

АНОТАЦІЯ

Нижчук-Олійник Н.Б. Особливості ремоделювання міокарда в хворих на стабільну ішемічну хворобу серця із супутнім цукровим діабетом 2 типу: способи медикаментозної корекції

Дисертація на здобуття ступеня доктора філософії у галузі знань – 22 Охорона здоров'я, за спеціальністю 222 «Медицина». – Івано-Франківський національний медичний університет, Івано-Франківськ, 2023.

Івано-Франківський національний медичний університет, Івано-Франківськ, 2023.

Серцево-судинні захворювання (ССЗ) є основною причиною смертності у всьому світі. За даними статистичних показників Global Burden of Disease study щорічна смертність унаслідок кардіоваскулярної патології становить до 17,9 млн осіб, головним чином, за рахунок ішемічної хвороби серця (ІХС) – 50% та інсульту – 35%, причому одна третина цих смертей відбувається передчасно у людей віком до 70 років. Близько 422 мільйонів людей у всьому світі страждають на цукровий діабет (ЦД), більшість з яких проживають у країнах з низьким і середнім рівнем доходу; щороку 1,5 мільйона смертей безпосередньо пов'язані з ЦД. Останні кілька десятиліть число випадків і поширеність ЦД неухильно зростали і утримується подальша тенденція до зростання частки пацієнтів із цукровим діабетом 2 типу (ЦД2): нині 537 млн дорослих у світі страждають на цю недугу. За даними національної бази даних Center for Disease Control and Prevention Diabetes Surveillance System, у 2022 році поширення ЦД2 серед жителів США склало 11,3%, що становило 37,3 млн пацієнтів. ЦД супроводжується двократним зростанням ризику несприятливих судинних подій незалежно від інших факторів ризику.

Мета дослідження – удосконалити лікування хворих на стабільну ішемічну хворобу серця та супутній цукровий діабет 2 типу шляхом включення інгібіторів натрій-залежного ко-транспортера глюкози 2 типу емпагліфлозину та кверцетину на підставі вивчення особливостей ремоделювання міокарда та запалення низької інтенсивності.

Для досягнення мети використовувалися методи дослідження: загальноклінічне обстеження, лабораторні, інструментальні та методи статистичного аналізу. Робота виконувалась із урахуванням положень Гельсінської декларації щодо етичних принципів у дослідженнях за участю людей. Науково-дослідна робота проводилася як відкрите, контрольоване, порівняльне дослідження у паралельних групах. З усіма учасниками дослідження були підписані інформовані згоди. Дизайн дослідження був затверджений комісією з питань етики Івано-Франківського національного медичного університету. Було обстежено 129 хворих на СІХС.

Встановлено що коморбідні пацієнти із СІХС у поєднанні із ЦД2 у 2,04 рази частіше були працездатного віку, що є значущою соціальною проблемою. Для поєданого перебігу характерна малосимптомна клініка, безбольова ішемія та доєднання скарг, які можуть окреслити симптоми гіперглікемії.

Відмічено, що перебіг СІХС на тлі ЦД2 частіше характеризується ожирінням (у 1,93 рази); порушенням екстернальної (у 1,22 рази) та обмежувальної (у 1,29 рази) харчової поведінки; безбольовою ішемією (у 2,57 рази); виразним порушеннями вуглеводного та ліпідного обмінів; нижчою якістю життя (у 1,78 рази).

Відмічено, що супутній ЦД2 у пацієнтів із СІХС обумовлює структурно-функціональні особливості ремоделювання міокарда, які проявляються вищими значеннями кінцевого діастолічного розміру (у 1,23 рази), кінцевого систолічного розміру (у 1,09 рази), відносної товщини стінки лівого шлуночка (у 1,37 рази), сповільнення процесів релаксації міокарда за показниками E/A (у 1,39 рази), зростанням DT на 20,47 % та IVRT (на 32,09 %); частішим формуванням патологічної концентричної гіпертрофії лівого шлуночка (у 1,79 рази).

Установлено, що СІХС із супутнім ЦД2 в хворих характеризується активацією елементів системного низькоінтенсивного запалення, що проявляється, порівняно з хворими без цукрового діабету, вищою кількістю в крові лейкоцитів зростанням в крові кількості лейкоцитів (у 1,24 рази) за рахунок нейтрофілів (у 1,32 рази) і лімфоцитів (у 1,14 рази); зростанням інтегральних

запальних індексів: ІСН/М (у 1,23 раза), ІСН/Л (у 1,38 раза); напруженням рівня ендогенної інтоксикації за індексом реактивної відповіді нейтрофілів (у 1,39 раза). Уперше доведена провідна роль системи тромбоцитів у розвитку низькоінтенсивного запалення в атерогенезі; показано, що підвищення рівня тромбоцитів (у 1,35 раза) супроводжується зростанням індексу системного імунного запалення (у 1,49 раза) і є прогностично вагомі за оцінки розвитку і важкості СІХС у поєднанні із ЦД2. Нейтрофіли і тромбоцити/лімфоцити у хворих на СІХС за умови супутнього ЦД2 перебувають у стані хронічної активації на тлі частіше виявленої хронічної інфекції *Chlamydomphila pneumoniae* (у 1,64 раза), проявами якої є дисбаланс продукції прозапальних біологічних маркерів у бік збільшення секреції прозапальних молекул – високочутливого С-реактивного протеїну (на 38,96%), розчинної ізоформи білка ST2 (на 53,85%), триметиламін n-оксиду (на 33,87%), рівнів Толл-подібного рецептора 2 (на 53,84 %) та Толл-подібного рецептора 4 (на 43,75 %) та відношення TLR2/TLR4 (в 1,35 рази).

Уперше показано, що на патологічне ремоделювання лівого шлуночка при даній поєднаній патології впливають маркери прогресування атеросклерозу та гіперглікемії: холестерин ліпопротеїнів низької щільності (ХСЛПНЩ) ($r=+0,49$), триацигліцериди (ТГ) ($r=+0,56$), HbA1c ($r=-0,41$). Уперше простежена залежність формування діастолічної дисфункції ЛШ та прогностично неблагоприємного типу ремоделювання на тлі активності запалення за рівнем високочутливого С-реактивного протеїну ($r=-0,52$); показників розчинної ізоформи білка ST2 і співвідношення Е/А ($r=-0,58$) та показників розчинної ізоформи білка ST2 і відносної товщини стінки лівого шлуночка ($r=+0,39$).

Уперше показана залежність активності хронічного низькоінтенсивного запалення за показником індексу системного імунного запалення від рівня глікемії ($r=+0,44$), ТГ ($r=+0,54$), ХСЛПНЩ ($r=+0,37$), високочутливого С-реактивного протеїну ($r=+0,79$), триметиламін n-оксиду ($r=+0,64$).

Пріоритетними є дані щодо залежності між рівнем триметиламін n-оксиду у крові хворих на СІХС у поєднанні із ЦД2 з ожирінням ($r=+0,59$), рівнями

глікозильованого гемоглобіну ($r=+0,42$), ТГ ($r=+0,52$), ХСЛПНЩ ($r=+0,44$) та числом лейкоцитів, рівнями hs-СРП ($r=+0,50$, $p<0,01$) та sST2 ($r=+0,47$).

Уперше встановлені залежності між рівнями Толл-подібного рецептора 2 та Толл-подібного рецептора 4 і концентраціями високочутливого С-реактивний протеїну, стимулюючого фактора росту, триметиламін n-оксиду, доведено, що циркуляція високої концентрації TLR 2 і TLR4 має незаперечне значення у підтриманні запального синдрому низької інтенсивності.

Відмічено, що додаткове призначення кверцетину до фармакологічної терапії, відповідної настановам, хворих на СІХС на тлі ЦД2 призводить до швидшої редукції ангінального синдрому; потенціює зниження рівнів у крові ХС ЛПНЩ; зменшує прояви системного низькоінтенсивного запалення за рахунок клітинного імунітету, зниження окремих інтегральних запальних індексів та зниження рівнів hs-СРП, sST2, ТМАО.

Доведено, що додаткове призначення емпагліфлозину до фармакологічної терапії, відповідної настановам, хворих на СІХС на тлі ЦД2 призводить до швидшої редукції проявів загальної слабкості; унормування харчової поведінки, індексу маси тіла, зниження рівнів у крові HbA1c, hs-СРП, TLR2 і TLR4 та співвідношення TLR2/TLR4.

Показано, що поєднана фармакологічна терапія з використанням емпагліфлозину та кверцетину в хворих на СІХС та ЦД2 обумовлює виразніше зменшення порушення процесів релаксації міокарда за даними зростання відношення E/A та зменшення середніх значень показника кінцевого діастолічного розміру лівого шлуночка та має більш виразний вплив на зниження інтенсивності запального синдрому низької інтенсивності.

Ключові слова: стабільна ішемічна хвороба серця, цукровий діабет II тип, ремоделювання міокарду, фактори ризику серцево-судинних захворювань, системне запалення, маркери запалення, ліпідний обмін, оксидативний стрес, ендотеліальна дисфункція, високочутливий С-реактивний протеїн, триметиламін n-оксид, стимулюючий фактор росту, Толл-подібний рецептор 2, 4, кверцетин, емпагліфлозин.

ABSTRACT

Nyshchuk-Oliylyk N.B. Features of myocardial remodelling in patients with stable coronary heart disease with concomitant type 2 diabetes mellitus: methods of medical correction.

Dissertation for the degree of Doctor of Philosophy in Field of Knowledge - 22 Health Care, speciality 222 "Medicine." - Ivano-Frankivsk National Medical University, Ivano-Frankivsk, 2023.

Ivano-Frankivsk National Medical University, Ivano-Frankivsk, 2023.

Cardiovascular disease (CVD) is the leading cause of death worldwide. According to the Global Burden of Disease study, up to 17.9 million people die annually due to cardiovascular disease, mainly due to coronary heart disease (CHD) - 50% and stroke - 35%, with one third of these deaths occurring prematurely in people under the age of 70. Around 422 million people worldwide are living with diabetes mellitus (DM), the majority of whom live in low- and middle-income countries, and 1.5 million deaths are directly attributed to DM each year. The number of cases and prevalence of DM has been steadily increasing over the past few decades, with a further trend towards a higher proportion of patients with type 2 diabetes (T2DM), with 537 million adults worldwide now living with the disease. According to the national database of the Centre for Disease Control and Prevention Diabetes Surveillance System, in 2022, the prevalence of type 2 diabetes among US residents was 11.3%, which amounted to 37.3 million patients. T2DM is associated with a twofold increase in the risk of adverse vascular events, regardless of other risk factors. People with type 2 diabetes have a 2-4 times higher lifetime risk of developing CVD, along with manifestations of coronary heart disease, stroke, heart failure and atrial fibrillation, as well as peripheral arterial disease. There is no doubt about the role of diabetes as an independent predictor of CVD and its complications, and the pathogenetic components of the disease - hyperglycaemia, hyperinsulinaemia and insulin resistance - are independent risk factors for stable coronary heart disease (CHD). The results of the Framingham Study proved that the risk of death from CHD in diabetes is twice as high in men and 4.7 times higher in women.

The aim of the study is to improve the treatment of patients with stable coronary heart disease and concomitant type 2 diabetes mellitus by including the sodium-dependent glucose co-transporter type 2 inhibitor empagliflozin and quercetin based on the study of myocardial remodelling and low-intensity inflammation.

To achieve the goal, the following research methods were used: general clinical examination (complaints, anamnesis, physical examination), laboratory, instrumental and statistical analysis methods. The work was carried out in accordance with the provisions of the Helsinki Declaration for Ethical Principles for Research Involving Human Subjects. The research work was conducted as an open, controlled, comparative study in parallel groups. Informed consent was signed by all study participants. The study design was approved by the Ethics Committee of Ivano-Frankivsk National Medical University. 129 patients with CAD were examined.

It was found that comorbid patients with CAD in combination with type 2 diabetes were 2.04 times more likely to be of working age, which is a significant social problem. The combined course is characterised by an asymptomatic course, painless ischaemia and a combination of complaints that may outline the symptoms of hyperglycaemia.

It was noted that the course of CAD in the setting of type 2 diabetes mellitus is more often characterised by obesity (1.93 times); disorders of external (1.22 times) and restrictive (1.29 times) eating behaviour; painless ischaemia (2.57 times); distinct disorders of carbohydrate and lipid metabolism; and lower quality of life (1.78 times).

It was noted that concomitant type 2 diabetes mellitus in patients with CAD causes structural and functional myocardial remodelling, which are manifested by higher values of end-diastolic size (1.23 times), end-systolic dimension (1.09 times), relative wall thickness of the left ventricle (1.37 times), slower myocardial relaxation in terms of E/A (1.39 times), increased DT by 20.47 % and IVRT by 32.09%; more frequent formation of pathological concentric hypertrophy of the left ventricle (by 1.79 times).

It has been established that CAD with concomitant type 2 diabetes mellitus is characterised by activation of elements of systemic low-intensity inflammation, which is manifested, compared to patients without diabetes mellitus, by a higher number of

white blood cells in the blood, an increase in the number of leukocytes (1.24 times) due to neutrophils (1.32 times) and lymphocytes (1.14 times); an increase in integral inflammatory indices: (1.23 times) and (1.38 times); increased level of endogenous intoxication according to the neutrophil reactive response index (1.39 times). For the first time, the leading role of the platelet system in the development of low-intensity inflammation in atherogenesis was proved; it was shown that an increase in platelet count (1.35 times) is accompanied by an increase in the index of systemic immune inflammation (1.49 times) and is prognostically significant in assessing the development and severity of CAD in combination with type 2 diabetes. Neutrophils and platelets/lymphocytes in patients with CAD with concomitant type 2 diabetes mellitus are in a state of chronic activation against the background of more frequently detected chronic *Chlamydomphila pneumoniae* infection (1.64 times), manifested by an imbalance in the production of proinflammatory biological markers towards an increase in the secretion of proinflammatory molecules - high sensitive C-reactive protein (by 38.96%), sST2 (by 53.85%), trimethylamine n-oxide (by 33.87%), Toll-like receptor 2 (by 53.84%) and Toll-like receptor 4 (by 43.75%) levels and TLR2/TLR4 ratio (by 1.35 times).

For the first time, it was shown that pathological remodelling of the left ventricle in this combined pathology is influenced by markers of atherosclerotic progression and hyperglycaemia: low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) ($r=+0.49$), triacylglycerols (TG) ($r=+0.56$), HbA1c ($r=-0.41$). For the first time, the dependence of the formation of LV diastolic dysfunction and prognostically unfavourable type of remodelling on the background of inflammation activity was traced by the level of high-sensitivity C-reactive protein ($r=-0.52$); indicators of growth factor-E/A ($r=-0.58$) and stimulating factor-relative left ventricular wall thickness ($r=+0.39$).

For the first time, the dependence of chronic low-intensity inflammation activity as measured by the index of systemic immune inflammation on the level of glycaemia ($r=+0.44$), TG ($r=+0.54$), LDL-C ($r=+0.37$), high-sensitivity C-reactive protein ($r=+0.79$), trimethylamine n-oxide ($r=+0.64$) was shown.

Priority is given to the data on the relationship between the level of trimethylamine n-oxide in the blood of patients with CVD in combination with type 2

diabetes mellitus with obesity ($r=+0.59$), glycated haemoglobin ($r=+0.42$), TG ($r=+0.52$), LDL-C ($r=+0.44$) and leukocyte count, hs-CRP ($r=+0.50$, $p<0.01$) and sST2 ($r=+0.47$) levels.

For the first time, the dependence between the levels of Toll-like receptor 2 and Toll-like receptor 4 and the concentrations of highly sensitive C-reactive protein, sST2, trimethylamine n-oxide was established, and it was proved that the circulation of high concentrations of TLR2 and TLR4 is of undeniable importance in maintaining low-intensity inflammatory syndrome.

It was noted that the additional administration of quercetin to the pharmacological therapy in accordance with the guidelines for patients with CVD in the setting of type 2 diabetes mellitus leads to a faster reduction of the anginal syndrome; potentiates the reduction of LDL cholesterol levels in the blood; reduces the manifestations of systemic low-intensity inflammation due to cellular immunity, a decrease in certain integral inflammatory indices and a decrease in the levels of hs-CRP, sST2, TMAO.

It was proved that the additional administration of empagliflozin to the pharmacological therapy in accordance with the guidelines for patients with CAD with type 2 diabetes mellitus leads to a faster reduction in the manifestations of general weakness; normalisation of eating behaviour, body mass index, reduction in blood levels of HbA1c, hs-CRP, TLR2 and TLR4 and the TLR2/TLR4 ratio.

It has been shown that combined pharmacological therapy with empagliflozin and quercetin in patients with CAD and type 2 diabetes mellitus causes a more pronounced reduction in myocardial relaxation disorders as measured by an increase in the E/A ratio and a decrease in the mean values of the left ventricular end-diastolic dimension and has a more pronounced effect on reducing the intensity of low-grade inflammatory syndrome.

Key words: stable coronary artery disease, type II diabetes mellitus, myocardial remodelling, cardiovascular disease risk factors, systemic inflammation, inflammatory markers, lipid metabolism, oxidative stress, endothelial dysfunction, high-sensitivity C-reactive protein, trimethylamine n-oxide, growth factor, Toll-like receptor 2, Toll-like receptor 4, quercetin, empagliflozin.