**АНОТАЦІЯ**

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

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

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

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

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

Діагноз встановлювався у відповідності з діючими наказами МОЗ України.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

У хворих на ішемічну хворобу серця з супутнім цукровим діабетом 2 типу активація імунного запалення асоційована з ураженням лівої головної вінцевої артерії, так, у пацієнтів основної групи частіше зустрічалось ураження лівої головної вінцевої артерії, ніж у хворих групи порівнянн (ВШ=2,042, 95% DI [1,024-4,071], χ2 = 4,196; р=0,041).

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

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

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

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

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

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

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