в другій групі у 2 (33,3 %) та 4 (66,7 %) хворих, відповідно. Фатальні порушення ритму у вигляді фібриляції шлуночків (ФШ) було визначено у 2 хворих основної групи (3,33 %). В обох випадках хворі отримали реанімаційні заходи в повному обсязі з позитивним ефектом. В групі

порівняння ФШ не спостерігалось. Що стосується порушення провідності, 2 хворих (3,33 %) на ГІМ з супутнім ожирінням мали атріовентрикулярну (АВ) блокаду, з яких АВ-блокада І ступеня була зафіксована у 1 особи (50 %), ІІ ступеня – також у 1 особи (50 %). У групі хворих на ГІМ без ожиріння також виявлено 2 випадки АВ-блокади (4,44 %), серед яких 100% – АВ-блокада І ступеня. При проведенні ЕКГ-дослідження блокада лівої ніжки пучка Гіса (БЛНПГ) в 1-й групі була зареєстрована у 7 осіб (11,66 %), у 2-й групі – у 2 осіб (4,44 %).

Згідно з даними ехокардіографічного (ЕхоКГ) дослідження морфофункціональних показників, проведеного протягом першої доби захворювання була визначена систолічна дисфункція лівого шлуночка у вигляді зниження фракції викиду $< 40\%$ у 1-й групі – у 29 хворих (48,33 %), у 2-й групі – у 15 хворих (33,33 %).

Коронаровентрикулографію (КВГ) з наступним стентуванням інфаркт-залежної артерії проведено 30 пацієнтам (50 %) з ГІМ та ожирінням. Серед них 23 хворим (76,67 %) було встановлено елютінг-стенти та 7 (23,3 %) – стенти без покриття. КВГ було проведено згідно з Наказом Міністерства охорони здоров'я №455 від 02.07.2014 року «Уніфікований клінічний протокол екстреної, первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги та медичної реабілітації хворих на гострий коронарний синдром з елевацією сегмента ST» протягом 1 доби від початку больового синдрому.

Всі інші хворі на ГІМ отримали в якості реперфузійної стратегії тромболітичну терапію, серед яких 30 хворих 1-ї групи мали в анамнезі супутнє ожиріння (50 %), а 45 хворих 2-ї групи не мали супутніх метаболічних порушень (100 %). Препаратами вибору для проведення тромболізу були стрептокіназа або тенектеплаза (металізе).

Клініко-інструментальне обстеження хворих проводили тричі: при надходженні до стаціонару, через 2 тижні та через 6 місяців.

Усім хворим, які включені до дослідження, та хворим контрольної групи було проведено обстеження, яке включало:

- клінічний огляд та фізикальне обстеження (оцінка свідомості, дихання, кровообігу та огляд відповідно до вимог оформлення історії хвороби (форма 003/о), візуальна оцінка кольору шкірних покривів та слизових оболонок;

- збір скарг та анамнезу з подальшою їх деталізацією з метою визначення показань та можливих протипоказань стосовно майбутньої тромболітичної або антикоагулянтної терапії;

- оцінка стану серцево-судинної та дихальної систем пацієнта (пульс, його характеристика, рівень АТ, частота дихальних рухів, їх характеристика, пальпація, перкусія, аускультация серця та легень);

- наявність набухання шийних вен та набрякового синдрому, антропометричні дані;

- обстеження черевної порожнини;

- реєстрація ЕКГ у 12 відведеннях;

- оцінка неврологічного статусу;

- моніторинг ЕКГ, артеріального тиску та пульсоксиметрії;

- загальний аналіз крові;

- загальний аналіз сечі;

- аналіз крові на вміст глюкози натщесерце;

- біохімічний аналіз задля визначення рівня АлТ, АсТ, білірубину, натрію, калію;

- лабораторне визначення тропоніну І, як найбільш інформативного маркера ушкодження міокарда;

- ліпідний спектр крові ЗХС, ЛПВЩ, ЛПНЩ, ЛПДНЩ, - тригліцериди, КА);

- рентгенографія органів грудної порожнини за наявності показань;
- ехокардіографія;
- коронарорентрикулографія.

Для дослідження даних параметрів забір крові проводився вранці натщесерце із ліктьової вени в поліетиленові пробірки (епендорфи). Для здобуття сироватки пробірки з кров'ю інкубували 30 хв при температурі $+37^{\circ}\text{C}$. Відшаровували від стінки пастерівською піпеткою, згусток, що утворювався, інкубували при температурі $+4^{\circ}\text{C}$ протягом 1 години для ретракції згустку. Переносили сироватку в скляні пробірки, центрифугували протягом 15 хв при 1500 обертах за хвилину, відокремлювали супернатант й розливали в пробірки типу «Епендорф». Зберігали зразки при температурі -20°C не більш 3 місяців до проведення дослідження.

Вміст ІФР-I та ендостатину визначали імуноферментним методом на імуноферментному аналізаторі «Labline-90» (Австрія) з використанням комерційних тест-систем згідно з прикладеними до них інструкціями. Дослідження проводились у біохімічному відділі центральної науково-дослідної лабораторії Харківського національного медичного університету МОЗ України.

Для визначення ІФР-I використовували метод імуноферментного аналізу за допомогою набору Human Insulin like growth factor-I ELISA Kit, (MEDIAGNOST, Німеччина). У цьому наборі використовується принцип ферментативно-пов'язаного аналізу на сорбенти (ELISA) на підставі подвійних («сендвіч») мічених антитіл для визначення ІФР-I людини.

Рівень ендостатину також визначали імуноферментним методом за допомогою набору Endostatin Elisa Kit, (BIOMEDICA, Австрія). У цьому наборі використовується принцип ферментативно-пов'язаного аналізу на сорбенти (ELISA) на підставі подвійних («сендвіч») мічених антитіл для визначення ендостатину людини.

Тропонін-I визначали імуноферментним методом за допомогою набору реагентів «Tropoin I» (ХЕМА, Москва).

Біохімічне дослідження включало визначення рівня ЗХС й ЛПВЩ, що проводили пероксидазним методом з використанням набору реактивів «CholesterolLiquicolor» фірми «Human» (Німеччина) у сироватці крові, стабілізованою гепарином. Рівень ТГ визначали ферментативним колориметричним методом з використанням набору реактивів «TriglyceridesGPO» фірми «Human» (Німеччина).

ЕКГ у стані спокою була виконана пацієнтам у 12 стандартних відведеннях за допомогою триканального електрокардіографа «Fukuda» FX-326U (Японія).

Ехокардіографічне дослідження проводили за стандартною методикою (Фейгенбаум Х., 1999 рік) на ультразвуковому апараті RADMIR Ultima PRO 30. У М-режимі визначали наступні параметри ЛШ: КДР (мм), КСР (мм), ТЗСЛШ (мм), ТМШП (мм).

У дослідженні визначали антропометричні показники ОТ, ОС, ІМТ (індекс Кетле) – маса, кг/зріст, м². Для визначення наявності ожиріння й типу розподілу жирової тканини були проведені наступні антропометричні вимірювання: зріст, вага, ОТ, ОС. ОТ вимірювали як найменший об'єм нижче грудної клітини над пупком; ОС – як найбільший об'єм на рівні стегна; ОШ – по лінії, яка проходить через середину шийного відділу хребта й ларингеального виступу. Значення ОТ > 102 см для чоловіків, > 89 см для жінок (за АТР III – 2001) й значення індексу ОТ/ОС > 0,90 для чоловіків, > 0,85 для жінок є ознакою абдомінального (АО); значення ОШ > 36 см для жінок і >39 см у чоловіків знаходяться у групі ризику по ожирінню і ССЗ.

Індекс маси тіла розраховували за формулою: $IMT = \text{вага(кг)} / \text{ріст (м}^2\text{)}$.

Для визначення наявності абдомінального АО вимірювали ОТ, ОС й розраховували індекс ОТ/ОС.

Згідно з Наказом Міністерства охорони здоров'я №455 від 02.07.2014 року «Уніфікований клінічний протокол екстреної, первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги та медичної реабілітації хворих на гострий коронарний синдром з елевацією сегмента ST», хворі на гострий інфаркт міокарда отримували відповідну терапію. Усі хворі залучені до дослідження отримували тромболітичну терапію (стрептокіназа 1,5 млн. ОД або тенектеплаза 10000 ОД) або ангіографія з наступним стентуванням інфаркт-залежної артерії. Комплексне лікування включало стандартні засоби тривалої фармакотерапії ГІМ: за умов наявності больовому синдрому та клінічних проявів гострої серцевої недостатності (нітрогліцерин 1 % - 1,0 мл внутрішньовенно); наркотичні анальгетики (морфін або промедол 1 мл внутрішньовенно); антиагреганти - ацетилсаліцилова кислота (навантажувальна доза 250 мг, потім 125 мг перорально) і інгібітор P2Y₁₂ рецепторів - клопідогрель (навантажувальна доза 300 мг, потім 75 перорально) або тикагрелор (навантажувальна доза 180 мг, потім 90 мг перорально); еноксапарин (0,5 мг/кг 2 рази на день підшкірно); бета-блокатори (метопролол до 25 мг перорально чи бісопролол до 10 мг перорально); статини (аторвастатин 80 мг перорально); діуретики (фуросемід 60-80 мг внутрішньовенно крапельно); блокатори протонної помпи (пантопразол 40 мг перорально), ІАПФ (еналаприл 20 мг перорально чи зофеноприл за схемою перорально), при фракції викиду ≤ 40% та при відсутності ниркової недостатності чи гіперкаліємії – конкурентний антагоніст альдостерону (спіронолактон 25 мг перорально).

Для порівняльної оцінки терапевтичного ефекту були сформовані 2 групи пацієнтів: 1-а група хворих на ГІМ, яким до складу стандартної терапії було включено еналаприл в дозі у дозі 10 мг 2 рази на добу на добу (n=50); 2-а група хворих на ГІМ, які у складі стандартної терапії отримували зофеноприл за схемою: 1-2 доба ГІМ по 7,5 мг 2 рази на добу, 3-4 доба по 15 мг 2 рази на добу, на 5 добу і далі по 30 мг 2 рази на добу (n=55).

Математична комп'ютерна обробка результатів проведена за допомогою програмного пакета «Statistica 10,0» (StaSoft Inc, США). Розраховувалися: середнє значення (M), дисперсія, стандартне відхилення, медіана (m), вірогідність й рівень значущості (p). Для порівняльного аналізу вибірок з нормальним розподілом, вірогідність різниць підтверджувались використанням критерію Фішера (F). Для оцінки ступеня взаємозв'язку між вибірками використовували коефіцієнт кореляції Спірмена (r). Для оцінки стратифікації ризику використовувався регресійний аналіз.

Тяжкість ураження коронарних артерій у хворих на ГІМ залежно від наявності чи відсутності коморбідного ожиріння оцінювали на основі шкали SyntaxScore, яка розроблена у зв'язку з дослідженням SYNTAX (Synergy between Percutaneous Coronary Intervention with TAXUS and Cardiac Surgery). Для обчислення шкали використано калькулятор SYNTAX Score. Ступінь ураження коронарних артерій оцінювали таким чином: помірний (<16 балів), важкий (≥ 16 балів) та дуже важкий (≥ 28 балів).

Таким чином, дисертаційна робота базується на дослідженні 105 хворих на ГІМ, які були розподілені на групи в залежності від наявності чи відсутності супутнього ожиріння, наявністю ускладнень та проведеної терапії. Така кількість пацієнтів та розподіл матеріалу дозволяє належним чином співставити групи обстежених з метою підвищення ефективності терапії хворих на ГІМ з супутнім ожирінням на підставі вивчення кардіальних маркерів та їх впливу на стан гемодинаміки та прогноз частоти розвитку ГСН чи повторних кардіоваскулярних подій.

Під час дослідження було виявлено, що у пацієнтів на ГІМ за наявності ожиріння рівні ІФР-I перевищували такі у пацієнтів без ожиріння на 40,6% ($p<0,05$). Концентрація ендостатину напроти була нижче на 14,5% у пацієнтів за наявності ГІМ на тлі коморбідного ожиріння, ніж у пацієнтів з ізольованим ГІМ. Щодо кількісного тропоніну I, то його рівні були вищими на 66,8% у хворих на

ГІМ та коморбідним ожирінням, ніж у пацієнтів із нормальною масою тіла. Отриманий факт щодо зростання рівня тропоніну І у групі хворих на ГІМ з коморбідним ожирінням може бути обумовлено тим, що у цій когорті пацієнтів переважали хворі з Q-позитивним ГІМ, площа ураження при якому дуже перевищує таку при Q-негативному ГІМ.

Співставлення рівнів ІФР-I у хворих з ГІМ та супутнім ожирінням з контрольною групою встановило відмінності щодо вірогідного зростання концентрації даного параметра у сироватці крові за наявності ожиріння ($p < 0,01$). Рівні циркулюючого ІФР-I у сироватці крові хворих на ГІМ без ожиріння також перевищував рівні ІФР-I в осіб з групи контролю ($p < 0,01$). Щодо активності ендостатину, то рівень даного показника також був вірогідно вище у хворих на ГІМ за наявності, а також відсутності ожиріння при співставленні з контрольною групою ($p < 0,01$). Схожі відмінності отримано також за рівнем тропоніну І, рівень якого був вірогідно вище у хворих на ГІМ та ожиріння у порівнянні з групою контролю ($p < 0,01$).

Показники лейкоцитозу та ШОЕ вірогідно відрізнялися в обох групах пацієнтів із ГІМ. Показники лейкоцитозу були на 86,36% та на 88,87% вище у групі пацієнтів з ожирінням та без нього, відповідно, у порівнянні з групою контролю. Також було визначено достовірне підвищення ШОЕ у хворих, що мали ГІМ на тлі $IMT \geq 30$ кг/м² на 113,1% та у хворих на ГІМ без супутнього ожиріння на 91,98% у порівнянні з групою контролю. Рівень креатиніну у сироватці крові вірогідно не відрізнявся у хворих на ГІМ з ожирінням та без ожиріння. Співставлення концентрації креатиніну у хворих на ГІМ з ожирінням та групою контролю визначило тенденцію до зростання, що не досягала рівня вірогідності. Змін за рівнем креатиніну при порівнянні хворих на ГІМ без ожиріння та хворими контрольною групою знайдено не було. Порівняння рівня лейкоцитів та ШОЕ у хворих на ГІМ з супутнім ожирінням не виявило вірогідних різниць з рівнем даних параметрів у хворих без ожиріння.

Наявність ГІМ супроводжується зростанням концентрації обох показників ангиогенезу: ІФР-І та ендостатину, що може бути обумовлено їх властивостями, як маркерів гострої фази запалення. Отримані нами дані не суперечать даним світової медичної літератури. Так, згідно з декількома дослідженнями, рівні ІФР-І корелюють з ризиком серцево-судинних захворювань в загальній популяції. Повідомлялося, що низькі рівні ІФР-І можуть бути незалежним чинником ризику інфаркту міокарда та ІХС, а також заважати розвитку ожиріння, резистентності до інсуліну, порушеною непереносимістю глюкози. Щодо ендостатину, то згідно з літературними даними, зниження його рівня в сироватці крові сприяло неоангіогенезу в міокарді, фіброзу і ремоделюванню тканин, що призводило до гірших результатів у порівнянні зі збільшенням його рівня у хворих на ГІМ.

Потрібно зазначити, що ГІМ за наявності або відсутності ожиріння характеризується підвищеним вмістом ІФР-І у сироватці крові у порівнянні з контрольною групою, яка була представлена практично здоровими особами. Присутність коморбідного ожиріння при ГІМ супроводжується значним зростанням активності ІФР-І у сироватці крові, у порівнянні з хворими без ожиріння.

Рівні ІМТ, ОТ та співвідношення ОТ/ОС були вірогідно вище у хворих з поєднаним перебігом ГІМ та ожирінням при порівнянні як з контрольною групою, так і з хворими на ГІМ без супутнього ожиріння. Зіставлення рівнів антропометричних параметрів у хворих на ізольований ГІМ та групою контролю відмінностей не виявив ($p > 0,05$).

Аналіз показників ліпідного профілю характеризувався вірогідним підвищенням рівня ТГ ($2,04 \pm 0,06$ ммоль/л у порівнянні з $1,70 \pm 0,11$ ммоль/л) у хворих на ГІМ із супутнім ожирінням у порівнянні з хворими на ГІМ без ожиріння ($p < 0,05$). Рівні ЗХС ($5,18 \pm 0,18$ ммоль/л у порівнянні з $5,05 \pm 0,25$ ммоль/л), ЛПНЩ ($3,12 \pm 0,20$ ммоль/л у порівнянні з $3,02 \pm 0,21$ ммоль/л), ЛПДНЩ ($0,86 \pm 0,03$ ммоль/л у порівнянні з $0,81 \pm 0,06$ ммоль/л) та КА ($3,63 \pm$

0,21 у порівнянні з $3,42 \pm 0,24$) теж були більш вищими у хворих з коморбідним ожирінням, але рівень збільшення не досягнув вірогідного значення ($p > 0,05$). Щодо ЛПВЩ нами була відзначена дещо зворотна динаміка: цей показник вірогідно знижувався у пацієнтів з надлишковою вагою тіла у порівнянні з групою зіставлення ($1,17 \pm 0,03$ ммоль/л та $1,22 \pm 0,04$ ммоль/л, відповідно, $p < 0,05$).

Дані, що ми отримали у нашому дослідженні, свідчать про зміни ліпідограми у вигляді підвищення атерогенності у хворих на ГІМ з супутнім ожирінням. Відмітимо, що це може асоціюватись з більш масивним ураженням коронарних артерій чи зростанням відсотку стенозу чи рестенозу. Дані нашого дослідження не суперечать світовій медичній літературі.

Аналізуючи отримані результати можемо побачити, що у пацієнтів з коморбідним перебігом ГІМ та ожирінням за умов наявності ускладнень протягом госпітального періоду ГІМ рівень ІФР-I був нижчим, у порівнянні з хворими на ГІМ без ускладнень при наявності ожиріння ($p < 0,01$). Що стосується ендостатину, то концентрація цього фактору у пацієнтів, які мали супутнє ожиріння за наявності ускладненого перебігу ГІМ у госпітальному періоді також перевищувала таку у хворих без ускладнень ГІМ ($p < 0,05$).

Хворі на ГІМ та коморбідне ожиріння були розподілені згідно з наявністю одно- та багатосудинного ураження коронарних артерій за даними ангіографічного обстеження, що і обумовило наступний етап нашого дослідження з вивчення змін активності ІФР-I та ендостатину у даних когортах хворих.

Отримані нами результати показують, що рівень ІФР-I у хворих на ГІМ із супутнім ожирінням за умов мультисудинного ураження вірогідно перевищував рівень цього показника у хворих з односудинним ураженням. Проаналізувавши отримані показники ендостатину, то подібні закономірності щодо нього не були

знайдені ($p > 0,05$). Даний факт свідчить на користь можливого залучення ІФР-I до патогенезу атеросклерозу.

Зазначимо, що у хворих на ГІМ спостерігається зростання активності ІФР-I за умов наявності й прогресування ожиріння чи підвищеної маси тіла та мультисудинного ураження коронарних артерій, однак, ми можемо побачити зниження концентрації даного маркера за умов ускладненого перебігу госпітального періоду ГІМ. Що стосується іншого показника ангіогенезу – ендостатину, то можемо побачити зворотну картину зменшення його рівнів у хворих на ГІМ із коморбідним ожирінням та при ускладненому перебігу госпітального періоду ГІМ.

За даними коронарографії хворих на ГІМ односудинне ураження артерій серця мали 4 особи (13,3%), мультисудинне ураження коронарного русла – 26 осіб (86,7%). Кількість уражених судин у обстежуваних хворих коливалось від 1 до 4.

Протягом нашого дослідження у 30 хворих на ГІМ згідно з даними коронарографії було знайдено поєднане атеросклеротичне ураження артерій. Найбільш часто зустрічалося поєднання уражень у ПКА, ПМША та ОА, що спостерігалось у 9 випадках (30%). 6 пацієнтів (20 %) мали атеросклеротичне ураження у ПКА та ПМША. Менш частими варіантами, що зустрічалися, були наступні поєднання: у 1 хворого (3,3 %) визначено ураження у ПКА та ОА, у 1 хворого (3,3%) – ураження ПМША та ОА, у 1 хворого (3,3%) – ураження стовбура ЛКА, ПМША та ОА. Ще у 2 хворих (6,7%) відмічалось атеросклеротичне ураження всіх магістральних коронарних артерій, а саме: стовбура ЛКА, ПКА, ПМША та ОА. Ізольоване ураження ПМША було визначено у 11 (36,6%) хворих.

При проведенні дослідження частоти ураження магістральних коронарних артерій стало зрозуміло, що найбільш часто атеросклеротичне ураження зустрічається у ПМША – 86,6% випадків. Друге місце посідає ПКА – 60,0%, а

половина хворих на ГІМ із супутнім ожирінням мали ураження ОА (43,3%). Стовбур ЛКА був найменш часто ураженим у хворих на ГІМ з коморбідним ожирінням – 13,3%.

При аналізі результатів ангіографії коронарних судин було виявлено, що у всіх магістральних артеріях знайдено як гемодинамічно значущі (стеноз >75%), так і гемодинамічно незначущі стенози (<75%).

У ПМША та ПКА гемодинамічно значущі стенози зустрічались частіше, в той час, коли в ОА та ЛКА вище була частка гемодинамічно незначущих стенозів.

Аналіз результатів коронарографії дав нам зрозуміти, що середня кількість уражених коронарних судин у хворих на ГІМ та ожиріння складала $2,39 \pm 0,17$, а кількість уражених сегментів коливалась від 1 до 7 (в середньому $3,2 \pm 0,25$). Найбільша вразливість ПМША співвідносилася з наявністю найбільш високих середніх значень стенозів – 74,2%. Натомість, на другому місці як за частотою, так і за ступенем ураження, знаходиться ПКА. Середнє значення стенозу ПКА склало 66,6%. За ступенем стенозу ОА та стовбур ЛКА дещо поступалися – середні значення стенозу були на рівні 57,5% та 60% відповідно.

У дослідженні нами було доведено, що розвиток переважної більшості випадків ГІМ, а саме 50%, було обумовлено оклюзією ПМША. Серед магістральних артерій менш часто інфаркт-залежною стала ПКА. При ураженні ОА та стовбура ЛКА спостерігались одиничні випадки ГІМ (2 та 1 відповідно).

Дані, щодо частоти ураження різних коронарних артерій, які ми отримали в нашому дослідженні свідчать, що у переважній більшості випадків судинна катастрофа відбувалася у таких судинах, як ПМША та ПКА, що збігається з дослідженнями інших вчених.

На основі аналізу дослідження з'ясовано, що згідно зі шкалою Syntax, хворі в обох групах мали однакове тяжке ураження коронарного русла. Однак у хворих на ГІМ та ожиріння визначено тенденцію до вищого сумарного ступеня враження коронарних артерій у порівнянні з хворими на ГІМ без ожиріння, але ця різниця

не сягнула статистичної значущості ($p > 0,05$). Загальна кількість уражених артерій у хворих на ГІМ з наявністю чи відсутністю коморбідного ожиріння вірогідно не відрізнялась ($p > 0,05$).

У результаті дослідження було визначено кореляційний зв'язок між ІФР-I та ендостатином зі ступенем тяжкості ураження коронарних артерій. У хворих на ГІМ та супутнє ожиріння спостерігався вірогідний прямий зв'язок між ІФР-I ($r = 0,42$; $p < 0,05$), ендостатином ($r = 0,51$; $p < 0,05$) та кількістю уражених коронарних артерій. У хворих на ГІМ за відсутності ожиріння спостерігалась ідентична картина – також була виявлена пряма вірогідна залежність між ІФР-I ($r = 0,55$; $p < 0,05$), ендостатином ($r = 0,53$; $p < 0,05$) та кількістю уражених коронарних артерій.

Аналіз результатів показників рівнів маркерів ангіогенезу засвідчив кореляційний зв'язок між ІФР-I та ендостатином зі ступенем тяжкості ураження коронарних артерій серця – в усіх можливих випадках спостерігався вірогідний прямий зв'язок між тяжкістю ураження коронарних артерій як за наявністю ожиріння, так і за його відсутності. Ці дані можуть свідчити про прогресування атеросклеротичного процесу в судинах серця та про виникнення нових нестабільних атеросклеротичних бляшок.

Наступним етапом нашого дослідження було вивчення змін показників кардіогемодинаміки у хворих на ГІМ з різним ступенем тяжкості ожиріння.

Провівши аналіз показників кардіогемодинаміки ми побачили, що у хворих на ГІМ і ожиріння усіх ступеней важкості були визначені вірогідні відмінності за показниками кардіогемодинаміки у порівнянні з групою, яка біла представлена хворими на ГІМ без ожиріння. Було зафіксовано зростання КДО на 13,5 % ($p < 0,01$) при ожирінні I ступеня та на 30,5 % ($p < 0,01$) при ожирінні II та III ступеня у порівнянні з групою зіставлення, КДР на 10,8 % ($p < 0,01$) і на 22 % ($p < 0,01$) відповідно, а також зниження ФВ на 17,4 % ($p < 0,01$) при ожирінні II та III ступеня у порівнянні з групою хворих без ожиріння. Що стосується ТЗС, ФВ,

ЛП, ТМШП, КСО і КСР у хворих з ожирінням I ступеня важкості, за даними параметрами кардіогемодинаміки при співставленні з групою, яка включала хворих на ГІМ без ожиріння, вірогідних змін не виявлено ($p > 0,05$). У хворих на ГІМ з ожирінням II та III ступеня важкості при співставленні з групою хворих на ГІМ та ожиріння I ступеня важкості КДО був вищим на 14,9 % ($p < 0,05$), КСО – на 19,4 % ($p < 0,01$), КДР – на 10,1 % ($p < 0,01$). При ожирінні II та III ступеня КСО вірогідно зростав на 31,3 % ($p < 0,01$), КСР на 23,4 % ($p < 0,01$) у порівнянні з групою хворих без ожиріння. За параметрами КСР, ЛП, ФВ, ТЗС та ТМШП відмінностей при співставленні ожиріння I ступеня, II та III ступеня визначено не було ($p > 0,05$).

Аналізуючи показники кардіогемодинаміка у хворих на ГІМ, перебіг якого був ускладнений ГСН, за наявності ожиріння виявлено вірогідно більш високий КДО на 16,66 % ($p < 0,05$), КСО на 15,01 % ($p < 0,05$), КДР на 11,8 % ($p < 0,05$), КСР на 7,42 % ($p < 0,05$), ЛП на 6,25 % ($p < 0,05$) та зниження ФВ на 18,5 % ($p < 0,05$) у порівнянні з групою хворих, що мали неускладнений перебіг ГІМ та супутнє ожиріння. За параметрами ТМШП та ТЗС при їх співставленні вірогідних змін виявлено не було. Також, не було виявлено вірогідних відмінностей за параметрами ТМШП, КДР, ТЗС, КСР, та ЛП у хворих на ГІМ та супутнє ожиріння при ураженні різних локалізацій ЛШ ($p > 0,05$). Однак були отримані вірогідні дані щодо збільшення КДО на 10% ($p < 0,01$), а також КСО на 14,2% ($p < 0,01$) у хворих з локалізацією ГІМ у передній стінці ЛШ у порівнянні з ураженням задньої стінки ЛШ. Натомість рівень ФВ у хворих з ураженням передньої стінки лівого шлуночка був на 16,34% ($p < 0,01$) нижчим, ніж у хворих з локалізацією ГІМ у задній стінці ЛШ серця.

Провівши дослідження, можемо зазначити, що у хворих на ГІМ за наявності супутнього ожиріння визначається зростання об'ємів і розмірів ЛШ. Порушення параметрів кардіогемодинаміки відбувалися як в групі хворих на ГІМ з ожирінням, так і в групі співставлення. Відомо, що гіпертрофія міокарда ЛШ

виявлена при гіпертонічній хворобі, ІХС, ХСН, перенесеному інфаркті міокарда має різні механізми розвитку. Параметри гемодинаміки у хворих на ГІМ та ожиріння є важливими для діагностики та прогнозу захворювання, а зміни показників кардіогемодинаміки пов'язані з ремоделюванням міокарда.

Для визначення наявності зв'язків, їх сили та характеру між показниками ІФР-I, ендостатину, антропометричними показниками, параметрами кардіогемодинаміки та фракціями ліпідного профілю у хворих на ГІМ та ожиріння був використаний кореляційний аналіз. У ході дослідження був знайдений прямий зв'язок між показником ІМТ та концентрацією ІФР-I ($r=0,41$; $p<0,05$) та ендостатину ($r=0,45$; $p<0,05$) у сироватці крові. Антропометричні параметри ОТ та ОС також виявили зв'язки прямого характеру з показниками ангіогенезу: з ІФР-I ($r=0,42$; $p<0,05$) та ендостатином ($r=0,47$; $p<0,05$).

Це дає нам змогу зрозуміти, що зростання маси тіла та розподіл ЖТ за абдомінальним типом може бути пов'язано з підвищенням активності маркерів ангіогенезу ІФР-I та ендостатину.

Нами були проаналізовані кореляційні зв'язки між параметрами ангіогенезу у хворих на ГІМ в залежності від ступеня тяжкості ожиріння, а також аналіз характеру цих зв'язків. У сироватці крові хворих на ГІМ при наявності ожиріння I ступеня знайдено прямі зв'язки між ІФР-I та ІМТ ($r=0,37$; $p<0,05$), ОТ ($r=0,36$; $p<0,05$), а також прямі зв'язки між ендостатином та ІМТ ($r=0,39$; $p<0,05$), ОТ ($r=0,40$; $p<0,05$). Необхідно зазначити, що усі отримані кореляції були середнього ступеня ($r<0,50$).

У ході нашого дослідження у хворих на ГІМ із супутнім ожирінням II та III ступеня були виявлені прямі зв'язки між ІФР-I та ІМТ та ОТ ($r=0,46$; $p<0,05$) та ($r=0,48$; $p<0,05$), відповідно. Також, було знайдено прямі зв'язки між рівнем ендостатину та ІМТ ($r=0,51$; $p<0,05$), а також ОТ ($r=0,53$; $p<0,05$) у хворих на ГІМ та ожиріння II та III ступеня. При обліку кореляцій середнього і сильного ступеня у хворих на ГІМ та ожиріння II й III ступеня встановлено, що в кореляційній

структурі відзначається жорсткий кореляційний зв'язок між показниками антропометрії та ІФР, а також ендостатином. Також можемо побачити, що усі кореляційні зв'язки між досліджувальними факторами та антропометричними показниками у хворих на ГІМ та ожиріння I ступеню були слабкої сили ($r < 0,50$), а у хворих на ГІМ із супутнім ожирінням II та III ступенів ці зв'язки були більш сильними, особливо з ендостатином ($r \geq 0,50$). Отримані дані можуть свідчити про те, що у хворих на ГІМ із супутнім ожирінням II та III ступеня, у порівнянні з тими хворими, що мали ожиріння I ступеня важкості, може виникати інша патогенетична матриця нейрогуморальних порушень. Ці дані узгоджуються з даними світової літератури, які пов'язують досліджувані маркери ангіогенезу з інгібуванням чи активацією ангіогенезу, адипогенезу та забезпечують захист від вивільнення ангіогенних факторів.

Знайдено прямі зв'язки між ендостатином та рівнями ЗХС ($r = 0,31$; $p < 0,05$), ЛПНЩ ($r = 0,33$; $p < 0,05$), ТГ ($r = 0,60$; $p < 0,05$) та КА ($r = 0,50$; $p < 0,05$) та зворотний зв'язок між рівнем ендостатину та ЛПВЩ ($r = -0,44$; $p < 0,05$). Отримані кореляційні зв'язки свідчать, що зростання рівня ендостатину може бути асоційовано з підвищенням рівнів ЗХС, ТГ, КА, ЛПНЩ, а також зниженням рівнів ЛПВЩ. Це може говорити про те, що зростання атерогенних фракцій ліпідів за умов зниження антиатерогенної фракції ЛПВЩ, може бути пов'язано з антиліполітичною активністю інгібітора ангіогенезу ендостатину.

При аналізі кореляцій середньої сили та сильних кореляційних зв'язків ($r \geq 0,50$) було виявлено, що їх кількість знижується. Залишаються сильно корелюючи між собою ендостатин та ЛПВЩ, ТГ, КА. Можемо побачити, що зростання сироваткового рівня ендостатину у хворих стійко асоціюється з підвищенням ТГ, КА, та у зворотному порядку зі зниженням концентрації ЛПВЩ. Отримані у ході дослідження дані повністю узгоджуються з даними Barroso MC et al. (2017) згідно з якими було визначено той факт, що сироватковий

рівень ендостатину асоціюється з наступними компонентами МС: ожирінням та дисліпідемією за рахунок ЛПВЩ та ТГ.

Дані показників сироваткового ІФР-I також виявили зв'язки з показниками ліпідного профілю. Знайдено зворотні зв'язки між ІФР-I та рівнем ЗХС ($r=-0,32$; $p<0,05$), ЛПНЩ ($r=-0,31$; $p<0,05$), КА ($r=-0,38$; $p<0,05$), та ТГ ($r=-0,30$; $p<0,05$), а також прямий зв'язок між показниками ІФР-I та ЛПВЩ ($r=0,51$; $p<0,05$), що може свідчити щодо протизапальних та антиоксидантних властивостей ІФР-I в умовах високої імунзапальної активності та оксидативного стресу, що спостерігається у хворих на ГІМ за наявності ожиріння. Це підтверджує позитивний вплив ІФР-I: антиапоптоз, антиоксидантні властивості й здатність стабілізувати атеросклеротичну бляшку, хоча у великих проспективних когортних дослідженнях ці результати не були підтверджені.

Далі, нами були визначені зв'язки та їх характер між показниками ангіогенезу: ІФР-I та ендостатином та показниками кардіогемодинаміки у хворих на ГІМ з коморбідним ожирінням.

Були знайдені прямі зв'язки середньої сили між ендостатином та показниками кардіогемодинаміки: КДР ($r=0,38$; $p<0,05$), КДО ($r=0,42$; $p<0,05$), КСО ($r=0,4$; $p<0,05$), КСР ($r=0,41$; $p<0,05$) у групі хворих на ГІМ та супутнє ожиріння. Отримані дані вказують на вплив ендостатину щодо процесів ремоделювання міокарда у хворих на ГІМ та супутнє ожиріння. Зростання досліджуваного маркера ангіогенезу у відповідь на дилатацію порожнин ЛШ свідчить про його компенсаторні ефекти з метою нормалізації роботи міокарда. Отримані результати узгоджуються з даними, які показують асоціацію показників нашого маркера зі зниженням рівня серцевих фіброblastів, покращенням релаксації ЛШ.

Аналізуючи зворотний характер зв'язку між ендостатином та ФВ ($r=-0,44$; $p<0,05$) можемо побачити компенсаторне зростання даного маркера ангіогенезу у пацієнтів на ГІМ з порушенням скорочувальної функції ЛШ, що пов'язано з

позитивними інотропними властивостями ендостатину, спрямованими на збільшення контрактильності міокарда.

Ендостатин виявив зворотні зв'язки з ТЗСЛШ ($r = -0,38$; $p < 0,05$), ТМШП ($r = -0,37$; $p < 0,05$), ІММЛШ ($r = -0,47$; $p < 0,05$), ММЛШ ($r = -0,50$; $p < 0,05$), а також ФВ ($r = -0,44$; $p < 0,05$). Характер отриманих зв'язків вказує на вплив ендостатину на розвиток гіпертрофії міокарда і регуляції функції серця. Отримані дані не суперечать дослідженню Qin Q et al. (2016), згідно з концепцією якого зниження концентрації ендостатину приводить до зниження гіпертрофії міокарда.

Були знайдені зворотні кореляції між ІФР-I і КДО ($r = -0,43$; $p < 0,05$), КСР ($r = -0,34$; $p < 0,05$), КДР ($r = -0,42$; $p < 0,05$) і пряма кореляція з ФВ ($r = 0,52$; $p < 0,05$). З цього зрозуміло, що зростання активності ІФР-I асоціюється з гіпертрофією порожнин та потовщенням стінки міокарда, а також збільшенням інотропної функції серця.

Аналіз зв'язків між відомим маркером ураження міокарда тропоніном I та досліджуємим маркером ангіогенезу ІФР-I показав наявність прямого зв'язку ($r = 0,36$; $p < 0,05$), що може свідчити про значне зростання концентрації тропоніну I у сироватці крові при підвищенні рівнів сироваткового ІФР-I. Тобто, активність маркера ангіогенезу ІФР-I може збігатися з тяжкістю та глибиною ураження міокардіальної ділянки.

Виявлений слабкий зворотний зв'язок між віком і ІФР-I ($r = -0,25$; $p < 0,05$) вказує на зниження концентрацій даного маркера ангіогенезу з роками. Вірогідних зв'язків між віком і ендостатином виявлено не було ($r = 0,06$; $p > 0,05$).

Наступним етапом нашого дослідження була розробка прогностичних маркерів, що на сучасному етапі розвитку медицини є актуальним питанням. Можливе використання мономаркерів, але це значно звужує діагностично-прогностичний пошук. У цьому відношенні багатомаркерна стратегія представляє найбільш великий інтерес у зв'язку з концепційно більш широкими

можливостями у стратифікації ризику несприятливого перебігу ГІМ при супутньому ожирінні.

Для отримання факторів, котрі можуть незалежним чином впливати на розвиток ГСН у хворих на ГІМ і ожиріння, був проведений регресійний аналіз.

Найбільшою предикторною інформативністю володів параметр ІФР-I ($\beta=0,614$, $p=0,001$).

Коефіцієнти та константи рівняння відображують лінійну регресійну множину показників, які мають вплив на розвиток ГСН певного класу за Killip у хворих на ГІМ та коморбідне ожиріння. Зазначена формула дозволяє за відомими значеннями предикторів прогнозувати розвиток класу ГСН за Killip у хворих з коморбідним перебігом ГІМ та ожирінням.

Для оцінки предикторних властивостей використано ROC - криву, а для прогнозу розвитку ГСН був використаний метод логістичної регресії.

Як бачимо з нашого дослідження, за даними ROC - кривої ІФР-I виявив значні предикторні властивості щодо вірогідності розвитку ГСН у хворих на ГІМ з ожирінням при зменшенні його рівня < 120 нг/мл, що може обумовлювати його використання, як маркера розвитку ГСН у хворих на ГІМ із коморбідним ожирінням з урахуванням високої чутливості (68 %) і специфічності (96 %).

Наступним пунктом нашого дослідження була побудова прогностичної моделі розвитку ГСН, для якої ми використовували метод логістичної регресії.

У процесі дослідження відбулося відсівання окремих менш значущих предикторів ГСН та було отримано наступний набір з 7 змінних для пацієнтів з ГІМ та ожирінням: ІФР-I, ендостатин, тропонін I, ЗХС, ХСЛПНЩ, ТГ, ФВ.

При показниках ймовірності, що перевищили 0,5, значення змінних, які підставлені в рівняння, відносили до групи підвищеної ймовірності розвитку ГСН.

Використання рівняння логістичної регресії у наших хворих дозволило виробити прогноз з показником чутливості 94,4 % і специфічністю 95,1 %.

Можна заявити, що використання низки маркерів (ІФР-I, ендостатин, тропонін I, ЗХС, ХСЛПНЩ, ТГ, ФВ) в алгоритмі прогнозу дозволили збільшити предикторну чутливість до 94,4 % у порівнянні з 68 % для монодослідження ІФР-I. При цьому залишається висока специфічність моделі (95,1 %). Дослідження моделі прогнозу у групі хворих на ГІМ і ожиріння показало, що точність прогнозу складає 95 %, а сумарний помилковий прогноз близько 5 %.

Залучення до формули прогнозування розвитку ГСН не тільки таких кошкових високоспецифічних сучасних маркерів ангіогенезу, як ІФР-I та ендостатин, а й методів стандартів діагностики, якими є показники кардіогемодинаміки, ліпідний профіль, рівень сироваткового тропоніну I у хворих на ГІМ із супутнім ожирінням й обумовлює практичну значущість запропонованої моделі прогнозування ГСН.

Дані, що були отримані нами при використанні цієї формули не суперечать даним світової медичної літератури: так, у дослідженні інших вчених ІФР-I володів високою чутливістю (60 %) у відношенні рівня 1-річної смертності у пацієнтів з ГСН.

Результати проведеного дослідження свідчать про можливість використання моделі прогнозування ГСН у закладах практичної охорони здоров'я з метою удосконалення діагностики ускладнень у пацієнтів на ГІМ та супутнє ожиріння.

З метою оцінки наявності й характеру взаємозв'язків між ІФР-I та ГСН був використаний кореляційний аналіз. Отримана зворотна кореляція між ІФР-I й ГСН $r = -0,44$ ($p < 0,05$). Це дає нам зрозуміти, що зниження рівня ІФР-I частіше супроводжувалося розвитком ГСН у хворих на ГІМ та ожиріння. В результаті дослідження стало зрозуміло, що наявність ускладнень у вигляді ГСН у хворих на ГІМ та ожиріння асоціюється зі зниженою активністю ІФР-I, що також дає можливість використовувати його як маркер прогнозу.

Ускладнений ГСН розвиток ГІМ у хворих із супутнім ожирінням асоціювався з низькими рівнями ІФР-I у порівнянні із хворими без ускладнень. Визначення рівню ІФР-I у сироватці хворих з ГІМ та ОЖ виявило підвищену ефективність, що обумовлює можливість його використання як маркера прогнозу розвитку та тяжкості ГСН у даної категорії хворих.

Наступним етапом у дизайні нашого дослідження було прогнозування повторних кардіоваскулярних подій. Так найкращі результати щодо прогнозу повторних кардіоваскулярних подій у вигляді рецидиву ГІМ та/або НС мав ендостатин, який при рівні $>165,41$ пмоль/л володів високими показниками специфічності (95,2%) і чутливості (87,1%), AUS склала 0,96.

Згідно з отриманими даними було встановлено, що у хворих на ГІМ та ожиріння рівні ендостатину були нижче ніж у хворих без ожиріння на 19,14% ($p<0,05$). Тобто, у хворих на гострий інфаркт міокарда без ожиріння спостерігається гіперактивність маркера ангиогенезу ендостатину.

Виявлено, що 29,52% пацієнтів протягом 6 місяців після перенесеного ГІМ мали повторні події у вигляді НС та/або повторного гострого інфаркту міокарда. У даній виборці нестабільну стенокардію було виявлено у 80,65%, а повторний гострий інфаркт міокарда – у 19,35% хворих.

Отримані нами результати дають змогу припустити можливість використання визначення рівня ендостатину у сироватці крові для прогнозування розвитку повторних кардіоваскулярних подій у хворих на ГІМ на тлі коморбідного ожиріння протягом 6-місячного терміну спостереження.

Для порівняльної оцінки терапевтичного ефекту лікування при ГІМ із супутнім ожирінням були сформовані 2 групи хворих: 1-а група хворих, яким був призначений зофіноприл у складі стандартної терапії ($n=37$) та 2-а група хворих, які отримували еналаприл у складі стандартної терапії ($n=38$). Інші препарати були підібрані згідно з протоколом надання медичної допомоги хворим на ГІМ. Проведення перкутанного коронарного втручання було критерієм виключення.

Контрольне клініко-інструментальне дослідження було через 3 місяці після початку лікування.

В результаті 6-місячного спостереження у групи хворих з ГІМ, які отримували рекомендовану терапію за участю зофеноприлу, в порівнянні з іншою, схожою за всіма параметрами групою хворих, які отримували терапію за участю еналаприлу, коефіцієнт ризику HR склав 0,81 (0,61-0,95, $P = 0,041$).

Аналізуючи отримані результати можемо побачити, що 6-місячна виживаність у хворих з ГІМ, які отримували зофеноприл, була значно вище, ніж у групи хворих, які отримували еналаприл, а найбільша кількість летальних випадків або важка застійна серцева недостатність при використанні зофеноприлу довелася на перший місяць ГІМ (30,77% від загальної кількості), а при лікуванні еналаприлом – на другий місяць після коронарної події (28,12% від загальної кількості). Надалі показники летальності та прояви застійної серцевої недостатності знижувалися до мінімуму в останній 6-ий місяць спостереження.

У пацієнтів на ГІМ без супутнього ожиріння, які отримували терапію за участю зофеноприлу, відмічались статистично значні зменшення рівня ендостатину ($152,49 \pm 5,75$ пмоль/л і $136,19 \pm 5,31$ пмоль/л, відповідно, $p < 0,05$) на 12 добу лікування ГІМ. Також потрібно зазначити збільшення рівня ІФР-I ($135,07 \pm 8,04$ нг/мл і $159,07 \pm 8,57$ нг/мл, відповідно, $p < 0,05$) на 12 добу лікування. Динаміка рівня ендостатину у хворих, які отримували терапію за участю еналаприлу, виявились статистично не значущими, проте відмічали зниження рівня ІФР-I ($139,19 \pm 7,88$ нг/мл і $119,66 \pm 3,92$ нг/мл, відповідно, $p < 0,05$).

У хворих з ожирінням та ГІМ спостерігається значне підвищення рівня ІФР-I сама у тих хворих, які отримували терапію за участю зофеноприлу ($174,44 \pm 11,15$ нг/мл та $202,07 \pm 12,22$ нг/мл, відповідно, $p < 0,05$). Також спостерігається значна різниця між показниками ІФР-I у хворих з ожирінням і без ожиріння на всіх етапах спостереження ($135,07 \pm 8,04$ нг/мл і $174,07 \pm 11,15$ нг/мл на першу

добу ГІМ, а також $159,07 \pm 8,57$ нг/мл і $202,07 \pm 12,22$ нг/мл на 12 добу ГІМ, відповідно, $p < 0,05$), на прикладі хворих, що отримують терапію за участю зофеноприлу.

Згідно з дизайном нашої роботи було досліджено представника ІАПФ – зофеноприл. Виявлено сприятливий вплив зофеноприлу на ангіогенез: підвищення рівня ІФР-I у всіх категорій хворих, а також зниження показників ендостатину у хворих без ожиріння. Також була зареєстрована більш висока виживаність у хворих, які приймали зофеноприл з моменту перенесеного ГІМ, що співвідноситься з результатами інших досліджень.

Можемо підкреслити, що застосування стандартної терапії ГІМ за участю зофеноприлу у хворих після перенесеного ГІМ з коморбідним ожирінням та без нього, у порівнянні з використанням іншого ІФАФ – еналаприлу, сприяє покращенню перебігу стану хворих після перенесеного ГІМ, а також підвищенню якості життя.

ВИСНОВКИ

1. У дисертаційній роботі наведено розв'язання актуального питання внутрішньої медицини, а саме: підвищення ефективності діагностики та лікування хворих на гострий інфаркт міокарда із супутнім ожирінням на підставі оцінки активності інсуліноподібного фактора росту-I та ендостатину і дослідження їх прогностичного значення у розвитку несприятливого перебігу гострого інфаркту міокарда.

2. Наявність гострого інфаркту міокарда супроводжується зростанням концентрації інсуліноподібного фактора росту-I на 40,2% та ендостатину на 21,1%, що може бути обумовлено їх властивостями, як маркерів гострої фази запалення та може впливати на ремоделювання лівого шлуночка у хворих на гострий інфаркт міокарда й ожиріння.

3. Були отримані дані щодо вірогідного підвищення рівня ІФР-I у хворих на гострий інфаркт міокарда та ожиріння у порівнянні з хворими на гострий інфаркт міокарда без ожиріння ($180,64 \pm 12,2$ нг/мл та $128,76 \pm 8,1$ нг/мл

відповідно, $p < 0,05$), а також вірогідне зниження рівнів ендостатину у хворих на гострий інфаркт міокарда та ожиріння у порівнянні з контрольною групою ($148,26 \pm 6,04$ пмоль/л та $169,83 \pm 8,39$ пмоль/л відповідно, $p < 0,05$), що вказує на вплив сироваткових рівнів ІФР-I та ендостатину на наявність чи відсутність ожиріння.

4. Наявність гострого інфаркту міокарда, ускладненого розвитком гострої серцевої недостатності у хворих з ожирінням, асоціювалась з низькими рівнями ІФР-I у порівнянні із хворими без ускладнень. ІФР-I виявив предикторні властивості відносно розвитку ГСН у хворих на ГІМ з ожирінням при зменшенні його рівня < 120 нг/мл. Натомість вірогідні результати щодо прогнозу повторних кардіоваскулярних подій у вигляді нестабільної стенокардії та/або гострого інфаркту міокарда мав ендостатин, який при рівні $> 165,41$ пмоль/л володів як високою специфічністю (95,2%), так і чутливістю (87,1%), AUC склала 0,96.

5. У 86,7% хворих на гострий інфаркт міокарда на тлі супутнього абдомінального ожиріння спостерігається мультисудинне ураження коронарних артерій з переважною кількістю оклюзій у проксимальних сегментах. У хворих на гострий інфаркт міокарда спостерігається зростання активності ІФР-I за умов наявності й прогресування ожиріння, та мультисудинного ураження коронарних артерій.

6. Виявлено сприятливий вплив зофеноприлу на ангіогенез: підвищення рівня ІФР-I у всіх категорій хворих, які приймали зофеноприл у порівнянні з хворими, які приймали еналаприл ($159,07 \pm 8,57$ нг / мл і $119,66 \pm 5,92$ нг / мл, відповідно, $p < 0,05$ у хворих без ожиріння; та $202,07 \pm 12,22$ нг / мл і $182,66 \pm 7,32$ нг / мл, відповідно, $p < 0,05$ у хворих з ожирінням), а також зниження показників ендостатину у хворих без ожиріння. Також була зареєстрована більш висока виживаність у хворих, які приймали зофеноприл у порівнянні з групою хворих, які приймали еналаприл з моменту перенесеного гострого інфаркту міокарда. Найбільша кількість летальних випадків при

використанні зофеноприлу довелася на перший місяць гострого інфаркту міокарда (30,77% від загальної кількості), а при лікуванні еналаприлом – на другий місяць після коронарної події (28,12% від загальної кількості).

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Рекомендується використання рівня ендостатину як маркера прогнозу повторних кардіоваскулярних подій протягом 6-місячного терміну спостереження за хворими, що перенесли гострий інфаркт міокарда на тлі супутнього ожиріння при рівні $>165,41$ пмоль/л

2. Рекомендується використання рівнів інсуліноподібного фактора росту-I, ендостатину та тропоніну I у складі моделі, як маркера прогнозу розвитку гострої серцевої недостатності більше ніж I класу за Killip.

3. Рекомендоване використання рівня інсуліноподібного фактора росту-I, який виявив предикторні властивості відносно розвитку гострої серцевої недостатності у хворих на гострий інфаркт міокарда та ожиріння при зменшенні його рівня < 120 нг/мл з урахуванням високої чутливості (68 %) і специфічності (96 %).

4. При призначенні препаратів ангіотензинперетворюючого ферменту в терапії хворим на гострий інфаркт міокарда та ожиріння перевагу слід віддавати зофеноприлу у складі стандартної терапії внаслідок значного позитивного ефекту

даного препарату, що пов'язано зі значним зниженням розвитку ускладнень та повторних кардіоваскулярних подій у віддаленому періоді інфаркту міокарда на тлі ожиріння.

ПЕРЕЛІК ЛІТЕРАТУРНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Коваленко ВМ, Корнацький ВМ, Мороз ДМ, и др. Проблеми здоров'я і медичної допомоги та модель покращання в сучасних умовах. – Київ: Інститут кардіології імені академіка М. Д. Стражеска НАМН України; 2016. 261 с.
2. Коваленко ВМ, Дорогой АП. Серцево-судинні хвороби: медично-соціальне значення та стратегія розвитку кардіології в Україні. Матеріали XVII Національного конгресу кардіологів України; 2016; Київ, Україна. с. 5-14.
3. Vázquez-Oliva G, Zamora A, Ramos R, Marti R, Subirana I, Grau M et al. Acute Myocardial Infarction Population Incidence and Mortality Rates, and 28-day Case-fatality in Older Adults. The REGICOR Study. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2018 Sep;71(9):718-725. English, Spanish. doi: 10.1016/j.rec.2017.10.019. Epub 2017 Nov 22. PMID: 29174866.
4. Bradley SM, Borgerding JA, Wood GB, Maynard C, Fihn SD. Incidence, Risk Factors, and Outcomes Associated With In-Hospital Acute Myocardial Infarction. *JAMA Netw Open*. 2019 Jan 4;2(1):e187348. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2018.7348. PMID: 30657538; PMCID: PMC6484558.

5. Quadros AS, Cambruzzi E, Sebben J, David RB, Abelin A, Welter D et al. Red versus white thrombi in patients with ST-elevation myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention: clinical and angiographic outcomes. *Am Heart J*. 2012 Oct;164(4):553-60. doi: 10.1016/j.ahj.2012.07.022. PMID: 23067914.

6. Rosamond W, Flegal K, Furie K, Go A, Greenlund K, Haase N et al. American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart disease and stroke statistics--2008 update: a report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. *Circulation*. 2008 Jan 29;117(4):e25-146. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.107.187998. PMID: 18086926.

7. Lloyd-Jones D, Adams RJ, Brown TM, Carnethon M, Dai S, De Simone G et al. American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Executive summary: heart disease and stroke statistics-2010 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2010 Feb 23;121(7):948-54. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.192666. PMID: 20177011.

8. Nichols M, Townsend N, Scarborough P, Rayner M. Cardiovascular disease in Europe 2014: epidemiological update. *Eur Heart J*. 2014 Nov 7;35(42):2950-9. doi: 10.1093/eurheartj/ehu299. PMID: 25139896.

9. Rich MW. Epidemiology, clinical features, and prognosis of acute myocardial infarction in the elderly. *Am J Geriatr Cardiol*. 2006 Jan-Feb;15(1):7-11. doi: 10.1111/j.1076-7460.2006.05273.x. PMID: 16415640.

10. Fu G, Jia L, Zhao X, Wang Y, Chen X, Yang Y et al. A comparison of intracoronary with intravenous glycoprotein IIb/IIIa inhibitors during percutaneous coronary intervention in patients with acute coronary syndrome: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Interv Cardiol*. 2012 Jun;25(3):223-34. doi: 10.1111/j.1540-8183.2011.00711.x. PMID: 22413751.

11. Куликов ВА. Фремингемское Исследование Сердца: 65 лет изучения причин атеросклероза. Вестник Витебского государственного медицинского университета. 2012. 2:16-24.
12. Mendis S. The contribution of the Framingham Heart Study to the prevention of cardiovascular disease: a global perspective. *Prog Cardiovasc Dis*. 2010 Jul-Aug;53(1):10-4. doi: 10.1016/j.pcad.2010.01.001. PMID: 20620420.
13. Cecchini M, Warin L. Impact of food labelling systems on food choices and eating behaviours: a systematic review and meta-analysis of randomized studies. *Obes Rev*. 2016 Mar;17(3):201-10. doi: 10.1111/obr.12364. PMID: 26693944.
14. Ogden CL, Carroll MD, Kit BK, Flegal KM. Prevalence of childhood and adult obesity in the United States, 2011-2012. *JAMA*. 2014 Feb 26;311(8):806-14. doi: 10.1001/jama.2014.732. PMID: 24570244; PMCID: PMC4770258.
15. Ogden CL, Yanovski SZ, Carroll MD, Flegal KM. The epidemiology of obesity. *Gastroenterology*. 2007 May;132(6):2087-102. doi: 10.1053/j.gastro.2007.03.052. PMID: 17498505.
16. Гарапко ТВ. Зміни структурної організації тканини й органів внаслідок ожиріння. Науковий вісник Ужгородського університету. 2017. 2(56):137-40.
17. Wever MCM, Dingemans AE, Geerets T, Danner UN. Screening for Binge Eating Disorder in people with obesity. *Obes Res Clin Pract*. 2018 May-Jun;12(3):299-306. doi: 10.1016/j.orcp.2018.02.002. Epub 2018 Mar 9. PMID: 29530586.
18. Фадеев ГД, Гриднев АЕ. Ожирение и риск сердечно-сосудистых заболеваний. *Ліки України*. 2009. 7(133):55-64.
19. Hubert HB, Feinleib M, McNamara PM, Castelli WP. Obesity as an independent risk factor for cardiovascular disease: a 26-year follow-up of participants in the Framingham Heart Study. *Circulation*. 1983 May;67(5):968-77. doi: 10.1161/01.cir.67.5.968. PMID: 6219830.
20. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, Dans T, Avezum A, Lanas F et al.; INTERHEART Study Investigators. Effect of potentially modifiable risk factors

associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet*. 2004 Sep 11-17;364(9438):937-52. doi: 10.1016/S0140-6736(04)17018-9. PMID: 15364185.

21. Mathus-Vliegen L, Toouli J, Fried M, Khan AG, Garisch J, Hunt R et al. World Gastroenterology Organisation global guidelines on obesity. *J Clin Gastroenterol*. 2012 Aug;46(7):555-61. doi: 10.1097/MCG.0b013e318259bd04. PMID: 22772737.

22. Scheele C, Nielsen S. Metabolic regulation and the anti-obesity perspectives of human brown fat. *Redox Biol*. 2017 Aug;12:770-775. doi: 10.1016/j.redox.2017.04.011. PMID: 28431377; PMCID: PMC5397125.

23. Guilherme A, Pedersen DJ, Henchey E, Henriques FS, Danai LV, Shen Y et al. Adipocyte lipid synthesis coupled to neuronal control of thermogenic programming. *Mol Metab*. 2017 May 31;6(8):781-796. doi: 10.1016/j.molmet.2017.05.012. PMID: 28752043; PMCID: PMC5518709.

24. Vegiopoulos A, Rohm M, Herzig S. Adipose tissue: between the extremes. *EMBO J*. 2017 Jul 14;36(14):1999-2017. doi: 10.15252/emboj.201696206. PMID: 28623240; PMCID: PMC5509999.

25. Mahabadi AA, Massaro JM, Rosito GA, Levy D, Murabito JM, Wolf PA et al. Association of pericardial fat, intrathoracic fat, and visceral abdominal fat with cardiovascular disease burden: the Framingham Heart Study. *Eur. Heart J*. 2009 Apr; 30(16):850-856.

26. Wormser D, Kaptoge S, Di Angelantonio E, Wood AM, Pennells L et al.; Emerging Risk Factors Collaboration. Separate and combined associations of body-mass index and abdominal adiposity with cardiovascular disease: collaborative analysis of 58 prospective studies. *Lancet*. 2011 Mar 26;377(9771):1085-95. doi: 10.1016/S0140-6736(11)60105-0. PMID: 21397319; PMCID: PMC3145074.

27. Ye J. Mechanisms of insulin resistance in obesity. *Front Med.* 2013 Mar;7(1):14-24. doi: 10.1007/s11684-013-0262-6. PMID: 23471659; PMCID: PMC3936017.
28. He Q, Gao Z, Yin J, Zhang J, Yun Z, Ye J. Regulation of HIF-1 {alpha} activity in adipose tissue by obesity-associated factors: adipogenesis, insulin, and hypoxia. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2011 May;300(5):E877-85. doi: 10.1152/ajpendo.00626.2010. PMID: 21343542; PMCID: PMC3093977.
29. Russo A, Pirisinu I, Vacca C, Reginato E, Tomaro ES, Pippi R et al. An intensive lifestyle intervention reduces circulating oxidised low-density lipoprotein and increases human paraoxonase activity in obese subjects. *Obes Res Clin Pract.* 2018 Jan-Feb;12(Suppl 2):108-114. doi: 10.1016/j.orcp.2016.11.006. PMID: 27956218.
30. Taylor EB. The complex role of adipokines in obesity, inflammation, and autoimmunity. *Clin Sci (Lond).* 2021 Mar 26;135(6):731-52. doi: 10.1042/CS20200895. PMID: 33729498; PMCID: PMC7969664.
31. Pereira S, Cline DL, Glavas MM, Covey SD, Kieffer TJ. Tissue-Specific Effects of Leptin on Glucose and Lipid Metabolism. *Endocr Rev.* 2021 Jan 28;42(1):1-28. doi: 10.1210/endrev/bnaa027. PMID: 33150398; PMCID: PMC7846142.
32. Puche JE, Castilla-Cortázar I. Human conditions of insulin-like growth factor-I (IGF-I) deficiency. *J Transl Med.* 2012 Nov 14;10:224. doi: 10.1186/1479-5876-10-224. PMID: 23148873; PMCID: PMC3543345.
33. Stavropoulos A, Varras M, Philippou A, Vasilakaki T, Varra VK, Varra FN et al. Immunohistochemical expression of insulin-like growth factor-1Ec in primary endometrial carcinoma: Association with PTEN, p53 and survivin expression. *Oncol Lett.* 2020 Dec;20(6):395. doi: 10.3892/ol.2020.12258. PMID: 33193855; PMCID: PMC7656117.
34. Ipsa E, Cruzat VF, Kagize JN, Yovich JL, Keane KN. Growth Hormone and Insulin-Like Growth Factor Action in Reproductive Tissues. *Front Endocrinol*

(Lausanne). 2019 Nov 12;10:777. doi: 10.3389/fendo.2019.00777. PMID: 31781044; PMCID: PMC6861326.

35. Wu H, Ballantyne CM. Metabolic Inflammation and Insulin Resistance in Obesity. *Circ Res*. 2020 May 22;126(11):1549-1564. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.119.315896. PMID: 32437299; PMCID: PMC7250139.

36. Hansen L, Netterstrøm MK, Johansen NB, Rønn PF, Vistisen D, Husemoen LLN et al. Metabolically Healthy Obesity and Ischemic Heart Disease: A 10-Year Follow-Up of the Inter99 Study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2017 Jun 1;102(6):1934-1942. doi: 10.1210/jc.2016-3346. PMID: 28323999.

37. Skårn SN, Eggesbø HB, Flaa A, Kjeldsen SE, Rostrup M, Brunborg C et al. Predictors of abdominal adipose tissue compartments: 18-year follow-up of young men with and without family history of diabetes. *Eur J Intern Med*. 2016 Apr;29:26-31. doi: 10.1016/j.ejim.2015.11.027. PMID: 26712453.

38. Fox CS, Massaro JM, Hoffmann U, Pou KM, Maurovich-Horvat P, Liu CY et al. Abdominal visceral and subcutaneous adipose tissue compartments: association with metabolic risk factors in the Framingham Heart Study. *Circulation*. 2007 Jul 3;116(1):39-48. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.675355. PMID: 17576866.

39. Lalia AZ, Dasari S, Johnson ML, Robinson MM, Konopka AR, Distelmaier K et al. Predictors of Whole-Body Insulin Sensitivity Across Ages and Adiposity in Adult Humans. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016 Feb;101(2):626-34. doi: 10.1210/jc.2015-2892. PMID: 26709968; PMCID: PMC4880121.

40. Goldani H, Adami FS, Antunes MT, Rosa LH, Fassina P, Quevedo Grave MT, Morelo Dal Bosco S. Applicability of the visceral adiposity index (VAI) in the prediction of the components of the metabolic syndrome in elderly. *Nutr Hosp*. 2015 Oct 1;32(4):1609-15. doi: 10.3305/nh.2015.32.4.9589. PMID: 26545525.

41. Djoussé L, Bartz TM, Ix JH, Zieman SJ, Delaney JA, Mukamal KJ et al. Adiposity and incident heart failure in older adults: the cardiovascular health study.

Obesity (Silver Spring). 2012 Sep;20(9):1936-41. doi: 10.1038/oby.2011.320. PMID: 22016094; PMCID: PMC3429627.

42. Abbasi SA, Hundley WG, Bluemke DA, Jerosch-Herold M, Blankstein R, Petersen SE et al. Visceral adiposity and left ventricular remodeling: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2015 Jul;25(7):667-76. doi: 10.1016/j.numecd.2015.03.016. PMID: 26033394; PMCID: PMC4468023.

43. Dudina A, Cooney MT, Bacquer DD, Backer GD, Ducimetière P, Jousilahti P et al; SCORE investigators. Relationships between body mass index, cardiovascular mortality, and risk factors: a report from the SCORE investigators. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*. 2011 Oct;18(5):731-42. doi: 10.1177/1741826711412039. PMID: 21642320.

44. Hassani SE, Chu WW, Wolfram RM, Kuchulakanti PK, Xue Z, Gevorkian N et al. Clinical outcomes after percutaneous coronary intervention with drug-eluting stents in dialysis patients. *J Invasive Cardiol*. 2006 Jun;18(6):273-7. PMID: 16751681.

45. Chang VW, Langa KM, Weir D, Iwashyna TJ. The obesity paradox and incident cardiovascular disease: A population-based study. *PLoS One*. 2017 Dec 7;12(12):e0188636. doi: 10.1371/journal.pone.0188636. PMID: 29216243; PMCID: PMC5720539.

46. Kalantar-Zadeh K, Block G, Horwich T, Fonarow GC. Reverse epidemiology of conventional cardiovascular risk factors in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2004 Apr 21;43(8):1439-44. doi: 10.1016/j.jacc.2003.11.039. PMID: 15093881.

47. Padwal RS, Pajewski NM, Allison DB, Sharma AM. Using the Edmonton obesity staging system to predict mortality in a population-representative cohort of people with overweight and obesity. *CMAJ*. 2011 Oct 4;183(14):E1059-66. doi: 10.1503/cmaj.110387. PMID: 21844111; PMCID: PMC3185097.

48. Romero-Corral A, Montori VM, Somers VK, Korinek J, Thomas RJ, Allison TG et al. Association of bodyweight with total mortality and with

cardiovascular events in coronary artery disease: a systematic review of cohort studies. *Lancet*. 2006 Aug 19;368(9536):666-78. doi: 10.1016/S0140-6736(06)69251-9. PMID: 16920472.

49. Oreopoulos A, McAlister FA, Kalantar-Zadeh K, Padwal R, Ezekowitz JA, Sharma AM et al. The relationship between body mass index, treatment, and mortality in patients with established coronary artery disease: a report from APPROACH. *Eur Heart J*. 2009 Nov;30(21):2584-92. doi: 10.1093/eurheartj/ehp288. PMID: 19617221; PMCID: PMC2771146.

50. Rajamanickam A, Kapadia S, Butler S. Does "The Obesity Paradox" exist for survival after a Percutaneous intervention? *J Am Coll Cardiol*. 2010; 55:1266-85.

51. Angerås O, Albertsson P, Karason K, Råmunddal T, Matejka G, James S et al. Evidence for obesity paradox in patients with acute coronary syndromes: a report from the Swedish Coronary Angiography and Angioplasty Registry. *Eur Heart J*. 2013 Feb;34(5):345-53. doi: 10.1093/eurheartj/ehs217. PMID: 22947610.

52. Khan SS, Ning H, Wilkins JT, Allen N, Carnethon M, Berry JD et al. Association of Body Mass Index With Lifetime Risk of Cardiovascular Disease and Compression of Morbidity. *JAMA Cardiol*. 2018 Apr 1;3(4):280-7. doi: 10.1001/jamacardio.2018.0022. PMID: 29490333; PMCID: PMC5875319.

53. Ohlsson C, Mohan S, Sjögren K, Tivesten A, Isgaard J, Isaksson O et al. The role of liver-derived insulin-like growth factor-I. *Endocr Rev*. 2009 Aug;30(5):494-535. doi: 10.1210/er.2009-0010. PMID: 19589948; PMCID: PMC2759708.

54. Bach LA, Hale LJ. Insulin-like growth factors and kidney disease. *Am J Kidney Dis*. 2015 Feb;65(2):327-36. doi: 10.1053/j.ajkd.2014.05.024. PMID: 25151409.

55. Li X, Liu Q, Zhou T, Zhao S, Zhou S. PAPP-A: a possible pathogenic link to the instability of atherosclerotic plaque. *Med Hypotheses*. 2008;70(3):597-9. doi: 10.1016/j.mehy.2007.05.043. PMID: 17714879.

56. Lund J, Qin QP, Ilva T, Pettersson K, Voipio-Pulkki LM, Porela P, Pulkki K. Circulating pregnancy-associated plasma protein a predicts outcome in patients with acute coronary syndrome but no troponin I elevation. *Circulation*. 2003 Oct 21;108(16):1924-6. doi: 10.1161/01.CIR.0000096054.18485.07. PMID: 14530192.

57. Shevchenko AO, Slesareva IuS, Shevchenko OP. Laboratory diagnosis of atherosclerotic plaque damage in patients with coronary heart disease: PAPP-A (a review of literature). *Klin Lab Diagn*. 2011 May;(5):3-10. Russian. PMID: 21786607.

58. Consuegra-Sanchez L, Petrovic I, Cosin-Sales J, Holt DW, Christiansen M, Kaski JC. Prognostic value of circulating pregnancy-associated plasma protein-A (PAPP-A) and proform of eosinophil major basic protein (pro-MBP) levels in patients with chronic stable angina pectoris. *Clin Chim Acta*. 2008 May;391(1-2):18-23. doi: 10.1016/j.cca.2008.01.012. PMID: 18267116.

59. Hausenloy DJ, Yellon DM. New directions for protecting the heart against ischaemia-reperfusion injury: targeting the Reperfusion Injury Salvage Kinase (RISK)-pathway. *Cardiovasc Res*. 2004 Feb 15;61(3):448-60. doi: 10.1016/j.cardiores.2003.09.024. PMID: 14962476.

60. Buerke M, Murohara T, Skurk C, Nuss C, Tomaselli K, Lefer AM. Cardioprotective effect of insulin-like growth factor I in myocardial ischemia followed by reperfusion. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1995 Aug 15;92(17):8031-5. doi: 10.1073/pnas.92.17.8031. PMID: 7644533; PMCID: PMC41280.

61. Davani EY, Brumme Z, Singhera GK, Côté HC, Harrigan PR, Dorscheid DR. Insulin-like growth factor-1 protects ischemic murine myocardium from ischemia/reperfusion associated injury. *Crit Care*. 2003 Dec;7(6):R176-83. doi: 10.1186/cc2375. PMID: 14624693; PMCID: PMC374373.

62. O'Sullivan JF, Leblond AL, Kelly G, Kumar AH, Metharom P, Büneker CK et al. Potent long-term cardioprotective effects of single low-dose insulin-like growth factor-1 treatment postmyocardial infarction. *Circ Cardiovasc Interv*. 2011

Aug;4(4):327-35. doi: 10.1161/CIRCINTERVENTIONS.110.960765. PMID: 21712526.

63. Padin-Iruegas ME, Misao Y, Davis ME, Segers VF, Esposito G, Tokunou T et al. Cardiac progenitor cells and biotinylated insulin-like growth factor-1 nanofibers improve endogenous and exogenous myocardial regeneration after infarction. *Circulation*. 2009 Sep 8;120(10):876-87. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.852285. PMID: 19704095; PMCID: PMC2913250.

64. Kin H, Zhao ZQ, Sun HY, Wang NP, Corvera JS, Halkos ME et al. Postconditioning attenuates myocardial ischemia-reperfusion injury by inhibiting events in the early minutes of reperfusion. *Cardiovasc Res*. 2004 Apr 1;62(1):74-85. doi: 10.1016/j.cardiores.2004.01.006. PMID: 15023554.

65. Li B, Setoguchi M, Wang X, Andreoli AM, Leri A, Malhotra A et al. Insulin-like growth factor-1 attenuates the detrimental impact of nonocclusive coronary artery constriction on the heart. *Circ Res*. 1999 May 14;84(9):1007-19. doi: 10.1161/01.res.84.9.1007. PMID: 10325238.

66. Redaelli G, Malhotra A, Li B, Li P, Sonnenblick EH, Hofmann PA, Anversa P. Effects of constitutive overexpression of insulin-like growth factor-1 on the mechanical characteristics and molecular properties of ventricular myocytes. *Circ Res*. 1998 Mar 23;82(5):594-603. doi: 10.1161/01.res.82.5.594. PMID: 9529164.

67. Cittadini A, Ishiguro Y, Strömer H, Spindler M, Moses AC, Clark R et al. Insulin-like growth factor-1 but not growth hormone augments mammalian myocardial contractility by sensitizing the myofilament to Ca²⁺ through a wortmannin-sensitive pathway: studies in rat and ferret isolated muscles. *Circ Res*. 1998 Jul 13;83(1):50-9. doi: 10.1161/01.res.83.1.50. PMID: 9670918.

68. Higashi Y, Gautam S, Delafontaine P, Sukhanov S. IGF-1 and cardiovascular disease. *Growth Horm IGF Res*. 2019 Apr;45:6-16. doi: 10.1016/j.ghir.2019.01.002. PMID: 30735831; PMCID: PMC6504961.

69. Ghosh R, Karmohapatra SK, Bhattacharyya M, Bhattacharya R, Bhattacharya G, Sinha AK. The appearance of dermcidin isoform 2, a novel platelet aggregating agent in the circulation in acute myocardial infarction that inhibits insulin synthesis and the restoration by acetyl salicylic acid of its effects. *J Thromb Thrombolysis*. 2011 Jan;31(1):13-21. doi: 10.1007/s11239-010-0515-z. PMID: 20809104.
70. Ray U, Khan GA, Chakraborty K, Basuroy S, Patra SC, Girish G et al. Isolation and study of insulin activated nitric oxide synthase inhibitory protein in acute myocardial infarction subjects. *J Thromb Thrombolysis*. 2012 Apr;33(3):218-29. doi: 10.1007/s11239-011-0672-8. PMID: 22238031.
71. Friberg L, Werner S, Eggertsen G, Ahnve S. Growth hormone and insulin-like growth factor-1 in acute myocardial infarction. *Eur Heart J*. 2000 Sep;21(18):1547-54. doi: 10.1053/euhj.2000.2125. PMID: 10973769.
72. Spallarossa P, Brunelli C, Minuto F, Caruso D, Battistini M, Caponnetto S, Cordera R. Insulin-like growth factor-I and angiographically documented coronary artery disease. *Am J Cardiol*. 1996 Jan 15;77(2):200-2. doi: 10.1016/s0002-9149(96)90600-1. PMID: 8546095.
73. Fan J, Wojnar MM, Theodorakis M, Lang CH. Regulation of insulin-like growth factor (IGF)-I mRNA and peptide and IGF-binding proteins by interleukin-1. *Am J Physiol*. 1996 Mar;270(3 Pt 2):R621-9. doi: 10.1152/ajpregu.1996.270.3.R621. PMID: 8780229.
74. Lang CH, Fan J, Cooney R, Vary TC. IL-1 receptor antagonist attenuates sepsis-induced alterations in the IGF system and protein synthesis. *Am J Physiol*. 1996 Mar;270(3 Pt 1):E430-7. doi: 10.1152/ajpendo.1996.270.3.E430. PMID: 8638689.
75. Zhang X, Xing H, Qi F, Liu H, Gao L, Wang X. Local delivery of insulin/IGF-1 for bone regeneration: carriers, strategies, and effects. *Nanotheranostics*. 2020 Sep 8;4(4):242-255. doi: 10.7150/ntno.46408. PMID: 32923314; PMCID: PMC7484631.

76. Sarzi-Puttini P, Atzeni F, Schölmerich J, Cutolo M, Straub RH. Anti-TNF antibody treatment improves glucocorticoid induced insulin-like growth factor 1 (IGF1) resistance without influencing myoglobin and IGF1 binding proteins 1 and 3. *Ann Rheum Dis*. 2006 Mar;65(3):301-5. doi: 10.1136/ard.2005.040816. Epub 2005 Aug 3. PMID: 16079165; PMCID: PMC1798065.

77. Salmon AB, Lerner C, Ikeno Y, Motch Perrine SM, McCarter R, Sell C. Altered metabolism and resistance to obesity in long-lived mice producing reduced levels of IGF-I. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2015 Apr 1;308(7):E545-53. doi: 10.1152/ajpendo.00558.2014. PMID: 25648834; PMCID: PMC4385875.

78. Kuemmerle JF. Insulin-like growth factors in the gastrointestinal tract and liver. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2012 Jun;41(2):409-23, vii. doi: 10.1016/j.ecl.2012.04.018. PMID: 22682638; PMCID: PMC3372868.

79. Aoi N, Nakayama T, Soma M, Kosuge K, Haketa A, Sato M et al. Association of the insulin-like growth factor1 gene with myocardial infarction in Japanese subjects. *Hereditas*. 2010 Oct;147(5):215-24. doi: 10.1111/j.1601-5223.2010.02174.x. PMID: 21039458.

80. Janssen JA, Stolk RP, Pols HA, Grobbee DE, Lamberts SW. Serum total IGF-I, free IGF-I, and IGFB-1 levels in an elderly population: relation to cardiovascular risk factors and disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1998 Feb;18(2):277-82. doi: 10.1161/01.atv.18.2.277. PMID: 9484994.

81. Juul A, Scheike T, Davidsen M, Gyllenberg J, Jørgensen T. Low serum insulin-like growth factor I is associated with increased risk of ischemic heart disease: a population-based case-control study. *Circulation*. 2002 Aug 20;106(8):939-44. doi: 10.1161/01.cir.0000027563.44593.cc. PMID: 12186797.

82. Ittermann T, Noord Cv, Friedrich N, Dörr M, Felix SB, Nauck M et al. The association between insulin-like growth factor-I and cardiac repolarization. *Growth Horm IGF Res*. 2012 Feb;22(1):1-5. doi: 10.1016/j.ghir.2011.11.001. PMID: 22154520.

83. Schneider HJ, Klotsche J, Saller B, Böhler S, Sievers C, Pittrow D et al. Associations of age-dependent IGF-I SDS with cardiovascular diseases and risk conditions: cross-sectional study in 6773 primary care patients. *Eur J Endocrinol.* 2008 Feb;158(2):153-61. doi: 10.1530/EJE-07-0600. PMID: 18230821.
84. Folkman J. Angiogenesis in cancer, vascular, rheumatoid and other disease. *Nat Med.* 1995 Jan;1(1):27-31. doi: 10.1038/nm0195-27. PMID: 7584949.
85. O'Reilly MS, Boehm T, Shing Y, Fukai N, Vasios G, Lane WS et al. Endostatin: an endogenous inhibitor of angiogenesis and tumor growth. *Cell.* 1997 Jan 24;88(2):277-85. doi: 10.1016/s0092-8674(00)81848-6. PMID: 9008168.
86. Carmeliet P, Jain RK. Angiogenesis in cancer and other diseases. *Nature.* 2000 Sep 14;407(6801):249-57. doi: 10.1038/35025220. PMID: 11001068.
87. Folkman J. Fundamental concepts of the angiogenic process. *Curr Mol Med.* 2003 Nov;3(7):643-51. doi: 10.2174/1566524033479465. PMID: 14601638.
88. Nyberg P, Xie L, Kalluri R. Endogenous inhibitors of angiogenesis. *Cancer Res.* 2005 May 15;65(10):3967-79. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-04-2427. PMID: 15899784.
89. Офозу ФА. Тромбоциты как модель регуляции свертывания крови на клеточных мембранах и ее значение. *Биохимия.* 2002;67(1):56-65.
90. Browder T, Folkman J, Pirie-Shepherd S. The hemostatic system as a regulator of angiogenesis. *J Biol Chem.* 2000 Jan 21;275(3):1521-4. doi: 10.1074/jbc.275.3.1521. PMID: 10636838.
91. Ma L, Hollenberg MD, Wallace JL. Thrombin-induced platelet endostatin release is blocked by a proteinase activated receptor-4 (PAR4) antagonist. *Br J Pharmacol.* 2001 Oct;134(4):701-4. doi: 10.1038/sj.bjp.0704312. PMID: 11606309; PMCID: PMC1573005.
92. Rhim TY, Park CS, Kim E, Kim SS. Human prothrombin fragment 1 and 2 inhibit bFGF-induced BCE cell growth. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 1998 Nov;252(2):513-516. doi: 10.1006/bbrc.1998.9682.

93. Maeshima Y, Colorado PC, Torre A, Holthaus KA, Grunkemeyer JA, Ericksen MB et al. Distinct antitumor properties of a type IV collagen domain derived from basement membrane. *J Biol Chem.* 2000 Jul 14;275(28):21340-8. doi: 10.1074/jbc.M001956200. PMID: 10766752.
94. Folkman J. Antiangiogenesis in cancer therapy--endostatin and its mechanisms of action. *Exp Cell Res.* 2006 Mar 10;312(5):594-607. doi: 10.1016/j.yexcr.2005.11.015. PMID: 16376330.
95. Hansma AH, Broxterman HJ, van der Horst I, Yuana Y, Boven E, Giaccone G et al. Recombinant human endostatin administered as a 28-day continuous intravenous infusion, followed by daily subcutaneous injections: a phase I and pharmacokinetic study in patients with advanced cancer. *Ann Oncol.* 2005 Oct;16(10):1695-701. doi: 10.1093/annonc/mdi318. PMID: 16012180.
96. Tian HL, Chen H, Cui YH, Xu T, Zhou LF. Increased protein and mRNA expression of endostatin in the ischemic brain tissue of rabbits after middle cerebral artery occlusion. *Neurosci Bull.* 2007 Jan;23(1):35-40. doi: 10.1007/s12264-007-0005-2. PMID: 17592523; PMCID: PMC5500774.
97. Hou Q, Ling L, Wang F, Xing S, Pei Z, Zeng J. Endostatin expression in neurons during the early stage of cerebral ischemia is associated with neuronal apoptotic cell death in adult hypertensive rat model of stroke. *Brain Res.* 2010 Jan 22;1311:182-8. doi: 10.1016/j.brainres.2009.11.033. PMID: 19941836.
98. Mitsuma W, Kodama M, Hanawa H, Ito M, Ramadan MM, Hirono S et al. Serum endostatin in the coronary circulation of patients with coronary heart disease and its relation to coronary collateral formation. *Am J Cardiol.* 2007 Feb 15;99(4):494-8. doi: 10.1016/j.amjcard.2006.09.095. PMID: 17293192.
99. Iribarren C, Herrinton LJ, Darbinian JA, Tamarkin L, Malinowski D, Vogelmann JH et al. Does the association between serum endostatin, an endogenous anti-angiogenic protein, and acute myocardial infarction differ by race? *Vasc Med.* 2006 Feb;11(1):13-20. doi: 10.1191/1358863x06vm654oa. PMID: 16669408.

100. Liou JY, Shyu KG, Lu MJ, Chao HH, Wang BW, Kuan PL. Pericardial fluid and serum levels of vascular endothelial growth factor and endostatin in patients with or without coronary artery disease. *J Formos Med Assoc.* 2006 May;105(5):377-83. doi: 10.1016/S0929-6646(09)60133-9. PMID: 16638647.

101. Ärnlov J, Ruge T, Ingelsson E, Larsson A, Sundström J, Lind L. Serum endostatin and risk of mortality in the elderly: findings from 2 community-based cohorts. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2013 Nov;33(11):2689-95. doi: 10.1161/ATVBAHA.113.301704. PMID: 24030549.

102. Seko Y, Fukuda S, Nagai R. Serum levels of endostatin, vascular endothelial growth factor (VEGF) and hepatocyte growth factor (HGF) in patients with acute myocardial infarction undergoing early reperfusion therapy. *Clin Sci (Lond).* 2004 May;106(5):439-42. doi: 10.1042/CS20030365. PMID: 14965340.

103. Campbell DJ, Somaratne JB, Jenkins AJ, Prior DL, Yui M, Kenny JF et al. Reduced microvascular density in non-ischemic myocardium of patients with recent non-ST-segment-elevation myocardial infarction. *Int J Cardiol.* 2013 Aug 10;167(3):1027-37. doi: 10.1016/j.ijcard.2012.03.075. PMID: 22459379.

104. Pearce WH, Shively VP. Abdominal aortic aneurysm as a complex multifactorial disease: interactions of polymorphisms of inflammatory genes, features of autoimmunity, and current status of MMPs. *Ann N Y Acad Sci.* 2006 Nov;1085:117-32. doi: 10.1196/annals.1383.025. PMID: 17182928.

105. Flather MD, Yusuf S, Køber L, Pfeffer M, Hall A, Murray G et al. Long-term ACE-inhibitor therapy in patients with heart failure or left-ventricular dysfunction: a systematic overview of data from individual patients. ACE-Inhibitor Myocardial Infarction Collaborative Group. *Lancet.* 2000 May 6;355(9215):1575-81. doi: 10.1016/S0140-6736(00)02212-1. PMID: 10821360.

106. Buch P, Rasmussen S, Abildstrom SZ, Køber L, Carlsen J, Torp-Pedersen C; TRACE investigators. The long-term impact of the angiotensin-converting enzyme inhibitor trandolapril on mortality and hospital admissions in patients with left

ventricular dysfunction after a myocardial infarction: follow-up to 12 years. *Eur Heart J*. 2005 Jan;26(2):145-52. doi: 10.1093/eurheartj/ehi021. PMID: 15618070.

107. Kramer DG, Trikalinos TA, Kent DM, Antonopoulos GV, Konstam MA, Udelson JE. Quantitative evaluation of drug or device effects on ventricular remodeling as predictors of therapeutic effects on mortality in patients with heart failure and reduced ejection fraction: a meta-analytic approach. *J Am Coll Cardiol*. 2010 Jul 27;56(5):392-406. doi: 10.1016/j.jacc.2010.05.011. PMID: 20650361; PMCID: PMC4523221.

108. Hall AS, Murray GD, Ball SG. Follow-up study of patients randomly allocated ramipril or placebo for heart failure after acute myocardial infarction: AIRE Extension (AIREX) Study. *Acute Infarction Ramipril Efficacy. Lancet*. 1997 May 24;349(9064):1493-7. doi: 10.1016/s0140-6736(97)04442-5. PMID: 9167457.

109. Køber L, Torp-Pedersen C, Carlsen JE, Bagger H, Eliassen P, Lyngborg K et al. A clinical trial of the angiotensin-converting-enzyme inhibitor trandolapril in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *Trandolapril Cardiac Evaluation (TRACE) Study Group. N Engl J Med*. 1995 Dec 21;333(25):1670-6. doi: 10.1056/NEJM199512213332503. PMID: 7477219.

110. Rodrigues EJ, Eisenberg MJ, Pilote L. Effects of early and late administration of angiotensin-converting enzyme inhibitors on mortality after myocardial infarction. *Am J Med*. 2003 Oct 15;115(6):473-9. doi: 10.1016/s0002-9343(03)00435-2. PMID: 14563504.

111. Pilote L, Abrahamowicz M, Rodrigues E, Eisenberg MJ, Rahme E. Mortality rates in elderly patients who take different angiotensin-converting enzyme inhibitors after acute myocardial infarction: a class effect? *Ann Intern Med*. 2004 Jul 20;141(2):102-12. doi: 10.7326/0003-4819-141-2-200407200-00008. PMID: 15262665.

112. Tai C, Gan T, Zou L, Sun Y, Zhang Y, Chen W et al. Effect of angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin II receptor blockers on cardiovascular

events in patients with heart failure: a meta-analysis of randomized controlled trials. *BMC Cardiovasc Disord.* 2017 Oct 5;17(1):257. doi: 10.1186/s12872-017-0686-z. PMID: 28982370; PMCID: PMC5629775.

113. Ambrosioni E, Borghi C, Magnani B. The effect of the angiotensin-converting-enzyme inhibitor zofenopril on mortality and morbidity after anterior myocardial infarction. The Survival of Myocardial Infarction Long-Term Evaluation (SMILE) Study Investigators. *N Engl J Med.* 1995 Jan 12;332(2):80-5. doi: 10.1056/NEJM199501123320203. PMID: 7990904.

114. Burchardt P, Tabaczewski P, Goździcka-Józefiak A, Siminiak T, Szczepaniak A, Banaszak A, Wysocki H. Association between insulin like growth factor-1 and lipoprotein metabolism in stable angina patients on statin therapy: a pilot study. *Kardiol Pol.* 2012;70(10):1017-22. PMID: 23080092.

115. Colao A, Spiezia S, Di Somma C, Pivonello R, Marzullo P, Rota F et al. Circulating insulin-like growth factor-I levels are correlated with the atherosclerotic profile in healthy subjects independently of age. *J Endocrinol Invest.* 2005 May;28(5):440-8. doi: 10.1007/BF03347225. PMID: 16075928.

116. Isobe K, Kuba K, Maejima Y, Suzuki J, Kubota S, Isobe M. Inhibition of endostatin/collagen XVIII deteriorates left ventricular remodeling and heart failure in rat myocardial infarction model. *Circ J.* 2010 Jan;74(1):109-19. doi: 10.1253/circj.cj-09-0486. PMID: 19966499.

117. Garcia-Estevez L, Moreno-Bueno G. Updating the role of obesity and cholesterol in breast cancer. *Breast Cancer Res.* 2019 March;21,35(2019). <https://doi.org/10.1186/s13058-019-1124-1>.

118. Yazdi A, Khalilipour E, Naghshtabrizi B, Khaled Naghshbandi M, Esna-Ashari F. Impact of the Anatomical Factors of the Left Anterior Descending Coronary Artery in Patients With Single-Vessel Disease. *Iranian Heart Journal*, 2019; 20(1):32-38.

119. Holte E, Vegsundvåg J, Hegbom K, Hole T, Wiseth R. Transthoracic Doppler for detection of stenoses in the three main coronary arteries by use of stenotic to prestenotic velocity ratio and aliased coronary flow. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2015 Dec;16(12):1323-30. doi: 10.1093/ehjci/jev158. PMID: 26113119.

120. Moutakiallah Y, Mounir R, Ali AA, Nya F, Seghrouchni A, Atmani N et al. Unexpected normal left ventricular systolic function after total chronic occlusion of left main coronary artery and stenosis of right coronary artery: a case report and review of the literature. *J Med Case Rep*. 2019 Dec 23;13(1):380. doi: 10.1186/s13256-019-2310-6. PMID: 31865914; PMCID: PMC6927183.

121. Higashi Y, Sukhanov S, Anwar A, Shai SY, Delafontaine P. Aging, atherosclerosis, and IGF-1. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2012 Jun;67(6):626-39. doi: 10.1093/gerona/gls102. PMID: 22491965; PMCID: PMC3348497.

122. Higashi Y, Quevedo HC, Tiwari S, Sukhanov S, Shai SY, Anwar A, Delafontaine P. Interaction between insulin-like growth factor-1 and atherosclerosis and vascular aging. *Front Horm Res*. 2014;43:107-24. doi: 10.1159/000360571. PMID: 24943302; PMCID: PMC4199335.

123. Wu X, Zheng W, Jin P, Hu J, Zhou Q. Role of IGFBP1 in the senescence of vascular endothelial cells and severity of aging-related coronary atherosclerosis. *Int J Mol Med*. 2019 Nov;44(5):1921-1931. doi: 10.3892/ijmm.2019.4338. PMID: 31545483; PMCID: PMC6777673.

124. Ruge T, Carlsson AC, Jansson JH, Söderberg S, Larsson A, Ärnlov J. The association between circulating endostatin levels and incident myocardial infarction. *Scand Cardiovasc J*. 2018 Dec;52(6):315-319. doi: 10.1080/14017431.2018.1547839. PMID: 30474426.

125. Ruge T, Carlsson AC, Kjølner E, Hilden J, Kolmos HJ, Sajadieh A et al. Circulating endostatin as a risk factor for cardiovascular events in patients with stable coronary heart disease: A CLARICOR trial sub-study. *Atherosclerosis*. 2019 May;284:202-208. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2019.02.031. PMID: 30959314.

126. van der Leeuw J, Beulens JW, van Dieren S, Schalkwijk CG, Glatz JF, Hofker MH et al. Novel Biomarkers to Improve the Prediction of Cardiovascular Event Risk in Type 2 Diabetes Mellitus. *J Am Heart Assoc.* 2016 May 31;5(6):e003048. doi: 10.1161/JAHA.115.003048. PMID: 27247335; PMCID: PMC4937255.
127. Nijhawan P, Makkar R, Gupta A, Arora S, Garg M, Behl T. Insights into the role of endostatin in obesity. *Obesity Medicine.* Vol.15. 2019 Sept. <https://doi.org/10.1016/j.obmed.2019.100120>.
128. AsghariHanjani N, Vafa M. The role of IGF-1 in obesity, cardiovascular disease, and cancer. *Med J Islam Repub Iran.* 2019 Jun 17;33:56. doi: 10.34171/mjiri.33.56. PMID: 31456980; PMCID: PMC6708115.
129. Kato Y, Furusyo N, Tanaka Y, Ueyama T, Yamasaki S, Murata M, Hayashi J. The Relation between Serum Endostatin Level and Carotid Atherosclerosis in Healthy Residents of Japan: Results from the Kyushu and Okinawa Population Study (KOPS). *J Atheroscler Thromb.* 2017 Oct 1;24(10):1023-1030. doi: 10.5551/jat.39735. PMID: 28428451; PMCID: PMC5656764.
130. Barroso MC, Boehme P, Kramer F, Mondritzki T, Koehler T, Gülker JE et al. Endostatin a Potential Biomarker for Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *Arq Bras Cardiol.* 2017 Nov;109(5):448-456. doi: 10.5935/abc.20170144. PMID: 28977054; PMCID: PMC5729781.
131. Varbo A, Freiberg JJ, Nordestgaard BG. Remnant Cholesterol and Myocardial Infarction in Normal Weight, Overweight, and Obese Individuals from the Copenhagen General Population Study. *Clin Chem.* 2018 Jan;64(1):219-230. doi: 10.1373/clinchem.2017.279463. PMID: 29021326.
132. Ruge T, Carlsson AC, Ingelsson E, Risérus U, Sundström J, Larsson A et al. Circulating endostatin and the incidence of heart failure. *Scand Cardiovasc J.* 2018 Oct;52(5):244-249. doi: 10.1080/14017431.2018.1483080. PMID: 29893146.
133. Qin Q, Qian J, Ma J, Ge L, Ge J. Relationship between thrombospondin-1, endostatin, angiopoietin-2, and coronary collateral development in patients with

chronic total occlusion. *Medicine (Baltimore)*. 2016 Aug;95(33):e4524. doi: 10.1097/MD.00000000000004524. PMID: 27537575; PMCID: PMC5370801.

134. Dai YJ, Gong JX, Bian R. Effect of endostatin overexpression on angiotensin II-induced cardiac hypertrophy in rats. *Chin Med J (Engl)*. 2019 Nov 20;132(22):2716-2723. doi: 10.1097/CM9.0000000000000513. PMID: 31725448; PMCID: PMC6940104.

135. Andrade D, Oliveira G, Menezes L, Nascimento AL, Carvalho S, Stumbo AC et al. Insulin-like growth factor-1 short-period therapy improves cardiomyopathy stimulating cardiac progenitor cells survival in obese mice. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2020 Jan 3;30(1):151-161. doi: 10.1016/j.numecd.2019.09.001. PMID: 31753790.

136. Conti E, Andreotti F, Sciahbasi A, Riccardi P, Marra G, Menini E et al. Markedly reduced insulin-like growth factor-1 in the acute phase of myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*. 2001 Jul;38(1):26-32. doi: 10.1016/s0735-1097(01)01367-5. PMID: 11451284.

137. Davis ME, Hsieh PC, Takahashi T, Song Q, Zhang S, Kamm RD et al. Local myocardial insulin-like growth factor 1 (IGF-1) delivery with biotinylated peptide nanofibers improves cell therapy for myocardial infarction. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2006 May 23;103(21):8155-60. doi: 10.1073/pnas.0602877103. PMID: 16698918; PMCID: PMC1472445.

138. Chu C, Hasan AA, Gaballa MMS, Zeng S, Xiong Y, Elitok S et al. Endostatin Is an Independent Risk Factor of Graft Loss after Kidney Transplant. *Am J Nephrol*. 2020;51(5):373-380. doi: 10.1159/000507824. PMID: 32320989.

139. Lauten A, Majos E, Mühlich A, Wahlers T, Weider S, Fischer JH et al. Ischemia-reperfusion injury activates early extracellular matrix processing and expression of endostatin in the heart with differential effects of temperature. *Basic Res Cardiol*. 2009 Sep;104(5):559-69. doi: 10.1007/s00395-009-0013-7. PMID: 19255800.

140. Asaria P, Elliott P, Douglass M, Obermeyer Z, Soljak M, Majeed A, Ezzati M. Acute myocardial infarction hospital admissions and deaths in England: a national

follow-back and follow-forward record-linkage study. *Lancet Public Health*. 2017 Apr;2(4):e191-e201. doi: 10.1016/S2468-2667(17)30032-4. PMID: 29253451; PMCID: PMC6196770.

141. Smilowitz NR, Mahajan AM, Roe MT, Hellkamp AS, Chiswell K, Gulati M, Reynolds HR. Mortality of Myocardial Infarction by Sex, Age, and Obstructive Coronary Artery Disease Status in the ACTION Registry-GWTG (Acute Coronary Treatment and Intervention Outcomes Network Registry-Get With the Guidelines). *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2017 Dec;10(12):e003443. doi: 10.1161/CIRCOUTCOMES.116.003443. PMID: 29246884.

142. Кисляк ОА, Стародубова АВ, Хаутиева ФМ. Инфаркт миокарда у женщин с избыточной массой тела и ожирением. *Consilium Medicum*. 2010;10(12):6-11.

143. Fawcett T. ROC graphs: Notes and practical considerations for researchers. Palo Alto: ReCALL; 2003. 28 p.

144. Rossi RJ. Mathematical Statistics: An Introduction to Likelihood Based Inference. Wiley Online Library; 2018. 422 p.

145. Andreassen M, Raymond I, Kistorp C, Hildebrandt P, Faber J, Kristensen LØ. IGF1 as predictor of all cause mortality and cardiovascular disease in an elderly population. *Eur J Endocrinol*. 2009 Jan;160(1):25-31. doi: 10.1530/EJE-08-0452. PMID: 18931092.

146. Amsterdam EA, Wenger NK, Brindis RG, Casey DE Jr, Ganiats TG, Holmes DR Jr et al.; ACC/AHA Task Force Members; Society for Cardiovascular Angiography and Interventions and the Society of Thoracic Surgeons. 2014 AHA/ACC guideline for the management of patients with non-ST-elevation acute coronary syndromes: executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*. 2014 Dec 23;130(25):2354-94. doi: 10.1161/CIR.0000000000000133. PMID: 25249586.

147. Evans M, Carrero JJ, Szummer K, Åkerblom A, Edfors R, Spaak J et al. Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors and Angiotensin Receptor Blockers in Myocardial Infarction Patients With Renal Dysfunction. *J Am Coll Cardiol*. 2016 Apr 12;67(14):1687-97. doi: 10.1016/j.jacc.2016.01.050. PMID: 27056774.

148. Borghi C, Omboni S, Reggiardo G, Bacchelli S, Degli Esposti D, Ambrosioni E. Efficacy of Zofenopril Compared With Placebo and Other Angiotensin-converting Enzyme Inhibitors in Patients With Acute Myocardial Infarction and Previous Cardiovascular Risk Factors: A Pooled Individual Data Analysis of 4 Randomized, Double-blind, Controlled, Prospective Studies. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2017 Jan;69(1):48-54. doi: 10.1097/FJC.0000000000000440. PMID: 27798417; PMCID: PMC5207231.

149. Borghi C, Omboni S, Reggiardo G, Bacchelli S, Degli Esposti D, Ambrosioni E; SMILE (Survival of Myocardial Infarction Long-Term Evaluation) Working Project. Efficacy of zofenopril in combination with amlodipine in patients with acute myocardial infarction: a pooled individual patient data analysis of four randomized, double-blind, controlled, prospective studies. *Curr Med Res Opin*. 2018 Oct;34(10):1869-1874. doi: 10.1080/03007995.2018.1496076. PMID: 29972310.

Додаток А.

Список публікацій здобувача

Наукові праці, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації:

1. Martovytskyi D, Kravchun P, Shelest O. Effect of obesity presence on insulin-like growth factor-I and endostatin in patients with myocardial infarction. Georgian medical news. 2018. № 11 (284):55–58. *(Здобувач здійснив обстеження хворих, провів статистичну обробку та аналіз отриманих результатів).*
2. Мартовицький ДВ, Шелест ОМ, Кравчун ПГ. Прогнозування кардіоваскулярних подій протягом 6-місячного терміну спостереження у хворих на гострий інфаркт міокарда в поєднанні з ожирінням за рівнем. Вісник проблем біології і медицини. 2019. №1 (150):160–163. *(Здобувач здійснив обстеження хворих, провів статистичну обробку та аналіз отриманих результатів).*
3. Martovytskyi D, Kravchun P, Shelest O. Effect of endostatin and insulin-like growth factor-I on angiogenesis in patients with acute myocardial infarction with obesity under the influence of zofenopril. Wiadomosci Lekarskie. 2020. №1 (73):63–67. *(Здобувач здійснив обстеження хворих, провів статистичну обробку та аналіз отриманих результатів).*
4. Мартовицький ДВ, Шелест ОМ, Кравчун ПГ. Вміст маркерів ангіогенезу інсуліноподібного фактора росту-I та ендостатину у хворих на гострий інфаркт міокарда за наявності або відсутності коморбідного ожиріння. Львівський клінічний вісник. 2019. №2-3 (26-27):30–35. *(Здобувач здійснив обстеження хворих, провів статистичну обробку та аналіз отриманих результатів).*
5. Мартовицький ДВ. Вплив рівня інсуліноподібного фактора росту-I та ендостатину в сироватці крові на показники ліпідного профілю у хворих на

гострий інфаркт міокарда й ожиріння. Медицина сьогодні і завтра. 2019. №4 (85):48–54.

Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації:

6. Мартовицький ДВ. Маркери ангіогенезу у хворих на гострий інфаркт міокарду та ожиріння. В: Досягнення та перспективи експериментальної і клінічної ендокринології (Дев'ятнадцяті Данилевські читання). Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю. 2020 Лют 27-28; Харків, Україна. Харків; 2020. С.108–109.

7. Мартовицький ДВ, Шелест ОМ, Ковальова ЮО. Методика діагностики серцевої недостатності у хворих на гострий інфаркт міокарда і ожиріння за допомогою рівня інсуліноподібного фактора росту-I. В: Досягнення та перспективи експериментальної і клінічної ендокринології (Дев'ятнадцяті Данилевські читання). Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю. 2020 Лют 27-28; Харків, Україна. Харків; 2020. С.109–110. *(Здобувач здійснив обстеження хворих, провів статистичну обробку та аналіз отриманих результатів, оформлення тез).*

8. Мартовицький ДВ, Шелест ОМ. Прогнозування повторних кардіоваскулярних подій у хворих після перенесеного інфаркту міокарда в поєднанні з ожирінням за рівнем ендостатину. В: Досягнення та перспективи експериментальної і клінічної ендокринології (Вісімнадцяті Данилевські читання). Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю. 2019 28 лютого – 1 березня; Харків, Україна. Харків; 2019. С.77–78. *(Здобувач здійснив обстеження хворих, провів статистичну обробку та аналіз отриманих результатів, оформлення тез).*

9. Мартовицький ДВ, Шелест ОМ. Маркери ангіогенезу у хворих на гострий інфаркт міокарда в поєднанні з ожирінням. В: Досягнення та перспективи експериментальної і клінічної ендокринології (Вісімнадцяті Данилевські читання). Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною

участю. 2019 28 лютого – 1 березня; Харків, Україна. Харків; 2019. С.78. *(Здобувач здійснив обстеження хворих, провів статистичну обробку та аналіз отриманих результатів, оформлення тез).*

10. Martovytskyi DV. The effect of angiogenesis factors on cardiodynamics in patients with myocardial infarction, depending on the presence of obesity. В: Медицина третього тисячоліття. Матеріали міжвузівської конференції молодих вчених та студентів. 2020 Січ 20-22; Харків, Україна. Харків, 2020. С.100–101.

11. Мартовицький ДВ, Жарова ТС. Прогнозування повторних кардіоваскулярних подій у хворих після перенесеного інфаркту міокарда в поєднанні з ожирінням за рівнем ендостатину. В: Медицина третього тисячоліття. Матеріали міжвузівської конференції молодих вчених та студентів. 2019 Січ 29-31; Харків, Україна. Харків, 2019. С.129–130. *(Здобувач здійснив обстеження хворих, провів статистичну обробку та аналіз отриманих результатів, оформлення тез).*

12. Martovytskyi D, Pashchekivska O, Narizhna A. The relationship between the level of endostatin and insulin-like growth factor-I in the blood serum on the parameters of cardiohemodynamics in patients with acute myocardial infarction, depending on the presence of obesity. В: Медицина третього тисячоліття. Матеріали міжвузівської конференції молодих вчених та студентів. 2021 Січ 18-20; Харків, Україна. Харків, 2021. С.62–63. *(Здобувач здійснив обстеження хворих, провів статистичну обробку та аналіз отриманих результатів, оформлення тез).*

13. Мартовицький ДВ. Влияние уровня инсулиноподобного фактора роста-I и эндостатина в сыворотке крови на параметры кардиогемодинамики у больных с острым инфарктом миокарда и ожирением. В: Актуальные проблемы медицины. Сборник научных статей Республиканской научно-практической конференции с международным участием, посвященной 30-летию юбилею Гомельского государственного медицинского университета. 2020 ноябрь 12-14; Гомель, Беларусь. Гомель, 2020. С.152.

14. Мартовицький ДВ. Маркери ангіогенезу у хворих на гострий інфаркт міокарда та ожиріння. В: 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. 2019 Квіт 11-12; Харків, Україна. Харків, 2019. С. 161.

15. Мартовицький ДВ, Шелест ОМ, Ковальова ЮО. Прогнозування повторних кардіоваскулярних подій у хворих після перенесеного інфаркту міокарда в поєднанні з ожирінням за рівнем В: 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. 2019 Квіт 11-12; Харків, Україна. Харків, 2019. С. 161. *(Здобувач здійснив обстеження хворих, провів статистичну обробку та аналіз отриманих результатів, оформлення тез та стендової доповіді).*

16. Martovytskyi D, Shelest O, Selim A. The effect of angiogenesis factors on cardiodynamics in patients with myocardial infarction, depending on the presence of obesity. В: Новітні тенденції в діагностиці та лікуванні внутрішніх хвороб. Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю. 2019 Жовтень 15-16. Харків, Україна. Харків, 2019. С. 131-132. *(Здобувач здійснив обстеження хворих, провів статистичну обробку та аналіз отриманих результатів, оформлення тез).*

17. Martovytskyi D, Shelest O, Kovalova J. New method of heart failure diagnostic in patients with acute myocardial infarction with comorbidant obesity background by insulin-like growth factor-I. В: Новітні тенденції в діагностиці та лікуванні внутрішніх хвороб. Матеріали наукового симпозіуму з міжнародною участю. 2020 4 листопада. Харків, Україна. Харків, 2020. С.189. *(Здобувач*

здійснив обстеження хворих, провів статистичну обробку та аналіз отриманих результатів, оформлення тез).

18. Мартовицький ДВ, Шелест ОМ, Кравчун ПГ винахідники; Харківський національний медичний університет патентовласник. Спосіб прогнозування повторних кардіоваскулярних подій протягом 6-місячного терміну спостереження за хворими після перенесеного гострого інфаркту міокарда в поєднанні з ожирінням за рівнем ендостатину. Патент України UA 132521. 2019 Лют 25. *(Здобувач здійснив обстеження хворих, провів статистичну обробку та аналіз отриманих результатів, оформлення заявки на патент).*

19. Мартовицький ДВ, Шелест ОМ, Кравчун ПГ винахідники; Харківський національний медичний університет патентовласник. Спосіб діагностики розвитку гострої серцевої недостатності у хворих з гострим інфарктом міокарда на фоні ожиріння. Патент України UA 14503. 2020 Лют 25. *(Здобувач здійснив обстеження хворих, провів статистичну обробку та аналіз отриманих результатів, оформлення заявки на патент).*

20. Martovytskyi DV, Zaikina TS, Koteliukh MJ. Assessment of angiogenesis markers in patients with myocardial infarction depending on the presence of obesity. In: ISIC-2019. International Scientific Interdisciplinary Conference for medical students and young scientists: Abstract book; 2019 Sept 18-20, Kharkiv, Ukraine. Kharkiv; 2019. p. 65. *(Здобувач здійснив обстеження хворих, провів статистичну обробку та аналіз отриманих результатів, оформлення тез).*

21. Мартовицький ДВ, Шелест ОМ, Ковальова ЮО. Прогнозування повторних кардіоваскулярних подій у хворих після перенесеного інфаркту міокарда в поєднанні з ожирінням за рівнем ендостатину. В: Матеріали XX Національного конгресу кардіологів України; 2019 Вер 25-27; Київ, Україна. Київ; 2019. С.117-118. *(Здобувач здійснив обстеження хворих, провів статистичну обробку та аналіз отриманих результатів, оформлення тез).*

Додаток Б.

Відомості про апробацію результатів дисертації

1. Досягнення та перспективи експериментальної і клінічної ендокринології. Дев'ятнадцяті Данилевські читання. Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю. 2020 Лют 27-28; Харків, Україна – публікація тез.
2. Досягнення та перспективи експериментальної і клінічної ендокринології. Вісімнадцяті Данилевські читання. Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю. 2019 28 Лют - 1 Бер; Харків, Україна – публікація тез.
3. Медицина третього тисячоліття. Збірник тез міжвузівської конференції молодих вчених та студентів. 2020 Січ 20-22; Харків, Україна – публікація тез.
4. Медицина третього тисячоліття. Збірник тез міжвузівської конференції молодих вчених та студентів. 2019 Січ 29-31; Харків, Україна – публікація тез.
5. Медицина третього тисячоліття. Збірник тез міжвузівської конференції молодих вчених та студентів. 2021 Січ 18-20; Харків, Україна – публікація тез.
6. Актуальные проблемы медицины. Сборник научных статей Республиканской научно-практической конференции с международным участием, посвященной 30-летию юбилею Гомельского государственного медицинского университета. 2020 ноябрь 12-14; Гомель, Беларусь – публікація тез.
7. 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. 2019 Квіт 11-12; Харків, Україна – стендова доповідь та публікація тез.
8. Новітні тенденції в діагностиці та лікуванні внутрішніх хвороб. Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю. 2019 Жовтень 15-16. Харків, Україна – публікація тез.
9. Новітні тенденції в діагностиці та лікуванні внутрішніх хвороб. Матеріали наукового симпозиуму з міжнародною участю. 2020 4 листопада. Харків, Україна – публікація тез.

10. 12th International Scientific Interdisciplinary Conference (ISIC) for medical students and young scientists; 2019 Sept 18-20; Kharkiv, Ukraine – публікація тез.
11. Матеріали XX Національного конгресу кардіологів України; 2019 Вер 25-27; Київ, Україна – публікація тез.