

## 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.

Враховуючі 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.

Завданнями дослідження постали:

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 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 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; розроблено фінальну модель прогнозування ризиків розвитку коморбідності ішемічної хвороби серця та цукрового діабету 2-го типу, яка має 85,7 % чутливості та 55,6 % специфічності.

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.

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.

Відокремлення контингенту обстежених було проведено з урахуванням критеріїв включення та виключення і відповідних клінічних вітчизняних та світових рекомендацій.

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.

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-систолічного 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-систолічного 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 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), були визначені вікові статеві 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 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 (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;  $p < 0,001$ ).

2. У хворих із моноперебігом ІХС та за її коморбідності з ЦД2Т на відміну від контрольної групи достовірно ( $p < 0,001$ ) визначено спровоковані порушеннями вуглеводного та ліпідного обмінів зміни гемодинамічних характеристик: відповідно САТ ( $141,4 \pm 20,6$  і  $152,9 \pm 19,6$  та  $117,5 \pm 4,1$  мм рт. ст.) і структурно-функціонального стану міокарду: відповідно КДО ( $107,2 \pm 37,8$  та  $113,9 \pm 41,0$  і  $67,7 \pm 7,9$  мл) і КСО ( $49,8 \pm 22,5$  та  $53,4 \pm 28,1$  й  $25,5 \pm 3,5$  мл); ПЗВ ( $21,2 \pm 3,4$  і  $20,8 \pm 3,1$  та  $25,7 \pm 2,2$  %) та ФВ ( $55,3 \pm 3,4$  й  $54,4 \pm 7,9$  та  $65,1 \pm 2,6$  %) й СВ ( $94,9 \pm 12,3$  та  $92,6 \pm 11,7$  і  $78,7 \pm 4,6$  мл); ТЗСЛШ ( $1,30 \pm 0,03$  та  $1,31 \pm 0,04$  й  $1,23 \pm 0,04$  см) й ТМШП ( $1,21 \pm 0,07$  та  $1,21 \pm 0,04$  і  $1,15 \pm 0,05$  см); розмірів ЛП ( $3,28 \pm 0,32$  і  $3,26 \pm 0,33$  та  $3,15 \pm 0,35$  см); значень 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) і А ( $0,95 \pm 0,15$  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).

3. Встановлена залученість тайтіну в процес діастолічного розслаблення міокарду лівого шлуночка, що забезпечує його ефективну роботу в нормі. У хворих на ІХС підсилення реакції тайтіну на зміни діастолічного розслаблення міокарду лівого шлуночка серця (КДО, КДР, Е, Е/А) носять компенсаторний характер. В групі хворих на ІХС та ЦД2 типу спостерігається значна

вичерпаність регуляторного впливу тайтіну на попередження порушень діастолічного розслаблення міокарду лівого шлуночка серця, що проявляється у слабкій зворотній кореляції між тайтіном та КДО, КДР, ФВ і слабкій прямій кореляції між тайтіном та Е, А, Е/А.

4. У хворих на ІХС та ЦД2 типу визначена достовірна зворотня кореляція між тайтіном та ТГ, ХС ЛПНЩ і ХС ЛПДНЩ, що може свідчити про негативний вплив гіперліпідемії на утворення тайтіну, сприяти порушенню скорочувальної функції міокарду лівого шлуночка серця і, таким чином, залучення тайтіну у патогенез розвитку ІХС та ЦД 2 типу.

5. 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).

6. 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 визначено, 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  $6,29 \pm 1,27$ ).

8. 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).

9. Вірогідно розроблено прогностичний алгоритм перебігу ішемічної хвороби серця та цукрового діабету 2-го типу системоутворюючими маркерами якого є рівень тайтїну (ВШ =  $0,001$  [95,0 % ДІ  $0,001$ – $0,105$ ];  $p = 0,021$ ); наявність гіпертонії I та II стадії (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 дуже 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];  $p = 0,036$ ).

10. 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 гіпертонії 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 дуже низької щільності (в 49,032 разів).

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

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 artery 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 artery 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 artery disease and type 2 diabetes mellitus based on the study of the role of titin.

The objectives of the study were:

1. According to world and domestic literary sources, determine the current state of the problems of studying the development of chronic heart failure in comorbidity, coronary artery disease and type 2 diabetes.

2. On the basis of clinical-laboratory and clinical-instrumental characteristics, to investigate the features of manifestations of the clinical course of chronic heart failure in patients with coronary artery disease and type 2 diabetes mellitus with the determination of their features depending on the prescribed drug APA II and the

severity of diabetes mellitus.

3. To diagnose the features and nature of morpho-functional and structural-functional changes in the heart and disorders of carbohydrate and lipid and titin metabolism provoked by chronic heart failure against the background of coronary artery disease and type 2 diabetes mellitus and to establish their relationship with insulin resistance and its severity and the drug APA II used.

4. To investigate and analyze the dynamics of clinical, laboratory and clinical-instrumental features of the clinical course of chronic heart failure in coronary artery disease and its comorbidity with type 2 diabetes mellitus against the background of the impact of the applied treatment and conduct a comparative analysis of therapy with valsartan and telmisartan using a comprehensive assessment of metabolic disorders and morpho-functional and structural-functional changes in the heart and disorders of carbohydrate and lipid and titin exchanges with the determination of dependence on the severity of diabetes.

5. To establish marker properties and predictive capabilities of titin and features of morpho-functional and structural-functional changes in the heart and disorders of carbohydrate and lipid metabolism in patients with chronic heart failure in the background of coronary artery disease and type 2 diabetes mellitus.

6. Determine the final model for predicting the risks of comorbidity of coronary artery disease and type 2 diabetes mellitus by studying the predictor capabilities of titin and morpho-functional and structural-functional changes in the heart and disorders of carbohydrate and lipid metabolism in patients with chronic heart failure and prove its qualification qualities.

The object of study is determined: chronic heart failure in patients with coronary artery 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 artery 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 artery 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 artery 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 artery 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



artery disease and type 2 diabetes were established; a final model for predicting the risks of comorbidity of coronary artery 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 artery 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 artery disease ( $n = 36$ ), the second group (comparison) consisted of patients with coronary artery 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 artery 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 artery 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 artery 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 artery 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 artery 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 glycated (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 artery 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 artery 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 artery 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 artery 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 artery disease, the comparison group included patients with a comorbid course of coronary artery 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 artery 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 artery disease, presence and stages 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 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 artery disease and type 2 diabetes» identified the associations and prognostic possibilities of the studied markers in coronary artery 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 artery disease and develop a final model for predicting the risks of comorbidity of coronary artery 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 artery disease and type 2 diabetes mellitus based on the study of the role of titin was:

1. The negative impact of coronary artery disease, especially in its comorbidity with type 2 diabetes mellitus (compared to the control group), on the development of carbohydrate and lipid metabolism disorders and energy balance, was reliably stated: hemoglobin levels ( $140.6 \pm 4.1$  and  $140.3 \pm 19.0$  and  $113.3 \pm 4.6$  g/l, respectively;  $p = 0.030$ ) 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  $19.1 \pm 1.06 \mu\text{U/l}$ ); 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  $1.42 \pm 0.16 \text{ mmol/l}$ ) and very low ( $0.65 \pm 0.19$  and  $0.91 \pm 0.38$  and  $0.40 \pm 0.009 \text{ mmol/l}$ ;  $p < 0.001$ ) density; triglyceride concentrations ( $1.41 \pm 0.47$  and  $1.88 \pm 0.81$  and  $0.80 \pm 0.11 \text{ mmol/l}$ ;  $p < 0.001$ ) and titin ( $0.24 \pm 0.05$  and  $0.22 \pm 0.04$  and  $0.37 \pm 0.05 \text{ ng/ml}$ ;  $p < 0.001$ ).

2. In patients with mono course of coronary artery disease and its comorbidity with type 2 diabetes mellitus, in contrast to the control group reliably ( $p < 0.001$ ), changes in the physical characteristics of cardiac activity provoked by disorders of carbohydrate and lipid metabolism and titin were determined: respectively, systolic blood pressure ( $141.4 \pm 20.6$  and  $152.9 \pm 19.6$  and  $117.5 \pm 4.1 \text{ mm Hg}$ ) and structural and functional state of the myocardium: respectively, end-diastolic ( $107.2 \pm 37.8$  and  $113.9 \pm 41.0$  and  $67.7 \pm 7.9 \text{ ml}$ ) and end-systolic ( $49.8 \pm 22.5$  and  $53.4 \pm 28.1$  and  $25, 5 \pm 3.5 \text{ ml}$ ) volume; anterior-posterior axis values ( $21.2 \pm 3.4$  and  $20.8 \pm 3.1$  and  $25.7 \pm 2.2 \%$ ) and ejection fraction ( $55.3 \pm 3.4$  and  $54.4 \pm 7.9$  and  $65.1 \pm 2.6 \%$ ) and cardiac output ( $94.9 \pm 12.3$  and  $92.6 \pm 11.7$  and  $78.7 \pm 4.6 \text{ ml}$ ); thickness of the posterior wall of the left ventricle ( $1.30 \pm 0.03$  and  $1.31 \pm 0.04$  and  $1.23 \pm 0.04 \text{ cm}$ ) and interventricular partitions ( $1.21 \pm 0.07$  and  $1.21 \pm 0.04$  and  $1.15 \pm 0.05 \text{ cm}$ ); the size of the left atrium ( $3.28 \pm 0.32$  and  $3.26 \pm 0.33$  and  $3.15 \pm 0.35 \text{ cm}$ ); values of E ( $0.84 \pm 0.28$ ;  $p = 0.034$  and  $0.83 \pm 0.35$ ;  $p = 0.011$  and  $0.94 \pm 0.18 \text{ cm/s}$ ) and A ( $0.95 \pm 0.15$  and  $0.99 \pm 0.22$  and  $0.69 \pm 0.18 \text{ cm/s}$ ) and their ratio ( $0.89 \pm 0.27$  and  $0.82 \pm 0.27$  and  $1.40 \pm 0.20$  units).

3. It has been established that taitin is involved in the process of diastolic relaxation of the myocardium of the left ventricle, which ensures its effective normal operation. In patients with coronary artery disease, the strengthening of taitin's response to changes in the diastolic relaxation of the myocardium of the left ventricle of the heart (EDV, EDS, E, E/A) are compensatory in nature. In the group of patients with coronary artery disease and type 2 diabetes, there is a significant depletion of the regulatory effect of taitin on the prevention of diastolic relaxation of the myocardium of the left ventricle of the heart, which is manifested in a weak inverse

correlation between taitin and EDV, EDS, EF and a weak direct correlation between taitin and E, A, E /A.

4. In patients with coronary artery disease and type 2 diabetes, a reliable inverse correlation was determined between taitin and TG, LDL-H and VLDL-H, which may indicate a negative effect of hyperlipidemia on the formation of taitin, contribute to impaired contractile function of the left ventricle myocardium of the heart and, thus, the involvement of taitin in pathogenesis development of coronary artery disease and type 2 diabetes.

5. Authentically ( $p < 0,001$ ) a significant difference in the levels of glycated hemoglobin and fasting glucose was determined both for the use of valsartan and telmisartan with the highest values in severe diabetes compared to medium and mild:  $8.6 \pm 1.1$  and  $6.9 \pm 0.9$  and  $6.3 \pm 0.5$  % and  $9.4 \pm 2.2$  and  $6.9 \pm 2.2$  and  $6.4 \pm 1.4$  (valsartan, respectively) and  $8.1 \pm 1.4$  and  $7.3 \pm 1.0$  and  $6.2 \pm 0.4$  and  $8.4 \pm 2.9$  and  $7.7 \pm 2.7$  and  $4.9 \pm 1.5$  mmol/l (telmisartan respectively).

6. It has been reliably established that the definition of fixed combination therapy (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 (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 artery disease and in its comorbidity with diabetes mellitus 2-th type (corresponding decrease in average levels of total cholesterol ( $p = 0.001$ ) from  $4.93 \pm 1.10$  to  $4.61 \pm 0.70$  and from  $5.21 \pm 1.51$  to  $4.89 \pm 1.08$  mmol/l; triglycerides ( $p < 0.001$ ) — from  $1.41 \pm 0.47$  to  $1.35 \pm 0.43$  and from  $1.88 \pm 0.81$  to  $1.63 \pm 0.70$  mmol/l; low-density lipoprotein cholesterol ( $p < 0.001$ ) — from  $2.80 \pm 1.26$  to  $1.92 \pm 0.70$  and from  $2.90 \pm 1.40$  to  $2.31 \pm 1.13$  mmol/l and glycated hemoglobin — from  $5.0 \pm 0.2$  to  $4.95 \pm 0.32$  %,  $p = 0.057$  and from  $7.2 \pm 1.2$  to  $7.03 \pm 1.06$  %,  $p = 0.57$ ).

7. It has been reliably determined that the use of telmisartan along and with



other combined therapy in patients with coronary artery disease and type 2 diabetes determines slightly better dynamics of clinical and laboratory indicators compared to valsartan: a corresponding decrease in total cholesterol levels by 0.36 mmol/l (from  $5.06 \pm 1.32$  to  $4.70 \pm 0.95$ ;  $p < 0.001$ ) and by 0.29 mmol/l (from  $5.17 \pm 1.45$  to  $4.88 \pm 1.00$  mmol/l;  $p = 0.002$ ); triglycerides ( $p < 0.001$ ) — by 0.23 mmol/l (from  $1.77 \pm 0.75$  to  $1.54 \pm 0.65$ ) and by 0.16 mmol/l (from  $1.69 \pm 0.75$  to  $1.53 \pm 0.63$ ); low-density lipoprotein cholesterol ( $p < 0.001$ ) — by 0.72 mmol/l (from  $2.89 \pm 1.33$  to  $2.17 \pm 1.01$ ) and by 0.67 mmol/l (from  $2.85 \pm 1.37$  to  $2.18 \pm 1.04$ ) and glycated hemoglobin ( $p < 0.001$ ) — by 0.2 % (from  $6.57 \pm 1.55$  to  $6.37 \pm 1.40$ ) and by 0.12 % (from  $6.41 \pm 1.36$  to  $6.29 \pm 1.27$ ).

8. Probably ( $p < 0.001$ ) it was determined that users of valsartan showed a significant decrease in glycated hemoglobin regardless of the severity of diabetes, and telmisartan provided its normalization only in patients with a moderate and severe course of diabetes. Reliably ( $p < 0.001$ ) a significant difference in the values of glycated hemoglobin and fasting glucose after the treatment was established with a significant predominance of indicators in more severe diabetes as with the use of valsartan (respectively mild, medium and severe degree: glycated hemoglobin —  $6.2 \pm 0.7$  and  $6.7 \pm 0.9$  and  $8.1 \pm 0.7$  %; fasting glucose —  $6.3 \pm 0.5$  and  $6.7 \pm 1.3$  and  $8.1 \pm 0.9$  mmol/l), and telmisartan (glycated hemoglobin — respectively  $6.1 \pm 0.4$  and  $7.1 \pm 0.9$  and  $7.7 \pm 1.0$  % and fasting glucose — respectively  $5.5 \pm 1.1$  and  $7.3 \pm 1.7$  and  $7.6 \pm 1.6$  mmol/l).

9. Prognostic algorithm for the course of coronary artery disease and type 2 diabetes mellitus has probably been developed, the system-forming markers of which are titin level (OR = 0.001 [95.0% CI 0.001–0.105];  $p = 0.021$ ); presence of hypertension stage I and II (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 cholesterol of lipoproteins of sufficiently low density (respectively OR = 0.670 [95.0% CI 0.443–1.038];  $p = 0.073$  and OR = 49.032 [95.0% CI 4.155–578.644];  $p = 0.022$ ) and the presence of angina pectoris at significant load (OR = 6.199

[95.0% CI 1.129–34.039];  $p = 0.036$ ).

10. Reliably stated a decrease in the chances of comorbidity of coronary artery disease and type 2 diabetes mellitus with an increase in titin levels (by 99.9 %) and total cholesterol (by 33.0 %) and their increase — in the presence of hypertension I and II stages (respectively 28.993 and 19.050 times), left ventricular hypertrophy (3.169 times), angina pectoris with a significant load (6.199 times) and increased cholesterol levels of lipoproteins of sufficiently low density (49.032 times).

11. The final model for predicting the risks of comorbidity development of coronary artery disease and type 2 diabetes mellitus has been reliably determined:  $-2.007 - (14.843 \times \text{titin, ng / ml}) + (3.367, \text{presence of hypertension stage I}) + (2.947, \text{presence of hypertension stage II}) + (1.153, \text{presence of left ventricular hypertrophy}) - (0.400 \times \text{total cholesterol, mmol/l}) + (3.892 \times \text{cholesterol of sufficiently low density lipoproteins}) + (1.824, \text{presence of angina pectoris under heavy load})$ . The high qualification qualities of the developed model have been reliably proved: optimal limit value = -2.0312, at which 85.7 % sensitivity and 55.6 % specificity are ascertained.

**Keywords:** chronic heart failure, coronary artery 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. *ВІМСО 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.