

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

Кваліфікаційна наукова праця  
на правах рукопису

КОШКІНА МАРГАРИТА ВОЛОДИМИРІВНА

УДК: 616.12-008.46-078-036:[616.127-005.4+616.379-008.64](043.3)

ДИСЕРТАЦІЯ

РОЛЬ ТАЙТІНУ В КЛІНІЧНОМУ ПЕРЕБІГУ ХРОНІЧНОЇ СЕРЦЕВОЇ  
НЕДОСТАТНОСТІ У ХВОРИХ НА ІШЕМІЧНУ ХВОРОБУ СЕРЦЯ ТА ЦУКРОВИЙ  
ДІАБЕТ 2-ГО ТИПУ

за спеціальністю 222 «Медицина» спеціалізація «Внутрішні хвороби»

Подається на здобуття наукового ступеня доктора філософії

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

\_\_\_\_\_ М. В. Кошкіна

Науковий керівник Бабаджан Володимир Данилович, доктор медичних наук,  
професор

м. Харків — 2023

## АНОТАЦІЯ

*Кошкіна М. В.* Роль тайтіну в клінічному перебігу хронічної серцевої недостатності у хворих на ішемічну хворобу серця та цукровий діабет 2-го типу. — Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора філософії за спеціальністю 222 «Медицина», спеціалізація «Внутрішні хвороби». — Харківський національний медичний університет МОЗ України. — Харків, 2023. Захист відбудеться у ХНМУ, Харків, \_\_\_\_\_ грудня 2023 р.

Враховуючи визначені особливості патогенезу та клініко-діагностичних та терапевтичних аспектів розвитку хронічної серцевої недостатності (ХСН), спровокованої ішемічною хворобою серця (ІХС), особливо при її коморбідності з цукровим діабетом 2-го типу (ЦД2Т) дана проблематика залишається однією з найбільш актуальних проблем сучасної медицини, так, як синтропічність даних захворювань має спільний патогенетичний зв'язок і потенціює значні кардіоваскулярні ризики, особливо з урахуванням необхідності подальшого вивчення оптимізації антиішемічної терапії зазначеного контингенту хворих для розробки прогностичних і діагностичних критеріїв перебігу ІХС та ЦД2Т із наступним впровадженням профілактичних та медикаментозних програм.

Враховуючи це, окреслено мету нашого дослідження: оптимізація діагностики, лікування та прогнозування клінічного перебігу хронічної серцевої недостатності у хворих на ішемічну хворобу серця та цукровий діабет 2-го типу на підставі вивчення ролі тайтіну.

Об'єкт дослідження визначена: хронічна серцева недостатність у хворих із ішемічною хворобою серця в поєднанні із цукровим діабетом 2-го типу.

Предметом дослідження є: клініко-епідеміологічні, лабораторні та інструментальні особливості хронічної серцевої недостатності при ішемічній хворобі серця та її коморбідності з цукровим діабетом 2-го типу (віко-статеві характеристики, індекс маси тіла, показники ультразвукового дослідження

серця та фізикальні характеристики серцевої діяльності, особливості вуглеводного обміну та ліпідного профілю, наявність супутнього ожиріння, вид і тривалість ішемічної хвороби серця, наявність і стадійність серцевої недостатності та гіпертонічної хвороби, наявність та важкість і тривалість цукрового діабету 2-го типу, частотні характеристики скарг і функціонального стану серцевої діяльності, характеристики проявів стенокардії й рівнів тайтіну).

Методичний апарат дослідження містить комплекс клініко-інструментальних, клініко-лабораторних, медико-епідеміологічних та медико-статистичних методів дослідження, які цілковито відповідають напрямку дисертаційного пошуку і змісту дослідження у галузі клінічної медицини.

Наукова новизна проведеного дослідження полягає в тому, що автором вперше в Україні: отримано нові наукові дані щодо ролі тайтіну в варіації клінічного перебігу хронічної серцевої недостатності у хворих на ішемічну хворобу серця з супутнім цукровим діабетом 2-го типу; визначено характер морфо-функціональних і структурно-функціональних змін серця й вуглеводного та ліпідного обмінів та рівнів тайтіну, спровокованих хронічною серцевою недостатністю на тлі ішемічної хвороби й цукрового діабету 2-го типу та встановлено їх зв'язок із ступенем тяжкості цукрового діабету 2-го типу та зроблено висновок про можливий розвиток хронічної серцевої недостатності внаслідок декомпенсації серцевого розслаблення та значного підвищення жорсткості артеріальної стінки й високої діастолічної дисфункції при прогресуванні цукрового діабету у хворих на ІХС; визначено вплив лікування препаратами АРА II (валсартану та телмісартану) на морфо-функціональні і структурно-функціональні зміни серця й вуглеводного та ліпідного обмінів та рівні тайтіну у хворих з ішемічною хворобою серця та цукровим діабетом 2-го типу із визначенням їх характеристик в залежності від призначеного препарату АРА II і ступеня тяжкості перебігу цукрового діабету на фоні антигіперглікемічної терапії; встановлено маркерні властивості та

предикторні можливості тайтїну й особливостей морфо-функціональних і структурно-функціональних змін серця й порушень вуглеводного та ліпїдного обмінїв у хворих із хронїчною серцевою недостатнїстю на фонї ішемїчної хвороби серця та цукрового дїабету 2-го типу; розроблено фїнальну модель прогнозування ризикїв розвитку коморбїдностї ішемїчної хвороби серця та цукрового дїабету 2-го типу, яка має 85,7 % чутливостї та 55,6 % специфїчностї.

Згїдно з метою та завданнями дослїдження проведено обстеження 106 хворих на ІХС, якї знаходились на стацїонарному лїкуваннї в кардїологїчному вїддїленнї комунального некомерцїйного пїдприємства (КНП) «Мїська клїнїчна лїкарня № 27» Харкївської мїської Ради (ХМР), яка на момент обстеження пацїєнтїв була базовим лїкувальним закладом кафедри внутрїшньої медицини № 2, клїнїчної їмунологїї та алергологїї їменї академіка Л. Т. Малої Харкївського нацїонального медичного унїверситету (ХНМУ) Мїнїстерства охорони здоров'я (МОЗ) України та 20 осїб контрольної групи за перїод 2019–2022 рр.

Обстеженї брали участь у дослїдженнї цїлковито за власним бажанням із особистим пїдписанням вїдповїдної їнформованої згоди. Кожен дослїджений хворий особисто був сповїщений про його права та обов'язки й можливостї завершити власну участь у дослїдженнї в будь-який час без пояснення своїх дїї і будь-яких для них юридичних чи адмїнїстративних наслїдкїв.

Вїдокремлення контингенту обстежених було проведено з урахуванням критерїїв вклучення та виклучення і вїдповїдних клїнїчних вїтчизняних та свїтових рекомендацїї.

Первинний огляд пацїєнтїв вїдбувався в 2018–2019 роках, пїсля чого 12 мїсяцїв продовжувався перїод спостереження та лїкування учасникїв дослїдження. Клініко-їнструментальне та клініко-лабораторне обстеження пацїєнтїв проводили двїчі, при надходженнї до стацїонару та через 12 мїсяцїв для оцїнки ефектївностї терапїї, що проводилася.

Серед 126 долучених до дослідження пацієнтів та осіб контрольної групи було сформовано три групи. До першої групи (основної) увійшли пацієнти з ізольованою ІХС ( $n = 36$ ), другу групу (порівняння) склали хворі з ІХС та супутнім ЦД2Т ( $n = 70$ ) та третю (контрольну) — 20 практично здорових осіб.

Верифікацію діагнозу ХСН було встановлено на підставі клініко-анамнестичних даних, а також враховуючи дані клініко-лабораторного та клініко-інструментального дослідження згідно діючих Наказів та Протоколів МОЗ України: Наказ МОЗ України від 02.03.2016 № 152 (зі змінами від 23.09.2016 № 994) «Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги стабільна ішемічна хвороба серця».

Для діагностики ХСН та формування клінічних груп використовувалась класифікація Нью-Йоркської асоціації серця (NYHA, 1964) з урахуванням рекомендацій Української спілки кардіологів (2017) і рекомендацій Європейської спілки кардіологів (2016), яка включала визначення клінічної стадії ХСН, її варіанта й функціонального класу (ФК).

Діагноз ІХС у обстежених нами пацієнтів встановлювали на підставі наявних клініко-анамнестичних, електрокардіографічних і біохімічних досліджень з урахуванням визначених критеріїв, які рекомендовані Європейським товариством кардіологів у 2012 році та відповідно до рекомендацій експертів Всесвітньої Організації Охорони Здоров'я (ВООЗ) і Асоціації кардіологів України, а також згідно з Наказом МОЗ України від 02.03.2016 № 152 «Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги «Стабільна ішемічна хвороба серця».

Діагноз ЦД2Т у наших хворих було встановлено на основі скарг, клініко-анамнестичних даних та даних клініко-лабораторних та клініко-інструментальних досліджень з використанням критеріїв, що містяться в Наказі МОЗ України від 21.12.2012 № 1118 «Уніфікований клінічний

протокол первинної та вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги «Цукровий діабет 2-го типу», а також у відповідності до сумісних рекомендацій Американської діабетичної асоціації (American Diabetes Association, ADA) та Європейської асоціації з вивчення діабету (European Association for the Study of Diabetes, EASD, 2018) щодо критеріїв діагностики ЦД (цукрового діабету).

Для проведення дисертаційного дослідження були наявними всі необхідні умови (клінічна база, юридично оформлені договори про співробітництво з іншими підрозділами ХНМУ та іншими установами, тощо).

В рамках обстеження всім хворим та здоровим особам контрольної групи було визначено антропометричні показники — зріст та масу тіла. Усім пацієнтам з ІХС на тлі ХСН та здоровим особам контрольної групи у стаціонарі проводили обов'язкові методи дослідження (Наказ МОЗ України № 152 від 02.03.2016 р. «Уніфікований клінічний протокол первинної і вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги «Стабільна ішемічна хвороба серця»): збір скарг, анамнезу; фізикальне обстеження серця, легень; аускультатию серця; визначення зросту та маси тіла пацієнтів; загальний аналіз крові; загальний аналіз сечі; аналіз крові на вміст цукру; аналіз сечі на вміст цукру; біохімічний аналіз крові із визначенням кількості сечовини та креатиніну, загального холестерину (ЗХ), холестерину ліпопротеїнів дуже низької щільності (ХС ЛПДНЩ), холестерину ліпопротеїнів низької щільності (ХС ЛПНЩ), холестерину ліпопротеїнів високої щільності (ХС ЛПВЩ), тригліцеридів (ТГ), загального білірубину (прямої та непрямої його фракцій).

Проводилася стандартна електрокардіографія (ЕКГ) і ехокардіографія (ЕхоКГ) із визначенням кінцево-діастолічного розміру (КДР), кінцево-сistolічного розміру (КСР), товщини задньої стінки лівого шлуночка (ТЗСЛШ), товщини міжшлуночкової перегородки (ТМШП). Також було розраховано масу міокарда лівого шлуночка (ММЛШ) й індекс маси міокарда ЛШ (ІММЛШ) і значення передньо-задньої вісі (ПЗВ).

Систолічну функцію серця оцінювали за допомогою: кінцево-

діастолічного об'єму (КДО) та кінцево-сistolічного об'єму (КСО) ЛШ, фракції викиду (ФВ) ЛШ, серцевого викиду (СВ), розміру аорти й лівого передсердя (ЛП).

Діастолічну функцію серця оцінювали за допомогою: максимальної (пікової) швидкості раннього (Е) і пізнього (А) наповнення ЛШ та їх співвідношення (Е/А).

Визначали вміст тайтіну та інсуліну в сироватці крові й рівні глікованого (глікозильованого) гемоглобіну (HbA1c) в цільній крові та проводили розрахунок коефіцієнта атерогенності (КА).

Окрім цього, було визначено індекс інсулінорезистентності (ІР) гомеостатичної моделі оцінки резистентності до інсуліну (НОМА) і визначення концентрації глюкози у крові натще.

Всі хворі, що взяли участь в дослідженні, отримували комбіновану медикаментозну терапію в залежності від діагностованої у них патології. Лікування хворих на ІХС проводили індивідуально відповідно до протоколів надання медичної допомоги МОЗ України (наказ МОЗ України № 152 від 02.03.2016 р. «Уніфікований клінічний протокол первинної і вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги «Стабільна ішемічна хвороба серця»).

Хворі отримували (аспірин (або клопідогрель), аторвастатин (або розувастатин),  $\beta$ -адреноблокатори (бісопролол, небіволол або карведілол), або блокатори кальцієвих каналів (верапаміл, амлодипін або ніфедипін), інгібітори рецепторів ангіотензину-II (АРА II) (валсартан або телмісартан) та нітрати короткої дії (похідні нітрогліцерину або ізосорбїду динітрату)) на фоні цукрознижувальної терапії та дотримання рекомендацій у відношенні корекції способу життя.

Оцінка функціонального статусу хворих та ефективності проведеного лікування була проведена з використанням навантажувального тесту 6-хв ходьби.

Медико-статистичний розрахунок отриманих при проведенні дослідженні результатів виконано за допомогою персонального комп'ютеру

Intel® Pentium® 4 із використанням пакету прикладних програм: Microsoft Excel 2016, Statsoft Statistica 10.0 для Windows, IBM SPSS 25.0 для Windows.

Відповідно до мети та завдань дослідження воно було проведено в п'ять основних етапів.

Перший етап: «Обробка та аналіз сучасної світової літератури щодо проблематики дослідження» включав аналіз існуючих вітчизняних і світових результатів наукових досліджень та офіційних документів міжнародних організацій із фокусуванням основних проблемних питань у напрямку оптимізації діагностики, лікування та прогнозування клінічного перебігу ХСН у хворих на ІХС та ЦД2Т на підставі вивчення ролі тайтіну, що включали питання факторів ризику розвитку ІХС на тлі ЦД2Т, встановленню світових і вітчизняних рівнів їх поширеності та особливостей клінічного перебігу й порушень вуглеводного та ліпідного обмінів й рівня тайтіну, визначенню вікостатевих характеристик й значень індексу маси тіла (ІМТ) таких хворих, показників ультразвукової діагностики (УЗД) і фізикальних проявів серцевої діяльності при ІХС та ЦД2Т, прогностичних і терапевтичних можливостей досліджуваних маркерів при коморбідності ІХС і ЦД2Т, тощо. Проведений аналіз щодо проблематики дисертаційного дослідження виконано з використанням 215 наукових джерел (із них 155 англомовних). Пошук наукової інформації виконувався з залученням світових інтернет-ресурсів мережі Google Scholar, PubMed, Medscape, баз даних Scopus і Web of Science, тощо; а також веб-сторінок світових медичних організацій.

Другий етап: «Формування дизайну дослідження» визначав розробку програми дослідження та його методологічного апарату, формування мети та основних завдань, предмету і об'єкту й обсягів дослідження, програми, методичного апарату, тощо.

Третій етап: «Формування основної, контрольної та групи порівняння» визначив основні три групи дослідження серед пацієнтів кардіологічного відділення КНП «Міська клінічна лікарня № 27» ХМР (базовий лікувальний заклад кафедри внутрішньої медицини № 2, клінічної імунології та алергології

імені академіка Л. Т. Малої ХНМУ МОЗ України): основна, група порівняння та контрольна. Основна група сформована з хворих із ізольованим перебігом ІХС, група порівняння включала пацієнтів із коморбідним перебігом ІХС і ЦД2Т та контрольна — практично здорових осіб.

Четвертий етап: «Клініко-епідеміологічне та лабораторно-інструментальне дослідження». На даному етапі було встановлено та порівняно між собою клініко-епідеміологічні та лабораторно-інструментальні особливості ХСН при ІХС та її коморбідності з ЦД2Т, отримані за результатами дослідження в цілому та залежно від застосованого препарату інгібітору рецепторів ангіотензину-II (сартани, АРА II), були визначені вікостатеві характеристики, індекс маси тіла (ІМТ), показники УЗД і фізикальні прояви серцевої діяльності, показники вуглеводного обміну та ліпідного профілю, була визначена наявність супутнього ожиріння, вид і тривалість ІХС, наявність і стадійність хронічної серцевої недостатності (ХСН) і наявність і ступені гіпертонічної хвороби (ГХ), наявність та важкість і тривалість ЦД2Т, частотні характеристики скарг і функціонального стану серцевої діяльності, характеристики проявів стенокардії й рівнів тайтіну. Окрім цього, було проаналізовано тактику та механізми терапевтичного ведення таких хворих і вплив лікування на вивчаємі клініко-епідеміологічні та лабораторно-інструментальні характеристики обстежених хворих.

П'ятий етап: «Встановлення і розробка прогностичного алгоритму визначення ризиків коморбідності ІХС і ЦД2Т» визначив асоціації та прогностичні можливості досліджуваних маркерів при ІХС і ЦД2Т, що дало змогу встановити достовірні фінальні предиктори супутнього ЦД2Т у пацієнтів із ІХС і розробити фінальну модель прогнозування ризиків розвитку коморбідності ІХС та ЦД2Т.

За результатами дослідження визначення можливостей оптимізації діагностики, лікування та прогнозування клінічного перебігу хронічної серцевої недостатності при ішемічній хворобі серця та цукровому діабеті 2-го типу на підставі вивчення ролі тайтіну було:

1. Вірогідно констатовано негативний вплив ішемічної хвороби серця, особливо за її коморбідності з цукровим діабетом 2-го типу на клінічні та гемодинамічні характеристики, показники вуглеводного та ліпідного й тайтінового обмінів і визначено негативний вплив тяжкості цукрового діабету 2-го типу на ці характеристики. Розроблено вірогідні критерії діагностики, лікувальної тактики та прогнозування клінічного перебігу хронічної серцевої недостатності у хворих на ішемічну хворобу серця та цукровий діабет 2-го типу на підставі вивчення ролі тайтіну.

2. За проведеним аналізом вітчизняної та світової літератури здійснено вивчення світового наукового досвіду з дослідження ролі тайтіну в клінічному перебігу хронічної серцевої недостатності у хворих на ішемічну хворобу серця та цукровий діабет 2-го типу й сформульовано проблемні питання з визначеної проблеми. Визначено та доведено високу актуальність проблематики дослідження.

3. Констатовано вірогідні зміни фізикальних характеристик серцевої діяльності при ішемічній хворобі серця (особливо із коморбідністю з цукровим діабетом 2-го типу) порівняно з контролем. Визначено наявність дефіциту пульсу при ізольованій ішемічній хворобі серця і її коморбідності з цукровим діабетом 2-го типу, що констатує наявність аритмічних порушень діяльності серцево-судинної системи при даній патології. Визначено негативний вплив тяжкості цукрового діабету 2-го типу на фізикальні характеристики серцевої діяльності.

4. Вірогідно констатовано негативний вплив ішемічної хвороби серця, особливо за її коморбідності з цукровим діабетом 2-го типу (порівняно з контрольною групою) на розвиток порушень вуглеводного й ліпідного обмінів та енергетичного балансу: відповідно рівнів гемоглобіну ( $140,6 \pm 4,1$  і  $140,3 \pm 19,0$  та  $113,3 \pm 4,6$  г/л;  $p = 0,030$ ) й глікованого гемоглобіну ( $5,0 \pm 0,2$  і  $7,2 \pm 1,2$  й  $5,5 \pm 0,3$  %;  $p < 0,001$ ); глюкози натщесерце ( $4,2 \pm 0,8$  і  $7,4 \pm 2,5$ ;  $p < 0,001$  й  $4,3 \pm 0,2$  ммоль/л) та інсуліну ( $18,7 \pm 1,2$  та  $18,2 \pm 1,2$ ;  $p = 0,026$  і  $19,1 \pm 1,06$  мкОд/л); індексу НОМА ( $3,5 \pm 0,7$  та  $6,0 \pm 2,2$  і  $3,6 \pm 0,3$ ;  $p < 0,001$ )

та значень холестерину ліпопротеїнів високої ( $1,27 \pm 0,30$ ;  $p < 0,001$  і  $1,34 \pm 0,25$ ;  $p = 0,039$  та  $1,42 \pm 0,16$  ммоль/л) й дуже низької ( $0,65 \pm 0,19$  та  $0,91 \pm 0,38$  і  $0,40 \pm 0,009$  ммоль/л;  $p < 0,001$ ) щільності; концентрації тригліцеридів ( $1,41 \pm 0,47$  і  $1,88 \pm 0,81$  й  $0,80 \pm 0,11$  ммоль/л;  $p < 0,001$ ) і тайтіну ( $0,24 \pm 0,05$  і  $0,22 \pm 0,04$  й  $0,37 \pm 0,05$  нг/мл;  $p < 0,001$ ).

5. Визначено зміни структурно-функціонального стану міокарду: відповідно кінцево-діастолічного ( $107,2 \pm 37,8$  та  $113,9 \pm 41,0$  і  $67,7 \pm 7,9$  мл) і кінцево-систолічного ( $49,8 \pm 22,5$  та  $53,4 \pm 28,1$  й  $25,5 \pm 3,5$  мл) об'єму; передньо-задньої вісі ( $21,2 \pm 3,4$  і  $20,8 \pm 3,1$  та  $25,7 \pm 2,2$  %) та фракції викиду ( $55,3 \pm 3,4$  й  $54,4 \pm 7,9$  та  $65,1 \pm 2,6$  %) й серцевого викиду ( $94,9 \pm 12,3$  та  $92,6 \pm 11,7$  і  $78,7 \pm 4,6$  мл); товщини задньої стінки лівого шлуночка ( $1,30 \pm 0,03$  та  $1,31 \pm 0,04$  й  $1,23 \pm 0,04$  см) й товщини міжшлуночкової перегородки ( $1,21 \pm 0,07$  та  $1,21 \pm 0,04$  і  $1,15 \pm 0,05$  см); розмірів лівого передсердя ( $3,28 \pm 0,32$  і  $3,26 \pm 0,33$  та  $3,15 \pm 0,35$  см); значень E ( $0,84 \pm 0,28$ ;  $p = 0,034$  і  $0,83 \pm 0,35$ ;  $p = 0,011$  й  $0,94 \pm 0,18$  см/с) і A ( $0,95 \pm 0,15$  та  $0,99 \pm 0,22$  і  $0,69 \pm 0,18$  см/с) та їх співвідношення ( $0,89 \pm 0,27$  і  $0,82 \pm 0,27$  й  $1,40 \pm 0,20$  од). Констатовано негативний вплив тяжкості цукрового діабету 2-го типу на структурно-функціональний стан міокарду.

6. Достовірно ( $p < 0,001$ ) визначено суттєву різницю в рівнях глікованого гемоглобіну та глюкози натщесерце як при використанні валсартану, так і телмісартану в комбінації з антигіперглікемічним засобом з найвищими значеннями при тяжкому діабеті порівняно з середнім і легким:  $8,6 \pm 1,1$  і  $6,9 \pm 0,9$  й  $6,3 \pm 0,5$  % та  $9,4 \pm 2,2$  й  $6,9 \pm 2,2$  і  $6,4 \pm 1,4$  (відповідно валсартан) та  $8,1 \pm 1,4$  і  $7,3 \pm 1,0$  й  $6,2 \pm 0,4$  та  $8,4 \pm 2,9$  і  $7,7 \pm 2,7$  й  $4,9 \pm 1,5$  ммоль/л (відповідно телмісартан). Вірогідно встановлено, що призначення комбінованої терапії (аспірин (або клопідогрель), аторвастатин (або розувастатин),  $\beta$ -адреноблокатори (бісопролол, небіволол або карведілол), або блокатори кальцієвих каналів (верапаміл, амлодипін або ніфедипін), інгібітори рецепторів ангіотензину-II (валсартан або телмісартан) та нітрати короткої дії (похідні нітрогліцерину або ізосорбїду динітрату)) на

фоні цукрознижувальної терапії та дотримання рекомендацій у відношенні корекції способу життя призвело до досягнення гарної динаміки клініко-лабораторних показників як при ізольованій ішемічній хворобі серця, так і при її коморбідності з цукровим діабетом 2-го типу (відповідне зниження середніх рівнів загального холестерину ( $p = 0,001$ ) з  $4,93 \pm 1,10$  до  $4,61 \pm 0,70$  і з  $5,21 \pm 1,51$  до  $4,89 \pm 1,08$  ммоль/л; тригліцеридів ( $p < 0,001$ ) — з  $1,41 \pm 0,47$  до  $1,35 \pm 0,43$  і з  $1,88 \pm 0,81$  до  $1,63 \pm 0,70$  ммоль/л; холестерину ліпопротеїнів низької щільності ( $p < 0,001$ ) — з  $2,80 \pm 1,26$  до  $1,92 \pm 0,70$  та з  $2,90 \pm 1,40$  до  $2,31 \pm 1,13$  ммоль/л і глікованого гемоглобіну — з  $5,0 \pm 0,2$  до  $4,95 \pm 0,32$  %;  $p = 0,057$  і з  $7,2 \pm 1,2$  до  $7,03 \pm 1,06$  %;  $p = 0,57$ ).

7. Достовірно з'ясовано, що застосування телмісартану та комбінованої терапії у хворих із ішемічною хворобою серця та цукровим діабетом 2-го типу визначає дещо кращу динаміку клініко-лабораторних показників порівняно з валсартаном: відповідне зниження рівнів загального холестерину на  $0,36$  ммоль/л (з  $5,06 \pm 1,32$  до  $4,70 \pm 0,95$ ;  $p < 0,001$ ) та на  $0,29$  ммоль/л (з  $5,17 \pm 1,45$  до  $4,88 \pm 1,00$  ммоль/л;  $p = 0,002$ ); тригліцеридів ( $p < 0,001$ ) — на  $0,23$  ммоль/л (з  $1,77 \pm 0,75$  до  $1,54 \pm 0,65$ ) і на  $0,16$  ммоль/л (з  $1,69 \pm 0,75$  до  $1,53 \pm 0,63$ ); холестерину ліпопротеїнів низької щільності ( $p < 0,001$ ) — на  $0,72$  ммоль/л (з  $2,89 \pm 1,33$  до  $2,17 \pm 1,01$ ) й на  $0,67$  ммоль/л (з  $2,85 \pm 1,37$  до  $2,18 \pm 1,04$ ) й глікованого гемоглобіну ( $p < 0,001$ ) — на  $0,2$  % (з  $6,57 \pm 1,55$  до  $6,37 \pm 1,40$ ) і на  $0,12$  % (з  $6,41 \pm 1,36$  до  $6,29 \pm 1,27$ ). Вірогідно ( $p < 0,001$ ) визначено, що користувачі валсартану в комбінації з антигіперглікемічним засобом демонстрували значні зниження глікованого гемоглобіну незалежно від тяжкості цукрового діабету, а телмісартан в комбінації з антигіперглікемічним засобом забезпечував його нормалізацію тільки у пацієнтів із помірним та тяжким перебігом діабету. Достовірно ( $p < 0,001$ ) констатовано значну різницю в значеннях глікованого гемоглобіну і глюкози натщесерце після проведеного лікування із значним переважанням показників при більш тяжкому перебігу діабету як за використання валсартану (відповідно легкий, середній та тяжкий ступінь: глікований гемоглобін —

6,2 ± 0,7 і 6,7 ± 0,9 та 8,1 ± 0,7 %; глюкоза натщесерце — 6,3 ± 0,5 й 6,7 ± 1,3 і 8,1 ± 0,9 ммоль/л), так і телмісартану (глікований гемоглобін — відповідно 6,1 ± 0,4 й 7,1 ± 0,9 та 7,7 ± 1,0 % і глюкоза натщесерце — відповідно 5,5 ± 1,1 і 7,3 ± 1,7 й 7,6 ± 1,6 ммоль/л).

8. Вірогідно розроблено прогностичний алгоритм перебігу ішемічної хвороби серця та цукрового діабету 2-го типу системоутворюючими маркерами якого є рівень тайтіну (ВШ = 0,001 [95,0 % ДІ 0,001–0,105];  $p = 0,021$ ); наявність артеріальної гіпертензії I та II ступеня (ВШ = 28,993 [95,0 % ДІ 1,595–526,940];  $p = 0,023$  та ВШ = 19,050 [95,0 % ДІ 1,078–336,620];  $p = 0,044$ ) і гіпертрофії лівого шлуночка (ВШ = 3,169 [95,0 % ДІ 1,103–3,108];  $p = 0,032$ ); рівні загального холестерину та холестерину ліпопротеїнів досить низької щільності (відповідно ВШ = 0,670 [95,0 % ДІ 0,443–1,038];  $p = 0,073$  та ВШ = 49,032 [95,0 % ДІ 4,155–578,644];  $p = 0,022$ ) і стабільної стенокардії навантаження I та II ф. кл. (ВШ = 6,199 [95,0 % ДІ 1,129–34,039];  $p = 0,036$ ). Достовірно констатовано зниження шансів на розвиток коморбідності ішемічної хвороби серця та цукрового діабету 2-го типу при збільшенні рівнів тайтіну (на 99,9 %) і загального холестерину (на 33,0 %) та їх збільшення — при наявності артеріальної гіпертензії I та II стадії (відповідно в 28,993 і 19,050 разів), гіпертрофії лівого шлуночка (в 3,169 разів), стабільної стенокардії навантаження I та II ф. кл. (в 6,199 разів) та збільшених рівнях холестерину ліпопротеїнів досить низької щільності (в 49,032 разів).

9. Достовірно визначено фінальну модель прогнозування ризиків розвитку коморбідності ішемічної хвороби серця та цукрового діабету 2-го типу:  $-2,007 - (14,843 \times \text{тайтін, нг/мл}) + (3,367, \text{ наявність артеріальної гіпертензії I ступеня}) + (2,947, \text{ наявність артеріальної гіпертензії II ступеня}) + (1,153, \text{ наявність гіпертрофії лівого шлуночка}) - (0,400 \times \text{загальний холестерин, ммоль/л}) + (3,892 \times \text{холестерин ліпопротеїнів досить низької щільності}) + (1,824, \text{ стабільної стенокардії навантаження I та II ф. кл.})$ . Вірогідно доведені високі кваліфікаційні якості розробленої моделі:

оптимальне граничне значення = -2,0312, за якого констатується 85,7 % чутливості та 55,6 % специфічності.

**Ключові слова:** хронічна серцева недостатність, ішемічна хвороба серця, цукровий діабет 2-го типу, коморбідність, тайтін, валсартан, телмісартан.

## SUMMARU

*Koshkina M. V.* The titin role in the clinical course of chronic heart failure in patients with coronary artery disease and type 2 diabetes mellitus. — Qualifying research work, as a manuscript.

Dissertation for the degree of Doctor of Philosophy in specialty 222 «Medicine», specialization «Internal Medicine». — Kharkiv National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine. — Kharkiv, 2023. The defense will be held at KhNMU, Kharkiv, December \_\_\_\_\_ 2023.

Taking into account the identified features of pathogenesis and a number of clinical, diagnostic and therapeutic aspects of the development of chronic heart failure provoked by coronary heart disease, especially when it is comorbid with type 2 diabetes, this problem still remains one of the most urgent problems of modern medicine, since the syntropic nature of these diseases has a common pathogenetic relationship and potentiates significant cardiovascular risks, Especially taking into account the need to further study the optimization of anti-ischemic therapy of this contingent of patients for the development of prognostic and diagnostic criteria for the course of coronary heart disease and type 2 diabetes mellitus with the subsequent introduction of preventive and drug programs.

Taking this into account, **the aim of the study** is outlined: optimization of diagnosis, treatment and prognosis of the clinical course of chronic heart failure in patients with coronary heart disease and type 2 diabetes mellitus based on the study of the role of titin.

The object of study is determined: chronic heart failure in patients with coronary heart disease in combination with type 2 diabetes.

The subject of the study is: clinical-epidemiological, laboratory and instrumental features of chronic heart failure in coronary heart disease and its comorbidity with type 2 diabetes mellitus (age-sex characteristics, body mass index, indicators of ultrasound examination of the heart and physical characteristics of cardiac activity, features carbohydrate metabolism and lipid profile, presence of

concomitant obesity, type and duration of coronary heart disease, presence and staging of heart failure and hypertension, presence and severity and duration of type 2 diabetes mellitus, frequency characteristics of complaints and functional state of cardiac activity, characteristics of manifestations of angina pectoris and titin levels).

The methodological apparatus of the research contains a complex of medical-epidemiological, clinical-laboratory and clinical-instrumental research methods, which fully corresponds to the direction of the dissertation search and the content of research in the field of clinical medicine: bibliosemantic; systematic approach and analysis; medical and anamnestic; medical and epidemiological; clinical and laboratory; clinical-instrumental and medical-statistical.

The scientific novelty of the conducted research is that the author for the first time in Ukraine: received new scientific data on the role of taitin in the variation of the clinical course of chronic heart failure in patients with coronary heart disease with concomitant type 2 diabetes; the nature of morpho-functional and structural-functional changes of the heart and carbohydrate and lipid metabolism and taitin levels, provoked by chronic heart failure against the background of coronary disease and type 2 diabetes mellitus, was determined and their relationship with the degree of severity of type 2 diabetes mellitus was determined and a conclusion was made about the possible development of chronic heart failure as a result of decompensation of cardiac relaxation and a significant increase in the stiffness of the arterial wall and high diastolic dysfunction during the progression of diabetes in patients with coronary artery disease; determined the effect of treatment with ARA II drugs (valsartan and telmisartan) on morpho-functional and structural-functional changes of the heart and carbohydrate and lipid metabolism and titin levels in patients with coronary heart disease and type 2 diabetes with determination of their characteristics depending on the prescribed of the drug ARA II and the severity of the course of diabetes on the background of antihyperglycemic therapy; the marker properties and predictive capabilities of taitin and features of morpho-functional and structural-functional changes of the heart and disorders of carbohydrate and lipid metabolism in patients with chronic heart failure against the background of coronary

heart disease and type 2 diabetes were established; a final model for predicting the risks of comorbidity of coronary heart disease and type 2 diabetes was developed, which has 85.7% sensitivity and 55.6% specificity.

According to the purpose and objectives of the study, 106 patients with coronary heart disease were examined who were undergoing inpatient treatment in the cardiology department of the municipal non-profit enterprise «City Clinical Hospital № 27» of Kharkiv City Council, which at the time of the patient's examination was the basic medical institution Department of Internal Medicine № 2, Clinical Immunology and Allergology named after Academician L. T. Malaya of Kharkiv National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine and 20 people of the control group for the period 2019–2022.

The subjects participated in the study entirely voluntarily with the personal signing of the relevant informed consent. Each examined patient was personally informed about his rights and obligations and the ability to complete his own participation in the study at any time without explaining his actions and any legal or administrative consequences for them.

The isolation of the contingent of patients was carried out entirely taking into account the criteria of inclusion and exclusion and the relevant clinical domestic and world recommendations.

The initial examination of patients took place in 2018–2019, after which the period of observation and treatment of study participants was extended for 12 months. Clinical-instrumental and clinical-laboratory examination of patients was carried out twice, upon admission to the hospital and after 12 months to assess the effectiveness of the therapy.

Among the 126 patients and controls enrolled in the study, three groups were formed. The first group (main) included patients with isolated coronary heart disease ( $n = 36$ ), the second group (comparison) consisted of patients with coronary heart disease and concomitant diabetes mellitus type 2 ( $n = 70$ ) and the third (control) — 20 practically healthy people.

Verification of the diagnosis of chronic heart failure was established on the

basis of clinical and anamnestic data, as well as taking into account the data of clinical-laboratory and clinical-instrumental studies in accordance with the current Orders and Protocols of the Ministry of Health of Ukraine: Order of the Ministry of Health of Ukraine dated 02.03.2016 No. 152 (as amended on 23.09.2016 № 994) «Unified clinical protocol of primary, secondary (specialized) and tertiary (highly specialized) medical care stable coronary heart disease».

For the diagnosis of chronic heart failure and the formation of clinical groups, the classification of the New York Heart Association (NYHA, 1964) was used, taking into account the recommendations of the Ukrainian Union of Cardiology (2017) and the recommendations of the European Union of Cardiology (2016), which included the definition of the clinical stage of chronic heart failure, its variant and functional class.

The diagnosis of coronary heart disease in the patients examined by us was established on the basis of available clinical and anamnestic, electrocardiographic and biochemical studies, taking into account certain criteria recommended by the European Society of Cardiology in 2012 and in accordance with the recommendations of experts of the World Health Organization and the Association of Cardiologists of Ukraine, as well as in accordance with the Order of the Ministry of Health of Ukraine dated 02.03.2016 № 152 «Unified clinical protocol of primary, secondary (specialized) and tertiary (highly specialized) medical care «Stable coronary heart disease»».

The diagnosis of type 2 diabetes mellitus in our patients was established on the basis of complaints, clinical and anamnestic data and data from clinical-laboratory and clinical-instrumental studies using the criteria contained in the Order of the Ministry of Health of Ukraine dated 21.12.2012 № 1118 «Unified clinical protocol of primary and secondary (specialized) medical care «Type 2 diabetes mellitus», as well as in accordance with compatible recommendations American Diabetes Association and European Association for the Study of Diabetes (2018) on criteria for diagnosing diabetes.

All necessary conditions were available for the dissertation research (clinical

base, legally executed cooperation agreements with other departments of Kharkiv National Medical University and other institutions, etc.).

As part of the survey, anthropometric indicators were determined for all sick and healthy persons of the control group — height and body weight. All patients with coronary heart disease against the background of chronic heart failure and healthy persons of the control group in the hospital were given mandatory research methods (Order of the Ministry of Health of Ukraine № 152 of 02.03.2016 «Unified clinical protocol of primary and secondary (specialized) medical care «Stable coronary heart disease»): - collection of complaints, anamnesis; - physical examination of the heart, lungs; - auscultation of the heart; - determination of height and body weight of patients; - general blood analysis; - general urine analysis; - blood test for sugar content; - urine analysis for sugar content; - biochemical blood test with determination of the amount of urea and creatinine, total cholesterol, cholesterol of very low density lipoproteins, cholesterol of low-density lipoproteins, cholesterol of high-density lipoproteins, triglycerides, total bilirubin (direct and indirect fractions).

Standard electrocardiography and echocardiography were performed to determine the terminal-diastolic size, end-systolic size, thickness of the posterior wall of the left ventricle, thickness of the interventricular septum. The mass of the left ventricular myocardium and the mass index of the left ventricular myocardium were also calculated.

Cardiac systolic function was assessed using end-diastolic volume and end-systolic left ventricular volume, left ventricular ejection fraction, aortic size, and left atrium.

The diastolic function of the heart was assessed using: the maximum (peak) rate of early (E) and late (A) filling of the left ventricle and their ratio (E/A).

Also, the content of titin and insulin in the blood serum and the level of glycosylated (glycosylated) hemoglobin in whole blood were determined, and the atherogenic coefficient was calculated.

In addition, the insulin resistance index of the homeostatic model for assessing

insulin resistance and determining the concentration of glucose in fasting blood was determined.

Clinical and instrumental examination of patients was carried out twice, upon admission to the hospital and after 12 months to assess the effectiveness of the therapy.

All patients who participated in the study received combination drug therapy, depending on the pathology diagnosed in them. Treatment of patients with coronary heart disease was carried out individually in accordance with the protocols of medical care of the Ministry of Health of Ukraine (Order of the Ministry of Health of Ukraine № 152 of 02.03.2016 «Unified clinical protocol of primary and secondary (specialized) medical care «Stable ischemic heart disease»»).

Patients received (aspirin (or clopidogrel), atorvastatin (or rosuvastatin),  $\beta$ -blockers (bisoprolol, nebivolol or carvedilol), or calcium channel blockers (verapamil, amlodipine or nifedipine), APA II (valsartan or telmisartan) and short-acting nitrates (nitroglycerin or isosorbide dinitrate derivatives)) against the background of hypoglycemic therapy and adherence to recommendations for lifestyle correction.

Evaluation of the functional status of patients and the effectiveness of the treatment was carried out using a load test of 6-minute walking.

The medical-statistical calculation of the results obtained during the study was performed using an Intel® *Pentium*® 4 personal computer using an application package: Microsoft Excel 2016, Statsoft Statistica 10.0 for Windows, IBM SPSS 25.0 for Windows.

In accordance with the purpose and objectives of the study, it was conducted in five main stages:

The first stage: «Processing and analysis of modern world literature on research issues» included an analysis of existing domestic and world results of scientific research and official documents of international organizations focusing on the main problematic issues in the direction of optimizing the diagnosis, treatment and prediction of the clinical course of chronic heart failure coronary heart disease

and type 2 diabetes mellitus based on the study of the role of Titin, which included the issue of risk factors for the development of coronary heart disease against the background of type 2 diabetes mellitus, the establishment of world and domestic levels of their prevalence and features of the clinical course and Titin, carbohydrate and lipid metabolism, determination of age-sex characteristics and values of body mass index of such patients, indicators of ultrasound diagnosis and physical manifestations of cardiac activity in coronary heart disease and diabetes mellitus type 2, prognostic and therapeutic possibilities of the studied markers in comorbidity and chemic heart disease and type 2 diabetes, etc. The analysis on the problems of the dissertation research was carried out using 215 scientific sources (including 155 in English). The search for scientific information was carried out with the involvement of world Internet resources of the network Google Scholar, PubMed, Medscape, Scopus and Web of Science databases, etc.; as well as web pages of world medical organizations.

The second stage: «Formation of research design» determined the development of the research program and its methodological apparatus, the formation of goals and main tasks, the subject and object and scope of the study, program, methodological apparatus, etc.

The third stage: «Formation of the main, control and comparison groups» identified the main three groups of research among patients of the cardiology department of the municipal non-profit enterprise «City Clinical Hospital № 27» of the Kharkiv City Council (basic medical institution of the Department of Internal Medicine № 2, clinical immunology and allergology named after academician L. T. Malaya of Kharkiv National Medical University of the Ministry of Health Ukraine): main, comparison group and control. The main group was formed of patients with an isolated course of coronary heart disease, the comparison group included patients with a comorbid course of coronary heart disease and type 2 diabetes mellitus and the control group – practically healthy individuals.

The fourth stage: «Clinical-epidemiological and laboratory-instrumental research». At this stage, clinical-epidemiological and laboratory-instrumental

features of chronic heart failure in coronary heart disease and its comorbidity with type 2 diabetes mellitus were established and compared to each other, obtained from the results of the study as a whole and depending on the used drug APA II: age-sex characteristics, body mass index, indicators of ultrasound diagnosis and physical manifestations of cardiac activity, carbohydrate metabolism and lipid profile, the presence of concomitant obesity, type and duration of coronary heart disease, presence and stages Heart failure and the presence and degree of hypertension, presence and severity and duration of type 2 diabetes mellitus, frequency characteristics of complaints and functional state of cardiac activity, characteristics of angina manifestations and Titin levels. In addition, the tactics and mechanisms of therapeutic management of such patients and the impact of treatment on the studied clinical-epidemiological and laboratory-instrumental characteristics of examined patients.

The fifth stage: «Establishment and development of a prognostic algorithm for determining the risks of comorbidity of coronary heart disease and type 2 diabetes» identified the associations and prognostic possibilities of the studied markers in coronary heart disease and type 2 diabetes mellitus, which made it possible to establish reliable final predictors of concomitant type 2 diabetes mellitus in patients with coronary heart disease and develop a final model for predicting the risks of comorbidity of coronary heart disease and type 2 diabetes mellitus.

According to the results of the study, determining the possibilities of optimizing the diagnosis, treatment and prognosis of the clinical course of chronic heart failure in coronary heart disease and type 2 diabetes mellitus based on the study of the role of titin was:

1. The negative impact of coronary heart disease, especially its comorbidity with type 2 diabetes mellitus, on clinical and hemodynamic characteristics, indicators of carbohydrate and lipid and taitine metabolism, and the negative influence of the severity of type 2 diabetes mellitus on these characteristics was confirmed. Probable criteria for diagnosis, treatment tactics and prediction of the

clinical course of chronic heart failure in patients with coronary heart disease and type 2 diabetes have been developed based on the study of the role of taitin.

2. According to the analysis of the domestic and world literature, the study of the world scientific experience in the study of the role of taitin in the clinical course of chronic heart failure in patients with coronary heart disease and type 2 diabetes mellitus was carried out, and the problematic issues related to the identified problem were formulated. The high relevance of the research problem has been determined and proven.

3. Probable changes in the physical characteristics of cardiac activity in patients with coronary heart disease (especially with comorbidity with type 2 diabetes) compared to controls were noted. The presence of a pulse deficit in isolated coronary heart disease and its comorbidity with type 2 diabetes was determined, which confirms the presence of arrhythmic disorders of the cardiovascular system in this pathology. The negative influence of the severity of type 2 diabetes on the physical characteristics of cardiac activity was determined.

4. The negative impact of coronary heart disease, especially its comorbidity with type 2 diabetes (compared to the control group) on the development of disturbances in carbohydrate and lipid metabolism and energy balance was confirmed: respectively, hemoglobin levels ( $140.6 \pm 4.1$  and  $140.3 \pm 19.0$  and  $113.3 \pm 4.6$  g/l;  $p = 0.030$ ) and glycated hemoglobin ( $5.0 \pm 0.2$  and  $7.2 \pm 1.2$  and  $5.5 \pm 0.3\%$ ;  $p < 0.001$ ); fasting glucose ( $4.2 \pm 0.8$  and  $7.4 \pm 2.5$ ;  $p < 0.001$  and  $4.3 \pm 0.2$  mmol/l) and insulin ( $18.7 \pm 1.2$  and  $18.2 \pm 1.2$ ;  $p = 0.026$  and  $19.1 \pm 1.06$   $\mu$ U/l); NOMA index ( $3.5 \pm 0.7$  and  $6.0 \pm 2.2$  and  $3.6 \pm 0.3$ ;  $p < 0.001$ ) and high lipoprotein cholesterol values ( $1.27 \pm 0.30$ ;  $p < 0.001$  and  $1.34 \pm 0.25$ ;  $p = 0.039$  and  $1.42 \pm 0.16$  mmol/l) and very low ( $0.65 \pm 0.19$  and  $0.91 \pm 0.38$  and  $0.40 \pm 0.009$  mmol/l;  $p < 0.001$ ) density; concentrations of triglycerides ( $1.41 \pm 0.47$  and  $1.88 \pm 0.81$  and  $0.80 \pm 0.11$  mmol/l;  $p < 0.001$ ) and taitin ( $0.24 \pm 0.05$  and  $0.22 \pm 0.04$  and  $0.37 \pm 0.05$  ng/ml;  $p < 0.001$ ).

5. Changes in the structural and functional state of the myocardium were determined: respectively end-diastolic ( $107.2 \pm 37.8$  and  $113.9 \pm 41.0$  and

67.7 ± 7.9 ml) and end-systolic (49.8 ± 22.5 and 53.4 ± 28.1 and 25.5 ± 3.5 ml) of volume; anterior-posterior axis (21.2 ± 3.4 and 20.8 ± 3.1 and 25.7 ± 2.2 %) and emission fractions (55.3 ± 3.4 and 54.4 ± 7.9 and 65.1 ± 2.6%) and cardiac output (94.9 ± 12.3 and 92.6 ± 11.7 and 78.7 ± 4.6 ml); the thickness of the back wall of the left ventricle (1.30 ± 0.03 and 1.31 ± 0.04 and 1.23 ± 0.04 cm) and the thickness of the interventricular septum (1.21 ± 0.07 and 1.21 ± 0, 04 and 1.15 ± 0.05 cm); left atrial size (3.28 ± 0.32 and 3.26 ± 0.33 and 3.15 ± 0.35 cm); values of E (0.84 ± 0.28;  $p = 0.034$  and 0.83 ± 0.35;  $p = 0.011$  and 0.94 ± 0.18 cm/s) and A (0.95 ± 0.15 and 0.99 ± 0.22 and 0.69 ± 0.18 cm/s) and their ratio (0.89 ± 0.27 and 0.82 ± 0.27 and 1.40 ± 0.20 units). A negative influence of the severity of type 2 diabetes on the structural and functional state of the myocardium was found.

6. A significant difference in the levels of glycated hemoglobin and fasting glucose was determined reliably ( $p < 0.001$ ) both when using valsartan and telmisartan in combination with an antihyperglycemic agent with the highest values in severe diabetes compared to moderate and mild: 8.6 ± 1.1 and 6.9 ± 0.9 and 6.3 ± 0.5% and 9.4 ± 2.2 and 6.9 ± 2.2 and 6.4 ± 1.4 (respectively valsartan) and 8.1 ± 1, 4 and 7.3 ± 1.0 and 6.2 ± 0.4 and 8.4 ± 2.9 and 7.7 ± 2.7 and 4.9 ± 1.5 mmol/l (according to telmisartan). It is likely established that the appointment of combined therapy (aspirin (or clopidogrel), atorvastatin (or rosuvastatin), β-blockers (bisoprolol, nebivolol or carvedilol), or calcium channel blockers (verapamil, amlodipine or nifedipine), angiotensin-II receptor inhibitors (valsartan or telmisartan) and short-acting nitrates (derivatives of nitroglycerin or isosorbide dinitrate)) against the background of glucose-lowering therapy and compliance with recommendations regarding lifestyle correction led to the achievement of good dynamics of clinical and laboratory indicators both in isolated coronary heart disease and in its comorbidity with diabetes type 2 diabetes (corresponding decrease in average levels of total cholesterol ( $p = 0.001$ ) from 4.93 ± 1.10 to 4.61 ± 0.70 and from 5.21 ± 1.51 to 4.89 ± 1.08 mmol/l; triglycerides ( $p < 0.001$ ) – from 1.41 ± 0.47 to 1.35 ± 0.43 and from 1.88 ± 0.81 to 1.63 ± 0.70 mmol/l; cholesterol low-density lipoproteins ( $p < 0.001$ ) – from

2.80 ± 1.26 to 1.92 ± 0.70 and from 2.90 ± 1.40 to 2.31 ± 1.13 mmol/l and glycated hemoglobin – from 5.0 ± 0.2 to 4.95 ± 0.32 %;  $p = 0.057$  and from 7.2 ± 1.2 to 7.03 ± 1.06%;  $p = 0.57$ .

7. It has been reliably established that the use of telmisartan and combined therapy in patients with coronary heart disease and type 2 diabetes determines somewhat better dynamics of clinical and laboratory indicators compared to valsartan: a corresponding decrease in total cholesterol levels by 0.36 mmol/l (with 5.06 ± 1.32 to 4.70 ± 0.95;  $p < 0.001$ ) and by 0.29 mmol/l (from 5.17 ± 1.45 to 4.88 ± 1.00 mmol/l;  $p = 0.002$ ); triglycerides ( $p < 0.001$ ) – by 0.23 mmol/l (from 1.77 ± 0.75 to 1.54 ± 0.65) and by 0.16 mmol/l (from 1.69 ± 0.75 to 1.53 ± 0.63); low-density lipoprotein cholesterol ( $p < 0.001$ ) – by 0.72 mmol/l (from 2.89 ± 1.33 to 2.17 ± 1.01) and by 0.67 mmol/l (from 2.85 ± 1.37 to 2.18 ± 1.04) and glycated hemoglobin ( $p < 0.001$ ) – by 0.2% (from 6.57 ± 1.55 to 6.37 ± 1.40) and by 0.12 % (from 6.41 ± 1.36 to 6.29 ± 1.27). Probably ( $p < 0.001$ ) it was determined that users of valsartan in combination with an antihyperglycemic agent demonstrated a significant decrease in glycated hemoglobin regardless of the severity of diabetes, and telmisartan in combination with an antihyperglycemic agent ensured its normalization only in patients with a moderate and severe course of diabetes. Reliably ( $p < 0.001$ ) a significant difference was found in the values of glycated hemoglobin and fasting glucose after the treatment with a significant predominance of indicators in the more severe course of diabetes, as with the use of valsartan (respectively, mild, medium and severe degrees: glycated hemoglobin – 6.2 ± 0.7 and 6.7 ± 0.9 and 8.1 ± 0.7 %; fasting glucose – 6.3 ± 0.5 and 6.7 ± 1.3 and 8.1 ± 0.9 mmol/l), and telmisartan (glycated hemoglobin – respectively 6.1 ± 0.4 and 7.1 ± 0.9 and 7.7 ± 1.0% and fasting glucose – respectively 5.5 ± 1.1 and 7.3 ± 1.7 and 7.6 ± 1.6 mmol/l).

8. A prognostic algorithm for the course of coronary heart disease and type 2 diabetes has probably been developed, the system-forming markers of which are the level of titin (OR = 0.001 [95.0 % CI 0.001–0.105];  $p = 0.021$ ); the presence of hypertension of the I and II degrees (OR = 28.993 [95.0 % CI 1.595–526.940];

$p = 0.023$  and  $OR = 19.050$  [95.0 % CI 1.078–336.620];  $p = 0.044$ ) and left ventricular hypertrophy ( $OR = 3.169$  [95.0 % CI 1.103–3.108];  $p = 0.032$ ); levels of total cholesterol and low-density lipoprotein cholesterol (respectively,  $SD = 0.670$  [95.0 % CI 0.443–1.038];  $p = 0.073$  and  $SD = 49.032$  [95.0 % CI 4.155–578.644];  $p = 0.022$ ) and stable angina pectoris load I and II f. class ( $OR = 6.199$  [95.0% CI 1.129–34.039];  $p = 0.036$ ). It has been reliably established that the chances of developing comorbidity of coronary heart disease and type 2 diabetes are reduced with an increase in the levels of titin (by 99.9 %) and total cholesterol (by 33.0 %) and their increase in the presence of stage I and II hypertension (respectively in 28,993 and 19,050 times), left ventricular hypertrophy (in 3,169 times), stable angina pectoris I and II f. class (by 6.199 times) and increased levels of low-density lipoprotein cholesterol (by 49.032 times).

9. The final model for predicting the risks of comorbidity of coronary heart disease and type 2 diabetes was reliably determined:  $-2.007 - (14.843 \times \text{titin, ng/ml}) + (3.367, \text{presence of hypertension of the 1st degree}) + (2.947, \text{presence of hypertension of the 2nd degree}) + (1.153, \text{the presence of left ventricular hypertrophy}) - (0.400 \times \text{total cholesterol, mmol/l}) + (3.892 \times \text{low-density lipoprotein cholesterol}) + (1.824, \text{stable angina pectoris I and II f.cl.})$ . The high qualification qualities of the developed model have been reliably proven: the optimal limit value =  $-2.0312$ , for which 85.7 % sensitivity and 55.6 % specificity are stated.

**Keywords:** chronic heart failure, coronary heart disease, diabetes mellitus type 2, comorbidity, titin, valsartan, telmisartan.

## СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

*Наукові праці, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації:*

1. Koshkina M. V., Babadzhan V. D., Kadykova O. I. Estimation of predictors and development of prognostic model for comorbid course of diabetes mellitus and ischemic heart disease. *Wiadomości Lekarskie*. 2022. Vol. LXXV, Iss. 11 (1). P. 2598–2603. doi: 10.36740/WLek202211112. (Здобувачем сформовано групи, проведено клініко-лабораторне та клініко-інструментальне обстеження хворих, аналіз і статистичну обробку отриманих даних, підготовлено статтю до друку).

2. Кошкіна М. В. Зміни діастолічної функції лівого шлуночка у хворих на ішемічну хворобу серця в залежності від ступеню важкості цукрового діабету 2 типу. *Укр. журн. медицини, біології та спорту*. 2023. Т. 8 № 1 (41). С. 133–139. doi: 10.26693/jmbs08.01.133.

3. Koshkina M. V. Peculiarities of treatment of coronary artery disease with concomitant type 2 diabetes mellitus with angiotensin receptor blockers. *Клінічна та профілактична медицина*. № 1 (23)/2023. С. 12–20. doi: [https://doi.org/10.31612/2616-4868.1\(23\).2023.02](https://doi.org/10.31612/2616-4868.1(23).2023.02).

*Опубліковані наукові праці апробаційного характеру:*

4. Майорова М. В., Екзархова О. О. Зв'язок дисліпідемії з діастолічною дисфункцією лівого шлуночка у пацієнтів з хронічною ішемічною хворобою серця та цукровим діабетом 2 типу. *VIMCO 2019*: зб. матеріалів VI Міжнародного медико-фармацевтичного конгресу студентів і молодих вчених. (Чернівці, 2–5 квітня 2019 р.), Чернівці, 2019. С. 177. (Здобувач брав участь у підготовці матеріалу до друку).

5. Майорова М. В., Рангаєва К. І. Гемодинамічні характеристики скоротливої дисфункції лівого шлуночка у хворих з коморбідним перебігом хронічної ішемічної хвороби серця та цукрового діабету 2 типу. *Укр. кардіологічний журн*. 2019. Т. 26, додаток 1: XX Національний конгрес

кардіологів України (Київ, 25–27 вересня 2019 р.), Київ, 2019. С. 76–77. *(Здобувач брав участь у обстеженні пацієнтів, аналізі отриманих результатів та підготовці матеріалу до друку).*

6. Кошкіна М. В. Обґрунтування призначення валсартана і телмісартана пацієнтам з ішемічною хворобою серця та цукровим діабетом 2 типу. *Неінфекційні захворювання: ключові чинники, що впливають на якість та тривалість життя: матеріали наукового симпозиуму з міжнародною участю* (Харків, 4 листопада 2020 р.) Харків, 2020. С. 69. *(Здобувач брав участь у підготовці матеріалу до друку).*

7. Кошкіна М. В. Оцінка ефективності впливу терапії валсартаном на якість життя пацієнтів з ішемічною хворобою серця та цукровим діабетом 2 типу. *VIMCO 2021: збірник матеріалів VIII Міжнародного медико-фармацевтичного конгресу студентів і молодих вчених*. (Чернівці, 7–8 квітня 2021 р.), Чернівці, 2021. С. 104. *(Здобувач брав участь у обстеженні пацієнтів, аналізі отриманих результатів та підготовці матеріалу до друку).*

*Наукові праці, які додатково відображають результати дисертаційної роботи*

8. Майорова М. В., Якименко І. Обґрунтування значення тайтіну в розвитку хронічної серцевої недостатності у хворих на хронічну ішемічну хворобу серця та цукровий діабет 2 тип. *Медицина третього тисячоліття: збірник тез міжвузівської конференції молодих вчених та студентів*. (Харків, 29–31 січня 2019 р.), Харків, 2019. С. 127–128.

9. Майорова М. В. Вплив комбінованого перебігу хронічної ішемічної хвороби серця та цукрового діабету 2 типу на ремоделювання лівого передсердя. *«Досягнення та перспективи експериментальної і клінічної ендокринології» (Вісімнадцяті Данилевські читання): збірник тез науково-практичної конференції з міжнародною участю*. (Харків, 28 лютого – 1 березня, 2019 р.), Харків, 2019. С. 69.

10. Донцова Є., Майорова М. В. Механізми формування гіпертрофії

лівого шлуночка у пацієнтів з хронічною ішемічною хворобою серця та цукровим діабетом 2 типу. *Medical students' conference in Poltava: Тези доповідей 75-ї всеукраїнської студентської наукової конференції (MEDSCOP 2019 р.)* (Полтава, 28–29 березня 2019 року), Полтава, 2019. С. 6.

11. Майорова М. В., Андрусенко Д. О., Кірлан В. С. Вплив поєданого перебігу ішемічної хвороби серця та цукрового діабету 2 типу на ремоделювання лівого передсердя. *Ювілейні терапевтичні читання. Клінічна та профілактична медицина: досвід та нові напрямки розвитку: матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю, присвячені 100-річчю від дня народження академіка Л. Т. Малої.* (Харків, 11–12 квітня 2019р.), Харків, 2019. С. 148.

12. Майорова М. В. Развитие миокардиальной дисфункции у пациентов с ишемической болезнью сердца и сахарным диабетом 2 типа. *Health. Science. Technology: Матеріали міжнародної студентської наукової конференції* (Karaganda, Kazakhstan 25–27 April, 2019), Karaganda, 2019. С. 171–172.

13. Mayorova M. V., Ponomaryova A. V. Connection of lipid and carbohydrate exchange violations with the left ventricular diastolic dysfunction in patients with coronary artery disease and diabetes melitus type 2. *Актуальні питання внутрішньої медицини: матеріали III науково-практичної кардіоревматологічної конференції.* (Одеса, 7–8 травня 2019 р.), Одеса, 2019. С. 82–83. *(Здобувач брав участь у підготовці матеріалу до друку).*

14. Koshkina M., Kadykova O. Comparisons of transmitral blood flow types in patients with coronary artery disease and diabetes melitus type 2. *11-th International Scientific Interdisciplinary Conference, abstract book* (Kharkiv, 20 september 2019), Kharkiv, 2019. P. 67–68. *(Здобувач брав участь у підготовці матеріалу до друку).*

15. Koshkina M., Shaparenko O. Features of left ventricle hemodynamic on the combined course of coronary artery disease and diabetes mellitus type 2. *«Досягнення та перспективи експериментальної і клінічної ендокринології» (Дев'ятнадцяті Данилевські читання): матеріали науково-практичної*

конференції з міжнародною участю (Харків, 27–28 лютого 2020 р.) Харків, 2020. С. 70. *(Здобувач брав участь у підготовці матеріалу до друку).*

16. Механізми формування діастолічної дисфункції лівого шлуночка у хворих на ішемічну хворобу серця та цукровий діабет 2 типу / М. В. Кошкіна та ін. *Укр. журн. медицини, біології та спорту*. 2020. Т. 5., № 3 (25). С. 194–200. *(Здобувачем проведено клініко-лабораторне та інструментальне дослідження, аналіз одержаного матеріалу, статистичну обробку даних, підготовку статті до друку).*

17. Koshkina M. Justification for valsartan and telmisartan prescribing to patients with coronary artery disease and diabetes melitus type 2. *International Scientific Interdisciplinary Conference (ISIC) for medical students and young scientists*, abstract book (Kharkiv, 8–9 october, 2020), Kharkiv, 2020. P. 70–71.

18. Koshkina M. Dyslipidemia features in patients with coronary artery disease and diabetes melitus type 2 depending on acute respiratory diseases. *Мечниковські читання – 2020: Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю (Харків, 5–6 листопада 2020 року), Харків, 2020. С. 194–195.*

19. Koshkina M., Usikov O., Medushevskiy K. Myocardium diastolic dysfunction severity in patients with coronary artery disease and diabetes melitus type 2. *Фестиваль молодіжної науки «Медицина третього тисячоліття»: Збірник матеріалів міжвузівської конференції молодих вчених та студентів (18–20 січня 2021 р.) Харків, 2021. С. 61–62. (Здобувач брав участь у обстеженні пацієнтів, аналізі отриманих результатів та підготовці матеріалу до друку).*

20. Koshkina M., Babadzhan V. Evaluation of valsartan therapy effect on quality of life in patients with coronary artery disease and type 2 diabetes mellitus. *«Досягнення та перспективи експериментальної і клінічної ендокринології» (Двадцяті Данилевські читання): матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю (Харків, 4–5 березня 2021 р.) Харків, 2021. С. 142–143. (Здобувач брав участь у підготовці матеріалу до друку).*

21. Koshkina M. Effect of type 2 diabetes mellitus on left ventricular relaxation in patients with coronary artery disease. *KHIASM*: Збірник матеріалів науково-практичної конференції студентів, молодих вчених та лікарів (Харків, 4–5 травня 2021 р.) Харків, 2021. С. 16–17.

## ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ, ОДИНИЦЬ, СКОРОЧЕНЬ І ТЕРМІНІВ.....	36
ВСТУП.....	39
РОЗДІЛ 1 СУЧАСНІ ОСОБЛИВОСТІ ДОСЛІДЖЕННЯ РОЗВИТКУ ХРОНІЧНОЇ СЕРЦЕВОЇ НЕДОСТАТНОСТІ У ХВОРИХ НА ІШЕМІЧНУ ХВОРОБУ СЕРЦЯ ТА ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ 2-ГО ТИПУ І РОЛІ ТАЙТІНУ В ПАТОГЕНЕЗІ ДІАСТОЛІЧНОЇ ДИСФУНКЦІЇ ЛІВОГО ШЛУНОЧКА (АНАЛІТИЧНИЙ ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ).....	53
1.1 Сучасний стан проблематики розвитку хронічної серцевої недостатності у пацієнтів із коморбідністю ішемічної хвороби серця та цукрового діабету 2-го типу.....	53
1.2 Роль тайтїну в патогенезі порушень скорочення та діастолічної дисфункції лівого шлуночка при хронічній серцевій недостатності у хворих із ішемічною хворобою серця.....	63
1.3 Терапевтична корекція з використанням блокаторів ангіотензину при хронічній серцевій недостатності у хворих із ішемічною хворобою серця і цукровим діабетом 2-го типу.....	70
1.4 Висновки до розділу 1.....	84
РОЗДІЛ 2 МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ.....	89
2.1 Програмно-методологічний апарат дослідження.....	90
2.2 Загальна клініко-епідеміологічна характеристика обстежених.....	91
2.3 Методологічний апарат дослідження.....	102
2.4 Висновки до розділу 2.....	113
РОЗДІЛ 3 КЛІНІЧНІ, ЛАБОРАТОРНІ ТА ГЕМОДИНАМІЧНІ ПРОЯВИ ХРОНІЧНОЇ СЕРЦЕВОЇ НЕДОСТАТНОСТІ ТА УЧАСТЬ ТАЙТІНУ В ЇХ ЗМІНАХ ПРИ КОМОРБІДНОМУ ПЕРЕБІГУ ІШЕМІЧНОЇ ХВОРОБИ СЕРЦЯ ТА ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ 2-ГО ТИПУ.....	115

3.1 Клінічні, лабораторні та гемодинамічні прояви хронічної серцевої недостатності у хворих на ішемічну хворобу серця та цукровий діабет 2-го типу.....	115
3.2 Клінічні, гемодинамічні та лабораторні особливості перебігу хронічної серцевої недостатності при ішемічній хворобі серця та цукровому діабеті 2-го типу в залежності від прийому препарату АРА II (валсартана та телмісартана).....	134
3.3 Клінічні, гемодинамічні та лабораторні характеристики хронічної серцевої недостатності на тлі ішемічної хвороби серця залежно від тяжкості цукрового діабету 2-го типу.....	145
3.4 Висновки до розділу 3.....	149
РОЗДІЛ 4 ДИНАМІКА СТРУКТУРНО-ФУНКЦІОНАЛЬНИХ ЗМІН СЕРЦЯ Й ПОРУШЕНЬ ВУГЛЕВОДНОГО ТА ЛІПІДНОГО ОБМІНІВ, СПРОВОКОВАНИХ ХРОНІЧНОЮ СЕРЦЕВОЮ НЕДОСТАТНІСТЮ НА ТЛІ ІШЕМІЧНОЇ ХВОРОБИ Й ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ 2-ГО ТИПУ ПІСЛЯ ПРОВЕДЕНОГО ЛІКУВАННЯ.....	153
4.1 Порівняльна характеристика клінічних, гемодинамічних та лабораторних характеристик хворих на ізольовану ішемічну хворобу серця та ішемічну хворобу серця і цукровий діабет 2-го типу після проведеного лікування.....	153
4.2 Динаміка клініко-лабораторних показників хворих із ішемічною хворобою серця та цукровим діабетом 2-го типу на тлі проведеного лікування антагоністами рецепторів ангіотензину II (валсартану або телмісартану).....	160
4.3 Особливості призначення фармакологічних препаратів хворим на хронічну серцеву недостатність при ІХС і при її комбінуванні з цукровим діабетом 2-го типу.....	165
4.4 Висновки до розділу 4.....	167

РОЗДІЛ 5 ПРЕДИКТОРНІ МОЖЛИВОСТІ КЛІНІЧНИХ, ГЕМОДИНАМІЧНИХ ТА ЛАБОРАТОРНИХ ПОКАЗНИКІВ І РІВНІВ ТАЙТІНУ У ПРОГНОЗУВАННІ РОЗВИТКУ КОМОРБІДНОСТІ ІШЕМІЧНОЇ ХВОРОБИ СЕРЦЯ ТА ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ 2-ГО ТИПУ.....	171
5.1 Клінічні, гемодинамічні та лабораторні, в тому числі тайтін, предиктори визначення ризиків розвитку коморбідності ішемічної хвороби серця та цукрового діабету 2-го типу.....	171
5.2 Модель прогнозування супутнього цукрового діабету 2-го типу у пацієнтів із ішемічною хворобою серця з урахуванням значень рівнів тайтіну.....	175
5.3 Висновки до розділу 5.....	178
РОЗДІЛ 6 ОБГОВОРЕННЯ ОТРИМАНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ.....	181
ВИСНОВКИ.....	198
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ.....	203
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ.....	204
ДОДАТКИ.....	229

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ, ОДИНИЦЬ, СКОРОЧЕНЬ  
І ТЕРМІНІВ

А	—	максимальна (пікова) швидкість пізнього наповнення лівого шлуночка
АВ-блокада	—	атріовентрикулярна блокада
АГ	—	артеріальна гіпертензія
АК	—	атеросклеротичний кардіосклероз
АКК	—	антагоністи кальцієвих каналів
АРА II	—	інгібітори рецепторів ангіотензину-II (сартани)
АСК	—	ацетилсаліцилову кислоту
АТФ	—	аденозинтрифосфат (аденозинтрифосфорна кислота)
БАБ	—	$\beta$ -адреноблокатори
БЛНПГ	—	блокада лівої ніжки пучка Гіса
БПНПГ	—	блокада правої ніжки пучка Гіса
ВООЗ	—	Всесвітня Організація Охорони Здоров'я
ВШ	—	відношення шансів
ГЛШ	—	гіпертрофія лівого шлуночка
ГХ	—	гіпертонічна хвороба
ДАТ	—	діастолічний артеріальний тиск
ДД	—	діастолічна дисфункція
ДІ	—	довірчі інтервали
Е	—	максимальна (пікова) швидкість раннього наповнення лівого шлуночка
Е/А	—	співвідношення максимальних (пікових) швидкостей раннього (Е) і пізнього (А) наповнення лівого шлуночка
ЕКГ	—	електрокардіографія
ЕхоКГ	—	ехокардіографія
ЗХ	—	загальний холестерин
іАПФ	—	інгібітори ангіотензинперетворюючого ферменту

ІМ	— інфаркт міокарда
ІММЛШ	— індекс маси міокарда лівого шлуночка
ІМТ	— індекс маси тіла
ІХС	— ішемічна хвороба серця
КА	— коефіцієнт атерогенності
КДО	— кінцево-діастолічний об'єм
КДР	— кінцево-діастолічний розмір
КНП	— комунальне некомерційне підприємство
КСО	— кінцево-систолічний об'єм
КСР	— кінцево-систолічний розмір
ЛП	— ліве передсердя
ЛШ	— лівий шлуночок
МКХ-10	— Міжнародна статистична класифікація хвороб та проблем, пов'язаних зі здоров'ям 10-го перегляду
МОЗ	— Міністерство охорони здоров'я
НІЗ	— неінфекційні захворювання
НОМА	— гомеостатична модель оцінки резистентності до інсуліну (Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance)
ПЗВ	— передньо-задня вісь
ПКС	— постінфарктний кардіосклероз
ПС	— пульс
РААС	— ренін-ангіотензин-альдостеронова система
САС	— симпато-адреналова система
САТ	— систолічний артеріальний тиск
СВ	— серцевий викид
ССЗ	— серцево-судинні захворювання
ССС	— серцево-судинна система
ТГ	— тригліцериди
ТЗСЛШ	— товщина задньої стінки лівого шлуночка
ТМШП	— товщина міжшлуночкової перегородки

ТТГ	—	тест толерантності до глюкози
УЗД	—	ультразвукова діагностика
ФВ	—	фракція викиду
ФК	—	функціональний клас
ФП	—	фібриляція передсердь
ХНМУ	—	Харківський національний медичний університет
ХОР	—	Харківська міська рада
ХС ЛПВЩ	—	холестерин ліпопротеїнів високої щільності
ХС ЛПДН	—	холестерин ліпопротеїнів дуже низької щільності
Щ		
ХС ЛПНЩ	—	холестерин ліпопротеїнів низької щільності
ХСН	—	хронічна серцева недостатність
ХСН	—	хронічна серцева недостатність
ЦД	—	цукровий діабет
ЦД2Т	—	цукровий діабет 2-го типу
ЧСС	—	частота серцевих скорочень
ADA	—	Американська діабетична асоціація (American Diabetes Association)
EASD	—	Європейська асоціація з вивчення діабету (European Association for the Study of Diabetes)
HbA1c	—	глікований (глікозильований) гемоглобін
NO	—	оксид азоту

## ВСТУП

**Актуальність дослідження.** Світовими дослідженнями визначається, що серед усіх захворювань неінфекційні захворювання (НІЗ) посідають перші шпальта за рівнями розповсюдженості, та причинами інвалідизації та смертності дорослого населення. Серед усіх НІЗ найбільш поширеними є кардіоваскулярні захворювання, онкологічна патологія та ЦД. Найбільш масованою групою захворювань серед усіх НІЗ є хвороби серцево-судинної системи (ССС), а особливо ІХС та спровокована нею хронічна серцева недостатність (ХСН), вітчизняна та світова поширеність яких продовжує невпинно зростати. Це підтверджується даними спеціалістів Асоціації кардіологів, що вказують на ІХС, як основну причину ХСН, що є однією з найсерйозніших проблем сучасної охорони здоров'я.

Так, визначається, що в останні роки Україна займає лідируючі позиції в Європі за масовою часткою смертності від кардіоваскулярної патології, яка складає 459,48 на 100 тис. населення. В той же час, в нашій країні хвороби системи кровообігу займають перші місця серед показників захворюваності і сумарно становлять майже 60,0 % [1]. Саме тому, в теперішній час розробка та впровадження в клінічну практику методів ведення пацієнтів із ХСН на тлі ІХС, здатних покращити перебіг захворювання та попередити виникнення несприятливих результатів є значно актуальним питанням [2].

Одним з найбільш негативних наслідків ІХС є ХСН, яка діагностується в більш ніж 65,0 % випадків при ХСН. Багатьма дослідженнями було доведено, що в патогенезі ХСН із збереженою функцією ЛШ ведучу роль відіграє діастолічна серцева недостатність. Базовими факторами, що впливають на наповнення шлуночків, є час наповнення, що залежить від частоти серцевих скорочень (ЧСС) та об'ємна швидкість кровотоку наповнення, що визначається анатомо-фізіологічними якостями шлуночків та передсердь [3]. Розслаблення міокарда є енергоємним процесом, що потребує витрат аденозинтрифосфату (аденозинтрифосфорної кислоти, АТФ) на

перенос іонів Са з цитозоллю в саркоплазматичний ретикулум. Саме тому, при ішемії швидкість розслаблення значно знижується. На рівні кардіоміоцитів відбувається саме порушення обміну Са за рахунок змін основних білків Са транспорту — зворотного білку типу спіраль-петля-спіраль, білку Ryanodine receptor 2 (RyR2), Са-насосу, тайтіну, тощо [4]; серед яких найбільш значимими визначаються порушення нормативних значень тайтіну в міокарді пацієнтів із кардіоміопатіями та іншими кардіоваскулярними порушеннями, що вказує на суттєву деградацію тайтіну в міокарді при патології серцевого м'язу. Ці дані визначають актуальність вивчення ролі тайтіну в клінічному перебігу ХСН на тлі ІХС та визначення його маркерних прогностичних можливостей.

Окрім цього, визначається й порушення рівнів тайтіну й при інших захворюваннях, серед яких першочерговим є ЦД (особливо ЦД2Т). Причому, за думкою багатьох вчених, частіше за все ІХС зустрічається в сукупності з ЦД2Т [5]. В поєднаному перебігу зі ІХС та ЦД2Т призводять до погіршення прогнозу клінічного перебігу ХСН в результаті потенціювання метаболічних та трофічних порушень внаслідок змін в судинах артеріального русла. Отже, коморбідний перебіг ІХС та ЦД2Т також є одним з найпріоритетніших напрямків дослідження в сучасній терапевтичній медичній науці [6].

Таким чином, запропоноване дослідження клінічних, гемодинамічних та лабораторних порушень із вивченням патогенетичної та прогностичної ролі тайтіну серед пацієнтів із ХСН, яка розвинулась на фоні ІХС із супутнім ЦД2Т є досить актуальним і пріоритетним напрямком медицини. Окрім цього, потребує подальшого вивчення оптимізація антиішемічної терапії зазначеного контингенту хворих для розробки прогностичних і діагностичних критеріїв перебігу ІХС та ЦД2Т із наступним впровадженням профілактичних та медикаментозних програм.

### **Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.**

Дисертація виконана відповідно до планів науково-дослідницьких робіт кафедри внутрішньої медицини № 2, клінічної імунології та алергології імені

академіка Л.Т. Малої Харківського національного медичного університету МОЗ України за тематикою: «Ішемічна хвороба серця в умовах поліморбідності: патогенетичні аспекти розвитку, перебігу, діагностики й удосконалення лікування» (№ держреєстрації 0118U000929; 2017-2019 рр.), «Прогнозування перебігу, удосконалення діагностики та лікування ішемічної хвороби серця та артеріальної гіпертензії у хворих з метаболічними порушеннями» (№ держреєстрації 0120U102025; 2020 - 2022 рр.).

**Мета дослідження** — оптимізація діагностики, лікування та прогнозування клінічного перебігу хронічної серцевої недостатності у хворих на ішемічну хворобу серця та цукровий діабет 2-го типу на підставі вивчення ролі тайтіну.

Для досягнення визначеної мети було сформульовано наступні **завдання дослідження**:

1. За даними світових і вітчизняних літературних джерел визначити сучасний стан проблематики значення тайтіну у розвитку хронічної серцевої недостатності при коморбідності ішемічної хвороби серця та цукрового діабету 2-го типу.

2. На основі клінічних, гемодинамічних та лабораторних показників і рівнів тайтіну дослідити особливості клінічного перебігу хронічної серцевої недостатності у хворих на ішемічну хворобу серця та цукровий діабет 2-го типу та встановити їх зв'язок із ступенем тяжкості ЦД2Т.

3. Діагностувати особливості та характер структурно-функціональних змін серця й порушень вуглеводного, ліпідного обмінів та участь тайтіну в їх змінах, спровокованих хронічною серцевою недостатністю на тлі ішемічної хвороби й цукрового діабету 2-го типу й застосування препаратів АРА II (валсартану та телмісартану).

4. Провести порівняльний аналіз терапії валсартаном і телмісартаном за допомогою комплексної оцінки метаболічних порушень та морфо-функціональних і структурно-функціональних змін серця й порушень вуглеводного та ліпідного обмінів й рівня тайтіну при ішемічній хворобі серця

та її коморбідності з цукровим діабетом 2-го типу із визначенням залежності від ступеня тяжкості перебігу цукрового діабету.

5. Встановити маркерні властивості та предикторні можливості клінічних, гемодинамічних та лабораторних показників, в тому числі тайтіну у прогнозуванні розвитку коморбідності ішемічної хвороби серця та цукрового діабету 2-го типу.

6. Визначити модель прогнозування ризиків розвитку коморбідності ішемічної хвороби серця та цукрового діабету 2-го типу за допомогою дослідження предикторних можливостей тайтіну й морфо-функціональних і структурно-функціональних змін серця, порушень вуглеводного та ліпідного обмінів у хворих із хронічною серцевою недостатністю та довести її кваліфікаційні якості.

*Об'єкт дослідження:* хронічна серцева недостатність у хворих із ішемічною хворобою серця в поєднанні із цукровим діабетом 2-го типу.

*Предмет дослідження:* клініко-епідеміологічні, лабораторні та інструментальні особливості хронічної серцевої недостатності при ішемічній хворобі серця та її коморбідності з цукровим діабетом 2-го типу (віко-статеві характеристики, індекс маси тіла, показники ультразвукового дослідження серця та фізикальні характеристики серцевої діяльності, особливості вуглеводного обміну та ліпідного профілю, наявність супутнього ожиріння, вид і тривалість ішемічної хвороби серця, наявність і стадійність серцевої недостатності та гіпертонічної хвороби, наявність та важкість і тривалість цукрового діабету 2-го типу, частотні характеристики скарг і функціонального стану серцевої діяльності, характеристики проявів стенокардії й рівнів тайтіну).

*Методи дослідження.* Методичний апарат дослідження містить комплекс медико-епідеміологічних, клініко-лабораторних та клініко-інструментальних методів дослідження, який цілковито відповідає напрямку дисертаційного пошуку і змісту дослідження у галузі клінічної медицини.

У дослідженні використані наступні методи наукового дослідження:

- *бібліосемантичний* — задля аналізу наукової літератури з тематики проведеного дисертаційного дослідження (для вивчення сучасних світових і вітчизняних принципів і досвіду щодо визначення особливостей перебігу й лікування ХСН у хворих із ІХС та ЦД2Т);

- *системного підходу та аналізу* — для аналізу отриманих медико-епідеміологічних, клініко-лабораторних і клініко-інструментальних особливостей ХСН у пацієнтів із ІХС та ЦД2Т;

- *медико-анамнестичний* — для визначення медико-анамнестичних характеристик обстежених хворих із ІХС і ЦД2Т (віко-статеві характеристики, розподіл обстежених за тяжкістю перебігу ЦД2Т, наявністю та типами ІХС, наявністю та стадією ХСН та ГХ серця, наявністю та тяжкістю перебігу ЦД2Т, тривалістю ІХС і ГХ серця та ЦД2Т, основні скарги, анамнез життя та хвороби та інш.);

- *медико-епідеміологічний* — для встановлення клінічних та епідеміологічних особливостей ІХС на тлі ЦД2Т;

- *клініко-лабораторні* — для аналізу клініко-лабораторних особливостей перебігу ХСН на тлі ІХС і ЦД2Т (*клінічний аналіз крові* (гемоглобін, кольоровий показник, гематокрит, еритроцити, лейкоцити, тромбоцити, еозинофіли, нейтрофіли, лімфоцити, моноцити, швидкість осідання еритроцитів, тощо), *клінічний аналіз сечі* (щільність сечі, її кислотність і реакція, біохімічний склад, сліди білку, глюкоза, білірубін, уробіліноген, нітроти, кетонові тіла, мікроскопія осаду, епітелій, слиз, гемоглобін, еритроцити, лейкоцити, циліндри (гіалінові, зернисті, воскоподібні), солі сечі, бактерії, паразити, грибки, тощо), *біохімічне дослідження крові* (характеристики вуглеводного обміну (глюкоза венозної крові натще, HbA1c, глікемічний профіль, визначення перорального ТТГ й інш.), ліпідного профілю (визначення рівнів ЗХ, ХС ЛПВЩ, ХС ЛПДНЩ, ХС ЛПНЩ, ТГ, КА й інш.));

- *клініко-інструментальні* — для визначення клініко-інструментальних характеристик ХСН при ІХС та ЦД2Т (показники *функціонального стану ССС*

(систоличний артеріальний тиск (САТ) і діастолічний артеріальний тиск (ДАТ), ЧСС, артеріальний тиск, пульсові (ПС) характеристики, значення ФВ й СВ та інш.), *антропометричні характеристики* (зріст, маса тіла, ІМТ, тощо), *електрокардіографія* (визначення характеристик ритму серця, проявів порушень провідності й реполяризації та гіпертрофії й кардіосклерозу, тощо), *УЗД серця* (встановлення значень ТЗСЛШ і ТМШП, розміру лівого передсердя й аорти, тощо), *Допплер-ЕхоКГ* (визначення КДО й КСО й розміру та показників ПЗВ, ІММЛШ, пікових швидкостей Е й А та їх співвідношення Е/А), *імуноферментний аналіз* (визначення рівнів тайтіну та концентрації інсуліну));

- *медико-статистичні* — для адекватної статистичної обробки отриманих матеріалів дослідження (методи описової та аналітичної статистики, лінійної логістичної регресії, математичного моделювання та прогнозування, тощо).

**Наукова новизна одержаних результатів** полягає у тому, що автором *вперше в Україні*:

- Отримано нові наукові дані щодо ролі тайтіну в варіації клінічного перебігу хронічної серцевої недостатності у хворих на ішемічну хворобу серця з супутнім цукровим діабетом 2-го типу. Зниження рівнів тайтіну в сироватці крові хворих на ішемічну хворобу серця та ішемічну хворобу серця із цукровим діабетом 2-го типу свідчить про негативний вплив метаболічних порушень на цей показник, що може бути одним з предикторів погіршення скоротливих властивостей міокарда лівого шлуночка серця, показників внутрисерцевої гемодинаміки і сприяти розвитку ХСН при цих захворюваннях.

- Визначено характер морфо-функціональних і структурно-функціональних змін серця й вуглеводного та ліпідного обмінів та рівнів тайтіну, спровокованих хронічною серцевою недостатністю на тлі ішемічної хвороби й цукрового діабету 2-го типу та встановлено їх зв'язок із ступенем тяжкості цукрового діабету 2-го типу. Зроблено висновок про можливий

розвиток хронічної серцевої недостатності внаслідок декомпенсації серцевого розслаблення та значного підвищення жорсткості артеріальної стінки й високої діастолічної дисфункції при прогресуванні цукрового діабету у хворих на ішемічну хворобу серця.

- Визначено вплив лікування препаратами АРА II (валсартану та телмісартану) на морфо-функціональні і структурно-функціональні зміни серця й вуглеводного та ліпідного обмінів та рівні тайтїну у хворих з ішемічною хворобою серця та цукровим діабетом 2-го типу із визначенням їх характеристик в залежності від призначеного препарату АРА II і ступеня тяжкості перебігу цукрового діабету на фоні антигіперглікемічної терапії.

Призначення валсартану або телмісартану хворим з на ішемічною хворобою серця та цукровим діабетом 2-го типу призводило до зменшення клінічних проявів станокардії напруги, серцевої недостатності. Користувачі валсартану на фоні прийому антигіперглікемічного препарату демонстрували вірогідне зниження глікозильованого гемоглобіну незалежно від тяжкості цукрового діабету 2-го типу, а телмісартан на фоні прийому антигіперглікемічного препарату сприяв нормалізації глікозильованого гемоглобіну тільки у хворих із помірним та тяжким перебігом цукрового діабету 2-го типу. Внаслідок комплексного лікування валсартаном або телмісартаном і антигіперглікемічним препаратом спостерігалось покращення показників внутрисерцевої гемодинаміки, зокрема зменшення проявів систолічної дисфункції у хворих на хронічну серцеву недостатність внаслідок ішемічної хвороби серця при наявності цукрового діабету 2-го типу легкого, середньотяжкого та тяжкого ступеня тяжкості. Отримані в нашому дослідженні результати підтвердили наявність позитивного ефекту валсартану по зниженню рівнів загального холестерину, холестерину ліпопротеїдів досить низької щільності, а також наявність у валсартану дуже важливого додаткового ефекту по зниженню рівня тригліцеридів, які практично завжди підвищені у хворих на цукровий діабет 2-го з наявністю ішемічної хвороби серця. Призначення телмісартану в комбінації з антигіперглікемічним

препаратом приводило до зниження загального холестерину, холестерину ліпопротеїдів низької щільності та тригліцеридів. Зниження рівнів холестерину ліпопротеїдів досить низької щільності носило невірогідний характер. Таким чином в дослідженні отримані докази переваг при призначенні валсартану та телмісартану хворим з коморбідним перебігом ішемічної хвороби серця та цукрового діабету 2-го типу.

- Встановлено маркерні властивості та предикторні можливості тайтіну й особливостей морфо-функціональних і структурно-функціональних змін серця й порушень вуглеводного та ліпідного обмінів у хворих із хронічною серцевою недостатністю на фоні ішемічної хвороби серця та цукрового діабету 2-го типу. Констатовано тенденцію до достовірної асоціації гіпертонічної хвороби I (ВШ = 8,088 [95,0 % ДІ 0,755–86,650];  $p = 0,084$ ) та II (ВШ = 8,889 [95,0 % ДІ 0,770–102,671];  $p = 0,080$ ) стадій з наявністю ішемічної хвороби серця й цукрового діабету 2-го типу. Таким чином, вірогідно визначалися збільшені шанси на розвиток цукрового діабету 2-го типу при ішемічній хворобі серця за наявності гіпертонічної хвороби I і II стадії (відповідно збільшення шансів в 8,088 і в 8,889 разів). Обмеження значних навантажень достовірно позитивно асоціювалися з ішемічною хворобою серця та супутнім цукровим діабетом 2-го типу: ВШ = 6,300 [95,0 % ДІ 1,358–29,235];  $p = 0,019$ ; що визначає збільшені шанси на коморбідність ІХС та ЦД2Т в 6,3 разів. При аналізі асоціацій УЗІ-критеріїв при ішемічній хворобі серця з наявним цукровим діабетом 2-го типу встановлено, що лише наявність гіпертрофії лівого шлуночка була достовірним ( $p = 0,028$ ) предиктором супутнього цукрового діабету 2-го типу: ВШ = 2,661 [95,0 % ДІ 1,113–6,359]. Кардіосклероз же різної локалізації достовірно не був асоційований з супутнім цукровим діабетом 2-го типу: передньої стінки — ВШ = 1,375 [95,0 % ДІ 0,225–8,411];  $p = 0,730$  та задньої — ВШ = 0,378 [95,0 % ДІ 0,146–2,074];  $p = 0,378$ . Отримані дані вказують на вірогідне збільшення шансів на коморбідність ішемічної хвороби серця та цукрового діабету 2-го типу за наявності гіпертрофії лівого шлуночка (в 2,661 рази) й невірогідне — при

кардіосклерозі передньої стінки (в 1,375 разів). Показники ліпідного спектру обстежених хворих на ішемічну хворобу серця із начвним цукровим діабетом 2-го типу продемонстрували наступні вірогідні асоціації: зворотну асоціацію показали рівні загального холестерину (ВШ = 0,407 [95,0 % ДІ 0,162–1,023];  $p = 0,056$ ) та пряму — рівні холестерину ліпопротеїдів високої щільності і холестерину ліпопротеїдів досить низької щільності: відповідно ВШ = 12,109 [95,0 % ДІ 1,450–101,120];  $p = 0,021$  й ВШ = 112,065 [95,0 % ДІ 4,509–2785,078];  $p = 0,004$ ; що вказує на вірогідно збільшені шанси на коморбідність ішемічної хвороби серця та цукрового діабету 2-го типу при збільшенні рівнів холестерину ліпопротеїдів високої щільності і холестерину ліпопротеїдів досить низької щільності на кожну одиницю відповідно в 12,109 і 112,065 разів і зменшення відповідних шансів при зниженні рівнів загального холестерину (відповідно на 59,3 % на кожну одиницю зниження).

- Розроблена фінальна модель прогнозування ризиків розвитку коморбідності ішемічної хвороби серця та цукрового діабету 2-го типу, за допомогою дослідження предикторних можливостей тайтїну й морфо-функціональних і структурно-функціональних змін серця й порушень вуглеводного та ліпідного обмінів у хворих із хронічною серцевою недостатністю, яка має вигляд: цукровий діабет 2-го типу =  $-2,007 - (14,843 \times \text{тайтін, нг/мл}) + (3,367, \text{ якщо є гіпертонічна хвороба I стадії}) + (2,947, \text{ якщо є гіпертонічна хвороба II стадії}) + (1,153, \text{ якщо є гіпертрофія лівого шлуночка}) - (0,400 \times \text{загальний холестерин, ммоль/л}) + (3,892 \times \text{холестерину ліпопротеїдів досить низької щільності}) + (1,824, \text{ якщо стенокардія виникає при значном навантаженні})$ . Доведено високі кваліфікаційні якості фінальної моделі прогнозування ризиків розвитку коморбідності ішемічної хвороби серця та цукрового діабету 2-го типу за допомогою дослідження предикторних можливостей визначених параметрів: оптимальне граничне значення моделі =  $-2,0312$ , за якого розроблена модель має 85,7 % чутливості та 55,6 % специфічності.

**Практичне значення отриманих результатів** полягає у тому, що:

- отримані результати дослідження є підставою для впровадження в практичну охорону здоров'я якісно нової моделі прогнозування ризиків розвитку коморбідності ішемічної хвороби серця та цукрового діабету 2-го типу за допомогою дослідження предикторних можливостей тайтіну й морфо-функціональних і структурно-функціональних змін серця й порушень вуглеводного та ліпідного обмінів у хворих із хронічною серцевою недостатністю, що сприятиме оптимізації раннього виявлення та діагностики таких хворих;

- результати дослідження дозволяють отримати ранні критерії визначення спровокованих хронічною серцевою недостатністю клініко-лабораторних і клініко-інструментальних особливостей морфо-функціональних і структурно-функціональних змін серця й порушень вуглеводного та ліпідного й тайтінового обмінів у хворих із коморбідністю ішемічної хвороби серця та цукрового діабету 2-го типу, що сприятиме лікарям загальної практики-сімейної медицини своєчасно діагностувати ризики ускладненого перебігу таких пацієнтів;

- на підставі комплексного багатофункціонального оцінювання клініко-лабораторних і клініко-інструментальних особливостей морфо-функціональних і структурно-функціональних змін серця й порушень вуглеводного та ліпідного й тайтінового обмінів у хворих із хронічною серцевою недостатністю на тлі коморбідності ішемічної хвороби серця та цукрового діабету 2-го типу вдосконалено патогенетичні підходи до ведення таких хворих, що дозволить ефективніше проводити діагностування та прогнозування перебігу ішемічної хвороби серця на тлі цукрового діабету 2-го типу;

- визначені клініко-лабораторні та клініко-інструментальні результати ефективності призначення фіксованих схем лікування хворих із ішемічною хворобою серця та цукровим діабетом 2-го типу проявляються значно швидчим ефектом досягнення нормалізації морфо-функціональних і структурно-функціональних змін серця й порушень вуглеводного та ліпідного

й тайтінного обмінів, що дає змогу запобігти поліпрагмазії та покращити прогноз лікування з урахуванням стратегії персоніфікованої медицини, спрямованої на покращення якості та тривалості життя таких хворих.

Результати дослідження впроваджено в роботу кардіологічного відділення КНП «Міська клінічна лікарня № 27» ХМР; кардіологічного відділення КНП «Львівська обласна клінічна лікарня» Львівської обласної ради; кардіологічного відділення комунального Підприємства «Полтавський обласний клінічний медичний кардіоваскулярний центр» Полтавської обласної ради; КНП «Міська лікарня № 7» Запорізької міської ради, що підтверджено відповідними 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 ХНМУ МОЗ України.

**Особистий внесок здобувача.** Здобувачем особисто було визначено тему дисертаційної роботи, обґрунтовано вибір напрямку та розроблено дизайн дослідження, сформульовано мету та завдання дисертаційної роботи, розроблено план та методологічний апарат дослідження і його програму й визначено його етапи, обґрунтовано вибір напрямку та об'єктів дослідження, проведено інформаційний пошук та аналіз наукової літератури щодо теми дослідження, сформовано групи дослідження, обрано методичні підходи і методи дослідження, які відповідають поставленій меті і завданням дослідження.

Дисертантом особисто здійснено клінічний етап дослідження, який складався з добору хворих та осіб контрольної групи на підставі критеріїв включення та виключення, комплексне клініко-лабораторне та клініко-інструментальне обстеження. Здобувачем самостійно оформлено необхідні карти обстеження хворих та осіб контрольної групи, сформовано електронну базу даних. Здобувачем особисто проведено медико-статистичну обробку отриманих результатів, їх інформаційний аналіз та узагальнення. Дисертантом

особисто написано всі розділи дисертаційної роботи, на підставі отриманих даних обґрунтовано висновки та розроблено практичні рекомендації, підготовлено та оформлено матеріали до друку. Здобувачем не були використані результати досліджень та ідеї співавторів публікацій.

Здобувачем особисто представлено основні положення дисертації на різних рівнях, забезпечено впровадження результатів роботи в практичну роботу закладів охорони здоров'я і навчальний процес.

**Апробація роботи.** Основні положення та результати дисертаційного дослідження оприлюднені та апробовані на симпозіумах, конгресах і науково-практичних конференціях як з міжнародною участю, так і всеукраїнських: міжвузівська конференція молодих вчених та студентів «Медицина третього тисячоліття». (Харків, 29–31 січня 2019 р.), Харків, 2019; науково-практична конференція з міжнародною участю «Досягнення та перспективи експериментальної і клінічної ендокринології» (Вісімнадцяті Данилевські читання). (Харків, 28 лютого–1 березня, 2019 р.), Харків, 2019; 75-я всеукраїнська студентська наукова конференція «Medical student's conference in Poltava» (MEDSCOP 2019 р.) (Полтава, 28–29 березня 2019 року), Полтава, 2019; VI Міжнародний медико-фармацевтичний конгрес студентів і молодих вчених «ВІМСО 2019». (Чернівці, 2–5 квітня 2019 р.), Чернівці, 2019; науково-практична конференція з міжнародною участю, присвячена 100-річчю від дня народження академіка Л. Т. Малої «Ювілейні терапевтичні читання. Клінічна та профілактична медицина: досвід та нові напрямки розвитку». (Харків, 11–12 квітня 2019 р.), Харків, 2019; международная студенческая научная конференция «Health. Science. Technology». (Karaganda, Kazakhstan 25–27 April, 2019), Karaganda, 2019; III науково-практична кардіоревматологічна конференція «Актуальні питання внутрішньої медицини». (Одеса, 7–8 травня 2019 р.), Одеса, 2019; «11-th International Scientific Interdisciplinary Conference», abstract book (Kharkiv, 20 september 2019), Kharkiv, 2019; XX Національний конгрес кардіологів України (Київ, 25–27 вересня 2019 р.), Київ, 2019; науково-практична конференція з міжнародною участю «Досягнення та

перспективи експериментальної і клінічної ендокринології» (Дев'ятнадцяті Данилевські читання). (Харків, 27–28 лютого 2020 р.) Харків, 2020; науково-практична конференція з міжнародною участю «Досягнення та перспективи експериментальної і клінічної ендокринології» (Двадцяті Данилевські читання). (Харків, 4–5 березня 2021 р.) Харків, 2021; «International Scientific Interdisciplinary Conference (ISIC) for medical students and young scientists», abstract book (Kharkiv, 8–9 october, 2020), Kharkiv, 2020; науковий симпозиум з міжнародною участю «Неінфекційні захворювання: ключові чинники, що впливають на якість та тривалість життя» (Харків, 4 листопада 2020 р.) Харків, 2020; науково-практична конференція з міжнародною участю «Мечниковські читання – 2020». (Харків, 5–6 листопада 2020 року), Харків, 2020; міжвузівська конференція молодих вчених та студентів «Фестиваль молодіжної науки «Медицина третього тисячоліття»» (18–20 січня 2021 р.), Харків, 2021; міжнародний медико-фармацевтичний конгрес студентів і молодих вчених «ВІМСО 2021». (Чернівці, 7–8 квітня 2021 р.), Чернівці, 2021; науково-практична конференція студентів, молодих вчених та лікарів «КНІАСМ» (Харків, 4–5 травня 2021 р.) Харків, 2021.

**Публікації.** За матеріалами дисертації опубліковано 21 наукову роботу, з яких 3 статті у фахових виданнях України (2 — одноосібні), 1 стаття у виданнях Scopus, 18 тез у матеріалах конгресів, симпозиумів і конференцій.

**Структура і обсяг дисертації.** Дисертаційна робота викладена українською мовою на 232 сторінках машинописного тексту й складається із анотації, вступу, аналітичного огляду наукової літератури, програми досліджень та методичного апарату, трьох розділів власних досліджень із аналізом отриманих даних, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел та додатків. Роботу проілюстровано 5 рисунками та 44 таблицями. Перелік використаної літератури викладений на 25 сторінках, містить 221 джерел, із яких 60 — кирилицею та 161 — латиницею.

## РОЗДІЛ 1

СУЧАСНІ ОСОБЛИВОСТІ ДОСЛІДЖЕННЯ РОЗВИТКУ ХРОНІЧНОЇ  
СЕРЦЕВОЇ НЕДОСТАТНОСТІ У ХВОРИХ НА ІШЕМІЧНУ ХВОРОБУ  
СЕРЦЯ ТА ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ 2-ГО ТИПУ І РОЛІ ТАЙТІНУ В  
ПАТОГЕНЕЗІ ДІАСТОЛІЧНОЇ ДИСФУНКЦІЇ ЛІВОГО ШЛУНОЧКА  
(АНАЛІТИЧНИЙ ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

1.1 Сучасний стан проблематики розвитку хронічної серцевої недостатності у пацієнтів із коморбідністю ішемічної хвороби серця та цукрового діабету 2-го типу

Епідеміологічний портрет населення України в даний час великою мірою формують НІЗ, серед яких найбільш розповсюдженими є кардіоваскулярні хвороби, злякисні новоутворення та ЦД. В структурі НІЗ, інвалідизації та смертності, хвороби ССС кілька десятиріч поспіль займають лідируючі позиції, від яких щороку в Україні помирає близько 500 тис осіб [7].

ХСН в структурі НІЗ становить найбільшу частку від кардіоваскулярних захворювань, а її поширеність продовжує неухильно зростати [8]. В різних дослідженнях відображені дані щодо поширеності ХСН, які становлять 1,0–5,0 % в різних реєстрах, причому, з віком цей показник прогресивно зростає [9, 10]. Кожен третій летальний випадок, зареєстрований у світі є наслідком захворювання ССС, а за прогнозом ВООЗ до 2030 року від серцево-судинних захворювань (ССЗ) помре 23,5 млн осіб [11].

Через невтішні демографічні тенденції в Європі та Україні відбувається зростання частки населення, що представляють старшу вікову групу. В той же час, ХСН залишається найбільш важким, несприятливим і поширеним ускладненням кардіоваскулярних захворювань, тому питання вдосконалення алгоритмів надання медичної допомоги пацієнтам з ХСН стає набуває більшої актуальності [12–14].

Багатоцентрові дослідження різних країн продемонстрували, що

провідною причиною розвитку ХСН є ІХС, яка діагностується у майже 65–85 % хворих на ІХС [15–17].

Існує декілька механізмів розвитку ХСН у хворих із ІХС. Так, у 1991 році Dzau V. і Braunwald E. запропонували сучасне розуміння патогенезу ХСН, центральну роль в якому відведено поняттю «серцево-судинного континууму», яким називають безперервний ланцюг подій, які пов'язані зі змінами в кардіоваскулярній системі і включають в себе вплив факторів ризику розвитку кардіоваскулярної патології, процес розвитку патологічної одиниці і розвиток термінальних форм ураження серця та серцево-судинної смерті. В основі серцево-судинного континууму лежить атеросклеротичне ураження судин, запалення ендотелію і дисбаланс ангіотензин-альдостеронової системи. Не єдині, але ключові ланки нерозривного ланцюга континууму, вони разом з генетичної детермінації обумовлюють більшість кардіоваскулярних станів. Одними з ключових ланок цього ланцюгу і є розвиток ІХС та ХСН [18–20].

ХСН в цьому континуумі представлений синдромом, який включає в себе анатомо-структурні зміни серця, зміни фізико-хімічних властивостей кардіоміоцитів та їх функціональних властивостей, гемодинамічні та електролітні порушення, нейрогуморальну активацію, вазоконстрикцію та судинне ремоделювання. Всі ці зміни пов'язані патогенетичною єдністю та формують так зване «замкнуте коло» патогенезу ХСН, провідними ланками прогресування якого є гіпертрофія міокарда та ремоделювання серця [19].

На тлі перевантаження серця тиском виникає концентричний тип гіпертрофії міокарду, а на тлі перевантаження об'ємом — ексцентричний. При будь-якому типі зміни в міокарді подібні: кардіоміоцити потовщуються, оточуюча тканина накопичує колаген III типу та фібробласти. Коронарні судини звужують просвіт, зменшуючи свою відносну щільність, що призводить до міокардіальної гіпоксії. З іншого боку, відбувається ремоделювання камер серця, збільшення їх об'єму та гіперактивація симпатoadреналової системи (САС) та ренін-ангіотензин-альдостеронової системи

(РААС) [21, 22]. Внаслідок цього зростає потреба міокарда в кисні та виникає порушення скоротливості субендокардіального міокарду. Компенсаторна тахікардія виснажує енергетичні запаси міокарда порушуючи його скоротливість. Поряд з цим, САС стимулює розвиток шлуночкових аритмій, викид катехоламінів та активацію повільних кальцієвих каналів, внаслідок чого порушується скорочення та розслаблення міокарда. В свою чергу, активація фосфоліпаз призводить до руйнування клітинних мембран та загибелі кардіоміоцитів, а внаслідок синтезу вазоактивних речовин виникає фіброз міокарда. В результаті ЛШ збільшується в об'ємі та змінює форму на сферичну [23–25].

Таким чином, в патогенезі ІХС на тлі ХСН має вагоме значення коронарна недостатність. Дисбаланс між надходженням кисню та потребі в ньому також є причиною некрозу кардіоміоцитів, а майже половина тих клітин, що залишаються функціональними, є електрично нестабільними та гіперкінетичними. Ще чверть клітин стають інертними до скорочення, зберігаючи здатність до метаболізму. В результаті цього, майже три чверті міокарду є гіпо- або акінетичною тканиною, але внаслідок збереження метаболізму вони також потребують постачання кисню, що вносить специфіку в розвиток ХСН при ІХС [26].

Не менш значущою ланкою патогенезу міокардіальної дисфункції на тлі ІХС є ендотеліальна дисфункція коронарних судин. Ендотелій є активним ендокринним органом, який приймає участь в гемостазі, коагуляційних процесах, підтримці анатомічної будови та тонусі судин, активації місцевого запалення, тому постійно виробляє біологічно активні речовини, важливе місце серед яких займає оксид азоту (NO). Пригнічення синтезу NO ендотелієм судин також є патогенетичною ланкою розвитку ХСН, причому, ступінь дефіциту NO прямо пропорційний ступеню тяжкості ХСН, що також свідчить про тісні взаємозв'язки між ланками патогенезу ХСН [27].

Важливою ланкою патогенезу ІХС на тлі ХСН вважають розвиток діастолічної дисфункції (ДД) ЛШ серця. Фізіологічна функція ЛШ залежить

від того, як ефективно може адаптуватись його стінка до двох станів — діастолі (стінки камери розслаблені та податливі, ЛШ наповнюється кров'ю з лівого передсердя (ЛП) на тлі відносно низького тиску) та систолі (стінки камери скорочені та жорсткі, тиск швидко наростає та спричиняє викид ударного об'єму крові з порожнини ЛШ). Цей процес графічно може бути зображений у вигляді кривої з чотирьохкутним контуром, де реєструється різкий підйом до пікового кінцево-сistolічного тиску та не менш різке падіння графіку, яке асоційовано з різким зниженням тиску під час діастолі (рис. 1.1). Початок діастолі реєструється в момент закриття аортального клапану і є чотирьохфазним процесом: ізвольюмічне розслаблення на тлі падіння тиску в ЛШ, яке змінюється швидким наповненням, далі — коротким діастазом і завершується скороченням передсердя [28].

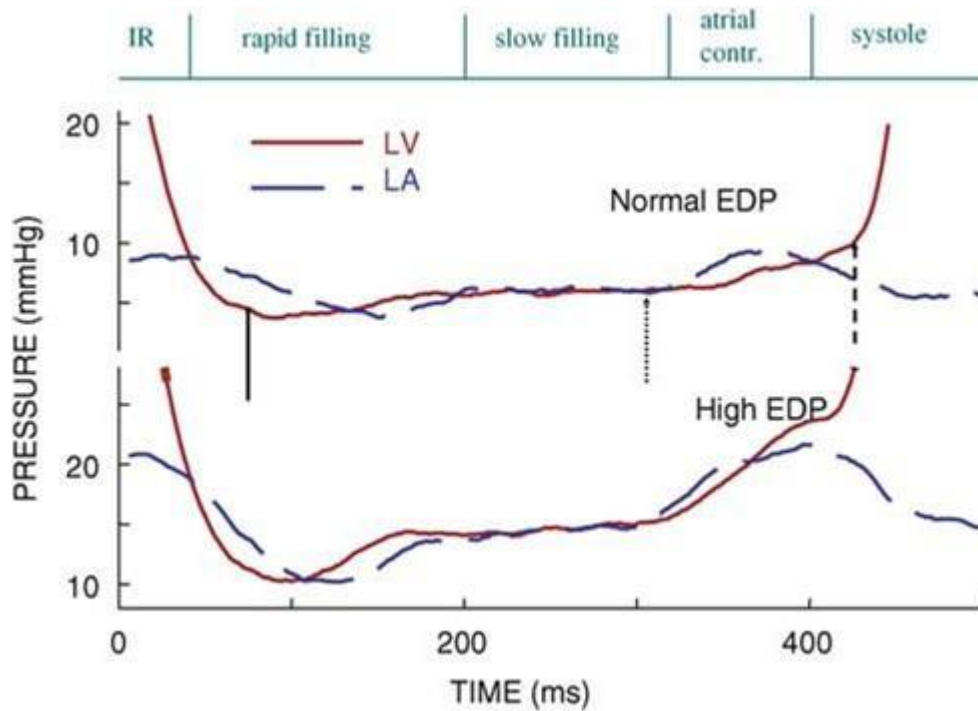


Рис. 1.1 Графічне зображення змін гемодинаміки під час діастолі.

Перше перехрестя кривих на графіку відповідає відкриттю мітрального клапану та завершенню ізвольюмічної релаксації (IR). Оскільки перша фаза характеризується превалюванням тиску в ЛП над тиском в ЛШ, це призводить до швидкого прискорення трансмітрального кровотоку. Як тільки трансмітральний кровоток досягає піку (E), цей момент відповідає графічному

зображенню другого перехрестя тиску на графіку. Відбувається інверсія величин тиску та тиск в ЛШ починає превалювати над тиском в ЛП і трансмітральний кровоток починає сповільнюватись. Цей момент відповідає завершенню другої фази діастоли та швидкому наповненню ЛШ. Одразу розпочинається третя фаза — фаза повільного наповнення, в цей момент величини тиску в ЛШ та ЛП вирівнюються, але ненадовго, оскільки настає скорочення передсердя і тиск в ЛП знову превалює над тиском в ЛШ. Якщо звернути увагу на два графіки на рисунку, то верхній був записаний при нормальному кінцево-діастолічному тиску, а нижній — після перевантаження об'ємом і підвищенні кінцево-діастолічного тиску втричі. Нижні графіки відображують більші різниці між тисками в ЛШ та ЛП, ніж верхні графіки, це відбувається внаслідок зниження податливості ЛП та ЛШ. В фізіологічних умовах тиск наповнення ЛШ мінімально підвищується на тлі фізичного навантаження. Саме підвищення тиску в ЛШ в момент наповнення вважається фізіологічним наслідком ДД ЛШ, адже цей фактор обмежує толерантність до навантаження. Важливо відмітити, що тиск наповнення ЛШ не завжди залежить лише від характеристик стінок ЛШ та характеру наповнення камери серця, а також від неповного розслаблення міокарда та змін його тону. Молекулярно цикл скорочення та розслаблення міокарду також відображає ДД за умови її розвитку. Величина релаксації залежить від рівня навантаження, інактивації та асинхронії. Порушення цих процесів сприяє підвищенню тиску наповнення ЛШ та сповільненню глобальної релаксації. Для показника релаксації ЛШ існує загальноприйнятий показник  $\tau$  (Т). ДД реєструється при значенні  $\tau$  48 мс та більше. Крім цього, існують механічні параметри, які можуть визначати діастолічні властивості ЛШ. Це жорсткість міокарда, геометрія ЛШ, товщина стінок ЛШ, міокардіальне напруження, тиск з боку перикарду і міжшлуночкова взаємодія. Ще один аспект ДД ЛШ пов'язується з торсією і повздовжньою функцією, при порушенні яких ДД ЛШ розвивається швидше. Всі ці дані говорять про непорушний зв'язок анатомо-морфологічних та функціональних змін, що грають роль в формуванні ДД ЛШ

[20, 28].

Передумовами для ДД вважають гемодинамічні порушення та виникнення артеріальної гіпертензії (АГ), проте велику роль в розвитку ДД відведено саме атеросклеротичним змінам в коронарних судинах. Безумовно, значною мірою на розвиток цього явища впливає також прогресування гіпертрофії ЛШ (ГЛШ) серця і порушення метаболізму ліпідів та деякою мірою вуглеводів. Важливим метаболічним фактором, що також певним чином є етіологічним фактором ДД є ангіотензин II, адже саме він лежить в основі каскадних реакцій, ключовими ланками якого є підвищення концентрації іонів кальцію в клітинах ендотелію та інших активаторів клітинного запалення, які сприяють гіпертрофії міоцитів та запального процесу в ендотелії. Інші ланки патогенезу ДД, такі, як активація тромбогенезу та тромбоцитів і сповільнення фібринолізу, супроводжуються підвищенням секреції фібриногену, фактора Віллі Брандта, С-реактивного білка, Р-селектину, інтерлейкіну-6 та інших вазоактивних речовин. Доведено, що ГЛШ змінює коронарний кровоток, адже збільшення маси міокарда ЛШ змінює коронарний резерв, що спричиняє зміни товщини стінок артеріол, зменшення їх щільності та розвиток інтерстиціального та периваскулярного фіброзу. Звичайно, можна говорити про зниження коронарного резерву, як наслідку розвитку ГЛШ, але це питання досі є дискусійним. Також, доведена роль ГЛШ, збільшення маси міокарду ЛШ та ЧСС в розриві атеросклеротичних бляшок в коронарних артеріях. Сукупність вищенаведених факторів стає базисом для розвитку діастолічної жорсткості ЛШ серця, яка стає причиною ДД і розвивається раніше, ніж систолічна дисфункція, адже процес релаксації клітин міокарду (діастола) реагує на гіпоксію ішемічного генезу значно швидше, ніж активний процес скорочення (систола). Можливо, саме цим і обґрунтований активний інтерес до вивчення саме маркерів ДД, адже їх діагностична цінність є високою саме через їх ранню появу [19, 24, 29].

В той же час, реєструється стрімке підвищення захворюваності на ЦД у всьому світі. Як повідомляє Всесвітня федерація цукрового діабету (IDF),

станом на 2015 рік у світі зареєстровано 415 млн випадків захворювання на ЦД, а в 2040 році прогнозується ріст цієї кількості до імовірної цифри в 642 млн. Кожного року на планеті від високого рівня глюкози помирає близько 3,4 млн осіб. Кількість людей з встановленим діагнозом ЦД за останні 40 років збільшилася вчетверо (наприклад, з 108 млн в 1980 році до 422 млн — в 2014). Фахівці ВООЗ пов'язують це з підвищенням поширеності надмірної ваги та асиміляцією серед населення сидячого способу життя [30].

Маніфестований ЦД зустрічається в країнах Європи у 4,0–6,0 % дорослого населення, а латентний — у 5,0–7,0 % [31]. В більшості розвинених країн пік захворюваності припадає на 45–64 років [32]. Всі ці дані свідчать про велику кількість прогалин в знаннях про ЦД, які і призводять до подібних невтішних наслідків.

Найбільш рання серед всіх хронічних захворювань інвалідизація та високий рівень смертності визначили ЦД, як пріоритетний напрямок у національних програмах охорони здоров'я багатьох країн світу, що закріплені Сент-Вінсентською декларацією [33].

ЦД2Т — це метаболічне захворювання, пов'язане з гіперглікемією внаслідок ІР. Таким чином, кількість і якість секретованого інсуліну залишається задовільними, але чутливість тканин-мішеней до нормального інсуліну знижується. ІР і є той самий патогенетичний момент, який пов'язує порушення вуглеводного обміну з кардіоваскулярної патологією. Порушення чутливості до інсуліну може відбуватись до моменту контакту інсуліну з рецептором, коли секретований інсулін внаслідок мутацій гена, що кодує синтез інсуліну, виявляється молекулярно іншої якості (пререцепторна ІР). Також розвиток ІР може бути результатом зниження кількості рецепторів або зниження їх афінності (сили взаємодії; рецепторна ІР), а також в результаті дефекту передачі інсулінового сигналу, коли інсулін синтезується молекулярно коректний, кількість рецепторів відповідає потребам тканин, а генетичні дефекти синтезу сигнальних білків призводять до того, що тканина виявляється біохімічно нечутливою до нього (пострецепторна ІР). Оскільки

ЦД та кардіоваскулярні захворювання мають загальні фактори ризику, то коморбідність ІХС та ЦД2Т зустрічається часто та стає причинами високої захворюваності, інвалідизації та смертності пацієнтів. Є дані, що виникнення мікро- та макросудинних ускладнень при ЦД має пряму кореляцію з добовою варіабельністю глікемії, гіперінсулінемією та варіабельністю HbA1c [34]. ЦД може призводити до діабетичного ураження міокарду, порушуючи його скоротливість та провокуючи розвиток або прогресування ХСН, тому поєднаний перебіг ЦД та ІХС вважається прогностично несприятливим [35].

Визначено, що розвитку різних форм ІХС можуть сприяти процеси, які відбуваються на тлі латентного перебігу ЦД2Т. Наприклад, в літературі показані дані про те, що приблизно у половини пацієнтів у віці до 50 років діагностують принаймні одне з таких захворювань: нестабільна стенокардія, інфаркт міокарда (ІМ), злоякісні порушення серцевого ритму. Тою самою групою авторів також визначено, що ХСН на тлі ЦД2Т розвивається значно швидше [36].

В літературі зустрічаються дані про те, що основними факторами ризику ХСН є вік, низька фізична активність, артеріальна гіпертензія, діабет, метаболічний синдром, ожиріння та порушення функції нирок [37].

Так, за даними багатоцентрового дослідження ADVANCE (The Action in Diabetes and Vascular disease: preterAx and diamicroN-MR Controlled Evaluation trial), описано визначення зростання рівнів HbA1c на 1,0 % (при початковому рівні HbA1c від 6,5 %), яке асоційовано з підвищенням ризику мікросудинних ускладнень майже вдвічі. В той же час, на тлі вихідного рівня HbA1c вже від 7,0 % та вище зареєстровано підвищення ризику розвитку макросудинних захворювань на 38,0 % [38].

Літературні дані про перебіг ЦД описують хронічну гіперглікемію, як чинник, що сприяє морфофункціональній перебудові міокарда [39]. В свою чергу, ці зміни призводять до розвитку діабетичної кардіоміопатії, яка перебігає на тлі серцевої недостатності зі збереженням функції ЛШ серця. У таких пацієнтів, як правило, ДД є першим індикатором функціональних змін

міокарда та поєднується з концентричною серцевою гіпертрофією. Також, іноді зустрічаються випадки, коли дисфункція ЛШ у пацієнтів з ЦД реєструється за відсутності ІХС або інших захворювань ССС [40]. Так само в літературі зустрічаються дані про те, що пацієнти з ранніми стадіями ЦД можуть мати помірну ДД в безсимптомному варіанті, а вже по мірі прогресування патологічного процесу починають приєднуватись класичні клінічні симптоми ДД ЛШ серця [41].

Відомо, що ЦД2Т може сприяти розвитку ХСН через появу специфічної кардіоміопатії. Цей патологічний процес має своїм гістологічним еквівалентом інтерстиціальний та периваскулярний фіброз, ступінь якого зростає разом з прогресуванням гіпертрофії міокарда. Крім того, метаболічні порушення та діабетична мікроангіопатія також є патогенетичними ланками розвитку цього стану. Діабетична кардіоміопатія є патологічним станом, який проявляється СН та кардіомегалією й може бути первинною або вторинною. Первинна характеризується порушенням структури та функції міокарда, а вторинна певний час супроводжується тільки функціональними порушеннями. Також відомо, що кардіоміопатія може бути застійною (дилатаційною), облітеративною (рестриктивною) або гіпертрофічною (у пацієнтів з ЦД найчастіше зустрічається поєднання рестриктивного та гіпертрофічного типу) [42].

Постійна гіперглікемія активує ряд біохімічних процесів в стінці судин мікроциркуляторного русла: відбувається неферментне глікозування білків, активується поліоловий шлях метаболізму глюкози з накопиченням сорбітолу й посилюється активація протеїнкінази С. Все це призводить до оксидативного стресу внаслідок підвищеного утворення вільних радикалів [43].

Існує асоціація між амплітудою глікемії та розвитком кардіоваскулярних порушень у пацієнтів з ЦД. Так, постпраніальна гіперглікемія розглядається, як незалежний фактор розвитку ССЗ [44], а підвищення рівня HbA1c підвищує ризик смерті, пов'язаний з ЦД на 21,0 %, ризик розвитку ІМ — на 14,0 %, ризики розвитку хвороб периферичних

судин — на 43,0 % та вірогідність появи мікросудинних ускладнень — на 37,0 % [45].

Важливо зазначити, що ІР та гіперінсулінемія мають асоціацію не лише з ЦД, але і з дисліпідемією, АГ, судинним запаленням та фібринолізом, які є окремими факторами ризику ІХС. ІР може призводити до розвитку АГ та дисліпідемії внаслідок компенсаторної гіперінсулінемії за 8–10 років до маніфестації ЦД [46].

Є дані щодо впливу ендogenous інсуліну без залучення ІР на стан кардіоваскулярної системи. В дослідженні з участю понад 2000 осіб без початкових проявів ІХС та ЦД доведено, що розвиток серцево-судинних подій з більшою вірогідністю спостерігається у осіб з більш високою концентрацією інсуліну початково [47].

Щодо шляху впливу ІР на розвиток дисліпідемії, то має значення процес регулювання ліпідного метаболізму за допомогою інсуліну. Інсулін контролює розщеплення жирів в цілому та має значення у формуванні фракції ліпідів та ліпопротеїнів. ІР посилює надходження вільних жирних кислот в печінку та супресує ген АРОВ, що посилює секрецію ХС ЛПДНЩ та дещо пригнічує периферичний розпад цієї фракції, в результаті чого розвивається гіпертигліцеридемія [48, 49].

ІР також призводить до порушення розпаду фракцій з високим вмістом ТГ, що сприяє зниженню концентрації ХС ЛПВЩ. Наряду з цим ІР сприяє підвищенню активності печінкової ліпази, що також призводить до ліполізу ХС ЛПВЩ, збільшуючи їх кліренс. Таким чином, для ЦД характерною є дисліпідемія з підвищенням рівня ТГ та зниженням рівня ЛПВЩ. Зниження рівня ефірів холестеринів на цьому тлі також сприяє розвитку атеросклерозу [50]. Саме ТГ низького рівня мають високу атерогенність, причому вона різко збільшується при підвищенні концентрації ТГ > 132 мг/дл. Це обґрунтовує істотно більш високий «коронарний» ризик у осіб з поєднаним перебігом ІХС та ЦД, ніж у осіб з моноперебігом ІХС.

Якісно змінена фракція ХС ЛПНЩ набуває значно вищої атерогенності

за рахунок менших розмірів частинок та полегшенням їх міграції, а також підвищеної окиснюваності в умовах окисного стресу. Цей процес обумовлює появу «піністих» клітин, коли макрофаги захоплюють окиснені дрібні молекули ХС ЛПНЩ. Змінені ХС ЛПНЩ також сприяють активації апоптозу м'язових клітин у складі атеросклеротичної бляшки, внаслідок чого формуються особливі бляшки з нестабільними характеристиками, які в своєму складі мають ліпідний вміст під тонкою фіброзною оболонкою та високу схильність до міграції і розриву [51].

Таким чином, атеросклероз у пацієнтів з ЦД починається значно раніше, ніж у пацієнтів без ЦД, прогресує швидше та має значно важчий перебіг, що підвищує кардіоваскулярний ризик у хворих із ЦД та ІХС. Такі пацієнти мають характеристику дуже високого серцево-судинного ризику. Враховуючи наведені дані, актуальність вдосконалення алгоритмів ведення пацієнтів з коморбідним перебігом ІХ та ЦД є надзвичайно високою.

1.2 Роль тайтіну в патогенезі порушень скорочення та діастолічної дисфункції лівого шлуночка при хронічній серцевій недостатності у хворих із ішемічною хворобою серця

Пошук нових маркерів важкості перебігу кардіоваскулярних захворювань триває і в наш час. Враховуючи актуальність вивчення саме коморбідних станів таких хворих, велику увагу наразі приділяють дослідженням маркерів ранньої діагностики ІХС та ЦД2Т. Значну роль в розумінні цієї патогенетичної моделі відіграє вивчення тайтіну.

Скоротлива функція міокарду забезпечується трьома компонентами: клітинною системою іонного транспорту, мітохондріями, як енергетичним центром систем, та скоротливим апаратом [52]. Скоротливий апарат представлений кардіоміоцитами, структурним компонентом якого є саркомер. Саркомер є ділянкою кардіоміоциту, який складається з декількох видів нитей (міофібріл). Він являє собою циліндричної форми об'ємний об'єкт, в якому

кожний товстий філамент оточений шістьма тонкими філаментами. Така просторово-об'ємна модель називається гексагональною упаковкою та є максимально економною в сенсі зайнятого тканиною простору (рис. 1.2) [53].

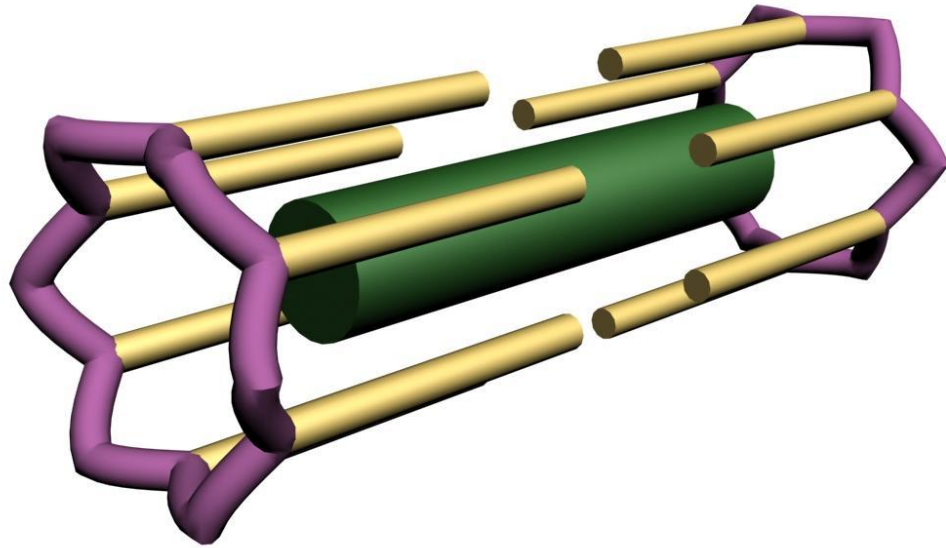


Рис. 1.2 Просторово-об'ємна модель побудови саркомеру кардіоміоциту.

До відкриття тайтїну м'язове скорочення розуміли, як результат взаємодії товстих (міозинових) та тонких (актинових) нитей згідно моделі «ковзаючих нитей», що була запропонована в 1954 році [54, 55]. Однак, та сама група дослідників виказувала припущення про існування третього типу нитей, що поєднують міозинові та актинові між собою. Таке припущення пояснювало збереження пружності м'язу під час його пасивного розтягнення [56]. Ці припущення підтвердились з появою електронної мікроскопії. Саме тоді і були відкриті проміжні філаменти, які візуалізувались на мікрознімках між кінцями актинових та міозинових нитей під час розтягнення саркомер [57, 58]. В іншій літературі вони мали назву залишкових, оскільки залишались після видалення двох основних типів нитей [59]; надтонких, тому що мали діаметр біля 3–5 нм [60]; connecting-нитей, оскільки поєднували кінці товстих нитей з Z-диском [61] або кінцевих філаментів, тому, що візуалізувались на кінцях ізольованих товстих нитей [62]. Білковий компонент цих нитей був відкритий в 1976 році групою японських дослідників та отримав назву

«коннектин», який надалі виявся конгломерацією різних типів білків з переважною більшістю тайтїну [63, 64]. В той же час, інша дослідницька група на чолі з Вангом К. відкрила дві імунологічно гомогенні білкові структури еластичних нитей, що отримали назву тайтїн-1 і тайтїн-2. Структуру саркомеру почали розуміти по-новому (рис. 1.3) [65].

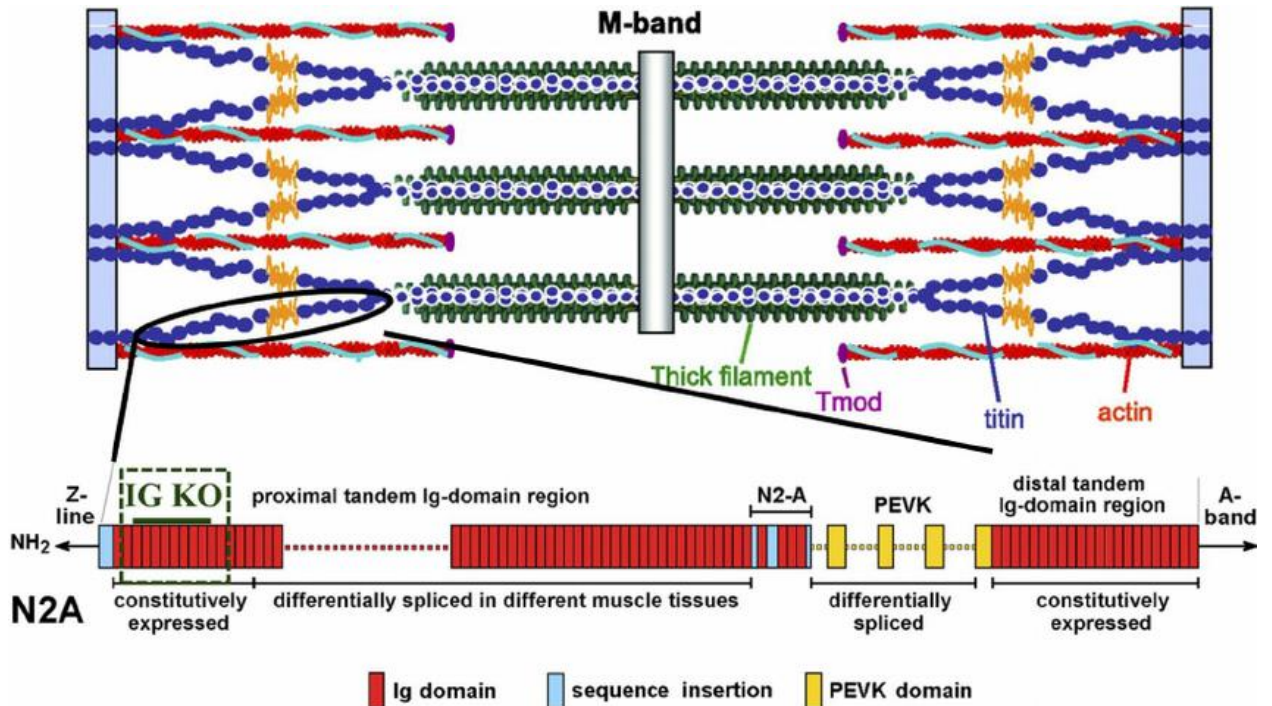


Рис. 1.3 Схема побудови саркомеру кардіоміоциту з урахуванням місця тайтїну в ній.

На сьогодні відомо, що тайтїн присутній в міокарді людини має молекули довжиною близько 1 мкм та діаметром близько 3–4 нм. 6 молекул тайтїну перекривають половину саркомеру від М-лінії N-кінцями до Z-лінії S-кінцями, внаслідок чого формується третя філаментна система в міофібрилах [66–69]. В А-зоні саркомеру тайтїн зв'язується з нитями міозину, а в І-зоні — з нитями актину, проте велика частина молекули тайтїну в цій зоні не є зв'язаною аж до Z-мембрани, де вона приєднує кінці міозинових нитей. А-зона також має назву анізотропного диску та під мікроскопом виглядає темними дисками у складі саркомеру, що обумовлено подвійним заломленням променів світла в зоні пересічення товстих та тонких філаментів. В свою чергу, І-диски (ізотропні диски) під мікроскопом мають вигляд світлих дискових зон по

сторонах від А-дисків. Це обумовлено тим, що ця зона вільна від товстих філаментів та в не має подвійного заламування променів, адже середовище тут ізотропне. Н-зона у складі саркомеру під мікроскопом також виглядає світлою полосою, оскільки тут також розташований тільки один вид філаментів — товсті, отже, тут також ізотропне середовище [69–72].

Тайтін — гігантський еластичний білок, що міститься в саркомерах міокардіальних м'язів та формує третю філаментну систему в міофібрилах [73]. Імуноглобулін-подібні (IgC2) та фібронектин-подібні (FnIII) домени з  $\beta$ -складчастою структурою складають більше 90,0 % маси молекули тайтіну [74]. Інші 10,0 % складають кіназний домен біля М-лінії саркомеру, еластичні N2A, N2B и PEVK-елементи в І-зоні саркомеру та ділянки фосфорилляції в М-, І- та Z-зонах саркомеру [74–77]. Така структура обумовлює поліфункціональність тайтіну: цей білок є каркасом для збірки нитей міозину, підтримує структуру саркомеру, змінює чутливість міозину до іонів кальцію, запускає актин-міозинову взаємодію, забезпечує пасивну напругу м'яза під час розтягнення та відіграє роль в регуляції експресії м'язових генів, регулюючи білковий обмін в саркомері [76, 78–83].

Таким чином, скорочення м'язового волокна обумовлене повздовжнім ковзанням філаментів один по відношенню до одного. Відбувається цей процес в декілька етапів:

1. Головки міозинових молекул знаходяться в пасивному стані, оскільки енергія у вигляді АТФ відсутня, та міцно пов'язані з актиновими нитями. Як тільки надходить потрібна кількість АТФ — голівки міозину відокремлюються від актину.

2. Наступним етапом є гідроліз АТФ до молекули АДФ та неорганічного фосфату ензимами голівок міозину, внаслідок чого в міозинових голівках відбуваються алостеричні зміни.

3. Голівка міозину та близько розташована молекула актину поєднуються новим містком. Цей процес забезпечує молекула тайтіну.

4. Продукти АТФ-азної реакції евакуюються з активного центру

міозину, що стимулюється актином. Внаслідок цього алостерична напруга перетворюється, а головка міозину змінює свою конформацію. Під час цього процесу міозинові голівки змінюють своє положення під певним кутом, що призводить до перенесення міозинового філаменту на 10 нм протягом актинового в бік Z-диску.

Весь вищеописаний цикл повторюється зі швидкістю приблизно 5 разів в с до тих пір, поки не закінчаться молекули АТФ. Оскільки голівки міозину щоразу взаємодіють з різними актиновими молекулами, ковзання філаментів призводить до скоротливості м'язового волокна, а отже, і міокарду [79, 82].

Було визначено, що в саркомері існують комплекси сигнальних білків, активність яких змінюється при розтягненні м'язів або зміні механічного навантаження. Ці комплекси отримали назву механочутливих «гарячих точок», а поєднуються в єдину сітку вони за допомогою саме білку тайтіну [84, 85]. В таких структурах тайтін, імовірно, виконує роль трансформаторів механічних стимулів в біохімічні сигнали [76].

В літературі зустрічаються дані досліджень, які описують вивчення вмісту тайтіну в міокарді пацієнтів з дилатаційною кардіоміопатією. Ці дослідження описують поступове зниження вмісту NT-ізоформ тайтіну по мірі прогресування перебігу кардіоміопатії наряду зі зменшенням вмісту N2BA та N2B-ізоформ більше, ніж вдвічі. Ці дані можуть говорити про значну деградацію тайтіну в міокарді людини при патології серцевого м'язу [86–88]. Зниження вмісту тайтіну в міокарді асоціюється з переважанням протеолітичних процесів над процесами синтезу цього білка [89]. Так, зменшення вмісту тайтіну в міокарді порушує впорядкованість саркомерної структури міокарду, знижуючи таким чином його скоротливу здатність [90].

Окрім участі тайтіну в процесі скоротливості міокарда, також в літературі описані докази його участі в процесі розслаблення серцевого м'язу: експериментальне видалення тайтіну з міокарду призводить до порушення процесів розслаблення [91].

Оскільки тайтін внаслідок особливої структури саркомеру пов'язаний з

кількома десятками різних білків, то кількість тайтіну в міокарді також впливає на стан білків цитоскелету та зміни його пружності, що призводить до формування гіпертрофічного стимулу [92].

Пружність тайтіну може регулюватись також процесами його фосфорилування та дефосфорилування. Фосфорилування тайтіну внаслідок активації деякого спектру біологічно активних речовин (протеїнкінази, агоністи  $\beta$ -рецепторів, оксид азоту та натрійуретричний пептид) [93, 94]. Процеси фосфорилування ізоформи N2B знижує пружність тайтіну, а ізоформи N2BA — підвищує [95]. В результаті розтяжність міокарду збільшується.

Дефосфорилування тайтіну здійснюється під впливом протеїнфосфокіназ. Дефосфорильовані N2B-ізоформи стають пружнішими, а дефосфорильовані N2BA-ізоформи, навпаки, втрачають пружність. В результаті діастолічний тиск зростає, що супроводжується підвищенням кількості зв'язків між актиновими та міозиновими волокнами під час розтягнення [96, 97].

Є й інший шлях контролю за пружністю міокарда за допомогою тайтіну, який полягає в переході двох ізоформ цього білку одна в іншу, оскільки ізоформа N2BA має більшу жорсткість, ніж ізоформа N2B. Переважний вміст ізоформи N2B підвищує пружність, а ізоформи N2BA, навпаки, знижує. В літературі зустрічаються дані, які свідчать, що масова частка жорсткості, обумовленої тайтіном, в нормальному міокарді становить більше 60,0 %, в той час, як у патологічно зміненому міокарді ця частка зменшується майже вдвічі та становить не більше, ніж 40,0 %, що свідчить про вкрай важливу роль тайтіну в підтримці міокардіальної жорсткості [98].

Такі відмінності в ізоформному складі тайтіну свідчать про його високу значимість в насосній функції серця. Довгі ізоформи тайтіну за умови свого превалювання обумовлюють більшу ступінь розтягнення міокарда та діастолічне наповнення передсердь. Це не може не відобразитись на стані міокарда під час систоли, тому, механічні властивості міокарда змінюються

також. Механізм Франка-Старлінга говорить про вплив ступеню розтягнення волокон міокарда на об'єм сили серцевого скорочення. Крім того, координація скоротливості відбувається через іонний механізм, адже розтягнення міокарда збільшує кількість іонів кальцію в кардіоміоцитах, що змушує активуватись кальцій-чутливі білки. Щодо розподілення ізоформ тайтіну в шлуночках серця, то, зональність їх розподілення також має вплив на механічну функцію міокарду шлуночків, а, значить і їх скоротливість. Ця властивість є фрагментом механізму асинхронного скорочення міокарду шлуночків. Такі дані обумовлені властивостями тайтіну впливати на швидкість саркомерної скоротливості та активації скорочення розтягненням, що разом з кальцій-чутливою регуляцією може бути причиною розходження в часі активації ділянок міокарду. Такі дані свідчать про можливість контролю довжини циклу скорочення-розслаблення міокарду, а також сили серцевих скорочень як в систолу, так і в діастолу, за допомогою мінливості ізоформ тайтіну, яке може змінювати не тільки механічні характеристики саркомеру, але і втручається в іонний обмін кардіоміоцитів [96, 99].

Втім, навіть враховуючи, що обумовлене змінами ізоформ тайтіну зниження пружності міокарду може позначатись на активаційній скоротливій здатності міокарда, зменшення пасивної напруги міофібрил внаслідок появи довгих ізоформ дає більше можливостей для реалізації компенсаторних процесів на тлі перебігу патологічних кардіоваскулярних процесів. Перш за все, як було вже вказано, деяке посилення розтягнення міокарду знижує його жорсткість, отже, шлуночки мають змогу пристосовуватись до гемодинамічних змін для забезпечення більшого наповнення, що проявляється збільшеним КДО ЛШ серця в пергу чергу. Таким чином, внаслідок реалізації механізму Франка-Старлінга, з'являється можливість підтримувати задовільні рівні показників фракції викиду та ударного об'єму. По-друге, довгі ізоформи тайтіну завдяки участі в кальцієвому обміні, мають здатність регулювати напругу. Отже, модифікаційні зміни якості молекули тайтіну є також і адаптаційним механізмом для компенсації гемодинамічних порушень при ІХС

на тлі ХСН [96, 99].

Всі ці дані свідчать про значимість пружності тайтіну в процесі регуляції розслаблення та скоротливої активності міокарду.

1.3 Терапевтична корекція з використанням блокаторів ангіотензину при хронічній серцевій недостатності у хворих із ішемічною хворобою серця і цукровим діабетом 2-го типу

Як відомо, основу сучасних знань про патогенез ХСН складає теорія нейрогуморальної регуляції кровообігу. Гемодинамічні розлади стають причинами активації нейрогормональних систем із ефектами вазоконстрикції та вазодилатації, основними з яких є РААС та САС. Саме з цієї причини найбільш обґрунтованим способом лікування ХСН є використання таких медикаментозних засобів, які блокували би ці патологічні механізми [100].

Низька якість життя та велика смертність хворих стали причиною актуалізації питання пошуку медичних препаратів, завдяки яким стало б можливим зниження відсотку розвитку ускладнень та покращення прогнозу перебігу ССЗ. Протягом багатьох років тривали наукові дослідження з метою створення лікарських засобів, які лягли в основу сучасних терапевтичних схем лікування ІХС, оскільки довели свою значущість для зниження смертності від кардіоваскулярних захворювань [101].

Ряд досліджень демонструє, що медикаментозна корекція ЦД2Т перш за все має своєю метою попередження розвитку багаточисленних ускладнень, серед яких особлива увага спрямована саме на кардіоваскулярні захворювання. Безумовно, корекція гіперглікемії та підтримання рівня глюкози в крові пацієнта в межах норми також мають велике значення [102].

Відомо, що ізольованого контролю глікемії у таких хворих недостатньо, має бути застосований широкий обсяг превентивних заходів [103, 104]. Крім того, швидке зниження глікемії, навпаки, асоційоване з негативними наслідками серцево-судинного стану, а відсутність контролю глікемії та

декомпенсований ЦД асоціюється з пришвидшенням розвитку ускладнень ІХС. Таким чином, медикаментозна корекція має бути спрямована на контроль глікемії та корекцію ХСН [105].

Терапевтична схема включає в себе немедикаментозні та медикаментозні методи корекції.

Немедикаментозні методи корекції включають в себе:

1. Відмова від тютюнопаління. Доведено, що тривале вживання тютюну призводить до порушення вазомоторних здібностей ендотелію коронарних артерій. Приєднання гіперхолестеринемії на тлі ІХС призводить до збільшення окислення ХС ЛПНЩ, що разом з метаболічними порушеннями на тлі ЦД призводить до багаторазового підсилення ендотеліальної дисфункції [106].

2. Повна відмова або максимальне обмеження вживання алкоголю. Встановлено, що існує достовірний зв'язок між розвитком ускладнень ХСН та вживанням алкоголю. Найнижчий рівень ризику був зареєстрований у осіб, що вживали алкоголь в обсязі не більше, ніж 7 доз алкоголю за тиждень [107].

3. Застосування помірних обсягів фізичного навантаження. Експериментальні дослідження описують достовірне підвищення рівня eNOS та збільшення продукції NO після помірних фізичних навантажень, що забезпечує зниження ендотеліальної дисфункції внаслідок зниження окисного стресу в ендотелії коронарних судин. Рекомендується індивідуальний підбір обсягів фізичного навантаження, під час якого рекомендовано притримуватись такої частоти ПС, яка би не перевищувала 60,0–75,0 % від максимально допустимої величини. Фізичні навантаження мають відбуватись 4–5 разів на тиждень і мати тривалість 30–45 хв. Перевагу слід надавати наступним видам фізичних навантажень: плавання, йога, дихальна та суглобова гімнастика, спортивна хода, велоспорт, та інші аеробні навантаження [108, 109].

4. Самоконтроль маси тіла. Відомо, що підвищена маса тіла та ожиріння потенціуює перебіг ХСН внаслідок збільшення перед- і постнавантаження на

серце та формування ГЛШ і ДД ЛШ [110]. Саме тому пацієнтам пропонується вимірювати масу тіла 2–3 рази на тиждень і за необхідності виконувати її корекцію. Для управління масою тіла рекомендується створення дефіциту калорій в щоденному раціоні в 500–750 ккал. Підраховано, що для багатьох пацієнтів необхідно знизити масу тіла на 5,0 % або більше, перш ніж будуть отримані результати в ефективному контролі глікемії.

5. Важливим аспектом модифікації способу життя також є поліпшення психосоціального стану пацієнта, оскільки лабільність нервової системи значно ускладнює регуляцію АГ, як одного з факторів ризику поєданого перебігу ІХС та ЦД2Т [111].

6. Зниження обсягів вживання повареної солі. Підвищений рівень іонів натрію та хлору спричиняє пригнічення дії NO в коронарних судинах та погіршує гемодинамічні параметри периферійних судин.

7. Обмеження вживання їжі з високим рівнем жиру. В літературі зазначається, що жирна їжа сприяє підвищеному рівню вільних радикалів кисню, що також погіршує стан ендотелію та підсилює ендотеліальну дисфункцію [112].

8. Вживання в їжу продуктів з великою кількістю антиоксидантів (перш за все, водорозчинні вітаміни). Відомо, що вітамін С захищає ХС ЛПВЩ від окислення та NO від дії продуктів вільних радикалів, що сприяє покращенню стану ендотелію та зниженню рівня ендотеліальної дисфункції. Також, опубліковані дані про вплив фолієвої кислоти на стан ендотелію: вже через 4 місяці систематичного прийому цього вітаміну відбувалось значне зниження вазодилатації внаслідок поліпшення ендотеліальної функції [113].

Щодо медикаментозної терапії, то вона спрямована на зниження ендотеліальної дисфункції, а також на покращення ліпідного спектру та корекцію гемодинамічних порушень. Таким чином, в схеми лікування ХСН було би доцільно включати наступні групи препаратів: діуретики, АРА II і/або інгібітори ангіотензинперетворюючого ферменту (іАПФ), БАБ, серцеві глікозиди (дігосин). Кожна з цих груп має різний вплив на перебіг ХСН у

таких пацієнтів [114].

Вперше пероральний іАПФ було синтезовано в лабораторії компанії Bristol-Myers Squibb в 1975 році вченими Cushman D. та Ondetti M., це був каптоприл. Незабаром були винайдені інші представники цієї групи медичних препаратів. За кілька десятиріч було проведено безліч досліджень, пов'язаних з фармакологічними ефектами іАПФ та їх впливом на перебіг кардіоваскулярних захворювань. Наразі в протоколах лікування майже всіх ССЗ присутні іАПФ, оскільки відносно цих медикаментозних препаратів спостерігається доволі гарна переносимість [115–117].

Не одноразово доведено, що іАПФ позитивно впливають на динаміку перебігу ІХС на тлі ХСН. Так, була проведена велика кількість плацебо-контрольованих досліджень (VHeFT, AIRE, CONSENSUS, SAVE, TRASE, SOLVD treatment), в результаті яких виявлено, що призначення іАПФ уповільнює розвиток дилатації ЛШ та систоло-діастолічної дисфункції ЛШ, знижуючи швидкість ремоделювання ЛШ. Це сприяє покращенню клінічної картини у хворих на ІХС та підвищенню толерантності до фізичних навантажень, а отже, знижує імовірність повторних госпіталізацій та сприяє зниженню інвалідизації внаслідок кардіоваскулярних захворювань й смертності від прогресуючої насосної недостатності серця. Це відбувається внаслідок властивості іАПФ перешкоджати руйнуванню молекули брадикініну, запобігаючи таким чином стимуляції вивільнення NO та простагліцину [118]. Проте, прямим ефектом іАПФ є блокада утворення ангіотензину II, що також позитивно впливає на ендотеліальну функцію та сприяє зниженню рівня оксидативного стресу, адже ангіотензин II має антагоністичну дію по відношенню до NO. Ще одним важливим ефектом іАПФ є відновлення балансу між NO та системами ангіотензину II [119].

Проте, також є дані досліджень, які свідчать про ефект розвитку гіпотензії при первинному застосуванні іАПФ, особливо у осіб похилого віку [120]. Тому іАПФ слід призначати обережно, притримуючись схеми титрування до максимально переносимої дози препарату.

Діуретичні засоби широко застосовуються в схемах лікування ХСН на тлі ІХС. Згідно з даними літератури, найбільш безпечними діуретиками для даної групи хворих є антагоністи рецепторів альдостерону, про що говорять результати декількох багатоцентрових досліджень (EPHESUS, RALES та EMPHASIS-HF) [121].

Стандартна схема медикаментозної терапії пацієнтів з ХСН на сьогоднішній день включає в себе спіронолоактон або еплеренон, адже їх застосування сприяє зменшенню вірогідності розвитку ускладнень у таких пацієнтів та позитивно впливає на рівень смертності від серцево-судинних подій у хворих з різними формами ХСН. На жаль, наразі немає достовірних порівняльних даних щодо вибору спіронолактону або еплеренону для призначення таким пацієнтам. Однак, враховуючи клінічні дані та вплив на метаболізм ліпідів та вуглеводів, у пацієнтів з коморбідним перебігом ЦД та ІХС, препаратом вибору в групі антагоністів рецепторів альдостерону є еплеренон [122].

В літературі описаний ефект вазодилатації, характерний для індапаміду за рахунок його антиоксидантної дії та властивості підвищувати біодоступність NO, одночасно знижуючи його руйнування. Ефективною названа комбінація індапаміду з іАПФ, особливо з периндоприлом внаслідок посиленого базального вивільнення NO [123].

Петльові діуретики мають найпотужнішу діуретичну дію. Їх ефект пов'язаний з блокадою активності  $\text{Na}^+/\text{2Cl}^-/\text{K}^+$  транспортера в каналцях на протязі висхідного сегмента петлі Генле, зниженням активності карбоангідрази та стимуляції синтезу вазодилатуючих речовин, перш за все, простагландину E2 з послідуєчим підвищенням реабсорбції натрію та зниженням реабсорбції води. Все це обумовлює незамінність петльових діуретиків в схемах лікування декомпенсованих форм ХСН [124].

Застосування інгібіторів карбоангідрази, тiazидних та осмотичних діуретиків у пацієнтів з ІХС зустрічається рідше, а застосування осмотичних діуретиків у пацієнтів з важкими декомпенсованими формами ХСН взагалі не

схвалено деякими рекомендаціями [124, 125]. Також, є дані, що тiazидні діуретики погіршують стан вуглеводного обміну у хворих на ІХС та ЦД [126].

Багатоцентрові дослідження (ALLHAT ALFESS, INVEST, INSIGHT) доводять, що значний вазолітичний потенціал групи антагоністів кальцієвих каналів (АКК) дозволяє їм позитивно впливати на вуглеводний обмін та знижувати вірогідність розвитку ЦД2Т. Такі дані підтверджено результатами даних метааналізу багатьох досліджень про зниження кількості виникнення нових випадків ЦД2Т у пацієнтів із ССЗ при використанні АКК на 16,0 %. Ті самі джерела говорять, що АКК мають здатність позитивно впливати на об'єм ГЛШ серця та знижують прояви атеросклерозу [127].

Також, відомо, що АКК можуть поліпшувати ендотелій залежну вазодилатацію, збільшуючи вміст NO за допомогою посилення активності супероксиддисмутази [128]. Є дані досліджень про зменшення частоти нападів стенокардії на тлі призначення АКК, а також зазначається, що перебіг стенокардії стає більш прогностично сприятливим за рахунок зменшення випадків, що потребують оперативної реваскуляризації [129]. Проте, є також і суперечливі дані про погіршення ускладнень ССЗ та підвищення ризику кровотеч у пацієнтів, що тривало приймали АКК [130].

Велика кількість рандомізовано-контрольованих досліджень (CIBIS-I, CIBIS-II, SENIORS, COPERNICUS, USCP, MERIT-HF) свідчать про ефективність призначення (БАБ) пацієнтам з ІХС на тлі ХСН в зв'язку з позитивним впливом на ендотеліальну дисфункцію у цієї групи хворих [131]. Відомо, що ця група медичних препаратів може покращувати прогноз щодо життя хворих на ХСН, адже зниження ЧСС на 5 уд/хв допомагає знизити ризик смерті у хворих із ХСН майже на 20,0 % [132]. Також, є дані про зниження ризику раптової смерті при ХСН внаслідок антиішемічних та антиаритмічних властивостей [133].

Інші дані говорять про зниження випадків госпіталізації у пацієнтів із ХСН майже вдвічі та зниження ризику загальної смертності на 34,0 % [134]. Найбільш ефективними представниками БАБ названі карведілол та небіволлол.

Доведено, що ці препарати знижують біосинтез ендотеліну та проліферацію м'язового компоненту, а карведілол знижує ремоделювання міокарда за рахунок виведення вільних радикалів з клітин та пригнічення перекісного окислення ліпідів [135]. Проте, дані дослідження British Medical Research Council відображають нівелювання впливу препаратів БАБ на захворюваність і смертність: у пацієнтів, які приймали БАБ та у пацієнтів, які приймали плацебо ці показники не відрізнялись [136].

Також, є дані про негативний вплив БАБ, особливо неселективних, на вуглеводний обмін: пацієнти, які приймали ці препарати мали вищу захворюваність на ЦД2Т [137, 138]. Це пов'язано з гальмуванням вивільнення інсуліну з тканини підшлункової залози на тлі прийому високих доз БАБ, внаслідок чого виникає порушення толерантності до глюкози [139].

Інгібітор If-каналів в синусовому вузлі (івабрадін) з'явився в рекомендаціях ESC 2012 року з лікування ХСН після оприлюднення результатів досліджень SHIFT та BEAUTIFUL. Є дані про покращення функції ЛШ серця на тлі прийому івабрадіну та відповідно, поліпшенню якості життя пацієнтів з ІХС на тлі ХСН і зниженню смертності від ССЗ, оскільки регрес ХСН за умови прийому цього препарату становить майже 20,0 % [140]. Івабрадін уповільнює серцевий ритм за допомогою інгібування If-каналів, які розташовані в синусовому вузлі. Це допомагає контролювати деполяризацію синусового вузла під час деполяризації, таким чином регулюючи ЧСС. Дія на синусовий вузол є селективною, тому ефекти впливу на скоротливість міокарда, реполяризацію шлуночків та проведення імпульсів по внутрішньокамерним шляхам відсутні, отже, івабрадін не має негативного іотропного ефекту та зберігає діастолічну функцію. Для застосування цього препарату у пацієнтів із ЦД важливо відмітити, що івабрадін не має ані позитивного, ані негативного впливу на вуглеводний та ліпідний метаболізм. Також, івабрадін не змінює периферичний судинний опір та має ефект зниження потреби міокарда в кисні [141, 142]. Крім цього, івабрадін має властивості знижувати ЧСС в залежності від дози препарату, тому може бути

застосований у пацієнтів, яким протипоказані БАБ [143].

Окрім застосування іАПФ, пригнічувати активність РААС мають властивість також група АРА II. Фармакологічні ефекти АРА II обумовлені їх здатністю блокувати рецептори I типу шляхом зв'язування з ними ангіотензину II, внаслідок чого негативні ефекти РААС також блокуються [144]. Ефективність АРА II у пацієнтів з ІХС на тлі ХСН доведена в ряді рандомізованих багатоцентрових досліджень: CHARM-Alternative, CHARM-Added, Val-HeFT, ELITE II. Ті самі дослідження доводять покращення якості життя та зниження рівня госпіталізації з декомпенсацією ХСН у таких пацієнтів [145].

В літературі також зустрічаються дані про достовірно рідший розвиток ЦД у хворих з ССЗ при застосування АРА II в порівнянні з пацієнтами, яким було призначено БАБ та АКК [146]. В той же час, вільний ангіотензин II, який не може зв'язатись із заблокованими рецепторами I типу, стимулює ангіотензинові рецептори II типу, внаслідок чого знижується проліферація ендотелію та зменшується обсяг ендотеліальної дисфункції, що є основою органопротективних ефектів БРА. Також ця група медичних препаратів, особливо телмісартан та ірбесартан, має здатність стимулювати ядерні PPAR $\gamma$ -рецептори, внаслідок чого знижуються ліпотоксичність та глюкозотоксичність при поєднанні ІХС із ЦД, що сприяє поліпшенню секреції  $\beta$ -клітин підшлункової залози [147].

Крім вищезазначених ефектів, лікарські засоби групи АРА II мають властивість знижувати продукцію супероксидних радикалів та зменшувати накопичення і зв'язування NO, внаслідок чого відбувається активація брадикінінової системи з наступним вазодилатаційним ефектом [148]. Таким чином, препарати групи АРА II можуть бути рекомендовані для призначення пацієнтам із коморбідним перебігом ІХС на тлі ХСН та ЦД2Т.

Окрім цього, приблизно з 70-х років ацетилсаліцилову кислоту (АСК) в низьких дозах почали вводити до схем лікування ІХС міжнародні і європейські товариства кардіологів. Дані метааналізу Antithrombotic Trialists Collaboration

свідчать про високу ефективність АСК по відношенню до зниження серцево-судинного ризику та масивних кровотеч. АСК довела свою ефективність в якості препарату для профілактики як первинної, так і вторинної у хворих на ХСН: пацієнти, які приймали АСК мали ризик розвитку кардіоваскулярних подій (зокрема, ІМ) нижче на 12,0 % у порівнянні з тими, що не приймали цей препарат [149].

Неоднозначною є думка щодо призначення АСК хворим на ХСН похилого віку. Опубліковані дані рандомізованого дослідження ASPREE про відсутність впливу призначення низьких доз АСК на виживання пацієнтів з ІХС у віці після 70 років. Проте, більш пізні дослідження свідчать про появу властивості підвищувати виживання у такої когорти пацієнтів, асоційовану з пролонгацією терміну прийому АСК довше, ніж 4–5 років [150].

Важливим компонентом терапевтичної схеми у пацієнтів з ІХС та ЦД2Т є гіполіпідемічна терапія. Американською діабетичною Асоціацією рекомендовані цільові рівні значень компонентів ліпідограми. Так, рекомендовано досягати значення фракції ХС ЛПНЩ не вище 2,6 ммоль/л, а для ТГ — не вище, ніж 1,7 ммоль/л. Також, вказані цільові значення для фракції ХС ЛПВЩ не менше, ніж 1,15 ммоль/л. Статини, як група медичних препаратів з гіполіпідемічною дією, можуть впливати не тільки на ліпідний обмін, але ще й на захворюваність та смертність, обумовлені атеросклерозом [151]. Згідно з рядом досліджень, при застосуванні симвастатину в дозі 20–40 мг на добу, загальна смертність у хворих на ІХС знижувалась на 30,0 %, а ризик серцево-судинних катастроф — на 34,0 %. Наступний за цим дослідженням мета-аналіз довів, що призначення статинів на довготривалий період (більше, ніж 4 роки), знижує ризик загальної смертності у таких пацієнтів та ризик коронарних і цереброваскулярних подій [152].

Відомо, що гіполіпідемічний ефект статинів забезпечується їх властивістю зменшувати ендотеліальну дисфункцію внаслідок зростання експресії eNOS через посттрансляційні механізми інгібування [140, 153]. Дискусивним є питання призначення статинів пацієнтам старше 65 років,

оскільки в такому випадку літературні дані описують ризик розвитку розладів опорно-рухового апарату [154], порушення когнітивних функцій, що провокує підвищення рівня смертності у таких пацієнтів на тлі лікування статинами [155].

Проте, останні дослідження доводять безпечність призначення статинів у такої когорти пацієнтів та встановлюють I клас доказовості у відношенні лікування статинами хворих на ІХС [156]. Визначено, що при використанні статинів для вторинної профілактики загальна смертність знижувалась на 15,0 %, від ускладнень ІХС — на 23,0 %, від кардіоваскулярних подій — на 26,0 % [157]. Однак, дані про призначення цієї групи препаратів пацієнтам старше 80 років не такі результативні, адже в цій групі зниження ризику серцево-судинних подій та смертності на тлі призначення статинів майже не відбулося [158].

Нітрати, а саме — дігосин, рекомендується призначати пацієнтам із ХСН на тлі застосування інших, вищезазначених препаратів, в якості додаткового препарату, який може покращувати якість життя хворих із ІХС на тлі ХСН [159].

Великою проблемою в досягненні успіху в лікуванні ІХС та поєднаних з ним захворювань на сьогоднішній день є недисциплінованість пацієнтів під час дотримання схем лікування. На жаль, низька прихильність до лікування сприяє порушенню режиму прийому медикаментів, що значно погіршує результати терапії. Прихильність до лікування — це міра відповідності між застосуванням пацієнтом медикаментозних препаратів та рекомендованою схемою лікування, призначеною лікарем. Недотримання рекомендованих схем лікування є серйозною причиною отримання нижчої ефективності від прийому лікарських засобів, ніж очікується під час призначення [160].

ВООЗ також окреслює погану прихильність до прийому препаратів, як проблему всесвітнього масштабу. Визначено, що кожен другий випадок, коли пацієнт не дотримувався лікарських рекомендацій, пов'язаний з низькою прихильністю пацієнтів до прийому медикаментозних препаратів. Оскільки

розповсюдженість ССЗ, які потребують лікування, досить висока, то недотримання рекомендацій лікарів стає причиною значного почастишання випадків розвитку ускладнень кардіоваскулярних захворювань та смертності у всьому світі. Є дані, що відмова від прийому медикаментозних препаратів для лікування ССЗ може бути причиною близько 50,0 % випадків смерті від ІХС за останні 20 років [161].

Терапевтичні заходи, спрямовані на компенсацію ЦД, також включають медикаментозний та немедикаментозний компоненти.

Немедикаментозний компонент виражається в навчанні пацієнтів підраховуванню показника глікемічного індексу харчових продуктів [161]. Цей умовний показник був введений для стандартизації метаболічних ефектів всіх продуктів за допомогою порівняння з умовними одиницями глюкози. Глікемічний індекс має три міри ступеню: високий (більше, ніж 100 ум.од.), середній (50–100 ум.од.) та низький (менше, ніж 50 ум.од.). Вживання продуктів з вищим глікемічним індексом (наприклад, картопля або шоколад) призводить до виділення більшої кількості інсуліну в кров людини. Продукти з низьким глікемічним індексом (наприклад, овочі або кисломолочні продукти) з меншою вірогідністю спричиняють гіперінсулінемію [162].

Багатоцентрові дослідження свідчать про те, що вживання продуктів переважно з низьким глікемічним індексом може знижувати ризик появи ускладнень за наявності ССЗ та ЦД або їх розвитку [163, 164]. Дієта, заснована на збільшенні частки продуктів з низьким глікемічним індексом в раціоні, покращує вуглеводний та ліпідний обмін у хворих на ЦД, знижує ІР та покращує функцію  $\beta$ -клітин підшлункової залози [165–167].

Медикаментозне лікування ЦД засновано на принципі досягнення гіпоглікемічного ефекту. Існують цільові індикатори лікування ЦД2Т, які є орієнтиром під час вибору терапевтичної тактики щодо ведення пацієнтів з ІХС та ЦД. Вважається, що досягнення цільових цифр є умовою зниження ризику розвитку ускладнень ЦД2Т. За рекомендаціями ADA, слід дотримуватись рівню HbA<sub>1c</sub> не вище 7,0 %, це знижує ризик розвитку

мікросудинних ускладнень. Для підтримання такого рівню HbA1c щоденний рівень глюкози має бути в межах 8,3–8,9 ммоль/л, рівень глюкози в сироватці крові натще — не вище 7,2 ммоль/л, а рівень глюкози в сироватці крові через 2 год після їжі — не вище 10,0 ммоль/л. Проте, ці рівні не можуть бути цільовими у пацієнтів з деякими особливостями анамнезу. Так, у групи хворих, тривалість перебігу ЦД у яких менше 5 років, або у яких не зареєстровано епізодів гіпоглікемічних станів чи відсутні коморбідні кардіоваскулярні захворювання, рекомендується досягати рівень HbA1c в межах 6,0–6,5 %. Навпаки, у пацієнтів похилого віку або з наявністю серцево-судинних подій або важких гіпоглікемічних станів в анамнезі, встановлені цільові рівні HbA1c в межах 7,5–8,0 % [168].

Останні рекомендації ADA (2019) і EASD (2018) визначають метформін, як препарат вибору для корекції гіперглікемії [168, 169]. Багато інших літературних даних називають метформін препаратом першої лінії в терапевтичних схемах для пацієнтів з ХСН, поєднаним з ожирінням, хронічною хворобою нирок та деякими ендокринними порушеннями [169, 170].

За даними EASD та інш, метформін має вищий, ніж у інших гіпоглікемічних засобів, профіль кардіобезпеки, а також володіє рядом ефектів, які потенційно можуть сприяти поліпшенню перебігу кардіоваскулярних захворювань та мають нейтральні ефекти при ХСН [171]. Є дослідження, які вказують на асоціацію прийому метформіну зі зниженням частоти виникнення аритмічних порушень у пацієнтів з ССЗ та ЦД2Т. Його гіпоглікемічний ефект не пов'язаний з гіперінсулінемією, а обумовлений підвищенням утилізації глюкози м'язами або жировою тканиною та уповільненням всмоктування глюкози в кишках. Крім того, метформін має властивість підвищувати чутливість клітин печінки до ендогенного інсуліну, що спричиняє сповільнення в них процесу глікогонеогенезу. Важливо, що метформін представлений на фармакологічному ринку різними дозами в таблетованих формах, тому є можливість гнучко реагувати на потреби

пацієнта і змінювати дозування препарату легко. Недоліком призначення метформіну є можливість розвитку лактат-ацидозу, що особливо можливо при ураженнях печінки або гіпоксичних станах та прийому деяких груп медикаментозних препаратів [172].

Альтернативна група гіпоглікемічних препаратів для лікування ЦД2Т — інгібітори натрій (Na)-залежного переносника глюкози 2-го типу (SGLT-2). Ця група лікарських засобів була введена в практичну охорону здоров'я нещодавно, але також встигла продемонструвати високий профіль кардіобезпеки, саме тому інгібітори SGLT-2 є препаратами другої лінії гіпоглікемічної терапії у хворих на ІХС та ЦД [169, 173].

Велика група препаратів із сахарознижувальною дією — сульфаніламідни. Їх гіпоглікемічний ефект пов'язаний зі здатністю молекул препарату стимулювати  $\beta$ -клітини підшлункової залози, внаслідок чого відбувається секреція інсуліну. Важливим недоліком цієї групи лікарських засобів є стимуляція  $\beta$ -клітин постійно, навіть за умови відсутності субстрата для інсуліну. Це призводить до виснаження секреторних клітин підшлункової залози та може спричиняти епізоди гіпоглікемії. Ще один ефект цієї групи медикаментів, який розцінюється, як негативний — їх здатність взаємодіяти з калієвими АТФ-залежними каналами міокарда та судин, що призводить до пресорних ефектів та гіпоксії і може бути розцінене, як кардіотоксичність. Саме тому ця група препаратів не є рекомендованою для призначення пацієнтам з поєднаним перебігом ЦД та ІХС [174].

Ще одна група гіпоглікемічних засобів, яка має здатність збільшувати накопичення жирних кислот в адипоцитах, чим і обумовлений її гіпоглікемічний ефект — тiazолідиндіони [173, 175]. Однак, за даними американської експертної групи, ці препарати мають властивість підвищувати кардіоваскулярний ризик, саме тому вони не можуть бути рекомендовані для застосування у хворих з поєднаним перебігом ІХС та ЦД2Т [176].

Гіпоглікемічні засоби, що відносяться до групи інгібіторів дипептидилпептидази-4, як відомо з рекомендацій ADA, можуть провокувати

погіршення перебігу ХСН, тому ця група медикаментозних засобів також не може бути призначена пацієнтам з наявним ІХС [168, 177].

В літературі також зустрічаються дані про препарати групи похідних сульфанілсечовини другого покоління. Про них відомо, що на рівень кардіоваскулярного ризику вони не мають жодного впливу, тому є безпечними для застосування у пацієнтів з ІХС та ЦД, але не можуть бути названі препаратами вибору у цієї групи хворих [178, 179].

Тактикою коригування гіперглікемічних станів за умови неефективності прийому пероральних гіпоглікемічних препаратів є інсулінотерапія. Інсулін є гормоном підшлункової залози, який з успіхом використовується в схемах лікування хворих на ЦД2Т. До інсулінотерапії переходять в разі наступних критеріїв: довготривала неефективність або резистентність до пероральних сахарознижувальних препаратів, або у пацієнта реєструються епізоди глікемії вище 27 ммоль/л при первинній діагностиці ЦД2Т. Інсулінотерапія в таких випадках допомагає усунути ефект глюкостоксичності та компенсувати стан хворого. Препарати інсуліну часто комбінують з пероральними гіпоглікемічними засобами, в разі обрання такої тактики нерідко при досягненні повної компенсації ЦД інсулін відмінюють. Є дані про уповільнення розвитку хронічних судинних та неврологічних ускладнень діабету за умови раннього призначення інсулінотерапії, а також про частковий зворотній розвиток ускладнень, які вже розвинулись. Також в літературі зустрічаються дослідження, які свідчать про високу ефективність призначення інсуліну у пацієнтів з серцево-судинними подіями на тлі ЦД2Т в аспекті прогнозу їх виживання та якості подальшого життя. Відмова від призначення інсуліну таким пацієнтам призводить до багатократного підвищення ризику не тільки ускладнень ССЗ, але і декомпенсації ЦД2Т. Також, є відмінності в дієті хворих, яким призначено інсулін: підрахунок кількості вуглеводів у харчуванні відбувається за допомогою підрахунку хлібних одиниць. 1 хлібна одиниця дорівнює кількості продукту, яка містить 10–12 г вуглеводів. За один прийом їжі рекомендовано приймати не більше 7 хлібних одиниць [180, 181].

Наведені дані демонструють важливу роль ремоделювання серця, порушення гемодинаміки та метаболічних розладів в патогенезі поєданого перебігу ІХС на тлі ХСН та ЦД2Т. Проте, низка питань у вивченні коморбідності цих патологій досі залишаються невивченими, тому, дослідження нових аспектів окресленого наукового питання в рамках даної дисертаційної роботи дозволить покращити діагностичні та лікувальні заходи у наведеної когорти пацієнтів.

#### 1.4 Висновки до розділу 1

1. За проведеним аналізом вітчизняної та світової літератури визначено, що розроблений дизайн дослідження, його програма та застосовані методи дозволили в повній мірі виконати якісний аналіз вітчизняного і світового наукового досвіду з визначеної проблеми й сформулювати проблемні питання з дослідження ролі тайтіну в клінічному перебігу хронічної серцевої недостатності у хворих на ішемічну хворобу серця та цукровий діабет 2-го типу.

2. За аналізом літературних джерел визначено та доведено високу актуальність проблематики дослідження у напрямку визначення ролі тайтіну в клінічному перебігу хронічної серцевої недостатності при коморбідності ішемічної хвороби серця та цукрового діабету 2-го типу.

За матеріалами розділу опубліковано:

[182]. Майорова М. В., Екзархова О. О. Зв'язок дисліпідемії з діастолічною дисфункцією лівого шлуночка у пацієнтів з хронічною ішемічною хворобою серця та цукровим діабетом 2 типу. *ВІМСО 2019*: зб. матеріалів VI Міжнародного медико-фармацевтичного конгресу студентів і молодих вчених. (Чернівці, 2–5 квітня 2019 р.), Чернівці, 2019. С. 177.

[183]. Майорова М. В., Рангаєва К. І. Гемодинамічні характеристики скоротливої дисфункції лівого шлуночка у хворих з коморбідним перебігом

хронічної ішемічної хвороби серця та цукрового діабету 2 типу. *Укр. кардіологічний журн.* 2019. Т. 26, додаток 1: XX Національний конгрес кардіологів України (Київ, 25–27 вересня 2019 р.), Київ, 2019. С. 76–77.

[184]. Кошкіна М. В. Обґрунтування призначення валсартана і телмісартана пацієнтам з ішемічною хворобою серця та цукровим діабетом 2 типу. *Неінфекційні захворювання: ключові чинники, що впливають на якість та тривалість життя: матеріали наукового симпозиуму з міжнародною участю* (Харків, 4 листопада 2020 р.) Харків, 2020. С. 69.

[185]. Кошкіна М. В. Оцінка ефективності впливу терапії валсартаном на якість життя пацієнтів з ішемічною хворобою серця та цукровим діабетом 2 типу. *VIMCO 2021: збірник матеріалів VIII Міжнародного медико-фармацевтичного конгресу студентів і молодих вчених.* (Чернівці, 7–8 квітня 2021 р.), Чернівці, 2021. С. 104.

[186]. Майорова М. В., Якименко І. Обґрунтування значення тайтіну в розвитку хронічної серцевої недостатності у хворих на хронічну ішемічну хворобу серця та цукровий діабет 2 тип. *Медицина третього тисячоліття: збірник тез міжвузівської конференції молодих вчених та студентів.* (Харків, 29–31 січня 2019 р.), Харків, 2019. С. 127–128.

[187]. Майорова М. В. Вплив комбінованого перебігу хронічної ішемічної хвороби серця та цукрового діабету 2 типу на ремоделювання лівого передсердя. *«Досягнення та перспективи експериментальної і клінічної ендокринології» (Вісімнадцяті Данилевські читання): збірник тез науково-практичної конференції з міжнародною участю.* (Харків, 28 лютого – 1 березня, 2019 р.), Харків, 2019. С. 69

[188]. Донцова Є., Майорова М. В. Механізми формування гіпертрофії лівого шлуночка у пацієнтів з хронічною ішемічною хворобою серця та цукровим діабетом 2 типу. *Medical students' conference in Poltava: Тези доповідей 75-ї всеукраїнської студентської наукової конференції (MEDSCOP 2019 р.)* (Полтава, 28–29 березня 2019 року), Полтава, 2019. С. 6.

[189]. Майорова М. В., Андрусенко Д. О., Кірлан В. С. Вплив поєданого

перебігу ішемічної хвороби серця та цукрового діабету 2 типу на ремоделювання лівого передсердя. *Ювілейні терапевтичні читання. Клінічна та профілактична медицина: досвід та нові напрямки розвитку*: матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю, присвячені 100-річчю від дня народження академіка Л. Т. Малої. (Харків, 11–12 квітня 2019р.), Харків, 2019. С. 148.

[190]. Майорова М. В. Развитие миокардиальной дисфункции у пациентов с ишемической болезнью сердца и сахарным диабетом 2 типа. *Health. Science. Technology*: Материали міжнародної студентської наукової конференції (Karaganda, Kazakhstan 25–27 April, 2019), Karaganda, 2019. С. 171–172.

[191]. Mayorova M. V., Ponomaryova A. V. Connection of lipid and carbohydrate exchange violations with the left ventricular diastolic dysfunction in patients with coronary artery disease and diabetes melitus type 2. *Актуальні питання внутрішньої медицини*: матеріали III науково-практичної кардіоревматологічної конференції. (Одеса, 7–8 травня 2019 р.), Одеса, 2019. С. 82–83.

[192]. Koshkina M., Kadykova O. Comparisons of transmitral blood flow types in patients with coronary artery disease and diabetes melitus type 2. 11-th International Scientific Interdisciplinary Conference, abstract book (Kharkiv, 20 september 2019), Kharkiv, 2019. P. 67–68.

[193]. Koshkina M., Shaparenko O. Features of left ventricle hemodynamic on the combined course of coronary artery disease and diabetes mellitus type 2. *«Досягнення та перспективи експериментальної і клінічної ендокринології» (Дев'ятнадцяті Данилевські читання)*: матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю (Харків, 27–28 лютого 2020 р.) Харків, 2020. С. 70.

[194]. Механізми формування діастолічної дисфункції лівого шлуночка у хворих на ішемічну хворобу серця та цукровий діабет 2 типу / М. В. Кошкіна та ін. *Укр. журн. медицини, біології та спорту*. 2020. Т. 5., № 3 (25). С. 194–

200.

[195]. Koshkina M. Justification for valsartan and telmisartan prescribing to patients with coronary artery disease and diabetes melitus type 2. *International Scientific Interdisciplinary Conference (ISIC) for medical students and young scientists*, abstract book (Kharkiv, 8–9 october, 2020), Kharkiv, 2020. P. 70–71.

[196]. Koshkina M. Dyslipidemia features in patients with coronary artery disease and diabetes melitus type 2 depending on acute respiratory diseases. *Мечниковські читання – 2020: Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю* (Харків, 5–6 листопада 2020 року), Харків, 2020. С. 194–195.

[197]. Koshkina M., Usikov O., Medushevskiy K. Myocardium diastolic dysfunction severity in patients with coronary artery disease and diabetes melitus type 2. *Фестиваль молодіжної науки «Медицина третього тисячоліття»*: Збірник матеріалів міжвузівської конференції молодих вчених та студентів (18–20 січня 2021 р.) Харків, 2021. С. 61–62.

[198]. Koshkina M., Babadzhan V. Evaluation of valsartan therapy effect on quality of life in patients with coronary artery disease and type 2 diabetes mellitus. *«Досягнення та перспективи експериментальної і клінічної ендокринології» (Двадцяті Данилевські читання)*: матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю (Харків, 4–5 березня 2021 р.) Харків, 2021. С. 142–143.

[199]. Koshkina M. Effect of type 2 diabetes mellitus on left ventricular relaxation in patients with coronary artery disease. *КНІАСМ: Збірник матеріалів науково-практичної конференції студентів, молодих вчених та лікарів* (Харків, 4–5 травня 2021 р.) Харків, 2021. С. 16–17.

## РОЗДІЛ 2

### МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Дослідження ролі тайтіну в клінічному перебігу ХСН у хворих на ІХС і ЦД2Т проведено на кафедрі внутрішньої медицини № 2, клінічної імунології та алергології імені академіка Л. Т. Малої ХНМУ МОЗ України й на базі кардіологічного відділення КНП «Міська клінічна лікарня № 27» ХМР за період 2019–2022 рр.

Метою дослідження постала оптимізація діагностики, лікування та прогнозування клінічного перебігу ХСН у хворих на ІХС та ЦД2Т на підставі вивчення ролі тайтіну.

Проведене дослідження цілковито відповідає існуючим міжнародним та вітчизняним біоетичним нормам та правилам (Нюрнберзький кодекс і Гельсінська декларація відносно етичних принципів проведення експериментів на людях, Бельмонтський звіт, міжнародне керівництво по етиці біомедичних досліджень, Конвенція Ради Європи про права людини та біомедицину, Міжнародний кодекс медичної етики, положення ВООЗ та Міжнародної ради медичних наукових товариств, Наказ МОЗ України № 690 від 23.09.2009 р. та інш.) щодо проведення клінічних досліджень за участю людини [200–202]. Усі обстежені пацієнти при проведенні дослідження були проінформовані щодо добровільної участі і дослідженні й повної конфіденційності отриманої інформації і володіли повною письмовою інформацією щодо мети та завдань дослідження, тривалості та інших організаційних питань. Обстежені брали участь у дослідженні цілковито за власним бажанням із особистим підписанням відповідної інформованої згоди. Кожен досліджений хворий особисто був сповіщений про його права та обов'язки й можливості завершити власну участь у дослідженні в будь-який час без пояснення своїх дій і будь-яких для них юридичних чи адміністративних наслідків.

## 2.1 Програмно-методологічний апарат дослідження

Відповідно до мети та завдань дослідження воно було проведено в п'ять основних етапів:

Перший етап: «Обробка та аналіз сучасної світової літератури щодо проблематики дослідження» включав аналіз існуючих вітчизняних і світових результатів наукових досліджень та офіційних документів міжнародних організацій із фокусуванням основних проблемних питань у напрямку оптимізації діагностики, лікування та прогнозування клінічного перебігу ХСН у хворих на ІХС та ЦД2Т на підставі вивчення ролі тайтіну, що включали питання факторів ризику розвитку ІХС на тлі ЦД2Т, встановленню світових і вітчизняних рівнів їх поширеності та особливостей клінічного перебігу й порушень тайтінового, вуглеводного та ліпідного обмінів, визначенню вікостатевих характеристик й значень ІМТ таких хворих, показників УЗД і фізикальних проявів серцевої діяльності при ІХС та ЦД2Т, прогностичних і терапевтичних можливостей досліджуваних маркерів при коморбідності ІХС і ЦД2Т, тощо. Проведений аналіз щодо проблематики дисертаційного дослідження виконано з використанням 215 наукових джерел (із них 155 англійських). Пошук наукової інформації виконувався з залученням світових інтернет-ресурсів мережі Google Scholar, PubMed, Medscape, баз даних Scopus і Web of Science, тощо; а також веб-сторінок світових медичних організацій.

Другий етап: «Формування дизайну дослідження» визначав розробку програми дослідження та його методологічного апарату, формування мети та основних завдань, предмету і об'єкту й обсягів дослідження, програми, методичного апарату, тощо.

Третій етап: «Формування основної, контрольної та групи порівняння» визначив основні три групи дослідження серед пацієнтів кардіологічного відділення КНП «Міська клінічна лікарня № 27» ХМР (базовий лікувальний заклад кафедри внутрішньої медицини № 2, клінічної імунології та алергології імені академіка Л. Т. Малої ХНМУ МОЗ України): основна, група порівняння

та контрольна. Основна група сформована з хворих із ізольованим перебігом ІХС, група порівняння включала пацієнтів із коморбідним перебігом ІХС і ЦД2Т та контрольна — практично здорових осіб.

Четвертий етап: «Клініко-епідеміологічне та лабораторно-інструментальне дослідження». На даному етапі було встановлено та порівняно між собою клініко-епідеміологічні та лабораторно-інструментальні особливості ХСН при ІХС та її коморбідності з ЦД2Т, отримані за результатами дослідження в цілому та залежно від застосованого препарату інгібітору рецепторів ангіотензину-II (сартани, АРА II): віко-статеві характеристики, ІМТ, показники УЗД і фізикальні прояви серцевої діяльності, вуглеводного обміну та ліпідного профілю, наявність супутнього ожиріння, вид і тривалість ІХС, наявність і стадійність ХСН і ГХ, наявність та важкість і тривалість ЦД2Т, частотні характеристики скарг і функціонального стану серцевої діяльності, характеристики проявів стенокардії й рівнів тайтіну. Окрім цього, було проаналізовано тактику та механізми терапевтичного ведення таких хворих і вплив лікування на вивчаємі клініко-епідеміологічні та лабораторно-інструментальні характеристики обстежених хворих.

П'ятий етап: «Встановлення і розробка прогностичного алгоритму визначення ризиків коморбідності ІХС і ЦД2Т» визначив асоціації та прогностичні можливості досліджуваних маркерів при ІХС і ЦД2Т, що дало змогу встановити достовірні фінальні предиктори супутнього ЦД2Т у пацієнтів із ІХС і розробити фінальну модель прогнозування ризиків розвитку коморбідності ІХС та ЦД2Т.

## 2.2 Загальна клініко-епідеміологічна характеристика обстежених

Для досягнення основної мети роботи та вирішення окреслених задач було комплексно обстежено 106 хворих на ІХС, які знаходились на стаціонарному лікуванні в кардіологічному відділенні КНП «Міська клінічна лікарня № 27» ХМР, яка на момент обстеження пацієнтів була базовим

лікувальним закладом кафедри внутрішньої медицини № 2, клінічної імунології та алергології імені академіка Л. Т. Малої ХНМУ МОЗ України та 20 осіб контрольної групи.

Всі діагностичні процедури були розпочаті тільки після інформування пацієнтів відносно мети дослідження, об'єму запланованих процедур, а також роз'яснення переваг та ризиків проведення дослідження та інформування про можливі незручності, пов'язані з ним. Також пацієнти проінформовані про те, що участь в дослідженні може бути припинена в будь-який момент, якщо вони цього забажають без навмисно спричинених наслідків з боку дослідника.

Участь у дослідженні кожного пацієнта є його особистим волевиявленням, що підтверджено в інформованій згоді, яку підписав кожен учасник дослідження.

Первинний огляд пацієнтів відбувався в 2018–2019 роках, після чого 12 місяців продовжувався період спостереження та лікування учасників дослідження.

Серед 126 долучених до дослідження пацієнтів та осіб контрольної групи було сформовано три групи. До першої групи (основної) увійшли пацієнти з ізольованою ІХС ( $n = 36$ ), другу групу (порівняння) склали хворі з ІХС та супутнім ЦД2Т ( $n = 70$ ) та третю (контрольну) — 20 практично здорових осіб — рис. 2.1.

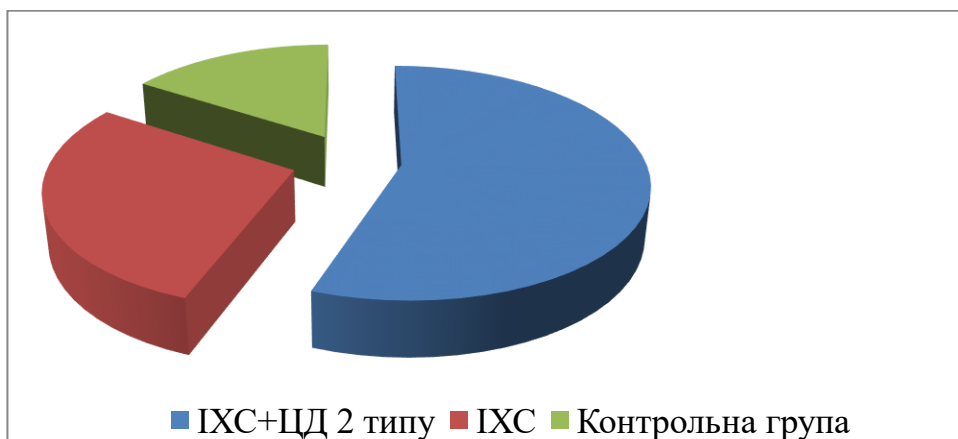


Рис. 2.1 Розподіл обстежених за групами дослідження.

Відповідно до дизайну дослідження критеріями включення пацієнтів в

дослідження були визначені наступні умови:

Критерії включення в основну групу:

1. Досягнення 18 років.
2. Належність пацієнта до білої раси української популяції.
3. Наявність ІХС.
4. Наявність ХСН, що виникла на тлі ізольованої ІХС.
5. Цілковита згода на участь у дослідженні та власноручний підпис в інформованій згоді й дотримання рекомендацій.

Критерії виключення з основної групи:

1. Не досягнення 18 років.
2. Неналежність пацієнта до білої раси української популяції.
3. Відсутність ІХС.
3. Відсутність ХСН, що виникла на тлі ізольованої ІХС.
4. Дифузні та вогнищеві захворювання.
5. ЦД та інша ендокринна патологія.
6. Алергічні реакції.
7. Системні захворювання сполучної тканини.
8. Гострі та хронічні захворювання внутрішніх органів (окрім наявної ІХС і ЦД).
9. Важка декомпенсована соматична патологія.
10. Психічні та онкологічні захворювання.
11. Гострий серцево-судинний розлад.
12. Тиреотоксичний криз.
13. Гостра та значна декомпенсація вуглеводного обміну.
14. Незадовільний фізичний стан.
15. Вагітність та грудне вигодування.
16. Хронічний алкоголізм.
17. Нездатність до продуктивної праці в силу різних причин.
18. Незгода на участь у дослідженні та відмова від власноручного підпису в інформованій згоді й незгода на дотримання всіх рекомендацій.

## Критерії включення в групу порівняння:

1. Досягнення 18 років.
2. Належність пацієнта до білої раси української популяції.
3. Наявність ІХС.
4. Наявність ЦД2Т на тлі ІХС.
5. Наявність ХСН, що виникла на тлі коморбідної ІХС і ЦД2Т.
6. Цілковита згода на участь у дослідженні та власноручний підпис в інформованій згоді й дотримання рекомендацій.

## Критерії виключення з групи порівняння:

1. Не досягнення 18 років.
2. Неналежність пацієнта до білої раси української популяції.
3. Відсутність ІХС.
4. Відсутність ЦД2Т на тлі ІХС.
5. Відсутність ХСН, що виникла на тлі коморбідної ІХС і ЦД2Т.
6. Дифузні та вогнищеві захворювання.
7. Ендокринна патологія (окрім ЦД2Т).
8. Алергічні реакції.
9. Системні захворювання сполучної тканини.
10. Гострі та хронічні захворювання внутрішніх органів (окрім наявної ІХС).
11. Важка декомпенсована соматична патологія.
12. Морбідне ожиріння.
13. Психічні та онкологічні захворювання.
14. Гострий серцево-судинний розлад.
15. Тиреотоксичний криз.
16. Гостра та значна декомпенсація вуглеводного обміну.
17. Незадовільний фізичний стан.
18. Вагітність та грудне вигодування.
19. Хронічний алкоголізм.
20. Нездатність до продуктивної праці в силу різних причин.

21. Незгода на участь у дослідженні та відмова від власноручного підпису в інформованій згоді й незгода на дотримання всіх призначених рекомендацій.

Критерії включення в контрольну групу:

1. Досягнення 18 років.
2. Належність до білої раси української популяції.
3. Гарний психофізичний та фізіологічний стан.
4. Цілковита згода на участь у дослідженні та власноручний підпис в інформованій згоді й дотримання всіх призначених рекомендацій.

Критеріями виключення з контрольної групи:

1. Не досягнення 18 років.
2. Неналежність до білої раси української популяції.
3. Незадовільний психофізичний та фізіологічний стан.
4. Дифузні та вогнищеві захворювання внутрішніх органів.
5. ЦД та інша ендокринна патологія.
6. Алергічні реакції.
7. Системні захворювання сполучної тканини.
8. Гострі та хронічні запальні захворювання внутрішніх органів.
9. Важка декомпенсована соматична патологія.
10. Морбідне ожиріння.
11. Психічні та онкологічні захворювання.
12. Гострий серцево-судинний розлад.
13. Тиреотоксичний криз.
14. Гостра та значна декомпенсація вуглеводного обміну.
15. Незадовільний фізичний, психоемоційний та фізіологічний стан.
16. Вагітність та грудне вигодування.
17. Хронічний алкоголізм.
18. Нездатність до продуктивної праці в силу різних причин.
19. Незгода на участь у дослідженні та відмова від власноручного підпису в інформованій згоді й незгода на дотримання всіх призначених

рекомендацій.

Діагноз ХСН було встановлено на підставі клініко-анамнестичних даних, а також враховуючи дані клініко-лабораторного та клініко-інструментального дослідження згідно діючих Наказів та Протоколів МОЗ України: Наказ МОЗ України від 02.03.2016 № 152 (зі змінами від 23.09.2016 № 994) «Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги стабільна ішемічна хвороба серця» [203].

Для діагностики ХСН та формування клінічних груп використовувалась класифікація Нью-Йоркської асоціації серця (NYHA, 1964) з урахуванням рекомендацій Української спілки кардіологів (2017) і рекомендацій Європейської спілки кардіологів (2016), яка включала визначення клінічної стадії ХСН, її варіанта й ФК — табл. 2.1 [204, 205].

*Таблиця 2.1*

Класифікація СН за ФК (за NYHA)

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

Діагноз ІХС у обстежених нами пацієнтів встановлювали на підставі наявних клініко-анамнестичних, електрокардіографічних і біохімічних досліджень з урахуванням визначених критеріїв, які рекомендовані

Європейським товариством кардіологів у 2012 році та відповідно до рекомендацій експертів ВООЗ і Асоціації кардіологів України, а також згідно з Наказом МОЗ України від 02.03.2016 № 152 «Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги «Стабільна ішемічна хвороба серця» [203]. Згідно з останніми Європейськими рекомендаціями ВООЗ із доповненнями від 2016 року в ході дослідження була використана наступна класифікація ІХС:

1. Раптова коронарна смерть.

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

1.2. Раптова коронарна смерть. У разі розвитку на фоні гострої коронарної недостатності або гострого ІМ (рубрика 124.8 або 122 за Міжнародною статистичною класифікацією хвороб та проблем, пов'язаних зі здоров'ям 10-го перегляду (МКХ-10)).

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

2.1.1. Стабільна стенокардія напруження (із визначенням I–IV ФК за класифікацією Канадської асоціації кардіологів), у пацієнтів з IV ФК стенокардія малого напруження може клінічно проявлятися як стенокардія спокою (рубрика 120.8 за МКХ-10).

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

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

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

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

3.2. Прогресуюча стенокардія (поява стенокардії спокою, нічних ангінозних нападів у хворого зі стенокардією напруження, підвищення ФК

стенокардії, щонайменше до III ФК, прогресуюче зниження толерантності до фізичного навантаження, транзиторні зміни при ЕКГ у стані спокою).

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

4. Гострий ІМ (рубрика 121 за МКХ-10).

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

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

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

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

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

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

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

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

- гостра СН (I–IV класи за Killip, рубрика 150.1 за МКХ-10);
- порушення серцевого ритму та провідності (рубрика 144, 145, 146, 147, 148, 149 за МКХ-10);
- розрив серця зовнішній (із гемоперикардом — рубрика 123.0 за МКХ-

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

- тромбоемболії різної локалізації (рубрика 123.8 за МКХ-10);
- тромбоутворення в порожнинах серця (рубрика 123.6 за МКХ-10);
- гостра аневризма серця (рубрика 123.8 за МКХ-10);
- синдром Дресслера (рубрика 124.1 за МКХ-10);
- епістенокардитичний перикардит;
- постінфарктна стенокардія (від 72 годин до 28 діб, рубрика 120.0 за МКХ-10).

## 5. Кардіосклероз.

### 5.1. Вогнищевий кардіосклероз.

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

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

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

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

По відношенню до пацієнтів з ІХС, у яких було діагностовано стабільну стенокардію, було використано класифікацію Канадського кардіологічного товариства для визначення ФК та тяжкості перебігу стабільної стенокардії (табл. 2.2) для характеристик можливостей фізичного навантаження такого хворого. Діагноз ЦД2Т у наших хворих було встановлено на основі скарг, клініко-анамнестичних даних та даних клініко-лабораторних та клініко-інструментальних досліджень з використанням критеріїв, що містяться в Наказі МОЗ України від 21.12.2012 № 1118 «Уніфікований клінічний протокол первинної та вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги

«Цукровий діабет 2-го типу» [204–207], а також у відповідності до сумісних рекомендацій ADA [170] та EASD щодо критеріїв діагностики ЦД [208] — табл. 2.3.

Таблиця 2.2

## Класифікація ступеня тяжкості стабільної стенокардії

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

Таблиця 2.3

## Клінічна класифікація ЦД2Т в залежності від ступеню важкості

Ступені важкості ЦД2Т	Клінічна характеристика
Легкий	Відсутні будь-які макро- і мікро- судинні ускладнення.
Середній	Діабетична ретинопатія (непроліферативна стадія). Діабетична нефропатія в стадії мікроальбумінурії. Діабетична поліневропатія.
Тяжкий	Діабетична ретинопатія, препроліферативна чи проліферативна стадії. Діабетична нефропатія, стадія протеїнурії чи хронічної хвороби нирок. Вегетативна полінейропатія. Макроангіопатії: ПКС, СН, стан після гострого порушення мозкового кровообігу, оклюзійне ураження нижніх кінцівок.

Для характеристики ступеню важкості перебігу ЦД2Т використовували клінічну класифікацію, засновану на наявності ускладнень. Зазначена класифікація за критеріями Всесвітньої федерації ЦД (International Diabetes Federation, IDF, 2006) приведена також в Додатку 1 до уніфікованого клінічного протоколу первинної та вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги «Цукровий діабет тип 2» (табл. 2.3) [208, 209].

Встановлення діагнозу ГХ відбувалося згідно наказу МОЗ України № 384 від 24.05.2012р. «Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при артеріальній гіпертензії» із змінами і доповненнями, внесеними наказом Міністерства охорони здоров'я України від 15.01.2014 р. № 34 – Уніфікований клінічний протокол первинної, екстреної та вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги «Артеріальна гіпертензія», згідно рекомендаціям Української асоціації кардіологів і клінічним рекомендаціям Європейської асоціації гіпертензії та Європейської асоціації кардіологів (2013), ступінь тяжкості перебігу ГХ визначали згідно рекомендацій Європейського товариства гіпертензії та Європейського товариства кардіології (2013 р.).

В групі порівняння (хворі із коморбідним перебігом ІХС і ЦД2Т) ЦД2Т легкого перебігу мав 21 пацієнт (30,0 %), ЦД2Т середнього ступеня — 28 хворих (40,0 %), та ЦД2Т тяжкого — 21 особа (30,0 %). Всі обстежені нами пацієнти з наявним ЦД2Т на момент дослідження знаходились у стані субкомпенсації (глікемія натще не перевищувала 7,6 ммоль/л, постпрандіальна глікемія — 9,0 ммоль/л, HbA1c був нижчий за 8,5 %) — табл. 2.4. При цьому, розподіл за статтю в групі порівняння відбувся наступним чином: чоловіків було 28 (40,0 %) осіб, жінок — 42 (60,0 %). Пацієнти основної групи мали чоловіків 21 (58,33 %) особу, а жінок — 15 (41,67%). Сформовані нами групи були цілковито порівнянні за віком і статтю — табл. 2.4.

*Таблиця 2.4*

Клініко-епідеміологічні характеристики хворих на ІХС за наявності або

відсутності супутнього ЦД2Т, абс. (%)

Характеристики	ІХС + ЦД2Т ( <i>n</i> = 70)	ІХС ( <i>n</i> = 36)
Чоловіки	28 (40,0 %)	21 (58,33 %)
Жінки	42 (60,0 %)	15 (41,67 %)
ЦД2Т легкий ступінь	21 (30,0 %)	–
ЦД2Т середній ступінь	28 (40,0 %)	–
ЦД2Т тяжкий ступінь	21 (30,0 %)	–
Відсутність ЦД2Т	–	36 (100,0 %)

Для оцінки даних ліпідограми користувались оптимальними характеристиками ліпідів та ліпопротеїнів, зазначеними в Рекомендаціях Європейського товариства кардіологів (ЄТК) щодо профілактики серцево-судинних захворювань (2018 р.) третього перегляду, дані щодо яких наведені в табл. 2.5 [205].

Таблиця 2.5

#### Оптимальні характеристики ліпідів та ліпопротеїнів (ЄТК, 2018)

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

### 2.3 Методологічний апарат дослідження

Для проведення дисертаційного дослідження були наявними всі необхідні умови (клінічна база, юридично оформлені договори про співробітництво з іншими підрозділами ХНМУ та іншими установами, тощо).

В рамках обстеження всім хворим та здоровим особам контрольної групи було визначено антропометричні показники — зріст та масу тіла. Визначення зросту виконували за допомогою ростоміру. Масу тіла вимірювали на медичних вагах з точністю до 50 г, перевіряючи точність

установки при кожному вимірюванні.

Усім пацієнтам з ІХС на тлі ХСН та здоровим особам контрольної групи у стаціонарі проводили обов'язкові методи дослідження (Наказ МОЗ України № 152 від 02.03.2016 р. «Уніфікований клінічний протокол первинної і вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги «Стабільна ішемічна хвороба серця») [203], до яких увійшли:

- збір скарг, анамнезу;
- фізикальне обстеження серця, легень;
- аускультацию серця;
- визначення зросту та маси тіла пацієнтів;
- загальний аналіз крові;
- загальний аналіз сечі;
- аналіз крові на вміст цукру;
- аналіз сечі на вміст цукру;
- біохімічний аналіз крові із визначенням кількості сечовини та креатиніну, ЗХ, ХС ЛПНЩ, ХС ЛПДНЩ, ХС ЛПВЩ, ТГ, загального білірубину, прямої та непрямой його фракцій;
- ЕКГ проводилось у спокої у 12 стандартних відведеннях;
- ЕхоКГ проводилось в одно- й двомірному режимах.

Для дослідження зазначених параметрів забір крові у пацієнтів проводився вранці натщесерце з ліктьової вени в поліетиленові пробірки (епіндорфи). Оскільки для проведення лабораторних досліджень цільна кров не може бути використана, з неї здобували сироватку наступним чином: пробірки з кров'ю піддавали інкубації при температурі +37°C на 30 хв, після чого пастерівською піпеткою проводили відшарування від стінки пробірки, а утворений згусток інкубували протягом 1 год при температурі +4°C для ретракції згустку. Отриману сироватку переносили в скляні пробірки та піддавали центрифугуванню протягом 15 хв при 1500 обертах на хв, відокремлювали супернатант, який розливали в пробірки типу «Епіндорф». Зразки зберігали при температурі -20°C не більше, ніж 3 міс до проведення

дослідження [210].

Вміст тайтіну та інсуліну в сироватці крові пацієнтів визначали імуноферментним методом на імуноферментному аналізаторі «Labline-90» (Австрія) з використанням комерційних тест-систем згідно інструкцій. Дослідження проводились у біохімічному відділі центральної науково-дослідної лабораторії ХНМУ МОЗ України.

Для визначення рівня тайтіну було застосовано імуноферментний метод з використанням комерційної тест-системи виробництва фірми «Human SORT 1 ELISA Kit» (США). Для цього, зразки контролю, якості та стандарту розводили перед визначенням у співвідношенні 1:3 спеціальним буфером для розведення. У відповідні лунки спеціального планшета, що входить до складу набору, додавали по 100 мкл розведених контролів, стандартів і зразків сироватки та інкубували 1:00 при кімнатній температурі на орбітальному струшувачі (шейкері). Потім рідину з лунок видаляли, лунки тричі промивали спеціальним промивним буфером і в кожен лунку додавали по 100 мкл міченого біотином розчину антитіл. Планшет інкубували 1:00 при кімнатній температурі на орбітальному струшувачі, після чого лунки знову тричі промивали спеціальним промивним буфером. У кожен лунку додавали по 100 мкл розчину кон'югату стрептоведіну пероксидази хрому та інкубували 1:00 при кімнатній температурі на орбітальному струшувачі. Лунки тричі промивали буфером і в кожен лунку додавали по 100 мкл субстратного розчину (ТМБ). Планшет інкубували 10 хв при кімнатній температурі і реакцію зупиняли, додаючи по 100 мкл стоп-розчину. Через 5 хв планшет спектрофотометрували при довжині хвилі 450 нм. Кількість сортиліну в пробі визначали за калібрувальною кривою, яку будували паралельно з визначенням у пробах, використовуючи стандарти, що знаходилися в наборі.

Концентрацію інсуліну визначали імуноферментним методом з використанням комерційної тест-системи INSULIN ELISA KIT (США). У відповідні лунки спеціального планшета зі складу набору додавали по 25 мкл відповідно контролів, стандартів і зразків сироватки та в кожен лунку

додавали по 25 мкл ензимного кон'юганту. Після цього проводили інкубацію планшету протягом 30 хв при кімнатній температурі на орбітальному струшувачі (шейкері). Після інкубації лунки піддавали промивці спеціальним промивним буфером три рази, і в кожному лунку додавали по 50 мкл ензимного комплексу. Планшет знову піддавали інкубації протягом 30 хв при кімнатній температурі на орбітальному струшувачі (шейкері). Лунки знову три рази промивали спеціальним промивним буфером і в кожному лунку додавали по 50 мкл субстратного розчину (ТМБ). Планшет піддавали інкубації при кімнатній температурі протягом 15 хв і реакцію зупиняли за допомогою додавання по 50 мкл стоп-реагенту. Через 10 хв планшет піддавали спектрофотометрії при довжині хвилі 450 нм. Рівень інсуліну в пробі визначали за калібрувальною кривою, що була побудована паралельно з визначенням у пробах з використанням стандартів зі складу набору.

Визначення рівню HbA1c в цільній крові проводили за допомогою фотометричного методу за реакцією з тіобарбітуровою кислотою з використанням комерційної тест-системи фірми «Реагент» (Україна) відповідно з інструкцією. Кров з доданим антикоагулянтом піддавали центрифугуванню протягом 10 хв при 1 тис. об./хв, після чого плазму відбирали в окрему пробірку. Еритроцити двічі промивали фізіологічним розчином для отримання еритроцитарної суспензії. В отриману еритроцитарну суспензію додавали трикратний обсяг дистильованої води, інтенсивно струшували та залишали на 10 хв при кімнатній температурі для отримання гемолізату. В хімічні пробірки додавали по 2 мл гемолізату і по 0,35 мл 85% розчину фосфорної кислоти. Паралельно ставили 2 холості і 1 контрольну проби, пробірки піддавали інкубації протягом 30 хв на киплячій водяній бані при температурі 100°C. В пробірки після остидження додавали по 0,70 мл 40,0 % розчину трихлоуксусної кислоти, пробірки перемішували і піддавали центрифугуванню протягом 30 хв при 1 тис. об./хв. По 2 мл отриманого центрифугату відбирали в чисті пробірки, в контрольні проби додавали по 1 мл 3,0 % розчину тіобарбітурової кислоти, а в холості проби —

по 1 мл дистильованої води. Всі проби підлягали інкубації протягом 40 хв при температурі 37°C, після чого їх спектрофотометрували проти дистильованої води на СФ-46 при довжині хвилі 540 нм. Паралельно в усіх пробах був визначений рівень гемоглобіну. Вміст НbА1с визначали за формулою:

$$E_{\text{фруктози}} = E_{\text{дослідна}} - (E_{\text{хол 1}} + E_{\text{хол 2}}), \text{ де} \quad (2.1)$$

- $E_{\text{дослідна}}$  — екстинції дослідної проби;
- $E_{\text{хол 1}}$  і  $E_{\text{хол 2}}$  — екстинції холостої 1 і холостої 2 проби;
- $C_{\text{фруктози}}$  мкмоль/л =  $(E_{\text{фруктози}} * 250) / E_{\text{контр}}$ ;
- $C_{\text{фруктози}}$  — вміст фруктози в пробі;
- $E_{\text{фруктози}}$  — екстинції для фруктози в пробі;
- $E_{\text{контр}}$  — екстинції контрольної проби;
- 250 — вміст фруктози в контрольній пробі;
- $C = C_{\text{фруктози}} / C_{\text{гемоглобіну}}$  мкмоль фруктози/г гемоглобіну.

Вміст НbА1с в пробі обчислювали в мкмоль фруктози на 1 г гемоглобіну.

Всім хворим та здоровим особам контрольної групи також визначали показники ліпідного профілю, які включали визначення ЗХ, ТГ, ХС ЛПВЩ ферментативним методом за стандартною біохімічною методикою. Вміст ХС ЛПНЩ обчислювали за формулою Friedewald W. T.:

$$\text{ХС ЛПНЩ} = \text{загальний ХС} - (\text{ХС ЛПВЩ} + \text{ТГ}/2,22), \text{ де} \quad (2.2)$$

- $\text{ТГ}/2,22$  — це вміст ХС у складі ЛПДНЩ.

Після цього проводили розрахунок КА за формулою Клімова А. М. [145]:

$$\text{КА} = (\text{загальний ХС} - \text{ХС ЛПВЩ}) / \text{ХС ЛПВЩ}, \text{ де} \quad (2.3)$$

$$\text{ХС ЛПДНЩ} = \text{ТГ}/2,2 \times 0,45, \text{ (ммоль/л), де} \quad (2.4)$$

$$\text{ХС ЛПНЩ} = \text{загальний ХС} - (\text{ХС ЛПДНЩ} + \text{ХС ЛПВЩ}), \text{ (ммоль/л), де} \quad (2.5)$$

Дослідження проводились у біохімічному відділі центральної науково-

дослідної лабораторії ХНМУ МОЗ України на імуноферментному аналізаторі «Labline-90» (Австрія).

Окрім цього, було визначено індекс IP НОМА, який розраховували за формулою:

$$\text{інсулін (МОД/мл)} \times \text{глюкоза натщесерце (ммоль/л)} / 22,5 \quad (2.6)$$

При індексі НОМА > 2,77 пацієнтів вважали IP.

Всім учасникам дослідження також було проведено визначення концентрації глюкози у крові натще. Нормальними рівнями концентрації глюкози у крові вважали 4,4–6,2 ммоль/л (табл. 2.6).

Таблиця 2.6

Діагностичне значення концентрації глюкози в сироватці крові, ммоль/л

Характеристики значень концентрації	Вихідний рівень	до 50 років		Вихідний рівень	> 50 років	
		ч/з 1 рік	ч/з 2 рік		ч/з 1 рік	ч/з 2 рік
Норма	3,5–5,7	до 8,8	до 6,6	до 6,2	до 9,8	до 7,7
Суміжний стан	до 7,0	8,8–9,9	6,6–7,7	до 7,2	до 11,0	до 8,8
Діабет	>7,0	>7,7	>7,2	> 7,2	> 11,0	> 11,0

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

ЕхоКГ дослідження проводили за стандартною методикою (Фейгенбаум Х., 1999) з використанням апарату УЗД «Radmir ULTIMA Pro30» (Харків, Україна). Було визначено наступні показники в М-режимі: КДР, мм; КСР, мм; ТЗСЛШ, мм; ТМШП, мм.

Систолічну функцію серця оцінювали за допомогою наступних показників: КДО та КСО, см<sup>3</sup> ЛШ, які розраховували за методом Simpson (1991 р.), ФВ ЛШ, %; розмір аорти й ЛП.

Діастолічну функцію серця оцінювали за допомогою таких ЕхоКГ параметрів: Е, см/с і А, см/с наповнення ЛШ та Е/А, од.

Також було розраховано масу міокарда ЛШ й ІММЛШ. Масу міокарда ЛШ розраховували за формулою R. Dereveux:

$$\text{ММЛШ} = 1,04 \times [(\text{ТМШП} + \text{ТЗСЛШ} + \text{КДР})^3] - [\text{КДР}]^3 - 13,6, \text{ де} \quad (2.7)$$

- ТЗСЛШ — товщина задньої стінки ЛШ.

Використовуючи отримані дані розраховували ІММЛШ по відношенню ММЛШ до зросту хворих:

$$\text{ІММЛШ} = \text{ММЛШ} / Z, \text{ де} \quad (2.8)$$

- Z — зріст пацієнтів, м.

В подальшому ми характеризували структуру діастолічного наповнення ЛШ відповідно до традиційних критеріїв. Для ідентифікації псевдонормального типу трансмітрального діастолічного потоку використовували пробу Вальсальви.

Клініко-інструментальне обстеження пацієнтів проводили двічі, при надходженні до стаціонару та через 12 місяців для оцінки ефективності терапії, що проводилася.

Всі хворі, що взяли участь в дослідженні, отримували комбіновану медикаментозну терапію в залежності від діагностованої у них патології. Лікування хворих на ІХС проводили індивідуально відповідно до протоколів надання медичної допомоги МОЗ України (наказ МОЗ України № 152 від 02.03.2016 р. «Уніфікований клінічний протокол первинної і вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги «Стабільна ішемічна хвороба серця») [203].

Медикаментозне лікування, яке отримували пацієнти, включало:

1). Аспірин 75 мг/добу — для всіх пацієнтів за відсутності протипоказань, або Клопідогрель (Плавікс) у якості альтернативного антитромбоцитарного засобу.

2). Аторвастатин або розувастатин — для всіх пацієнтів із загальним ХС крові  $\geq 4,5$  ммоль/л та/або ХС ЛПНЩ  $\geq 2,5$  ммоль/л. Доза визначалася індивідуально, препарати призначалися лише за умови постійного контролю вмісту аланінової та аспарагінової трансаміназ в крові.

3). БАБ у вигляді бісопрололу, небівололу, або карведілолу. Доза

препаратів визначалась згідно з ЧСС у стані спокою.

4). Блокатори кальцієвих каналів для пацієнтів, що мають протипоказання до БАБ — верапаміл, амлодипін, або ніфедипін. Доза визначалася індивідуально.

4). АРАП — валсартан або телмісартан. Для порівняльної оцінки терапевтичного ефекту було сформовано дві підгрупи пацієнтів: перша підгрупа всіх хворих отримувала терапію валсартаном у дозі 80 мг на добу вранці ( $n = 56$ ): група порівняння  $n = 37$ ; основна група  $n = 19$ ; а друга підгрупа всіх хворих отримувала терапію телмісартаном у дозі 40 мг вранці ( $n = 50$ ): група порівняння  $n = 33$ ; основна група  $n = 17$ .

5). Нітрати короткої дії під час нападів стенокардії у вигляді похідних нітрогліцерину або ізосорбїду динітрату для сублінгвального прийому.

Пацієнти з ЦД2Т додатково до стандартної терапії отримували цукрознижувальні препарати.

Оцінка функціонального статусу хворих та ефективності проведеного лікування була проведена з використанням навантажувального тесту 6-хв ходьби [211]. Цей метод володіє високою вірогідністю щодо пацієнтів із ХСН, прогностичні значення можуть бути оцінені при проходженні 300 м. Тест проводили в коридорі відділення лікарні, довжина якого становила 30 м. Спочатку всім хворим було проведено вимірювання артеріального тиску, ЧСС та проведено ЕКГ-дослідження. Після цього кожному пацієнту пропонувалось йти протягом 6 хв у комфортному для нього темпі. У разі виникнення симптомів ХСН під час ходи пацієнтам пропонували уповільнити темп ходи або зупинитися до моменту досягнення комфортного стану, а потім знову продовжити йти. На період відпочинку відлік 6 хв не зупиняли.

Антигіперглікемічні засоби, що призначалися хворим з супутнім ЦД2Т в групі порівняння:

- Метформін (потребує індивідуального підбору дози залежно від відповіді пацієнта на лікування (рівень глюкози в крові, HbA1c). Початкова доза 500–850 мг 2–3 рази на добу під час або після прийому їжі. Через 10–15

днів дозу скоригували відповідно до результатів вимірювань рівня глюкози у сироватці крові);

- Гліклазид (потребує індивідуального підбору дози залежно від відповіді пацієнта на лікування (рівень глюкози в крові, HbA1c). Початкова доза 30 мг на добу. При ефективному контролі за рівнем глюкози продовжували лікування цією дозою. У разі необхідності добову дозу послідовно підвищували до 60 мг – 90 мг. Підвищення дози проводили поступово, з інтервалом в 1 місяць, окрім випадків, коли не спостерігалось зменшення рівня глюкози крові протягом 2 тижнів лікування);

- Глібенкламід (потребує індивідуального підбору дози залежно від відповіді пацієнта на лікування (рівень глюкози в крові, HbA1c). Терапію розпочинали з якомога менших доз: спочатку призначали від ½ до 1 таблетки (2,5–5 мг) на добу. При недостатній корекції метаболічного стану дозу поступово підвищували з інтервалами від кількох діб до одного тижня до необхідної добової терапевтичної дози).

Медико-статистичний розрахунок отриманих при проведенні дослідженні результатів виконано за допомогою персонального комп'ютеру Intel® Pentium® 4 із використанням пакету прикладних програм: Microsoft Excel 2016, Statsoft Statistica 10.0 для Windows, IBM SPSS 25.0 для Windows.

Розподіл кількісних та якісних ознак було проведено візуально графічним методом і за допомогою критерію Колмогорова-Смірнова та Ліліфорса (Kolmogorov-Smirnov & Lilliefors test for normality) й Шапіро-Уїлка (Shapiro-Wilk's test of normality). При оцінці було виявлено значні відмінності від нормального характеру розподілу, тому в подальшому розрахунки було проведено із використанням непараметричних медико-статистичних методів.

При характеристиці центральної тенденції та варіабельності ознаки кількісних (безперервних або інтервальних) ознак було визначено середнє значення (M) та стандартне квадратичне відхилення (SD,  $\sigma$ ):  $M \pm SD$ .

Вірогідність відмінностей отриманих кількісних ознак в двох взаємозалежних групах визначали з використанням U-тесту Мана-Уїтні

(Mann-Whitney U-test), а у взаємозалежних групах — за допомогою рангового тесту зв'язаних пар Вілкоксона (Wilcoxon matched-pairs signed-ranks T-test).

Якісні (біноміальні, порядкові, номінальні та інші) отримані характеристики представляли в абсолютних та відносних (процентних) величинах із розрахунком стандартного відхилення: абс., %. Порівняння груп за якісними характеристиками проводили з використанням чотирипільних чи довільних таблиць та розрахунку точного критерію Фішера  $\phi$  (Fisher's exact test) за умови, що кількість спостережень хоча б в одній групі була  $< 5$ , та тесту  $\chi^2$  Пірсона (Pearson's chi-squared test), якщо кількість спостережень в кожній з досліджуваних груп була  $> 10$ .

Асоціації отриманих показників із біноміальною залежною змінною визначали за допомогою множинного логістичного регресійного аналізу із розрахунком коефіцієнтів  $\beta$ , стандартизованих коефіцієнтів  $\beta$  (відношення шансів (ВШ); Odds Ratio та їх 95,0 % довірчих інтервалів (ДІ); Confidence intervals). Перевірка якості отриманих моделей проводилася за розрахунком критерію Нагелькерке  $R^2$  (Nagelkerke  $R^2$ ). Розраховані моделі формували групуванням отриманих відповідних показників за призначенням. Для фінальної моделі було розраховано рівняння множинної біноміальної регресії для розрахунку вірогідності виникнення шуканої події у відсотках.

Отримані лінійні асоціації показників було проведено за допомогою множинної лінійної регресії із розрахунком коефіцієнтів  $\beta$  та їх 95,0 % довірчих інтервалів (Confidence intervals). Якість отриманої моделі та перевірка її на мультиколінеарність (множинні лінійні зв'язки між незалежними змінними) було оцінено за допомогою показників  $R$  та статистики Дарбіна-Уотсона (Durbin-Watson Statistic).

При проведенні регресійного аналізу застосовувалися загальновизнані та валідні методи одночасного входу (Enter), покрокового (Stepwise) включення (Forward) та виключення (Backward) змінних в математичну модель для отримання найбільш вірогідних та інформативних незалежних предикторів виникнення шуканої події. На початку до моделі одночасно було

включено усі змінні, які було отримано при дослідженні і тестовано для оцінки їх впливу на залежну змінну та вибору найбільш значимих показників. Після чого, в кінцеву модель з-поміж закладеного переліку шуканих характеристик було залучено лише ті змінні, які достовірно змінювали її кінцеве значення. Наприкінці із закладеного переліку отриманих характеристик із фінальної моделі покроково було вилучено ті змінні, які або зовсім не впливали на залежну змінну чи надавали незначного впливу. У випадку множинної біноміальної регресії використовувався метод найбільшої правдоподібності для покрокового включення та виключення змінних.

Для усіх розрахованих моделей додатково було розраховано показники їх чутливості (Sensitivity; частка коректно ідентифікованих позитивних результатів, які були вірно визначені моделлю) та специфічності (Specificity; частка коректно ідентифікованих негативних результатів, які були вірно визначені моделлю). Чутливість розраховували як відношення істинно позитивних відповідей до суми істинно позитивних та псевдонегативних відповідей. Специфічність визначали як відношення істинно негативних до суми істинно негативних і псевдопозитивних відповідей. Результат надавався у відсотках.

Для оцінки зв'язку була розрахований Rho ( $\rho$ ) коефіцієнт рангової кореляції Спірмена (Spearman's rank-order correlation). У випадку, якщо коефіцієнт приймав значення від 0 до -1,0, кореляція вважалася зворотною; якщо коефіцієнт приймав значення від 0 до 1,0, кореляція вважалася прямою. Коефіцієнти кореляції від 0 до 0,3 (0 до -0,3) трактувалися як показники слабого зв'язку; від 0,4 до 0,7 (відповідно від -0,4 до -0,7) — як помірної сили; та від 0,7 до 1,0 (відповідно від -0,7 до -1,0) — як високої сили зв'язку між ознаками. Результат надавали у вигляді значення коефіцієнту  $\rho$  та відповідного рівня достовірності  $p$ .

Порогова величина рівня вірогідності усіх розрахованих ознак була прийнята за 0,05 ( $p = 0,05$ ) з вказівкою точного значення рівня достовірності « $p$ » із трьома знаками після коми. При проведенні множинних порівнянь

отриманих характеристик для корекції рівня достовірності була застосована поправка Бонфероні (Bonferroni correction) [212].

## 2.4 Висновки до розділу 2

1. Розроблений нами дизайн дослідження дозволив провести сучасне та якісне комплексне дослідження з проведенням відповідного аналізу та формуванням доцільних і вдалих висновків із проблематики дослідження щодо оптимізації діагностики, лікування та прогнозування клінічного перебігу ХСН у хворих на ІХС та ЦД2Т на підставі вивчення ролі тайтіну.

2. Усі застосовані в дослідженні методи та методики медико-анамнестичного та клініко-лабораторного й клініко-інструментального обстеження хворих на ХСН при ІХС та ЦД2Т й проведення медико-статистичного аналізу отриманих даних повністю співставні із поставленою в дослідженні метою та завданнями, гарно зарекомендували себе у сучасній світовій практиці при проведенні інших подібних емпіричних досліджень, мають хороші параметричні якості і відзначаються високою валідністю та специфічністю. Загальна організація та дизайн проведеного дослідження щодо оптимізації діагностики, лікування та прогнозування клінічного перебігу ХСН у хворих на ІХС та ЦД2Т на підставі вивчення ролі тайтіну цілковито співвіднесені із поставленою дослідницькою метою та повністю відповідають поставленим завданням.

3. Сформована нами дослідницька вибірка з виокремленням досліджуваних груп (основна, порівняння та контрольна) в повній мірі співставна з головною метою та основними завданнями дослідження. До першої групи (основної) увійшли пацієнти з ізольованою ІХС ( $n = 36$ ), другу групу (порівняння) склали хворі з ІХС та супутнім ЦД2Т ( $n = 70$ ) та третю (контрольну) — 20 практично здорових осіб. Сформовані групи в повній мірі паритетні за більшістю медико-епідеміологічних, соціально-демографічних та клінічних характеристик, що визначає отримані нами результати як цілковито

репрезентативні та спроможні повністю характеризувати генеральну сукупність.

4. Спостереження за групами хворих та контрольною групою проведено на усіх можливих етапах клініко-лабораторних і клініко-інструментальних змін фізичних та фізіологічних показників: на момент надходження до клініки та через 12 міс після проведеного лікування.

5. Використання сучасних валідних і надійних методів дослідження, повністю репрезентативна вибірка та доцільне застосування методів медико-статистичного аналізу дозволили нам отримати вірогідні і обґрунтовані результати і сформувані адекватні та інформативні висновки дослідження.

## РОЗДІЛ 3

КЛІНІЧНІ, ЛАБОРАТОРНІ ТА ГЕМОДИНАМІЧНІ ПРОЯВИ ХРОНІЧНОЇ  
СЕРЦЕВОЇ НЕДОСТАТНОСТІ ТА УЧАСТЬ ТАЙТІНУ В ЇХ ЗМІНАХ ПРИ  
КОМОРБІДНОМУ ПЕРЕБІГУ ІШЕМІЧНОЇ ХВОРОБИ СЕРЦЯ ТА  
ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ 2-ГО ТИПУ.

Даний розділ присвячено клінічним, лабораторним та гемодинамічним особливостям ХСН при ІХС та її коморбідності з ЦД2Т, участі тайтіну в їх змінах, отриманих за результатами дослідження в цілому та залежно від препарату АРА II (віко-статеві характеристики, ІМТ, показники УЗД і фізикальні характеристики серцевої діяльності, вуглеводного обміну та ліпідного профілю, супутнє ожиріння, вид і тривалість ІХС, наявність і стадійність ХСН і ступені ГХ, наявність та важкість і тривалість ЦД2Т, частотні характеристики скарг і функціонального стану серцевої діяльності, характеристики проявів стенокардії й рівнів тайтіну) й особливості лікування цих пацієнтів.

3.1 Клінічні, лабораторні та гемодинамічні прояви хронічної серцевої недостатності у хворих на ішемічну хворобу серця та цукровий діабет 2-го типу

Першочергово визначені епідеміологічні та клінічні характеристики у хворих із коморбідністю ІХС і ЦД2Т – табл. 3.1. Вік пацієнтів був достовірно ( $p = 0,027$  і  $p < 0,001$ ) найменшим у групі контролю та складав  $59,7 \pm 3,2$  роки. Вік пацієнтів з ізольованою ІХС становив  $66,4 \pm 10,1$  років та достовірно не відрізнявся від середнього віку пацієнтів з коморбідністю ІХС і ЦД2Т ( $69,8 \pm 8,2$  років;  $p = 0,077$ ). При цьому, показники зросту пацієнтів невірогідно були практично однаковими в усіх групах дослідження та становили  $170,6 \pm 9,3$  см,  $171,2 \pm 7,8$  см та  $168,9 \pm 7,2$  см відповідно для груп контролю, ізольованої ІХС та коморбідності ІХС і ЦД2Т. Вага ж пацієнтів

групи контролю складала  $74,1 \pm 9,6$  кг, що було достовірно ( $p = 0,013$ ) менше порівняно з групою ІХС ( $81,8 \pm 9,5$  кг). Вага пацієнтів з коморбідністю ІХС і ЦД2Т становила  $80,3 \pm 13,3$  кг, та недостовірно практично не відрізнялася від двох інших груп дослідження. ІМТ хворих групи контролю ( $25,3 \pm 0,9$  кг/м<sup>2</sup>) був достовірно ( $p < 0,001$ ) менший від ІМТ пацієнтів з ізольованою ІХС ( $27,9 \pm 3,2$  кг/м<sup>2</sup>) та коморбідним ІХС і ЦД2Т ( $28,1 \pm 3,7$  кг/м<sup>2</sup>) — табл. 3.1.

Таблиця 3.1

Розподіл обстежених за клініко-епідеміологічними характеристиками,  $M \pm SD$

Клініко-епідеміологічні характеристики	Групи дослідження			$p_{1-2}$	$p_{1-3}$	$p_{2-3}$
	контрольн а ( $n = 20$ )	ІХС ( $n = 36$ )	ІХС+ЦД2Т ( $n = 70$ )			
Вік, років	$59,7 \pm 3,2$	$66,4 \pm 10,1$	$69,8 \pm 8,1$	0,027	$< 0,001$	0,077
Зріст, см	$170,6 \pm 9,3$	$171,2 \pm 7,8$	$168,9 \pm 7,2$	0,939	0,409	0,146
Вага, кг	$74,1 \pm 9,6$	$81,8 \pm 9,5$	$80,3 \pm 13,3$	0,013	0,092	0,184
ІМТ, кг/м <sup>2</sup>	$25,3 \pm 0,9$	$27,9 \pm 3,2$	$28,1 \pm 3,7$	$< 0,001$	$< 0,001$	0,101

Примітки: достовірність відмінностей між групою контролю та ізольованим ІХС ( $p_{1-2}$ ); між групою контролю та коморбідним ІХС+ЦД2Т ( $p_{1-3}$ ); між ізольованим ІХС та коморбідним ІХС+ЦД2Т ( $p_{2-3}$ ).

За фізикальними показниками серцевої діяльності краща картина відзначалася в контролі ніж в групі ІХС (особливо при її коморбідності з ЦД2Т). Так, систолічний артеріальний тиск (САТ) був достовірно ( $p < 0,001$ ) найнижчим у пацієнтів групи контролю ( $117,5 \pm 4,1$  мм рт. ст.), порівняно з хворими з ізольованою ІХС ( $141,4 \pm 20,6$  мм рт. ст.) та коморбідністю ІХС і ЦД2Т ( $152,9 \pm 19,6$  мм рт. ст.). Показники ж діастолічного артеріального тиску (ДАТ) достовірно не відрізнялися серед обстежених основної та групи порівняння: відповідно  $86,7 \pm 9,5$  та  $88,6 \pm 8,9$  мм рт. ст. ( $p = 0,351$ ), проте вони достовірно ( $p < 0,001$ ) були вищими за значення групи контролю ( $75,5 \pm 4,8$  мм рт. ст.). ЧСС та ПС в усіх групах були майже однакові з

незначним переважанням при коморбідності ІХС і ЦД2Т (відповідно  $76,9 \pm 14,2$  і  $76,1 \pm 11,6$  уд/хв) і ізольованою ІХС (відповідно  $74,2 \pm 12,9$  і  $73,3 \pm 10,4$  уд/хв) порівняно з контролем (по  $71,9 \pm 4,8$  уд/хв). При ІХС в обох групах фіксувався дефіцит пульсу, який констатує наявність аритмічних порушень діяльності ССС при ІХС (особливо на тлі ЦД2Т) — табл. 3.2.

Таблиця 3.2

Розподіл обстежених за фізикальними характеристиками серцевої діяльності,  $M \pm SD$

Фізикальні характеристики серцевої діяльності	Групи дослідження			$p_{1-2}$	$p_{1-3}$	$p_{2-3}$
	контрольна ( $n = 20$ )	ІХС ( $n = 36$ )	ІХС+ЦД2Т ( $n = 70$ )			
САТ, мм рт. ст.	$117,5 \pm 4,1$	$141,4 \pm 20,6$	$152,9 \pm 19,6$	$< 0,001$	$< 0,001$	0,008
ДАТ, мм рт. ст.	$75,5 \pm 4,8$	$86,7 \pm 9,5$	$88,6 \pm 8,9$	$< 0,001$	$< 0,001$	0,351
ЧСС, уд/хв	$71,9 \pm 4,8$	$74,2 \pm 12,9$	$76,9 \pm 14,2$	0,850	0,268	0,364
ПС, уд/хв	$71,9 \pm 4,8$	$73,3 \pm 10,4$	$76,1 \pm 11,6$	0,871	0,225	0,311

Примітки: достовірність відмінностей між групою контролю та ізольованим ІХС ( $p_{1-2}$ ); між групою контролю та коморбідним ІХС+ЦД2Т ( $p_{1-3}$ ); між ізольованим ІХС та коморбідним ІХС+ЦД2Т ( $p_{2-3}$ ).

За отриманими параметрами УЗД серця обстежених було доведено переважно вірогідний негативний вплив ІХС (особливо обтяженої ЦД2Т) порівняно з контролем на структурно-функціональний стан міокарду таких хворих. Так, КДО основної та групи порівняння достовірно ( $p = 0,382$ ) не відрізнявся і склав відповідно  $107,2 \pm 37,8$  та  $113,9 \pm 41,0$  мл, але значення майже вдвічі достовірно ( $p < 0,001$ ) перевищували показники групи контролю ( $67,7 \pm 7,9$  мл). Подібна тенденція визначалася й стосовно КСО, показники якого в основній та групі порівняння вірогідно не різнилися між собою і склали відповідно  $49,8 \pm 22,5$  та  $53,4 \pm 28,1$  мл ( $p = 0,496$ ), але достовірно переважали над групою контролю:  $25,5 \pm 3,5$  мл ( $p < 0,001$ ). КДР достовірно ( $p = 0,296$ ) не різнився між основною та групою порівняння та склав відповідно  $4,7 \pm 0,8$  та  $4,8 \pm 0,7$  см; як і КСР (відповідно  $3,3 \pm 0,6$  і  $3,5 \pm 0,7$ ;

$p = 0,176$ ); в групі ж контролю ці значення були найменшими (відповідно  $4,5 \pm 0,4$  і  $3,1 \pm 0,3$  см для КДР і КСР) та вірогідно не різнилися з основною групою (відповідно  $p = 0,269$  і  $p = 0,176$ ) і достовірно різнилися з групою порівняння (відповідно  $p = 0,019$  і  $p = 0,008$ ) — табл. 3.3.

Таблиця 3.3

Розподіл обстежених за характеристиками УЗД серця,  $M \pm SD$

Характеристики УЗД серця	Групи дослідження			$p_{1-2}$	$p_{1-3}$	$p_{2-3}$
	контрольна ( $n = 20$ )	ІХС ( $n = 36$ )	ІХС+ЦД2Т ( $n = 70$ )			
КДО, мл	$67,7 \pm 7,9$	$107,2 \pm 37,8$	$113,9 \pm 41,0$	$< 0,001$	$< 0,001$	0,382
КСО, мл	$25,5 \pm 3,5$	$49,8 \pm 22,5$	$53,4 \pm 28,1$	$< 0,001$	$< 0,001$	0,496
КДР, см	$4,5 \pm 0,4$	$4,7 \pm 0,8$	$4,8 \pm 0,7$	0,269	0,019	0,296
КСР, см	$3,1 \pm 0,3$	$3,3 \pm 0,6$	$3,5 \pm 0,7$	0,176	0,008	0,316
ПЗВ, %	$25,7 \pm 2,2$	$21,2 \pm 3,4$	$20,8 \pm 3,1$	$< 0,001$	$< 0,001$	0,781
ФВ, %	$65,1 \pm 2,6$	$55,3 \pm 3,4$	$54,4 \pm 7,9$	$< 0,001$	$< 0,001$	0,721
СВ, мл	$78,7 \pm 4,6$	$94,9 \pm 12,3$	$92,6 \pm 11,7$	$< 0,001$	$< 0,001$	0,384
ІММЛШ	$105,4 \pm 4,7$	$112,0 \pm 13,1$	$108,6 \pm 13,4$	0,083	0,953	0,081
ТЗСЛШ, см	$1,23 \pm 0,04$	$1,30 \pm 0,03$	$1,31 \pm 0,04$	$< 0,001$	$< 0,001$	0,130
ТМШП, см	$1,15 \pm 0,05$	$1,21 \pm 0,07$	$1,21 \pm 0,04$	$< 0,001$	$< 0,001$	0,323
Розмір ЛП, см	$3,15 \pm 0,35$	$4,06 \pm 0,54$	$4,11 \pm 0,65$	$< 0,001$	$< 0,001$	0,595
Розмір аорти, см	$3,14 \pm 0,34$	$3,28 \pm 0,32$	$3,26 \pm 0,33$	0,254	0,250	0,939
Е, см/с	$0,94 \pm 0,18$	$0,84 \pm 0,28$	$0,83 \pm 0,35$	0,034	0,011	0,531
А, см/с	$0,69 \pm 0,18$	$0,95 \pm 0,15$	$0,99 \pm 0,22$	$< 0,001$	$< 0,001$	0,454
Е/А, од	$1,40 \pm 0,20$	$0,89 \pm 0,27$	$0,82 \pm 0,27$	$< 0,001$	$< 0,001$	0,080

Примітки: достовірність відмінностей між групою контролю та ізольованим ІХС ( $p_{1-2}$ ); між групою контролю та коморбідним ІХС+ЦД2Т ( $p_{1-3}$ ); між ізольованим ІХС та коморбідним ІХС+ЦД2Т ( $p_{2-3}$ ).

Слід вказати, що ПЗВ достовірно ( $p = 0,781$ ) не відрізнялися між основною ( $21,2 \pm 3,4 \%$ ) та групою порівняння ( $20,8 \pm 3,1 \%$ ), проте були достовірно ( $p < 0,001$ ) менші за групу контролю ( $25,7 \pm 2,2 \%$ ). Також, достовірно ( $p < 0,001$ ) найвища ФВ була в контролі ( $65,1 \pm 2,6 \%$ ), порівняно з основною ( $55,3 \pm 3,4 \%$ ) та групою порівняння ( $54,4 \pm 7,9 \%$ ); а СВ в основній ( $94,9 \pm 12,3$  мл) та групі порівняння ( $92,6 \pm 11,7$  см) достовірно ( $p < 0,001$ ) були вищі за групу контролю ( $78,7 \pm 4,6$  мл) — табл. 3.3.

Достовірної різниці відносно середнього ІММЛШ між усіма групами дослідження визначено не було, який склав  $105,4 \pm 4,7$  і  $112,0 \pm 13,1$  та  $108,6 \pm 13,4$  відповідно контрольна, основна та група порівняння; а значення ТЗСЛШ вірогідно ( $p = 0,130$ ) не різнилися між основною ( $1,30 \pm 0,03$  см) та групою порівняння ( $1,31 \pm 0,04$  см), проте обидва показники були достовірно ( $p < 0,001$ ) вищі за групу контролю ( $1,23 \pm 0,04$  см). Подібна тенденція також визначалася й відносно ТМШП: відповідно  $1,21 \pm 0,07$  та  $1,21 \pm 0,04$  см ( $p = 0,323$ ) для основної та групи порівняння, що достовірно ( $p < 0,001$ ) переважало над контролем ( $1,15 \pm 0,05$  см) — табл. 3.3.

Розмір же ЛП вірогідно ( $p < 0,001$ ) був найменшим в групі контролю ( $3,15 \pm 0,35$  см) порівняно з основною ( $3,28 \pm 0,32$  см) та групою порівняння ( $3,26 \pm 0,33$  см), достовірної ( $p = 0,595$ ) різниці між якими визначено не було. Розмір аорти також був нижчим в контрольній групі ( $3,14 \pm 0,34$  см) порівняно з основною ( $3,28 \pm 0,32$  см) і групою порівняння ( $3,26 \pm 0,33$  см), але достовірно не різнився між усіма групами дослідження — табл. 3.3.

Показник Е в групі контролю ( $0,94 \pm 0,18$  см/с) достовірно переважав значення основної ( $0,84 \pm 0,28$ ;  $p = 0,034$ ) та групи порівняння ( $0,83 \pm 0,35$ ;  $p = 0,011$ ). При цьому, середні значення показника пікової швидкості А в основній ( $0,95 \pm 0,15$  см/с) та групі порівняння ( $0,99 \pm 0,22$  см/с) були достовірно ( $p < 0,001$ ) вищими, ніж в контролі ( $0,69 \pm 0,18$  см/с). Співвідношення ж Е/А серед обстежених нами хворих було найвищим в контролі ( $1,40 \pm 0,20$  од) та достовірно ( $p < 0,001$ ) переважало значення основної ( $0,89 \pm 0,27$  од) та групи порівняння ( $0,82 \pm 0,27$  од) — табл. 3.3.

Окрім цього, було проведено кореляційний аналіз показників УЗД серця та рівнів тайтіну. Проведений кореляційний аналіз показав наступні результати. Так, в групі контролю середньої сили пряма кореляція була визначена між рівнями тайтіну та КДО ( $\rho = 0,399$ ;  $p = 0,081$ ), в той же час кореляція з КСО була слабкою та недостовірною ( $\rho = 0,159$ ;  $p = 0,502$ ). Зі значеннями КДР та КСР рівні тайтіну корелювали відповідно зворотно та прямо, проте зв'язки виявилися недостовірними. Недостовірна зворотна кореляція була отримана відносно ПЗВ ( $\rho = -0,291$ ;  $p = 0,213$ ). Показники ФВ та СВ корелювали з рівнями тайтіну слабо: відповідно:  $\rho = 0,057$  та  $\rho = 0,238$ . Достовірну пряму середньої сили кореляцію було визначено між ІММЛШ та рівнями тайтіну:  $\rho = 0,625$  ( $p = 0,003$ ). Показники ТЗСЛШ, ТМШП та розміру аорти визначили слабкі кореляційні зв'язки з тайтіном та значення не були достовірні. Розмір ЛП достовірно прямо корелював з тайтіном:  $\rho = 0,547$ ;  $p = 0,013$ . Значення Е, А та відношення Е/А корелювали з тайтіном слабо зворотно, кореляції не були достовірними (табл. 3.4).

Таблиця 3.4

Кореляційний аналіз за групами дослідження характеристик УЗД серця та рівнів тайтіну

Характеристики УЗД серця		Групи дослідження		
		контрольна ( $n = 20$ )	ІХС ( $n = 36$ )	ІХС+ЦД2Т ( $n = 70$ )
		Тайтін, нг/мл		
КДО, мл	$\rho$	0,399	0,073	-0,061
	$p$	0,081	0,674	0,618
КСО, мл	$\rho$	0,159	0,054	-0,032
	$p$	0,502	0,756	0,795
КДР, см	$\rho$	-0,108	0,129	-0,064
	$p$	0,652	0,453	0,596
КСР, см	$\rho$	0,254	0,035	-0,013
	$p$	0,279	0,840	0,915
ПЗВ, %	$\rho$	-0,291	-0,166	-0,064
	$p$	0,213	0,332	0,600
ФВ, %	$\rho$	0,057	0,072	-0,038
	$p$	0,810	0,676	0,753
СВ, мл	$\rho$	0,238	-0,107	-0,016

	$\rho$	0,311	0,536	0,893
ІММЛШ	$\rho$	0,625	-0,016	-0,207
	$p$	0,003	0,928	0,086
ТЗСЛШ, см	$\rho$	0,081	-0,085	0,089
	$p$	0,735	0,624	0,462
ТМШП, см	$\rho$	0,228	0,093	0,010
	$p$	0,334	0,588	0,934
Розмір ЛП, см	$\rho$	0,547	-0,043	0,077
	$p$	0,013	0,805	0,525
Розмір аорти, см	$\rho$	0,155	0,021	-0,192
	$p$	0,514	0,902	0,112
Е, од	$\rho$	-0,069	0,059	0,047
	$p$	0,773	0,733	0,697
А, од	$\rho$	-0,078	-0,064	0,079
	$p$	0,742	0,710	0,521
Е/А, од	$\rho$	-0,069	0,112	0,007
	$p$	0,773	0,517	0,957

Кореляційний аналіз в основній групі дослідження показав наступні результати. Так, КДО, КСО, КДР та КСР показали слабкі прямі недостовірні кореляційні зв'язки з рівнями тайтіну: відповідно  $\rho = 0,073$ ,  $\rho = 0,054$ ,  $\rho = 0,129$  та  $\rho = 0,035$ . Показники ПЗВ та СВ корелювали з тайтіном зворотно слабо: відповідно  $\rho = -0,166$  та  $\rho = -0,107$ . ФВ показала прямий слабкий зв'язок з рівнями тайтіну в даній групі:  $\rho = 0,072$ . Не було визначено кореляції між ІММЛШ та тайтіном ( $\rho = -0,016$ ;  $p = 0,928$ ). ТЗСЛШ корелював з тайтіном зворотно слабо, проте ТМШП визначив пряму слабку кореляцію. Розмір ЛП показав слабку зворотну недостовірну кореляцію, а значення розміру аорти — пряму. Достовірних кореляційних зав'язків між значеннями Е, А та Е/А та рівнями тайтіну в основній групі отримано не було (табл. 3.4).

В групі пацієнтів з ІХС та ЦД2Т було отримано наступні результати кореляційного аналізу. Так, КДО, КСО, КДР та КСР корелювали слабо зворотно з рівнями тайтіну в даній групі. Показники ПЗВ, ФВ та СВ також виявили зворотну слабку кореляцію з тайтіном у пацієнтів зазначеної групи. Слабка кореляція між ІММЛШ та тайтіном була визначена в даній групі:  $\rho = -0,207$ ;  $p = 0,086$ . ТЗСЛШ, ТМШП та розмір ЛП корелювали з тайтіном

прямо слабо. Показник розміру аорти з рівнями тайтінгу корелювали зворотно слабо. Достовірних кореляцій значень E, A та E/A з рівнем тайтінгу в даній групі визначено не було (табл. 3.4).

Характеристики обміну глюкози серед обстежених визначили переважно вірогідні негативні впливи ІХС (особливо при її обтяженні ЦД2Т) на показники обміну глюкози — табл. 3.5. Так, середні рівні гемоглобіну в групі контролю ( $113,3 \pm 4,6$  г/л) були достовірно нижчими порівняно з основною ( $140,6 \pm 4,1$  г/л;  $p = 0,030$ ) та групою порівняння ( $140,3 \pm 19,0$  г/л;  $p = 0,030$ ). Варто наголосити, що рівні HbA1c в групі контролю становили  $5,5 \pm 0,3$  %, що було достовірно ( $p < 0,001$ ) вище за основну ( $5,0 \pm 0,2$  %) та нижче за групу порівняння ( $7,2 \pm 1,2$  %). Також, достовірно ( $p < 0,001$ ) рівні глюкози натщесерце були значно вищі у пацієнтів з коморбідністю ІХС і ЦД2Т ( $7,4 \pm 2,5$  ммоль/л) порівняно з іншими групами дослідження (контрольна —  $4,3 \pm 0,2$  і основна —  $4,2 \pm 0,8$  ммоль/л); між основною та контрольною групами достовірної ( $p = 0,326$ ) різниці визначено не було — табл. 3.5.

Таблиця 3.5

Розподіл обстежених за характеристиками обміну глюкози,  $M \pm SD$

Характеристики обміну глюкози	Групи дослідження			$p_{1-2}$	$p_{1-3}$	$p_{2-3}$
	контрольна ( $n = 20$ )	ІХС ( $n = 36$ )	ІХС+ЦД2Т ( $n = 70$ )			
Гемоглобін, г/л	$113,3 \pm 4,6$	$140,6 \pm 14,1$	$140,3 \pm 19,0$	0,030	0,027	0,857
HbA1c, %	$5,5 \pm 0,3$	$5,0 \pm 0,2$	$7,2 \pm 1,2$	$< 0,001$	$< 0,001$	$< 0,001$
Глюкоза натщесерце, ммоль/л	$4,3 \pm 0,2$	$4,2 \pm 0,8$	$7,4 \pm 2,5$	0,326	$< 0,001$	$< 0,001$
Інсулін, мкОд/л	$19,1 \pm 1,06$	$18,7 \pm 1,2$	$18,2 \pm 1,2$	0,338	0,002	0,026
НОМА	$3,6 \pm 0,3$	$3,5 \pm 0,7$	$6,0 \pm 2,2$	0,132	$< 0,001$	$< 0,001$
Глікемічний профіль						
09.00	$4,29 \pm 0,23$	$4,26 \pm 0,77$	$7,43 \pm 2,53$	0,706	$< 0,001$	$< 0,001$
13.00	$3,92 \pm 0,20$	$4,66 \pm 0,55$	$9,04 \pm 3,31$	$< 0,001$	$< 0,001$	$< 0,001$
17.00	$5,30 \pm 0,18$	$4,99 \pm 0,55$	$8,61 \pm 2,79$	0,007	$< 0,001$	$< 0,001$

21.00	4,02 ± 0,14	4,62 ± 0,50	8,45 ± 2,89	< 0,00 1	< 0,00 1	< 0,00 1
06.00	5,03 ± 0,17	4,38 ± 0,61	7,43 ± 1,98	< 0,00 1	< 0,00 1	< 0,00 1
Тест толерантності до глюкози						
1	4,30 ± 0,23	4,27 ± 0,76	7,35 ± 2,53	0,810	< 0,00 1	< 0,00 1
2	6,70 ± 0,10	5,84 ± 0,55	10,43 ± 3,2 1	< 0,00 1	< 0,00 1	< 0,00 1

Примітки: достовірність відмінностей між групою контролю та ізольованим ІХС ( $p_{1-2}$ ); між групою контролю та коморбідним ІХС+ЦД2Т ( $p_{1-3}$ ); між ізольованим ІХС та коморбідним ІХС+ЦД2Т ( $p_{2-3}$ ).

Рівні ж інсуліну в групі контролю були вищими невірогідно ( $p = 0,338$ ) порівняно з основною та достовірно ( $p = 0,026$ ) — з групою порівняння: відповідно  $19,1 \pm 1,06$  і  $18,7 \pm 1,2$  та  $18,2 \pm 1,2$  мкОд/л. При цьому, індекс НОМА пацієнтів з коморбідністю ІХС і ЦД2Т достовірно ( $p < 0,001$ ) переважав над значеннями основної та контрольної груп: відповідно  $6,0 \pm 2,2$  і  $3,5 \pm 0,7$  та  $3,6 \pm 0,3$  — табл. 3.5.

Також, певні особливості було отримано відносно добових коливань глікемічного профілю. Так, на 09:00 достовірно ( $p < 0,001$ ) значно вищі рівні (практично в 2 рази) було зафіксовано у пацієнтів з супутнім ЦД2Т, ніж в основній та контрольній групі: відповідно  $7,43 \pm 2,53$  і  $4,26 \pm 0,77$  та  $4,29 \pm 0,23$  ммоль/л. При цьому о 13:00 середні показники основної ( $4,66 \pm 0,55$  ммоль/л) та групи порівняння ( $9,04 \pm 3,31$  ммоль/л) достовірно ( $p < 0,001$ ) відрізнялися як між собою, так і порівняно з контролем ( $3,92 \pm 0,20$  ммоль/л) перевищуючи майже в 2 рази при коморбідності ІХС та ЦД2Т. Станом на 17:00 значення групи контролю ( $5,30 \pm 0,18$  ммоль/л) достовірно ( $p = 0,007$ ) переважали над показниками пацієнтів із ізольованою ІХС ( $4,99 \pm 0,55$  ммоль/л) та були достовірно значно меншими, ніж у хворих із супутнім ЦД2Т ( $8,61 \pm 2,79$  ммоль/л,  $p < 0,001$ ). О 21:00 достовірно ( $p < 0,001$ ) найменші показники були в групі контролю ( $4,02 \pm 0,14$  ммоль/л) і найвищі в групі порівняння ( $8,45 \pm 2,89$  ммоль/л) ніж при ізольованій ІХС ( $4,62 \pm 0,50$ ).

Станом же на 06:00 середній рівень глюкози у пацієнтів групи контролю становив  $5,03 \pm 0,17$  ммоль/л, що було достовірно ( $p < 0,001$ ) вище за основну ( $4,38 \pm 0,61$  ммоль/л) та значно нижче — за групу порівняння ( $7,43 \pm 1,98$  ммоль/л) — табл. 3.5.

При цьому, пероральний тест толерантності до глюкози (ТТГ) визначив достовірне ( $p < 0,001$ ) переважання рівнів глюкози у групі порівняння над двома іншими групами дослідження в обох замірах: 1-й вимір —  $4,30 \pm 0,23$  і  $4,27 \pm 0,76$  та  $7,35 \pm 2,53$  (відповідно контрольна, основна та група порівняння) й 2-й вимір — відповідно  $6,70 \pm 0,10$  й  $5,84 \pm 0,55$  і  $10,43 \pm 3,21$  — табл. 3.5

Кореляційний аналіз біохімічних показників з рівнем тайтіну в досліджених групах показав наступні результати. Так, гемоглобін не показав достовірних зв'язків з рівнями тайтіну в жодній із досліджених груп. Значення HbA1c корелювали з тайтіном слабо прямо в групі контролю, та слабо зворотно у пацієнтів з ІХС та ІХС+ЦД2Т. Варто зазначити, що рівні глюкози натщесерце показали зворотну достовірну кореляцію з тайтіном тільки в групі ІХС+ЦД2Т. Серед показників добового глікемічного профілю, рівні глюкози на 09.00 не визначили достовірних кореляцій з тайтіном в групі контролю та ІХС, проте зворотна слабка була отримана у пацієнтів з ІХС+ЦД2Т. Значення на 13.00 не показали достовірних кореляцій з тайтіном в усіх групах дослідження. Подібна тенденція зберігалася відносно рівнів глюкози на 17.00 та 21.00. На 06.00 рівні глюкози показали середню кореляцію з тайтіном тільки у пацієнтів з ІХС, проте в інших групах кореляційні зв'язки були недостовірними зворотними (табл. 3.6).

Таблиця 3.6

Кореляційний аналіз за групами дослідження показників обміну глюкози, ТТГ, метаболізму ліпідів та рівнів тайтіну

Таблиця 3.6

Характеристики УЗД серця	Групи дослідження		
	контрольна ( $n = 20$ )	ІХС ( $n = 36$ )	ІХС+ЦД2Т ( $n = 70$ )
	<i>Тайтін, нг/мл</i>		

Гемоглобін, г/л	ρ	-0,130	-0,010	-0,139
	p	0,584	0,953	0,251
Глікований гемоглобін, %	ρ	0,034	-0,216	-0,032
	p	0,886	0,205	0,794
Глюкоза натщесерце, ммоль/л	ρ	-0,018	0,149	-0,241
	p	0,940	0,393	0,045
Глікемічний профіль				
09.00	ρ	-0,018	0,168	-0,232
	p	0,940	0,335	0,054
13.00	ρ	-0,103	0,037	-0,157
	p	0,667	0,829	0,195
17.00	ρ	0,209	-0,211	-0,098
	p	0,377	0,217	0,418
21.00	ρ	-0,256	0,106	0,001
	p	0,275	0,539	0,993
06.00	ρ	-0,039	0,302	-0,120
	p	0,869	0,073	0,320
Ліпідний обмін				
ЗХ	ρ	0,070	0,111	-0,257
	p	0,769	0,520	0,032
ХС ЛПВЩ	ρ	0,449	0,062	0,248
	p	0,047	0,721	0,038
ТГ	ρ	-0,037	-0,018	-0,163
	p	0,878	0,918	0,177
ХС ЛПНЩ	ρ	0,058	0,016	-0,320
	p	0,806	0,925	0,007
ХС ЛПДНЩ	ρ	-0,262	0,090	-0,245
	p	0,264	0,602	0,041
КА	ρ	0,544	0,080	-0,411
	p	0,013	0,642	<0,001

Стосовно показників метаболізму ліпідів: зворотна середньої сили кореляція була отримана з тайтіном в групі пацієнтів з ІХС+ЦД2Т. Рівні ХС ЛПВЩ достовірно прямо середньої сили корелювали з тайтіном в групі контролю та ІХС+ЦД2Т, проте не у пацієнтів з ІХС. Достовірних кореляцій тайтіну та ТГ не було визначено в усіх групах дослідження. ХС ЛПНЩ та ХС ЛПДНЩ достовірно зворотно корелювали з тайтіном лише в групі пацієнтів з ІХС+ЦД2Т, тоді як в групі контролю та ІХС кореляції були недостовірні. Значення КА прямо достовірно середньої сили корелювало з

тайтіном в групі контролю та зворотно в групі ІХС+ЦД2Т, тоді як у пацієнтів з ІХС зв'язок був недостовірний: відповідно  $\rho = 0,544$  ( $p = 0,013$ ),  $\rho = -0,411$  ( $p < 0,001$ ) та  $\rho = 0,080$  ( $p = 0,642$ ) (табл. 3.6).

Окрім цього, були визначені й особливості частотних характеристик основної та супутньої патології серед обстежених хворих. Так, за частотою наявності ожиріння досліджені групи вірогідно не різнилися як між собою ( $p = 0,205$ ), так і між основною (5,6 %) та групою порівняння (11,4 %;  $p = 0,327$ ). Кількість же пацієнтів, які зловживають тютюнопалінням також вірогідно не різнилася як поміж усіма групами (відповідно контрольна, основна та група порівняння 15,0 %; 13,9 % і 7,1 %;  $p = 0,421$ ), так і між основною та групою порівняння ( $p = 0,260$ ). За видом ІХС у групі порівняння на відміну від основної вірогідно була значно вищою частка стенокардії (відповідно 17,1 та 2,8 %;  $p = 0,033$ ). Частота ж ПКС невірогідно була практично однаковою в даних групах: відповідно 22,9 та 19,4 %;  $p = 0,686$ ; як і частота АК (достовірно не відрізнялася між даними групами): відповідно 95,7 та 91,7 %;  $p = 0,393$  — табл. 3.7. При цьому, розподіл пацієнтів за стадією ХСН вірогідно не різнився між групами ( $p = 0,503$ ) і склав для основної 38,9 і 55,6 % (відповідно I і II стадія) та для групи порівняння відповідно 28,6 і 67,1 %. За наявністю та компенсацією діабету в групі порівняння було відзначено переважання середнього ступеня (40,0 %) тяжкості порівняно з легким та тяжким (по 30,0 %) — табл. 3.7.

Таблиця 3.7

Розподіл обстежених за частотними характеристиками основної та супутньої патології, абс., %

Частотні характеристики основної та супутньої патології	Групи дослідження			$p_1$	$p_2$
	контрольна ( $n = 20$ )	ІХС ( $n = 36$ )	ІХС+ЦД2Т ( $n = 70$ )		
Ожиріння	0 (0,0)	2 (5,6)	8 (11,4)	0,20 5	0,32 7
Паління	3 (15,0)	5 (13,9)	5 (7,1)	0,42 1	0,26 0

Вид ІХС					
Стенокардія	0 (0,0)	1 (2,8)	12 (17,1)	0,01 8	0,03 3
ПІКС	0 (0,0)	7 (19,4)	16 (22,9)	0,06 4	0,68 6
Атеросклеротичний кардіосклероз (АК)	0 (0,0)	33 (91,7)	67 (95,7)	< 0,00 1	0,39 3
Наявність та стадія ХСН (за NYHA)					
I стадія	0 (0,0)	14 (38,9)	20 (28,6)	< 0,00 1	0,50 3
II стадія	0 (0,0)	20 (55,6)	47 (67,1)		
Наявність та компенсація ЦД2Т					
Легка	0 (0,0)	0 (0,0)	21 (30,0)	< 0,00 1*	< 0,00 1*
Середня	0 (0,0)	0 (0,0)	28 (40,0)		
Важка	0 (0,0)	0 (0,0)	21 (30,0)		
Наявність та стадія ГХ					
1 ступеня	20 (100,0)	6 (16,7)	1 (1,4)	< 0,00 1	0,01 1
2 ступеня	0 (0,0)	21 (58,3)	47 (67,1)		
3 ступеня	0 (0,0)	9 (25,0)	22 (31,4)		
Тривалість ІХС					
Немає чи до 5 років	0 (0,0)	7 (19,4)	4 (5,7)	< 0,00 1	0,03 4
5–15 років	0 (0,0)	16 (44,4)	26 (37,1)		
Більше 15 років	0 (0,0)	13 (36,1)	40 (57,1)		
Тривалість ЦД2Т					
Немає чи до 5 років	0 (0,0)	0 (0,0)	13 (18,5)	< 0,00 1*	< 0,00 1*
5–15 років	0 (0,0)	0 (0,0)	29 (41,4)		
Більше 15 років	0 (0,0)	0 (0,0)	28 (40,0)		

Примітки: достовірність відмінностей між усіма групами ( $p_1$ ); між ізольованим ІХС та коморбідним ІХС+ЦД2Т ( $p_2$ ); \* — надано для стандартизації: порівняння важкості та тривалості ЦД2Т з групою, в якій немає ЦД2Т (надать завідомо «достовірну» різницю).

Стосовно частоти наявності та стадійності ГХ, то, було визначено достовірну ( $p = 0,011$ ) різницю між основною та групою порівняння. Так, в групі з ізольованою ІХС 16,7 % не мали ГХ (порівняно з 1,4 % групи порівняння); проте, при комбінованому перебігу ІХС та ЦД2Т достовірно було більше хворих із 2 та 3 ступенем ГХ: відповідно 67,1 та 31,4 % проти 58,3 і 25,0 % — табл. 3.7.

Тривалість же ІХС у пацієнтів основної та групи порівняння також

вірогідно ( $p = 0,034$ ) значно різнилася. Так, у хворих із ізольованою ІХС переважала її тривалість до 5 та 5–15 років (відповідно 19,4 і 44,4 %) на відміну від коморбідного перебігу ІХС та ЦД2Т (відповідно 5,7 та 37,1 %); проте, у обстежених групи порівняння переважала тривалість ІХС більше за 15 років (57,1 %) на відміну від ізольованої ІХС (36,1 %). Що стосується тривалості ЦД2Т в групі порівняння, то, було зафіксовано перевагу досить тривалого його перебігу (більше за 15 і 5–15 років: відповідно 40,0 і 41,4 %) порівняно з незначним (до 5 років) перебігом — 18,5 % (табл. 3.7).

Аналізуючи частотні характеристики супутньої симптоматики у обстежених переважно було визначено вірогідні негативні тенденції впливу ІХС на хворого, особливо при її обтяженні ЦД2Т. Так, загальна слабкість невірогідно відзначалася практично на однаковому рівні як в основній, так і в групі порівняння: відповідно 94,4 та 98,6 % ( $p = 0,225$ ). Частота болю в області серця також достовірно не різнилися між даними групами і була дещо нижчою при ізольованій ІХС порівняно з коморбідним перебігом ІХС і ЦД2Т: відповідно 63,9 і 68,6 % ( $p = 0,627$ ). Частота ж задишки була визначена відповідно в 69,4 та 68,6 % пацієнтів даних груп і вірогідно не різнилася між ними ( $p = 0,927$ ). При цьому, вірогідно майже вдвічі частіше пацієнти групи порівняння відмічали набряки нижніх кінцівок, порівняно з хворими основної групи: відповідно 41,4 та 22,2 % ( $p = 0,049$ ). Окрім цього, обстежені з ізольованою ІХС також невірогідно значно рідше скаржилися на відчуття серцебиття на відміну від коморбідного перебігу ІХС та ЦД2Т: відповідно 30,6 та 47,1 % ( $p = 0,101$ ); а перебої в роботі серця, навпаки, реєстрували невірогідно частіше в основній порівняно з групою порівняння: відповідно в 36,1 та 25,7 % ( $p = 0,265$ ). Запаморочення ж за частотою невірогідно були практично однаковими в даних групах: відповідно 63,9 та 62,9 % ( $p = 0,917$ ); а головні болі невірогідно були рідшими в основній порівняно з групою порівняння: відповідно 61,1 і 70,0 % випадків ( $p = 0,357$ ) — табл. 3.8.

*Таблиця 3.8*

Розподіл обстежених за частотними характеристиками скарг, абс., %

Частотні характеристики скарг	Групи дослідження			$p_1$	$p_2$
	контрольн а ( $n = 20$ )	ІХС ( $n = 36$ )	ІХС+ЦД2Т ( $n = 70$ )		
Загальна слабкість	0 (0,0)	34 (94,4)	69 (98,6)	< 0,001	0,225
Болі в області серця	0 (0,0)	23 (63,9)	48 (68,6)	< 0,001	0,627
Задишка	0 (0,0)	25 (69,4)	48 (68,6)	< 0,001	0,927
Набряки кінцівок	0 (0,0)	8 (22,2)	29 (41,4)	0,001	0,049
Серцебиття	0 (0,0)	11 (30,6)	33 (47,1)	< 0,001	0,101
Перебої в роботі серця	0 (0,0)	13 (36,1)	18 (25,7)	0,010	0,265
Запаморочення	0 (0,0)	23 (63,9)	44 (62,9)	< 0,001	0,917
Головні болі	0 (0,0)	22 (61,1)	49 (70,0)	< 0,001	0,357

Примітки: достовірність відмінностей між усіма групами ( $p_1$ ); між ізольованим ІХС та коморбідним ІХС+ЦД2Т ( $p_2$ ).

Слід вказати, що частотні характеристики серцевої діяльності, отримані результатами нашого дослідження також визначили досить негативний вплив ІХС на функціональний стан серця, особливо при обтяженні ІХС ЦД2Т. Так, частота визначення гіпертрофії ЛШ у пацієнтів із коморбідним перебігом ІХС і ЦД2Т достовірно переважала над групою ізольованої ІХС: відповідно 61,4 та 36,1 % ( $p = 0,013$ ). За типом кінезу групи дослідження вірогідно не різнилися ( $p = 0,607$ ) та були практично співставні. Так, нормокінез в основній та групі порівняння був визначений у 91,7 і 94,3 % випадків; а гіпокінез — відповідно в 8,3 та 5,7 % випадків — табл. 3.9. При цьому, в більшості пацієнтів як основної, так і групи порівняння невірогідно було визначено синусовий ритм (відповідно 83,3 та 75,7 %;  $p = 0,459$ ). За частотою ж порушення ритму невірогідно ( $p = 0,459$ ) відзначалися не більше як в 7,1 % випадків серед обох груп: ФП — 8,3 і 7,1 % відповідно основна та група порівняння; шлуночкова екстрасистоля — відповідно 0,00 і 8,6 %; брадикардія — відповідно 2,8 і 1,4 %

та тахікардія — відповідно 5,6 і 7,1 % — табл. 3.9.

Таблиця 3.9

Розподіл обстежених за частотними характеристиками порушень серцевої діяльності, абс., %

Частотні характеристики порушень серцевої діяльності	Групи дослідження			$p_1$	$p_2$
	контрольна ( $n = 20$ )	ІХС ( $n = 36$ )	ІХС+ЦД2 Т ( $n = 70$ )		
Гіпертрофія ЛШ	0 (0,0)	13 (36,1)	43 (61,4)	< 0,001	0,013
Тип кінезу					
Нормокінез	20 (100,0)	33 (91,7)	66 (94,3)	0,425	0,607
Гіпокінез	0 (0,0)	3 (8,3)	4 (5,7)		
Серцевий ритм					
Синусовий	20 (100,0)	30 (83,3)	53 (75,7)	0,296	0,459
Фібриляція передсердь (ФП)	0 (0,0)	3 (8,3)	5 (7,1)		
Екстрасистоія шлуночкова	0 (0,0)	0 (0,0)	6 (8,6)		
Брадикардія	0 (0,0)	1 (2,8)	1 (1,4)		
Тахікардія	0 (0,0)	2 (5,6)	5 (7,1)		
Порушення провідності					
Атріовентрикулярна блокада (АВ-блокада)	0 (0,0)	1 (2,8)	2 (2,9)	0,127	0,802
Блокада лівої ніжки пучка Гіса (БЛНПГ)	0 (0,0)	6 (16,7)	12 (17,1)		
Блокада правої ніжки пучка Гіса (БПНПГ)	0 (0,0)	6 (16,7)	7 (10,0)		
Кардіосклероз					
Передня стінка	0 (0,0)	2 (5,6)	4 (5,7)	0,227	0,285
Задня стінка	0 (0,0)	6 (16,7)	5 (7,1)		
Порушення реполяризації					
Задня стінка	0 (0,0)	2 (5,6)	4 (5,7)	0,483	0,785
Передня стінка	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (2,9)		
Дифузне	0 (0,0)	4 (11,1)	7 (10,0)		

Примітки: достовірність відмінностей між усіма групами ( $p_1$ ); між ізольованим ІХС та коморбідним ІХС+ЦД2Т ( $p_2$ ).

Порівняння частоти порушень провідності показало практично однакові невірогідні результати в обох групах ( $p = 0,802$ ). Так, АВ-блокада відзначалася в 2,8 і 2,9 % випадків відповідно серед основної та групи порівняння; БЛНПГ – відповідно 16,7 й 17,1 % та БПНПГ — відповідно 16,7 і 10,0 % — табл. 3.9.

За локалізацією кардіосклерозу групи невірогідно ( $p = 0,285$ ) були практично співставні: в основній та групі порівняння кардіосклероз передньої стінки визначили відповідно в 5,6 та 5,7 % випадків; а задньої — відповідно в 16,7 і 7,1 %. За частотою ж локалізації порушень реполяризації групи невірогідно ( $p = 0,785$ ) також були майже співставні й відзначили відповідні порушення в задній стінці в 5,6 і 5,7 % випадків (відповідно основна та група порівняння), в передній — відповідно в 0,00 й 2,9 % та дифузні порушення — відповідно в 11,1 і 10,0 % — табл. 3.9.

Частотні характеристики клінічних проявів стенокардії серед обстежених також вказали на значні негативні впливи на функціональний стан ССС хворих ІХС, які дещо частіше проявлялися при ізольованій ІХС порівняно з коморбідним її перебігом на тлі ЦД2Т — табл. 3.10.

Таблиця 3.10

Розподіл обстежених за частотними характеристиками виникнення симптомів стенокардії, абс.,%

Частотні характеристики виникнення симптомів стенокардії	Групи дослідження			$p_1$	$p_2$
	контрольна ( $n = 20$ )	ІХС ( $n = 36$ )	ІХС+ЦД2Т ( $n = 70$ )		
За значного навантаження	0 (0,0)	29 (80,6)	67 (95,7)	< 0,00 1	0,01 1
Хода у звичайному темпі > 500 м	0 (0,0)	19 (52,8)	40 (57,1)	< 0,00 1	0,66 8
Хода у звичайному темпі < 500 м	0 (0,)	11 (30,6)	14 (20,0)	0,02 3	0,22 5
Будь-яке фізичне навантаження або спокій	0 (0,0)	4 (11,1)	3 (4,3)	0,17 3	0,18 0

Примітки: достовірність відмінностей між усіма групами ( $p_1$ ); між ізольованим ІХС та коморбідним ІХС+ЦД2Т ( $p_2$ ).

Так, ступінь обмеження фізичної активності у пацієнтів із супутнім ЦД2Т вірогідно частіше визначався за значного навантаження порівняно з хворими з ізолюваним перебігом ІХС: відповідно 95,7 та 80,6 %;  $p = 0,011$ . Заходи в звичайному темпі більше за 500 м в обох групах частота проявів стенокардії невірогідно була практично однаковою: відповідно 57,1 та 52,8 %;  $p = 0,668$ ; а до 500 м відповідно показники становили 20,0 та 30,6 %;  $p = 0,225$ . При цьому, за будь якого навантаження чи в спокої обмеження фізичної активності невірогідно виникали в 11,1 % пацієнтів основної та 4,3 % групи порівняння ( $p = 0,180$ ) — табл. 3.10.

Що стосується значень ліпідного обміну обстежених хворих, то, дослідження також констатувало значно негативний вплив ІХС на переважно вірогідні перевищення нормативних значень, особливо при її обтяженні ЦД2Т — табл. 3.11.

Таблиця 3.11

Розподіл обстежених за характеристиками обміну ліпідів,  $M \pm SD$

Характеристики обміну ліпідів	Групи дослідження			$p_{1-2}$	$p_{1-3}$	$p_{2-3}$
	контрольна ( $n = 20$ )	ІХС ( $n = 36$ )	ІХС+ЦД2Т ( $n = 70$ )			
ЗХ, ммоль/л	4,50 ± 0,32	4,93 ± 1,10	5,21 ± 1,51	0,087	0,083	0,443
ХС ЛПВЩ, ммоль/л	1,42 ± 0,16	1,27 ± 0,30	1,34 ± 0,25	< 0,00 1	0,039	0,045
ТГ, ммоль/л	0,80 ± 0,11	1,41 ± 0,47	1,88 ± 0,81	< 0,00 1	< 0,00 1	0,005
ХС ЛПНЩ, ммоль/л	2,89 ± 0,27	2,80 ± 1,26	2,90 ± 1,40	0,784	0,763	0,889
ХС ЛПДНЩ, ммоль/л	0,40 ± 0,00 9	0,65 ± 0,19	0,91 ± 0,38	< 0,00 1	< 0,00 1	< 0,00 1
КА	2,53 ± 0,17	2,97 ± 1,06	2,96 ± 1,35	0,266	0,337	0,684

Примітки: достовірність відмінностей між групою контролю та ізолюваним ІХС ( $p_{1-2}$ ); між групою контролю та коморбідним ІХС+ЦД2Т ( $p_{1-3}$ ); між ізолюваним ІХС та коморбідним ІХС+ЦД2Т ( $p_{2-3}$ ).

Так, середні рівні ЗХ в групі контролю становили  $4,50 \pm 0,32$  ммоль/л,

що невірогідно було меншим, ніж в основній ( $4,93 \pm 1,10$  ммоль/л;  $p = 0,087$ ) та групі порівняння ( $5,21 \pm 1,51$  ммоль/л;  $p = 0,083$ ). Значення ХС ЛПВЩ в основній ( $1,27 \pm 0,30$  ммоль/л;  $p < 0,001$ ) та групі порівняння ( $1,34 \pm 0,25$  ммоль/л;  $p = 0,039$ ) були достовірно нижчими, ніж в групі контролю ( $1,42 \pm 0,16$  ммоль/л). Вірогідно ( $p < 0,001$ ) в 1,5 рази більшою була середня концентрація ТГ в основній групі ( $1,41 \pm 0,47$  ммоль/л), ніж в контролі ( $0,80 \pm 0,11$  ммоль/л), як і в групі порівняння, де вона перевищувала контрольні значення майже вдвічі ( $1,88 \pm 0,81$  ммоль/л). Середні ж концентрації ХС ЛПНЩ достовірно не різнилися між групами та були практично однаковими: основна та група порівняння порівняно з контролем відповідно  $2,80 \pm 1,26$  ( $p = 0,784$ ) і  $2,90 \pm 1,40$  ( $p = 0,763$ ) та  $2,89 \pm 0,27$  ммоль/л — табл. 3.11.

Варто зазначити, що середні рівні ХС ЛПДНЩ були достовірно ( $p < 0,001$ ) найнижчими в групі контролю ( $0,40 \pm 0,009$  ммоль/л) порівняно з основною ( $0,65 \pm 0,19$  ммоль/л) та групою порівняння ( $0,91 \pm 0,38$  ммоль/л); як і середні значення КА (відповідно  $2,53 \pm 0,17$  і  $2,97 \pm 1,06$  й  $2,96 \pm 1,35$ ), проте достовірної різниці між усіма групами дослідження визначено не було (відповідно  $p = 0,266$  і  $p = 0,337$  у порівнянні групи контролю з основною та групою порівняння) — табл. 3.11.

При цьому, середні рівні тайтіну в групі контролю складали  $0,37 \pm 0,05$  нг/мл, що було достовірно ( $p < 0,001$ ) значно вищим, ніж в основній ( $0,24 \pm 0,05$  нг/мл) та групі порівняння ( $0,22 \pm 0,04$  нг/мл). Слід також вказати, що вірогідно ( $p = 0,05$ ) середні концентрації тайтіну дещо переважали в основній групі порівняно з групою порівняння — табл. 3.12.

Таблиця 3.12

Розподіл обстежених за характеристиками рівнів тайтіну,  $M \pm SD$

Характеристики рівнів тайтіну	Групи дослідження			$p_{1-2}$	$p_{1-3}$	$p_{2-3}$
	контрольна ( $n = 20$ )	ІХС ( $n = 36$ )	ІХС+ЦД2Т ( $n = 70$ )			
Тайтін, нг/мл	$0,37 \pm 0,05$	$0,24 \pm 0,05$	$0,22 \pm 0,04$	$< 0,001$	$< 0,001$	0,05

Примітки: достовірність відмінностей між групою контролю та

ізолюваним ІХС ( $p_{1-2}$ ); між групою контролю та коморбідним ІХС+ЦД2Т ( $p_{1-3}$ ); між ізолюваним ІХС та коморбідним ІХС+ЦД2Т ( $p_{2-3}$ ).

Таким чином, зниження рівнів тайтіну в сироватці крові хворих на ІХС та ІХС і ЦД2Т свідчить про негативний вплив метаболічних та гемодинамічних порушень на цей показник, що може бути одним з предикторів розвитку ХСН при цих захворюваннях — табл. 3.12.

3.2 Клінічні, гемодинамічні та лабораторні особливості перебігу хронічної серцевої недостатності при ішемічній хворобі серця та цукровому діабеті 2-го типу в залежності від прийому препарату АРА II (валсартана та телмісартана)

Нами було визначено особливості перебігу ХСН при ізолюваній ІХС та коморбідності ІХС і ЦД2Т в групах, що отримували препарати АРА II (валсартан та телмісартан) до лікування.

Так, достовірної різниці стосовно фізикальних параметрів серцевої діяльності між групами хворих, лікованих валсартаном і телмісартаном дослідженням визначено не було (окрім отриманих показників САТ) — табл. 3.13.

Таблиця 3.13

Розподіл обстежених з ХСН при ізолюваній ІХС та коморбідності ІХС і ЦД2Т за фізикальними характеристиками серцевої діяльності в залежності від прийому препарату АРА II (валсартана та телмісартана),  $M \pm SD$

Фізикальні характеристики серцевої діяльності	Фармакологічні препарати		$p_1$
	валсартан ( $n = 56$ )	телмісартан ( $n = 50$ )	
САТ, мм рт. ст.	$120,4 \pm 7,5$	$117,8 \pm 12,7$	0,039
ДАТ, мм рт. ст.	$74,6 \pm 4,9$	$75,0 \pm 6,9$	0,928
ЧСС, уд/хв	$68,3 \pm 4,4$	$67,7 \pm 4,9$	0,402
ПС, уд/хв	$67,5 \pm 3,5$	$67,7 \pm 5,0$	0,760

Примітки: достовірність відмінностей між групами, лікованими

валсартаном і телмісартаном ( $p_1$ ).

Невірогідно було констатовано майже однакові рівні САТ, ДАТ, ЧСС і ПС як при лікуванні валсартаном (відповідно  $120,4 \pm 7,5$  і  $74,6 \pm 4,9$  мм рт. ст. і  $68,3 \pm 4,4$  й  $67,5 \pm 3,5$  уд/хв), так і телмісартаном (відповідно  $117,8 \pm 12,7$  й  $75,0 \pm 6,9$  мм рт. ст. і  $67,7 \pm 4,9$  та  $67,7 \pm 5,0$  уд/хв) — табл. 3.13.

Стосовно параметрів УЗД серця, дослідженням також були отримані певні особливості у обстежених хворих — табл. 3.14.

Таблиця 3.14

Розподіл обстежених з ХСН при ізольованій ІХС та коморбідності ІХС і ЦД2Т за характеристиками УЗД серця в залежності від прийому препарату АРА II (валсартана та телмісартана),  $M \pm SD$

Характеристики УЗД серця	Фармакологічні препарати		$p_1$
	валсартан ( $n = 56$ )	телмісартан ( $n = 50$ )	
КДО, мл	$116,6 \pm 4,14$	$103,2 \pm 32,2$	0,134
КСО, мл	$55,2 \pm 9,1$	$46,6 \pm 19,3$	0,100
КДР, см	$4,90 \pm 0,77$	$4,67 \pm 0,61$	0,118
КСР, см	$3,57 \pm 0,69$	$3,31 \pm 0,57$	0,062
ПЗВ, %	$21,3 \pm 3,1$	$21,9 \pm 2,48$	0,367
ФВ, %	$56,3 \pm 9,1$	$57,8 \pm 5,0$	0,530
СВ, мл	$92,1 \pm 11,6$	$90,1 \pm 12,1$	0,246
ІММЛШ	$109,3 \pm 13,5$	$106,7 \pm 10,6$	0,455
ТЗСЛШ, см	$1,30 \pm 0,03$	$1,31 \pm 0,04$	0,684
ТМШП, см	$1,21 \pm 0,06$	$1,21 \pm 0,04$	0,671
Розмір ЛП, см	$4,16 \pm 0,61$	$3,99 \pm 0,60$	0,136
Розмір аорти, см	$3,27 \pm 0,32$	$3,23 \pm 0,34$	0,488
Е, см/с	$0,90 \pm 0,31$	$0,80 \pm 0,23$	0,138
А, см/с	$0,93 \pm 0,15$	$0,96 \pm 0,15$	0,235
Е/А, од	$0,96 \pm 0,29$	$0,84 \pm 0,25$	0,027

Примітки: достовірність відмінностей між групами, лікованими валсартаном і телмісартаном ( $p_1$ ).

Так, середній КДО кількісно переважав у пацієнтів групи валсартану, порівняно з групою, що отримували телмісартан, проте різниця не була достовірною ( $p = 0,134$ ): відповідно  $116,6 \pm 4,14$  та  $103,2 \pm 32,2$  мл. Середній

КСО пацієнтів з групи валсартану також був вищий, проте достовірно не різнився ( $p = 0,100$ ) відносно пацієнтів групи телмісартану: відповідно  $55,2 \pm 9,1$  і  $46,6 \pm 19,3$  мл. Середній же КДР мав тенденцію до недостовірного ( $p = 0,118$ ) переважання у пацієнтів групи валсартану, ніж телмісартану: відповідно  $4,90 \pm 0,77$  і  $4,67 \pm 0,61$  см; як і КСР (відповідно  $3,57 \pm 0,69$  й  $3,31 \pm 0,57$  см;  $p = 0,062$ ). При цьому, значення ПЗВ невірогідно були нижчими серед пацієнтів з групи валсартану порівняно з телмісартаном (відповідно  $21,3 \pm 3,1$  і  $21,9 \pm 2,48$  %;  $p = 0,367$ ), як і показники ФВ (відповідно  $56,3 \pm 9,1$  й  $57,8 \pm 5,0$  %;  $p = 0,530$ ). Характеристики ж СВ, отримані дослідженням, навпаки невірогідно переважали у хворих із групи лікованих валсартаном порівняно з лікованими телмісартаном (відповідно  $92,1 \pm 11,6$  та  $90,1 \pm 12,1$  мл;  $p = 0,246$ ), як і значення ІММЛШ (відповідно  $109,3 \pm 13,5$  й  $106,7 \pm 10,6$ ;  $p = 0,455$ ) — табл. 3.14.

Окрім цього, показники ТЗСЛШ невірогідно ( $p = 0,684$ ) були практично однаковими як у пацієнтів, лікованих валсартаном, так і телмісартаном (відповідно  $1,30 \pm 0,03$  і  $1,31 \pm 0,04$  см), як і значення ТМШП (відповідно  $1,21 \pm 0,06$  та  $1,21 \pm 0,04$  см;  $p = 0,671$ ). Розміри ж ЛП невірогідно ( $p = 0,136$ ) дещо були більшими у хворих із групи валсартану порівняно з телмісартаном (відповідно  $4,16 \pm 0,61$  і  $3,99 \pm 0,60$  см), а розміри аорти невірогідно ( $p = 0,488$ ) були порівнянними в обох групах (відповідно  $3,27 \pm 0,32$  й  $3,23 \pm 0,34$  см) — табл. 3.14.

Значення ж пікової швидкості Е невірогідно ( $p = 0,138$ ) були дещо вищими у пацієнтів із групи валсартану порівняно з телмісартаном (відповідно  $0,90 \pm 0,31$  і  $0,80 \pm 0,23$  см/с), а пікової швидкості А невірогідно ( $p = 0,235$ ) знаходилися на однакових рівнях (відповідно  $0,93 \pm 0,15$  та  $0,96 \pm 0,15$  см/с). Співвідношення ж Е/А вірогідно ( $p = 0,027$ ) дещо переважали серед пацієнтів, яким призначався валсартан на відміну від хворих, яким призначався телмісартан (відповідно  $0,96 \pm 0,29$  і  $0,84 \pm 0,25$  од) (до лікування) — табл. 3.14.

Слід вказати, що вивчення частотних характеристик основної та

супутньої патології серед пацієнтів, лікованих валсартаном та телмісартаном також визначили певні особливості, проте відмінності достовірністю не відзначалися — табл. 3.15.

Таблиця 3.15

Розподіл обстежених хворих на ХСН при ізольованій ІХС та коморбідності ІХС і ЦД2Т за гендерними й частотними характеристиками основної та супутньої патології в залежності від прийому препарату АРА II (валсартана та телмісартана), абс., %

Гендерні та частотні характеристики основної та супутньої патології	Фармакологічні препарати		<i>p</i> <sub>1</sub>
	валсартан ( <i>n</i> = 56)	телмісартан ( <i>n</i> = 50)	
Основна патологія			
ІХС	19 (33,9)	17 (34,0)	0,994
ІХС та ЦД2Т	37 (66,1)	33 (66,0)	
Стать			
Чоловіки	26 (46,4)	23 (46,0)	0,965
Жінки	30 (53,6)	27 (54,0)	
Шкідливі звички			
Ожиріння	7 (12,5)	3 (6,0)	0,253
Паління	4 (7,1)	6 (12,0)	0,393
Вид ІХС			
Стенокардія	9 (16,1)	4 (8,0)	0,206
ПІКС	12 (21,4)	11 (22,0)	0,943
АК	53 (94,6)	47 (94,0)	0,886
Наявність та стадія ХСН (за NYHA)			
I стадія	19 (33,9)	15 (30,0)	0,841
II стадія	34 (60,7)	33 (66,0)	
Наявність та важкість ЦД2Т			
Легка	14 (25,0)	7 (14,0)	0,481
Середня	14 (25,0)	14 (28,0)	
Важка	9 (16,1)	12 (24,0)	
Наявність та стадія ГХ			
1 ступінь	4 (7,1)	3 (6,0)	0,965
2 ступінь	36 (64,3)	32 (64,0)	
3 ступінь	16 (28,6)	15 (30,0)	
Тривалість ІХС			
Немає чи до 5 років	4 (7,1)	7 (14,0)	0,131
5–15 років	19 (33,9)	23 (46,0)	
Більше 15 років	33 (58,9)	20 (40,0)	
Тривалість ЦД2Т			

Немає чи до 5 років	26 (46,4)	23 (46,0)	0,163
5–15 років	11 (19,6)	18 (36,0)	
Більше 15 років	19 (33,9)	9 (18,0)	

Примітки: достовірність відмінностей між групами, лікованими валсартаном і телмісартаном ( $p_1$ ).

Так, зустрічаємість ізольованої ІХС та коморбідності ІХС і ЦД2Т невірогідно ( $p = 0,994$ ) в обох групах була практично однаковою і склала відповідно 33,9 та 34,0 % для основної та відповідно 66,1 і 66,0 % для групи порівняння. За статтю дані групи були невірогідно ( $p = 0,965$ ) цілковито співставні: чоловіки відповідно лікування валсартаном і телмісартаном 46,4 і 46,0 % та жінки — 53,6 й 54,0 %; а частота ожиріння невірогідно визначалася вдвічі частіше в групі лікованих валсартаном, порівняно з телмісартаном (відповідно 12,5 та 6,0 %;  $p = 0,253$ ) на відміну від паління, яке частіше констатувалося при лікуванні телмісартаном порівняно з валсартаном (відповідно 12,0 й 7,1 %;  $p = 0,393$ ). При цьому, за видом ІХС стенокардія була зареєстрована в 16,1 та 8,0 % ( $p = 0,206$ ) пацієнтів, які приймали відповідно валсартан та телмісартан; ПКС — відповідно 21,4 і 22,0 % ( $p = 0,943$ ) та АК — відповідно 94,6 й 94,0 % ( $p = 0,886$ ). За частотою ж та стадією ХСН пацієнти достовірно не відрізнялися ( $p = 0,841$ ) були цілковито співставні як у групі валсартану, так і телмісартану й відповідно констатували 33,9 і 30,0 % випадків I стадії та 60,7 й 66,0 % — II стадії (табл. 3.13). При цьому, за важкістю ЦД2Т в групі порівняння також не було визначено достовірної різниці між даними групами ( $p = 0,481$ ) та було констатовано перевагу хворих із легкою стадією, лікованих валсартаном на відміну від телмісартану (відповідно 25,0 і 14,0 %) й навпаки, більшість пацієнтів із групи телмісартану з середньою (28,0 %) і тяжкою (24,0 %) стадіями на відміну від лікованих валсартаном (відповідно 25,0 і 16,1 % середня та важка стадії) — табл. 3.15.

Слід також відзначити невірогідно зафіксовані практично однакові частоти стадій ГХ ( $p = 0,965$ ) та тривалості ІХС ( $p = 0,131$ ). Так, у хворих із групи валсартану порівняно з телмісартаном відзначалася відсутність ГХ

відповідно в 7,1 і 6,0 % осіб; 2 ступінь — відповідно в 64,3 й 64,0 % та 3 — відповідно в 28,6 та 30,0 %. Тривалість же ІХС до 5 років відповідно фіксувалася в 7,1 і 14,0 % хворих; 5–15 — у 33,9 і 46,0 % й більше 15 — в 58,9 і 40,0 %. Відповідна тривалість ЦД2Т також вірогідно не різнилася ( $p = 0,163$ ) між даними групами і склала для валсартану 46,4 і 19,6 та 33,9 % випадків (відповідно до 5, 5–15 і більше 15 років) та для телмісартану відповідно 46,0 і 36,0 й 18,0 % — табл. 3.15.

Що стосується основних скарг обстежених пацієнтів в залежності від застосованих фармакологічних препаратів, то, дослідження також визначило певні особливості — табл. 3.16.

Таблиця 3.16

Розподіл обстежених хворих на ХСН при ізольованій ІХС та коморбідності ІХС і ЦД2Т за частотними характеристиками скарг в залежності від прийому препарату АРА II (валсартану та телмісартану), абс., %

Частотні характеристики скарг	Фармакологічні препарати		$p_1$
	валсартан ( $n = 56$ )	телмісартан ( $n = 50$ )	
Загальна слабкість	54 (96,4)	49 (98,0)	0,626
Болі в області серця	37 (66,1)	34 (68,0)	0,833
Задишка	38 (67,9)	35 (70,0)	0,812
Набряки нижніх кінцівок	19 (33,9)	18 (36,0)	0,823
Серцебиття	22 (39,3)	22 (44,0)	0,623
Перебої в роботі серця	16 (28,6)	15 (30,0)	0,872
Запаморочення	36 (64,3)	31 (62,0)	0,808
Головні болі	41 (73,2)	30 (60,0)	0,149

Примітки: достовірність відмінностей між групами, лікованими валсартаном і телмісартаном ( $p_1$ ).

Так, частота визначення загальної слабкості у пацієнтів, які приймали валсартан та телмісартан невірогідно ( $p = 0,626$ ) була майже була однаковою та становила відповідно 96,4 та 98,0 %. Болі в області серця також невірогідно

( $p = 0,833$ ) діагностували практично з однаковою частотою: відповідно 66,1 і 68,0 %. Задишку ж невірогідно ( $p = 0,812$ ) дещо менше діагностували при лікуванні валсартаном (67,9 %) на відміну від застосування телмісартану (70,0 %), як і набряки нижніх кінцівок (відповідно в 33,9 та 36,0 %;  $p = 0,823$ ) та відчуття серцебиття та перебоїв в роботі серця (відповідно в 39,3 та 44,0 %;  $p = 0,623$  й 28,6 та 30,0 %;  $p = 0,872$ ). При цьому, невірогідно запаморочення ( $p = 0,808$ ) та головний біль ( $p = 0,149$ ) навпаки частіше був відмічений у хворих із групи валсартану (відповідно 64,3 і 73,2 %) порівняно з телмісартаном (відповідно 62,0 і 60,0 %) — табл. 3.16.

При цьому, в досліджуваних групах за використанням фармакологічним препаратом лікування невірогідно ( $p = 0,537$ ) частіше зустрічалися випадки гіпертрофії ЛШ при застосуванні валсартану (50,0 %) порівняно з телмісартаном (56,0 %). При цьому, розподіл за типом кінезу також достовірно не різнився за частотою ( $p = 0,183$ ) і склав для валсартану відповідно 96,4 і 90,0 %, а для телмісартану — 90,0 й 10,0 % хворих. Також, вірогідністю не відзначилася й різниця розподілу хворих залежно від фармакологічного засобу й за проявами серцевого ритму ( $p = 0,332$ ) та за порушеннями провідності ( $p = 0,183$ ) і реполяризації ( $p = 0,281$ ) й проявами кардіосклерозу ( $p = 0,771$ ). Так, синусовий ритм рідше (71,4 %) відзначався в групі валсартану порівняно з телмісартаном (86,0 %) на відміну від частоти ФП (відповідно 10,7 і 4,0 %) та шлуночкової екстрасистолії (відповідно 8,9 й 2,0 %), які частіше діагностувалися у групі хворих, лікованих валсартаном. При цьому, брадикардія (відповідно 1,8 і 2,0 % хворих) та тахікардія (відповідно 7,1 й 6,0 % обстежених) фіксувалася практично однаково для груп хворих, яким застосовували у якості фармакологічних засобів валсартан і телмісартан. За порушеннями ж провідності невірогідно ( $p = 0,293$ ) АВ-блокада відмічалася лише у хворих, лікованих телмісартаном (6,0 %), а БЛНПГ та БНПГ дещо частіше фіксувалася при лікуванні валсартаном (відповідно 17,9 і 14,3 %) ніж телмісартаном (відповідно 16,0 й 10,0 %) — табл. 3.17. Порушення ж реполяризації невірогідно ( $p = 0,281$ ) частіше констатувалися при лікуванні

телмісартаном порівняно з валсартаном (відповідно 10,0 і 1,8 % задньої стінки; 2,0 й 1,8 % — передньої та 12,0 й 8,9 % — дифузне). При цьому, кардіосклероз передньої стінки невірогідно ( $p = 0,771$ ) частіше відзначався у хворих із групи валсартану (7,1 %) порівняно з телмісартаном (4,0 %), а задньої — практично однаково (відповідно 10,7 й 10,0 %) — табл. 3.17.

Таблиця 3.17

Розподіл обстежених хворих на ХСН при ізольованій ІХС та коморбідності ІХС і ЦД2Т за частотними характеристиками серцевої діяльності в залежності від прийому препарату АРА II (валсартана та телмісартана), абс., %

Частотні характеристики серцевої діяльності	Фармакологічні препарати		$p_1$
	валсартан ( $n = 56$ )	телмісартан ( $n = 50$ )	
Гіпертрофія ЛШ	28 (50,0)	28 (56,0)	0,537
Тип кінезу			
Нормокінез	54 (96,4)	45 (90,0)	0,183
Гіпокінез	2 (3,6)	5 (10,0)	
Серцевий ритм			
Синусовий	40 (71,4)	43 (86,0)	0,332
ФП	6 (10,7)	2 (4,0)	
Екстрасистолія шлуночкова	5 (8,9)	1 (2,0)	
Брадикардія	1 (1,8)	1 (2,0)	
Тахікардія	4 (7,1)	3 (6,0)	
Порушення провідності			
АВ-блокада	0 (0,0)	3 (6,0)	0,293
БЛНПГ	10 (17,9)	8 (16,0)	
БПНПГ	8 (14,3)	5 (10,0)	
Кардіосклероз			
Передня стінка	4 (7,1)	2 (4,0)	0,771
Задня стінка	6 (10,7)	5 (10,0)	
Порушення реполяризації			
Задня стінка	1 (1,8)	5 (10,0)	0,281
Передня стінка	1 (1,8)	1 (2,0)	
Дифузне	5 (8,9)	6 (12,0)	

Примітки: достовірність відмінностей між групами, лікованими валсартаном і телмісартаном ( $p_1$ ).

Також, ми визначили частотні характеристики зустрічальності симптомів стенокардії залежно від використаного фармакологічного засобу — табл. 3.18. Так, дослідження невірогідно визначило більш легші прояви стенокардії у хворих, які лікувалися валсартаном порівняно з пацієнтами, що отримали телмісартан. При значному навантаженні відповідні показники склали 92,9 і 80,0 % ( $p = 0,393$ ); при ходьбі у звичайному темпі  $> 500$  м: відповідно 50,0 та 62,0 % ( $p = 0,857$ ) й  $< 500$  м: відповідно 19,6 і 28,0 % ( $p = 0,312$ ) та при будь-якому фізичному навантаженні чи в спокої: відповідно 5,4 й 8,0 % ( $p = 0,584$ ) — табл. 3.18.

Таблиця 3.18

Розподіл обстежених хворих на ХСН при ізольованій ІХС та коморбідності ІХС і ЦД2Т за частотними характеристиками виникнення симптомів стенокардії в залежності від прийому препарату АРА II (валсартана та телмісартана), абс., %

Частотні характеристики виникнення симптомів стенокардії	Фармакологічні препарати		$p_1$
	валсартан ( $n = 56$ )	телмісартан ( $n = 50$ )	
За значного навантаження	52 (92,9)	44 (80,0)	0,393
Хода у звичайному темпі $> 500$ м	28 (50,0)	31 (62,0)	0,857
Хода у звичайному темпі $< 500$ м	11 (19,6)	14 (28,0)	0,312
Будь-яке фізичне навантаження або спокій	3 (5,4)	4 (8,0)	0,584

Примітки: достовірність відмінностей між групами, лікованими валсартаном і телмісартаном ( $p_1$ ).

При цьому, за лабораторними показниками обидві групи невірогідно практично не різнилися — табл. 3.19. Було визначено, що середні рівні ЗХ у групах лікування валсартаном та телмісартаном достовірно не відрізнялися: відповідно  $5,17 \pm 1,45$  та  $5,06 \pm 1,32$  ммоль/л ( $p = 0,633$ ). Достовірної різниці

відносно середніх рівнів ХС ЛПВЩ також визначено не було (відповідно  $1,30 \pm 0,27$  і  $1,33 \pm 0,27$  ммоль/л;  $p = 0,286$ ). Недостовірно ( $p = 0,372$ ) дещо переважали рівні ТГ у пацієнтів, яких лікували валсартаном: відповідно  $1,69 \pm 0,75$  й  $1,77 \pm 0,75$  ммоль/л. Рівні ж ХС ЛПНЩ і ХМ ЛПДНЩ також достовірно не різнилися між групами (відповідно  $p = 0,800$  й  $p = 0,934$ ) та склали для валсартану відповідно  $2,85 \pm 1,37$  і  $0,84 \pm 0,38$ ; а для телмісартану –  $2,89 \pm 1,33$  та  $0,80 \pm 0,32$ . При цьому, КА достовірно дещо переважав серед пацієнтів з групи телмісартану, ніж валсартану: відповідно  $2,99 \pm 1,33$  та  $2,94 \pm 1,20$  ( $p = 0,932$ ) — табл. 3.19.

Таблиця 3.19

Розподіл обстежених хворих на ХСН при ізольованій ІХС та коморбідності ІХС і ЦД2Т за характеристиками лабораторних показників в залежності від прийому препарату АРА II (валсартана та телмісартана),  $M \pm SD$

Характеристики лабораторних показників	Фармакологічні препарати		$p_1$
	валсартан ( $n = 56$ )	телмісартан ( $n = 50$ )	
ЗХ, ммоль/л	$5,17 \pm 1,45$	$5,06 \pm 1,32$	0,633
ХС ЛПВЩ, ммоль/л	$1,30 \pm 0,27$	$1,33 \pm 0,27$	0,286
ТГ, ммоль/л	$1,69 \pm 0,75$	$1,77 \pm 0,75$	0,372
ХС ЛПНЩ, ммоль/л	$2,85 \pm 1,37$	$2,89 \pm 1,33$	0,800
ХС ЛПДНЩ, ммоль/л	$0,84 \pm 0,38$	$0,80 \pm 0,32$	0,934
КА	$2,94 \pm 1,20$	$2,99 \pm 1,33$	0,932
Гемоглобін, г/л	$142,4 \pm 15,5$	$138,2 \pm 19,3$	0,401
НbA1c, %	$6,41 \pm 1,36$	$6,57 \pm 1,55$	0,728
Глюкоза натще-серце, ммоль/л	$6,40 \pm 2,37$	$6,25 \pm 2,85$	0,406
Інсулін, мкОд/л	$18,3 \pm 1,3$	$18,4 \pm 1,1$	0,869
НОМА	$5,19 \pm 1,88$	$5,12 \pm 2,42$	0,376

Примітки: достовірність відмінностей між групами, лікованими валсартаном і телмісартаном ( $p_1$ ).

Рівні гемоглобіну у обстежених хворих невірогідно були майже однакові

в групах валсартану та телмісартану: відповідно  $142,2 \pm 15,5$  і  $138,2 \pm 19,3$  г/л ( $p = 0,401$ ), як і HbA1c (відповідно  $6,41 \pm 1,36$  й  $6,57 \pm 1,55$  %;  $p = 0,728$ ). Глюкоза ж натщесерце недостовірно ( $p = 0,406$ ) дещо переважала у пацієнтів з групи лікування валсартаном ніж телмісартаном: відповідно  $6,40 \pm 2,37$  й  $6,25 \pm 2,85$  ммоль/л. Рівні інсуліну при цьому були однакові між групами (відповідно  $18,3 \pm 1,3$  і  $18,4 \pm 1,1$  мкОд/л;  $p = 0,869$ ); а індекс НОМА недостовірно ( $p = 0,376$ ) переважав у пацієнтів групи валсартану порівняно з телмісартаном: відповідно  $5,19 \pm 1,88$  й  $5,12 \pm 2,42$  — табл. 3.19.

Рівні тайтіну також достовірно не різнилися між групами та фіксувалися практично на однаковому рівні:  $0,23 \pm 0,05$  й  $0,23 \pm 0,04$  нг/мл ( $p = 0,471$ ) для груп валсартану та телмісартану відповідно — табл. 3.20.

Таблиця 3.20

Розподіл обстежених хворих на ХСН за характеристиками рівнів тайтіну в залежності від прийому препарату АРА II (валсартана та телмісартана),  $M \pm SD$

Характеристики рівнів тайтіну	Фармакологічні препарати		$p_1$
	валсартан ( $n = 56$ )	телмісартан ( $n = 50$ )	
Тайтін, нг/мл	$0,23 \pm 0,05$	$0,23 \pm 0,04$	0,471

Примітки: достовірність відмінностей між групами, лікованими валсартаном і телмісартаном ( $p_1$ ).

3.3 Клінічні, гемодинамічні та лабораторні характеристики хронічної серцевої недостатності на тлі ішемічної хвороби серця залежно від тяжкості цукрового діабету 2-го типу

В подальшому нами було визначено клініко-лабораторні та клініко-інструментальні особливості перебігу ХСН на тлі ІХС та ЦД2Т залежно від тяжкості перебігу ЦД2Т та в залежності від препарату АРА II — табл. 3.21, 3.22. Так, дослідженням констатувалася вірогідна різниця ( $p < 0,05$ ) в значеннях САТ у обстежених пацієнтів на ІХС за різними ступенями важкості

ЦД2Т із найбільшими показниками при легкому та середньому ступеню: відповідно  $150,8 \pm 24,9$  та  $155,1 \pm 25,9$  мм рт. ст. В свою чергу, ДАТ, хоча й не вказав на достовірну різницю між досліджуваними групами, із збільшенням ступеня тяжкості ЦД2Т спостерігалася тенденція до його збільшення: відповідно  $88,9 \pm 12,5$  і  $89,4 \pm 11,4$  й  $96,4 \pm 22,5$  мм рт. ст. ( $p = 0,64$ ) — табл. 3.21.

Таблиця 3.21

Розподіл обстежених за характеристиками лабораторно-інструментальних показників,  $M \pm SD$

Характеристики лабораторно-інструментальних показників	Ступені тяжкості ЦД2Т			$p_1$
	легка ( $n = 21$ )	середня ( $n = 28$ )	тяжка ( $n = 21$ )	
САТ, мм рт. ст.	$150,8 \pm 24,9$	$155,1 \pm 25,9$	$138,9 \pm 39,8$	$< 0,05$
ДАТ, мм рт. ст.	$88,9 \pm 12,5$	$89,4 \pm 11,4$	$96,4 \pm 22,5$	0,64
ЧСС, уд/хв	$79,1 \pm 24,3$	$81,3 \pm 20,7$	$81,7 \pm 17,7$	0,51
НьА1с, %	$6,3 \pm 0,4$	$7,1 \pm 0,9$	$8,3 \pm 1,3$	$< 0,01$
Глюкоза натще-серце, ммоль/л	$5,9 \pm 1,6$	$7,3 \pm 2,5$	$8,8 \pm 2,6$	$< 0,01$
ЗХ, ммоль/л	$5,1 \pm 1,9$	$5,4 \pm 1,3$	$5,0 \pm 1,4$	0,47
ХС ЛПВЩ, ммоль/л	$1,4 \pm 0,3$	$1,3 \pm 0,2$	$1,3 \pm 0,2$	0,07
ТГ, ммоль/л	$1,6 \pm 0,7$	$1,8 \pm 0,6$	$2,3 \pm 0,9$	$< 0,01$
ХС ЛПНЩ, ммоль/л	$2,9 \pm 1,8$	$3,1 \pm 1,1$	$2,6 \pm 1,3$	0,50
ХС ЛПДНЩ, ммоль/л	$0,8 \pm 0,4$	$0,9 \pm 0,3$	$1,0 \pm 0,4$	$< 0,01$
КА	$2,7 \pm 1,7$	$3,2 \pm 1,2$	$2,8 \pm 1,2$	0,18
ФВ, %	$55,3 \pm 6,4$	$53,6 \pm 7,5$	$55,0 \pm 9,0$	0,69
Е/А	$0,8 \pm 0,3$	$0,8 \pm 0,3$	$0,8 \pm 0,3$	0,16

Примітки: достовірність відмінностей між усіма групами ( $p_1$ ).

Таблиця 3.22

Розподіл обстежених за характеристиками лабораторно-інструментальних показників,  $M \pm SD$

Характеристики лабораторно-інструментальних показників	Ступені тяжкості ЦД2Т			$p_1$
	легка ( $n = 21$ )	середня ( $n = 28$ )	тяжка ( $n = 21$ )	
валсартан				
САТ, мм рт. ст.	144,0 ± 40,2	156,0 ± 33,9	137,2 ± 21,0	0,21
ДАТ, мм рт. ст.	87,6 ± 14,0	92,0 ± 13,7	93,8 ± 22,0	0,60
ЧСС, уд/хв	73,4 ± 10,0	79,7 ± 15,2	81,3 ± 17,4	0,64
НbA1c, %	6,3 ± 0,5	6,9 ± 0,9	8,6 ± 1,1	< 0,00 1

*Продовж. табл. 3.22*

Глюкоза натще-серце, ммоль/л	6,4 ± 1,4	6,9 ± 2,2	9,4 ± 2,2	< 0,00 1
КДО, мл	103,9 ± 34,3	123,9 ± 50,2	141,5 ± 51,0	0,13
КСО, мл	46,9 ± 17,9	60,7 ± 39,8	71,3 ± 41,6	0,38
ФВ, %	54,6 ± 7,4	52,5 ± 7,2	53,2 ± 12,1	0,67
СВ, мл	92,0 ± 11,0	93,2 ± 12,9	97,2 ± 11,7	0,71
телмісартан				
САТ, мм рт. ст.	164,2 ± 15,1	154,3 ± 15,5	140,2 ± 50,5	0,02
ДАТ, мм рт. ст.	91,3 ± 8,9	86,8 ± 8,2	98,3 ± 23,6	0,26
ЧСС, уд/хв	72,0 ± 8,6	76,6 ± 9,4	76,2 ± 8,8	0,51
НbA1c, %	6,2 ± 0,4	7,3 ± 1,0	8,1 ± 1,4	< 0,00 1
Глюкоза натще-серце, ммоль/л	4,9 ± 1,5	7,7 ± 2,7	8,4 ± 2,9	< 0,00 1
КДО, мл	85,7 ± 15,9	110,7 ± 37,6	113,2 ± 32,5	0,25
КСО, мл	36,8 ± 8,3	50,2 ± 20,7	52,1 ± 17,7	0,34
ФВ, %	56,7 ± 4,1	54,7 ± 7,9	56,3 ± 5,97	0,99
СВ, мл	89,8 ± 6,1	92,3 ± 13,2	91,2 ± 12,7	0,96

Примітки: достовірність відмінностей між усіма групами ( $p_1$ ).

За показниками ЧСС усі обстежені невірогідно ( $p = 0,64$ ) мали значення, більші за 80 уд/хв (із їх збільшенням при більш значному ЦД2Т), що вказує на значну активацію нервової регуляції та вплив гіпертензії на серцеву діяльність ( $79,1 \pm 24,3$  і  $81,3 \pm 20,7$  й  $81,7 \pm 17,7$  уд/хв відповідно легкий, середній та тяжкий ступінь ЦД2Т). При цьому, фіксувалася вірогідна ( $p < 0,01$ ) тенденція до поступового збільшення значень НbA1c і глюкози натщесерце зі збільшенням ступеню тяжкості ЦД2Т: НbA1c —  $6,3 \pm 0,4$  й  $7,1 \pm 0,9$  та  $8,3 \pm 1,3$  % (відповідно легкий, середній та тяжкий ступінь ЦД2Т) і глюкоза

натщесерце — відповідно  $5,9 \pm 1,6$  й  $7,3 \pm 2,5$  і  $8,8 \pm 2,6$  ммоль/л — табл. 3.21.

Рівні ж ЗХ вірогідно не різнилися ( $p = 0,47$ ) між групами, проте найбільші їх значення фіксувалися при середньому ступені важкості ( $5,4 \pm 1,3$  ммоль/л) порівняно з легким ( $5,1 \pm 1,9$  ммоль/л) та тяжким ( $5,0 \pm 1,4$  ммоль/л) ступенем. При цьому, на межі вірогідності ( $p = 0,07$ ) відзначалася різниця між рівнями ХС ЛПВЩ:  $1,4 \pm 0,3$  й  $1,3 \pm 0,2$  й  $1,3 \pm 0,2$  ммоль/л (відповідно легкий, середній та тяжкий ЦД2Т). Значення ж ТГ вірогідно ( $p < 0,001$ ) збільшувалися зі збільшенням тяжкості ЦД2Т:  $1,6 \pm 0,7$  (легкий) і  $1,8 \pm 0,6$  (середній) та  $2,3 \pm 0,9$  ммоль/л (тяжкий) — табл. 3.21.

При цьому, не було отримано вірогідної різниці за ступенями тяжкості ЦД2Т щодо середніх рівнів ХС ЛПНЩ ( $2,9 \pm 1,8$  і  $3,1 \pm 1,1$  та  $2,6 \pm 1,3$  ммоль/л;  $p = 0,50$ ); КА ( $2,7 \pm 1,7$  і  $3,2 \pm 1,2$  й  $2,8 \pm 1,2$ ;  $p = 0,18$ ); ФВ ( $55,3 \pm 6,4$  й  $53,6 \pm 7,5$  та  $55,0 \pm 9,0$  %;  $p = 0,69$ ) і співвідношення Е/А ( $0,8 \pm 0,3$  і  $0,8 \pm 0,3$  й  $0,8 \pm 0,3$ ;  $p = 0,16$ ) — відповідно легкий, середній та тяжкий ступені важкості ЦД2Т. На відміну від цього, середні рівні ХС ЛПДНЩ вірогідно ( $p < 0,01$ ) зростали зі збільшенням важкості перебігу ЦД2Т: легкий —  $0,8 \pm 0,4$  ммоль/л; середній —  $0,9 \pm 0,3$  ммоль/л і тяжкий —  $1,0 \pm 0,4$  ммоль/л;  $p < 0,01$ ) — табл. 3.21.

Слід відзначити, що залежно від використаного препарату АРА II за ступенями тяжкості ЦД2Т також відмічалися певні особливості лабораторно-інструментальних показників, які визначали негативний вплив ЦД2Т на перебіг ІХС — табл. 3.22. Так, середні рівні САТ, ДАТ і ЧСС хворих, які приймали валсартан та телмісартан вірогідно не різнилися залежно від тяжкості ЦД2Т, проте в переважній більшості підвищувалися з більш значним ступенем тяжкості: валсартан —  $144,0 \pm 40,2$  і  $156,0 \pm 33,9$  й  $137,2 \pm 21,0$  мм рт. ст.;  $p = 0,21$  (САТ);  $87,6 \pm 14,0$  й  $92,0 \pm 13,7$  та  $93,8 \pm 22,0$  мм рт. ст.;  $p = 0,60$  (ДАТ) й  $73,4 \pm 10,0$  і  $79,7 \pm 15,2$  й  $81,3 \pm 17,4$  уд/хв  $p = 0,64$  (ЧСС) відповідно легкий, середній та тяжкий ЦД2Т й телмісартан —  $164,2 \pm 15,1$  і  $154,3 \pm 15,5$  й  $140,2 \pm 50,5$  мм рт. ст.;  $p = 0,02$

(САТ);  $91,3 \pm 8,9$  і  $86,8 \pm 8,2$  та  $98,3 \pm 23,6$  мм рт. ст.;  $p = 0,26$  (ДАТ) і  $72,0 \pm 8,6$  й  $76,6 \pm 9,4$  та  $76,2 \pm 8,8$  уд/хв;  $p = 0,51$  (ЧСС) відповідно легкий, середній та тяжкий ступені тяжкості ЦД2Т — табл. 3.22.

При цьому, вірогідно ( $p < 0,001$ ) була суттєва різниця в значеннях HbA1c і глюкози натщесерце як у групах валсартану, так і телмісартану з найвищими показниками у хворих із тяжким ЦД2Т порівняно з середнім і легким:  $8,6 \pm 1,1$  і  $6,9 \pm 0,9$  й  $6,3 \pm 0,5$  % та  $9,4 \pm 2,2$  й  $6,9 \pm 2,2$  і  $6,4 \pm 1,4$  (відповідно валсартан) та  $8,1 \pm 1,4$  і  $7,3 \pm 1,0$  й  $6,2 \pm 0,4$  та  $8,4 \pm 2,9$  і  $7,7 \pm 2,7$  й  $4,9 \pm 1,5$  ммоль/л (відповідно телмісартан) — табл. 3.22.

Слід вказати, що за даними ЕхоКГ істотної різниці в показниках як у групах валсартану, так і в групах телмісартану не спостерігалось. Проте, найвищі значення спостерігалися серед хворих із тяжким ЦД2Т, що вказує на значне підвищене перенавантаження серця та порушення діастолічної функції й вагому систолічну дисфункцію. Так, в групах хворих, яким призначали валсартан або телмісартан із легким, середнім та тяжким ступенями ЦД2Т (до лікування) відзначалися наступні рівні КДО відповідно (валсартан —  $103,9 \pm 34,3$  і  $123,9 \pm 50,2$  й  $141,5 \pm 51,0$  мл;  $p = 0,13$ ; телмісартан —  $85,7 \pm 15,9$  і  $110,7 \pm 37,6$  й  $113,2 \pm 32,5$  мл;  $p = 0,25$ ); КСО відповідно (валсартан —  $46,9 \pm 17,9$  й  $60,7 \pm 39,8$  та  $71,3 \pm 41,6$  мл;  $p = 0,38$ ; телмісартан —  $36,8 \pm 8,3$  і  $50,2 \pm 20,7$  й  $52,1 \pm 17,7$  мл;  $p = 0,34$ ); ФВ відповідно (валсартан —  $54,6 \pm 7,4$  та  $52,5 \pm 7,2$  і  $53,2 \pm 12,1$  %;  $p = 0,67$ ; телмісартан —  $56,7 \pm 4,1$  і  $54,7 \pm 7,9$  й  $56,3 \pm 5,97$  %;  $p = 0,99$ ) та СВ відповідно (валсартан —  $92,0 \pm 11,0$  і  $93,2 \pm 12,9$  й  $97,2 \pm 11,7$  мл;  $p = 0,71$ ; телмісартан —  $89,8 \pm 6,1$  і  $92,3 \pm 13,2$  й  $91,2 \pm 12,7$  мл;  $p = 0,96$ ) (табл. 3.22), що вказує на можливий розвиток хронічної серцевої недостатності внаслідок декомпенсації серцевого розслаблення та значного підвищення жорсткості артеріальної стінки й високої діастолічної дисфункції при прогресуванні цукрового діабету у хворих на ІХС.

### 3.4 Висновки до розділу 3

Таким чином, при вивченні клінічних, лабораторних та гемодинамічних особливостей ХСН при ІХС та її коморбідності з ЦД2Т було:

1. Констатовано вірогідні зміни фізикальних характеристик серцевої діяльності при ІХС (особливо із коморбідністю з ЦД2Т) порівняно з контролем: САТ відповідно  $141,4 \pm 20,6$  і  $152,9 \pm 19,6$  та  $117,5 \pm 4,1$  мм рт. ст. ( $p < 0,001$ ). Визначено наявність дефіциту пульсу при ізольованій ІХС і її коморбідності з ЦД2Т, що констатує наявність аритмічних порушень діяльності ССС при ІХС (особливо на тлі ЦД2Т).

2. Визначено вірогідно негативний вплив ІХС (особливо за її обтяженості ЦД2Т) порівняно з контролем на структурно-функціональний стан міокарду: відповідно КДО  $107,2 \pm 37,8$  та  $113,9 \pm 41,0$  і  $67,7 \pm 7,9$  мл ( $p < 0,001$ ); КСО —  $49,8 \pm 22,5$  та  $53,4 \pm 28,1$  й  $25,5 \pm 3,5$  мл ( $p < 0,001$ ); ПЗВ —  $21,2 \pm 3,4$  і  $20,8 \pm 3,1$  та  $25,7 \pm 2,2$  % ( $p < 0,001$ ); ФВ —  $55,3 \pm 3,4$  й  $54,4 \pm 7,9$  та  $65,1 \pm 2,6$  % ( $p < 0,001$ ); СВ —  $94,9 \pm 12,3$  та  $92,6 \pm 11,7$  і  $78,7 \pm 4,6$  мл ( $p < 0,001$ ); ТЗСЛШ —  $1,30 \pm 0,03$  та  $1,31 \pm 0,04$  й  $1,23 \pm 0,04$  см ( $p < 0,001$ ); ТМШП —  $1,21 \pm 0,07$  та  $1,21 \pm 0,04$  і  $1,15 \pm 0,05$  см ( $p < 0,001$ ); розмір ЛП —  $3,28 \pm 0,32$  і  $3,26 \pm 0,33$  та  $3,15 \pm 0,35$  см ( $p < 0,001$ ); показник Е —  $0,84 \pm 0,28$ ;  $p = 0,034$  і  $0,83 \pm 0,35$ ;  $p = 0,011$  й  $0,94 \pm 0,18$  см/с; значення А —  $0,95 \pm 0,15$  та  $0,99 \pm 0,22$  і  $0,69 \pm 0,18$  см/с ( $p < 0,001$ ) та співвідношення Е/А —  $0,89 \pm 0,27$  і  $0,82 \pm 0,27$  й  $1,40 \pm 0,20$  од ( $p < 0,001$ ).

3. Зафіксовано вірогідно негативні впливи ІХС (особливо на тлі ЦД2Т) на характеристики обміну глюкози порівняно з контролем: відповідно середні рівні гемоглобіну  $140,6 \pm 4,1$ ;  $p = 0,030$  і  $140,3 \pm 19,0$ ;  $p = 0,030$  та  $113,3 \pm 4,6$  г/л; НbA1c —  $5,0 \pm 0,2$  і  $7,2 \pm 1,2$  й  $5,5 \pm 0,3$  % ( $p < 0,001$ ); рівні глюкози натщесерце  $4,2 \pm 0,8$  і  $7,4 \pm 2,5$ ;  $p < 0,001$  й  $4,3 \pm 0,2$  ммоль/л та інсуліну —  $18,7 \pm 1,2$  та  $18,2 \pm 1,2$ ;  $p = 0,026$  і  $19,1 \pm 1,06$  мкОд/л й індексу НОМА —  $3,5 \pm 0,7$  та  $6,0 \pm 2,2$  і  $3,6 \pm 0,3$  ( $p < 0,001$ ). Встановлено вірогідні переважання рівнів глюкози за добовими коливаннями глікемічного профілю при коморбідності ІХС і ЦД2Т порівняно з ізольованою ІХС і контролем

(відповідно на 09:00  $7,43 \pm 2,53$  і  $4,26 \pm 0,77$  та  $4,29 \pm 0,23$  ммоль/л ( $p < 0,001$ ); на 13:00 —  $9,04 \pm 3,31$  і  $4,66 \pm 0,55$  та  $3,92 \pm 0,20$  ммоль/л ( $p < 0,001$ ); на 17:00 —  $8,61 \pm 2,79$  і  $4,99 \pm 0,55$  та  $5,30 \pm 0,18$  ммоль/л;  $p < 0,001$ ; о 21:00 —  $8,45 \pm 2,89$  й  $4,62 \pm 0,50$  та  $4,02 \pm 0,14$  ммоль/л ( $p < 0,001$ ) і на 06:00 —  $7,43 \pm 1,98$  і  $4,38 \pm 0,61$  й  $5,03 \pm 0,17$  ммоль/л;  $p < 0,001$ ) та за пероральним ТТГ (відповідно 1-й вимір —  $7,35 \pm 2,53$  і  $4,27 \pm 0,76$  та  $4,30 \pm 0,23$  ( $p < 0,001$ ) й 2-й — відповідно  $10,43 \pm 3,21$  й  $5,84 \pm 0,55$  і  $6,70 \pm 0,10$  ( $p < 0,001$ )).

4. При коморбідності ІХС і ЦД2Т порівняно з ізольованою ІХС вірогідно визначено переважання частки хворих з стабільною стенокардією напруги І та ІІ ф. кл. (відповідно 17,1 та 2,8 %;  $p = 0,033$ ) та 2 і 3 стадією ГХ (відповідно 67,1 та 31,4 % проти 58,3 і 25,0 %;  $p = 0,011$ ) і тривалістю ІХС більше за 15 років (відповідно 57,1 проти 36,1 %;  $p = 0,034$ ). Констатовано більший частотний прояв набряків нижніх кінцівок (відповідно 41,4 та 22,2 %;  $p = 0,049$ ) і гіпертрофії ЛШ (відповідно 61,4 та 36,1 %  $p = 0,013$ ) та ступеня обмеження фізичної активності за значного навантаження (відповідно 95,7 і 80,6 %;  $p = 0,011$ ).

5. Вірогідно встановлено значно негативний вплив ІХС (особливо при її обтяженні ЦД2Т) порівняно з контролем на показники ліпідного обміну (відповідно значення ХС ЛПВЩ  $1,27 \pm 0,30$ ;  $p < 0,001$  і  $1,34 \pm 0,25$ ;  $p = 0,039$  та  $1,42 \pm 0,16$  ммоль/л; середня концентрація ТГ —  $1,41 \pm 0,47$  і  $1,88 \pm 0,81$  й  $0,80 \pm 0,11$  ммоль/л ( $p < 0,001$ ) та середні рівні ХС ЛПДНЩ —  $0,65 \pm 0,19$  та  $0,91 \pm 0,38$  і  $0,40 \pm 0,009$  ммоль/л ( $p < 0,001$ ) й рівні тайтіну (відповідно  $0,24 \pm 0,05$  і  $0,22 \pm 0,04$  й  $0,37 \pm 0,05$  нг/мл ( $p < 0,001$ )).

6. Визначена вірогідна різниця ( $p < 0,05$ ) в значеннях САТ за різними ступенями важкості ЦД2Т із найбільшими показниками при легкому та середньому ступеню: відповідно  $150,8 \pm 24,9$  та  $155,1 \pm 25,9$  мм рт. ст. і вірогідна ( $p < 0,01$ ) тенденція до поступового збільшення значень HbA1c і глюкози натщесерце зі збільшенням ступеню тяжкості ЦД2Т: HbA1c —  $6,3 \pm 0,4$  й  $7,1 \pm 0,9$  та  $8,3 \pm 1,3$  % (відповідно легкий, середній та тяжкий ступінь ЦД2Т) і глюкоза натщесерце — відповідно  $5,9 \pm 1,6$  й  $7,3 \pm 2,5$  і  $8,8 \pm 2,6$  ммоль/л.

7. На межі вірогідності ( $p = 0,07$ ) зафіксована різниця між легким, середнім та тяжким перебігом ЦД2Т за рівнями ХС ЛПВЩ: відповідно  $1,4 \pm 0,3$  й  $1,3 \pm 0,2$  й  $1,3 \pm 0,2$  ммоль/л та вірогідно ( $p < 0,001$ ) за показниками ТГ: відповідно  $1,6 \pm 0,7$  і  $1,8 \pm 0,6$  та  $2,3 \pm 0,9$  ммоль/л.

8. Вірогідно ( $p < 0,001$ ) констатована суттєва різниця в значеннях HbA1c і глюкози натщесерце як у групах валсартану, так і телмісартану з найвищими показниками у хворих із тяжким ЦД2Т порівняно з середнім і легким:  $8,6 \pm 1,1$  і  $6,9 \pm 0,9$  й  $6,3 \pm 0,5$  % та  $9,4 \pm 2,2$  й  $6,9 \pm 2,2$  і  $6,4 \pm 1,4$  (відповідно валсартан) та  $8,1 \pm 1,4$  і  $7,3 \pm 1,0$  й  $6,2 \pm 0,4$  та  $8,4 \pm 2,9$  і  $7,7 \pm 2,7$  й  $4,9 \pm 1,5$  ммоль/л (відповідно телмісартан).

9. За кореляційним аналізом характеристик УЗД серця та біохімічного аналізу крові з рівнями тайтіну визначено переважно прямі кореляції у хворих із ізольованою ІХС та зворотні — серед осіб із коморбідністю ІХС і ЦД2Т. Визначені наявні середньої сили прямі кореляційні взаємозалежності в основній групі значень ТТГ натще та рівнів тайтіну та в групі порівняння зворотні середньої сили кореляції між показниками тайтіну та рівнями ХС ЛПНЩ і КА.

За матеріалами розділу опубліковано:

[213]. Koshkina M. V., Babadzhan V. D., Kadykova O. I. Estimation of predictors and development of prognostic model for comorbid course of diabetes mellitus and ischemic heart disease. *Wiadomości Lekarskie*. 2022. Vol. LXXV, Iss. 11 (1). P. 2598–2603. doi: 10.36740/WLek202211112.

[214]. Кошкіна М. В. Зміни діастолічної функції лівого шлуночка у хворих на ішемічну хворобу серця в залежності від ступеню важкості цукрового діабету 2 типу. *Укр. журн. медицини, біології та спорту*. 2023. Т. 8 № 1 (41). С. 133–139. doi: 10.26693/jmbs08.01.133.

[215]. Koshkina M. V. Peculiarities of treatment of coronary artery disease with concomitant type 2 diabetes mellitus with angiotensin receptor blockers. *Клінічна та профілактична медицина*. № 1 (23)/2023. С. 12–20. doi:

[https://doi.org/10.31612/2616-4868.1\(23\).2023.02](https://doi.org/10.31612/2616-4868.1(23).2023.02).

## РОЗДІЛ 4

ДИНАМІКА СТРУКТУРНО-ФУНКЦІОНАЛЬНИХ ЗМІН СЕРЦЯ Й  
ПОРУШЕНЬ ВУГЛЕВОДНОГО ТА ЛІПІДНОГО ОБМІНІВ,  
СПРОВОКОВАНИХ ХРОНІЧНОЮ СЕРЦЕВОЮ НЕДОСТАТНІСТЮ НА  
ТЛІ ІШЕМІЧНОЇ ХВОРОБИ Й ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ 2-ГО ТИПУ ПІСЛЯ  
ПРОВЕДЕНОГО ЛІКУВАННЯ

4.1 Порівняльна характеристика клінічних, гемодинамічних та лабораторних характеристик хворих на ізольовану ішемічну хворобу серця та ішемічну хворобу серця і цукровий діабет 2-го типу після проведеного лікування

Даний розділ присвячено аналізу динаміки констатованих у розділі 3 клініко-лабораторних особливостей ХСН при ІХС та ЦД2Т, отриманих після комплексного лікування та залежно від препарату АРА II (характеристики обміну глюкози, ліпідів, рівнів тайтіну та змін центральної гемодинаміки) і проявів стенокардії, що констатувалася на фоні застосовуваного лікування. Необхідно відмітити, що всі хворі на ІХС та ЦД2Т отримували антигіперглікемічні препарати, разом з якими призначався валсартан або телмісартан.

Так, було встановлено, що після проведеного комплексного лікування як в основній групі (ІХС), так і в групі порівняння (ІХС+ЦД2Т) майже всі досліджені характеристики демонстрували гарне функціональне відновлення. Було відзначено позитивну динаміку обміну глюкози крові — табл. 4.1. Після лікування вірогідно рівні гемоглобіну пацієнтів з ізольованою ІХС та її коморбідністю з ЦД2Т були майже однакові: відповідно  $138,7 \pm 11,3$  й  $140,5 \pm 14,5$  г/л ( $p = 0,030$ ); як і значення інсуліну (відповідно  $18,4 \pm 1,1$  й  $18,2 \pm 1,3$  мкОд/л;  $p = 0,153$ ). Рівні ж НbA1c достовірно ( $p < 0,001$ ) були значно вищими (в 1,5 рази) при коморбідності ІХС і ЦД2Т порівняно з ізольованою ІХС: відповідно  $7,03 \pm 1,06$  й  $4,95 \pm 0,32$  %; як і середні рівні

глюкози (відповідно  $7,00 \pm 1,48$  та  $4,33 \pm 0,64$  ммоль/л;  $p < 0,001$ ). При цьому, індекс НОМА вірогідно ( $p < 0,001$ ) переважав у пацієнтів з коморбідністю ІХС і ЦД2Т, ніж із ізольованою ІХС: відповідно  $5,7 \pm 1,4$  та  $3,6 \pm 0,6$  — табл. 4.1.

Таблиця 4.1

Розподіл обстежених за характеристиками обміну глюкози після проведеного лікування,  $M \pm SD$

Характеристики обміну глюкози	Групи дослідження		$p_{1-2}$
	ІХС ( $n = 36$ )	ІХС+ЦД2Т ( $n = 70$ )	
Гемоглобін, г/л	$138,7 \pm 11,3$	$140,5 \pm 14,5$	0,030
НbA1c, %	$4,95 \pm 0,32$	$7,03 \pm 1,06$	$< 0,001$
Глюкоза натще-серце, ммоль/л	$4,33 \pm 0,64$	$7,00 \pm 1,48$	$< 0,001$
Інсулін, мкОд/л	$18,4 \pm 1,1$	$18,2 \pm 1,3$	0,153
НОМА	$3,6 \pm 0,6$	$5,7 \pm 1,4$	$< 0,001$

Примітки: достовірність відмінностей між ізольованим ІХС та коморбідним ІХС+ЦД2Т ( $p_{1-2}$ ).

При цьому, показники обміну ліпідів на фоні застосованого лікування також визначили позитивні тенденції — табл. 4.2.

Таблиця 4.2

Розподіл обстежених за характеристиками обміну ліпідів після проведеного лікування,  $M \pm SD$

Характеристики обміну ліпідів	Групи дослідження		$p_{1-2}$
	ІХС ( $n = 36$ )	ІХС+ЦД2Т ( $n = 70$ )	
ЗХ, ммоль/л	$4,61 \pm 0,70$	$4,89 \pm 1,08$	0,215
ХС ЛПВЩ, ммоль/л	$1,24 \pm 0,22$	$1,31 \pm 0,23$	0,128
ТГ, ммоль/л	$1,35 \pm 0,43$	$1,63 \pm 0,70$	0,099
ХС ЛПНЩ, ммоль/л	$1,92 \pm 0,70$	$2,31 \pm 1,13$	0,161
ХС ЛПДНЩ, ммоль/л	$0,64 \pm 0,22$	$0,82 \pm 0,34$	0,010
КА	$2,84 \pm 0,54$	$2,78 \pm 0,80$	0,321

Примітки: достовірність відмінностей між ізольованим ІХС та коморбідним ІХС+ЦД2Т ( $p_{1-2}$ ).

Так, рівні ЗХ після лікування невірогідно ( $p = 0,215$ ) майже не відрізнялися між основною та групою порівняння: відповідно  $4,61 \pm 0,70$  та  $4,89 \pm 1,08$  ммоль/л. При цьому, недостовірно ( $p = 0,128$ ) рівні ХС ЛПВЩ були дещо меншими у пацієнтів із ізольованою ІХС порівняно з хворими із коморбідною ІХС і ЦД2Т: відповідно  $1,24 \pm 0,22$  і  $1,31 \pm 0,23$  ммоль/л; як і рівні ТГ (відповідно  $1,35 \pm 0,43$  й  $1,63 \pm 0,70$  ммоль/л;  $p = 0,099$ ); значення ХС ЛПНЩ (відповідно  $1,92 \pm 0,70$  і  $2,31 \pm 1,13$  ммоль/л;  $p = 0,161$ ) та вірогідно показники ХС ЛПДНЩ (відповідно  $0,64 \pm 0,22$  й  $0,82 \pm 0,34$  ммоль/л;  $p = 0,010$ ). Характеристики ж КА достовірно не різнилися між групами, хоча й кількісно дещо переважали в основній порівняно з групою порівняння: відповідно  $2,84 \pm 0,54$  та  $2,78 \pm 0,80$ ;  $p = 0,321$ ) — табл. 4.2.

Слід вказати, що після проведеного комплексного лікування частота виникнення стенокардічних проявів при значному фізичному навантаженні була достовірно меншою у пацієнтів основної, ніж групи порівняння: відповідно 66,7 та 92,9 % ( $p < 0,001$ ) — табл. 4.3.

Таблиця 4.3

Розподіл обстежених за частотними характеристиками виникнення симптомів стенокардії після проведеного лікування, абс.,%

Частотні характеристики виникнення симптомів стенокардії	Групи дослідження		$p_{1-2}$
	ІХС ( $n = 36$ )	ІХС+ЦД2Т ( $n = 70$ )	
За значного навантаження	24 (66,7)	65 (92,9)	0,001
Хода у звичайному темпі > 500 м	15 (41,7)	19 (27,1)	0,129
Хода у звичайному темпі < 500 м	6 (16,7)	4 (4,3)	0,030
Будь-яке фізичне навантаження або спокій	—	—	—

Примітки: достовірність відмінностей між ізольованим ІХС та коморбідним ІХС+ЦД2Т ( $p_{1-2}$ ).

При ходьбі у звичайному темпі  $> 500$  м відповідні показники невірогідно склали 41,7 і 27,1 % ( $p = 0,129$ ). При цьому, достовірно ( $p < 0,030$ ) в чотири рази менше пацієнтів групи порівняння визначали обмеження при ходьбі у звичайному темпі  $< 500$  м порівняно з основною групою: відповідно 4,3 й 16,7 %; а обмежень при будь-якому навантаженні чи у спокої не визначив жоден з хворих — табл. 4.3.

В залежності від застосованого препарату АРА II після лікування лабораторні показники пацієнтів з ІХС та ЦД2Т зазнали певних змін — табл. 4.4.

Таблиця 4.4

Розподіл обстежених за характеристиками лабораторних показників пацієнтів з ІХС та ЦД2Т після проведеного лікування,  $M \pm SD$

Характеристики лабораторних показників	Фармакологічні препарати		$p_1$
	валсартан ( $n = 56$ )	телмісартан ( $n = 50$ )	
ЗХ, ммоль/л	$4,88 \pm 1,00$	$4,70 \pm 0,95$	0,327
ХС ЛПВЩ, ммоль/л	$1,28 \pm 0,23$	$1,29 \pm 0,23$	0,494
ТГ, ммоль/л	$1,53 \pm 0,63$	$1,54 \pm 0,65$	0,707
ХС ЛПНЩ, ммоль/л	$2,18 \pm 1,04$	$2,17 \pm 1,01$	0,955
ХС ЛПДНЩ, ммоль/л	$0,75 \pm 0,36$	$0,76 \pm 0,27$	0,518
КА	$2,83 \pm 0,70$	$2,77 \pm 0,74$	0,790
Гемоглобін, г/л	$141,4 \pm 12,5$	$138,2 \pm 14,5$	0,256
НьА1с, %	$6,29 \pm 1,27$	$6,37 \pm 1,40$	0,842
Глюкоза натще-серце, ммоль/л	$6,11 \pm 1,57$	$6,07 \pm 2,01$	0,630
Інсулін, мкОд/л	$18,2 \pm 1,3$	$18,3 \pm 1,1$	0,573
НОМА	$4,96 \pm 1,37$	$4,94 \pm 1,78$	0,695

Примітки: достовірність відмінностей між групами, лікованими валсартаном і телмісартаном ( $p_1$ ).

Слід зазначити, що усі лабораторні показники, що аналізуються після проведеного лікування знаходилися практично на одному рівні як в групі хворих, що приймали валсартан та в групі хворих, що приймали телмісартан,

тобто вірогідних відмінностей не було визначено. Так, ЗХ достовірно ( $p = 0,327$ ) не різнився між групами валсартану та телмісартану і склав відповідно  $4,88 \pm 1,00$  та  $4,70 \pm 0,95$  ммоль/л. При цьому, середні рівні ХС ЛПВЩ також достовірно не відрізнялися і склали відповідно  $1,28 \pm 0,23$  й  $1,29 \pm 0,23$  ммоль/л;  $p = 0,494$ . Середні ж рівні ТГ недостовірно також були порівняно рівними у групі валсартану та телмісартану: відповідно  $1,53 \pm 0,63$  і  $1,54 \pm 0,65$  ммоль/л;  $p = 0,707$ ; як і значення ХС ЛПНЩ (відповідно  $2,18 \pm 1,04$  й  $2,17 \pm 1,01$  ммоль/л;  $p = 0,955$ ) та ХС ЛПДНЩ (відповідно  $0,75 \pm 0,36$  і  $0,76 \pm 0,27$  ммоль/л;  $p = 0,518$ ). А КА кількісно дещо переважав у групі валсартану, проте достовірно не різнився з групою телмісартану:  $2,83 \pm 0,70$  та  $2,77 \pm 0,74$  ( $p = 0,790$ ) — табл. 4.4.

При цьому, рівні гемоглобіну невірогідно ( $p = 0,256$ ) також були практично однаковими серед пацієнтів, лікованих валсартаном та телмісартаном (відповідно  $141,4 \pm 12,5$  й  $138,2 \pm 14,5$  г/л), як і показники НbA1c (відповідно  $6,29 \pm 1,27$  та  $6,37 \pm 1,40$  %;  $p = 0,842$ ) та середні рівні глюкози (відповідно  $6,11 \pm 1,57$  і  $6,07 \pm 2,01$  ммоль/л;  $p = 0,630$ ) й інсуліну (відповідно  $18,2 \pm 1,3$  й  $18,3 \pm 1,1$  мкОд/л;  $p = 0,573$ ) та індексу НОМА (відповідно  $4,96 \pm 1,37$  та  $4,94 \pm 1,78$ ;  $p = 0,695$ ) — табл. 4.4.

Окрім цього, було оцінено ефективність лікування валсартаном і телмісартаном разом з антигіперглікемічним препаратом залежно від ступенів тяжкості ЦД2Т — табл. 4.5. В переважній кількості випадків вірогідної різниці отриманих лабораторно-інструментальних показників встановлено не було. Слід вказати, що жодної вірогідної різниці в характеристиках САТ, ДАТ і ЧСС у хворих, що приймали як валсартан, так і телмісартан визначено не було. Проте було очевидно, що рівні цих значень після проведеного лікування нормалізувалися, що свідчить про його високу ефективність. Так, у групі хворих із легким, середнім та важким ступенем тяжкості перебігу ЦД2Т, лікованих валсартаном відзначалися наступні значення САТ: відповідно  $121,8 \pm 7,2$  і  $119,8 \pm 6,8$  й  $122,2 \pm 8,7$  мм рт. ст.;  $p = 0,13$ ; ДАТ: відповідно  $73,5 \pm 4,5$  та  $70,3 \pm 15,2$  й  $75,5 \pm 5,2$  мм рт. ст.;  $p = 0,77$  і ЧСС: відповідно

67,7 ± 3,8 й 68,6 ± 5,0 і 70,2 ± 5,4 уд/хв  $p = 0,79$ ; а при призначенні телмісартану відповідні показники становили: САТ — відповідно 117,8 ± 3,9 і 123,2 ± 18,5 та 120,0 ± 6,0 мм рт. ст.;  $p = 0,26$ ; ДАТ — відповідно 75,7 ± 5,3 й 75,0 ± 4,8 і 72,5 ± 3,9 мм рт. ст.;  $p = 0,30$  і ЧСС — відповідно 67,0 ± 2,6 та 68,0 ± 7,7 й 68,8 ± 3,0 уд/хв;  $p = 0,26$  — табл. 4.5.

Таблиця 4.5

Розподіл обстежених за характеристиками лабораторно-інструментальних показників після проведеного лікування пацієнтів з ІХІ в залежності від ступеня тяжкості ЦД2Т, М ± SD

Характеристики лабораторно-інструментальних показників	Ступені тяжкості ЦД2Т			$p_1$
	легка ( $n = 21$ )	середня ( $n = 28$ )	тяжка ( $n = 21$ )	
валсартан				
САТ, мм рт. ст.	121,8 ± 7,2	119,8 ± 6,8	122,2 ± 8,7	0,13
ДАТ, мм рт. ст.	73,5 ± 4,5	70,3 ± 15,2	75,5 ± 5,2	0,77
ЧСС, уд/хв	67,7 ± 3,8	68,6 ± 5,0	70,2 ± 5,4	0,79
НbA1c, %	6,2 ± 0,7	6,7 ± 0,9	8,1 ± 0,7	< 0,00 1
Глюкоза натще-серце, ммоль/л	6,3 ± 0,5	6,7 ± 1,3	8,1 ± 0,9	< 0,00 1
КДО, мл	103,0 ± 32,0	122,4 ± 46,8	139,5 ± 48,7	0,09
КСО, мл	46,4 ± 17,1	59,8 ± 38,7	69,8 ± 40,1	0,38
ФВ, %	56,5 ± 4,7	53,0 ± 15,3	56,1 ± 8,2	0,72
СВ, мл	90,7 ± 11,7	89,9 ± 12,0	56,1 ± 8,2	0,70
телмісартан				
САТ, мм рт. ст.	117,8 ± 3,9	123,2 ± 18,5	120,0 ± 6,0	0,26
ДАТ, мм рт. ст.	75,7 ± 5,3	75,0 ± 4,8	72,5 ± 3,9	0,30
ЧСС, уд/хв	67,0 ± 2,6	68,0 ± 7,7	68,8 ± 3,0	0,26
НbA1c, %	6,1 ± 0,4	7,1 ± 0,9	7,7 ± 1,0	< 0,00 1
Глюкоза натще-серце, ммоль/л	5,5 ± 1,1	7,3 ± 1,7	7,6 ± 1,6	< 0,00 1
КДО, мл	86,4 ± 14,9	108,8 ± 34,0	109 ± 29,4	0,29
КСО, мл	36,2 ± 8,8	49,2 ± 19,4	51,0 ± 16,9	0,32
ФВ, %	59,5 ± 2,8	56,9 ± 5,8	58,4 ± 4,2	0,87
СВ, мл	86,7 ± 6,5	90,2 ± 12,1	87,5 ± 13,3	0,72

Примітки: достовірність відмінностей між усіма групами ( $p_1$ ).

При цьому, було визначено вірогідну ( $p < 0,001$ ) різницю в значеннях HbA1c і глюкози натщесерце із значним переважанням показників при більш тяжкому ступені перебігу ЦД2Т як в групі хворих, лікованих валсартаном, так і телмісартаном. Так, при призначенні валсартану рівні HbA1c склали  $6,2 \pm 0,7$  і  $6,7 \pm 0,9$  та  $8,1 \pm 0,7$  %; а глюкоза натщесерце —  $6,3 \pm 0,5$  й  $6,7 \pm 1,3$  і  $8,1 \pm 0,9$  ммоль/л (відповідно легкий, середній та тяжкий ступінь ЦД2Т); а при використанні телмісартану відповідно рівні становили: HbA1c —  $6,1 \pm 0,4$  й  $7,1 \pm 0,9$  та  $7,7 \pm 1,0$  % і глюкоза натщесерце —  $5,5 \pm 1,1$  і  $7,3 \pm 1,7$  й  $7,6 \pm 1,6$  ммоль/л — табл. 4.5. Отримані дані в порівнянні з долікувальним рівнем вказують, що користувачі валсартану в комбінації з антигіперглікемічним засобом демонстрували вірогідне зниження HbA1c незалежно від тяжкості ЦД2Т, а телмісартан з антигіперглікемічним засобом забезпечував нормалізацію HbA1c тільки у хворих із помірним та тяжким перебігом ЦД2Т.

Слід вказати, що показники КДО, КСО, ФВ і СВ вірогідної різниці своїх значень за ступенями тяжкості перебігу ЦД2Т не визначили, а констатували лише невірогідну перевагу при більш тяжкому ступені ЦД2Т. Так, користувачі валсартану із легким, середнім та тяжким ступенями тяжкості ЦД2Т мали відповідні рівні КДО —  $103,0 \pm 32,0$  і  $122,4 \pm 46,8$  й  $139,5 \pm 48,7$  мл;  $p = 0,09$ ; КСО —  $46,4 \pm 17,1$  й  $59,8 \pm 38,7$  і  $69,8 \pm 40,1$  мл;  $p = 0,38$ ; ФВ —  $56,5 \pm 4,7$  та  $53,0 \pm 15,3$  і  $56,1 \pm 8,2$  %;  $p = 0,72$  і СВ —  $90,7 \pm 11,7$  і  $89,9 \pm 12,0$  й  $56,1 \pm 8,2$  мл;  $p = 0,70$ . При цьому, за умови прийому телмісартану у пацієнтів із легким, середнім та тяжким ЦД2Т були наступні відповідні рівні КДО —  $86,4 \pm 14,9$  і  $108,8 \pm 34,0$  й  $109 \pm 29,4$  мл;  $p = 0,29$ ; КСО —  $36,2 \pm 8,8$  й  $49,2 \pm 19,4$  та  $51,0 \pm 16,9$  мл;  $p = 0,32$ ; ФВ —  $59,5 \pm 2,8$  та  $56,9 \pm 5,8$  й  $58,4 \pm 4,2$  %;  $p = 0,87$  і СВ —  $86,7 \pm 6,5$  й  $90,2 \pm 12,1$  і  $87,5 \pm 13,3$  мл;  $p = 0,72$  – табл. 4.5.

4.2 Динаміка клініко-лабораторних показників хворих із ішемічною хворобою серця та цукровим діабетом 2-го типу на тлі проведеного лікування

антагоністами рецепторів ангіотензину II (валсартану або телмісартану)

Слід вказати, що на фоні застосованого комбінованого лікування практично всі значення клініко-лабораторних показників хворих із ізольованою ІХС мали вірогідне покращення — табл. 4.6. Так, було визначено достовірне ( $p = 0,001$ ) зниження середніх рівнів ЗХ з  $4,93 \pm 1,10$  до  $4,61 \pm 0,70$  ммоль/л. Середні рівні ХС ЛПВЩ визначили невірогідну тенденцію до незначного зниження з  $1,27 \pm 0,30$  до  $1,24 \pm 0,22$  ммоль/л ( $p = 0,870$ ). Також, відмічено достовірне ( $p < 0,001$ ) зниження рівнів ТГ (з  $1,41 \pm 0,47$  до  $1,35 \pm 0,43$  ммоль/л) та ХС ЛПНЩ (з  $2,80 \pm 1,26$  до  $1,92 \pm 0,70$  ммоль/л). Рівні ж ХС ЛПДНЩ невірогідно ( $p = 0,801$ ) ніякої динаміки після лікування не визначили (відповідно  $0,65 \pm 0,19$  і  $0,64 \pm 0,22$  ммоль/л); а КА невірогідно ( $p = 0,611$ ) дещо знизився: з  $2,97 \pm 1,06$  до  $2,84 \pm 0,54$  — табл. 4.6.

Таблиця 4.6

Розподіл обстежених із ізольованою ІХС за характеристиками лабораторних показників після комбінованого лікування,  $M \pm SD$

Характеристики лабораторних показників	Обстеження		$p_1$
	до лікування	після лікування	
ЗХ, ммоль/л	$4,93 \pm 1,10$	$4,61 \pm 0,70$	0,001
ХС ЛПВЩ, ммоль/л	$1,27 \pm 0,30$	$1,24 \pm 0,22$	0,870
ТГ, ммоль/л	$1,41 \pm 0,47$	$1,35 \pm 0,43$	< 0,001
ХС ЛПНЩ, ммоль/л	$2,80 \pm 1,26$	$1,92 \pm 0,70$	< 0,001
ХС ЛПДНЩ, ммоль/л	$0,65 \pm 0,19$	$0,64 \pm 0,22$	0,801
КА	$2,97 \pm 1,06$	$2,84 \pm 0,54$	0,611
Гемоглобін, г/л	$140,6 \pm 14,1$	$138,7 \pm 11,3$	0,186
НьА1с, %	$5,0 \pm 0,2$	$4,95 \pm 0,32$	0,057
Глюкоза натще-серце, ммоль/л	$4,2 \pm 0,8$	$4,33 \pm 0,64$	0,108
Інсулін, мкОд/л	$18,7 \pm 1,2$	$18,4 \pm 1,1$	0,481
НОМА	$3,5 \pm 0,7$	$3,6 \pm 0,6$	0,278

Примітки: достовірність відмінностей між показниками, отриманими до

та після проведеного лікування ( $p_1$ ).

Гемоглобін невірогідно ( $p = 0,186$ ) також визначив деяке зниження рівнів після лікування: з  $140,6 \pm 14,1$  до  $138,7 \pm 11,3$  г/л; як і HbA1c (відповідне зниження з  $5,0 \pm 0,2$  до  $4,95 \pm 0,32$  %;  $p = 0,057$ ) та рівні інсуліну (зниження з  $18,7 \pm 1,2$  до  $18,4 \pm 1,1$  мкОд/л;  $p = 0,481$ ). При цьому, показники глюкози та індексу НОМА, навпаки, проявили невірогідну тенденцію до деякого підвищення їх значень після проведеного лікування: відповідно з  $4,2 \pm 0,8$  до  $4,33 \pm 0,64$  ммоль/л ( $p = 0,108$ ) і з  $3,5 \pm 0,7$  до  $3,6 \pm 0,6$  ( $p = 0,278$ ) — табл. 4.6.

Також, у групі пацієнтів із коморбідним перебігом ІХС і ЦД2Т після проведеного комбінованого лікування з використанням антигіперглікемічних препаратів також майже всі значення клініко-лабораторних характеристик мали вірогідне покращення — табл. 4.7.

Таблиця 4.7

Розподіл обстежених із коморбідністю ІХС і ЦД2Т за характеристиками лабораторних показників після комбінованого лікування з використанням антигіперглікемічних препаратів,  $M \pm SD$

Характеристики лабораторних показників	Обстеження		$p_1$
	до лікування	після лікування	
ЗХ, ммоль/л	$5,21 \pm 1,51$	$4,89 \pm 1,08$	0,001
ХС ЛПВЩ, ммоль/л	$1,34 \pm 0,25$	$1,31 \pm 0,23$	0,870
ТГ, ммоль/л	$1,88 \pm 0,81$	$1,63 \pm 0,70$	< 0,001
ХС ЛПНЩ, ммоль/л	$2,90 \pm 1,40$	$2,31 \pm 1,13$	< 0,001
ХС ЛПДНЩ, ммоль/л	$0,91 \pm 0,38$	$0,82 \pm 0,34$	0,801
КА	$2,96 \pm 1,35$	$2,78 \pm 0,80$	0,611
Гемоглобін, г/л	$140,3 \pm 19,0$	$140,5 \pm 14,5$	0,186
HbA1c, %	$7,2 \pm 1,2$	$7,03 \pm 1,06$	0,057
Глюкоза натще-серце, ммоль/л	$7,4 \pm 2,5$	$7,00 \pm 1,48$	0,108
Інсулін, мкОд/л	$18,2 \pm 1,2$	$18,2 \pm 1,3$	0,073
НОМА	$6,0 \pm 2,2$	$5,7 \pm 1,4$	0,942

Примітки: достовірність відмінностей між показниками, отриманими до

та після проведеного лікування ( $p_1$ ).

Так, середні рівні ЗХ мали вірогідне зниження з  $5,21 \pm 1,51$  до  $4,89 \pm 1,08$  ммоль/л ( $p = 0,001$ ). ХС ЛПВЩ невірогідно ( $p = 0,870$ ) не відреагували на лікування (відповідно  $1,34 \pm 0,25$  та  $1,31 \pm 0,23$  ммоль/л). Середні ж рівні ТГ вірогідно ( $p < 0,001$ ) знизилися з  $1,88 \pm 0,81$  до  $1,63 \pm 0,70$  ммоль/л; як і значення ХС ЛПНЩ (зниження з  $2,90 \pm 1,40$  до  $2,31 \pm 1,13$  ммоль/л;  $p < 0,001$ ). Проте, зниження середніх рівнів ХС ЛПДНЩ було недостовірним (з  $0,91 \pm 0,38$  до  $0,82 \pm 0,34$  ммоль/л;  $p = 0,801$ ); як і КА, який невірогідно знизився з  $2,96 \pm 1,35$  до  $2,78 \pm 0,80$  ( $p = 0,611$ ) — табл. 4.7.

Невірогідно ( $p = 0,186$ ) гемоглобін динаміку змін не вказав ( $140,3 \pm 19,0$  і  $140,5 \pm 14,5$  г/л); як і рівні інсуліну ( $18,2 \pm 1,2$  й  $18,2 \pm 1,3$  мкОд/л;  $p = 0,073$ ). В свою чергу, HbA1c на межі достовірності ( $p = 0,57$ ) знизився з  $7,2 \pm 1,2$  до  $7,03 \pm 1,06$  %; а рівні глюкози натщесерце та індексу НОМА відзначили невірогідну тенденцію до зниження (відповідно з  $7,4 \pm 2,5$  до  $7,0 \pm 1,48$  ммоль/л;  $p = 0,108$  і з  $6,0 \pm 2,2$  до  $5,7 \pm 1,4$ ;  $p = 0,942$ ) — табл. 4.7.

Слід також констатувати, що в групі хворих, яким застосовано лікування валсартаном після проведеної терапії фіксувалися вірогідні зниження майже усіх клініко-лабораторних показників — табл. 4.8.

Таблиця 4.8

Розподіл обстежених, лікованих валсартаном за характеристиками лабораторних показників після лікування,  $M \pm SD$

Клініко-епідеміологічні характеристики	Обстеження		$p_1$
	до лікування	після лікування	
ЗХ, ммоль/л	$5,17 \pm 1,45$	$4,88 \pm 1,00$	0,002
ХС ЛПВЩ, ммоль/л	$1,30 \pm 0,27$	$1,28 \pm 0,23$	0,519
ТГ, ммоль/л	$1,69 \pm 0,75$	$1,53 \pm 0,63$	< 0,001
ХС ЛПНЩ, ммоль/л	$2,85 \pm 1,37$	$2,18 \pm 1,04$	< 0,001
ХС ЛПДНЩ, ммоль/л	$0,84 \pm 0,38$	$0,75 \pm 0,36$	0,002
КА	$2,94 \pm 1,20$	$2,83 \pm 0,70$	0,348

Гемоглобін, г/л	142,4 ± 15,5	141,4 ± 12,5	0,537
HbA1c, %	6,41 ± 1,36	6,29 ± 1,27	< 0,001
Глюкоза натщесерце, ммоль/л	6,40 ± 2,37	6,11 ± 1,57	0,247
Інсулін, мкОд/л	18,3 ± 1,3	18,2 ± 1,3	0,534
НОМА	5,19 ± 1,88	4,96 ± 1,37	0,725

Примітки: достовірність відмінностей між показниками, отриманими до та після проведеного лікування ( $p$ ).

Так, середні рівні ЗХ на фоні проведеного лікування достовірно ( $p = 0,002$ ) значно знизилися з  $5,17 \pm 1,45$  до  $4,88 \pm 1,00$  ммоль/л; як і показники ТГ (відповідно з  $1,69 \pm 0,75$  до  $1,53 \pm 0,63$  ммоль/л;  $p < 0,001$ ) та ХС ЛПНЩ і ХС ЛПДНЩ (відповідно з  $2,85 \pm 1,37$  до  $2,18 \pm 1,04$  ммоль/л;  $p < 0,001$  та  $0,84 \pm 0,38$  до  $0,75 \pm 0,36$  ммоль/л;  $p = 0,002$ ). Середній же рівень ХС ЛПВЩ виявив невірогідну тенденцію до зниження після проведеного лікування (відповідно з  $1,30 \pm 0,27$  до  $1,28 \pm 0,23$  ммоль/л;  $p = 0,519$ ); як і значення КА (відповідно зниження з  $2,94 \pm 1,20$  до  $2,83 \pm 0,70$ ;  $p = 0,348$ ). В свою чергу, гемоглобін невірогідно залишився на долікувальному рівні і склав відповідно  $142,4 \pm 15,5$  та  $142,4 \pm 15,5$  г/л;  $p = 0,537$  — табл. 4.8.

При цьому, на фоні проведеної терапії валсартаном у хворих був відмічений достовірний ( $p < 0,001$ ) позитивний терапевтичний ефект у напрямку значного зниження рівнів HbA1c (з  $6,41 \pm 1,36$  до  $6,29 \pm 1,27$  %) та недостовірний — у відношенні глюкози натщесерце (відповідне зниження з  $6,40 \pm 2,37$  до  $6,11 \pm 1,57$  ммоль/л,  $p = 0,247$ ); рівнів інсуліну та індексу НОМА (відповідно з  $18,3 \pm 1,3$  до  $18,2 \pm 1,3$  мкОд/л;  $p = 0,534$  і з  $5,19 \pm 1,88$  до  $4,96 \pm 1,37$ ;  $p = 0,725$ ) — табл. 4.8.

Слід вказати, що в групі пацієнтів, яким призначали телмісартан на фоні застосованої терапії також визначалися вірогідні зниження клініко-лабораторних характеристик практично за усіма показниками — табл. 4.8. Так, після проведеного лікування фіксувалося достовірне ( $p < 0,001$ ) зниження рівнів ЗХ з  $5,06 \pm 1,32$  до  $4,70 \pm 0,95$  ммоль/л; як і невірогідне ( $p = 0,423$ ) — ХС ЛПВЩ (відповідно з  $1,33 \pm 0,27$  до  $1,29 \pm 0,23$  ммоль/л). При цьому, було

констатовано значне вірогідне ( $p < 0,001$ ) зниження ТГ і ХС ЛПНЩ (відповідно з  $1,77 \pm 0,75$  до  $1,54 \pm 0,65$  ммоль/л і з  $2,89 \pm 1,33$  до  $2,17 \pm 1,01$  ммоль/л). Визначено незначне невірогідне зниження рівнів ХС ЛПДНЩ (з  $0,80 \pm 0,32$  до  $0,76 \pm 0,27$  ммоль/л;  $p = 0,071$ ) і КА (з  $2,99 \pm 1,33$  до  $2,77 \pm 0,74$ ;  $p = 0,089$ ); а рівні гемоглобіну після проведеного лікування невірогідно ( $p = 0,929$ ) залишилися однаковими на фоні застосованого лікування і склали відповідно  $138,2 \pm 19,3$  та  $138,2 \pm 14,5$  г/л; як і значення інсуліну (відповідно  $18,4 \pm 1,1$  і  $18,3 \pm 1,1$  мкОд/л;  $p = 0,348$ ) — табл. 4.9.

Таблиця 4.9

Розподіл обстежених, лікованих телмісартаном за характеристиками лабораторних показників після лікування,  $M \pm SD$

Клініко-епідеміологічні характеристики	Обстеження		$p_1$
	до лікування	після лікування	
ЗХ, ммоль/л	$5,06 \pm 1,32$	$4,70 \pm 0,95$	$< 0,001$
ХС ЛПВЩ, ммоль/л	$1,33 \pm 0,27$	$1,29 \pm 0,23$	0,423
ТГ, ммоль/л	$1,77 \pm 0,75$	$1,54 \pm 0,65$	$< 0,001$
ХС ЛПНЩ, ммоль/л	$2,89 \pm 1,33$	$2,17 \pm 1,01$	$< 0,001$
ХС ЛПДНЩ, ммоль/л	$0,80 \pm 0,32$	$0,76 \pm 0,27$	0,071
КА	$2,99 \pm 1,33$	$2,77 \pm 0,74$	0,089
Гемоглобін, г/л	$138,2 \pm 19,3$	$138,2 \pm 14,5$	0,929
НbA1c, %	$6,57 \pm 1,55$	$6,37 \pm 1,40$	$< 0,001$
Глюкоза натще-серце, ммоль/л	$6,25 \pm 2,85$	$6,07 \pm 2,01$	0,252
Інсулін, мкОд/л	$18,4 \pm 1,1$	$18,3 \pm 1,1$	0,348
НОМА	$5,12 \pm 2,42$	$4,94 \pm 1,78$	0,732

Примітки: достовірність відмінностей між показниками, отриманими до та після проведеного лікування ( $p_1$ ).

При цьому, значно суттєво вірогідно ( $p < 0,001$ ) знизилися рівні НbA1c на фоні проведеного лікування (з  $6,57 \pm 1,55$  до  $6,37 \pm 1,40$  %); як і невірогідно середні рівні глюкози (відповідно з  $6,25 \pm 2,85$  до  $6,07 \pm 2,01$  ммоль/л;  $p = 0,252$ ) та індексу НОМА (відповідно з  $5,12 \pm 2,42$  до  $4,94 \pm 1,78$ ;

$p = 0,732$ ) — табл. 4.9.

#### 4.3 Особливості призначення фармакологічних препаратів хворим на хронічну серцеву недостатність при ІХС і при її комбінуванні з цукровим діабетом 2-го типу

Що стосується характеристик, отриманих при призначення фармакологічних препаратів хворим на хронічну серцеву недостатність при ІХС і при її комбінуванні з ЦД2Т в основній та групі порівняння, то, також дослідженням були визначені певні особливості — табл. 3.11. Так, не було визначено достовірної різниці за частотою призначення ізосорбїду динітрату та мононітрату між основною та групою порівняння ( $p = 0,396$ ) та було встановлено, що частіше за все призначався ізосорбїду динітрат як при ізольованій ІХС, так і при її комбінуванні з ЦД2Т (відповідно 11,1 і 8,6 %) порівняно з мононітратом (відповідно 8,3 та 3,9 %). При цьому, періндоприл невірогідно призначали лише одному пацієнту (1,4 %) при коморбідному перебігу ІХС і ЦД2Т ( $p = 0,471$ ). Невірогідно ( $p = 0,994$ ) майже з однаковою частотою пацієнтам основної та групи порівняння призначали валсартан (відповідно 52,8 і 52,9 %) та телмісартан (відповідно 47,2 й 47,1 %). Також, не було визначено достовірної різниці ( $p = 0,738$ ) в призначенні різних препаратів групи антагоністів кальцію як пацієнтам основної групи, так і групи порівняння (відповідно ніфедипін — 0,0 і 1,4 %; амлодипін — 8,3 й 8,6 %; верапаміл — 2,8 та 7,1 % й ділтіазем — 0,0 й 1,4 %) — табл. 4.10.

Таблиця 4.10

Розподіл обстежених за частотними характеристиками призначених фармакологічних препаратів, абс.,%

Частотні характеристики призначаємих фармакологічних препаратів	Групи дослідження		$p_1$
	ІХС ( $n = 36$ )	ІХС+ЦД2Т ( $n = 70$ )	
Нітрати			

Ізосорбїду динїтрат	4 (11,1)	6 (8,6)	0,396
Ізосорбїду мононїтрат	3 (8,3)	2 (2,9)	
Інгїбітори АПФ			
Перїндоприл	0 (0,0)	1 (1,4)	0,471
АРА II			
Валсартан	19 (52,8)	37 (52,9)	0,994
Телмісартан	17 (47,2)	33 (47,1)	
Антагонїсти кальцію			
Нїфедипїн	0 (0,0)	1 (1,4)	0,738

*Продовж. табл. 4.10*

Амлодипїн	3 (8,3)	6 (8,6)	
Верапамїл	1 (2,8)	5 (7,1)	
Дїлтіазем	0 (0,0)	1 (1,4)	
БАБ			
Атенолол	0 (0,0)	2 (2,9)	0,662
Метопролол	7 (19,4)	13 (18,6)	
Карведїлол	3 (8,3)	11 (15,7)	
Небіволол	3 (8,3)	6 (8,6)	
Серцевї глікозиди			
Дїгосин	3 (8,3)	9 (12,9)	0,486
Дїуретики			
Фуросемїд	3 (8,3)	4 (5,7)	0,607
Верошпїрон	4 (11,1)	14 (20,0)	0,248
Гїдрохлортїазид	10 (27,8)	24 (34,3)	0,497
Індапамїд	5 (13,9)	12 (17,1)	0,665
Статини			
Симвастатин	1 (2,8)	1 (1,4)	0,347
Розувастатин	18 (50,0)	28 (40,0)	
Аторвастатин	15 (41,7)	40 (57,1)	
Антиагреганти			
Аспїрін	22 (88,9)	62 (88,6)	0,762
Клопїдогрель	4 (11,1)	7 (10,0)	
Тиклопїдїн	0 (0,0)	1 (1,4)	
Антикоагулянти			
Фраксипарин	4 (2,8)	2 (2,9)	0,396
Еноксапарин	1 (2,8)	0 (0,0)	
Варфарин	0 (0,0)	2 (2,9)	
Метаболїчні препарати			
Триметазидїн	16 (44,4)	34 (48,6)	0,687
Кверцетин	15 (41,7)	30 (42,9)	0,907
Рїбоксин	13 (36,1)	29 (41,4)	0,596
Мїлдронат	25 (69,4)	32 (45,7)	0,020

Тіотріазолін	20 (55,6)	39 (55,7)	0,988
Антигіперглікемічні препарати			
Метформін	0 (0,0)	39 (55,7)	< 0,001 *
Гліклазид	0 (0,0)	19 (27,1)	
Глібенкламід	0 (0,0)	10 (14,3)	

Примітки: достовірність відмінностей між усіма групами ( $p_1$ ); \* — надано для стандартизації: порівняння важкості та тривалості ЦД2Т з групою, в якій немає ЦД2Т (надасть завідомо «достовірну» різницю).

Також, невірогідно ( $p = 0,662$ ) було визначено, що практично з однаковою частотою (окрім карведілолу) обстеженим хворим призначали препарати групи БАБ як в основній, так і в групі порівняння (відповідно атенолол — 0,0 і 2,9 %; метопролол — 19,4 й 18,6 %; карведілол — 8,3 та 15,7 % і небіволол — 8,3 й 8,6 %). При цьому, дігосин обстеженим пацієнтам невірогідно ( $p = 0,486$ ) призначався рідше (8,3 %) серед хворих із ізольованою ІХС порівняно з групою пацієнтів із коморбідним ІХС і ЦД2Т (12,9 %) — табл. 4.10.

Не було визначено достовірної різниці й у частоті призначення різних діуретиків пацієнтам основної та групи порівняння: відповідно фуросемід 8,3 і 5,7 %;  $p = 0,607$ ; верошпірон 11,1 й 20,0 %;  $p = 0,248$ ; гідрохлортіазид 27,8 та 34,3 %;  $p = 0,497$  й індапамід 13,9 і 17,1 %  $p = 0,665$ ; як і статинів, які також невірогідно ( $p = 0,347$ ) призначали практично з однаковою частотою пацієнтам даних груп (відповідно симвастатин 2,8 і 1,4 %; розувастатин 50,0 й 40,0 % та аторвастатин 41,7 і 57,1 % — табл. 4.10.

Слід вказати, що проведеним дослідженням не було визначено достовірної різниці в частоті призначень антиагрегантів ( $p = 0,762$ ) та антикоагулянтів ( $p = 0,396$ ), які також призначали практично однаково в основній та групі порівняння (антиагреганти відповідно аспірин 88,9 і 88,6 %; клопідогрель 11,1 й 10,0 %; тиклопідін 0,0 та 1,4 % і антикоагулянти відповідно фраксипарин 2,8 й 2,9 %; еноксапарин 2,8 і 0,0 % та варфарин 0,0 і 2,9 %) — табл. 4.10.

Серед метаболічних препаратів лише мілдронат достовірно ( $p = 0,020$ )

частіше призначався пацієнтам основної порівняно з групою порівняння: відповідно 69,4 та 45,7 %. Призначення ж інших метаболічних засобів невірогідно відбувалося практично з однаковою частотою як при ізольованій ІХС, так і при її коморбідності з ЦД2Т: відповідно триметазидін 44,4 і 48,6 %;  $p = 0,687$ ; кверцетин 41,7 й 42,9 %;  $p = 0,907$ ; рібоксин 36,1 та 41,4 %;  $p = 0,596$  і тіотріазолін 55,6 й 55,7 %;  $p = 0,988$  — табл. 4.10.

При цьому, дослідженням визначено, що серед антигіперглікемічних засобів у групі порівняння частіш за все (більш ніж у 2 рази) призначали метформін (55,7 %) порівняно з гліклазідом (27,1 %) та глібенкламідом (14,3 %) — табл. 4.10.

#### 4.4 Висновки до розділу 4

Таким чином, при аналізі динаміки клінічних, лабораторних та гемодинамічних характеристик ХСН при ІХС та ЦД2Т після проведеного лікування було встановлено:

1. При коморбідності ІХС і ЦД2Т порівняно з ізольованою ІХС після комплексного лікування вірогідно констатовано значне переважання рівнів НbA1c (відповідно  $7,03 \pm 1,06$  й  $4,95 \pm 0,32$  %;  $p < 0,001$ ), середніх рівнів глюкози (відповідно  $7,00 \pm 1,48$  та  $4,33 \pm 0,64$  ммоль/л;  $p < 0,001$ ) і індексу НОМА (відповідно  $5,7 \pm 1,4$  та  $3,6 \pm 0,6$ ;  $p < 0,001$ ) та показників ХС ЛПДНЩ (відповідно  $0,64 \pm 0,22$  й  $0,82 \pm 0,34$  ммоль/л;  $p = 0,010$ ) і частоти виникнення стенокардічних проявів при значному фізичному навантаженні (відповідно 92,9 і 66,7%;  $p < 0,001$ ).

2. Достовірно визначено гарну динаміку клініко-лабораторних показників при ізольованій ІХС на фоні застосованого лікування: зниження середніх рівнів ЗХ (з  $4,93 \pm 1,10$  до  $4,61 \pm 0,70$  ммоль/л;  $p = 0,001$ ), ТГ (з  $1,41 \pm 0,47$  до  $1,35 \pm 0,43$  ммоль/л;  $p < 0,001$ ) та ХС ЛПНЩ (з  $2,80 \pm 1,26$  до  $1,92 \pm 0,70$  ммоль/л;  $p < 0,001$ ) і НbA1c (з  $5,0 \pm 0,2$  до  $4,95 \pm 0,32$  %;  $p = 0,057$ )

3. Вірогідно встановлено позитивну динаміку клініко-лабораторних

характеристик хворих із коморбідністю ІХС і ЦД2Т після проведеного комбінованого лікування: зниження середніх рівнів ЗХ з  $5,21 \pm 1,51$  до  $4,89 \pm 1,08$  ммоль/л ( $p = 0,001$ ), ТГ — з  $1,88 \pm 0,81$  до  $1,63 \pm 0,70$  ммоль/л ( $p < 0,001$ ), ХС ЛПНЩ — з  $2,90 \pm 1,40$  до  $2,31 \pm 1,13$  ммоль/л ( $p < 0,001$ ) та HbA1c — з  $7,2 \pm 1,2$  до  $7,03 \pm 1,06$  % ( $p = 0,57$ ).

4. При призначенні валсартану на фоні лікування констатовано достовірно зниження середніх рівнів ЗХ (з  $5,17 \pm 1,45$  до  $4,88 \pm 1,00$  ммоль/л;  $p = 0,002$ ), показників ТГ (з  $1,69 \pm 0,75$  до  $1,53 \pm 0,63$  ммоль/л;  $p < 0,001$ ) та ХС ЛПНЩ і ХС ЛПДНЩ (відповідно з  $2,85 \pm 1,37$  до  $2,18 \pm 1,04$  ммоль/л;  $p < 0,001$  та  $0,84 \pm 0,38$  до  $0,75 \pm 0,36$  ммоль/л;  $p = 0,002$ ) й HbA1c (з  $6,41 \pm 1,36$  до  $6,29 \pm 1,27$  %;  $p < 0,001$ ).

5. При використанні телмісартану після проведеного лікування вірогідно ( $p < 0,001$ ) встановлено зниження рівнів ЗХ (з  $5,06 \pm 1,32$  до  $4,70 \pm 0,95$  ммоль/л) та ТГ і ХС ЛПНЩ (відповідно з  $1,77 \pm 0,75$  до  $1,54 \pm 0,65$  ммоль/л і з  $2,89 \pm 1,33$  до  $2,17 \pm 1,01$  ммоль/л;) й HbA1c (з  $6,57 \pm 1,55$  до  $6,37 \pm 1,40$  %).

6. Визначено вірогідну ( $p < 0,001$ ) різницю в значеннях HbA1c і глюкози натщесерце із значним переважанням показників при більш тяжкому ступені перебігу ЦД2Т як при використанні валсартану в комбінації з антигіперглікемічним засобом (відповідно легкий, середній та тяжкий ступінь ЦД2Т: HbA1c —  $6,2 \pm 0,7$  і  $6,7 \pm 0,9$  та  $8,1 \pm 0,7$  %; глюкоза натщесерце —  $6,3 \pm 0,5$  й  $6,7 \pm 1,3$  і  $8,1 \pm 0,9$  ммоль/л), так і телмісартану в комбінації з антигіперглікемічним засобом (HbA1c — відповідно  $6,1 \pm 0,4$  й  $7,1 \pm 0,9$  та  $7,7 \pm 1,0$  % і глюкоза натщесерце — відповідно  $5,5 \pm 1,1$  і  $7,3 \pm 1,7$  й  $7,6 \pm 1,6$  ммоль/л).

За матеріалами розділу опубліковано:

[215]. Koshkina M. V. Peculiarities of treatment of coronary artery disease with concomitant type 2 diabetes mellitus with angiotensin receptor blockers. *Клінічна та профілактична медицина*. № 1 (23)/2023. С. 12–20. doi:

[https://doi.org/10.31612/2616-4868.1\(23\).2023.02](https://doi.org/10.31612/2616-4868.1(23).2023.02).

## РОЗДІЛ 5

ПРЕДИКТОРНІ МОЖЛИВОСТІ КЛІНІЧНИХ, ГЕМОДИНАМІЧНИХ ТА  
 ЛАБОРАТОРНИХ ПОКАЗНИКІВ І РІВНІВ ТАЙТІНУ У ПРОГНОЗУВАННІ  
 РОЗВИТКУ КОМОРБІДНОСТІ ІШЕМІЧНОЇ ХВОРОБИ СЕРЦЯ ТА  
 ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ 2-ГО ТИПУ

В даному розділі визначено асоціації клінічних, гемодинамічних та лабораторних характеристик обстежених із коморбідністю ІХС та ЦД2Т (вікові статеві характеристики, наявність та стадійність ХСН і ГХ, супутність тютюнопаління та ожиріння і тривалість ІХС, характеристики вуглеводного обміну, ліпідного спектру, гемодинамічних показників й рівнів тайтіну) та вираховано модель прогнозування супутнього ЦД2Т у пацієнтів з ІХС.

При встановленні та аналізі асоціацій вищевказаних клініко-анамнестичних і лабораторно-інструментальних характеристик на першому етапі були вираховані достовірні асоціації цих показників із коморбідністю ІХС та ЦД2Т із розрахунком стандартизованих коефіцієнтів  $\beta$  (ВШ) та їх 95,0 % ДІ. На другому етапі математично було створено модель прогнозування супутнього ЦД2Т у пацієнтів з ІХС із розрахунком її кваліфікаційних якостей.

5.1 Клінічні, гемодинамічні та лабораторні, в тому числі тайтін, предиктори визначення ризиків розвитку коморбідності ішемічної хвороби серця та цукрового діабету 2-го типу

При визначенні асоціацій клініко-анамнестичних характеристик хворих на ІХС із наявним ЦД2Т було констатовано тенденцію до достовірної асоціації ГХ I (ВШ = 8,088 [95,0 % ДІ 0,755–86,650];  $p = 0,084$ ) та II (ВШ = 8,889 [95,0 % ДІ 0,770–102,671];  $p = 0,080$ ) ступеня з наявністю ЦД2Т. Таким чином, вірогідно визначалися збільшені шанси на розвиток ЦД2Т при ІХС за наявності ГХ I і II стадії (відповідно збільшення шансів в 8,088 і в 8,889 разів) — табл. 5.1.

Асоціації клініко-анамнестичних характеристик обстежених хворих на ІХС із наявним ЦД2Т

Характеристики	ВШ	95,0 % ДІ	<i>p</i>
Стать (жіноча)	1,556	0,586–4,133	0,375
Вік, років	1,018	0,961–1,079	0,543
ХСН немає	Референсний показник		0,708
ХСН I стадії	0,817	0,105–6,322	0,846
ХСН II стадії	1,279	0,156–10,456	0,819
ГХ немає	Референсний показник		0,199
ГХ I ступеня	8,088	0,755–86,640	0,084
ГХ II ступеня	8,889	0,770–102,671	0,080
Ожиріння (так)	1,665	0,301–9,093	0,562
Паління наразі	0,603	0,141–2,577	0,495
Тривалість ІХС, років	1,355	0,635–2,888	0,432

При цьому, інші медико-анамнестичні характеристики (жіноча стать, вік, ХСН, ожиріння та тютюнопаління й тривалість ІХС) достовірних асоціацій із ризиками розвитку ЦД2Т не визначили. Так, відповідні ВШ та їх 95,0 ДІ становили: для жіночої статі — ВШ = 1,556 [95,0 % ДІ 0,586–4,133];  $p = 0,375$ ; для віку — ВШ = 1,018 [95,0 % ДІ 0,961–1,079];  $p = 0,543$ ; для ХСН I — ВШ = 0,817 [95,0 % ДІ 0,105–6,322];  $p = 0,846$  та II — ВШ = 1,279 [95,0 % ДІ 0,156–10,456];  $p = 0,819$  стадії; для ожиріння — ВШ = 1,665 [95,0 % ДІ 0,301–9,093];  $p = 0,562$  і тютюнопаління — ВШ = 0,603 [95,0 % ДІ 0,141–2,577];  $p = 0,495$  й для тривалості ІХС — ВШ = 1,355 [95,0 % ДІ 0,635–2,888];  $p = 0,432$ . Разом з тим, отримані результати свідчать про наявність невірогідно збільшених шансів на коморбідність ІХС із ЦД2Т при ожирінні – в 1,665 разів, жіночій статі в 1,556 разів; збільшенні тривалості ІХС на кожен рік — в 1,355 разів, за наявності ХСН II стадії — в 1,279 разів та зі збільшенням віку на один рік — в 1,018 разів. При цьому, констатувалися невірогідні зменшення шансів на коморбідність ІХС та ЦД2Т при наявності ХСН I стадії (зменшення шансів на 18,3 %) та тютюнопаління (зменшення шансів на 39,7 %) — табл. 5.1.

При цьому, серед вірогідних асоціацій ЕКГ-характеристик порушення ритму та провідності та УЗІ-критеріїв при ІХС із наявним ЦД2Т лише наявність гіпертрофії ЛШ була достовірним ( $p = 0,028$ ) предиктором супутнього ЦД2Т: ВШ = 2,661 [95,0 % ДІ 1,113–6,359]. Кардіосклероз же різної локалізації достовірно не був асоційований з супутнім ЦД2Т: передньої стінки — ВШ = 1,375 [95,0 % ДІ 0,225–8,411];  $p = 0,730$  та задньої — ВШ = 0,378 [95,0 % ДІ 0,146–2,074];  $p = 0,378$  — табл. 5.2.

Таблиця 5.2

Асоціації ЕКГ-характеристик порушення ритму та провідності й УЗД-критеріїв у обстежених хворих на ІХС із наявним ЦД2Т

Характеристики	ВШ	95,0 % ДІ	$p$
Гіпертрофія ЛШ	2,661	1,113–6,359	0,028
Кардіосклероз немає	Референсний показник		0,609
Кардіосклероз передньої стінки	1,375	0,225–8,411	0,730
Кардіосклероз задньої стінки	0,378	0,146–2,074	0,378

Отримані дані вказують на вірогідні збільшення шансів на коморбідність ІХС та ЦД2Т за наявності гіпертрофії ЛШ (в 2,661 рази) й невірогідні — при кардіосклерозі передньої стінки (в 1,375 разів). При кардіосклерозі ж задньої стінки, навпаки, невірогідно відповідні шанси знижувалися на 62,2 % — табл. 5.2.

Окрім цього, при встановленні вірогідних асоціації показників ліпідного спектру обстежених хворих на ІХС із наявним ЦД2Т зворотну асоціацію з супутнім ЦД2Т показали рівні ЗХ (ВШ = 0,407 [95,0 % ДІ 0,162–1,023];  $p = 0,056$ ) та пряму — рівні ХС ЛПВЩ і ХС ЛПДНЩ: відповідно ВШ = 12,109 [95,0 % ДІ 1,450–101,120];  $p = 0,021$  й ВШ = 112,065 [95,0 % ДІ 4,509–2785,078];  $p = 0,004$ ; що вказує на вірогідно збільшені шанси на коморбідність ІХС і ЦД2Т при збільшенні рівнів ХС ЛПВЩ та ХС ЛПДНЩ на кожну одиницю відповідно в 12,109 і 112,065 разів і зменшення відповідних шансів при зниженні рівнів ЗХ (відповідно на 59,3 % на кожну одиницю

зниження) — табл. 5.3.

Таблиця 5.3

Асоціації характеристик клінічного аналізу крові та ліпідного спектру обстежених хворих на ІХС із наявним ЦД2Т

Характеристики	ВШ	95,0 % ДІ	<i>p</i>
Гемоглобін, г/л	0,993	0,968–1,020	0,617
ЗХ, ммоль/л	0,407	0,162–1,023	0,056
ХС ЛПВЩ, ммоль/л	12,109	1,450–101,120	0,021
ТГ, ммоль/л	1,156	0,390–3,426	0,793
ХС ЛПНЩ, ммоль/л	1,976	0,846–4,613	0,115
ХС ЛПДНЩ, ммоль/л	112,065	4,509–2785,087	0,004

Слід вказати, що також були визначені й невірогідні асоціації коморбідності ІХС і ЦД2Т: зворотні — гемоглобіну (ВШ = 0,993 [95,0 % ДІ 0,968–1,020]; *p* = 0,617; знижені шанси на коморбідність на 7,0 %) і прямі — ТГ (ВШ = 1,156 [95,0 % ДІ 0,390–3,426]; *p* = 0,793; збільшені шанси на коморбідність в 1,156 разів) та ХС ЛПНЩ (ВШ = 1,976 [95,0 % ДІ 0,846–4,613]; *p* = 0,115; збільшені шанси на коморбідність в 1,976 разів) — табл. 5.3.

Обмеження значних навантажень достовірно асоціювалися з ІХС та супутнім ЦД2Т: ВШ = 6,300 [95,0 % ДІ 1,358–29,235]; *p* = 0,019; що визначає збільшені шанси на коморбідність ІХС та ЦД2Т в 6,3 разів — табл. 5.4.

Таблиця 5.4

Асоціації характеристик стабільної стенокардії обстежених хворих на ІХС із наявним ЦД2Т

Характеристики	ВШ	95,0 % ДІ	<i>p</i>
За значного навантаження	6,300	1,358–29,235	0,019
Хода у звичайному темпі > 500 м	1,204	0,411–3,525	0,735
Хода у звичайному темпі < 500 м	0,484	0,141–1,663	0,249

Будь-яке фізичне навантаження або спокій	0,477	0,081–2,807	0,413
--	-------	-------------	-------

Окрім цього, були констатовані й невірогідні асоціації обмежень фізичної активності з супутнім ЦД2Т при ході у звичайному темпі > 500 м (ВШ = 1,204 [95,0 % ДІ 0,411–3,525];  $p = 0,735$ ; збільшені в 1,204 рази шанси на коморбідність ІХС і ЦД2Т) і < 500 м (ВШ = 0,484 [95,0 % ДІ 0,141–1,663];  $p = 0,249$ ; зменшені на 51,6 % шанси на коморбідність) та за будь-якого фізичного навантаження чи в спокої (ВШ = 0,477 [95,0 % ДІ 0,081–2,807];  $p = 0,413$ ; зменшені на 52,3 % шанси на коморбідність) — табл. 5.4.

При цьому, тайтін вірогідно зворотно асоціювався з супутнім ЦД2Т: ВШ = 0,001 [95,0 % ДІ 0,001–0,138];  $p = 0,018$  і визначив вірогідне зниження (на 99,9 % на кожен одиницю збільшення) шансів на коморбідність ІХС і ЦД2Т — табл. 5.5.

Таблиця 5.5

Асоціації характеристик рівнів тайтіну обстежених хворих на ІХС із наявним ЦД2Т

Характеристики	ВШ	95,0 % ДІ	$p$
Тайтін, нг/мл	0,001	0,001–0,138	0,018

5.2 Модель прогнозування супутнього цукрового діабету 2-го типу у пацієнтів із ішемічною хворобою серця з урахуванням значень рівнів тайтіну

Таким чином, при розрахунку кінцевої моделі коморбідності ІХС і ЦД2Т достовірними предикторами супутнього ЦД2Т у пацієнтів із ІХС були встановлені рівні тайтіну (ВШ = 0,001 [95,0 % ДІ 0,001–0,105];  $p = 0,021$ ); ГХ I та II ступеня (відповідно ВШ = 28,993 [95,0 % ДІ 1,595–526,940];  $p = 0,023$  та ВШ = 19,050 [95,0 % ДІ 1,078–336,620];  $p = 0,044$ ); наявність гіпертрофії ЛШ (ВШ = 3,169 [95,0 % ДІ 1,103–3,108];  $p = 0,032$ ); рівні ЗХ та ХС ЛПДНЩ (відповідно ВШ = 0,670 [95,0 % ДІ 0,443–1,038];  $p = 0,073$  та ВШ = 49,032 [95,0 % ДІ 4,155–578,644];  $p = 0,022$ ) і наявність стабільної

стенокардії навантаження I та II ф. кл. (ВШ = 6,199 [95,0 % ДІ 1,129–34,039];  $p = 0,036$ ) — табл. 5.6.

Таблиця 5.6

Асоціації проаналізованих характеристик обстежених хворих на ІХС із наявним ЦД2Т (метод одночасного включення)

Характеристики	В-коефіцієнт	ВШ	95,0 % ДІ	p
Тайтін, нг/мл	-14,843	0,001	0,001–0,105	0,021
ГХ немає	Референсний показник			0,074
ГХ I ступеня	3,367	28,993	1,595–526,940	0,023
ГХ II ступеня	2,947	19,050	1,078–336,620	0,044
Гіпертрофія ЛШ	1,153	3,169	1,103–3,108	0,032
ЗХ, ммоль/л	-0,400	0,670	0,433–1,038	0,073
ХС ЛПДНЩ, ммоль/л	3,892	49,032	4,155–578,644	0,002
Стенокардія навантаження I та II ф. кл.	1,824	6,199	1,129–34,039	0,036
Константа	-2,007	0,134	0,134	0,338

Отримані дані вірогідно вказують на зниження шансів на розвиток коморбідності ІХС і ЦД2Т при збільшенні рівнів тайтіну (на 99,9 %) і ЗХ (на 33,0 %) та їх збільшення — при наявності ГХ I та II стадії (відповідно в 28,993 і 19,050 разів), гіпертрофії ЛШ (в 3,169 разів), стабільної стенокардії навантаження I та II ф. кл. (в 6,199 разів) та збільшених рівнях ХС ЛПДНЩ (в 49,032 разів) — табл. 5.6.

Таким чином, розроблена нами фінальна модель прогнозування ризиків розвитку коморбідності ІХС та ЦД2Т виглядає:

$$\text{ЦД2Т} = -2,007 - (14,843 \times \text{тайтін, нг/мл}) + (3,367, \text{ якщо є ГХ I ступеня}) +$$

(2,947, якщо є ГХ II ступеня) + (1,153, якщо є гіпертрофія ЛШ) – (0,400 × ЗХ, ммоль/л) + (3,892 × ХС ЛПДНЩ) + (1,824, якщо стенокардія виникає при значном навантаженні)

Практично на прикладах застосування моделі прогнозування ризиків розвитку коморбідності ІХС і ЦД2Т виглядає наступним чином:

Приклад 1. Хворий М., 72 роки, № історії хвороби 830. ГХ II ст., 3 ступінь, ризик помірний. ІХС. АК. Атеросклероз аорти, вінцевих артерій. ХСН I. Неповна блокада правої ніжки п. Гіса. Стенокардія під час значного навантаження та під час ходи у звичайному темпі >500 м. При проведенні клініко-лабораторних досліджень були отримані наступні показники: тайтін – 0,35 нг/мл; ЗХ — 5,04 ммоль/л; ХС ЛПДНЩ — 0,91 ммоль/л.

Модель прогнозування коморбідності ІХС та ЦД2Т має вигляд:

Ризик розвитку коморбідності ІХС та ЦД2Т у хворого М. = -2,007 – (14,843 × 0,35) + (2,947) – (0,400 × 5,04) + (3,892 × 0,91) + (1,824) = -2,007 – 5,19505 + 2,947 – 2,016 + 3,54172 + 1,824 = -0,90533

Таким чином, хворий М. має на 9,467 % менші шанси на коморбідне поєднання ІХС та ЦД2Т.

Приклад 2. Хвора Л., 74 роки, № історії хвороби 3397. ГХ II ст., 3 ступінь, ризик високий. ІХС. Дифузний кардіосклероз. Атеросклероз аорти, вінцевих артерій. ХСН I ст. Неускладнений гіпертонічний криз (13.12.18 р.) на догоспітальному етапі. Дисциркуляторна енцефалопатія II ст. змішаного генезу (гіпертонічна, атеросклеротична). Розповсюджений остеохондроз хребта. Стенокардія під час значного навантаження. При проведенні клініко-лабораторних досліджень були отримані наступні показники: тайтін — 0,2 нг/мл; ЗХ — 1,06 ммоль/л; ХС ЛПДНЩ — 0,82 ммоль/л.

Модель прогнозування коморбідності ІХС та ЦД2Т має вигляд:

Ризик розвитку коморбідності ІХС та ЦД2Т у хворої Л. = -2,007 – (14,843 × 0,2) + (2,947) – (0,400 × 1,06) + (3,892 × 0,82) + (1,824) = -2,007 – (2,9686) + (2,947) – (0,424) + (3,19144) + (1,824) = 2,56284

Таким чином, хвора Л. має збільшені в 2,56284 рази шанси на коморбідність ІХС та ЦД2Т.

Слід вказати, що розроблена модель має високі кваліфікаційні якості: оптимальне граничне значення моделі = -2,0312, за якого розроблена модель має 85,7 % чутливості та 55,6 % специфічності – рис. 5.1.

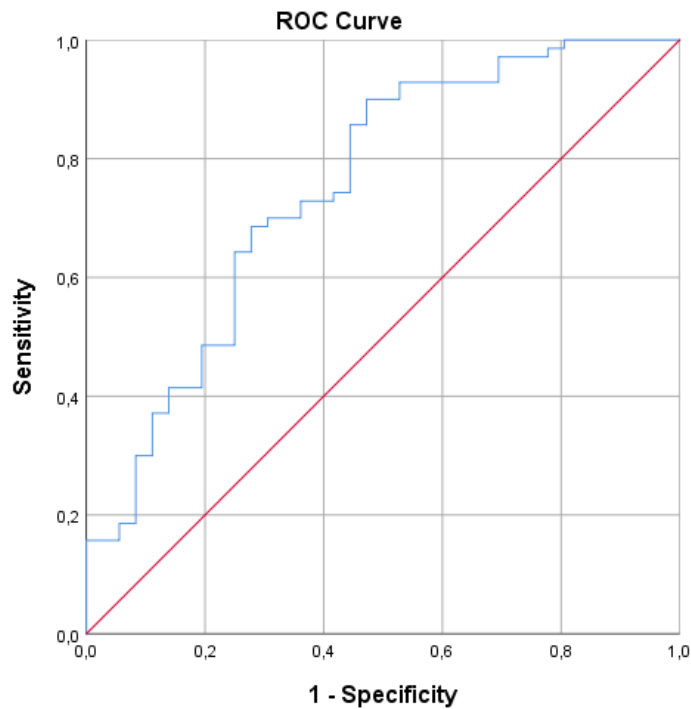


Рис. 5.1 ROC-крива розробленої моделі (AUC = 0,751 [95,0 % ДІ 0,649–0,852],  $p < 0,001$ ).

### 5.3 Висновки до розділу 5

Таким чином, при визначенні асоціацій клініко-анамнестичних характеристик хворих із ІХС з супутнім ЦД2Т було:

1. Визначено тенденцію до вірогідних асоціацій наявної ГХ I (ВШ = 8,088 [95,0 % ДІ 0,755–86,650];  $p = 0,084$ ) та II (ВШ = 8,889 [95,0 % ДІ 0,770–102,671];  $p = 0,080$ ) ступеня із наявністю ЦД2Т на тлі ІХС й вірогідно констатовано збільшені шанси на розвиток ЦД2Т при ІХС при наявності ГХ I і II ступеня (відповідно в 8,088 і в 8,889 разів).

2. Встановлені достовірні асоціації наявної гіпертрофії ЛШ із супутнім

ЦД2Т при ІХС (ВШ = 2,661 [95,0 % ДІ 1,113–6,359];  $p = 0,028$ ) та вірогідно збільшені (в 2,661 рази) шанси на коморбідність ІХС та ЦД2Т при наявності гіпертрофії ЛШ.

3. Констатовані вірогідні зворотні асоціації з супутнім ЦД2Т на фоні ІХС рівнів ЗХ (ВШ = 0,407 [95,0 % ДІ 0,162–1,023];  $p = 0,056$ ) та прямі — рівнів ХС ЛПВЩ і ХС ЛПДНЩ: відповідно ВШ = 12,109 [95,0 % ДІ 1,450–101,120];  $p = 0,021$  й ВШ = 112,065 [95,0 % ДІ 4,509–2785,078];  $p = 0,004$ . Визначені вірогідно збільшені шанси на коморбідність ІХС і ЦД2Т при збільшенні рівнів ХС ЛПВЩ та ХС ЛПДНЩ на кожну одиницю відповідно в 12,109 і 112,065 разів і зменшення — при зниженні рівнів ЗХ (відповідно на 59,3 % на кожну одиницю).

4. Зафіксовано достовірні асоціації обмеження фізичної активності значних навантажень у хворих з супутнім ЦД2Т при ІХС (ВШ = 6,300 [95,0 % ДІ 1,358–29,235];  $p = 0,019$ ) та з'ясовані збільшені (в 6,3 разів) шанси на коморбідність ІХС та ЦД2Т при наявності обмеження фізичної активності при значном навантаженні.

5. Констатовані вірогідні зворотні асоціації збільшених рівнів тайтіну з супутнім ЦД2Т при ІХС (ВШ = 0,001 [95,0 % ДІ 0,001–0,138];  $p = 0,018$ ) із визначенням вірогідного зниження (на 99,9 % на кожну одиницю збільшення тайтіну) шансів на коморбідність ІХС і ЦД2Т

6. Визначені достовірні фінальні предиктори супутнього ЦД2Т у пацієнтів із ІХС: рівні тайтіну (ВШ = 0,001 [95,0 % ДІ 0,001–0,105];  $p = 0,021$ ); наявність ГХ I та II ступеня (відповідно ВШ = 28,993 [95,0 % ДІ 1,595–526,940];  $p = 0,023$  та ВШ = 19,050 [95,0 % ДІ 1,078–336,620];  $p = 0,044$ ) і гіпертрофії ЛШ (ВШ = 3,169 [95,0 % ДІ 1,103–3,108];  $p = 0,032$ ); рівні ЗХ та ХС ЛПДНЩ (відповідно ВШ = 0,670 [95,0 % ДІ 0,443–1,038];  $p = 0,073$  та ВШ = 49,032 [95,0 % ДІ 4,155–578,644];  $p = 0,022$ ) і стабільної стенокардії навантаження I та II ф. кл. (ВШ = 6,199 [95,0 % ДІ 1,129–34,039];  $p = 0,036$ ). Констатовано зниження шансів на розвиток коморбідності ІХС і ЦД2Т при збільшенні рівнів тайтіну (на 99,9 %) і ЗХ (на 33,0 %) та їх збільшення — при

наявності ГХ I та II стадії (відповідно в 28,993 і 19,050 разів), гіпертрофії ЛШ (в 3,169 разів), стабільної стенокардії навантаження I та II ф. кл. (в 6,199 разів) та збільшених рівнях ХС ЛПДНЩ (в 49,032 разів).

7. Вирахована фінальна модель прогнозування ризиків розвитку коморбідності ІХС та ЦД2Т:  $ЦД2Т = -2,007 - (14,843 \times \text{тайтін, нг/мл}) + (3,367, \text{ якщо є ГХ I ступеня}) + (2,947, \text{ якщо є ГХ II ступеня}) + (1,153, \text{ якщо є гіпертрофія ЛШ}) - (0,400 \times \text{ЗХ, ммоль/л}) + (3,892 \times \text{ХС ЛПДНЩ}) + (1,824, \text{ якщо стенокардія виникає за значного навантаження})$ . Визначені високі кваліфікаційні якості розробленої моделі: оптимальне граничне значення моделі = -2,0312, за якого розроблена модель має 85,7 % чутливості та 55,6 % специфічності.

За матеріалами розділу опубліковано:

[213]. Koshkina M. V., Babadzhan V. D., Kadykova O. I. Estimation of predictors and development of prognostic model for comorbid course of diabetes mellitus and ischemic heart disease. *Wiadomości Lekarskie*. 2022. Vol. LXXV, Iss. 11 (1). P. 2598–2603. doi: 10.36740/WLek202211112.

## РОЗДІЛ 6

## ОБГОВОРЕННЯ ОТРИМАНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

Вивчення патогенезу, клінічного перебігу, методів діагностики та лікування хронічної серцевої недостатності (ХСН), спровокованої ішемічною хворобою серця (ІХС), особливо при її коморбідності з цукровим діабетом 2-го типу (ЦД2Т) залишається однією з найбільш актуальних проблем сучасної медицини, так, як синтропічність даних захворювань має спільний патогенетичний зв'язок і потенціє значні кардіоваскулярні ризики, особливо з урахуванням необхідності подальшого вивчення оптимізації антиішемічної терапії зазначеного контингенту хворих для розробки прогностичних і діагностичних критеріїв перебігу ІХС та ЦД2Т із наступним впровадженням профілактичних та медикаментозних програм.

Згідно з метою та завданнями дослідження проведено обстеження 106 хворих на ІХС, які знаходились на стаціонарному лікуванні в кардіологічному відділенні комунального некомерційного підприємства (КНП) «Міська клінічна лікарня № 27» Харківської міської Ради (ХМР), яка на момент обстеження пацієнтів була базовим лікувальним закладом кафедри внутрішньої медицини № 2, клінічної імунології та алергології імені академіка Л. Т. Малої Харківського національного медичного університету (ХНМУ) Міністерства охорони здоров'я (МОЗ) України та 20 осіб контрольної групи за період 2019–2022 рр. Первинний огляд пацієнтів відбувався в 2018–2019 роках, після чого 12 місяців продовжувався період спостереження та лікування учасників дослідження. Клініко-інструментальне та клініко-лабораторне обстеження пацієнтів проводили двічі, при надходженні до стаціонару та через 12 місяців для оцінки ефективності терапії, що проводилася. Серед 126 долучених до дослідження пацієнтів та осіб контрольної групи було сформовано три групи. До першої групи (основної) увійшли пацієнти з ізольованою ІХС ( $n = 36$ ), другу групу (порівняння) склали хворі з ІХС та супутнім ЦД2Т ( $n = 70$ ) та третю (контрольну) — 20 практично здорових осіб.

всім хворим та здоровим особам контрольної групи було визначено антропометричні показники, в сироватці крові визначали загальний холестерин (ЗХ), холестерин ліпопротеїнів дуже низької щільності (ХС ЛПДНЩ), холестерин ліпопротеїнів низької щільності (ХС ЛПНЩ), холестерин ліпопротеїнів високої щільності (ХС ЛПВЩ), тригліцериди (ТГ). Визначали вміст тайтіну та інсуліну в сироватці крові й рівні глікованого (глікозильованого) гемоглобіну (HbA1c) в цільній крові та проводили розрахунок коефіцієнта атерогенності (КА). Окрім цього, було визначено індекс інсулінорезистентності (ІР) гомеостатичної моделі оцінки резистентності до інсуліну (НОМА) і визначення концентрації глюкози у крові натще. Проводили електрокардіографію (ЕКГ) і ехокардіографію (ЕхоКГ) із визначенням кінцево-діастолічного розміру (КДР), кінцево-сistolічного розміру (КСР), товщини задньої стінки лівого шлуночка (ТЗСЛШ), товщини міжшлуночкової перегородки (ТМШП). Також було розраховано масу міокарда лівого шлуночка (ММЛШ) й індекс маси міокарда ЛШ (ІММЛШ) і значення передньо-задньої вісі (ПЗВ). Систолічну функцію серця оцінювали за допомогою: кінцево-діастолічного об'єму (КДО) та кінцево-сistolічного об'єму (КСО) ЛШ, фракції викиду (ФВ) ЛШ, серцевого викиду (СВ), розміру аорти й лівого передсердя (ЛП). Діастолічну функцію серця оцінювали за допомогою: максимальної (пікової) швидкості раннього (Е) і пізнього (А) наповнення ЛШ та їх співвідношення (Е/А). Всі хворі, що взяли участь в дослідженні, отримували комбіновану медикаментозну терапію в залежності від діагностованої у них патології.

В остання роки з'явилися дані про деградацію тайтіну в міокарді людини при патології серцевого м'язу [86–88]. Було встановлено, що зниження вмісту тайтіну в міокарді асоціюється з переважанням протеолітичних процесів над процесами синтезу цього білка [89]. Зменшення вмісту тайтіну в міокарді порушує впорядкованість саркомерної структури міокарду, знижуючи таким чином його скоротливу здатність [90]. Тайтін є каркасом для збірки нитей міозину, підтримує структуру саркомеру, змінює чутливість міозину до іонів

кальцію, запускає актин-міозинову взаємодію, забезпечує пасивну напругу м'яза під час розтягнення та відіграє роль в регуляції експресії м'язових генів, регулюючи білковий обмін в саркомері [76, 78–83].

Neagoe C., Kulke M. та інш. [216] встановили знижений рівень продукції тайтіну у хворих на хронічну ішемічну хворобу серця, що приводила до хронічної серцевої недостатності. Ehler E. [217] вказала на наявність порушення рівнів тайтіну й при інших захворюваннях, серед яких першочерговим є ЦД (особливо ЦД2Т). Причому, за думкою багатьох вчених, частіше за все ІХС зустрічається в сукупності з ЦД2Т [5]. В поєднаному перебігу зі ІХС та ЦД2Т призводять до погіршення прогнозу клінічного перебігу ХСН в результаті потенціювання метаболічних та трофічних порушень внаслідок змін в судинах артеріального русла. Отже, коморбідний перебіг ІХС та ЦД2Т також є одним з найпріоритетніших напрямків дослідження в сучасній терапевтичній медичній науці [6]. Рівень тайтіну при коморбідній патології ще не вивчений.

При коморбідності ІХС і ЦД2Т порівняно з ізольованою ІХС вірогідно визначено переважання частки хворих зі стабільною стенокардією напруги І та ІІ ф. кл. (відповідно 17,1 та 2,8 %;  $p = 0,033$ ) та 2 і 3 ступенем ГХ (відповідно 67,1 та 31,4 % проти 58,3 і 25,0 %;  $p = 0,011$ ) і тривалістю ІХС більше за 15 років (відповідно 57,1 проти 36,1 %;  $p = 0,034$ ). Констатовано більший частотний прояв набряків нижніх кінцівок (відповідно 41,4 та 22,2 %;  $p = 0,049$ ) і гіпертрофії ЛШ (відповідно 61,4 та 36,1 %  $p = 0,013$ ) та ступеня обмеження фізичної активності за значного навантаження (відповідно 95,7 і 80,6 %;  $p = 0,011$ ).

В проведеному нами дослідженні середні рівні тайтіну в групі контролю складали  $0,37 \pm 0,05$  нг/мл, що було достовірно ( $p < 0,001$ ) значно вищим, ніж в групі хворих на ІХС ( $0,24 \pm 0,05$  нг/мл) та групі хворих з коморбідним перебігом ІХС та ЦД2Т ( $0,22 \pm 0,04$  нг/мл). Зниження рівнів тайтіну в сироватці крові хворих на ІХС та ІХС і ЦД2Т свідчить про негативний вплив метаболічних порушень на цей показник, що може бути одним з предикторів

погіршення скоротливих властивостей міокарда лівого шлуночка серця, показників внутрисерцевої гемодинаміки і сприяти розвитку ХСН при цих захворюваннях. В нашій роботі вперше встановлено значне переважне зниження рівня тайтїну в групі хворих з коморбідністю - наявністю ІХС та ЦД2Т.

В виконаній роботі констатовано вірогідні зміни фізикальних характеристик серцевої діяльності при ІХС (особливо із коморбідністю з ЦД2Т) порівняно з контролем: САТ відповідно  $141,4 \pm 20,6$  і  $152,9 \pm 19,6$  та  $117,5 \pm 4,1$  мм рт. ст. ( $p < 0,001$ ). Визначено наявність дефіциту пульсу при ізольованій ІХС і її коморбідності з ЦД2Т, що констатує наявність аритмічних порушень діяльності ССС при ІХС (особливо на тлі ЦД2Т).

В роботах Коваленко В. М., Лутай М. І., Сіренко Ю. М. [19] показана наявність діастолічної дисфункції ЛШ у хворих на ранніх стадіях ІХС, а в роботах Воронков Л. Г. (2007) [131] та Lam C.S. et all (2011) [29] – прогресування систолічної дисфункції лівого шлуночка на пізніх стадіях ХСН у хворих на ІХС. Кравчун Н. О., Гринченко Т. С., Земляницина О. В. [6] вказували на формування ХСН у хворих на ЦД2Т. За отриманими в нашому дослідженні параметрами УЗД серця обстежених було доведено переважно вірогідний негативний вплив ІХС (особливо обтяженої ЦД2Т) порівняно з контролем на структурно-функціональний стан міокарду таких хворих: відповідно КДО  $107,2 \pm 37,8$  та  $113,9 \pm 41,0$  і  $67,7 \pm 7,9$  мл ( $p < 0,001$ ); КСО —  $49,8 \pm 22,5$  та  $53,4 \pm 28,1$  й  $25,5 \pm 3,5$  мл ( $p < 0,001$ ); ПЗВ —  $21,2 \pm 3,4$  і  $20,8 \pm 3,1$  та  $25,7 \pm 2,2$  % ( $p < 0,001$ ); ФВ —  $55,3 \pm 3,4$  й  $54,4 \pm 7,9$  та  $65,1 \pm 2,6$  % ( $p < 0,001$ ); СВ —  $94,9 \pm 12,3$  та  $92,6 \pm 11,7$  і  $78,7 \pm 4,6$  мл ( $p < 0,001$ ); ТЗСЛШ —  $1,30 \pm 0,03$  та  $1,31 \pm 0,04$  й  $1,23 \pm 0,04$  см ( $p < 0,001$ ); ТМШП —  $1,21 \pm 0,07$  та  $1,21 \pm 0,04$  і  $1,15 \pm 0,05$  см ( $p < 0,001$ ); розмір ЛП —  $3,28 \pm 0,32$  і  $3,26 \pm 0,33$  та  $3,15 \pm 0,35$  см ( $p < 0,001$ ); показник E —  $0,84 \pm 0,28$ ;  $p = 0,034$  і  $0,83 \pm 0,35$ ;  $p = 0,011$  й  $0,94 \pm 0,18$  см/с; значення A —  $0,95 \pm 0,15$  та  $0,99 \pm 0,22$  і  $0,69 \pm 0,18$  см/с ( $p < 0,001$ ) та співвідношення E/A —  $0,89 \pm 0,27$  і  $0,82 \pm 0,27$  й  $1,40 \pm 0,20$  од ( $p < 0,001$ ). Проведене нами дослідження вказує на

наявність можливого розвитку декомпенсації серцевого розслаблення та значного підвищення жорсткості артеріальної стінки й високу діастолічну дисфункцію при прогресуванні цукрового діабету у хворих на ІХС [213].

Вірогідно встановлено значно негативний вплив ІХС (особливо при її обтяженні ЦД2Т) порівняно з контролем на показники ліпідного обміну (відповідно значення ХС ЛПВЩ  $1,27 \pm 0,30$ ;  $p < 0,001$  і  $1,34 \pm 0,25$ ;  $p = 0,039$  та  $1,42 \pm 0,16$  ммоль/л; середня концентрація ТГ —  $1,41 \pm 0,47$  і  $1,88 \pm 0,81$  й  $0,80 \pm 0,11$  ммоль/л ( $p < 0,001$ ) та середні рівні ХС ЛПДНЩ —  $0,65 \pm 0,19$  та  $0,91 \pm 0,38$  і  $0,40 \pm 0,009$  ммоль/л ( $p < 0,001$ )). Отримані в нашому дослідженні показники узгоджуються з результатами, отриманими іншими авторами [156].

Зафіксовано вірогідно негативні впливи ІХС (особливо на тлі ЦД2Т) на характеристики обміну глюкози порівняно з контролем: відповідно середні рівні гемоглобіну  $140,6 \pm 4,1$ ;  $p = 0,030$  і  $140,3 \pm 19,0$ ;  $p = 0,030$  та  $113,3 \pm 4,6$  г/л; HbA1c —  $5,0 \pm 0,2$  і  $7,2 \pm 1,2$  й  $5,5 \pm 0,3$  % ( $p < 0,001$ ); рівні глюкози натщесерце  $4,2 \pm 0,8$  і  $7,4 \pm 2,5$ ;  $p < 0,001$  й  $4,3 \pm 0,2$  ммоль/л та інсуліну —  $18,7 \pm 1,2$  та  $18,2 \pm 1,2$ ;  $p = 0,026$  і  $19,1 \pm 1,06$  мкОд/л й індексу НОМА —  $3,5 \pm 0,7$  та  $6,0 \pm 2,2$  і  $3,6 \pm 0,3$  ( $p < 0,001$ ). Встановлено вірогідні переважання рівнів глюкози за добовими коливаннями глікемічного профілю при коморбідності ІХС і ЦД2Т порівняно з ізольованою ІХС і контролем (відповідно на 09:00  $7,43 \pm 2,53$  і  $4,26 \pm 0,77$  та  $4,29 \pm 0,23$  ммоль/л ( $p < 0,001$ ); на 13:00 —  $9,04 \pm 3,31$  і  $4,66 \pm 0,55$  та  $3,92 \pm 0,20$  ммоль/л ( $p < 0,001$ ); на 17:00 —  $8,61 \pm 2,79$  і  $4,99 \pm 0,55$  та  $5,30 \pm 0,18$  ммоль/л;  $p < 0,001$ ; о 21:00 —  $8,45 \pm 2,89$  й  $4,62 \pm 0,50$  та  $4,02 \pm 0,14$  ммоль/л ( $p < 0,001$ ) і на 06:00 —  $7,43 \pm 1,98$  і  $4,38 \pm 0,61$  й  $5,03 \pm 0,17$  ммоль/л;  $p < 0,001$ ) та за пероральним ТТГ (відповідно 1-й вимір —  $7,35 \pm 2,53$  і  $4,27 \pm 0,76$  та  $4,30 \pm 0,23$  ( $p < 0,001$ ) й 2-й — відповідно  $10,43 \pm 3,21$  й  $5,84 \pm 0,55$  і  $6,70 \pm 0,10$  ( $p < 0,001$ )) [214, 215]. Отримані в нашому дослідженні показники узгоджуються з результатами, отриманими іншими авторами [156].

В проведеному дослідженні було визначено негативний вплив тяжкості ЦД2Т на перебіг ІХС переважно за клініко-лабораторними й клініко-

інструментальними показниками, що узгоджується з результатами, отриманими іншими авторами [5, 10, 34]. Так, середні рівні САТ, ДАТ і ЧСС хворих на ІХС вірогідно не різнилися залежно від тяжкості ЦД2Т, проте в переважній більшості підвищувалися у хворих з більш значним ступенем тяжкості. У хворих, яким призначався валсартан до лікування спостерігалось:  $144,0 \pm 40,2$  і  $156,0 \pm 33,9$  й  $137,2 \pm 21,0$  мм рт. ст.;  $p = 0,21$  (САТ);  $87,6 \pm 14,0$  й  $92,0 \pm 13,7$  та  $93,8 \pm 22,0$  мм рт. ст.;  $p = 0,60$  (ДАТ) й  $73,4 \pm 10,0$  і  $79,7 \pm 15,2$  й  $81,3 \pm 17,4$  уд/хв  $p = 0,64$  (ЧСС) відповідно легкий, середній та тяжкий ЦД2Т й телмісартан —  $164,2 \pm 15,1$  і  $154,3 \pm 15,5$  й  $140,2 \pm 50,5$  мм рт. ст.;  $p = 0,02$  (САТ);  $91,3 \pm 8,9$  і  $86,8 \pm 8,2$  та  $98,3 \pm 23,6$  мм рт. ст.;  $p = 0,26$  (ДАТ) і  $72,0 \pm 8,6$  й  $76,6 \pm 9,4$  та  $76,2 \pm 8,8$  уд/хв;  $p = 0,51$  (ЧСС) відповідно легкий, середній та тяжкий ступені тяжкості ЦД2Т [214].

Слід вказати, що за даними ЕхоКГ істотної різниці в показниках як у групах валсартану, так і в групах телмісартану не спостерігалось. Проте, нами вперше встановлені найвищі значення серед хворих із тяжким ЦД2Т, що вказує на значне підвищене перенавантаження серця та порушення діастолічної функції й вагому систолічну дисфункцію. У хворих на ІХС, яким призначали валсартан або телмісартан із легким, середнім та тяжким ступенями ЦД2Т (до лікування) відзначалися наступні рівні КДО відповідно (валсартан —  $103,9 \pm 34,3$  і  $123,9 \pm 50,2$  й  $141,5 \pm 51,0$  мл;  $p = 0,13$ ; телмісартан —  $85,7 \pm 15,9$  і  $110,7 \pm 37,6$  й  $113,2 \pm 32,5$  мл;  $p = 0,25$ ); КСО відповідно (валсартан —  $46,9 \pm 17,9$  й  $60,7 \pm 39,8$  та  $71,3 \pm 41,6$  мл;  $p = 0,38$ ; телмісартан —  $36,8 \pm 8,3$  і  $50,2 \pm 20,7$  й  $52,1 \pm 17,7$  мл;  $p = 0,34$ ); ФВ відповідно (валсартан —  $54,6 \pm 7,4$  та  $52,5 \pm 7,2$  і  $53,2 \pm 12,1$  %;  $p = 0,67$ ; телмісартан —  $56,7 \pm 4,1$  і  $54,7 \pm 7,9$  й  $56,3 \pm 5,97$  %;  $p = 0,99$ ) та СВ відповідно (валсартан —  $92,0 \pm 11,0$  і  $93,2 \pm 12,9$  й  $97,2 \pm 11,7$  мл;  $p = 0,71$ ; телмісартан —  $89,8 \pm 6,1$  і  $92,3 \pm 13,2$  й  $91,2 \pm 12,7$  мл;  $p = 0,96$ ), що вказує на можливий розвиток ХСН внаслідок декомпенсації серцевого розслаблення та значного підвищення жорсткості артеріальної стінки й високої діастолічної дисфункції при прогресуванні ЦД у хворих на ІХС [110, 214, 215].

В нашому дослідженні вірогідно ( $p < 0,001$ ) констатована суттєва різниця в значеннях HbA1c і глюкози натщесерце як у групах валсартану, так і телмісартану з найвищими показниками у хворих із тяжким ЦД2Т порівняно з середнім і легким:  $8,6 \pm 1,1$  і  $6,9 \pm 0,9$  й  $6,3 \pm 0,5$  % та  $9,4 \pm 2,2$  й  $6,9 \pm 2,2$  і  $6,4 \pm 1,4$  (відповідно валсартан) та  $8,1 \pm 1,4$  і  $7,3 \pm 1,0$  й  $6,2 \pm 0,4$  та  $8,4 \pm 2,9$  і  $7,7 \pm 2,7$  й  $4,9 \pm 1,5$  ммоль/л (відповідно телмісартан), що є новими результатами [215].

В дослідженнях McMurray J. J. et al. (2010) [104] встановлено, що у хворих з ХСН в результаті ІХС та ЦД2Т призначення валсартану в дозі 160 мг на добу знижувало клінічні прояви ХСН, число госпіталізацій протягом року, приводило до нормалізації рівня артеріального тиску, не підвищувало рівень глюкози натще, значно зменшувало кількість фатальних та нефатальних ускладнень, таких як ІМ, мозковий інсульт.

Нами було визначено особливості перебігу ХСН при ізольованій ІХС та коморбідності ІХС і ЦД2Т залежно від призначених препаратів АРА II. В проведеному нами дослідженні було встановлено, що після проведеного лікування майже всі хворі основної групи (ІХС) та групи порівняння (ІХС+ЦД2Т) констатували функціональне відновлення. Так, після комплексного лікування вірогідно значення інсуліну були майже однакові (відповідно  $18,4 \pm 1,1$  й  $18,2 \pm 1,3$  мкОд/л;  $p = 0,153$ ). Рівні ж HbA1c достовірно ( $p < 0,001$ ) були значно вищими (в 1,5 рази) при коморбідності ІХС і ЦД2Т порівняно з ізольованою ІХС: відповідно  $7,03 \pm 1,06$  й  $4,95 \pm 0,32$  %; як і середні рівні глюкози (відповідно  $7,00 \pm 1,48$  та  $4,33 \pm 0,64$  ммоль/л;  $p < 0,001$ ). При цьому, індекс НОМА вірогідно ( $p < 0,001$ ) переважав у пацієнтів з коморбідністю ІХС і ЦД2Т, ніж із ізольованою ІХС: відповідно  $5,7 \pm 1,4$  та  $3,6 \pm 0,6$ . Отримані в нашому дослідженні показники узгоджуються з результатами, отриманими іншими авторами [104].

Слід вказати, що після проведеного комплексного лікування частота виникнення стенокардічних проявів при значному фізичному навантаженні була достовірно меншою у пацієнтів основної, ніж групи порівняння:

відповідно 66,7 та 92,9 % ( $p < 0,001$ ). При ходьбі у звичайному темпі  $> 500$  м відповідні показники невірогідно склали 41,7 і 27,1 % ( $p = 0,129$ ). При цьому, достовірно ( $p < 0,030$ ) в чотири рази менше пацієнтів групи порівняння визначали обмеження при ходьбі у звичайному темпі  $< 500$  м порівняно з основною групою: відповідно 4,3 й 16,7 %; а обмежень при будь-якому навантаженні чи у спокої не визначив жоден з хворих. Слід зазначити, що усі лабораторні показники, що аналізувалися після проведеного лікування знаходилися практично на одному рівні як в групі хворих, що приймали валсартан та в групі хворих, що приймали телмісартан, тобто вирогідних відмінностей не було визначено. Отримані в нашому дослідженні показники узгоджуються з результатами, отриманими іншими авторами [211].

Окрім цього, було оцінено ефективність лікування валсартаном і телмісартаном залежно від ступенів тяжкості ЦД2Т. В переважній кількості випадків вірогідної різниці отриманих лабораторно-інструментальних показників після проведеного лікування встановлено не було. Слід вказати, що вірогідної різниці в характеристиках САТ, ДАТ і ЧСС у хворих, що приймали як валсартан, так і телмісартан визначено не було. Проте невірогідно було очевидно, що рівні цих значень після проведеного лікування нормалізувалися, що свідчить про його високу ефективність. Аналогічні результати отримані у дослідженні McMurray J. J. et al. (2010) [104, 218].

При цьому, було визначено вірогідну ( $p < 0,001$ ) різницю в значеннях HbA1c і глюкози натщесерце із значним переважанням показників при більш тяжкому ступені перебігу ЦД2Т як в групі хворих, лікованих валсартаном, так і телмісартаном на фоні прийому антигіперглікемічних препаратів. Так, при призначенні валсартану рівні HbA1c склали  $6,2 \pm 0,7$  і  $6,7 \pm 0,9$  та  $8,1 \pm 0,7$  %; а глюкоза натщесерце —  $6,3 \pm 0,5$  й  $6,7 \pm 1,3$  і  $8,1 \pm 0,9$  ммоль/л (відповідно легкий, середній та тяжкий ступінь ЦД2Т); а при використанні телмісартану відповідно рівні становили: HbA1c —  $6,1 \pm 0,4$  й  $7,1 \pm 0,9$  та  $7,7 \pm 1,0$  % і глюкоза натщесерце —  $5,5 \pm 1,1$  і  $7,3 \pm 1,7$  й  $7,6 \pm 1,6$  ммоль/л. Отримані нами дані в порівнянні з долікувальним рівнем вказують, що користувачі

валсартану на фоні прийому антигіперглікемічного препарату демонстрували вірогідне зниження HbA1c незалежно від тяжкості ЦД2Т, а телмісартан на фоні прийому антигіперглікемічного препарату сприяв нормалізації HbA1c тільки у хворих із помірним та тяжким перебігом ЦД2Т. Таким чином в дослідженні отримані докази переваг при призначенні валсартану та телмісартану хворим з коморбідним перебігом ІХС та ЦД2Т [215]. Отримані нами дані є новими.

Granger C. B., McMurray J. J. V. (2003) [147] вказують на покращення показників внутрішньосерцевої гемодинаміки, зменшення проявів систолічної дисфункції ЛШ у хворих на ХСН внаслідок ІХС при лікуванні кандесартаном.

Слід вказати, що після призначеного лікування показники КДО, КСО, ФВ і СВ вірогідної різниці своїх значень за ступенями тяжкості перебігу ЦД2Т не визначили, а констатували лише невірогідну перевагу при більш тяжкому ступені ЦД2Т. Так, користувачі валсартану із легким, середнім та тяжким ступенями тяжкості ЦД2Т мали відповідні рівні КДО —  $103,0 \pm 32,0$  і  $122,4 \pm 46,8$  й  $139,5 \pm 48,7$  мл;  $p = 0,09$ ; КСО —  $46,4 \pm 17,1$  й  $59,8 \pm 38,7$  і  $69,8 \pm 40,1$  мл;  $p = 0,38$ ; ФВ —  $56,5 \pm 4,7$  та  $53,0 \pm 15,3$  і  $56,1 \pm 8,2$  %;  $p = 0,72$  і СВ —  $90,7 \pm 11,7$  і  $89,9 \pm 12,0$  й  $56,1 \pm 8,2$  мл;  $p = 0,70$ . При цьому, за умови прийому телмісартану у пацієнтів із легким, середнім та тяжким ЦД2Т були наступні відповідні рівні КДО —  $86,4 \pm 14,9$  і  $108,8 \pm 34,0$  й  $109 \pm 29,4$  мл;  $p = 0,29$ ; КСО —  $36,2 \pm 8,8$  й  $49,2 \pm 19,4$  та  $51,0 \pm 16,9$  мл;  $p = 0,32$ ; ФВ —  $59,5 \pm 2,8$  та  $56,9 \pm 5,8$  й  $58,4 \pm 4,2$  %;  $p = 0,87$  і СВ —  $86,7 \pm 6,5$  й  $90,2 \pm 12,1$  і  $87,5 \pm 13,3$  мл;  $p = 0,72$ . Отримані в нашому дослідженні результати свідчать про покращення показників внутрішньосерцевої гемодинаміки, зокрема зменшення проявів систолічної дисфункції у хворих на ХСН внаслідок ІХС при наявності ЦД2Т легкого, середньотяжкого та тяжкого ступеня тяжкості, що є новими результатами дослідження.

Слід вказати, що на фоні застосованого лікування практично всі значення клініко-лабораторних показників хворих із ізольованою ІХС мали вірогідне покращення. Так, було визначено достовірне ( $p = 0,001$ ) зниження

середніх рівнів ЗХ з  $4,93 \pm 1,10$  до  $4,61 \pm 0,70$  ммоль/л. Середні рівні ХС ЛПВЩ визначили невірогідну тенденцію до незначного зниження з  $1,27 \pm 0,30$  до  $1,24 \pm 0,22$  ммоль/л ( $p = 0,870$ ). Також, відмічено достовірне ( $p < 0,001$ ) зниження рівнів ТГ (з  $1,41 \pm 0,47$  до  $1,35 \pm 0,43$  ммоль/л) та ХС ЛПНЩ (з  $2,80 \pm 1,26$  до  $1,92 \pm 0,70$  ммоль/л). Рівні ж ХС ЛПДНЩ невірогідно ( $p = 0,801$ ) ніякої динаміки після лікування не визначили (відповідно  $0,65 \pm 0,19$  і  $0,64 \pm 0,22$  ммоль/л); а КА невірогідно ( $p = 0,611$ ) дещо знизився: з  $2,97 \pm 1,06$  до  $2,84 \pm 0,54$ . Отримані в нашому дослідженні показники узгоджуються з результатами, отриманими іншими авторами [156].

Гемоглобін невірогідно ( $p = 0,186$ ) також визначив деяке зниження рівнів після лікування: з  $140,6 \pm 14,1$  до  $138,7 \pm 11,3$  г/л; як і НbA1c (відповідне зниження з  $5,0 \pm 0,2$  до  $4,95 \pm 0,32$  %;  $p = 0,057$ ) та рівні інсуліну (зниження з  $18,7 \pm 1,2$  до  $18,4 \pm 1,1$  мкОд/л;  $p = 0,481$ ). При цьому, показники глюкози та індексу НОМА, навпаки, проявили невірогідну тенденцію до деякого підвищення їх значень після проведеного лікування: відповідно з  $4,2 \pm 0,8$  до  $4,33 \pm 0,64$  ммоль/л ( $p = 0,108$ ) і з  $3,5 \pm 0,7$  до  $3,6 \pm 0,6$  ( $p = 0,278$ ).

У групі пацієнтів із коморбідним перебігом ІХС і ЦД2Т після проведеного комбінованого лікування, також майже всі значення клініко-лабораторних характеристик мали вірогідне покращення. Так, середні рівні ЗХ мали вірогідне зниження з  $5,21 \pm 1,51$  до  $4,89 \pm 1,08$  ммоль/л ( $p = 0,001$ ). ХС ЛПВЩ невірогідно ( $p = 0,870$ ) не відреагували на лікування (відповідно  $1,34 \pm 0,25$  та  $1,31 \pm 0,23$  ммоль/л). Середні ж рівні ТГ вірогідно ( $p < 0,001$ ) знизилися з  $1,88 \pm 0,81$  до  $1,63 \pm 0,70$  ммоль/л; як і значення ХС ЛПНЩ (зниження з  $2,90 \pm 1,40$  до  $2,31 \pm 1,13$  ммоль/л;  $p < 0,001$ ). Проте, зниження середніх рівнів ХС ЛПДНЩ було недостовірним (з  $0,91 \pm 0,38$  до  $0,82 \pm 0,34$  ммоль/л;  $p = 0,801$ ); як і КА, який невірогідно знизився з  $2,96 \pm 1,35$  до  $2,78 \pm 0,80$  ( $p = 0,611$ ). Важливими є отримані результати зниження рівнів ТГ та ХСЛПНЩ у сироватці крові хворих з ХСН внаслідок ІХС та ЦД2Т після призначеного комплексного лікування.

Невірогідно ( $p = 0,186$ ) гемоглобін динаміку змін не вказав ( $140,3 \pm 19,0$

і  $140,5 \pm 14,5$  г/л); як і рівні інсуліну ( $18,2 \pm 1,2$  й  $18,2 \pm 1,3$  мкОд/л;  $p = 0,073$ ). В свою чергу, HbA1c на межі достовірності ( $p = 0,57$ ) знизився з  $7,2 \pm 1,2$  до  $7,03 \pm 1,06$  %; а рівні глюкози натщесерце та індексу НОМА відзначили невірогідну тенденцію до зниження (відповідно з  $7,4 \pm 2,5$  до  $7,0 \pm 1,48$  ммоль/л;  $p = 0,108$  і з  $6,0 \pm 2,2$  до  $5,7 \pm 1,4$ ;  $p = 0,942$ ).

Таким чином при коморбідності ІХС і ЦД2Т порівняно з ізольованою ІХС вірогідно констатовано значне переважання рівнів HbA1c (відповідно  $7,03 \pm 1,06$  й  $4,95 \pm 0,32$  %;  $p < 0,001$ ), середніх рівнів глюкози (відповідно  $7,00 \pm 1,48$  та  $4,33 \pm 0,64$  ммоль/л;  $p < 0,001$ ) і індексу НОМА (відповідно  $5,7 \pm 1,4$  та  $3,6 \pm 0,6$ ;  $p < 0,001$ ) та показників ХС ЛПДНЩ (відповідно  $0,64 \pm 0,22$  й  $0,82 \pm 0,34$  ммоль/л;  $p = 0,010$ ) і частоти виникнення стенокардічних проявів при значному фізичному навантаженні (відповідно 92,9 і 66,7%;  $p < 0,001$ ). Отримані в нашому дослідженні показники узгоджуються з результатами, отриманими іншими авторами [167, 170, 171].

Слід також констатувати, що в групі хворих, яким застосовано лікування валсартаном після проведеної терапії отримані в нашому дослідженні показники дещо відрізняються від результатів, отриманих іншими авторами [219]. Так в дослідженні Kintscher U. et al. (2010) [219] показано, що прийом валсартану сприяв зниженню рівнів ЗХ та ХЛПДНЩ у хворих на ІХС, АГ та ЦД2Т. В нашому дослідженні середні рівні ЗХ на фоні проведеного лікування достовірно ( $p = 0,002$ ) значно знизилися з  $5,17 \pm 1,45$  до  $4,88 \pm 1,00$  ммоль/л; як і показники ТГ (відповідно з  $1,69 \pm 0,75$  до  $1,53 \pm 0,63$  ммоль/л;  $p < 0,001$ ) та ХС ЛПНЩ і ХС ЛПДНЩ (відповідно з  $2,85 \pm 1,37$  до  $2,18 \pm 1,04$  ммоль/л;  $p < 0,001$  та  $0,84 \pm 0,38$  до  $0,75 \pm 0,36$  ммоль/л;  $p = 0,002$ ). Середній же рівень ХС ЛПВЩ виявив невірогідну тенденцію до зниження після проведеного лікування (відповідно з  $1,30 \pm 0,27$  до  $1,28 \pm 0,23$  ммоль/л;  $p = 0,519$ ); як і значення КА (відповідно зниження з  $2,94 \pm 1,20$  до  $2,83 \pm 0,70$ ;  $p = 0,348$ ). В свою чергу, гемоглобін невірогідно залишився на долікувальному рівні і склав відповідно  $142,4 \pm 15,5$  та  $142,4 \pm 15,5$  г/л;  $p = 0,537$ . Таким чином, отримані в нашому дослідженні результати підтвердили наявність позитивного ефекту

валсартану по зниженню рівнів ЗХ, ХЛПДНЩ, а також наявність у валсартану дуже важливого додаткового ефекту по зниженню рівня ТГ, які практично завжди підвищені у хворих на ЦД2Т з наявністю ІХС. Отримані в нашому дослідженні результати є новими.

В роботах McMurray J. J. et al. (2010) [104] показано, що прийом валсартану в дозі 80 мг на добу. у хворих з коморбідною патологією (ІХС+ЦД2Т) не приводив до додаткового зниження рівнів НbА1с. В нашому дослідженні встановлено, що на фоні проведеної терапії валсартаном в комбінації антигіперглікемічними засобами у хворих був відмічений достовірний ( $p < 0,001$ ) позитивний терапевтичний ефект у напрямку значного зниження рівнів НbА1с (з  $6,41 \pm 1,36$  до  $6,29 \pm 1,27$  %) та недостовірний — у відношенні глюкози натщесерце (відповідне зниження з  $6,40 \pm 2,37$  до  $6,11 \pm 1,57$  ммоль/л,  $p = 0,247$ ); рівнів інсуліну та індексу НОМА (відповідно з  $18,3 \pm 1,3$  до  $18,2 \pm 1,3$  мкОд/л;  $p = 0,534$  і з  $5,19 \pm 1,88$  до  $4,96 \pm 1,37$ ;  $p = 0,725$ ). Антигіперглікемічний ефект у хворих з ХСН внаслідок ІХС та ЦД2Т слід вважати обумовленими прийомом антигіперглікемічних препаратів. З урахуванням визначеного позитивного впливу валсартану на ліпідний профіль, можна вважати, що в дослідженні показані додаткові переваги призначення валсартану хворим з коморбідністю (ІХС+ЦД2Т) [195, 215].

Слід вказати, що в групі пацієнтів, яким призначали телмісартан на фоні застосованої терапії також визначалися вірогідні зниження клініко-лабораторних характеристик практично за усіма показниками. Так, після проведеного лікування фіксувалося достовірне ( $p < 0,001$ ) зниження рівнів ЗХ з  $5,06 \pm 1,32$  до  $4,70 \pm 0,95$  ммоль/л; як і невірогідне ( $p = 0,423$ ) — ХС ЛПВЩ (відповідно з  $1,33 \pm 0,27$  до  $1,29 \pm 0,23$  ммоль/л). При цьому, було констатовано значне вірогідне ( $p < 0,001$ ) зниження ТГ і ХС ЛПНЩ (відповідно з  $1,77 \pm 0,75$  до  $1,54 \pm 0,65$  ммоль/л і з  $2,89 \pm 1,33$  до  $2,17 \pm 1,01$  ммоль/л). Також, було визначено незначне невірогідне зниження рівнів ХС ЛПДНЩ (з  $0,80 \pm 0,32$  до  $0,76 \pm 0,27$  ммоль/л;  $p = 0,071$ ) і КА (з

$2,99 \pm 1,33$  до  $2,77 \pm 0,74$ ;  $p = 0,089$ ). Таким чином призначення телмісартану в комбінації з антигіперглікемічним препаратом приводило до зниження ЗХ, ХС ЛПНЩ та ТГ. Зниження рівнів ХС ЛПДНЩ носило невірогідний характер.

Рівні гемоглобіну після проведеного лікування телмісартаном в комбінації з антигіперглікемічним препаратом невірогідно ( $p = 0,929$ ) залишилися однаковими і склали відповідно  $138,2 \pm 19,3$  та  $138,2 \pm 14,5$  г/л; як і значення інсуліну (відповідно  $18,4 \pm 1,1$  і  $18,3 \pm 1,1$  мкОд/л;  $p = 0,348$ ) [195, 215]. Отримані в нашому дослідженні показники узгоджуються з результатами інших авторів [220]. В роботах Sasaki T. et all (2008) [220] показаний позитивний вплив прийому телмісартану хворими на ІХС, АГ та ЦД2Т, що проявлялося у достовірному зниженні ЗХ, ХЛПНЩ та ТГ ( $p < 0,05$ ).

В нашому дослідженні вірогідно ( $p < 0,001$ ) знизилися рівні HbA1c на фоні проведеного комплексного лікування з включенням телмісартану (з  $6,57 \pm 1,55$  до  $6,37 \pm 1,40$  %); як і невірогідно середні рівні глюкози (відповідно з  $6,25 \pm 2,85$  до  $6,07 \pm 2,01$  ммоль/л;  $p = 0,252$ ) та індексу НОМА (відповідно з  $5,12 \pm 2,42$  до  $4,94 \pm 1,78$ ;  $p = 0,732$ ). В дослідженні Singhal A., Singhal M., Kumar Singh V. (2016) [221] показано, що прийом телмісартану в дозі 20 мг на добу у хворих з коморбідною патологією (ІХС+ЦД2Т) не приводив до достовірного зниження рівнів HbA1c. Таким чином, отримані нами вірогідні ( $p < 0,001$ ) різниці в значеннях HbA1c і глюкози натщесерце із значним переважанням показників при більш тяжкому ступені перебігу ЦД2Т як при використанні валсартану (відповідно легкий, середній та тяжкий ступінь ЦД2Т: HbA1c —  $6,2 \pm 0,7$  і  $6,7 \pm 0,9$  та  $8,1 \pm 0,7$  %; глюкоза натщесерце —  $6,3 \pm 0,5$  й  $6,7 \pm 1,3$  і  $8,1 \pm 0,9$  ммоль/л), так і телмісартану (HbA1c — відповідно  $6,1 \pm 0,4$  й  $7,1 \pm 0,9$  та  $7,7 \pm 1,0$  % і глюкоза натщесерце — відповідно  $5,5 \pm 1,1$  і  $7,3 \pm 1,7$  й  $7,6 \pm 1,6$  ммоль/л) обумовлені не прийомом вищезгаданих препаратів, а результатом комплексної терапії, що включала прийом даних препаратів та антигіперглікемічних засобів [215].

В роботі визначено асоціації клінічних, гемодинамічних та лабораторних характеристик обстежених із коморбідністю ІХС та ЦД2Т (віко-

статеві характеристики, наявність та стадійність ХСН і ступеня ГХ, супутність тютюнопаління та ожиріння і тривалість ІХС, характеристики вуглеводного обміну, ліпідного спектру, гемодинамічних показників й рівнів тайтіну) та вираховано модель прогнозування супутнього ЦД2Т у пацієнтів з ІХС.

При встановленні та аналізі асоціацій вищевказаних клініко-анамнестичних і лабораторно-інструментальних характеристик на першому етапі були вираховані достовірні асоціації цих показників із коморбідністю ІХС та ЦД2Т із розрахунком стандартизованих коефіцієнтів  $\beta$  (ВШ) та їх 95,0 % ДІ. На другому етапі математично було створено модель прогнозування супутнього ЦД2Т у пацієнтів з ІХС із розрахунком її кваліфікаційних якостей.

При визначенні асоціацій клініко-анамнестичних характеристик із наявним ЦД2Т було констатовано тенденцію до достовірної асоціації ГХ I (ВШ = 8,088 [95,0 % ДІ 0,755–86,650];  $p = 0,084$ ) та II (ВШ = 8,889 [95,0 % ДІ 0770–102,671];  $p = 0,080$ ) ступеня з наявністю ЦД2Т. Таким чином, вірогідно визначалися збільшені шанси на розвиток ЦД2Т при ІХС за наявності ГХ I і II ступеня (відповідно збільшення шансів в 8,088 і в 8,889 разів). Серед ступенів обмеження фізичної активності обмеження значних навантажень достовірно позитивно асоціювалися з ІХС та супутнім ЦД2Т: ВШ = 6,300 [95,0 % ДІ 1,358–29,235];  $p = 0,019$ ; що визначає збільшені шанси на коморбідність ІХС та ЦД2Т в 6,3 разів. Окрім цього, були констатовані й невірогідні асоціації обмежень фізичної активності з супутнім ЦД2Т при ході у звичайному темпі  $> 500$  м (ВШ = 1,204 [95,0 % ДІ 0,411–3,525];  $p = 0,735$ ; збільшені в 1,204 рази шанси на коморбідність ІХС і ЦД2Т) і  $< 500$  м (ВШ = 0,484 [95,0 % ДІ 0,141–1,663];  $p = 0,249$ ; зменшені на 51,6 % шанси на коморбідність) та за будь-якого фізичного навантаження чи в спокої (ВШ = 0,477 [95,0 % ДІ 0,081–2,807];  $p = 0,413$ ; зменшені на 52,3 % шанси на коморбідність). Отримані в нашому дослідженні дані є новими, в роботах інших авторів [103, 215] подібні дані не спостерігались.

Отримані результати свідчать про наявність невірогідно збільшених шансів на коморбідність ІХС із ЦД2Т при ожирінні — в 1,665 разів, жіночій

статі в 1,556 разів; збільшенні тривалості ІХС на кожен рік — в 1,355 разів, за наявності ХСН II стадії — в 1,279 разів та зі збільшенням віку на один рік — в 1,018 разів. При цьому, констатувалися невірогідні зменшення шансів на коморбідність ІХС та ЦД2Т при наявності ХСН I стадії (зменшення шансів на 18,3 %) та тютюнопаління (зменшення шансів на 39,7 %). Отримані в нашому дослідженні показники узгоджуються з результатами, отриманими іншими авторами [6, 31, 34, 47].

При аналізі асоціацій УЗД-критеріїв при ІХС із наявним ЦД2Т встановлено, що лише наявність гіпертрофії ЛШ була достовірним ( $p = 0,028$ ) предиктором супутнього ЦД2Т: ВШ = 2,661 [95,0 % ДІ 1,113–6,359]. Кардіосклероз же різної локалізації достовірно не був асоційований з супутнім ЦД2Т: передньої стінки — ВШ = 1,375 [95,0 % ДІ 0,225–8,411];  $p = 0,730$  та задньої — ВШ = 0,378 [95,0 % ДІ 0,146–2,074];  $p = 0,378$  [47].

Отримані дані вказують на вірогідне збільшення шансів на коморбідність ІХС та ЦД2Т за наявності гіпертрофії ЛШ (в 2,661 рази) й невірогідне — при кардіосклерозі передньої стінки (в 1,375 разів). При кардіосклерозі ж задньої стінки, навпаки, невірогідно відповідні шанси знижувалися на 62,2 %. Отримані в нашому дослідженні дані є новими, в роботах інших авторів [34, 37] подібні дані не спостерігались.

Окрім цього, було встановлено вірогідні асоціації показників ліпідного спектру обстежених хворих на ІХС із наявним ЦД2Т. Зворотну асоціацію з супутнім ЦД2Т показали рівні ЗХ (ВШ = 0,407 [95,0 % ДІ 0,162–1,023];  $p = 0,056$ ) та пряму — рівні ХС ЛПВЩ і ХС ЛПДНЩ: відповідно ВШ = 12,109 [95,0 % ДІ 1,450–101,120];  $p = 0,021$  й ВШ = 112,065 [95,0 % ДІ 4,509–2785,078];  $p = 0,004$ ; що вказує на вірогідно збільшені шанси на коморбідність ІХС і ЦД2Т при збільшенні рівнів ХС ЛПВЩ та ХС ЛПДНЩ на кожную одиницю відповідно в 12,109 і 112,065 разів і зменшення відповідних шансів при зниженні рівнів ЗХ (відповідно на 59,3 % на кожную одиницю зниження). Отримані в нашому дослідженні результати є новими [215, 219, 220].

Слід вказати, що також були визначені й невірогідні асоціації коморбідності ІХС і ЦД2Т: зворотні — гемоглобіну (ВШ = 0,993 [95,0 % ДІ 0,968–1,020];  $p = 0,617$ ; знижені шанси на коморбідність на 7,0 %) і прямі — ТГ (ВШ = 1,156 [95,0 % ДІ 0,390–3,426];  $p = 0,793$ ; збільшені шанси на коморбідність в 1,156 разів) та ХС ЛПНЩ (ВШ = 1,976 [95,0 % ДІ 0,846–4,613];  $p = 0,115$ ; збільшені шанси на коморбідність в 1,976 разів).

При проведенні дослідження асоціацій тайтіну визначена його вірогідна зворотня асоціація у хворих на ІХС з супутнім ЦД2Т: ВШ = 0,001 [95,0 % ДІ 0,001–0,138];  $p = 0,018$ , який визначив вірогідне зниження (на 99,9 % на кожную одиницю збільшення) шансів на коморбідність ІХС і ЦД2Т. Отримані в нашому дослідженні показники узгоджуються з результатами, отриманими іншими авторами [216, 217].

На основі отриманих даних були визначені достовірні фінальні предиктори супутнього ЦД2Т у пацієнтів із ІХС і була розрахована кінцева модель коморбідності ІХС і ЦД2Т, достовірними предикторами якої були встановлені рівні тайтіну (ВШ = 0,001 [95,0 % ДІ 0,001–0,105];  $p = 0,021$ ); ГХ I та II ступеня (відповідно ВШ = 28,993 [95,0 % ДІ 1,595–526,940];  $p = 0,023$  та ВШ = 19,050 [95,0 % ДІ 1,078–336,620];  $p = 0,044$ ); наявність гіпертрофії ЛШ (ВШ = 3,169 [95,0 % ДІ 1,103–3,108];  $p = 0,032$ ); рівні ЗХ та ХС ЛПДНЩ (відповідно ВШ = 0,670 [95,0 % ДІ 0,443–1,038];  $p = 0,073$  та ВШ = 49,032 [95,0 % ДІ 4,155–578,644];  $p = 0,022$ ) і наявність стабільної стенокардії навантаження I та II ф. кл. (ВШ = 6,199 [95,0 % ДІ 1,129–34,039];  $p = 0,036$ ). Отримані в нашому дослідженні дані є новими.

Отримані дані вірогідно вказують на зниження шансів на розвиток коморбідності ІХС і ЦД2Т при збільшенні рівнів тайтіну (на 99,9 %) і ЗХ (на 33,0 %) та їх збільшення — при наявності ГХ I та II ступеня (відповідно в 28,993 і 19,050 разів), гіпертрофії ЛШ (в 3,169 разів), стабільної стенокардії навантаження I та II ф. кл. (в 6,199 разів) та збільшених рівнях ХС ЛПДНЩ (в 49,032 разів). Отримані в нашому дослідженні дані є новими, в роботах інших авторів [5, 10, 156] подібні дані не спостерігались.

Таким чином, нами була розроблена фінальна модель прогнозування ризиків розвитку коморбідності ІХС та ЦД2Т, яка має вигляд:  $\text{ЦД2Т} = -2,007 - (14,843 \times \text{тайтін, нг/мл}) + (3,367, \text{ якщо є ГХ I ступеня}) + (2,947, \text{ якщо є ГХ II ступеня}) + (1,153, \text{ якщо є гіпертрофія ЛШ}) - (0,400 \times \text{ЗХ, ммоль/л}) + (3,892 \times \text{ХС ЛПДНЩ}) + (1,824, \text{ якщо стенокардія виникає при значном навантаженні})$ .

Проведений ROC-аналіз показав, що розроблена модель має високі кваліфікаційні якості: оптимальне граничне значення моделі = -2,0312, за якого розроблена модель має 85,7 % чутливості та 55,6 % специфічності. Отримані в нашому дослідженні дані є новими [213], в роботах інших авторів [6, 34] подібні дані не спостерігались.

## ВИСНОВКИ

При визначенні можливостей оптимізації діагностики, лікування та прогнозування клінічного перебігу хронічної серцевої недостатності при ішемічній хворобі серця та цукровому діабеті 2-го типу на підставі вивчення ролі тайтіну було:

1. Вірогідно констатовано негативний вплив ішемічної хвороби серця, особливо за її коморбідності з цукровим діабетом 2-го типу на клінічні та гемодинамічні характеристики, показники вуглеводного та ліпідного й тайтінового обмінів і визначено негативний вплив тяжкості цукрового діабету 2-го типу на ці характеристики. Розроблено вірогідні критерії діагностики, лікувальної тактики та прогнозування клінічного перебігу хронічної серцевої недостатності у хворих на ішемічну хворобу серця та цукровий діабет 2-го типу на підставі вивчення ролі тайтіну.

2. За проведеним аналізом вітчизняної та світової літератури здійснено вивчення світового наукового досвіду з дослідження ролі тайтіну в клінічному перебігу хронічної серцевої недостатності у хворих на ішемічну хворобу серця та цукровий діабет 2-го типу й сформульовано проблемні питання з визначеної проблеми. Визначено та доведено високу актуальність проблематики дослідження.

3. Констатовано вірогідні зміни фізикальних характеристик серцевої діяльності при ішемічній хворобі серця (особливо із коморбідністю з цукровим діабетом 2-го типу) порівняно з контролем. Визначено наявність дефіциту пульсу при ізольованій ішемічній хворобі серця і її коморбідності з цукровим діабетом 2-го типу, що констатує наявність аритмічних порушень діяльності серцево-судинної системи при даній патології. Визначено негативний вплив тяжкості цукрового діабету 2-го типу на фізикальні характеристики серцевої діяльності.

4. Вірогідно констатовано негативний вплив ішемічної хвороби серця, особливо за її коморбідності з цукровим діабетом 2-го типу (порівняно з

контрольною групою) на розвиток порушень вуглеводного й ліпідного обмінів та енергетичного балансу: відповідно рівнів гемоглобіну ( $140,6 \pm 4,1$  і  $140,3 \pm 19,0$  та  $113,3 \pm 4,6$  г/л;  $p = 0,030$ ) й глікованого гемоглобіну ( $5,0 \pm 0,2$  і  $7,2 \pm 1,2$  й  $5,5 \pm 0,3$  %;  $p < 0,001$ ); глюкози натщесерце ( $4,2 \pm 0,8$  і  $7,4 \pm 2,5$ ;  $p < 0,001$  й  $4,3 \pm 0,2$  ммоль/л) та інсуліну ( $18,7 \pm 1,2$  та  $18,2 \pm 1,2$ ;  $p = 0,026$  і  $19,1 \pm 1,06$  мкОд/л); індексу НОМА ( $3,5 \pm 0,7$  та  $6,0 \pm 2,2$  і  $3,6 \pm 0,3$ ;  $p < 0,001$ ) та значень холестерину ліпопротеїнів високої ( $1,27 \pm 0,30$ ;  $p < 0,001$  і  $1,34 \pm 0,25$ ;  $p = 0,039$  та  $1,42 \pm 0,16$  ммоль/л) й дуже низької ( $0,65 \pm 0,19$  та  $0,91 \pm 0,38$  і  $0,40 \pm 0,009$  ммоль/л;  $p < 0,001$ ) щільності; концентрації тригліцеридів ( $1,41 \pm 0,47$  і  $1,88 \pm 0,81$  й  $0,80 \pm 0,11$  ммоль/л;  $p < 0,001$ ) і тайтіну ( $0,24 \pm 0,05$  і  $0,22 \pm 0,04$  й  $0,37 \pm 0,05$  нг/мл;  $p < 0,001$ ).

5. Визначено зміни структурно-функціонального стану міокарду: відповідно кінцево-діастолічного ( $107,2 \pm 37,8$  та  $113,9 \pm 41,0$  і  $67,7 \pm 7,9$  мл) і кінцево-систолічного ( $49,8 \pm 22,5$  та  $53,4 \pm 28,1$  й  $25,5 \pm 3,5$  мл) об'єму; передньо-задньої вісі ( $21,2 \pm 3,4$  і  $20,8 \pm 3,1$  та  $25,7 \pm 2,2$  %) та фракції викиду ( $55,3 \pm 3,4$  й  $54,4 \pm 7,9$  та  $65,1 \pm 2,6$  %) й серцевого викиду ( $94,9 \pm 12,3$  та  $92,6 \pm 11,7$  і  $78,7 \pm 4,6$  мл); товщини задньої стінки лівого шлуночка ( $1,30 \pm 0,03$  та  $1,31 \pm 0,04$  й  $1,23 \pm 0,04$  см) й товщини міжшлуночкової перегородки ( $1,21 \pm 0,07$  та  $1,21 \pm 0,04$  і  $1,15 \pm 0,05$  см); розмірів лівого передсердя ( $3,28 \pm 0,32$  і  $3,26 \pm 0,33$  та  $3,15 \pm 0,35$  см); значень E ( $0,84 \pm 0,28$ ;  $p = 0,034$  і  $0,83 \pm 0,35$ ;  $p = 0,011$  й  $0,94 \pm 0,18$  см/с) і A ( $0,95 \pm 0,15$  та  $0,99 \pm 0,22$  і  $0,69 \pm 0,18$  см/с) та їх співвідношення ( $0,89 \pm 0,27$  і  $0,82 \pm 0,27$  й  $1,40 \pm 0,20$  од). Констатовано негативний вплив тяжкості цукрового діабету 2-го типу на структурно-функціональний стан міокарду.

6. Достовірно ( $p < 0,001$ ) визначено суттєву різницю в рівнях глікованого гемоглобіну та глюкози натщесерце як при використанні валсартану, так і телмісартану в комбінації з антигіперглікемічним засобом з найвищими значеннями при тяжкому діабеті порівняно з середнім і легким:  $8,6 \pm 1,1$  і  $6,9 \pm 0,9$  й  $6,3 \pm 0,5$  % та  $9,4 \pm 2,2$  й  $6,9 \pm 2,2$  і  $6,4 \pm 1,4$  (відповідно валсартан) та  $8,1 \pm 1,4$  і  $7,3 \pm 1,0$  й  $6,2 \pm 0,4$  та  $8,4 \pm 2,9$  і  $7,7 \pm 2,7$  й

4,9 ± 1,5 ммоль/л (відповідно телмісартан). Вірогідно встановлено, що призначення комбінованої терапії (аспірин (або клопідогрель), аторвастатин (або розувастатин), β-адреноблокатори (бісопролол, небіволол або карведілол), або блокатори кальцієвих каналів (верапаміл, амлодипін або ніфедипін), інгібітори рецепторів ангіотензину-II (валсартан або телмісартан) та нітрати короткої дії (похідні нітрогліцерину або ізосорбїду динітрату)) на фоні цукрознижувальної терапії та дотримання рекомендацій у відношенні корекції способу життя призвело до досягнення гарної динаміки клініко-лабораторних показників як при ізольованій ішемічній хворобі серця, так і при її коморбідності з цукровим діабетом 2-го типу (відповідне зниження середніх рівнів загального холестерину ( $p = 0,001$ ) з 4,93 ± 1,10 до 4,61 ± 0,70 і з 5,21 ± 1,51 до 4,89 ± 1,08 ммоль/л; тригліцеридів ( $p < 0,001$ ) — з 1,41 ± 0,47 до 1,35 ± 0,43 і з 1,88 ± 0,81 до 1,63 ± 0,70 ммоль/л; холестерину ліпопротеїнів низької щільності ( $p < 0,001$ ) — з 2,80 ± 1,26 до 1,92 ± 0,70 та з 2,90 ± 1,40 до 2,31 ± 1,13 ммоль/л і глікованого гемоглобіну — з 5,0 ± 0,2 до 4,95 ± 0,32 %;  $p = 0,057$  і з 7,2 ± 1,2 до 7,03 ± 1,06 %;  $p = 0,57$ ).

7. Достовірно з'ясовано, що застосування телмісартану та комбінованої терапії у хворих із ішемічною хворобою серця та цукровим діабетом 2-го типу визначає дещо кращу динаміку клініко-лабораторних показників порівняно з валсартаном: відповідне зниження рівнів загального холестерину на 0,36 ммоль/л (з 5,06 ± 1,32 до 4,70 ± 0,95;  $p < 0,001$ ) та на 0,29 ммоль/л (з 5,17 ± 1,45 до 4,88 ± 1,00 ммоль/л;  $p = 0,002$ ); тригліцеридів ( $p < 0,001$ ) — на 0,23 ммоль/л (з 1,77 ± 0,75 до 1,54 ± 0,65) і на 0,16 ммоль/л (з 1,69 ± 0,75 до 1,53 ± 0,63); холестерину ліпопротеїнів низької щільності ( $p < 0,001$ ) — на 0,72 ммоль/л (з 2,89 ± 1,33 до 2,17 ± 1,01) й на 0,67 ммоль/л (з 2,85 ± 1,37 до 2,18 ± 1,04) й глікованого гемоглобіну ( $p < 0,001$ ) — на 0,2 % (з 6,57 ± 1,55 до 6,37 ± 1,40) і на 0,12 % (з 6,41 ± 1,36 до 6,29 ± 1,27). Вірогідно ( $p < 0,001$ ) визначено, що користувачі валсартану в комбінації з антигіперглікемічним засобом демонстрували значні зниження глікованого гемоглобіну незалежно від тяжкості цукрового діабету, а телмісартан в комбінації з

антигіперглікемічним засобом забезпечував його нормалізацію тільки у пацієнтів із помірним та тяжким перебігом діабету. Достовірно ( $p < 0,001$ ) констатовано значну різницю в значеннях глікованого гемоглобіну і глюкози натщесерце після проведеного лікування із значним переважанням показників при більш тяжкому перебігу діабету як за використання валсартану (відповідно легкий, середній та тяжкий ступінь: глікований гемоглобін —  $6,2 \pm 0,7$  і  $6,7 \pm 0,9$  та  $8,1 \pm 0,7$  %; глюкоза натщесерце —  $6,3 \pm 0,5$  й  $6,7 \pm 1,3$  і  $8,1 \pm 0,9$  ммоль/л), так і телмісартану (глікований гемоглобін — відповідно  $6,1 \pm 0,4$  й  $7,1 \pm 0,9$  та  $7,7 \pm 1,0$  % і глюкоза натщесерце — відповідно  $5,5 \pm 1,1$  і  $7,3 \pm 1,7$  й  $7,6 \pm 1,6$  ммоль/л).

8. Вірогідно розроблено прогностичний алгоритм перебігу ішемічної хвороби серця та цукрового діабету 2-го типу системоутворюючими маркерами якого є рівень тайтіну (ВШ = 0,001 [95,0 % ДІ 0,001–0,105];  $p = 0,021$ ); наявність артеріальної гіпертензії I та II ступеня (ВШ = 28,993 [95,0 % ДІ 1,595–526,940];  $p = 0,023$  та ВШ = 19,050 [95,0 % ДІ 1,078–336,620];  $p = 0,044$ ) і гіпертрофії лівого шлуночка (ВШ = 3,169 [95,0 % ДІ 1,103–3,108];  $p = 0,032$ ); рівні загального холестерину та холестерину ліпопротеїнів досить низької щільності (відповідно ВШ = 0,670 [95,0 % ДІ 0,443–1,038];  $p = 0,073$  та ВШ = 49,032 [95,0 % ДІ 4,155–578,644];  $p = 0,022$ ) і стабільної стенокардії навантаження I та II ф. кл. (ВШ = 6,199 [95,0 % ДІ 1,129–34,039];  $p = 0,036$ ). Достовірно констатовано зниження шансів на розвиток коморбідності ішемічної хвороби серця та цукрового діабету 2-го типу при збільшенні рівнів тайтіну (на 99,9 %) і загального холестерину (на 33,0 %) та їх збільшення — при наявності артеріальної гіпертензії I та II стадії (відповідно в 28,993 і 19,050 разів), гіпертрофії лівого шлуночка (в 3,169 разів), стабільної стенокардії навантаження I та II ф. кл. (в 6,199 разів) та збільшених рівнях холестерину ліпопротеїнів досить низької щільності (в 49,032 разів).

9. Достовірно визначено фінальну модель прогнозування ризиків розвитку коморбідності ішемічної хвороби серця та цукрового діабету 2-го

типу:  $-2,007 - (14,843 \times \text{тайтін, нг/мл}) + (3,367, \text{ наявність артеріальної гіпертензії I ступеня}) + (2,947, \text{ наявність артеріальної гіпертензії II ступеня}) + (1,153, \text{ наявність гіпертрофії лівого шлуночка}) - (0,400 \times \text{загальний холестерин, ммоль/л}) + (3,892 \times \text{холестерин ліпопротеїнів досить низької щільності}) + (1,824, \text{ стабільної стенокардії навантаження I та II ф. кл.}).$

Вірогідно доведені високі кваліфікаційні якості розробленої моделі: оптимальне граничне значення =  $-2,0312$ , за якого констатується 85,7 % чутливості та 55,6 % специфічності.

## ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. З урахуванням визначення високих кваліфікаційних якостей фінальної моделі прогнозування ризиків розвитку коморбідності ішемічної хвороби серця та цукрового діабету 2-го типу за допомогою дослідження предикторних можливостей тайтіну й морфо-функціональних і структурно-функціональних змін серця й порушень вуглеводного та ліпідного обмінів у хворих із хронічною серцевою недостатністю рекомендується впровадження в практичну охорону здоров'я даної моделі задля оптимізації раннього виявлення та діагностики таких хворих.

2. Враховуючи позитивний вплив на метаболічні та кардіогемодинамічні характеристики хворих із хронічною серцевою недостатністю на тлі ішемічної хвороби серця та цукрового діабету 2-го типу для лікування рекомендується надавати перевагу використанню валсартану або телмісартану у складі стандартної антиішемічної терапії.

3. Рекомендується використовувати в практичній роботі з пацієнтами з хронічною серцевою недостатністю на тлі коморбідності ішемічної хвороби серця та цукрового діабету 2-го типу ранні критерії визначення спровокованих хронічною серцевою недостатністю клініко-лабораторних і клініко-інструментальних особливостей морфо-функціональних і структурно-функціональних змін серця й порушень вуглеводного та ліпідного й тайтінового обмінів, що покращить своєчасне діагностування та раннє виявлення ризиків ускладненого перебігу таких пацієнтів.

## СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Коваленко В. М., Дорогой А. П. Серцево-судинні хвороби: медично-соціальне значення та стратегія розвитку кардіології в Україні. *Український кардіологічний журн.* 2016. Дод. 3. С. 5–14.
2. Heart disease and stroke statistics — 2015 update: a report from the American Heart Association / D. Mozaffarian et al. *Circulation.* 2015. Vol. 27, № 131 (4). P. e29–322.
3. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) / P. Ponikowski et al. *European Heart J.* 2016. Vol. 37 (27). P. 2129–2200.
4. Колесник М. Ю. Особенности экспрессии регуляторного белка тайтина и коллагена I типа в миокарде спонтанно гипертензивных крыс с экспериментальным сахарным диабетом. *Патологія.* 2013. № 2 (28). С. 31–35.
5. Perceptions of risk of coronary heart disease among people living with type 2 diabetes mellitus / A. A. Ammouri et al. *Int J Nurs Pract.* 2018. Vol. 24 (1). doi: 10.1111/ijn.12610. PubMed PMID: 29119639.
6. Кравчун Н. О., Гринченко Т. С., Земляницина О. В. Особенности ранних кардиоваскулярных осложнений и их профилактика у больных сахарным диабетом 2-го типа. *Международный медицинский журн.* 2011. № 2. С. 52–57.
7. Гандзюк В. А. Аналіз захворюваності на ішемічну хворобу серця в Україні. *Український кардіологічний журн.* 2014. № 3. С. 45–52.
8. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012. The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC / J. McMurray et al. *European J. of Heart Failure.* 2012. № 14. P. 803–869.

9. Lipsic E., van der Meer P. Erythropoietin, iron, or both in heart failure: FAIR-HF in perspective. *European J. of Heart Failure*. 2010. № 12. P. 104–105.
10. General cardiovascular risk profile for use in primary care: the Framingham Heart Study / R. B. D'Agostino et al. *Circulation*. 2008. Vol. 117. P. 743–753.
11. From what will we die in 2030? *Lancet*. 2017. Vol. 3, № 349 (9061). P. 1263.
12. Рекомендації Асоціації кардіологів України з діагностики та лікування хронічної серцевої недостатності (2017) / Л. Г. Воронков та ін. *Серцева недостатність та коморбідні стани*. 2017. № 1. Дод. 1. 66 с.
13. Руденко Ю. В., Рокита О. І. Рекомендації Європейського товариства кардіологів 2012 року щодо профілактики серцево-судинних захворювань у клінічній практиці: ч. III. *Серце і судини*. 2013. №4. С. 27–34.
14. Pathogenesis of chronic cardiorenal syndrome: is there a role for oxidative stress / S. Rubattu et al. *Int. J. Mol. Sci*. 2013. Vol. 62 (11). P. 23011–23032.
15. Pathogenesis of chronic heart failure: cardiovascular aging, risk factors, comorbidities, and disease modifiers / F. Ripskiadis et al. *Heart Fail Rev*. 2022. Vol. 27. P. 337–344. doi: <https://doi.org/10.1007/s10741-020-09987-z>.
16. Becher P. M., Lund L. H., Coats A. J. S., Gianluigi Savarese, An update on global epidemiology in heart failure. *European Heart Journal*. Vol. 43, Iss. 32. 2022. P. 3005–3007. doi: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehac248>.
17. Efficacy and safety of digoxin in patients with heart failure and reduced ejection fraction according to diabetes status: An analysis of the Digitalis Investigation Group (DIG) trial / A. H. Abdul-Rahim et al. *Int J Cardiol*. 2016. Vol. 209. P. 310–316. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2016.02.074>.
18. The cardiovascular disease continuum validated: clinical evidence of improved patient outcomes / V. J. Dzau et al. *Circulation*. 2006. Vol. 114. P. 2850–2870.
19. Коваленко В. М., Лутай М. І., Сіренко Ю. М. Серцево-судинні захворювання. Класифікація, стандарти діагностики та лікування

кардіологічних хворих. Київ, 2010. 96 с.

20. Prevention of cardiovascular disease guided by total risk estimations — challenges and opportunities for practical implementation: highlights of a CardioVascular Clinical Trialists (CVCT) Workshop of the ESC Working Group on CardioVascular Pharmacology and Drug Therapy / F. Zannad et al. *Eur. J. Prev. Cardiol.* 2012. Vol. 19 (6). P. 1454–1464.

21. Racial/ethnic differences in the prognostic utility of left ventricular mass index for incident cardiovascular disease / E. Akintoye et al. *Clin Cardiol.* 2018. Vol. 17. doi: <https://doi.org/10.1002/clc.22914>.

22. The mitochondrial Na<sup>+</sup>/Ca<sup>2+</sup> exchanger is essential for Ca<sup>2+</sup> homeostasis and viability / T. S. Luongo et al. *Nature.* 2017. Vol. 545 (7652). P. 93–97. doi: <https://doi.org/10.1038/nature22082>.

23. Atlas S. A. The Renin-Angiotensin Aldosterone System: Pathophysiological Role and Pharmacologic Inhibition. *J. Manag. Care Pharm.* 2007. Vol. 13 (8). (Suppl. S-b). P. S9–S20.

24. Стан внутрішньосерцевої гемодинаміки у пацієнтів, які перенесли інфаркт міокарда, залежно від систолічної функції лівого шлуночка при 2-річному лікуванні / В. І. Денисюк, С. В. Валуєва, А. І. Кланца, О. В. Денисюк. *Практ. ангіол.* 2011. № 4. Т. 43. С. 33–41.

25. Heusch G. Coronary blood flow in heart failure: cause, consequence and bystander. *Basic Res Cardiol.* 2022. Vol. 117 (1). P. 1. doi: <https://doi.org/10.1007/s00395-022-00909-8>.

26. Machine Learning-Based Automated Diagnostic Systems Developed for Heart Failure Prediction Using Different Types of Data Modalities: A Systematic Review and Future Directions / A. Javeed et al.. *Comput Math Methods Med.* 2022. Vol. 2022. P. 9288452. doi: <https://doi.org/10.1155/2022/9288452>.

27. Endothelial mineralocorticoid receptor contributes to systolic dysfunction induced by pressure overload without modulating cardiac hypertrophy or inflammation / A. M. Salvador et al. *Physiol Rep.* 2017. Vol. 5 (12). pii: e13313. doi: <https://doi.org/10.14814/phy2.13313>.

28. A systematic review of diastolic stress tests in heart failure with preserved ejection fraction, with proposals from the EU-FP7 MEDIA study group / T. Erdei, O. A. Smiseth, P. Marino, A. G. Fraser. *Eur. J. Heart. Fail.* 2014. Vol. 16 (12). P. 1345–1361.

29. Epidemiology and clinical course of heart failure with preserved ejection fraction / Lam C. S., Donal E., Kraigher-Krainer E., Vasan R. S. *Eur. J. Heart.* 2011. Vol. 13. P. 18–28.

30. Distribution and clinical association of plasma soluble ST2 during the development of type 2 diabetes / Y.-H. Lin et al. *Diabetes Research and Clinical Practice.* 2016. Vol. 118. P. 140–145.

31. Діабетологія: реальність і перспективи. *Здоров'я України.* 2015. № 11–12. С. 10–11.

32. Бондар П. М. Сучасні тенденції в терапії цукрового діабету типу 2. *Здоров'я України.* 2015. № 19. С. 10–11.

33. Uptake and impact of the English National Health Service digital diabetes prevention programme: observational study / Ross J. A. D. et al.. *BMJ Open Diabetes Research and Care.* 2022. Vol. 10. P. e002736. doi: <https://doi.org/10.1136/bmjdr-2021-002736>.

34. Zaccardi F., Pitocco D., Ghirlanda G. Glycemic risk factors of vascular complications: the role of glycemic variability. *Diabetes Metab Res Rev.* 2016. № 25 (3). P. 199–207. doi: 10.1002/dmrr.938

35. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012. The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC / J. McMurray et al. *European J. of Heart Failure.* 2012. Vol. 14. P. 803–869.

36. Diabetic Cardiomyopathy: Current Approach and Potential Diagnostic and Therapeutic Targets / G-E. Gilca et al. *J Diabetes Res.* 2017. Vol. 2017. P. 1310265. doi: 10.1155/2017/1310265

37. Central obesity: association with left ventricular dysfunction and mortality

in the community / K. A. Ammar et al. *Am Heart J*. 2008. Vol. 156 (5). P. 975–981.

38. Heller S. R. A Summary of the ADVANCE Trial. *Diabetes Care*. 2009. Vol. 32 (suppl\_2). S357–S361. doi: <https://doi.org/10.2337/dc09-S339>.

39. Wang M., Li Y., Li S., Lv J. Endothelial Dysfunction and Diabetic Cardiomyopathy. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022. Vol. 13. P. 851941. doi: <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.851941>.

40. Multimodality imaging approach to left ventricular dysfunction in diabetes: an expert consensus document from the European Association of Cardiovascular Imaging / Marwick T. H. et. al.. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2022. Vol. 23 (2). P. e62–e84. doi: <https://doi.org/10.1093/ehjci/jeab220>.

41. Antioxidative Effects of Natural Products on Diabetic Cardiomyopathy / B. Yan et al. *J Diabetes Res*. 2017. Vol. 2017. P. 2070178. doi: <https://doi.org/10.1155/2017/2070178>.

42. Полторак В. В. Феномен ишемического прекондиционирования: эффект глюкозного дисбаланса и антидиабетической терапии. *Международный эндокринологический журн*. 2013. № 2 (50). С. 68–74. doi: [10.22141/2224-0721](https://doi.org/10.22141/2224-0721)

43. National Institutes of Health. News Releases. Aggressively Lowering Cholesterol and Blood Pressure May Reverse Atherosclerosis in Adults with Diabetes. URL: <https://www.nih.gov/news-events/news-releases/aggressively-lowering-cholesterol-blood-pressure-may-reverse-atherosclerosis-adults-diabetes>

44. Glucose tolerance and mortality: comparison of WHO and American Diabetes Association diagnostic criteria. The DECODE study group. European Diabetes Epidemiology Group. Diabetes Epidemiology: Collaborative analysis Of Diagnostic criteria in Europe. *Lancet*. 2012. Vol. 354 (9179). P. 617–621.

45. Glycemic variability correlates strongly with postprandial beta-cell dysfunction in a segment of type 2 diabetic patients using oral hypoglycemic agents / K. D. Kohnert et al. *Diabetes Care*. 2013. Vol. 32 (6). P. 1058–1062. doi: [10.2337/dc08-1956](https://doi.org/10.2337/dc08-1956)

46. Insulin sensitivity in subjects with type 2 diabetes. Relationship to

cardiovascular risk factors: the Insulin Resistance Atherosclerosis Study / R. Jr. D'Agostino et al. *Diabetes Care*. 2013. Vol. 22 (4). P. 562–568.

47. Hyperinsulinemia as an independent risk factor for ischemic heart disease / J. P. Després et al. *N Engl J Med*. 2014. Vol. 334 (15). P. 952–957.

48. Джахангиров Т. Ш. Сахарный диабет как проблема современной кардиологии. *Кардиология*. 2010. № 45 (10). С. 55–64.

49. Аметов А. С., Сокарева Е. В. Нарушения липидного обмена при сахарном диабете 2-го типа и их коррекция. *Русский медицинский журн.* 2012. № 24. С. 1586.

50. Вплив інгібіторів натрій-залежного котранспортера глюкози 2-го типу на метаболізм ліпідів у хворих на цукровий діабет (огляд літератури) / Н. І. Левчук, О. І. Ковзун, В. М. Пушкарьов, М. Д. Тронько. *Журнал Національної академії медичних наук України*. 2023. № 29 (1–2). С. 5–21. doi: <https://doi.org/10.37621/JNAMSU-2023-1-2-1>

51. Щурко М. М. Патогенез імунної дисфункції на тлі метаболічного синдрому при ішемічній хворобі серця: дис. на здобуття ступеня доктора філософії; 222 «медицина». 154 с.

52. Капелько В. И. Почему расслабление миокарда всегда замедляется при патологии сердца? *Кардиология*. 2019. № 59 (12). С. 44–51.

53. Fuchs F., Grabarek Z. The Ca<sup>2+</sup>/Mg<sup>2+</sup> sites of troponin C modulate crossbridge-mediated thin filament activation in cardiac myofibrils. *Biochem Biophys Res Commun*. 2011. Vol. 408 (4). P. 697–700.

54. Huxley A. F., Niedergerke R. Structural Changes in Muscle During Contraction: Interference Microscopy of Living Muscle Fibres. *Nature*. 1954. Vol. 173. P. 971–973.

55. Huxley H. E., Hanson J. Changes in the cross-striations of muscle during contraction and stretch and their structural interpretation. *Nature*. 1954. Vol. 173. P. 973–976.

56. Huxley H. E., Hanson J. In book: Structure and function of muscle, Ed. Bourne G. H. (Acad. Press, New-York and London). 1960. Vol. 1. P. 153–227.

57. Carlsen F., Fuchs F., Knappeis G. G. Contractility and ultrastructure in glycerol-extracted muscle fibers. *J. Cell Biol.* 1965. Vol. 27. P. 35–46.
58. Locker R. H., Leet N. G. Histology of highly-stretched beef muscle: IV. Evidence for movement of gap filaments through the Z-line, using the N<sub>2</sub>-line and M-line as markers. *J. Ultrastructur. Res.* 1976. Vol. 56. P. 31–38.
59. Guba F., Harsanyi V., Vajda E. The muscle protein fibrillin. *Acta Biochim. Biophys.* 1968. Vol. 3. P. 433–440.
60. Dos Remedios C. G., Gilmour D. Is there a third type of filament in striated muscles? *J. Biochem.* 1978. Vol. 84. P. 235–238.
61. Bullard B., Hammond K. S., Luke B. M. The site of paramyosin in insect flight muscle and the presence of an unidentified protein between myosin filaments and Z-line. *J. Mol. Biol.* 1977. Vol. 115. P. 417–440.
62. Trinick J., Knight P., Whiting A. Purification and properties of native titin *J. Mol. Biol.* 1984. Vol. 180. P. 331–356.
63. Maruyama K. Connectin, an elastic protein from my, fibrils. *J. Biochem.* 1976. Vol. 80. P. 405–407.
64. Wang K. In book: Contractile mechanisms in muscle, Eds. G. H. Pollack and H. Sugi (Plenum. Press, New-York and London). 1984. P. 285–305.
65. Wang K., McClure J., Tu A. Titin: major myofibrillar components of striated muscle. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 1979. Vol. 76. P. 3698–3702.
66. Expression of Distinct Classes of Titin Isoforms in Striated and Smooth Muscles by Alternative Splicing, and Their Conserved Interaction with Filamins / S. Labeit et al. *J. Mol. Biol.* 2006. Vol. 362. P. 664–681.
67. Вихлянцев И. М. Полиморфизм тайтина поперечно-полосатых мышц в норме, при адаптации и патологии: дисс. докт. биол. наук. 2011. С. 235.
68. Колесник Ю. М., Ісаченко М. І. Маркерний профіль ремоделювання міокарда при різних етіопатогенетичних формах артеріальної гіпертензії в експерименті. *Патологія.* 2020. Т. 17. № 2 (49). С. 136–141. doi: <https://doi.org/10.14739/2310-1237.2020.2.212721>.
69. Самсонова А. В., Самсонов Г. А. Сот — структурная единица

саркомера. *Труды кафедры биомеханики университета имени П. Ф. Лесгафта*. 2016. Вып. 10. С. 16–21.

70. Самсонова А. В. Гипертрофия скелетных мышц человека: монография. СПб.: [б.и.], 2011. 203 с.

71. Fukushima H., Chung C. S., Granzier H. Titin-isoform dependence of titin-actin interaction and its regulation by S100A1/Ca<sup>2+</sup> in skinned myocardium. *J. Biomed. Biotechnol.* 2010. P. 727239. doi: 10.1155/2010/727239

72. Titin mutations as the molecular basis for dilated cardiomyopathy / M. Itoch-Satoh et al. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2002. Vol. 291, № 2. P. 385–393.

73. Titin based viscosity in ventricular physiology: an integrative investigation of PEVK-actin interactions / C. S. Chung et al. *J Mol Cell Cardiol.* 2011. Vol. 51 (3). P. 428–34. doi: 10.1016/j.yjmcc.2011.06.006.

74. Muscle assembly: a titanic achievement? / C. C. Gregorio, H. Granzier, H. Sorimachi, S. Labeit. *Curr. Opin. Cell Biol.* 1999. Vol. 11. P. 18–25.

75. Granzier H. L., Labeit S. The giant protein titin: a major player in myocardial mechanics, signaling, and disease. *Circ. Res.* 2004. Vol. 94. P. 284–295. doi: <https://doi.org/10.1161/01.RES.0000117769.88862>.

76. Voelkel T., Linke W. Conformation-regulated mechanosensory control via titin domains in cardiac muscle. *Pflugers Arch - Eur J Physiol.* 2011. Vol. 462. P. 143–154. doi: <https://doi.org/10.1007/s00424-011-0938-1>.

77. Gautel M. Cytoskeletal protein kinases: titin and its relations in mechanosensing. *Eur. J. Physiol.* 2011. Vol. 462. P. 119–134.

78. A functional knock-out of titin results in defective myofibril assembly / P. F. Van der Ven et al. *J Cell Sci.* 2000. Vol. 113 (Pt 8). P. 1405–14. doi: <https://doi.org/10.1242/jcs.113.8.1405>.

79. Higuchi H. Changes in contractile properties with selective digestion of connectin (titin) in skinned fibers of frog skeletal muscle. *J. Biochem.* 1992. Vol. 111 (3). P. 291–295. doi: <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.jbchem.a123752>.

80. Limits of titin extension in single cardiac myofibrils / W. A. Linke, M. L.

Bartoo, M. Ivemeyer, G. H. Pollack. *J. Muscle Res Cell Motil.* 1996 Vol. 17 (4). P. 425–438. doi: <https://doi.org/10.1007/BF00123359>.

81. Calcium sensitivity and the Frank-Starling mechanism of the heart are increased in titin N2B region-deficient mice / E. J. Lee et al. *J. Mol Cell Cardiol.* 2010. Vol. 49 (3). P. 449–458. doi: <https://doi.org/10.1016/j.yjmcc.2010.05.006>.

82. Genetics of mechanosensation in the heart / B. Buyandelger et al. *J. Cardiovasc Transl Res.* 2011. Vol. 4 (3). P. 238–244. doi: <https://doi.org/10.1007/s12265-011-9262-6>.

83. A conditional gating mechanism assures the integrity of the molecular force-sensor titin kinase / S. W. Stahl et al. *Biophys J.* 2011. Vol. 101 (8). P. 1978–1986. doi: <https://doi.org/10.1016/j.bpj.2011.09.027>.

84. An FHL1-containing complex within the cardiomyocyte sarcomere mediates hypertrophic biomechanical stress responses in mice / F. Sheikh et al. *J. Clin Invest.* 2008. Vol. 118 (12). P. 3870–80. doi: <https://doi.org/10.1172/JCI34472>.

85. The kinase domain of titin controls muscle gene expression and protein turnover / S. Lange et al. *Science.* 2005. Vol. 308. P. 1599–1603.

86. Vikhlyantsev I. M., Karaduleva E. V., Podlubnaya Z. A. In book: «Biological Motility: achievements and perspectives» (eds. Podlubnaya Z.A. and Malyshev S.L.), Pushchino, Foton-Vek, 2008. P. 125–129.

87. Vikhlyantsev I. M., Podlubnaya Z. A. On the titin isoforms. (Abstr. European Muscle Conference 2006. 9th–12th September 2006, University of Heidelberg, Germany). *J. Muscle Res. Cell Motil.* 2006. Vol. 27. P. 511.

88. Ісаченко М. І. Характеристика маркерів ремоделювання міокарда лівого шлуночка і стану системи оксиду азоту при фізіологічних впливах та експериментальних патологічних станах : дис. ... на здоб. ступеня д-ра філософії : 222 «Медицина». 2020. 233 с.

89. Decreased Myocardial Expression of Dystrophin and Titin mRNA and Protein in Dilated Cardiomyopathy: Possibly an Adverse Effect of TNF- $\alpha$  / S. Ahmad et al. *J. Clin Immunol.* 2010. Vol. 30. P. 520–530. doi: <https://doi.org/10.1007/s10875-010-9388-3>

90. The role of the cytoskeleton in heart failure / S. Hein et al. *Cardiovascular Research*. 2000. Vol. 45, Iss. 2. P. 273–278. doi: [https://doi.org/10.1016/S0008-6363\(99\)00268-0](https://doi.org/10.1016/S0008-6363(99)00268-0).
91. Helmes M., Trombitás K., Granzier H. Titin develops restoring force in rat cardiac myocytes. *Circulation Research*. 1996. Vol. 79 (3). P. 619–626. doi: 10.1161/01.res.79.3.619
92. Guo W., Sun M. RBM20, a potential target for treatment of cardiomyopathy via titin isoform switching. *Biophysical Reviews*. 2018. Vol. 10 (1). P. 15–25. doi: 10.1007/s12551-017-0267-5
93. Linke W. Sense and stretchability: The role of titin and titin-associated proteins in myocardial stress-sensing and mechanical dysfunction. *Cardiovascular Research*. 2012. Vol. 77 (4). P. 637–648. doi: 10.1016/j.cardiores.2007.03.029
94. Krüger M., Linke W. A. Titin-based mechanical signalling in normal and failing myocardium. *J. of Molecular and Cellular Cardiology*. 2009. Vol. 46 (4). P. 490–498. doi: 10.1016/j.yjmcc.2009.01.004
95. Hamdani N., Herwig M., Linke W. A. Tampering with springs: phosphorylation of titin affecting the mechanical function of cardiomyocytes. *Biophysical Reviews*. 2017. Vol. 9 (3). P. 225–237. doi: 10.1007/s12551-017-0263-9
96. Phosphorylation of Titin Modulates Passive Stiffness of Cardiac Muscle in a Titin Isoform-dependent Manner / N. Fukuda, Y. Wu, P. Nair, H. L. Granzier *The J. of General Physiology*. 2015. Vol. 125 (3). P. 257–271. doi: 10.1085/jgp.200409177
97. Differential Expression of Cardiac Titin Isoforms and Modulation of Cellular Stiffness / O. Cazorla et al. *Circulation Research*. 2010. Vol. 86 (1). P. 59–67. doi: 10.1161/01.RES.86.1.59
98. Gigantic variety: expression patterns of titin isoforms in striated muscles and consequences for myofibrillar passive stiffness / C. Neagoe, C. A. Opitz, I. Makarenko, W. A. Linke. *J. of muscle research and cell motility*. 2013. Vol. 24 (2–3). P. 175–189. doi: <https://doi.org/10.1023/a:1026053530766>.

99. Linke W. A. Titin Gene and Protein Functions in Passive and Active Muscle. *Annual Review of Physiology*. 2018. Vol. 80 (1). P. 389–411. doi: 10.1146/annurev-physiol-021317-121234

100. Воронков Л. Г., Дзяк Г. В. Пацієнт з ХСН в Україні: аналіз усієї популяції пацієнтів, обстежених у рамках першого національного зрізового дослідження UNIVERS. *Серцева недостатність*. 2012. № 1. С. 8–13.

101. Профілактика серцево-судинних захворювань. Адаптована клінічна настанова, заснована на доказах / М. Ю. Соколов та ін. К., 2016. 127 с.

102. Kahn S. E., Cooper M. E., Del Prato S. Pathophysiology and treatment of type 2 diabetes: perspectives on the past, present, and future. *Lancet*. 2014. Vol. 383. P. 1068–1083. doi: 10.1016/S0140-6736(13)62154-6

103. Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. / W. Duckworth et al. *N. Engl. J. Med.* 2009. Vol. 360. P. 129–139. doi: 10.1056/NEJMoa0808431

104. Effect of valsartan on the incidence of diabetes and cardiovascular events / J. J. McMurray et al. *N. Engl. J. Med.* - 2010.- Vol. 362.- № 16.- P. 1477–1490. doi: 10.1056/NEJMoa1001121

105. Meta-analysis of cohort and case-control studies of type 2 diabetes mellitus and risk of atrial fibrillation / R. R. Huxley, K. B. Filion, S. Konety, A. Alonso. *Am. J. Cardiol.* 2011. Vol. 108. P. 56–62. doi: 10.1016/j.amjcard.2011.03.004

106. The medical and socioeconomic burden of heart failure: a comparative delineation with cancer / D. Farmakis et al. *Int J. Cardiol.* 2016. Vol. 203. P. 279–281. doi: 10.1016/j.ijcard.2015.10.172

107. Day E., Rudd J. H. F. Alcohol use disorders and the heart. *Addiction*. 2019. Vol. 114 (9). P. 1670–1678. doi: <https://doi.org/10.1111/add.14703>.

108. Мультидисциплінарний підхід до спостереження хворого на хронічну серцеву недостатність та з коморбідною патологією – акцент на самоменеджменті / Радецька, Л. В.. *Вісник соціальної гігієни та організації охорони здоров'я України*. 2023. № (2). С. 80–85. <https://doi.org/10.11603/1681->

2786.2023.2.14038

109. Diabetes mellitus, glycemic control, and risk of atrial fibrillation / S. Dublin et al. *J. Gen. Intern. Med.* 2010. Vol. 25 (8). P. 853–858.

110. Мазур Н.А. Диастолическая форма сердечной недостаточности (этиология и патогенез). Диастолическая дисфункция миокарда. М.: Dr. Reddy's, 2001. 72 с.

111. Contrasting mortality risks among subgroups of treated hypertensive patients developing new-onset diabetes / S. Lip et al. *Eur. Heart. J.* 2016. Vol. 37. P. 968–974. doi: 10.1093/eurheartj/ehv557

112. Antithrombotic Therapy for Secondary Prevention in Patients with Diabetes Mellitus and Coronary Artery Disease / Y. Park, F. Franchi, F. Rollini, D. J. Angiolillo. *Circ. J.* 2016. Vol. 80 (4). P. 791–801. doi: 10.1253/circj.CJ-16-0208.

113. Волинський Д. А., Вакалюк І.П. Комбінований вплив мельдонію та фолієвої кислоти на якість життя пацієнтів із стабільною ішемічною хворобою серця й супутньою артеріальною гіпертензією. *Терапевтика*. 2022. Т. 3, № 4. С. 5–12. doi: 10.31793/2709-7404.2022.3-4.5.

114. Рудык Ю. С. Сердечная недостаточность и фармакогенетика: в фокусе — бета-адреноблокаторы. *Укр. терапевт. журнал*. 2010. № 1. С. 49–59.

115. The effect of perindopril on cardiovascular morbidity and mortality in patients with diabetes in the EUROPA study: results from the PERSUADE substudy / C. A. Daly et al. *Eur Heart J.* 2005. Vol. 26 (14). P. 1369–1378.

116. Elfowiris A., Banigesh A. Evaluation of Antioxidant Therapeutic Value of ACE Inhibitor as Adjunct Therapy on Type 2 Diabetes Mellitus Patients with Cardiovascular Disease. *ACS Pharmacol. Transl. Sci.* 2022. Vol. 5 (6). P. 413–418. doi: <https://doi.org/10.1021/acsptsci.1c00269>

117. Gender Differences in Guideline-Directed Medical Therapy for Cardiovascular Disease Among Young Veterans / S. S. Dhruva et al. *J. Gen Intern Med.* 2022. Vol. 37 (Suppl 3). P. 806–815. doi: <https://doi.org/10.1007/s11606-022-07595-1>.

118. Swedberg K., Komajda M. Ivabradine and outcomes in chronic heart failure (SHIFT): a randomised placebo-controlled study. *Lancet*. 2010. Vol. 376. P. 875–885.

119. Borghi C., Levy B. I. Synergistic actions between angiotensin-converting enzyme inhibitors and statins in atherosclerosis. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2022 Vol. 32 (4). P. 815–826. doi: <https://doi.org/10.1016/j.numecd.2021.11.015>.

120. A prospective observational study to assess the cardiac risk factors and treatment patterns in established heart diseases / P. R. Reddy et al. *Cellular, Molecular and Biomedical Reports*. 2022. Vol. 2, Iss. 4. P. 265–275. doi: <https://doi.org/10.55705/cmbr.2022.362447.1067>

121. Prognostic relevance of magnesium alterations in patients with a myocardial infarction and left ventricular dysfunction: insights from the EPHEBUS trial / P. Martens. *European Heart Journal. Acute Cardiovascular Care*. 2022. Vol. 11, Iss. 2. P. 148–159. doi: <https://doi.org/10.1093/ehjacc/zuab111>.

122. Zannad F., McMurray J. J. V. Eplerenone in patients with systolic heart failure and mild symptoms. *N Engl J Med*. 2011. Vol. 364. P. 11–21.

123. Faris R. F. Diuretics for heart failure. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012. Vol. 2. P. 838.

124. Давидова І. В., Бобров В. О., Шликова Н. О., Зайцева В. І. Сучасні підходи до лікування артеріальної гіпертензії у жінок в менопаузі. *Укр. кардіол. журн*. 2000. № 3. С. 48-51.

125. Dini F. L., Ghio S., Klersy C. Effects on survival of loop diuretic dosing in ambulatory patients with chronic heart failure using a propensity score analysis. *Int. J. Clin. Pract*. 2013. Vol. 67 (7). P. 656–664.

126. Effect of calcium channel blockers on incidence of diabetes: a meta-analysis / H. Noto, A. Goto, T. Tsujimoto, M. Noda. *Diabetes Metab Syndr Obes*. 2013. Vol. 26 (6). P. 257–261. doi: [10.2147/DMSO.S49767](https://doi.org/10.2147/DMSO.S49767)

127. Кириченко А. А. Реальные и потенциальные преимущества антагониста кальция III поколения лерканидипина. *Системные гипертензии*. 2013. № 10 (1). С. 57–61.

128. Пат 96488 Україна. МПК А61 К 31/175, А 61 Р 9/00. Спосіб лікування порушень гемоваскулярного гемостазу у хворих на ішемічну хворобу серця. № 201408776; заявл. 04.08.2014; опубл. 10.02.2015, Бюл. № 3.

129. Effect of daily aspirin on risk of cancer metastasis: a study of incident cancers during randomised controlled trials / P. M. Rothwell et al. *Lancet*. 2012. Vol. 379 (9826). P. 1591–1601. doi: 10.1016/S0140-6736(12):60209-8

130. Epstein B. J., Vogel K., Palmer B. F. Dihydropyridine calcium channel antagonists in the management of hypertension. *Drugs*. 2007. Vol. 67 (9). P. 1309–1327.

131. Воронков Л. Г. Порівняльна характеристика основних клініко-демографічних показників та якості життя у хворих із хронічною серцевою недостатністю ішемічного походження із систолічною дисфункцією лівого шлуночка та зі збереженою фракцією викиду лівого шлуночка. *Український кардіологічний журн.* 2012. № 4. С. 65–70.

132. Meta-analysis: beta-blocker dose, heart rate reduction, and death in patients with heart failure / F. A. McAlister et al. *Ann Intern Med*. 2013. Vol. 150 (11). P. 784–794.

133. Giannoni. A., Gentile F., Borrelli C. Pharmacological Treatment of Ischemic Heart Disease. In: Concistrè, G. (eds) *Ischemic Heart Disease*. Springer, Cham. 2023. doi: [https://doi.org/10.1007/978-3-031-25879-4\\_19](https://doi.org/10.1007/978-3-031-25879-4_19).

134. Шалаев С. В., Кремнева Л. В., Абатурова О. В. Пульсурежающая терапия хронической сердечной недостаточности. *Рацион. фармакотерапия в кардиологии*. 2015. № 11 (1). С. 79–84.

135. Gao Y., Vanhoutte P. M. Nebivolol: an endothelium-friendly selective  $\beta_1$ - adrenoceptor blocker. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 2012. Vol. 59. P. 16–21.

136. Impact of beta-blockers on mortality and cardiovascular disease outcomes in patients with obstructive sleep apnoea: a population-based cohort study in target trial emulation framework / A. Chen et al. *The Lancet Regional Health - Europe*. 2023. Vol. 33. P. 100715. doi: <https://doi.org/10.1016/j.lanep.2023.100715>.

137. Effect of calcium channel blockers on incidence of diabetes: a meta-analysis / H. Noto, A. Goto, T. Tsujimoto, M. Noda. *Diabetes Metab Syndr Obes.* 2013. Vol. 26 (6). P. 257–261. doi: 10.2147/DMSO.S49767
138. Wenzel U. O., Benndorf R., Lange S. Treatment of arterial hypertension in obese patients. *Semin Nephrol.* 2013. Vol. 33 (1). P. 66–74. doi: 10.1016/j.semnephrol.2012.12.009
139. Драпкина О. М., Корнеева О. Н., Тюрина Е. В. Есть ли место β-адреноблокаторам у больных с метаболическим синдромом и хронической сердечной недостаточностью? *CONSILIUM medicum.* 2012. № 14 (5). С. 94–96.
140. Рябенко Д. В. Фармакотерапия хронической сердечной недостаточности в XXI веке: достижения и вопросы. *Сердечная недостаточность.* 2014. № 1. С. 31–42.
141. Vořhm M., Borer J., Ford I. Heart rate at baseline influences the effect of ivabradine on cardiovascular outcomes in chronic heart failure: analysis from the SHIFT study. *Clin Res Cardiol.* 2013. № 102. P. 11–22.
142. Кацитадзе И. Ю., Самойленко Е. Ф. Ивабрадин в кардиологии: настоящее и будущее. *Серцева недостатність.* 2016. № 1. С. 29–36.
143. Abadir P. M. The frail renin-angiotensin system. *Clin. Geriatr. Med.* 2011. Vol. 27, № 1. P. 53–65.
144. PPAR $\gamma$  Agonist Beyond Glucose Lowering Effect / A. Sugawara et al. *Korean J. Intern. Med.* 2011. Vol. 26, № 1. P. 19–24.
145. Напалков Д. А. Комбинированная терапия артериальной гипертензии у пациентов с высоким сердечно-сосудистым риском. *РМЖ.* 2012. № 20. С. 1015–1017.
146. Бабак О. Я., Клименко Н. Н. Роль рецепторов PPAR в регуляции основных звеньев патогенеза метаболического синдрома. *Сучасні медичні технології.* 2010. № 2. С. 70–80.
147. Granger C. B., McMurray J. J. V. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left-ventricular systolic function intolerant to angiotensin-converting-enzyme inhibitors: the CHARM-Alternative trial. *Lancet.*

2003. Vol. 362. P. 772–776.

148. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure association (HFA) of the ESC. *Eur. Heart J.* 2012. Vol. 33. P. 1718–1847.

149. Antithrombotic Trialists' (ATT) Collaboration, Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials / C. Baigent et al. *Lancet.* 2009. Vol. 373 (9678). P. 1849–1860. doi: 10.1016/S0140-6736(09)60503-1

150. Epidemiology of coronary heart disease and acute coronary syndrome / F. Sanchis-Gomar, C. Perez-Quilis, R. Leischik, A. Lucia. *Ann Transl Med.* 2016. Vol. 4 (13). P. 256. doi: 10.21037/atm.2016.06.33

151. Всероссийское научное общество кардиологов, секция атеросклероза. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. *Краткие Российские рекомендации.* М., 2020. 23 с.

152. Brant L. C. C., Ribeiro A. L. P. Cardiovascular health: a global primordial need. *Heart.* 2018. Vol. 104 (15). P. 1232–1233. doi: 10.1136/heartjnl-2017-312562

153. Reiner Z., Catapano A. L. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: the Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). *Eur Heart J.* 2011. Vol. 32. P. 1769–1818.

154. Review of National Level Guidelines for Risk Management of Cardiovascular and Diabetic Disease / R. Pandit, T. Pandit, L. Goyal, K. A. Ajmera. *Cureus.* 2022. Vol. 14 (6). P. e26458. doi: <https://doi.org/10.7759/cureus.26458>.

155. Effect of Statin Treatment vs Usual Care on Primary Cardiovascular Prevention Among Older Adults: The ALLHAT-LLT Randomized Clinical Trial / B. H. Han et al. *JAMA Intern Med.* 2017. Vol. 177 (7). P. 955–965. doi:

10.1001/jamainternmed.2017.1442

156. 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias: The Task Force for the Management of Dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR) / A. L. Catapano et al. *Atherosclerosis*. 2016. Vol. 253. P. 281–344. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2016.08.018

157. Elkomos M., Jahromi R., Kelly M. S. Pharmacist-Led Programs to Increase Statin Prescribing: A Narrative Review of the Literature. *Pharmacy (Basel)*. 2022. Vol. 10 (1). P. 13. doi: <https://doi.org/10.3390/pharmacy10010013>.

158. Safety and effectiveness of statins for prevention of recurrent myocardial infarction in 12 156 typical older patients: a quasi-experimental study / A. Ble et al. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2017. Vol. 72 (2). P. 243–250. doi: 10.1093/gerona/glw082

159. 2023 Consensus of Taiwan Society of Cardiology on the Pharmacological Treatment of Chronic Heart Failure / C. E. Chiang et al. *Acta Cardiol Sin*. 2023 Vol. 39 (3). P. 361–390. doi: [https://doi.org/10.6515/ACS.202305\\_39\(3\).20230301A](https://doi.org/10.6515/ACS.202305_39(3).20230301A).

160. Medication adherence: a call for action / H. B. Bosworth et al. *Am Heart J*. 2011. Vol. 162 (3). P. 412–424. doi: 10.1016/j.ahj.2011.06.007

161. Closing gaps in medication taking for secondary prevention of coronary heart disease patients among US adults / X. Liu et al. *Heliyon*. 2022. Vol. 8 (11). P. e11530. doi: <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2022.e11530>.

162. Skybchyk V. A., Balibak S. D., Korostyl L. V. Influence of lercanidipine upon risk of acute coronary events according to the PROCAM scale in young and middle- aged patients with arterial hypertension. *UKR. Cardio J*. 2011. Vol. 6. P. 59–65.

163. Compound dietary fiber and high-grade protein diet improves glycemic control and ameliorates diabetes and its comorbidities through remodeling the gut microbiota in mice / Y. Ni et al. *Front Nutr*. 2022. Vol. 9. P. 959703. doi:

<https://doi.org/10.3389/fnut.2022.959703>.

164. Exploring the plant-derived bioactive substances as antidiabetic agent: An extensive review / M. M. Rahman et al. *Biomed Pharmacother*. 2022 Vol. 152. P. 113217. doi: <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2022.113217>.

165. Safety and Efficacy of Eucaloric Very Low-Carb Diet (EVLCD) in Type 1 Diabetes: A One-Year Real-Life Retrospective Experience / A. Kleiner et al. *Nutrients*. 2022. Vol. 14. P. 3208. doi: <https://doi.org/10.3390/nu14153208>.

166. The Burden of Carbohydrates in Health and Disease / V. J. Clemente-Suárez et al. *Nutrients*. 2022. Vol. 14. P. 3809. doi: <https://doi.org/10.3390/nu14183809>.

167. Improved plasma glucose control whole-body glucose utilization, and lipid profile on a low-glycemic index diet in type 2 diabetic men: a randomized trial / S. W. Rizkalla et al. *Diabetes Care*. 2004. Vol. 27. P. 1866–1862.

168. Nutritional strategies to attenuate postprandial glycemic response / K. Pasmans, R. C. R. Meex, L. J. C. van Loon, E. E. Blaak. *Obes Rev*. 2022. Vol. 23 (9). P. e13486. doi: <https://doi.org/10.1111/obr.13486>.

169. Differential Glycemic Effects of Low-versus High-Glycemic Index Mediterranean-Style Eating Patterns in Adults at Risk for Type 2 Diabetes: The MEDGI-Carb Randomized Controlled Trial / R. E. Bergia et al. *Nutrients*. 2022. Vol. 14. P. 706. doi: <https://doi.org/10.3390/nu14030706>.

170. American Diabetes Association. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standards of Medical Care in Diabetes. 2019. *Diabetes Care*. 2019. Vol. 42, Suppl. 1. P. S90–S102. doi: 10.2337/dc19-S009

171. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD) / M. J. Davies et al. *Diabetologia*. 2018. Vol. 61. (12). doi: 10.1007/s00125-018-4729-5

172. Seferović P. M., Paulus W. J. Clinical diabetic cardiomyopathy: a two-faced disease with restrictive and dilated phenotypes. *Eur Heart J*. 2015. Vol. 36 (27). P. 1718–1727, 1727a–1727c. doi: 10.1093/eurheartj/ehv134

173. SGLT-2 Inhibitors in NAFLD: Expanding Their Role beyond Diabetes and Cardioprotection / T. Androutsakos et al. *International Journal of Molecular Sciences*. 2022. Vol. 23 (6). P. 3107. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms23063107>.

174. Substituent effects of sulfonamide derivatives of metformin that can dually improve cellular glucose utilization and anti-coagulation / A. Zajda et al. *Chem Biol Interact*. 2023. Vol. 373. P. 110381. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cbi.2023.110381>.

175. Association of metformin with lower atrial fibrillation risk among patients with type 2 diabetes mellitus: a population- based dynamic cohort and in vitro studies *Cardiovasc* / S. H. Chang et al. *Diabetol*. 2014. Vol. 13. ID 123. doi: [10.1186/s12933-014-0123-x](https://doi.org/10.1186/s12933-014-0123-x)

176. Thiazolidinediones and risk of atrial fibrillation among patients with diabetes and coronary disease / J. L. Pallisgaard et al. *Am. J. Med*. 2018. Vol. 131 (7). P. 805–812. doi: [10.1016/j.amjmed.2018.02.026](https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2018.02.026)

177. Unraveling the interplay between dipeptidyl peptidase 4 and the renin-angiotensin system in heart failure / D. F. Arruda-Junior et al. *Life Sci*. 2022. Vol. 305. P. 120757. doi: <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2022.120757>.

178. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitor decreases the risk of atrial fibrillation in patients with type 2 diabetes: a nationwide cohort study in Taiwan / C. Y. Chang et al. *Cardiovasc. Diabetol*. 2017. Vol. 16 (1). ID 159. doi: [10.1186/s12933-017-0640-5](https://doi.org/10.1186/s12933-017-0640-5)

179. Починка И. Г., Стронгин Л. Г., Стручкова Ю. В. Вариабельность гликемии и желудочковые нарушения ритма у больных хронической сердечной недостаточностью, страдающих сахарным диабетом 2-го типа. *Кардиология*. 2013. № 9. С. 47–51.

180. Фейзуллаев М. М. Инсулинотерапия и состояние естественной гемопоэтической активности крови у больных инсулинозависимым сахарным диабетом. *Международный медицинский журн*. 2011. Т. 17, № 2. С. 62–64.

181. Глікозилювання білків при цукровому діабеті: феномен утворення та патогенетичні наслідки (огляд літератури) / Т. М. Бойчук, О. К. Толстанов,

М. І. Грицюк, А. І. Гоженко. *Актуальні проблеми транспортної медицини*. 2013. № 3 (33). С. 52–59.

[182]. Майорова М. В., Екзархова О. О. Зв'язок дисліпідемії з діастолічною дисфункцією лівого шлуночка у пацієнтів з хронічною ішемічною хворобою серця та цукровим діабетом 2 типу. *VIMCO 2019: зб. матеріалів VI Міжнародного медико-фармацевтичного конгресу студентів і молодих вчених*. (Чернівці, 2–5 квітня 2019 р.), Чернівці, 2019. С. 177.

[183]. Майорова М. В., Рангаєва К. І. Гемодинамічні характеристики скоротливої дисфункції лівого шлуночка у хворих з коморбідним перебігом хронічної ішемічної хвороби серця та цукрового діабету 2 типу. *Укр. кардіологічний журн.* 2019. Т. 26, додаток 1: XX Національний конгрес кардіологів України (Київ, 25–27 вересня 2019 р.), Київ, 2019. С. 76–77.

[184]. Кошкіна М. В. Обґрунтування призначення валсартана і телмісартана пацієнтам з ішемічною хворобою серця та цукровим діабетом 2 типу. *Неінфекційні захворювання: ключові чинники, що впливають на якість та тривалість життя: матеріали наукового симпозиуму з міжнародною участю* (Харків, 4 листопада 2020 р.) Харків, 2020. С. 69.

[185]. Кошкіна М. В. Оцінка ефективності впливу терапії валсартаном на якість життя пацієнтів з ішемічною хворобою серця та цукровим діабетом 2 типу. *VIMCO 2021: збірник матеріалів VIII Міжнародного медико-фармацевтичного конгресу студентів і молодих вчених*. (Чернівці, 7–8 квітня 2021 р.), Чернівці, 2021. С. 104.

[186]. Майорова М. В., Якименко І. Обґрунтування значення тайтіну в розвитку хронічної серцевої недостатності у хворих на хронічну ішемічну хворобу серця та цукровий діабет 2 тип. *Медицина третього тисячоліття: збірник тез міжвузівської конференції молодих вчених та студентів*. (Харків, 29–31 січня 2019 р.), Харків, 2019. С. 127–128.

[187]. Майорова М. В. Вплив комбінованого перебігу хронічної ішемічної хвороби серця та цукрового діабету 2 типу на ремоделювання лівого передсердя. *«Досягнення та перспективи експериментальної і клінічної*

ендокринології» (Вісімнадцяті Данилевські читання): збірник тез науково-практичної конференції з міжнародною участю. (Харків, 28 лютого – 1 березня, 2019 р.), Харків, 2019. С. 69

[188]. Донцова Є., Майорова М. В. Механізми формування гіпертрофії лівого шлуночка у пацієнтів з хронічною ішемічною хворобою серця та цукровим діабетом 2 типу. *Medical students' conference in Poltava: Тези доповідей 75-ї всеукраїнської студентської наукової конференції (MEDSCOP 2019 р.)* (Полтава, 28–29 березня 2019 року), Полтава, 2019. С. 6.

[189]. Майорова М. В., Андрусенко Д. О., Кірлан В. С. Вплив поєданого перебігу ішемічної хвороби серця та цукрового діабету 2 типу на ремоделювання лівого передсердя. *Ювілейні терапевтичні читання. Клінічна та профілактична медицина: досвід та нові напрямки розвитку: матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю, присвячені 100-річчю від дня народження академіка Л. Т. Малої.* (Харків, 11–12 квітня 2019р.), Харків, 2019. С. 148.

[190]. Майорова М. В. Развитие миокардиальной дисфункции у пациентов с ишемической болезнью сердца и сахарным диабетом 2 типа. *Health. Science. Technology: Матеріали міжнародної студентської наукової конференції* (Karaganda, Kazakhstan 25–27 April, 2019), Karaganda, 2019. С. 171–172.

[191]. Mayorova M. V., Ponomaryova A. V. Connection of lipid and carbohydrate exchange violations with the left ventricular diastolic dysfunction in patients with coronary artery disease and diabetes melitus type 2. *Актуальні питання внутрішньої медицини: матеріали III науково-практичної кардіоревматологічної конференції.* (Одеса, 7–8 травня 2019 р.), Одеса, 2019. С. 82–83.

[192]. Koshkina M., Kadykova O. Comparisons of transmitral blood flow types in patients with coronary artery disease and diabetes melitus type 2. 11-th International Scientific Interdisciplinary Conference, abstract book (Kharkiv, 20 september 2019), Kharkiv, 2019. P. 67–68.

[193]. Koshkina M., Shaparenko O. Features of left ventricle hemodynamic on the combined course of coronary artery disease and diabetes mellitus type 2. *«Досягнення та перспективи експериментальної і клінічної ендокринології» (Дев'ятнадцяті Данилевські читання): матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю (Харків, 27–28 лютого 2020 р.)* Харків, 2020. С. 70.

[194]. Механізми формування діастолічної дисфункції лівого шлуночка у хворих на ішемічну хворобу серця та цукровий діабет 2 типу / М. В. Кошкіна та ін. *Укр. журн. медицини, біології та спорту*. 2020. Т. 5., № 3 (25). С. 194–200.

[195]. Koshkina M. Justification for valsartan and telmisartan prescribing to patients with coronary artery disease and diabetes melitus type 2. *International Scientific Interdisciplinary Conference (ISIC) for medical students and young scientists*, abstract book (Kharkiv, 8–9 october, 2020), Kharkiv, 2020. P. 70–71.

[196]. Koshkina M. Dyslipidemia features in patients with coronary artery disease and diabetes melitus type 2 depending on acute respiratory diseases. *Мечниковські читання – 2020: Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю (Харків, 5–6 листопада 2020 року)*, Харків, 2020. С. 194–195.

[197]. Koshkina M., Usikov O., Medushevskiy K. Myocardium diastolic dysfunction severity in patients with coronary artery disease and diabetes melitus type 2. *Фестиваль молодіжної науки «Медицина третього тисячоліття»*: Збірник матеріалів міжвузівської конференції молодих вчених та студентів (18–20 січня 2021 р.) Харків, 2021. С. 61–62.

[198]. Koshkina M., Babadzhan V. Evaluation of valsartan therapy effect on quality of life in patients with coronary artery disease and type 2 diabetes mellitus. *«Досягнення та перспективи експериментальної і клінічної ендокринології» (Двадцяті Данилевські читання): матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю (Харків, 4–5 березня 2021 р.)* Харків, 2021. С. 142–143.

[199]. Koshkina M. Effect of type 2 diabetes mellitus on left ventricular

relaxation in patients with coronary artery disease. *KHIASM*: Збірник матеріалів науково-практичної конференції студентів, молодих вчених та лікарів (Харків, 4–5 травня 2021 р.) Харків, 2021. С. 16–17.

200. Багрій В. Загальна декларація прав людини: напрямки дослідження. *Актуальні питання у сучасній науці*. 2023. № 8 (14). С. 266–295. doi: [https://doi.org/10.52058/2786-6300-2023-8\(14\)-266-395](https://doi.org/10.52058/2786-6300-2023-8(14)-266-395)

201. Конвенція про захист прав та гідності людини у зв'язку з використанням досягнень біології та медицини (Конвенція про права людини та біомедицину) (ETS-164) 25 січня 2005 р. URL: [https://zakon.rada.gov.ua/cgi-bin/laws/main.cgi?nreg=995\\_004#Text](https://zakon.rada.gov.ua/cgi-bin/laws/main.cgi?nreg=995_004#Text)

202. CPMP/ICH/135/95 (E6) Note for guidance on good clinical practice, 1997 (CPMP/ICH/135/95 (E6) Керівні вказівки з належної клінічної практики, 1997)

203. Наказ Міністерства охорони здоров'я України від 02.03.2016 № 152 (зі змінами 23.09.2016 № 994) «Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги «Стабільна ішемічна хвороба серця»

204. Рекомендації Асоціації кардіологів України щодо лікування пацієнтів з гострим коронарним синдромом без стійкої елевації сегмента ST. *Український кардіологічний журнал*. 2013. Додаток № 2. 50 с.

205. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC.

206. 2012 ACCF/AHA/ACP/AATS/PCNA/SCAI/STS Guideline for the Diagnosis and Management of Patients With Stable Ischemic Heart Disease 3. 2011 NICE (National Clinical Guideline Center) guideline 1.

207. Наказ МОЗ України від 21.12.2012 № 1118 Уніфікований клінічний протокол первинної та вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги цукровий діабет 2 типу.

208. Управління гіперглікемією при діабеті 2 типу, 2018. Консенсусний звіт Американської діабетичної асоціації (ADA) та Європейської асоціації з вивчення діабету (EASD) "/ М. J. Davies et al. *Діабетологія*. 2018. № 61 (12). С. 2461–2498. doi: 10.1007 / s00125-018-4729-5. PMID 30288571

209. Наказ МОЗ України № 795/75 від 03.11.2009 «Про затвердження Уніфікованої методики з розробки клінічних настанов, медичних стандартів, уніфікованих клінічних протоколів медичної допомоги, локальних протоколів медичної допомоги (клінічних маршрутів пацієнтів) на засадах доказової медицини (частина друга)».

210. Лифшиц В. М., Сидельникова В. И. Медицинские лабораторные анализы. М.: «Триада-Х». 2003. 312 с.

211. The reproducibility and sensutivity of the 6-min walk-test in elderly patients with chronic heart failure / L. Ingle et al. *Eur. Heart J*. 2005. Vol. 26. P. 1742–1751.

212. Conduct Common Statistical Tests Online / H. Mondal, S. Mondal, R. Majumder, R. De. *Indian Dermatol Online J*. 2022. Vol. 13 (4). P. 539–542. doi: [https://doi.org/10.4103/idoj.idoj\\_605\\_21](https://doi.org/10.4103/idoj.idoj_605_21).

[213]. Koshkina M. V., Babadzhan V. D., Kadykova O. I. Estimation of predictors and development of prognostic model for comorbid course of diabetes mellitus and ischemic heart disease. *Wiadomości Lekarskie*. 2022. Vol. LXXV, Iss. 11 (1). P. 2598–2603. doi: 10.36740/WLek202211112.

[214]. Кошкіна М. В. Зміни діастолічної функції лівого шлуночка у хворих на ішемічну хворобу серця в залежності від ступеню важкості цукрового діабету 2 типу. *Укр. журн. медицини, біології та спорту*. 2023. Т. 8 № 1 (41). С. 133–139. doi: 10.26693/jmbs08.01.133.

[215]. Koshkina M. V. Peculiarities of treatment of coronary artery disease with concomitant type 2 diabetes mellitus with angiotensin receptor blockers. *Клінічна та профілактична медицина*. № 1 (23)/2023. С. 12–20. doi: [https://doi.org/10.31612/2616-4868.1\(23\).2023.02](https://doi.org/10.31612/2616-4868.1(23).2023.02).

216. Titin Isoform Switch in Ischemic Human Heart Disease / C. Neagoe et

al. *Circulation*. 2002. № 106. P. 1333–1341.

217. Ehler E. Cardiac Cytoarchitecture: How to Maintain a Working Heart. *Springer International Publishing Switzerland*. 2015. Vol. 3. P. 119.

218. Effect of telmisartan on blood pressure in patients of type 2 diabetes with or without complications / P. Gadge et. al. *Perspect Clin Res*. 2018. Vol. 9 (4). P. 155–160. doi: [https://doi.org/10.4103/picr.PICR\\_93\\_17](https://doi.org/10.4103/picr.PICR_93_17).

219. Effect of high-dose valsartan on inflammatory and lipid parameters in patients with Type 2 diabetes and hypertension / U. Kintscher et al. *Diabetes Res Clin Pract*. 2010. Vol. 89 (3). P. 209–215. doi: <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2010.04.018>.

220. Comparison of the Effects of Telmisartan and Olmesartan on Home Blood Pressure, Glucose, and Lipid Profiles in Patients with Hypertension, Chronic Heart Failure, and Metabolic Syndrome / T. Sasaki et al. *Hypertens Res*. 2008. Vol. 31. P. 921–929.

221. The Influence of Telmisartan on Metabolic Parameters in Hypertensive Patients of Metabolic Syndrome – A Prospective Study / A. Singhal et al. *Annals of International Medical and Dental Research*. 2016. Vol. 2, Iss. 6. P. 59–62. doi: <https://doi.org/10.21276/aimdr.2016.2.6.ME14>.

## ДОДАТКИ

## СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

*Наукові праці, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації:*

1. Koshkina M. V., Babadzhan V. D., Kadykova O. I. Estimation of predictors and development of prognostic model for comorbid course of diabetes mellitus and ischemic heart disease. *Wiadomości Lekarskie*. 2022. Vol. LXXV, Iss. 11 (1). P. 2598–2603. doi: 10.36740/WLek202211112. (Здобувачем сформовано групи, проведено клініколабораторне та клініко-інструментальне обстеження хворих, аналіз і статистичну обробку отриманих даних, підготовлено статтю до друку).

2. Кошкіна М. В. Зміни діастолічної функції лівого шлуночка у хворих на ішемічну хворобу серця в залежності від ступеню важкості цукрового діабету 2 типу. *Укр. журн. медицини, біології та спорту*. 2023. Т. 8 № 1 (41). С. 133–139. doi: 10.26693/jmbs08.01.133.

3. Koshkina M. V. Peculiarities of treatment of coronary artery disease with concomitant type 2 diabetes mellitus with angiotensin receptor blockers. *Клінічна та профілактична медицина*. № 1 (23)/2023. С. 12–20. doi: [https://doi.org/10.31612/2616-4868.1\(23\).2023.02](https://doi.org/10.31612/2616-4868.1(23).2023.02).

*Опубліковані наукові праці апробаційного характеру:*

4. Майорова М. В., Екзархова О. О. Зв'язок дисліпідемії з діастолічною дисфункцією лівого шлуночка у пацієнтів з хронічною ішемічною хворобою серця та цукровим діабетом 2 типу. *VIMCO 2019*: зб. матеріалів VI Міжнародного медико-фармацевтичного конгресу студентів і молодих вчених. (Чернівці, 2–5 квітня 2019 р.), Чернівці, 2019. С. 177. (Здобувач брав участь у підготовці матеріалу до друку).

5. Майорова М. В., Рангаєва К. І. Гемодинамічні характеристики скоротливої дисфункції лівого шлуночка у хворих з коморбідним перебігом хронічної ішемічної хвороби серця та цукрового діабету 2 типу. *Укр.*

*кардіологічний журн.* 2019. Т. 26, додаток 1: XX Національний конгрес кардіологів України (Київ, 25–27 вересня 2019 р.), Київ, 2019. С. 76–77. (Здобувач брав участь у обстеженні пацієнтів, аналізі отриманих результатів та підготовці матеріалу до друку).

6. Кошкіна М. В. Обґрунтування призначення валсартана і телмісартана пацієнтам з ішемічною хворобою серця та цукровим діабетом 2 типу. *Неінфекційні захворювання: ключові чинники, що впливають на якість та тривалість життя: матеріали наукового симпозиуму з міжнародною участю* (Харків, 4 листопада 2020 р.) Харків, 2020. С. 69. (Здобувач брав участь у підготовці матеріалу до друку).

7. Кошкіна М. В. Оцінка ефективності впливу терапії валсартаном на якість життя пацієнтів з ішемічною хворобою серця та цукровим діабетом 2 типу. *VIMCO 2021: збірник матеріалів VIII Міжнародного медико-фармацевтичного конгресу студентів і молодих вчених.* (Чернівці, 7–8 квітня 2021 р.), Чернівці, 2021. С. 104. (Здобувач брав участь у обстеженні пацієнтів, аналізі отриманих результатів та підготовці матеріалу до друку).

*Наукові праці, які додатково відображають результати дисертаційної роботи*

8. Майорова М. В., Якименко І. Обґрунтування значення тайтіну в розвитку хронічної серцевої недостатності у хворих на хронічну ішемічну хворобу серця та цукровий діабет 2 тип. *Медицина третього тисячоліття: збірник тез міжвузівської конференції молодих вчених та студентів.* (Харків, 29–31 січня 2019 р.), Харків, 2019. С. 127–128.

9. Майорова М. В. Вплив комбінованого перебігу хронічної ішемічної хвороби серця та цукрового діабету 2 типу на ремоделювання лівого передсердя. *«Досягнення та перспективи експериментальної і клінічної ендокринології» (Вісімнадцяті Данилевські читання): збірник тез науково-практичної конференції з міжнародною участю.* (Харків, 28 лютого – 1 березня, 2019 р.), Харків, 2019. С. 69.

10. Донцова Є., Майорова М. В. Механізми формування гіпертрофії лівого шлуночка у пацієнтів з хронічною ішемічною хворобою серця та цукровим діабетом 2 типу. *Medical students' conference in Poltava: Тези доповідей 75-ї всеукраїнської студентської наукової конференції (MEDSCOP 2019 р.)* (Полтава, 28–29 березня 2019 року), Полтава, 2019. С. 6.

11. Майорова М. В., Андрусенко Д. О., Кірлан В. С. Вплив поєданого перебігу ішемічної хвороби серця та цукрового діабету 2 типу на ремоделювання лівого передсердя. *Ювілейні терапевтичні читання. Клінічна та профілактична медицина: досвід та нові напрямки розвитку: матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю, присвячені 100-річчю від дня народження академіка Л. Т. Малої.* (Харків, 11–12 квітня 2019р.), Харків, 2019. С. 148.

12. Майорова М. В. Развитие миокардиальной дисфункции у пациентов с ишемической болезнью сердца и сахарным диабетом 2 типа. *Health. Science. Technology: Матеріали міжнародної студентської наукової конференції* (Karaganda, Kazakhstan 25–27 April, 2019), Karaganda, 2019. С. 171–172.

13. Mayorova M. V., Ponomaryova A. V. Connection of lipid and carbohydrate exchange violations with the left ventricular diastolic dysfunction in patients with coronary artery disease and diabetes melitus type 2. *Актуальні питання внутрішньої медицини: матеріали III науково-практичної кардіоревматологічної конференції.* (Одеса, 7–8 травня 2019 р.), Одеса, 2019. С. 82–83. *(Здобувач брав участь у підготовці матеріалу до друку).*

14. Koshkina M., Kadykova O. Comparisons of transmitral blood flow types in patients with coronary artery disease and diabetes melitus type 2. *11-th International Scientific Interdisciplinary Conference, abstract book* (Kharkiv, 20 september 2019), Kharkiv, 2019. P. 67–68. *(Здобувач брав участь у підготовці матеріалу до друку).*

15. Koshkina M., Shaparenko O. Features of left ventricle hemodynamic on the combined course of coronary artery disease and diabetes mellitus type 2. *«Досягнення та перспективи експериментальної і клінічної ендокринології»*

*(Дев'ятнадцяті Данилевські читання):* матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю (Харків, 27–28 лютого 2020 р.) Харків, 2020. С. 70. *(Здобувач брав участь у підготовці матеріалу до друку).*

16. Механізми формування діастолічної дисфункції лівого шлуночка у хворих на ішемічну хворобу серця та цукровий діабет 2 типу / М. В. Кошкіна та ін. *Укр. журн. медицини, біології та спорту.* 2020. Т. 5., № 3 (25). С. 194–200. *(Здобувачем проведено клініко-лабораторне та інструментальне дослідження, аналіз одержаного матеріалу, статистичну обробку даних, підготовку статті до друку).*

17. Koshkina M. Justification for valsartan and telmisartan prescribing to patients with coronary artery disease and diabetes melitus type 2. *International Scientific Interdisciplinary Conference (ISIC) for medical students and young scientists*, abstract book (Kharkiv, 8–9 october, 2020), Kharkiv, 2020. P. 70–71.

18. Koshkina M. Dyslipidemia features in patients with coronary artery disease and diabetes melitus type 2 depending on acute respiratory diseases. *Мечниковські читання – 2020: Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю (Харків, 5–6 листопада 2020 року), Харків, 2020. С. 194–195.*

19. Koshkina M., Usikov O., Medushevskiy K. Myocardium diastolic dysfunction severity in patients with coronary artery disease and diabetes melitus type 2. *Фестиваль молодіжної науки «Медицина третього тисячоліття»:* Збірник матеріалів міжвузівської конференції молодих вчених та студентів (18–20 січня 2021 р.) Харків, 2021. С. 61–62. *(Здобувач брав участь у обстеженні пацієнтів, аналізі отриманих результатів та підготовці матеріалу до друку).*

20. Koshkina M., Babadzhan V. Evaluation of valsartan therapy effect on quality of life in patients with coronary artery disease and type 2 diabetes mellitus. *«Досягнення та перспективи експериментальної і клінічної ендокринології» (Двадцяті Данилевські читання):* матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю (Харків, 4–5 березня 2021 р.) Харків, 2021. С. 142–143.

*(Здобувач брав участь у підготовці матеріалу до друку).*

21. Koshkina M. Effect of type 2 diabetes mellitus on left ventricular relaxation in patients with coronary artery disease. *KHIASM*: Збірник матеріалів науково-практичної конференції студентів, молодих вчених та лікарів (Харків, 4–5 травня 2021 р.) Харків, 2021. С. 16–17.

## ВІДОМОСТІ ПРО АПРОБАЦІЮ РЕЗУЛЬТАТІВ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Міжвузівська конференція молодих вчених та студентів «Медицина третього тисячоліття». (Харків, 29–31 січня 2019 р.), Харків, 2019. — публікація тез.
2. Науково-практична конференція з міжнародною участю «Досягнення та перспективи експериментальної і клінічної ендокринології» (Вісімнадцяті Данилевські читання). (Харків, 28 лютого–1 березня, 2019 р.), Харків, 2019. — публікація тез.
3. 75-я всеукраїнська студентська наукова конференція «Medical student's conference in Poltava» (MEDSCOP 2019 р.) (Полтава, 28–29 березня 2019 року), Полтава, 2019. — публікація тез.
4. VI Міжнародний медико-фармацевтичний конгрес студентів і молодих вчених «ВІМСО 2019». (Чернівці, 2–5 квітня 2019 р.), Чернівці, 2019. — публікація тез.
5. Науково-практична конференція з міжнародною участю, присвячена 100-річчю від дня народження академіка Л. Т. Малої «Ювілейні терапевтичні читання. Клінічна та профілактична медицина: досвід та нові напрямки розвитку». (Харків, 11–12 квітня 2019 р.), Харків, 2019. — публікація тез.
6. Международная студенческая научная конференция «Health. Science. Technology». (Karaganda, Kazakhstan 25–27 April, 2019), Karaganda, 2019. — публікація тез.
7. III науково-практична кардіоревматологічна конференція «Актуальні питання внутрішньої медицини». (Одеса, 7–8 травня 2019 р.), Одеса, 2019. — публікація тез.
8. «11-th International Scientific Interdisciplinary Conference», abstract book (Kharkiv, 20 september 2019), Kharkiv, 2019. — публікація тез.
9. XX Національний конгрес кардіологів України (Київ, 25–27 вересня 2019 р.), Київ, 2019. — публікація тез.

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

11. «Досягнення та перспективи експериментальної і клінічної ендокринології» (Двадцяті Данилевські читання). Науково-практична конференція з міжнародною участю (Харків, 4–5 березня 2021 р.) Харків, 2021. — публікація тез.

12. «International Scientific Interdisciplinary Conference (ISIC) for medical students and young scientists», abstract book (Kharkiv, 8–9 october, 2020), Kharkiv, 2020. — публікація тез.

13. Науковий симпозіум з міжнародною участю «Неінфекційні захворювання: ключові чинники, що впливають на якість та тривалість життя» (Харків, 4 листопада 2020 р.) Харків, 2020. — публікація тез.

14. Науково-практична конференція з міжнародною участю «Мечниковські читання – 2020». (Харків, 5–6 листопада 2020 року), Харків, 2020. — публікація тез.

15. Міжвузівська конференція молодих вчених та студентів «Фестиваль молодіжної науки «Медицина третього тисячоліття»» (18–20 січня 2021 р.), Харків, 2021. — публікація тез.

16. Міжнародний медико-фармацевтичний конгрес студентів і молодих вчених «ВІМСО 2021». (Чернівці, 7–8 квітня 2021 р.), Чернівці, 2021. — публікація тез.

17. Науково-практична конференція студентів, молодих вчених та лікарів «КНІАСМ» (Харків, 4–5 травня 2021 р.) Харків, 2021. — публікація тез.

Онлайн сервіс створення та перевірки кваліфікованого та удосконаленого електронного підпису

ПРОТОКОЛ

створення та перевірки кваліфікованого та удосконаленого електронного підпису

Дата та час: 11:11:51 17.11.2023

Назва файлу з підписом: diia\_signed.pdf

Розмір файлу з підписом: 2.5 МБ

Назва файлу без підпису: diia\_signed.pdf

Розмір файлу без підпису: 2.5 МБ

Результат перевірки підпису: Підпис створено та перевірено успішно. Цілісність даних підтверджено

Підписувач: Кошкіна Маргарита Володимирівна

П.І.Б.: Кошкіна Маргарита Володимирівна

Країна: Україна

РНОКПП: 3405003542

Час підпису (підтверджено кваліфікованою позначкою часу для підпису від Надавача): 00:01:33  
17.11.2023

Сертифікат виданий: "Дія". Кваліфікований надавач електронних довірчих послуг

Серійний номер: 382367105294AF9704000000A6514000F9271901

Тип носія особистого ключа: ЗНКІ криптомодуль ІІТ Гряда-301

Серійний номер носія особистого ключа: Не визначено

Алгоритм підпису: ДСТУ-4145

Тип підпису: Кваліфікований

Тип контейнера: Підпис та дані в одному файлі (CAAdES enveloped)

Формат підпису: З повними даними ЦСК для перевірки (CAAdES-X Long)

Сертифікат: Кваліфікований