

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ІМЕНІ П. Л. ШУПИКА

Кваліфікаційна наукова
праця на правах рукопису

СОКОЛОВА АНАСТАСІЯ МАКСИМІВНА

УДК 616.379-008.64-053.81:616.12-008.46]-07-092(043.3)

ДИСЕРТАЦІЯ

**КЛІНІКО-ІМУНОЛОГІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ РОЗВИТКУ СЕРЦЕВОЇ
НЕДОСТАТНОСТІ У ПАЦІЄНТІВ З ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ
МОЛОДОГО ВІКУ**

222 – Медицина

22 – Охорона здоров'я

Подається на здобуття ступеня доктора філософії

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

_____ А.М. Соколова

Науковий керівник: Тронько Микола Дмитрович, доктор медичних наук,
професор, академік НАМН України, член-кореспондент НАН України

Київ – 2026

АНОТАЦІЯ

Соколова А.М. Клініко-імунологічні особливості розвитку серцевої недостатності у пацієнтів з цукровим діабетом молодого віку. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття ступеня доктора філософії з галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 – «Медицина». – Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, Київ, 2026 р.

Мета дисертаційної роботи – удосконалення підходів до ранньої діагностики та стратифікації ризику серцевої недостатності у пацієнтів з цукровим діабетом 1 та 2 типів на підставі комплексної оцінки клінічних, імунологічних та біохімічних показників.

Дослідження виконано на базі відділу діабетології ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В. П. Комісаренка НАМН України» у 2022-2026 рр. З метою оцінки частоти факторів, асоційованих із розвитком серцевої недостатності, проаналізовано 492 електронні реєстраційні картки пацієнтів із цукровим діабетом 1 та 2 типів, включених до локального реєстру відділу за період з 2020-2024 рр. Відповідно до дизайну дослідження сформовано основні групи. До основної клінічної когорти включено 80 пацієнтів із цукровим діабетом 1 та 2 типів, у медичній документації яких зазначено наявність серцевої недостатності або метаболічної кардіоміопатії, підтверджених консультативним висновком лікаря-кардіолога. Додатковими критеріями включення були клінічні симптоми, характерні для серцевої недостатності (втомлюваність, задишка, серцебиття при фізичному навантаженні), з оцінкою їх вираженості відповідно до функціональної класифікації NYHA. Усім пацієнтам проведено загальноклінічне, антропометричне, інструментальне (ехокардіографія) та лабораторне обстеження: визначали рівні NT-proBNP — N-terminal pro-B-type natriuretic peptide (N-кінцевий фрагмент попередника мозкового натрійуретичного пептиду), IL-6 — Interleukin-6 (інтерлейкін-6), IL-10 — Interleukin-10 (інтерлейкін-10), IL-17A — Interleukin-17A (інтерлейкін-17A), IL-4 — Interleukin-4 (інтерлейкін-4), TGF- β 1 — Transforming Growth Factor beta 1

(трансформуючий фактор росту бета-1), ліпопротеїн(а) — Lipoprotein(a), окислений ЛПНЩ (oxLDL) — oxidized low-density lipoprotein (окислені ліпопротеїни низької щільності). Серед обстежених пацієнтів 23 особи (28,75%) мали цукровий діабет 1 типу, 57 осіб (71,25%) — цукровий діабет 2 типу. Середній вік пацієнтів із ЦД 1 типу становив 46,2 року, з ЦД 2 типу — 60,8 року. Чоловіки склали 43,75% (n=35), жінки — 56,25% (n=45). Контрольна група включала 16 здорових осіб віком від 28 до 57 років (середній вік $42,25 \pm 1,46$), у яких при обстеженні значення глікозильованого гемоглобіну були від 3,3 % до 5,5 %, були відсутні ознаки серцевої недостатності (клінічно та інструментально), не було виявлено хронічної хвороби нирок, артеріальної гіпертензії та виключена спадкова обтяженість по цукровому діабету.

При проведенні дослідження використовувалися такі методи:

- загальноклінічні (опитування, збір анамнезу, оцінка скарг, антропометричне обстеження з визначенням індексу маси тіла, вимірювання артеріального тиску);
- лабораторні та біохімічні (визначення рівнів глюкози крові, глікованого гемоглобіну, креатиніну, альбумінурії, натрійуретичного пептиду NT-proBNP);
- імунологічні та метаболічні (визначення інтерлейкінів IL-6, IL-10, IL-17A, IL-4, трансформуючого фактора росту $\beta 1$ (TGF- $\beta 1$), ліпопротеїну(а) та окисленого ліпопротеїну низької щільності (oxLDL) методом імуноферментного аналізу);
- інструментальні (трансторакальна ехокардіографія з оцінкою систолічної та діастолічної функції лівого шлуночка, структурних змін міокарда та стану клапанного апарату);
- статистичні (параметричні та непараметричні методи аналізу, кореляційний аналіз, множинна логістична регресія, ROC-аналіз).

У більшості обстежених пацієнтів незалежно від типу діабету домінував фенотип серцевої недостатності зі збереженою фракцією викиду лівого шлуночка: збережена ФВ $\geq 50\%$ реєструвалася у 91,3% пацієнтів із ЦД 1 типу та

у 82,5% із ЦД 2 типу. Водночас при ЦД 2 типу відзначалася більша гетерогенність систолічної функції з наявністю межової та зниженої ФВ. Підвищений рівень NT-proBNP понад 125 пг/мл виявлявся у 100% пацієнтів із ЦД 1 типу та у 81% пацієнтів із ЦД 2 типу і мав статистично значущий зворотний зв'язок із фракцією викиду лівого шлуночка ($r = -0,52$ та $r = -0,32$ відповідно; $p < 0,05$), що підтверджує його чутливість як інтегрального маркера міокардіального стресу. Виявлено статево-специфічні особливості: при ЦД 1 типу серед пацієнтів із підвищеним NT-proBNP переважали жінки, тоді як при ЦД 2 типу гендерний розподіл був майже рівномірним.

Показано, що хронічна гіперглікемія асоціюється зі зниженням систолічної функції серця, особливо при ЦД 1 типу (зворотний зв'язок HbA1c з ФВ ЛШ, $r = -0,29$), тоді як при ЦД 2 типу HbA1c корелював із тривалістю захворювання ($r = 0,24$), відображаючи кумулятивний характер глікемічного навантаження.

Альбумінурія продемонструвала високу прогностичну цінність як ранній маркер кардіоренального ураження. У пацієнтів із цукровим діабетом 2 типу підвищення рівня альбумінурії супроводжувалося зростанням концентрації креатиніну та зниженням розрахункової швидкості клубочкової фільтрації, що відображає прогресування ниркової дисфункції. Натомість у пацієнтів із цукровим діабетом 1 типу альбумінурія достовірно асоціювалася з рівнем ліпопротеїну(a) ($r = 0,54$; $p < 0,05$) та показниками ехокардіографічного дослідження ($r = 0,083$), що може свідчити про її зв'язок із ранніми проявами серцево-судинного ремоделювання.

Аналіз імунозапального профілю засвідчив, що для ЦД 2 типу характерна більш виражена багатовекторна цитокінова взаємодія, асоційована з оксидативним стресом, зокрема зв'язки OxLDL з IL-17A та IL-10, а також зростання IL-17A з віком. При ЦД 1 типу імунні асоціації мали більш вибірковий характер і залежали від тривалості захворювання та метаболічних показників. У пацієнтів із ЦД 2 типу підвищення NT-proBNP та зниження ФВ $\leq 40\%$ супроводжувалися активацією фібротичних і прозапальних механізмів, що

проявлялося зростанням TGF- β 1 та IL-17A і поєднувалося з більш вираженими метаболічними та ренальними порушеннями.

Хоча детальне вивчення впливу COVID-19 на перебіг серцевої недостатності у пацієнтів із цукровим діабетом не було початковою метою дослідження, особливості сформованої вибірки зумовили доцільність додаткового аналізу цієї когорти пацієнтів. Встановлено, що у пацієнтів із цукровим діабетом після перенесеної COVID-19 зберігалася тривала імунозапальна та проатерогенна активація (підвищення IL-17A та oxLDL), тоді як медикаментозна цукрознижувальна терапія асоціювалася зі зниженням зазначених показників у постковідному періоді.

Наукова новизна дослідження полягає в тому, що вперше проведено комплексне клініко-імунологічне дослідження особливостей формування та прогресування серцевої недостатності у пацієнтів із цукровим діабетом 1 та 2 типів із інтегрованою оцінкою ехокардіографічних показників, натрійуретичних пептидів, метаболічних і ренальних параметрів, а також розширеної панелі імунозапальних маркерів. На основі отриманих даних побудовано прогностичну модель індивідуального ризику наявності серцевої недостатності у пацієнтів із цукровим діабетом 2 типу з використанням клініко-лабораторних предикторів (рівень TGF- β 1, індекс маси тіла, вік та факт прийому метформіну), яка характеризується високою дискримінаційною здатністю та може бути застосована для ранньої стратифікації ризику і прийняття клінічних рішень.

Результати наукової роботи можуть бути впроваджені в роботу лікувально-діагностичних установ України.

Ключові слова: цукровий діабет; цукровий діабет 1 типу; цукровий діабет 2 типу; серцева недостатність; хронічна хвороба нирок; альбумінурія; серцево-судинні захворювання; серцево-судинні ускладнення; серцево-судинні фактори ризику; NT-proBNP; імунозапалення; IL-17A; TGF- β 1.

SUMMARY

Sokolova A.M. Clinical and immunological features of the development of heart failure in young patients with diabetes mellitus. – Qualification scientific work submitted as a manuscript. Qualifying scientific work on manuscript rights.

Dissertation for obtaining the degree of Doctor of Philosophy (PhD) in Medical Sciences, in the field of knowledge 22 “Health Care”, specialty 222 – “Medicine”. – Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, 2026.

The aim of the dissertation was to improve approaches to early diagnosis and risk stratification of heart failure in patients with diabetes mellitus based on a comprehensive assessment of clinical, immunological, and biochemical parameters.

The study was conducted at the Department of Diabetology of the V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine during 2022–2026. To assess the prevalence of factors associated with the development of heart failure, 492 electronic medical records of patients with type 1 and type 2 diabetes mellitus included in the local registry of the department for the period 2020–2024 were analyzed. According to the study design, the main study groups were formed. The main clinical cohort included 80 patients with type 1 and type 2 diabetes mellitus with documented heart failure or metabolic cardiomyopathy confirmed by a cardiologist’s consultation. Additional inclusion criteria were clinical symptoms characteristic of heart failure (fatigue, dyspnea, palpitations during physical exertion), with assessment of their severity according to the NYHA functional classification. All patients underwent general clinical, anthropometric, instrumental (echocardiography), and laboratory examinations; patients laboratory assessment included determination of NT-proBNP, IL-6, IL-10, IL-17A, IL-4, TGF- β 1, lipoprotein(a), and oxidized LDL (oxLDL).

Among the examined patients, 23 individuals (28.75%) had type 1 diabetes mellitus and 57 individuals (71.25%) had type 2 diabetes mellitus. The mean age of patients with type 1 diabetes was 46.2 years, and with type 2 diabetes – 60.8 years. Men accounted for 43.75% (n=35) and women for 56.25% (n=45). The control group included 16 healthy individuals aged 28–57 years (mean age 42.25 ± 1.46), with

glycated hemoglobin levels ranging from 3.3% to 5.5%, no clinical or instrumental signs of heart failure, no chronic kidney disease or arterial hypertension, and no family history of diabetes mellitus.

The following methods were used in the study:

- general clinical methods (interviews, medical history collection, assessment of complaints, anthropometric examination with body mass index calculation, blood pressure measurement);
- laboratory and biochemical methods (determination of blood glucose, glycated hemoglobin, creatinine, albuminuria, and natriuretic peptide NT-proBNP);
- immunological and metabolic methods (determination of interleukins IL-6, IL-10, IL-17A, IL-4, transforming growth factor β 1 (TGF- β 1), lipoprotein(a), and oxidized low-density lipoprotein (oxLDL) using enzyme-linked immunosorbent assay);
- instrumental methods (transthoracic echocardiography with assessment of systolic and diastolic left ventricular function, myocardial structural changes, and valvular status);
- statistical methods (parametric and non-parametric analyses, correlation analysis, multiple logistic regression, ROC analysis).

In the majority of examined patients, regardless of diabetes type, the phenotype of heart failure with preserved left ventricular ejection fraction predominated: preserved LVEF \geq 50% was observed in 91.3% of patients with type 1 diabetes and in 82.5% of patients with type 2 diabetes. At the same time, greater heterogeneity of systolic function with the presence of borderline and reduced ejection fraction was noted in type 2 diabetes. Elevated NT-proBNP levels above 125 pg/mL were detected in 100% of patients with type 1 diabetes and in 81% of patients with type 2 diabetes and showed a statistically significant inverse correlation with left ventricular ejection fraction ($r = -0.52$ and $r = -0.32$, respectively; $p < 0.05$), confirming its sensitivity as an integral marker of myocardial stress. Sex-specific differences were identified: among patients with type 1 diabetes and elevated NT-proBNP, women predominated, whereas in type 2 diabetes the gender distribution was nearly equal.

Chronic hyperglycemia was shown to be associated with reduced systolic cardiac function, particularly in type 1 diabetes (inverse correlation between HbA1c and LVEF, $r = -0.29$), whereas in type 2 diabetes HbA1c correlated with disease duration ($r = 0.24$), reflecting the cumulative nature of glycemetic burden.

Albuminuria demonstrated high prognostic value as an early marker of cardiorenal injury. In patients with type 2 diabetes mellitus, increasing levels of albuminuria were accompanied by elevated serum creatinine and decreased estimated glomerular filtration rate, reflecting the progression of renal dysfunction. In contrast, in patients with type 1 diabetes mellitus, albuminuria showed a significant association with lipoprotein(a) levels ($r = 0.54$; $p < 0.05$) as well as with echocardiographic parameters ($r = 0.083$), which may indicate its relationship with early manifestations of cardiovascular remodeling.

Immunoinflammatory analysis showed that type 2 diabetes is characterized by a more pronounced multidirectional cytokine interaction associated with oxidative stress, including correlations of oxLDL with IL-17A and IL-10 and an age-related increase in IL-17A. In type 1 diabetes, immunological associations were more selective and depended on disease duration and metabolic parameters. In patients with type 2 diabetes, elevated NT-proBNP and reduced LVEF $\leq 40\%$ were accompanied by activation of fibrotic and pro-inflammatory mechanisms manifested by increased TGF- $\beta 1$ and IL-17A levels and combined with more pronounced metabolic and renal disturbances.

Although detailed investigation of the impact of COVID-19 on the course of heart failure in patients with diabetes mellitus was not an initial objective of the study, the characteristics of the study cohort justified additional analysis. It was found that patients with diabetes after COVID-19 exhibited persistent immunoinflammatory and proatherogenic activation (elevated IL-17A and oxLDL), whereas glucose-lowering pharmacotherapy was associated with a reduction in these markers in the post-COVID period.

The scientific novelty of the study lies in the fact that a comprehensive clinical and immunological investigation of the formation and progression of heart failure in

patients with type 1 and type 2 diabetes mellitus was conducted for the first time, with an integrated assessment of echocardiographic parameters, natriuretic peptides, metabolic and renal indicators, and an expanded panel of immunoinflammatory markers. Based on the obtained data, a prognostic model of individual risk of heart failure in patients with type 2 diabetes mellitus was developed using clinical and laboratory predictors (TGF- β 1 level, body mass index, age, and metformin use), demonstrating high discriminative ability and potential applicability for early risk stratification and clinical decision support.

The results of the research have been implemented in the practice of healthcare institutions in Ukraine.

Key words: diabetes mellitus; type 1 diabetes mellitus; type 2 diabetes mellitus; heart failure; chronic kidney disease; albuminuria; cardiovascular diseases; cardiovascular complications; cardiovascular risk factors; NT-proBNP; immunoinflammation; IL-17A; TGF- β 1.

СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА

1. Pushkarev V, Sokolova L, Levchuk N, Kovzun O, Sokolova A, Pushkarev V, Tronko M. Changes in interleukin-17A content in the blood of patients with diabetes after COVID-19. *Cytol Genet.* 2025;59(3):65–70. doi:10.3103/S0095452725030065 .
2. Пушкар'юв В, Соколова Л, Левчук Н, Пушкар'юв В, Соколова А, Маркович І, Тронько М. Рівень окислених ліпопротеїнів низької густини в крові хворих на діабет після COVID-19. *Ендокринологія.* 2025;30(3):216–222. doi:10.31793/1680-1466.2025.30-3.216
3. Соколова А, Пушкар'юв В, Соколова Л, Пушкар'юв В, Тронько М. Вплив лікування інгібіторами натрійзалежного котранспортера глюкози 2 типу на рівні окислених ліпопротеїнів низької щільності, інтерлейкіну-17А та ліпопротеїну(а) у крові хворих на цукровий діабет, які перенесли COVID-19. *Family medicine. European practices.* 2025;3:339900. doi:10.30841/2786-720X.3.2025.339900
4. Соколова А, Соколова Л, Пушкар'юв В, Тронько М. Агоністи рецепторів глюкагоноподібного пептиду-1 у лікуванні захворювань серцево-судинної системи в пацієнтів із цукровим діабетом. *Український кардіологічний журнал.* 2025;3:71–82. doi:10.31928/2664-4479-2025.3.7182
5. Соколова А, Пушкар'юв В, Соколова Л, Пушкар'юв В, Тронько М. Серцева недостатність зі збереженою фракцією викиду у пацієнтів із цукровим діабетом. Лікування інгібіторами натрій-глюкозного котранспортера 2 типу. *Family medicine. European practices.* 2025;1:324230. doi:10.30841/2786-720X.1.2025.324230
6. Соколова А, Пушкар'юв В, Соколова Л, Пушкар'юв В, Кобринська Н, Тронько М. COVID-19 і серцево-судинні захворювання: ефект статинів та метформіну (огляд літератури та власні дані). *Проблеми ендокринної патології.* 2024;3:10. doi:10.21856/j-PER.2024.3.10
7. Соколова Л, Пушкар'юв В, Ковзун О, Соколова А, Пушкар'юв В, Тронько М. Використання інгібіторів дипептидилпептидази-4 для лікування

- атеросклерозу. *Ендокринологія*. 2024;29(2):172–178. doi:10.31793/1680-1466.2024.29-2.172
8. Соколова А, Пушкарьов В, Соколова Л, Пушкарьов В, Тронько М. Патогенетичні основи лікування ендотеліальної дисфункції метформіном у пацієнтів із цукровим діабетом (огляд літератури та власні дані). *International Journal of Endocrinology (Ukraine)*. 2024;20(3):1391. doi:10.22141/2224-0721.20.3.2024.1391
 9. Соколова А, Пушкарьов В, Соколова Л, Пушкарьов В, Ковзун О, Тронько М. Серцева недостатність зі збереженою фракцією викиду та метаболічний синдром: основні фактори розвитку, роль епікардіального жиру. *Ендокринологія*. 2024;29(1):42–57. doi:10.31793/1680-1466.2024.29-1.42
 10. Соколова А, Пушкарьов В, Соколова Л, Пушкарьов В, Тронько М. Серцева недостатність зі збереженою фракцією викиду: основні молекулярні і клітинні механізми розвитку. *Український кардіологічний журнал*. 2024;1:90–102. doi:10.31928/2664-4479-2024.1.90102
 11. Соколова А, Соколова Л, Ковзун О, Левчук Н, Пушкарьов В, Фурманова О, Тронько М. Вплив інгібіторів НЗКТГ-2 на функцію мітохондрій, метаболізм ліпідів і атерогенез у хворих на цукровий діабет 2 типу (огляд літератури та власні дані). *Проблеми ендокринної патології*. 2023;4:10. doi:10.21856/j-PER.2023.4.10

Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації:

Основні положення роботи доповідались та обговорювались на науково-практичних конференціях, конгресах, семінарах, медичних форумах та школах різного рівня, переважно з міжнародною участю: «Науково-практична конференція у рамках освітнього проекту Школа ендокринолога», м. Київ (лютий, 2023-2025), м.Ужгород (квітень 2023-2025), м. Ужгород (16.04.24 по 20.04.24), м. Івано-Франківськ (18.06.24 по 22.06.24), м.Львів (01.10.24 по 05.10.24), конференція в онлайн форматі «PRO CARDIO-ENDO: один пацієнт, декілька спеціалістів» м.Київ, (23.06.24), Науково-практична конференція

«Артеріальна гіпертензія, коморбідність і супутні захворювання, м. Київ (12-14 червня 2024 року, 11-13 червня 2025 року), XXV Національний конгрес кардіологів України, м.Київ (24-27 вересня 2024), International Science Conference «CaReMeLo 2025 Conference». Варшава, Польща, 30-31 травня 2025 р, EASD Annual Meeting 2025, Відень, Австрія, 15-19 вересня 2025.

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ	16
ВСТУП	18
РОЗДІЛ 1. СЕРЦЕВА НЕДОСТАТНІСТЬ У ПАЦІЄНТІВ З ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)	26
1.1. Визначення та класифікація серцевої недостатності	26
1.2. Патолофізіологічні механізми серцевої недостатності при цукровому діабеті	28
1.2.1. Вплив цукрового діабету на ризик розвитку серцевої недостатності	28
1.2.2. Роль гіперглікемії у розвитку серцевої дисфункції	31
1.2.3. Окислювальний стрес та ендотеліальна дисфункція як ключові механізми ушкодження серця	33
1.2.4. Дисбаланс нейрогуморальних систем: активація ренін-ангіотензин-альдостеронової системи та симпатичної нервової системи	35
1.3. Особливості діагностики серцевої недостатності зі збереженою фракцією викиду	38
1.4. Сучасні медикаментозні препарати для лікування цукрового діабету та їх потенційний вплив на серцево-судинний ризик	40
РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ	46
2.1 Клінічна характеристика обстежених хворих	46
2.2 Етичні аспекти дослідження	53
2.3 Лабораторні та інструментальні методи дослідження	53
2.4 Статистична обробка результатів дослідження	58
РОЗДІЛ 3. КЛІНІЧНІ ТА ЛАБОРАТОРНІ ОСОБЛИВОСТІ ПАЦІЄНТІВ З ЦД І СЕРЦЕВОЮ НЕДОСТАТНІСТЮ	63
3.1. Оцінка фракції викиду лівого шлуночка серця у пацієнтів із цукровим діабетом 1 та 2 типу як основного критерія стратифікації СН	63
3.2 Оцінка концентрації натрійуретичних пептидів у пацієнтів із цукровим діабетом 1 та 2 типу як основного критерія стратифікації ризику СН	66

	14
3.3 ЕхоКГ-параметри у пацієнтів з різними рівнями NT-proBNP	73
3.4 Функція нирок і рівень МАУ як супутній чинник СН	75
3.5. Аналіз клініко-лабораторних показників залежно від рівня мікроальбумінурії у пацієнтів з цукровим діабетом 2 типу.	76
РОЗДІЛ 4. КАРДІОМЕТАБОЛІЧНИЙ ПРОФІЛЬ ПАЦІЄНТІВ ІЗ ЦД 1-ГО ТА 2-ГО ТИПУ: КЛІНІКО-ЛАБОРАТОРНА ОЦІНКА	84
4.1 Кардіометаболічні фенотипи пацієнтів із ЦД 1-го та 2-го типу	84
4.2 Особливості вуглеводного обміну (HbA1c) залежно від типу ЦД та СН	86
4.3. Спільні асоціації між імунозапальними маркерами та клініко-лабораторними показниками у пацієнтів із цукровим діабетом 1 та 2 типу	98
4.4 Зв'язок між імунозапальними маркерами та клініко-лабораторними показниками у пацієнтів із цукровим діабетом 1 типу	103
4.5 Зв'язок імунозапального профілю з клінічними параметрами у хворих на цукровий діабет 2 типу	106
4.6. Предиктори серцевої недостатності у пацієнтів із цукровим діабетом: порівняльний аналіз залежно від типу захворювання	111
РОЗДІЛ 5. СТАТИСТИЧНИЙ АНАЛІЗ ВЗАЄМОЗВ'ЯЗКІВ МІЖ БІОМАРКЕРАМИ ТА СН	114
РОЗДІЛ 6. СТРАТИФІКАЦІЯ ПАЦІЄНТІВ З ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ 2 ТИПУ ЗА ФРАКЦІЄЮ ВИКИДУ: МУЛЬТИПАРАМЕТРИЧНИЙ АНАЛІЗ	121
РОЗДІЛ 7. МОДЕЛЮВАННЯ РИЗИКУ СЕРЦЕВОЇ НЕДОСТАТНОСТІ ПРИ ЦУКРОВОМУ ДІАБЕТІ 2 ТИПУ НА ОСНОВІ КЛІНІКО-ЛАБОРАТОРНИХ ПОКАЗНИКІВ	131
РОЗДІЛ 8. COVID-19 І СЕРЦЕВО-СУДИННИЙ РИЗИК У ПАЦІЄНТІВ З ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ	138
8.1 Механізми імунної відповіді при COVID-19	138
8.2 Ключові цитокіни при COVID-19	139
8.3 Рівень окислених ліпопротеїнів низької густини (oxLDL) у хворих на ЦД після COVID-19	141
8.4 Зміни рівнів ІЛ 17А у пацієнтів з цукровим діабетом 2 типу після перенесеного COVID-19	150

8.5 Вплив інгібіторів НЗКТГ-2 на атерогенні та імунозапальні маркери у хворих на цукровий діабет після перенесеної коронавірусної інфекції	154
РОЗДІЛ 9. УЗАГАЛЬНЕННЯ ТА АНАЛІЗ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ	162
ВИСНОВКИ	173
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ	175
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ	176
ДОДАТКИ	194

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ

ACE2	—	ангіотензинперетворювальний фермент 2 типу
AMPK	—	5'-аденозинмонофосфат-активована протеїнкіназа
AT	—	артеріальний тиск
COVID-19	—	коронавірусна хвороба 2019 року
HbA1c	—	глікований гемоглобін
IL-4	—	інтерлейкін-4
IL-6	—	інтерлейкін-6
IL-10	—	інтерлейкін-10
IL-17A	—	інтерлейкін-17A
Lp(a)	—	ліпопротеїн(a)
mTOR	—	mammalian target of rapamycin
NF-κB	—	ядерний фактор κB
NT-proBNP	—	N-terminal pro-B-type natriuretic peptide
oxLDL	—	окислені ліпопротеїни низької щільності
TGF-β1	—	трансформуючий фактор росту β1
іНЗКТГ-2	—	інгібітори натрій-залежного котранспортера глюкози 2 типу
ІМТ	—	індекс маси тіла
ЛПВЩ	—	ліпопротеїни високої щільності
ЛПНЩ	—	ліпопротеїни низької щільності
ЛШ	—	лівий шлуночок
МАУ	—	мікроальбумінурія
РААС	—	ренін-ангіотензин-альдостеронова система
СН	—	серцева недостатність
СНзбФВ	—	серцева недостатність зі збереженою фракцією викиду
СНзнФВ	—	серцева недостатність зі зниженою фракцією викиду

СНпФВ	—	серцева недостатність із проміжною фракцією викиду
СРБ	—	С-реактивний білок
ТГ	—	тригліцериди
ФВ	—	фракція викиду
ХХН	—	хронічна хвороба нирок
ЦД	—	цукровий діабет
ЦД1	—	цукровий діабет 1 типу
ЦД2	—	цукровий діабет 2 типу
рШКФ	—	розрахункова швидкість клубочкової фільтрації

ВСТУП

Серцева недостатність і цукровий діабет посідають провідне місце серед актуальних проблем сучасної клінічної медицини та громадського здоров'я, що зумовлено їх стабільно зростаючою поширеністю, хронічним прогресуючим перебігом і значним соціально-економічним тягарем [1]. Обидва захворювання істотно знижують якість життя пацієнтів, обмежують функціональну активність і супроводжуються високим ризиком інвалідизації та передчасної смерті. За результатами численних епідеміологічних досліджень встановлено, що цукровий діабет є незалежним фактором ризику розвитку серцевої недостатності, який реалізується незалежно від віку, статі та наявності ішемічної хвороби серця [1, 2]. Водночас коморбідний перебіг серцевої недостатності та цукрового діабету характеризується більш раннім дебютом серцевої дисфункції, швидшим прогресуванням клінічних проявів, гіршою відповіддю на терапію та істотним підвищенням показників серцево-судинної смертності, що зумовлює особливу клінічну та прогностичну значущість цієї патологічної комбінації [3-6].

Протягом останніх десятиліть сформувалося уявлення про цукровий діабет як самостійний патогенетичний чинник структурно-функціонального ураження міокарда, що відображено в концепції діабетичної кардіоміопатії [5, 6]. Хронічна гіперглікемія, інсулінорезистентність, ліпотоксичність, оксидативний стрес, мікросудинна дисфункція та нейрогуморальна активація призводять до ремоделювання міокарда, порушення діастолічної та згодом систолічної функції серця, формуючи клінічні фенотипи серцевої недостатності [7, 8, 9]. Особливе місце серед них посідає серцева недостатність зі збереженою фракцією викиду лівого шлуночка, яка домінує у пацієнтів із цукровим діабетом та характеризується складною і гетерогенною патофізіологією [5].

Останні наукові дані свідчать, що важливу роль у розвитку та прогресуванні серцевої недостатності при цукровому діабеті відіграють імунізапальні механізми. Дисбаланс цитокинової регуляції, активація прозапальних та профібротичних шляхів, участь Th17-опосередкованої імунної

відповіді, трансформуючого фактора росту $\beta 1$, а також взаємодія імунного запалення з оксидативним стресом і порушеннями ліпідного обміну формують підґрунтя для прогресуючого ураження міокарда. Водночас роль цих механізмів у пацієнтів з різними типами цукрового діабету залишається недостатньо вивченою, а результати наявних досліджень є фрагментарними та не завжди узгодженими.

Значну увагу в сучасній кардіології та ендокринології приділяють пошуку ранніх маркерів серцевої недостатності та предикторів її прогресування [2]. Натрійуретичні пептиди, зокрема NT-proBNP, розглядаються як інтегральні маркери міокардіального стресу, однак їх діагностична та прогностична цінність у пацієнтів із цукровим діабетом може модифікуватися впливом метаболічних, ренальних та імунозапальних факторів [2]. У цьому контексті особливої актуальності набуває комплексна оцінка клінічних, біохімічних, імунологічних та інструментальних показників із урахуванням типу цукрового діабету, тривалості захворювання та наявності коморбідних станів.

Окремим викликом для сучасної медицини стало перенесене коронавірусне захворювання (COVID-19), яке асоціюється з тривалою імунозапальною активацією, ендотеліальною дисфункцією та підвищеним серцево-судинним ризиком [10]. У пацієнтів із цукровим діабетом ці механізми можуть додатково посилювати прогресування серцевої недостатності, що потребує подальшого наукового аналізу та клінічного осмислення.

У зв'язку з викладеним, актуальним є проведення комплексного клініко-імунологічного дослідження особливостей розвитку серцевої недостатності у пацієнтів із цукровим діабетом 1 та 2 типів із залученням сучасних методів лабораторної, інструментальної та статистичної оцінки. Такий підхід дозволяє не лише поглибити розуміння патофізіологічних механізмів захворювання, але й сформувати науково обґрунтовані інструменти ранньої діагностики та індивідуальної стратифікації ризику, що має важливе теоретичне та практичне значення для клінічної ендокринології і кардіології.

В зв'язку з чим, **метою нашої роботи** удосконалення алгоритму раннього виявлення та індивідуальної стратифікації ризику розвитку серцевої недостатності у пацієнтів із цукровим діабетом 1 та 2 типів шляхом інтегрованої оцінки клінічних характеристик, імунозапальних маркерів і біохімічних показників.

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

Дисертаційна робота є фрагментами НДР, які виконувались в ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України»: «Вивчити клініко-патогенетичні особливості кардіоренального синдрому та предиктори його формування у пацієнтів з цукровим діабетом 1 та 2 типу в постковідному періоді» № 0122U000418 (2022-2024 рр) та «Вивчити основні фактори ризику та клініко-патогенетичні особливості серцевої недостатності у пацієнтів з цукровим діабетом, сформуванати алгоритм профілактики, діагностики, лікування різних фенотипів серцевої недостатності у осіб з цукровим діабетом» № 0125U001275 (2025-2027 рр).

Завдання дослідження:

Для досягнення поставленої мети в роботі було визначено та вирішено такі завдання:

1. Проаналізувати клінічні фенотипи серцевої недостатності у пацієнтів із цукровим діабетом 1 та 2 типів та оцінити діагностичну і прогностичну значущість NT-proBNP як інтегрального біомаркера раннього виявлення серцевої недостатності.
2. Вивчити сукупність клінічних, метаболічних та патофізіологічних факторів, що асоціюються з розвитком серцевої недостатності у пацієнтів із цукровим діабетом 1 та 2 типів.
3. Оцінити показники функції нирок у пацієнтів із цукровим діабетом 1 та 2 типів як маркери раннього кардіоренального ураження та ранньої діагностики серцевої недостатності.
4. Дослідити імунозапальний профіль пацієнтів із цукровим діабетом з аналізом рівнів ключових цитокінів (IL-6, IL-10, IL-17A, IL-4, TGF- β 1) та

їх асоціацій з маркерами оксидативного стресу і метаболічними показниками при різних типах діабету.

5. Розробити та обґрунтувати прогностичний підхід до оцінки індивідуального ризику розвитку серцевої недостатності у пацієнтів із цукровим діабетом.
6. Оцінити імунозапальний та атерогенний профіль у пацієнтів із цукровим діабетом після перенесеного COVID-19 та проаналізувати вплив цукрознижувальної терапії на ці показники у постковідному періоді.

Об'єкт дослідження: розвиток серцевої недостатності у пацієнтів з цукровим діабетом 1 та 2 типів.

Предмет дослідження: клінічні, метаболічні, імунозапальні та кардіоренальні маркери ранньої діагностики і стратифікації ризику серцевої недостатності у пацієнтів із цукровим діабетом 1 та 2 типів.

Методи дослідження:

Загальноклінічні, антропометричні, біохімічні, імунологічні, інструментальні, статистичні.

Наукова новизна одержаних результатів.

Наукова новизна дисертаційної роботи полягає в тому, що вперше в Україні проведено комплексне клініко-імунологічне дослідження патогенетичних особливостей формування та прогресування серцевої недостатності у пацієнтів із цукровим діабетом 1 та 2 типів, яке ґрунтується на інтегрованій оцінці структурно-функціонального стану міокарда, нейрогуморальної активації, метаболічних порушень, функції нирок та імунозапального статусу.

На системному рівні проаналізовано співвідношення між фенотипами серцевої недостатності та типом цукрового діабету, що дозволило встановити домінування серцевої недостатності зі збереженою фракцією викиду лівого шлуночка при цукровому діабеті 1 типу та виявити більш виражену гетерогенність систолічної функції у пацієнтів із цукровим діабетом 2 типу. Показано, що натрійуретичний пептид NT-proBNP є чутливим інтегральним

маркером міокардіального стресу в обох групах пацієнтів, а його взаємозв'язки з фракцією викиду мають кількісні та гендерні особливості залежно від типу діабету.

Уперше доведено, що порушення глікемічного контролю та тривалість цукрового діабету по-різному впливають на структурно-функціональні характеристики міокарда при ЦД 1 та 2 типів, що відображає відмінні механізми ремоделювання серця при автоімунному та метаболічному варіантах захворювання. Встановлено прогностичну роль порушень функції нирок у формуванні кардіоренальних взаємозв'язків, які проявляються вже на ранніх стадіях діабетичного ураження та асоціюються з підвищенням серцево-судинного ризику.

Особливою науковою цінністю характеризується детальне вивчення імунозапального компонента серцевої недостатності при цукровому діабеті, що дозволило вперше показати різноспрямовану цитокінову взаємодію у пацієнтів із цукровим діабетом 2 типу, асоційовану з маркерами оксидативного стресу, а також більш вибіркового характеру імунних асоціацій при цукровому діабеті 1 типу. Доведено ключову роль Th17-опосередкованого запалення та фібротичних механізмів, зокрема участь IL-17A та TGF- β 1, у прогресуванні систолічної дисфункції та ремоделюванні міокарда у пацієнтів із ЦД 2 типу.

Уперше на основі багатофакторного статистичного аналізу розроблено та валідовано прогностичну модель індивідуального ризику наявності серцевої недостатності у пацієнтів із цукровим діабетом 2 типу, яка інтегрує клінічні, антропометричні та лабораторні показники (рівень TGF- β 1, індекс маси тіла, вік та факт прийому метформіну). Запропонована модель характеризується високою дискримінаційною здатністю, статистичною адекватністю та практичною точністю, що дозволяє застосовувати її як інструмент ранньої стратифікації ризику серцевої недостатності та підтримки клінічних рішень у пацієнтів із цукровим діабетом.

Отримані результати розширюють сучасні уявлення про патофізіологічні механізми серцевої недостатності при цукровому діабеті, підкреслюють

значущість імунозапального та кардіо-ренального компонентів у її розвитку та створюють наукове підґрунтя для впровадження персоналізованих підходів до ранньої діагностики, профілактики та ведення цієї категорії пацієнтів.

Практичне значення отриманих результатів полягає в обґрунтуванні можливостей удосконалення ранньої діагностики та індивідуалізованої стратифікації ризику серцевої недостатності у пацієнтів із цукровим діабетом 1 та 2 типів. Показано доцільність застосування комбінованого діагностичного підходу з використанням ехокардіографії та визначення рівня NT-proBNP із пороговим значенням понад 125 пг/мл, що дозволяє своєчасно виявляти клінічно значущий міокардіальний стрес. Обґрунтовано включення оцінки функції нирок, зокрема показників альбумінурії та розрахункової швидкості клубочкової фільтрації, до стандартного кардіо-ренального скринінгу пацієнтів із цукровим діабетом, а у хворих на цукровий діабет 1 типу — додаткове визначення ліпопротеїну(а) для підвищення точності оцінки кардіо-ренального ризику. Доведено практичну доцільність використання рівня TGF- β 1 як додаткового індикатора фібротичного ремоделювання міокарда, зокрема у пацієнтів із підвищеним NT-proBNP, що сприяє ранньому виявленню прогресування серцевої недостатності та оптимізації клінічного спостереження. Запропоновано застосування розробленої прогностичної моделі індивідуального ризику серцевої недостатності у пацієнтів із цукровим діабетом 2 типу, яка базується на поєднанні клінічних, антропометричних та лабораторних показників і може бути використана для раннього виділення груп високого ризику та підтримки клінічних рішень. Отримані результати також свідчать про значення медикаментозної цукрознижувальної терапії як чинника впливу на імунозапальний та атерогенний профіль у пацієнтів із цукровим діабетом після перенесеної COVID-19, що має практичне значення для зниження кардіометаболічного ризику в постковідному періоді.

Особистий внесок здобувача.

Дисертанткою самостійно виконано інформаційно-аналітичний пошук та систематизацію вітчизняних і зарубіжних наукових джерел, що стосуються

сучасних уявлень про патофізіологічні механізми розвитку серцевої недостатності у пацієнтів із цукровим діабетом 1 та 2 типів, ролі метаболічних, кардіо-ренальних та імунозапальних факторів у формуванні структурно-функціональних змін міокарда, а також можливостей ранньої діагностики та стратифікації ризику. Авторкою самостійно визначено мету та завдання дослідження, розроблено дизайн роботи та сформовано клінічні групи спостереження. Дисертанткою в повному обсязі здійснено відбір пацієнтів відповідно до критеріїв включення та виключення, проведено їх розподіл за групами залежно від типу цукрового діабету та наявності серцевої недостатності. Особисто авторкою проведено клінічне, лабораторне та інструментальне обстеження пацієнтів, організовано динамічне спостереження, виконано аналіз ехокардіографічних показників, рівнів натрійуретичних пептидів, метаболічних, ренальних та імунозапальних маркерів. Дисертантка самостійно провела статистичну обробку отриманих результатів із застосуванням сучасних методів параметричного та непараметричного аналізу, кореляційного аналізу, множинної логістичної регресії та ROC-аналізу, а також здійснила інтерпретацію результатів. Сформульовані висновки, обґрунтовані практичні рекомендації, підготовлено до друку наукові праці, виступи. Забезпечено впровадження отриманих результатів у діагностичну та лікувальну практику.

Співавторами наукових праць є керівник дисертаційної роботи і науковці, спільно з якими проведено дослідження.

Апробація результатів дисертації.

Основні положення роботи доповідались та обговорювались на науково-практичних конференціях, конгресах, семінарах, медичних форумах та школах різного рівня, переважно з міжнародною участю: «Науково-практична конференція у рамках освітнього проекту Школа ендокринолога», м. Київ (лютий, 2023, 2024), м. Ужгород (квітень 2023), м. Ужгород (16.04.24 по 20.04.24), м. Івано-Франківськ (18.06.24 по 22.06.24), м. Львів (01.10.24 по 05.10.24), конференція в онлайн форматі «PRO CARDIO-ENDO: один пацієнт, декілька спеціалістів» м. Київ, (23.06.24), Науково-практична конференція «Артеріальна

гіпертензія, коморбідність і супутні захворювання, м. Київ (12-14 червня 2024 року, 11-13 червня 2025 року), XXV Національний конгрес кардіологів України, м.Київ (24-27 вересня 2024), International Science Conference «CaReMeLo 2025 Conference». Варшава, Польща. 30-31 травня 2025 р, EASD Annual Meeting 2025, Відень, Австрія, 15-19 вересня 2025 р.

Публікації.

За матеріалами дисертації опубліковано 14 публікацій, 11 з яких у виданнях України та світу, які включені до міжнародних наукометричних баз Scopus, 3 одноосібні в тезах та збірниках наукових конференцій, 5 тез подано до друку.

Структура та обсяг дисертації.

Дисертаційна робота викладена державною мовою на 196 сторінках друкованого тексту. Складається з анотації, вступу, огляду літератури, восьми розділів власних досліджень, узагальнення і аналізу результатів, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел літератури та додатків. Дисертація ілюстрована 28 рисунками і 22 таблицями. Список використаних джерел літератури включає 150 наукових публікацій, що складає 18 сторінок.

РОЗДІЛ 1. СЕРЦЕВА НЕДОСТАТНІСТЬ У ПАЦІЄНТІВ З ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ (Огляд літератури)

1.1.Визначення та класифікація серцевої недостатності

Серцева недостатність – це епідемічне захворювання, яке вражає близько 1–2% населення в усьому світі. Існують різні фенотипи серцевої недостатності, які мають принципово різну етіологію та механізм розвитку.

Згідно визначення, яке застосовується у всіх кардіологічних настановах, серцева недостатність – це клінічний стан, що проявляється характерними симптомами, такими як задишка, набрякання гомілок та підвищена втомлюваність. Крім того, можуть спостерігатися й фізичні ознаки, зокрема збільшений яремний венозний тиск, хрипи в легенях та периферичні набряки. Виникнення цих проявів зумовлене структурними або функціональними порушеннями серцевої діяльності, що спричиняють зменшення серцевого викиду або підвищення внутрішньосерцевого тиску у стані спокою або під час навантаження. Згідно з даним визначенням Європейського товариства кардіологів [1], серцеву недостатність можуть встановлювати за наявності клінічних симптомів, підтверджених об'єктивними доказами серцевої дисфункції.

Серцеву недостатність можна класифікувати за етіологією, стадією, функціональною здатністю, траєкторією та фракцією викиду лівого шлуночка (ФВЛШ). Останнє має особливо важливе значення для вибору лікування. Крім того, більшість клінічних випробувань відбирають пацієнтів базуючись саме на ФВЛШ [2].

Серцеву недостатність класифікують на фенотипи на основі фракції викиду лівого шлуночка (ФВЛШ):

- Серцева недостатність зі зниженою фракцією викиду (СНзнФВ): ФВЛШ $\leq 40\%$.
- Серцева недостатність з помірно зниженою фракцією викиду (СНпзнФВ): ФВЛШ 41–49%.

- Серцева недостатність зі збереженою фракцією викиду (СНзбФВ): ФВЛШ $\geq 50\%$ [2].

Розуміння етіології та механізмів розвитку різних фенотипів СН впливає не тільки на вибір терапії, але і на прогноз пацієнта. Основною структурною зміною при СНзбФВ є ексцентричне ремоделювання, що супроводжується дилатацією камер серця та часто перевантаженням об'ємом, що призводить до так званої «прямої недостатності», зазвичай як наслідок великого переднього інфаркту міокарда. Перевантаження об'ємом найчастіше виникає внаслідок постійної нейрогуморальної активації (ренін-ангіотензин-альдостеронової системи, РАА-системи). Після серцевого ушкодження (наприклад, інфаркту міокарда, підвищеного переднавантаження або післянавантаження) відбуваються клітинні, структурні та нейрогуморальні зміни, які впливають на наявний фенотип. [3]

При СНзбФВ спостерігається порушення розслаблення шлуночка та/або його наповнення, підвищена жорсткість шлуночка, що призводить до збільшення тиску наповнення і перевантаження тиском. Ці процеси об'єднані терміном діастолічної дисфункції лівого шлуночка. Морфологічними ознаками є концентричне ремоделювання та/або гіпертрофія шлуночків, що супроводжується перевантаженням тиском і часто призводить до так званої «зворотної недостатності». [3]

Американський коледж кардіології (АСС) та Американська кардіологічна асоціація (АНА) запропонували класифікацію, яка поєднує клінічні симптоми із супутніми захворюваннями та факторами ризику розвитку серцевої недостатності. [4, 5]. Вони описані нижче у таблиці 1.

Стадія	Опис	Фактори ризику
Стадія А	Група ризику розвитку серцевої недостатності Особи, які мають фактори ризику серцевої недостатності, але ще не мають її симптомів або структурного чи функціонального ураження серця.	- Гіпертонія- Ішемічна хвороба серця- Цукровий діабет- Ожиріння- Вплив кардіотоксичних препаратів- Генетична схильність до кардіоміопатії- Сімейний анамнез кардіоміопатії
Стадія В	Передсерцева недостатність Особи, які ще не мають симптомів серцевої недостатності, але у яких	- Структурні зміни серця- Підвищені тиски наповнення серця- Інші фактори ризику

	вже виявлено структурні зміни серця, підвищені тиски наповнення серця або інші фактори ризику.	
Стадія С	Симптомна серцева недостатність Особи, які мають поточні або перенесені симптоми серцевої недостатності.	- Симптоми серцевої недостатності (задишка, набряки, втома тощо)
Стадія D	Тяжка серцева недостатність Особи, у яких симптоми серцевої недостатності значно впливають на якість життя або призводять до частих госпіталізацій.	- Важкі симптоми, що погіршують якість життя- Часті госпіталізації

Клінічна тяжкість серцевої недостатності оцінюється за класифікацією Нью-Йоркської кардіологічної асоціації (NYHA), яка ґрунтується на ступені клінічних симптомів при різних рівнях фізичної активності пацієнта (таблиця 2):

Класифікація серцевої недостатності за NYHA

Клас NYHA	Характеристика стану пацієнта
I клас	Відсутність обмежень фізичної активності. Звичайна фізична активність не викликає надмірної втоми, серцебиття чи задишки.
II клас	Незначне обмеження фізичної активності. У стані спокою симптоми відсутні, але звичайна фізична активність спричиняє втому, задишку або серцебиття.
III клас	Значне обмеження фізичної активності. У стані спокою симптоми відсутні, але навіть легке навантаження викликає втому, задишку чи біль у грудях.
IV клас	Симптоми серцевої недостатності з'являються навіть у стані спокою. Будь-яке фізичне навантаження посилює дискомфорт.

1.2. Патофізіологічні механізми серцевої недостатності при цукровому діабеті

1.2.1. Вплив цукрового діабету на ризик розвитку серцевої недостатності

Припущення про те, що цукровий діабет є самостійним фактором ризику розвитку серцевої недостатності, було вперше висловлено в рамках Фремінгемського дослідження. Згідно з його результатами, наявність діабету істотно підвищує ймовірність виникнення серцевої недостатності: у чоловіків ризик зростає приблизно вдвічі, а у жінок — у чотири рази порівняно з особами без діабету. [6]

Подальші епідеміологічні дослідження підтвердили цей зв'язок, виявивши, що порушена толерантність до глюкози, підвищений рівень глюкози у крові та зростання концентрації глікозильованого гемоглобіну асоціюються не лише з підвищеною частотою систолічної серцевої недостатності, а й з діастолічною дисфункцією [7]. На підставі наведених даних сучасні клінічні рекомендації розглядають цукровий діабет і метаболічний синдром як суттєві чинники ризику формування серцевої недостатності. Відповідно до класифікації Американського коледжу кардіології (ACCF) та Американської кардіологічної асоціації (AHA), особи з діабетом відносяться до стадії А серцевої недостатності — тобто до групи з високою ймовірністю її розвитку, навіть за відсутності морфологічних змін у серці або клінічної симптоматики [8]. Лікувальні стратегії на цьому етапі спрямовані на контроль факторів ризику, а клінічні рекомендації наголошують на важливості ранньої діагностики та своєчасного лікування цукрового діабету. Приблизно у 45% пацієнтів із ЦД2 розвивається СНзбФВ [9]. У пацієнтів із СНзбФВ наявність цукрового діабету 2 типу асоціюється з несприятливим клінічним прогнозом, що проявляється в підвищеному ризику госпіталізацій з приводу декомпенсації серцевої недостатності та зростанні смертності, зумовленої її ускладненнями. Порівняно з особами без діабету, хворі на ЦД2 мають значно вищі показники серцево-судинної захворюваності та летальності, пов'язані як із серцевою недостатністю, так і з іншими кардіальними подіями. [9, 10]. У клінічних дослідженнях поширеність цукрового діабету 2 типу (ЦД2) серед пацієнтів із серцевою недостатністю варіюється залежно від наявності хронічної хвороби нирок (ХХН), супутніх серцево-судинних захворювань та тривалості порушення вуглеводного обміну. Згідно з результатами обсерваційного дослідження Rotterdam, серед пацієнтів із цукровим діабетом 28% мали серцеву недостатність зі зниженою фракцією викиду (СНзнФВ), тоді як 25% страждали на серцеву недостатність зі збереженою фракцією викиду (СНзбФВ) [11]. Пілотне опитування Європейського товариства кардіологів (ESC) засвідчило, що 30% хворих на серцеву недостатність із супутнім діабетом мали СНзбФВ [12]. Як зазначено в попередніх публікаціях, більшість пацієнтів

із СНЗбФВ мають супутні метаболічні порушення, зокрема порушення толерантності до глюкози, надмірну масу тіла або ожиріння [13, 14]. Крім того, ЦД2 може бути безпосередньо пов'язаний із розвитком діабетичної кардіоміопатії через ураження кардіоміоцитів та ендотеліальних клітин. Це пояснюється надмірною експресією кінцевих продуктів глікування, накопиченням колагену та активацією запальних шляхів. Діабетична кардіоміопатія характеризується збільшенням маси та об'єму лівого шлуночка, порушенням діастолічного наповнення ЛШ, діастолічною дисфункцією, зниженням еластичності артерій [15, 16]. Оскільки ЦД2 часто поєднується з метаболічними порушеннями, у медичній практиці з'явився термін "метаболічна кардіоміопатія". Вона є кінцевим наслідком комплексних метаболічних та клітинних розладів, що призводять до гіпертрофії та жорсткості міокарда, зниження артеріальної та шлуночкової еластичності, підвищення тиску наповнення серця, збільшення післянавантаження [17]. Цукровий діабет 2 типу (ЦД2) справляє комплексний вплив на структуру та функціонування міокарда, зумовлений низкою патофізіологічних механізмів, серед яких ключове місце посідає інсулінорезистентність у скелетних м'язах, печінці та β -клітинах підшлункової залози. Порушення чутливості до інсуліну в цих тканинах спричиняє розвиток системної глюкотоксичності, ліпотоксичності, посилення ліполізу, зростання реабсорбції глюкози в нирках, а також зниження секреції інкретинів у травному тракті.

Ці метаболічні зсуви сприяють формуванню серцево-судинної патології через низку змін: посилення ліпогенезу та глюконеогенезу, порушення функції нирок (зокрема надмірна реабсорбція натрію і глюкози), ремоделювання міокарда (збільшення жорсткості саркомерів, активація фіброгенезу), ендотеліальну дисфункцію (через активацію ренін-ангіотензин-альдостеронової системи, підвищену продукцію судинних факторів росту та зниження синтезу оксиду азоту), а також хронічне запалення (підвищення рівнів прозапальних інтерлейкінів, що сприяють тромбогенезу).

Сукупність вказаних механізмів може пояснювати розвиток різноманітних фенотипів серцевої недостатності у хворих на ЦД2, включаючи специфічні структурні та функціональні зміни серця. Важливо також зазначити, що навіть за умови використання стандартних гіпоглікемічних засобів, ефективність контролю захворювання у цих пацієнтів часто є недостатньою через комплексність метаболічних розладів.[18, 19].

1.2.2. Роль гіперглікемії у розвитку серцевої дисфункції

Гіперглікемія, характерна ознака ЦД2, є однією з ключових причин ендотеліальної дисфункції. Вплив високого вмісту глюкози на ендотеліальні клітини призводить до утворення ROS, тоді як глікозилювання пригнічує активацію eNOS, ангиогенез і функцію мітохондрій. Пригашення NO за допомогою AGE відіграє ключову роль у порушенні дилатації судин при ЦД2. Зменшення кількості NADPH і надмірне утворення AGE може призвести до підвищеної проникності ендотеліальних клітин, пригнічення активності eNOS, впливу на систему згортання крові та активації NADPH-оксидази і ядерного фактора-кВ (NF-кВ). Характерною ознакою ЦД2 є понижений сигналінг інсуліну. Також відбуваються інші зміни в сигнальних каскадах, у тому числі послаблення сигналінгу аденозинмонофосфат-активованої протеїнкінази (AMPK), посилення сигналінгу РКС і мітоген-активованої протеїнкінази (MAPK) з небажаними наслідками [20]. Пригнічення активності PGC1 α (peroxisome-proliferator-activated receptor- γ coactivator 1 α) при ЦД2, викликає зміну окислювальної мітохондріальної функції. У плазмі пацієнтів із СНзбФВ метаболомічний профіль показав змінені рівні β -окислення [21]. У хворих на ЦД2 з ожирінням метаболічні порушення, включаючи гіперглікемію, ліпотоксичність, велику кількість кінцевих продуктів глікації (AGE) і гіперінсулінемію, провокують коронарну мікросудинну дисфункцію та розвиток СНзбФВ [22, 9]. Утворення AGE призводить до накопичення ROS, запалення, пошкодження мітохондрій і апоптозу. Гіперглікемія викликає ендотеліальну дисфункцію та підвищення рівня холестерину в сироватці крові, що призводить

до дисфункції міокарда та шлуночково-судинного роз'єднання. Інсулінорезистентність і гіперглікемія пов'язані з концентричним ремоделюванням лівого шлуночка у чоловіків, про що свідчить збільшення маси шлуночка. ЦД2 із СНЗбФВ характеризується діастолічною дисфункцією лівого шлуночка (ДДЛШ), зменшенням порожнини шлуночка та підвищеним тиском наповнення ЛШ, а також ендотеліальною та коронарною мікросудинною дисфункцією. Підвищений рівень глюкози в крові негативно впливає на синтез ендотеліального оксиду азоту (NO), що призводить до зниження продукції циклічного гуанозинмонофосфату (цГМФ, cGMP). Це, у свою чергу, зменшує активність протеїнкінази G (PKG) у кардіоміоцитах, порушуючи функцію структурного білка тайтину, що відіграє ключову роль у забезпеченні діастолічної розтяжності міокарда. [23]. Аналогічним чином кінцеві продукти глікації (AGEs) пригнічують синтез ендотеліального оксиду азоту, сприяючи розвитку концентричного ремоделювання лівого шлуночка та підвищенню жорсткості міокарда — характерних ознак діабетичної кардіоміопатії, що переважають у пацієнтів із СНЗбФВ. Гіперінсулінемія, у свою чергу, стимулює гіпертрофію кардіоміоцитів шляхом активації сигнального каскаду PI3K/Akt із подальшою фосфорилляцією низхідних факторів росту. Формування серцевого фіброзу при цукровому діабеті є мультифакторіальним процесом, у якому беруть участь нейрогуморальні механізми (включаючи ангіотензин II, ендотелін-1, TGF- β 1), прозапальні цитокіни та хемокіни, окислювальний стрес, продукти глікації, тромбоспондини та певні мікроРНК. [24].

Крім того, при цукровому діабеті 2 типу спостерігається посилення аутоокислення глюкози та підвищення концентрації вільних жирних кислот, що створює окислювальний стрес у міокарді та подальше ремоделювання шлуночка. На цьому тлі СНЗбФВ, асоційована з ЦД2, розглядається як окремий фенотип діабетичної кардіоміопатії. Його ключовою ознакою є наявність діастолічної дисфункції лівого шлуночка у пацієнтів із цукровим діабетом за відсутності інших етіологічних чинників, таких як ішемічна хвороба серця чи артеріальна гіпертензія. Цей фенотип суттєво відрізняється від класичної форми діабетичної

кардіоміопатії, що характеризується дилатацією лівого шлуночка, зниженням фракції викиду та систолічною дисфункцією [25].

1.2.3. Окислювальний стрес та ендотеліальна дисфункція як ключові механізми ушкодження серця

У пацієнтів із серцевою недостатністю із збереженою фракцією викиду (СНзбФВ) ендотеліальна дисфункція є надзвичайно поширеним явищем. Вона проявляється у вигляді зниженого вазодилатаційного потенціалу, підвищеної вазоконстрикції, підвищеної артеріальної жорсткості та сприяє розвитку атеросклерозу. Патофізіологічні зміни, пов'язані з ендотеліальною дисфункцією, особливо зі зменшеною біодоступністю оксиду азоту (NO), можуть клінічно проявлятися у вигляді задишки та втоми під час фізичного навантаження субмаксимальної інтенсивності. Одним із ключових механізмів, що сприяє таким порушенням, є зниження метаболічної чутливості до інсуліну, що характерне для серцевої недостатності. Це, своєю чергою, пригнічує активність ендотеліальної NO-синтази (eNOS) і зменшує синтез оксиду азоту. [9]. Оксид азоту (NO) є біологічно активною молекулою, яка виконує низку критичних функцій у серцево-судинній системі. У тканинах міокарда він регулює мітохондріальне дихання, споживання кисню, метаболізм енергетичних субстратів та коронарну перфузію. У лівому шлуночку NO чинить негативний інотропний ефект, що сприяє покращенню розслаблення міокарда та підвищенню його еластичності й функціональної здатності. Крім цього, NO виявляє антигіпертрофічні, антифібротичні та проангіогенні властивості. У периферичному кровообігу він індукує вазодилатацію, пригнічує проліферацію гладком'язових клітин судин, покращує коронарний кровотік і знижує опір у легеневій судинній системі. При серцевій недостатності спостерігається зменшення рівнів NO і його вторинного месенджера — циклічного гуанозинмонофосфату (cGMP). Це пов'язано з кількома патологічними процесами: зниженням біодоступності L-аргініну внаслідок підвищеної активності аргінази, дисфункцією або роз'єднанням eNOS, що призводить до генерації супероксиду — молекули, яка спричиняє виражений

судинний оксидативний стрес. Цей сигнальний шлях має декілька фармакологічних мішеней, які можна розділити на донори оксиду азоту, активатори та стимулятори sGC, інгібітори фосфодіестерази (PDE) та модулятори натрій - уретичного пептиду (NP) [26, 27]. Ендотеліальна дисфункція, головним наслідком якої є недостатня доступність NO, пов'язана з несприятливими подіями у пацієнтів із СНЗбФВ. Порівняно з пацієнтами з СНЗбФВ без ендотеліальної дисфункції коронарних артерій, пацієнти з порушеною ендотеліальною функцією характеризуються важчими клінічними наслідками, особливо асоційованими з ЦД2 та ожирінням. Рушійною силою дисфункції міокарда при ЦД2 є резистентність до інсуліну та порушення толерантності до глюкози задовго до розвитку ЦД2. Крім того, підвищена жорсткість артерій і жорсткість стінки ЛШ призводять до зміни постнавантаження та переднавантаження, що зрештою призводить до значного коливання ударного об'єму [28, 29]. Ці зміни допомагають пояснити роль нестабільності артеріального тиску в пацієнтів із СНЗбФВ. Тест на толерантність до фізичного навантаження свідчить про те, що пацієнти з СНЗбФВ за наявності ендотеліальної дисфункції можуть не мати переваг порівняно з пацієнтами з СНЗбФВ [30]. Ожиріння незалежно асоціюється з коронарною мікросудинною дисфункцією, що виникає у 75 % пацієнтів. Периферійна мікросудинна дисфункція сприяє дисфункції органів-мішеней і, отже, погіршанню симптомів у пацієнтів з ожирінням при СНЗбФВ [31]. Мікрovasкулярна ендотеліальна дисфункція та високі рівні маркерів запалення корелюють із клінічними результатами СНЗбФВ. Активація мінералокортикоїдних рецепторів у пацієнтів з ожирінням викликає старіння мітохондрій, що пригнічує функцію мікросудинного ендотелію. СНЗбФВ часто супроводжується хронічними супутніми захворюваннями, які асоціюються з запальними процесами: артеріальна гіпертензія, цукровий діабет 2-го типу, ожиріння, ниркова недостатність, хронічні захворювання легень, патології печінки, апное уві сні, подагра, онкологічні захворювання. При СНЗбФВ запалення пропонується як основа, на якій метаболічні супутні захворювання, такі як наявність ожиріння,

діабету, анемії, гіпертензії та ін., глибоко впливають на серцевий метаболізм і власне генез запалення [32]. Перші свідчення участі запального компонента в патогенезі серцевої недостатності із збереженою фракцією викиду (СНзбФВ) були отримані на основі підвищених рівнів циркулюючих прозапальних цитокінів у пацієнтів із серцевою недостатністю. Зокрема, виявлено підвищені концентрації TNF- α , IL-1, IL-6, IL-8 та хемоатрактантного білка для моноцитів (MCP-1) [33].

Додаткові докази запалення були отримані на основі аналізу ендоміокардіальних біоптатів, де у пацієнтів із СНзбФВ спостерігалось інфільтрування тканини міокарда запальними клітинами [34]. Особливу увагу привертає GDF-15 — представник надродини трансформуючого фактора росту β , який виступає маркером клітинного стресу та запалення і вважається перспективним прогностичним біомаркером при СНзбФВ [35].

1.2.4. Дисбаланс нейрогуморальних систем: активація ренін-ангіотензин-альдостеронової системи та симпатичної нервової системи

На початковому етапі вивчення серцевої недостатності (СН) цей синдром переважно розглядали як гемодинамічний розлад, тому терапевтичні стратегії були спрямовані на корекцію порушень гемодинаміки. Однак, оскільки одних лише гемодинамічних змін було недостатньо для пояснення прогресування та довгострокових наслідків СН, була сформульована нейрогуморальна гіпотеза, яка визначає активацію ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС) та симпатичної нервової системи (СНС) як ключові механізми дисфункції серця та прогресування СН. Ренін-ангіотензин-альдостеронова система (РААС) відіграє ключову роль у патогенезі серцевої недостатності (СН). При зниженні серцевого викиду та артеріального тиску, що характерно для СН, відбувається активація РААС як компенсаторного механізму для підтримки гемодинамічної стабільності [36].

Активація РААС починається з вивільнення реніну юкстагломерулярним апаратом нирок у відповідь на зниження перфузійного тиску, зменшення концентрації натрію в дистальних каналцях нефрону або стимуляцію β 1-

адренорецепторів симпатичної нервової системи. Ренін каталізує перетворення ангіотензиногену, білка, що синтезується в печінці, в ангіотензин I. Далі ангіотензин I під дією ангіотензинперетворюючого ферменту (АПФ) перетворюється на ангіотензин II – потужний вазоконстриктор. Ангіотензин II звужує судини, підвищуючи артеріальний тиск, стимулює вивільнення альдостерону з кори надниркових залоз, що призводить до затримки натрію і води в організмі, збільшуючи об'єм циркулюючої крові. Крім того, ангіотензин II сприяє вивільненню вазопресину (антидіуретичного гормону), що додатково підсилює затримку води [36].

Хоча ці механізми спочатку мають компенсаторний характер, їх тривала активація призводить до негативних наслідків, таких як гіпертрофія та фіброз міокарда, ремоделювання серця, погіршення його функції та прогресування СН. Ангіотензин II викликає вазоконстрикцію, що підвищує післянавантаження та сприяє гіпертрофії міокарда, яка з часом переходить у патологічну, приводячи до систолічної дисфункції. Альдостерон затримує натрій і воду, збільшуючи об'єм циркулюючої крові та створюючи перевантаження переднавантаженням, що призводить до застійних явищ. РААС також сприяє фіброзу міокарда через стимуляцію проліферації фібробластів, накопичення колагену та ремоделювання серця, що сприяє розвитку діастолічної дисфункції та СН зі збереженою фракцією викиду (СНзбФВ). Додатково ангіотензин II спричиняє дисфункцію ендотелію, знижує продукцію NO, підсилює запальні процеси, що сприяє прогресуванню атеросклерозу та підвищує ризик ішемічної хвороби серця (ІХС). Хронічна активація РААС створює порочне коло, що сприяє розвитку та прогресуванню СН. Таким чином, хронічна активація РААС при СН сприяє поглибленню патологічних змін у серцево-судинній системі. [36]

Активація СНС є фундаментальною фізіологічною реакцією на стрес (такою як гіповолемія, гіпоглікемія, гіпоксія або серцево-судинна дисфункція). СНС здатна впливати на широкий спектр гемодинамічних параметрів, зокрема підвищувати частоту серцевих скорочень (позитивний хронотропний ефект), силу скорочень міокарда (позитивний інотропний ефект), швидкість релаксації

серця (позитивна люзітропія), скорочувати тривалість атріовентрикулярної провідності (позитивна дромотропія), знижувати венозну ємність та викликати периферичну вазоконстрикцію [37]. Основними медіаторами СНС є норадреналін (NE), який виділяється симпатичними нервовими закінченнями, та адреналін (EPI), що секретується наднирниками.

Органи-мішені регулюються двома основними групами нейронів СНС: прегангліонарними нейронами, що походять із стовбура мозку або спинного мозку, та постгангліонарними нейронами, що є частиною симпатичних гангліїв поза центральною нервовою системою (ЦНС). Інтраоракальні та екстракардіальні ганглії, включаючи зірчастий ганглії, середній шийний ганглії і грудні ганглії T2-T4, модулюють симпатичний вихід до серця, тоді як аферентні симпатичні імпульси передаються через дорзальні корінцеві ганглії до спинного мозку, стовбура мозку та вищих центрів ЦНС. Симпатичні нервові волокна серця іннервують міокард на субепікардіальному рівні, слідуючи за основними коронарними артеріями, і є домінуючою автономною компонентою у шлуночковій тканині. Натомість парасимпатичні нервові волокна, що іннервуються блукаючим нервом, переважно розташовані в підендокардіальному шарі, перетинаючи атріовентрикулярну борозну. Це пояснює їх негативний хронотропний ефект та мінімальний вплив на скоротливість міокарда.

Сучасні патофізіологічні дані вказують, що зниження систолічної функції шлуночків, незалежно від її походження, посилює симпатичну активацію при хронічній СН та може бути тригерним фактором розвитку гострої СН [38]. Хронічна гіперактивність симпатичної нервової системи (СНС) є одним із ключових патофізіологічних механізмів серцевої недостатності (СН). На ранніх стадіях підвищена активність СНС компенсує знижену скоротливість серця, однак у довгостроковій перспективі вона провокує патологічну гіпертрофію міокарда та загибель клітин. Дослідження Swedberg et al. показало, що пацієнти з хронічною СН (ХСН) мали значно вищі рівні норадреналіну (NE) в артеріальній та коронарній венозній крові, а викид NE у міокарді був у 20 разів більшим, ніж

у пацієнтів без СН. Це підтвердили Viquerat et al., які виявили, що рівні NE та дофаміну в плазмі були значно вищими у пацієнтів із ХСН, відображаючи збільшену активність СНС. [39, 40]

Гіперактивність СНС у СН тісно корелює з підвищенням тиску в легеневій артерії та, ймовірно, обумовлена активацією норадренергічних нейронів у головному мозку. Дослідження показали, що РААС є основним регулятором активності СНС у мозку через рецептори ангіотензину II типу 1, підвищена експресія яких сприяє симпатичній активації, тоді як зниження експресії рецепторів ангіотензину II типу 2 зменшує симпатичне гальмування [41].

Одним із важливих механізмів СН є зниження чутливості β -адренорецепторів до катехоламінів, що супроводжується їхньою редукцією та зменшенням щільності. Надмірний викид катехоламінів має кардіотоксичний ефект, стимулюючи запалення, експресію p53 та адгезивних молекул, що сприяє прогресуванню дисфункції серця. Хронічна стимуляція β 1-адренорецепторів призводить до фіброзу міокарда, гіпертрофії кардіоміоцитів, оксидативного стресу та дисфункції β -адренорецепторів. Експериментальні дані показали, що хронічна активація β 1-адренергічної сигналізації призводить до значної гіпертрофії кардіоміоцитів, апоптозу та зниження ФВ ЛШ. [42].

Дисбаланс між симпатичною та парасимпатичною регуляцією є одним із ранніх проявів СН. Порушення серцевих рефлексів є важливою ознакою СН та спостерігається незалежно від її етіології (ішемічна чи неішемічна). Крім того, активація СНС впливає на скелетні м'язи, знижуючи толерантність до фізичного навантаження у пацієнтів із СН. Зниження пікового споживання кисню асоційоване зі збільшеним симпатичним впливом на скелетні м'язи, що обмежує їхню працездатність. У пацієнтів із СН ішемічної етіології цей ефект є більш вираженим, що пояснюється збільшеним α -адренергічним вазоспазмом [43].

1.3. Особливості діагностики серцевої недостатності зі збереженою фракцією викиду у пацієнтів з цукровим діабетом

Діагностика серцевої недостатності зі збереженою фракцією викиду (СНзбФВ) ґрунтується на комплексному клініко-інструментальному підході, що включає анамнестичні дані про наявність задишки, підвищеної втомлюваності, а також об'єктивні ознаки застійних явищ при збереженій фракції викиду (ФВ) лівого шлуночка $\geq 50\%$. Водночас, у пацієнтів, які перебувають на амбулаторному лікуванні, клінічні маркери застою можуть бути мінімальними або взагалі відсутні. Підвищення рівнів натрійуретичних пептидів (NP), таких як NT-proBNP, може вказувати на наявність гемодинамічного перевантаження, проте приблизно третина пацієнтів із СНзбФВ демонструють рівні NP, що не перевищують діагностичні пороги навіть за наявності підвищеного тиску наповнення лівого шлуночка у спокої або під час фізичного навантаження [44].

Цей парадокс особливо часто спостерігається в осіб із ожирінням, у яких натрійуретичні пептиди зазвичай мають нижчі базальні рівні. Серед інших факторів, що можуть сприяти зниженню рівня NP, варто відзначити зменшений діастолічний стрес стінки ЛШ при зростанні тиску наповнення [45], генетичні варіації гена NPPB, наявність інсулінорезистентності та гормональні зміни, зокрема підвищений рівень андрогенів у жінок [46]. Таким чином, нормальний рівень натрійуретичних пептидів не виключає діагноз СНзбФВ і не повинен слугувати єдиним діагностичним критерієм.

Інструментальні методи візуалізації, зокрема трансторакальна ехокардіографія, дозволяють оцінити структурні зміни, асоційовані з СНзбФВ. До таких змін належать підвищене співвідношення E/e', збільшення розмірів лівого передсердя, зниження деформації резервуарної функції передсердя, підвищений тиск у легеневій артерії та розширення нижньої порожнистої вени. Згідно з [45], приблизно у третини пацієнтів із СНзбФВ тиск наповнення ЛШ може залишатися в межах норми у стані спокою, проте підвищується при фізичному навантаженні. У таких випадках показане проведення навантажувальних проб, а "золотим стандартом" є інвазивна оцінка тиску наповнення шляхом катетеризації правих відділів серця.

Серцева недостатність, пов'язана з цукровим діабетом, є складним багатофакторним станом. Цукровий діабет є доведеним чинником високого ризику розвитку ішемічної хвороби серця, наслідком якої часто є серцева недостатність. Разом із цим, існує окремий фенотип — діабетична кардіоміопатія, що характеризується структурно-функціональними змінами міокарда за відсутності істотних атеросклеротичних уражень чи артеріальної гіпертензії. Основними патогенетичними механізмами у цьому випадку є інсулінорезистентність, хронічна гіперінсулінемія, метаболічні порушення, а також гіперактивація ренін-ангіотензин-альдостеронової системи, що супроводжується затримкою натрію й рідини, сприяючи прогресуванню кардіоміопатії [28].

Діастолічна дисфункція у пацієнтів із ЦД2 часто має прихований або неспецифічний клінічний перебіг, що ускладнює її виявлення на ранніх етапах. Ехокардіографія є одним із провідних методів оцінки функції діастолі. Як показано в роботі [47], підвищення співвідношення E/e' при фізичному навантаженні є раннім предиктором діастолічної дисфункції, що має високу прогностичну цінність. Водночас цей метод не може бути рекомендований як рутинний скринінговий інструмент для всіх пацієнтів із цукровим діабетом, а отже, потребує чіткої стратифікації показань до застосування.

Таким чином, оцінка СНзбФВ у пацієнтів із ЦД потребує міждисциплінарного підходу, що поєднує клінічні симптоми, біомаркери, візуалізаційні методи та індивідуальні характеристики пацієнтів для своєчасного встановлення діагнозу та визначення стратегії лікування.

1.4. Сучасні медикаментозні препарати для лікування цукрового діабету та їх потенційний вплив на серцево-судинний ризик

Серцева недостатність (СН) та цукровий діабет (ЦД) тісно взаємопов'язані, оскільки обидва стани мають спільні патофізіологічні механізми, що взаємно посилюють один одного. Основні патогенетичні ланки включають інсулінорезистентність, хронічне системне запалення, оксидативний стрес та

активацію ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС), які сприяють порушенню метаболізму серцевого м'язу, його фіброзу та ремоделюванню. Гіперглікемія та накопичення кінцевих продуктів глікації (AGEs) призводять до жорсткості міокарда та розвитку діастолічної дисфункції, характерної для серцевої недостатності зі збереженою фракцією викиду (СНзбФВ). А, отже, вплив на рівень глікемії у пацієнтів з ЦД може розглядатися як один з компонентів впливу на лікування СНзбФВ [48]. Метформін (МФ) є одним із найпоширеніших препаратів для лікування цукрового діабету 2 типу (ЦД2) та має позитивний вплив на ендотеліальну функцію. Дисфункція ендотелію є раннім проявом судинних ускладнень ЦД і пов'язана з хронічним запаленням, оксидативним стресом та порушенням продукції оксиду азоту (NO) [49]. Метформін сприяє зниженню системного запалення, покращує функцію ендотелію через активацію аденозинмонофосфат-залежної протеїнкінази (АМРК) та пригнічення запальних шляхів, зокрема NF-κB. [50]. Метформін зменшує рівень активних форм кисню (ROS) шляхом пригнічення мітохондріального комплексу I (НАДН: убіхіноноксидоредуктаза). Це зменшує оксидативний стрес, який відіграє ключову роль у пошкодженні ендотелію при ЦД. Також спостерігається підвищення активності антиоксидантних ферментів, таких як глутатіонпероксидаза 1 (Gpx1) і деацетилаза SIRT3, що сприяє захисту судинної стінки від ушкоджень. Метформін знижує експресію молекул міжклітинної адгезії (ICAM-1) та P-селектину, що зменшує взаємодію лейкоцитів з ендотелієм та розвиток запального процесу. Він також модулює сигнальні шляхи, відповідальні за активацію макрофагів, що відіграють центральну роль у прогресуванні атеросклерозу у пацієнтів з ЦД [51]. Метформін знижує рівень ендоплазматичного стресу, який є однією з причин дисфункції ендотелію при ЦД. Він пригнічує проапоптотичний сигнальний шлях PERK/CHOP, що зменшує загибель ендотеліальних клітин під впливом оксидативного стресу та високих концентрацій вільних жирних кислот (ВЖК). Показно, що метформін покращує склад ліпопротеїнів, зокрема сприяє відновленню активності пароксонази 1 (PON1) – ферменту, що входить до складу

ліпопротеїнів високої щільності (ЛПВЩ) та захищає судини від атеросклерозу. Він знижує рівень пероксидів ліпідів у складі ліпопротеїнів низької щільності (ЛПНЩ), що зменшує ризик оксидативного ушкодження судинної стінки. Всі описані механізми можуть мати сприятливий вплив на перебіг СНЗбФВ [52].

Наступною групою препаратів, що часто використовується з метою компенсації цукрового діабету 2 типу є інгібітори дипептидилпептидази-4. Ця група препаратів має потенційний сприятливий вплив на перебіг атеросклеротичних захворювань [53]. Дипептидилпептидаза-4 (DPP-4) є ферментом, який регулює активність інкретинових гормонів, зокрема глюкагоноподібного пептиду-1 (GLP-1). Відомо, що підвищена активність DPP-4 асоціюється з прогресуванням атеросклерозу, оскільки сприяє хронічному запаленню, дисфункції ендотелію та оксидативному стресу. У пацієнтів із цукровим діабетом (ЦД) та метаболічним синдромом активність DPP-4 є підвищеною, що прискорює розвиток атеросклеротичних уражень [54]. Інгібітори DPP-4 (ситагліптин, вілдагліптин, саксагліптин, лінгаліптин) мають виражений протизапальний ефект, оскільки підвищують рівень GLP-1, який знижує активність прозапальних цитокінів, зокрема інтерлейкіну-6 (IL-6) та фактора некрозу пухлин-альфа (TNF- α). Це сприяє зменшенню запальної відповіді в стінках судин, що є важливим фактором уповільнення прогресування атеросклерозу. Інгібітори DPP-4 позитивно впливають на функцію ендотелію, зменшуючи його дисфункцію, що є одним із ключових механізмів розвитку атеросклерозу. Вони збільшують продукцію оксиду азоту (NO), що покращує вазодилатацію та зменшує агрегацію тромбоцитів, що сприяє запобіганню тромбозів [55]. Крім того, дослідження показали, що інгібітори DPP-4 знижують експресію молекул міжклітинної адгезії (ICAM-1), що зменшує проникнення моноцитів у судинну стінку. Зниження рівня оксидативного стресу є ще одним механізмом, через який інгібітори DPP-4 сприяють сповільненню розвитку атеросклерозу. Вони зменшують утворення активних форм кисню (ROS), що знижує ризик окислення ліпопротеїнів низької щільності (ЛПНЩ), які відіграють ключову роль у формуванні атеросклеротичних бляшок [56]. Хоча

інгібітори DPP-4 не мають прямого впливу на рівень холестерину, їх застосування сприяє покращенню ліпідного профілю за рахунок непрямого впливу на рівень тригліцеридів та підвищення концентрації ліпопротеїнів високої щільності (ЛПВЩ), які мають атеропротекторну дію [57].

Основною групою препаратів, які розглядаються як самостійна група препаратів для лікування серцевої недостатності згідно кардіологічним рекомендаціям є інгібітори натрій-залежного котранспортера глюкоза 2 типу. Втім інгібітори НЗКТГ-2 (дапагліфлозин, емпагліфлозин, канагліфлозин) є сучасними антидіабетичними препаратами, які блокують реабсорбцію глюкози у проксимальних каналцях нирок, що сприяє глюкозурії та зниженню рівня глюкози в крові. Окрім гіпоглікемічного ефекту, ці препарати мають позитивний вплив на мітохондріальну функцію, ліпідний обмін і розвиток атеросклерозу, що є важливими факторами у профілактиці серцево-судинних ускладнень у пацієнтів із цукровим діабетом 2 типу (ЦД2) [58]. Мітохондріальна дисфункція є ключовим механізмом розвитку інсулінорезистентності та серцево-судинних ускладнень у пацієнтів із ЦД2. Інгібітори НЗКТГ-2 покращують біогенез мітохондрій через активацію PGC-1 α (регулятора мітохондріальної функції); зменшують оксидативний стрес, знижуючи продукцію активних форм кисню (ROS) та підвищуючи рівень антиоксидантних ферментів, таких як супероксиддисмутаза (SOD) і каталаза; покращують використання жирних кислот у мітохондріях як джерела енергії, що сприяє більш ефективному енергетичному обміну в серці та скелетних м'язах; впливають на метаболізм ліпідів: знижують рівень тригліцеридів і ліпопротеїнів низької щільності (ЛПНЩ), підвищують рівень ліпопротеїнів високої щільності (ЛПВЩ), що має кардіопротекторний ефект, стимулюють ліполіз і зменшують рівень вісцерального жиру, що сприяє зниженню запального навантаження на судини [59]. Інгібітори НЗКТ2 зменшують ендотеліальну дисфункцію, покращуючи продукцію оксиду азоту (NO), знижують рівень системного запалення, зменшуючи концентрацію прозапальних цитокінів (IL-6, TNF- α) та інгібуючи молекули адгезії (ICAM-1, VCAM-1), які сприяють проникненню моноцитів у

судинну стінку, гальмують кальцифікацію судин, що є важливим механізмом уповільнення прогресування атеросклерозу [60]. Результати клінічних досліджень свідчать, що інгібітори НЗКТГ-2 зменшують ризик серцево-судинної смертності, знижують частоту госпіталізацій через серцеву недостатність і покращують прогноз у пацієнтів із ЦД2.

Агоністи рецепторів глюкагоноподібного пептиду-1 (GLP-1RA), клас препаратів, що знижують рівень глюкози, демонструють широкий спектр плейотропних ефектів, які виходять за межі глікемічного контролю. Є доведені переконуючі дані щодо впливу агоністів глюкагоноподібного пептиду-1 на серцево-судинний ризик та потенційний вплив на прояви ендотеліальної дисфункції. GLP-1RA, зокрема семаглутид і ліраглутид, продемонстрували значні кардіопротекторні ефекти, такі як покращення функції судинного ендотелію, зменшення запалення та профілактика атеросклерозу. Клінічні дослідження, такі як STEP-СНзбФВ, показали позитивні результати щодо зменшення симптомів та фізичних обмежень у пацієнтів з СНзбФВ. GLP-1RA представляють перспективний терапевтичний варіант для лікування СНзбФВ завдяки їх впливу на ендотеліальну дисфункцію та інші патофізіологічні механізми. Останні дані з досліджень STEP-СНзбФВ і STEP-СНзбФВ-DM стали першими, що підтвердили ефективність GLP-1RA, зокрема семаглутиду, у покращенні якості життя пацієнтів з СНзбФВ та ожирінням. Ці дослідження також продемонстрували значне зниження рівня С-реактивного білка (CRP), що підкріплює гіпотезу про те, що пригнічення прозапального стану може забезпечити суттєві клінічні переваги для цієї групи пацієнтів. Отримані результати свідчать про те, що GLP-1RA можуть відігравати важливу роль у лікуванні СНзбФВ, особливо у пацієнтів із ожирінням, шляхом впливу на основні запальні процеси та покращення загального серцево-судинного прогнозу [61].

Результати власних досліджень даного розділу наведено в таких публікаціях

1. Sokolova, A., Pushkarev, V., Sokolova, L., Pushkarev, V., & Tronko, M. (2025). Heart Failure with Preserved Ejection Fraction in Patients with Diabetes Mellitus.

- Treatment with Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitors. *Family medicine. European practices*, 1, 324230. <https://doi.org/10.30841/2786-720X.1.2025.324230>
2. Sokolova, A., Pushkarev, V., Sokolova, L., Pushkarev, V., Kobrynska, N., & Tronko, M. (2024). COVID-19 І СЕРЦЕВО-СУДИННІ ЗАХВОРЮВАННЯ: ЕФЕКТ СТАТИНІВ ТА МЕТФОРМІНУ (огляд літератури та власні дані). *Проблеми ендокринної патології | Problems of Endocrine Pathology*, 3, 10. <https://doi.org/10.21856/j-PER.2024.3.10>
 3. Sokolova, L., Pushkarev, V., Kovzun, O., Sokolova, A., Pushkarev, V., & Tronko, M. (2024). Використання інгібіторів дипептидилпептидази 4 для лікування атеросклерозу. *Ендокринологія | Endokrynologia*, 29(2), 172-178. <https://doi.org/10.31793/1680-1466.2024.29-2.172>
 4. Sokolova, A., Pushkarev, V., Sokolova, L., Pushkarev, V., & Tronko, M. (2024). Pathogenetic basis of treating endothelial dysfunction with metformin in patients with diabetes (literature review and own data). *INTERNATIONAL JOURNAL OF ENDOCRINOLOGY (Ukraine)*, 20(3), 1391. <https://doi.org/10.22141/2224-0721.20.3.2024.1391>
 5. Sokolova, A., Pushkarev, V., Sokolova, L., Pushkarev, V., Kovzun, O., & Tronko, M. (2024). Серцева недостатність зі збереженою фракцією викиду та метаболічний синдром. Основні фактори розвитку, роль епікардіального жиру. *Ендокринологія | Endokrynologia*, 29(1), 42-57. <https://doi.org/10.31793/1680-1466.2024.29-1.42>
 6. Sokolova, A., Pushkarev, V., Sokolova, L., Pushkarev, V., & Tronko, M. (2024). Серцева недостатність зі збереженою фракцією викиду: основні молекулярні і клітинні механізми розвитку. *Український журнал кардіології | Ukrainian Journal of Cardiology*, 1, 90102. doi.org/10.31928/2664-4479-2024.1.90102

РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

2.1. Клінічна характеристика обстежених хворих

Для вивчення частоти зустрічаємості факторів, що сприяють розвитку СН ми проаналізували 492 електронних реєстраційних карт пацієнтів з ЦД 1 та ЦД 2 типу, що включені до локального реєстру відділу діабетології ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В. П. Комісаренка НАМН України» в терміні 2020-2024 рр.

Відповідно до рекомендацій Європейського товариства кардіологів та Американської асоціації серця [1, 2], серцеву недостатність діагностують за наявності характерних суб'єктивних скарг і/або об'єктивних клінічних ознак, що мають причинно-наслідковий зв'язок зі структурно-функціональними порушеннями серця. До таких порушень належать зниження фракції викиду лівого шлуночка (ФВ ЛШ <50 %), дилатація камер серця, наявність помірних або тяжких клапанних вад, гіпертрофія лівого шлуночка чи ознаки діастолічної дисфункції. Для підтвердження діагнозу необхідне виконання принаймні одного додаткового критерію. Першим критерієм є підвищення рівня натрійуретичних пептидів: BNP <35 пг/мл або NT-proBNP <125 пг/мл дають змогу з високою вірогідністю виключити СН у пацієнтів без гострого погіршення стану, тоді як при фібриляції передсердь порогові значення є вищими. Другим критерієм виступають об'єктивні ознаки застою у малому або великому колі кровообігу, встановлені під час фізикального обстеження, рентгенографії, ехокардіографії (підвищення тиску наповнення лівого шлуночка) або інвазивних методів. На початкових стадіях захворювання, особливо при СН зі збереженою або помірно зниженою ФВ ЛШ, ознаки застою можуть бути відсутніми, зокрема у пацієнтів, які отримують діуретичну терапію.

Ехокардіографія є ключовим інструментальним методом у діагностиці СН, оскільки забезпечує оцінку систолічної та діастолічної функції лівого шлуночка. ФВ ЛШ $\leq 40\%$ свідчить про наявність систолічної дисфункції, тоді як показники 41–49 % розглядають як так звану «сіру зону», що вимагає диференціації можливих позасерцевих причин симптомів. Для оцінки діастолічної функції

найбільш інформативними є показники тканинного доплера: швидкість раннього діастолічного руху мітрального кільця ($E' < 9$ см/с) та співвідношення $E/E' \geq 13$. У разі недостатньої інформативності цих показників враховують наявність гіпертрофії лівого шлуночка або дилатації лівого передсердя, що підсилюють діагностичну впевненість. Тактика застосування ехокардіографії залежить від доступності визначення натрійуретичних пептидів: при можливості швидкого їх вимірювання ехокардіографію проводять переважно пацієнтам із підвищеним рівнем пептидів; якщо визначення недоступне, дослідження виконують на ранньому етапі діагностичного процесу.

Діагностика СН зі збереженою або помірно зниженою ФВ ЛШ ґрунтується на поєднанні характерних симптомів із нормальними (≥ 50 %) або незначно зниженими (41–49 %) показниками глобальної скоротливості лівого шлуночка за відсутності вираженої клапанної патології або позасерцевих причин симптомів. Для СНпзФВ достатнім є достовірне визначення ФВ ЛШ, хоча додаткові критерії підвищують специфічність діагностики. Для встановлення СНзбФВ необхідним є виконання принаймні одного із критеріїв: підвищений рівень натрійуретичних пептидів або наявність діастолічної дисфункції лівого шлуночка. Додаткові структурні зміни, такі як гіпертрофія ЛШ або збільшений об'єм лівого передсердя, посилюють діагностичну значущість.

Відповідно до дизайну дослідження, до основної групи були включені були включені пацієнти молодого та середнього віку з підтвердженим діагнозом цукрового діабету 1-го або 2-го типу відповідно до чинних клінічних рекомендацій. Формування вибірки було орієнтоване на пацієнтів працездатного віку, оскільки у осіб похилого та старечого віку серцева недостатність часто зумовлена віковими дегенеративними змінами серцево-судинної системи та супутньою поліморбідністю, що могло б ускладнювати інтерпретацію кардіометаболічних та імунозапальних показників дослідження. Обов'язковою умовою включення була наявність у медичній документації діагнозу серцевої недостатності або метаболічної кардіоміопатії, підтвердженого консультативним висновком лікаря-кардіолога та результатами

інструментального обстеження. Додатковими критеріями включення були клінічні симптоми, характерні для ймовірної серцевої недостатності, зокрема підвищена втомлюваність, задишка під час фізичного навантаження та відчуття посиленого серцебиття.

З метою мінімізації впливу факторів, які могли б суттєво змінювати показники серцево-судинної, ниркової або імунозапальної систем, у дослідження не включалися пацієнти з такими станами:

- гострий коронарний синдром або інфаркт міокарда впродовж останніх 6 місяців;
- тяжкі клапанні вади серця або вроджені вади серця;
- неконтрольовані порушення серцевого ритму;
- активні запальні, інфекційні або інші системні аутоімунні захворювання (ревматоїдний артрит, системний червоний вовчак, васкуліти тощо), а також запальні ураження серця (міокардит, ендокардит);
- онкологічні захворювання у фазі активного перебігу;
- тяжка хронічна хвороба нирок (IV–V стадія) або проведення замісної ниркової терапії;
- декомпенсовані захворювання печінки;
- гострі системні інфекційні процеси;
- вагітність або період лактації;
- наявність інших тяжких соматичних захворювань, що могли суттєво впливати на перебіг серцевої недостатності або на інтерпретацію лабораторних показників.

Пацієнти виключалися з подальшого аналізу у разі відмови від подальшої участі у дослідженні, відсутності повного обсягу клінічних, лабораторних або інструментальних даних, необхідних для проведення аналізу, виявлення під час обстеження станів або захворювань, що відповідали критеріям невключення у дослідження, а також у випадку виникнення під час дослідження гострих захворювань або патологічних станів, які могли суттєво вплинути на показники серцево-судинної, ниркової або імунозапальної системи та унеможливили

подальшу коректну інтерпретацію отриманих результатів. У разі виключення пацієнта з дослідження до вибірки додатково включався інший пацієнт, який відповідав встановленим критеріям включення та не мав критеріїв невключення, що дозволяло зберегти заплановану чисельність вибірки.

Оцінка вираженості таких симптомів, як втома, задишка та посилене серцебиття під час фізичного навантаження, лежить в основі функціональної класифікації ступеня тяжкості хронічної серцевої недостатності відповідно до критеріїв Нью-Йоркської асоціації серця (New York Heart Association, NYHA) [2]. Ця класифікація дозволяє оцінити функціональний стан пацієнта та ступінь обмеження повсякденної активності, що викликається симптомами серцевої недостатності.

Згідно з критеріями NYHA [2], виділяють чотири функціональні класи. Клас I характеризується відсутністю обмежень фізичної активності, коли звичайні навантаження не спричиняють підвищеної втомлюваності, задишки чи серцебиття. Клас II визначають як незначне обмеження фізичної активності: у стані спокою скарги відсутні, однак звичайне фізичне навантаження призводить до появи втоми, задишки або серцебиття. Для класу III характерне значне обмеження фізичної активності, коли навіть помірні або нижчі за звичайні навантаження викликають симптоми, тоді як у стані спокою пацієнт зазвичай не має скарг. Найвищий ступінь тяжкості відповідає класу IV, для якого властиві симптоми серцевої недостатності навіть у стані спокою; будь-яка фізична активність призводить до їх посилення.

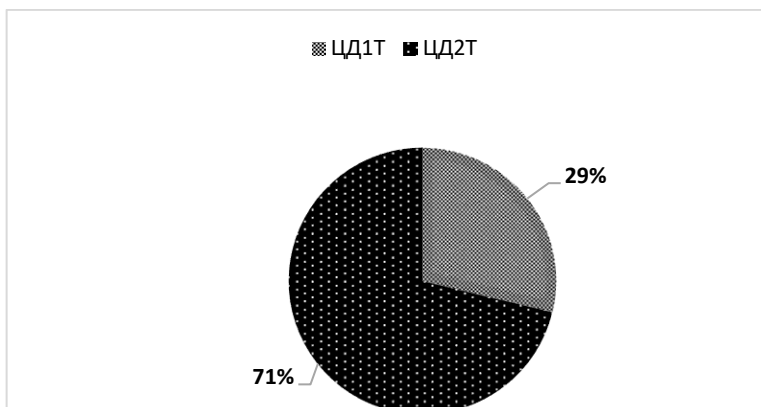
Із загальної кількості пацієнтів були сформовані основні групи відповідно до дизайну, мети та завдань дослідження. Для їх досягнення у відділенні діабетології ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин імені В. П. Комісаренка НАМН України» було проведено обстеження 88 пацієнтів із цукровим діабетом 1-го та 2-го типу, які відповідали міжнародним критеріям включення до дослідження. У всіх пацієнтів проведено загальноклінічне, антропометричне, лабораторне; у більшості пацієнтів (80 пацієнтів) проведено інструментальне обстеження (ЕХО-КГ), а також визначено рівні

натрійуретичних пептидів (NT-pro-BNP), інтерлейкін-6 (IL-6), інтерлейкін-10 (IL-10), інтерлейкін-17A (IL-17A), інтерлейкін-4 (IL-4), трансформуючий фактор росту β 1 (TGF- β 1; Transforming Growth Factor Beta 1), ліпопротеїн(a) [Lp(a); Lipoprotein(a)] та окислений ліпопротеїн низької щільності (oxLDL; oxidized Low-Density Lipoprotein).

У процесі формування основної вибірки реєструвалася наявність супутньої кардіальної патології, зокрема ішемічної хвороби серця та артеріальної гіпертензії, які часто є супутніми станами у пацієнтів із цукровим діабетом та можуть супроводжувати перебіг серцевої недостатності. Усі пацієнти з артеріальною гіпертензією отримували відповідну антигіпертензивну терапію згідно з чинними клінічними рекомендаціями. Водночас пацієнти з порушеннями серцевого ритму, зокрема з фібриляцією передсердь, до дослідження не включалися, оскільки наявність цієї аритмії асоціюється з незалежним підвищенням рівня натрійуретичних пептидів, зокрема NT-proBNP, що могло б ускладнювати інтерпретацію отриманих результатів та оцінку його діагностичної значущості у досліджуваній популяції. Структура супутньої кардіальної патології у досліджуваних групах представлена в таблиці 2.1.1.

Пацієнти з ЦД1Т склали- 28,75% (n-23); пацієнти з ЦД2Т - 71,25% (n- 57). Зображено на рис.1.

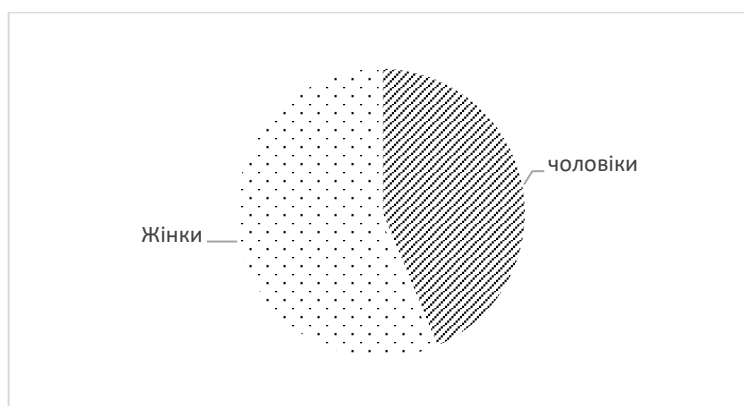
Рисунок 1. Розподіл пацієнтів за типом діабету



Середній вік пацієнтів з ЦД1Т, які прийняли участь у дослідженні становив 46,2 років; з ЦД2Т – 60,8 років. При аналізі гендерної структури хворих чоловіки

складають – 43,75% (n-35), а жінки становлять 56,25 % (n-45), представлено на рис.2.

Рисунок 2. Розподіл пацієнтів за статтю



Для виявлення чинників ризику хворі були додатково оглянуті й опитані нами. На кожного хворого, якого включали до даного дослідження, була заповнена електронна база даних, при заповненні якої використовувалися анамнез і дані об'єктивного обстеження хворого, номер історії хвороби, протоколи проведення ЕХО-КГ та дані лабораторних обстежень. Для подальшого виконання мети та завдання дослідження у кожного пацієнта були оцінені показники, основні клінічні характеристики представлені в табл. 2.1.1.

Таблиця 2.1.1

Клінічна характеристика хворих на ЦД основної групи

Показник	Хворі на ЦД 2 типу	Хворі на ЦД 1 типу
Кількість	57	23
Чоловіки/жінки	31/26	4/19
Вік, роки	60,8±1,2	46,2±0,7
ІМТ, кг/м ²	30,7±1,7	24,2±2,4
Тривалість ЦД, роки	13,2±5,3	20,8±1,7
НьА1с,%	8,35±1,4	8,34±0,1
Креатинін	85,9	70,3
МАУ	108,0	63,1
рШКФ (за СКД-ЕРІ)	80,7	91,98

ІХС, абс.	17	2
Артеріальна гіпертензія, абс.	45	10
- стадія 1/2/3	9/31/5	6/4/0
Цукрознижуюча терапія		
Монотерапія (метформін)	14	0
Комбінована ПЦЗТ(метформін + іНЗКТГ-2, сульфанілсечовина, іДПП-4)	39	0
Інсулінотерапія	0	23
Комбінована ін'єкційна терапія (аГПП-1+аналог інсуліну тривалої дії+ ПЦЗТ)	4	0

Контрольна група включала 16 здорових осіб віком від 28 до 57 років (середній вік $42,25 \pm 1,46$), у яких при обстеженні значення глікозильованого гемоглобіну були від 3,3 % до 5,5 %, були відсутні ознаки серцевої недостатності (клінічно та інструментально), не було виявлено хронічної хвороби нирок, артеріальної гіпертензії та виключена спадкова обтяженість по цукровому діабету. Залежно від рівня глікозильованого гемоглобіну (HbA1c), показників глікемії протягом доби і клінічних симптомів захворювання визначали стан компенсації і декомпенсації цукрового діабету. Компенсація діабету реєструвалася при показниках глікемії від 6 до 10 ммоль/л протягом доби, рівні глікозильованого гемоглобіну $\leq 7,0$ %, а також відсутності епізодів гіпоглікемії і кетоацидозу. Зазначені пацієнти сформували контрольну групу, яка була використана для порівняльної оцінки особливостей постковідного синдрому, детально описаного у розділі 8 дисертаційної роботи.

Важливим фактором у формування серцевої недостатності відіграє тривалість цукрового діабету. Більшу частину обстежених хворих склала група з тривалістю захворювання понад 10 років. Середня тривалість цукрового діабету 1 типу серед обстежених пацієнтів становила 21,0 року. Аналіз розподілу

тривалості захворювання показав, що у трьох пацієнтів тривалість хвороби була меншою ніж 5 років, у чотирьох осіб — перебувала в межах від 5 до 10 років, тоді як у переважної більшості (16 пацієнтів) тривалість цукрового діабету перевищувала 10 років. Аналіз розподілу пацієнтів за тривалістю цукрового діабету 2 типу продемонстрував неоднорідність структури вибірки. У 11 пацієнтів тривалість захворювання становила менше 5 років. У 14 осіб тривалість була в межах 5–10 років, тобто відповідала середньому періоду захворювання. Переважна частка пацієнтів — 32 особи — мали тривалість діабету понад 10 років, що свідчить про значну представленість осіб із хронічним та тривалим перебігом хвороби. Така структура вибірки є важливою з огляду на аналіз ризику розвитку ускладнень та особливостей клінічного перебігу захворювання в подальших етапах дослідження. Графічно дані зображені на рис. 3 та рис. 4.

Рисунок 3. Тривалість ЦД1Т

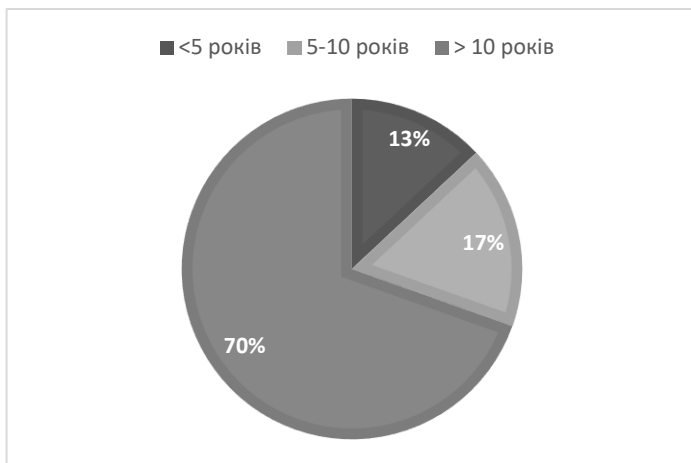
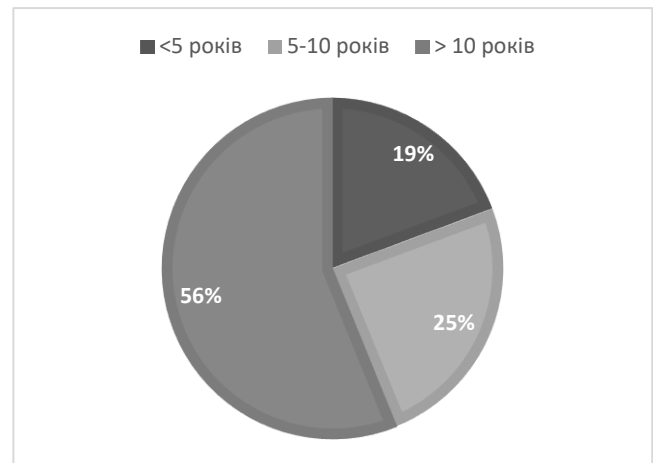


Рисунок 4. Тривалість ЦД 2Т



Клінічна характеристика груп Встановлення діагнозу серцевої недостатності базувалося на даних ЕХО-КГ та рівня NT-pro-BNP як провідного лабораторного маркера хронічної серцевої недостатності.

Усі пацієнти з цукровим діабетом були поділені на 3 групи згідно даних ЕХО-КГ як основного інструментального критерію типу серцевої недостатності. Дані зображені на рисунку 5.

- I група – пацієнти з ЦД та підтвердженою СНзпФВ (ФВ < 40);
- II група – пацієнти з ЦД та СНпзФВ (ФВ в межах 40-50)
- III група - пацієнти з ЦД з СНзбФВ (ФВ > 50)

У групі пацієнтів із ЦД 1 типу рівень NT-proBNP <125 пг/мл не виявлено, тоді як підвищені значення NT-proBNP >125 пг/мл зафіксовано у 23 осіб. У групі пацієнтів із ЦД 2 типу NT-proBNP <125 пг/мл спостерігався у 11 осіб, тоді як NT-proBNP >125 пг/мл — у 46 осіб. Дані у відсотковому відношенні представлені на рисунку 6.

Рисунок 5. Розподіл пацієнтів за ФВ за даними ЕхоКГ

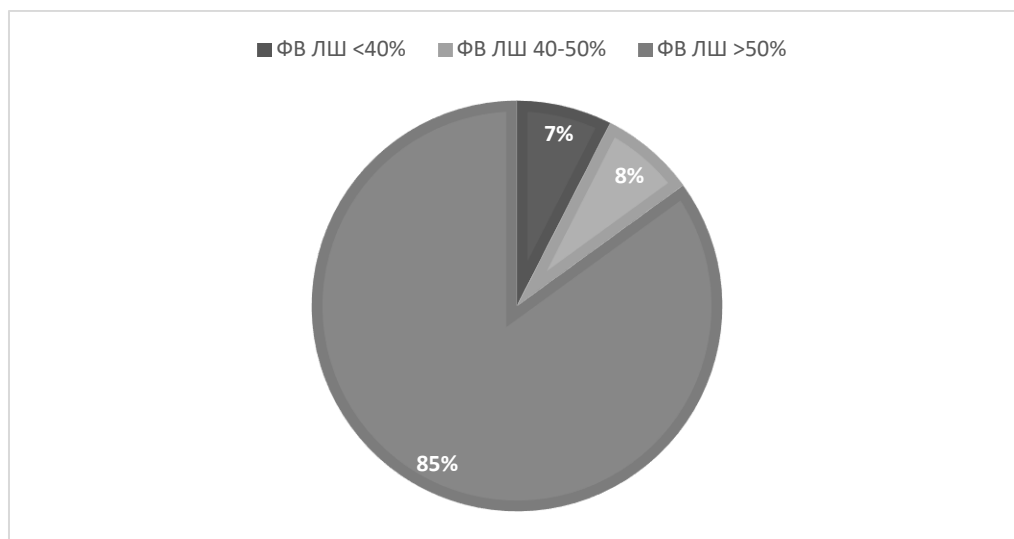
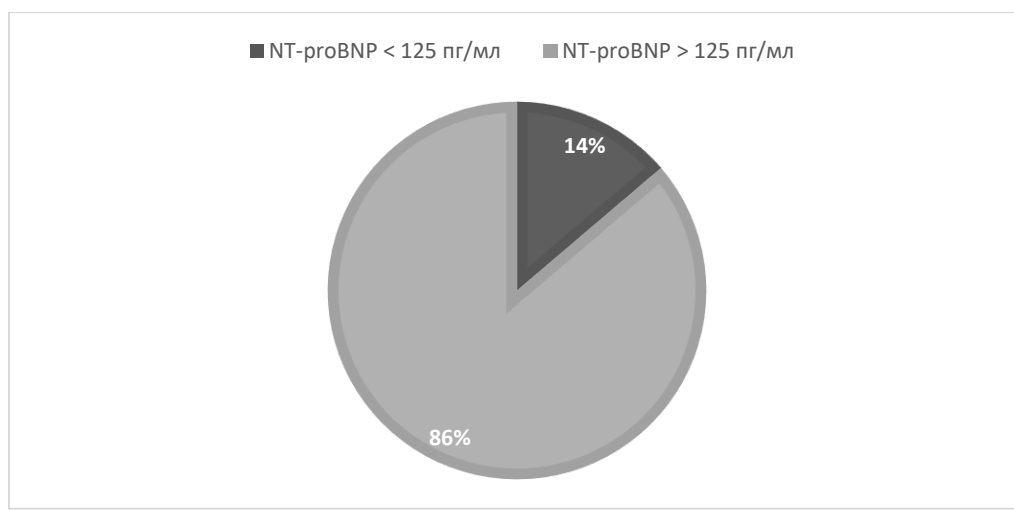


Рисунок 6. Розподіл пацієнтів з ЦД2Т за за рівнем показника NT-proBNP



2.2. Етичні аспекти дослідження

Дане дослідження виконано з дотриманням основних принципів Гельсінської декларації з біомедичних досліджень і положень GCNICH, із дотриманням етичних принципів і рекомендацій із залученням людей як суб'єктів, викладених у Белмонтській доповіді. Дизайн дослідження передбачає дотримання принципів конфіденційності та поваги особистості хворого, концепцію інформованої згоди, врахування переваг користі над ризиком шкоди й інших етичних принципів стосовно людей, які виступають суб'єктами досліджень.

До початку проведення обстеження всі пацієнти були поінформовані у доступній формі: про мету дослідження, методи дослідження, про потенційні користь і можливий дискомфорт при проведенні діагностики. Пацієнти розуміли, що згода дається ними добровільно; згода не може бути одержана примусово; пацієнт може вийти з дослідження у будь-який час і що вихід з дослідження не вплине на подальше медичне обслуговування. Уся вищевказана інформація надавалась у вигляді «Поінформованої згоди», яку після ознайомлення особисто підписували пацієнти.

2.3 Лабораторні та інструментальні методи дослідження

Для кожного хворого, який був включений в основну групу спостереження, була оформлена спеціальна індивідуальна карта з реєстрацією наступних даних: паспортні дані пацієнта, анамнез життя, анамнез захворювання на ЦД, антропометричні дані (зріст, маса тіла), ІМТ, скарги хворого, дані об'єктивного обстеження, дані лабораторних та інструментальних досліджень.

Антропометричне обстеження включало визначення росту, маси тіла з подальшим розрахунком індексу маси тіла. Маса тіла без верхнього одягу вимірювалася за допомогою медичних ваг у ранковий час доби з наближенням до 0,5 кг. Зріст визначався без взуття за допомогою ростометра з точністю до 1 см. Для оцінки маси тіла був використаний індекс маси тіла, що розраховується як відношення маси тіла (в кілограмах) до зросту (в метрах), зведеному до квадрату. Згідно з критеріями ВООЗ (1998), ІМТ 18,0-24,9 кг/м² розцінювали як норму, при ІМТ рівному 25,0-29,9 кг/м² діагностували надлишкову масу тіла, при

ІМТ більше 30,0 кг/м² – ожиріння I ступеня, при ІМТ 35-40 кг/м² – ожиріння II ступеня, а при ІМТ більше 40 кг/м² – ожиріння III ступеня.

Вимірювання артеріального тиску. Рівні систолічного і діастолічного артеріального тиску (САТ і ДАТ) вимірювали за методом Короткова на правій руці після 5-хвилинного відпочинку в сидячому положенні не менше 3 разів з розрахунком середнього значення. АГ діагностували, якщо середні рівні САТ і/або ДАТ на трьох візитах у пацієнтів досягали або перевищували середні значення або при будь-яких значеннях АТ, якщо пацієнти отримували антигіпертензивну терапію.

Проведення ЕХО-КГ. Трансторакальну ехокардіографію проводили згідно з рекомендаціями Європейської асоціації з кардіоваскулярної візуалізації (ЕАСVІ) та Американського товариства ехокардіографії (АSЕ) у відділенні функціональної діагностики ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П.Комісаренка НАМН України». В основну групу дослідження були включені пацієнти, які відповідали інструментальним ЕХО-КГ критеріям встановлення дисфункції ЛШ. Дослідження виконували у положенні пацієнта на лівому боці із використанням багатоплощинного ультразвукового датчика з частотою 2–5 МГц. Реєстрацію зображень здійснювали у стандартних позиціях: парастернальній у довгій та короткій осях, верхівкових трьох-, чотири- та двокамерних проєкціях, а також у підреберній та надгруднинній позиціях за потреби. Оцінку структур серця проводили у В-режимі для визначення розмірів лівого та правого шлуночків, передсердь, товщини стінок та параметрів геометрії. М-режим використовували для уточнення лінійних розмірів та розрахунку фракції укорочення. Систолічну функцію лівого шлуночка оцінювали за допомогою біапікального модифікованого методу Сімпсона з визначенням фракції викиду (ФВ). Діастолічну функцію лівого шлуночка визначали шляхом аналізу трансмітрального потоку в імпульсно-хвильовому доплері, вимірювання співвідношення E/A, швидкості руху мітрального кільця методом тканинного доплера (e'), а також розрахунку індексу E/e'.

Стан клапанного апарату оцінювали у В-режимі, доплерівському режимі (кольоровий та імпульсний доплер) та при потребі — у безперервно-хвильовому доплері. Проводили вимірювання пікових швидкостей та градієнтів через клапани, визначали наявність та ступінь регургітації. Розміри та функцію правого шлуночка оцінювали згідно з сучасними рекомендаціями з вимірюванням TAPSE за допомогою М-режиму, S' у тканинному доплері та аналізом правошлуночкового виносу.

Об'єм лівого передсердя визначали в біплощинному апікальному режимі з розрахунком індексованого об'єму (LAVI). Для оцінки тиску в легеневій артерії використовували максимальну швидкість трикуспідальної регургітації та додаткові ехокардіографічні показники.

Усі ехокардіографічні параметри реєстрували та аналізували відповідно до стандартів ASE/EACVI. Для кожного показника використовували середнє значення щонайменше трьох послідовних циклів.

Лабораторні методи дослідження

Всім хворим виконували комплексне клініко-лабораторне обстеження, яке включало визначення рівнів глюкози крові, глікованого гемоглобіну, показників, що відображає функцію нирок (креатинін сироватковий та альбумінурія), ступінь системного запалення оцінювали за рівнем про- та протизапальних цитокінів (ІЛ6, ІЛ-10, ІЛ-17, ІЛ-4, TGF- β 1, LP-a, OxLDL) та рівень NT-proBNP.

Ступінь компенсації вуглеводного обміну оцінювали на підставі вираженості клінічних симптомів цукрового діабету, визначення показників глікемії, добової глюкозурії та рівня глікозильованого гемоглобіну. Вміст глюкози в крові визначали глюкозооксидазним методом на ферментативному аналізаторі «Ексан». Вміст глікозильованого гемоглобіну визначали фотометричним методом.

Всі забори зразків крові для лабораторних аналізів у досліджуваних осіб здійснювали вранці натще через 12 год. після прийому їжі. Кров для дослідження брали з кубітальної вени, додавали 3 % розчин ЕДТА. Плазму

отримували шляхом центрифугування крові, при швидкості 1500 об/хв. протягом 15 хв. Зразки заморожували при температурі $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$, лабораторний аналіз виконували протягом наступних декількох днів.

Для визначення рівнів інтерлейкінів використовували набори. Принцип тесту описано на прикладі . Набір IL-10 Stat Fax 3200 зав № : 3200-2039, номер 37/1149 виробник: Awareness Technology (США)-набір IL-10 призначений для кількісного виміру «in vitro» людського IL-10 в культурі клітин, плазмі, буферному розчині й сироватці; визначає як природний, так і рекомбінантний IL-10.

Принцип тесту. Визначення концентрацій інтерлейкінів IL-10, IL-6, IL-4 та IL-17A у сироватці крові здійснювали методом твердофазного імуноферментного аналізу. Метод базується на специфічній взаємодії відповідних цитокінів із моноклональними антитілами, іммобілізованими на поверхні лунок планшета. Після внесення зразків сироватки відбувалося зв'язування цитокіну з антитілом, утворюючи антиген-антитіловий комплекс. На наступному етапі додавали кон'югат — друге специфічне антитіло, мічене ферментом (зазвичай пероксидазою хрому). Після інкубації та промивання для видалення незв'язаних компонентів вносили субстратний розчин, унаслідок ферментативної реакції якого формувався кольоровий продукт. Інтенсивність забарвлення, пропорційна концентрації інтерлейкіну у зразку, реєструвалася спектрофотометрично на відповідній довжині хвилі. Кількісне визначення концентрацій IL-6, IL-4 та IL-17A здійснювали шляхом побудови калібрувальної кривої за стандартними зразками, що входили до складу комерційного набору.

Визначення концентрацій трансформуючого фактора росту $\beta 1$ (TGF- $\beta 1$), ліпопротеїну(a) [Lp(a)] та окисленого ліпопротеїну низької щільності (oxLDL) у сироватці крові проводили методом твердофазного імуноферментного аналізу (ELISA; Enzyme-Linked Immunosorbent Assay). Метод ґрунтується на специфічному зв'язуванні аналізованого біомаркера з моноклональними антитілами, іммобілізованими на поверхні лунок планшета. Після внесення

дослідних зразків відповідні молекули (TGF- β 1, Lp(a) або oxLDL) зв'язувалися з фіксованими антитілами, утворюючи комплекс антиген–антитіло. На другому етапі додавали специфічний кон'югат — антитіло, мечене ферментом (пероксидазою хрому або іншою ферментною міткою). Після інкубації та промивання, необхідного для видалення незв'язаних компонентів, до лунок додавали субстратний розчин. Унаслідок ферментативної реакції формувався кольоровий продукт, інтенсивність якого прямо пропорційна концентрації аналізованого показника в зразку. Оптичну щільність вимірювали спектрофотометрично на відповідній довжині хвилі згідно з інструкцією виробника набору. Кількісне визначення TGF- β 1, Lp(a) та oxLDL проводили шляхом побудови стандартної калібрувальної кривої за серією калібраторів, що входили до складу комерційних наборів.

Рівень N-terminal pro-B-type natriuretic peptide (NT-proBNP) визначали у сироватці венозної крові методом імунохемілюмінесцентного аналізу на автоматичному аналізаторі згідно з інструкцією виробника набору реагентів. Забір крові здійснювали натще у пробірки без антикоагулянту, після чого зразки центрифугували при стандартних режимах для отримання сироватки. Дослідження виконували не пізніше визначеного терміну зберігання, при необхідності сироватку заморожували при низькій температурі з подальшим одноразовим розморожуванням без повторних циклів. Метод ґрунтується на принципі «сендвіч»-імуноаналізу з використанням двох специфічних моноклональних антитіл до NT-proBNP. На першому етапі аналізу NT-proBNP із зразка сироватки зв'язується з біотинільованим антитілом та другим антитілом, міченим ферментною або хемілюмінесцентною міткою, з утворенням трьохкомпонентного комплексу «антитіло–антиген–антитіло». Комплекс фіксується на твердій фазі (наприклад, на частинках, покритих стрептавідином), після чого незв'язані компоненти видаляють шляхом промивання. На наступному етапі додають субстратний розчин; у результаті ферментативної або хемілюмінесцентної реакції виникає сигнал, інтенсивність якого прямо пропорційна концентрації NT-proBNP у

досліджуваному зразку. Оптичний або хемілюмінесцентний сигнал реєструють автоматичним аналізатором при відповідній довжині хвилі. Кількісне визначення NT-proBNP здійснюють за калібрувальною кривою, побудованою на основі вимірювань серії стандартів, що входять до складу комерційного набору. Результати подають у пг/мл (або нг/л) відповідно до специфікації виробника. Для інтерпретації отриманих даних використовували загальноприйнятій діагностичний поріг 125 пг/мл для виявлення підвищеного рівня NT-proBNP у стабільних пацієнтів.

2.4 Статистична обробка результатів дослідження.

Всі значення показників були внесені в електронну таблицю Microsoft Office Excel. Результати досліджень обробляли з використанням пакету прикладних програм для науково-технічних розрахунків (STATISTICA 12.0 (StatSoft, USA) та MedCalc version 19.7.2. (MedCalc Software Ltd, Belgium)).

Вірогідність відмінностей для середніх значень ознак визначали з використанням t-критерію Стьюдента (для ознак з нормальним розподілом). Вірогідними вважали відмінності з рівнем вірогідності $< 0,05$.

Всі статистичні розрахунки виконували при рівні значущості 95 % ($p = 0,05$). При аналізі непараметричних якісних показників порівнювали кожен з показників у двох групах хворих з використанням критерію Манна-Уїтні. При порівнянні якісних показників вірогідність відмінностей для частот окремих значень використовували критерій χ -квадрат і критерій Фішера.

Для оцінки кореляційного зв'язку кількісних ознак застосовували методи лінійної регресії і кореляції (коефіцієнт кореляції Пірсона). Вірогідним вважали відмінність при $p < 0,05$.

Для опису кількісних змінних, що мали нормальний розподіл (оцінювався за критерієм Шапіро–Віллка), використовували середнє значення та стандартну похибку ($M \pm m$). У випадках ненормального розподілу дані подавали як медіану (Me) та міжквартильний інтервал. Категоріальні змінні описували у вигляді абсолютних значень (n) та відсотків (%).

Для порівняння двох незалежних груп за кількісними показниками, що відповідали нормальному розподілу, застосовували *t*-критерій Стьюдента. У разі відхилення від нормальності використовували непараметричний критерій Манна–Уїтні. Для порівняння частот у незалежних вибірках застосовували критерій χ^2 Пірсона; при очікуваних значеннях у комірках <5 використовували точний критерій Фішера.

Кореляційний аналіз проводили за допомогою коефіцієнта кореляції Пірсона (для нормально розподілених змінних) або Спірмена (для змінних із ненормальним розподілом). Силу кореляції оцінювали за шкалою Чеддока.

Для оцінки асоціацій між клініко-лабораторними показниками та наявністю серцевої недостатності виконували множинний логістичний регресійний аналіз методом включення. Залежною змінною була наявність/відсутність серцевої недостатності (бінарна змінна). Незалежними предикторами включали змінні, що показали статистично значущу асоціацію в однофакторному аналізі або мали клінічну значущість. Результати подано у вигляді коефіцієнтів регресії (B), стандартної похибки (SE), *Wald*-критерію, відношення шансів (OR) з 95% довірчим інтервалом (CI) та рівнем значущості (*p*).

Для оцінки діагностичної ефективності окремих показників будували ROC-криві (Receiver Operating Characteristic), обчислювали площу під кривою (AUC) з 95% CI, визначали оптимальні порогові значення за критерієм Юдена, чутливість і специфічність.

У разі множинних порівнянь був застосований пост-хок аналіз.

Статистично значущим вважали рівень $p < 0,05$.

Для оцінки асоціацій між клініко-лабораторними показниками та підвищеним рівнем NT-proBNP понад 125 пг/мл було застосовано однофакторний аналіз із розрахунком співвідношення шансів (Odds Ratio, OR). Для кожної змінної визначали 95% довірчий інтервал (95% Confidence Interval, 95% CI), що відображав діапазон можливих значень OR у генеральній сукупності. Статистичну значущість оцінювали за допомогою *z*-критерію, який формувався

як відношення логарифма OR до його стандартної помилки. Рівень значущості (p-value) розраховували в рамках двостороннього тестування; значення $p < 0,05$ вважали статистично значущими. Усі аналізи проводили за методом логістичної регресії з бінарною залежною змінною, що характеризувала наявність NT-proBNP понад 125 пг/мл. Статистичну обробку даних здійснювали із застосуванням стандартних методів біостатистики, прийнятих у клінічних дослідженнях.

РОЗДІЛ 3. КЛІНІЧНІ ТА ЛАБОРАТОРНІ ОСОБЛИВОСТІ ПАЦІЄНТІВ З ЦД І СЕРЦЕВОЮ НЕДОСТАТНІСТЮ

3.1. Оцінка фракції викиду лівого шлуночка серця у пацієнтів із цукровим діабетом 1 та 2 типу як основного критерія стратифікації СН

Ехокардіографічне дослідження (ЕхоКГ) є невід’ємною частиною оцінки структурно-функціонального стану серця у пацієнтів із підозрою на серцеву недостатність. Особливу діагностичну цінність воно має при наявності цукрового діабету, коли клінічні прояви серцевої дисфункції можуть бути стерті або маскуватися метаболічними симптомами. ЕхоКГ дозволяє виявити такі зміни, як діастолічна дисфункція, гіпертрофія лівого шлуночка, зниження фракції викиду, ремоделювання камер серця та ознаки підвищеного тиску наповнення — ще до появи клінічних симптомів [1, 2].

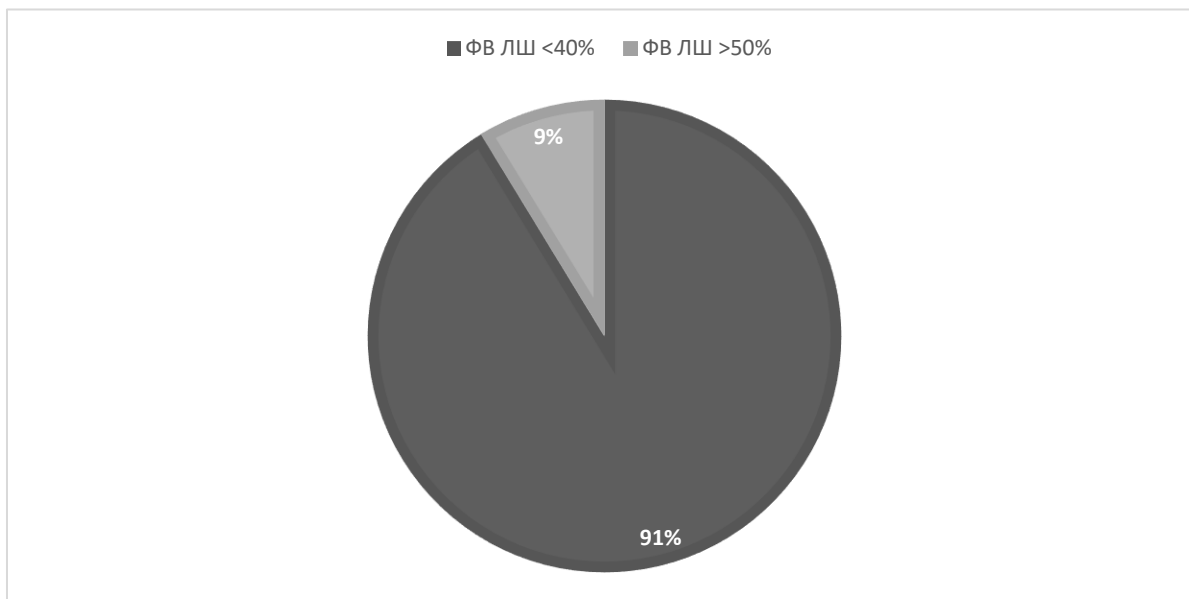
У межах дослідження проаналізовано розподіл пацієнтів за рівнем фракції викиду (ФВ) лівого шлуночка за даними ехокардіографії. Згідно з сучасною класифікацією [1, 2], показники ФВ < 40% відповідають зниженою систолічною функцією, 40–49% — помірно зниженою (межова СН), а >50% — нормальною або збереженою систолічною функцією.

У групі пацієнтів із ЦД 1 типу (n=23) переважна більшість мала збережену ФВ — 21 особа (91,3%), тоді як у 2 пацієнтів (8,7%) відзначалася значно знижена ФВ (< 40%). Межових значень ФВ (40–50%) у цій групі не зафіксовано. Оформлено в таблиці 3.1.1.

Таблиця 3.1.1

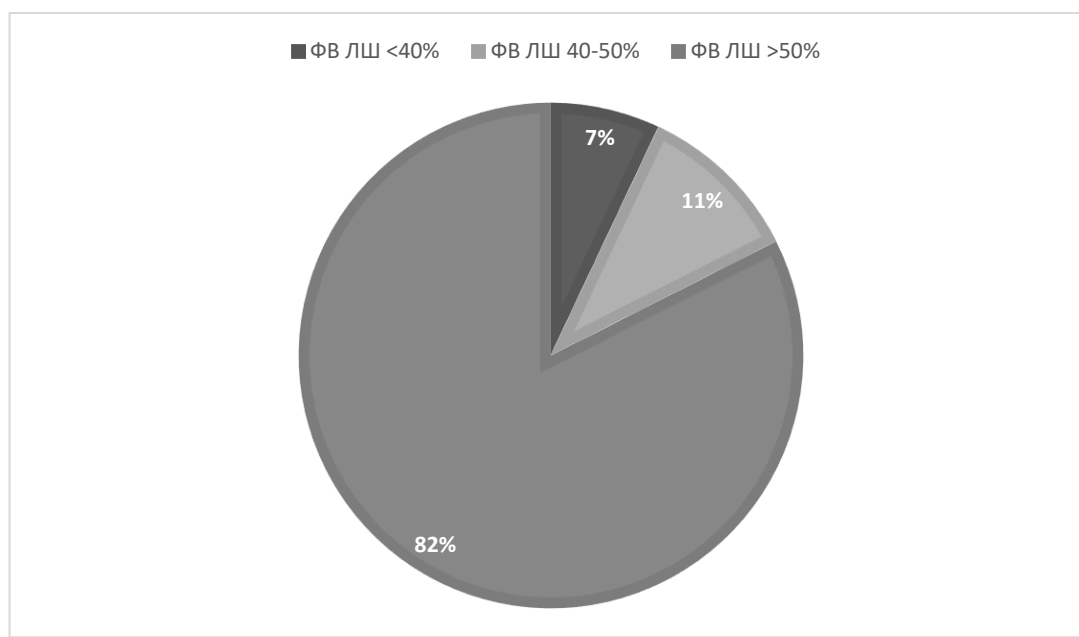
Категорія ФВ	Кількість пацієнтів	Відсоток (%)
Збережена ФВ ($\geq 50\%$)	21	91,3%
Помірно знижена ФВ (40–50%)	0	0,0%
Знижена ФВ (<40%)	2	8,7%
Разом	23	100%

Рисунок 3.1.1. Характеристика пацієнтів з ЦД1Т за ФВ ЛШ



Серед пацієнтів з ЦД 2 типу (n=57) збережену ФВ мали 47 осіб (82,5%), 4 пацієнти (7,0%) мали знижену ФВ < 40%, а 6 осіб (10,5%) — межову ФВ у діапазоні 40–50%. Подано в таблиці 3.1.2.

Рисунок 3.1.2 Характеристика пацієнтів з ЦД 2 типу за ФВ ЛШ



Таким чином, як при ЦД 1, так і при ЦД 2 типу переважала форма СН із збереженою фракцією викиду (СНзбФВ), що відповідає сучасним уявленням про фенотипи серцевої недостатності при діабеті [62]. Проте слід зазначити, що у групі ЦД 2 типу частіше зустрічається помірно або тяжке зниження ФВ, що свідчить про більш варіативний характер ураження серця, можливо, за рахунок

віку, артеріальної гіпертензії, ішемічної хвороби серця або тривалішого перебігу діабету.

Таблиця 3.1.2

Категорія ФВ	Кількість пацієнтів	Відсоток (%)
Збережена ФВ ($\geq 50\%$)	47	82,5%
Межова ФВ (40–50%)	6	10,5%
Знижена ФВ ($< 40\%$)	4	7,0%
Разом	57	100%

Цукровий діабет спричиняє складні зміни у структурі та функції серцевого м'яза, що відображаються на ехокардіографічному дослідженні навіть у пацієнтів без явних клінічних ознак серцевої недостатності. Згідно з сучасними настановами Європейського товариства кардіологів [1] та Американської асоціації серця [2], одним із найраніших ехокардіографічних проявів у пацієнтів з діабетом є діастолічна дисфункція лівого шлуночка. Вона характеризується зниженням співвідношення швидкостей раннього та пізнього діастолічного наповнення (E/A), підвищенням індексу E/e' за даними тканинного доплера та подовженням часу ізовольомічного розслаблення. Такі зміни часто виникають до появи клінічних симптомів і вважаються субклінічною фазою так званої діабетичної кардіоміопатії. Іншим поширеним ехокардіографічним феноменом у хворих на цукровий діабет є гіпертрофія лівого шлуночка. Вона, як правило, має концентричний характер і виникає як відповідь на хронічне гемодинамічне перевантаження, інсулінорезистентність та активацію ренін-ангіотензин-альдостеронової системи. Концентричне ремоделювання часто поєднується зі зменшенням еластичності міокарда та сприяє формуванню серцевої недостатності із збереженою фракцією викиду (СНзбФВ), яка домінує серед діабетичних пацієнтів, особливо жіночої статі. Разом із цим, у частини пацієнтів, переважно з тривалим перебігом ЦД 2 типу та супутньою ішемічною хворобою серця, виявляється зниження систолічної функції – як глобальне (зменшення

фракції викиду), так і субклінічне, яке проявляється зниженням глобального поздовжнього скорочення (GLS) при нормальній ФВ.

Крім того, ехокардіографія дозволяє оцінити показники, що характеризують тиск наповнення лівого шлуночка, який зазвичай підвищений у пацієнтів з діабетичною кардіоміопатією навіть при збереженій систолічній функції. Це може бути наслідком фіброзу міокарда, змін колагенової архітектури та набряку інтерстицію, що погіршують активне розслаблення міокарда [63].

3.2. Оцінка концентрації натрійуретичних пептидів у пацієнтів із цукровим діабетом 1 та 2 типу як основного критерія стратифікації ризику СН

Рівень NT-proBNP (N-кінцевого фрагмента натрійуретичного пептиду типу В) є широко визнаним біомаркером серцевої недостатності (СН), що відображає як ступінь гемодинамічного навантаження на міокард, так і структурно-функціональні зміни в серцевому м'язі. NT-proBNP синтезується у відповідь на підвищений тиск наповнення шлуночків і розтягування стінок серця. У клінічній практиці цей маркер є цінним інструментом для раннього виявлення та стратифікації ризику СН, зокрема у пацієнтів із супутніми метаболічними захворюваннями, такими як цукровий діабет (ЦД) [62].

Цукровий діабет, як 1, так і 2 типу, асоціюється з підвищеним ризиком розвитку СН, зокрема зі збереженою фракцією викиду — специфічного ураження міокарда, яке виникає незалежно від ішемічної хвороби серця або гіпертонічної хвороби. Патогенетичними механізмами розвитку СН при ЦД вважають хронічну гіперглікемію, глікозилювання білків, оксидативний стрес, активацію ренін-ангіотензин-альдостеронової системи, дисфункцію ендотелію та хронічне запалення. Всі ці чинники сприяють структурним змінам у міокарді, зменшенню його еластичності та порушенню насосної функції, що й відображається на рівнях натрійуретичних пептидів [64, 65, 20, 23, 28, 29].

Одним з ключових механізмів формування СН при ЦД є метаболічна дисфункція кардіоміоцитів. Хронічна гіперглікемія сприяє накопиченню кінцевих продуктів глікозилювання (AGEs), які призводять до фіброзу міокарда,

а також зниження активності ферментів мітохондріального дихання. Паралельно з цим зростає продукція вільних кисневих радикалів, що спричиняє оксидативне ушкодження міокардіальних клітин і ендотелію коронарних судин [42, 67].

Розвитку серцевої недостатності також сприяє активація нейрогуморальних механізмів — симпато-адреналової та ренін-ангіотензин-альдостеронової систем, які призводять до затримки натрію та води, підвищення перед- і післянавантаження на серце, що в сукупності посилює стрес стінки шлуночків. У відповідь на це кардіоміоцити продукують пре-прогормон BNP, з якого вивільняється активний BNP та стабільний фрагмент NT-proBNP [36-38]. Визначення останнього є зручним у клінічній практиці через його триваліший період напіврозпаду та високу стабільність у сироватці крові.

У межах нашого дослідження було проаналізовано концентрацію NT-proBNP у сироватці крові пацієнтів з ЦД 1 та 2 типу з метою оцінки особливостей розвитку СН у цих групах. Всі пацієнти проходили обстеження в стаціонарі відділення діабетології ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ісені В.П.Комісаренка НАМН України». Загальна вибірка складала 80 пацієнтів, з яких 23 мали ЦД 1 типу, а 57 — ЦД 2 типу. Всі обстежені перебували у стабільному стані компенсації або субкомпенсації основного захворювання на тлі базисної терапії, без загострень супутніх захворювань.

У межах проведеного дослідження було здійснено порівняння частоти підвищених рівнів NT-proBNP (>125 пг/мл) серед пацієнтів із цукровим діабетом 1 типу (ЦД1Т) та цукровим діабетом 2 типу (ЦД2Т). З метою статистичної оцінки відмінностей між групами за частотами виявлення підвищеного NT-proBNP застосовано критерій Пірсона (χ^2).

У групі пацієнтів із ЦД1Т підвищені значення NT-proBNP реєструвалися у 100% обстежених (23 з 23 осіб), що може свідчити про високу поширеність структурно-функціональних змін міокарда або субклінічної серцевої недостатності навіть у молодих пацієнтів із аутоімунною етіологією захворювання. У групі ЦД2Т підвищені рівні NT-proBNP були виявлені у 46 з 57

пацієнтів (81%). Таким чином, частка осіб із NT-proBNP >125 пг/мл виявилася вищою при ЦД1Т порівняно з ЦД2Т. Подано в таблиці 3.2.1

Таблиця 3.2.1

Порівняння частот в групах	NT-pro-BNP	
		NT-pro-BNP < 125
ЦД1Т	NT-pro-BNP > 125	23
	Відсоток NT-pro-BNP > 125	100%
	NT-pro-BNP < 125	11
ЦД2Т	NT-pro-BNP > 125	46
	Відсоток NT-pro-BNP > 125	81%
	X2 = 3,65	

Рисунок 3.2.1 Розподіл пацієнтів з ЦД 1 типу за за рівнем показника NT-proBNP

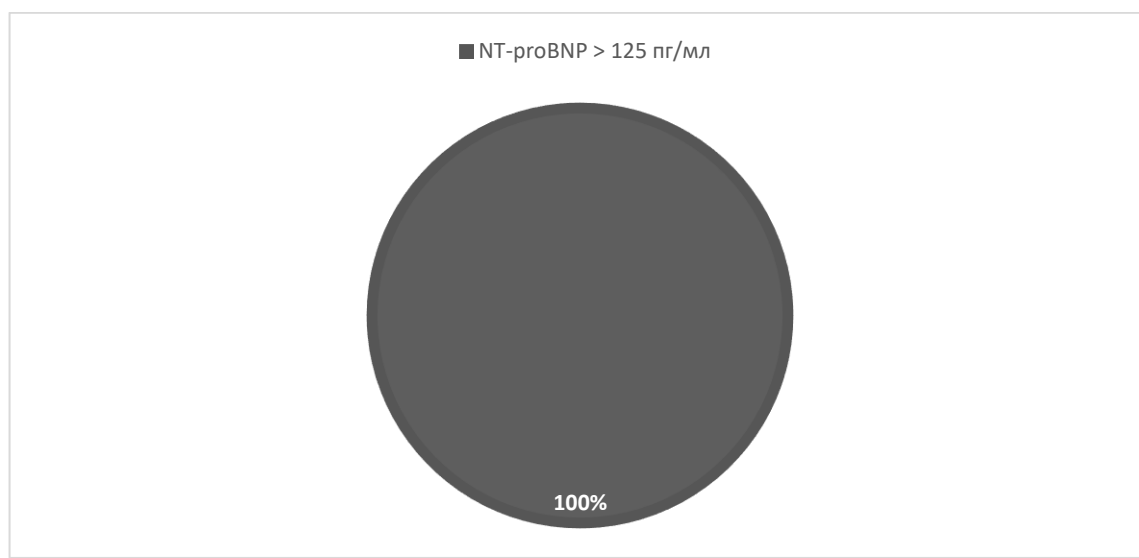
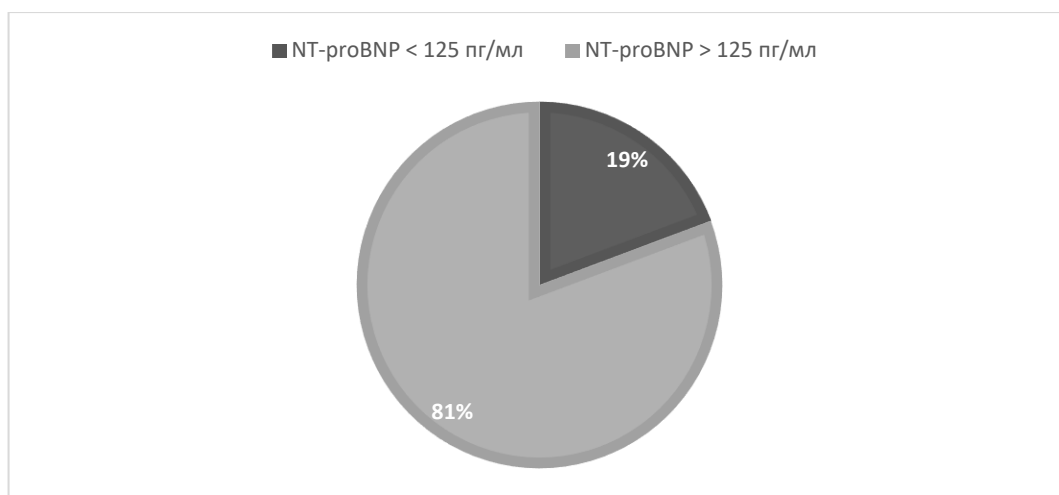


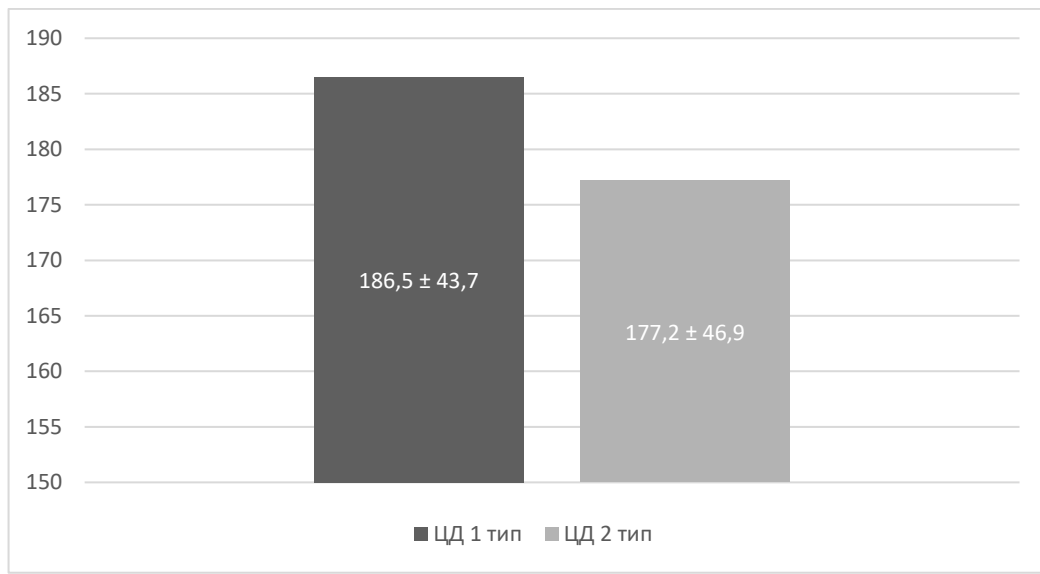
Рисунок 3.2.2 Розподіл пацієнтів з ЦД 2 типу за за рівнем показника NT-proBNP



За результатами розрахунку критерію хи-квадрат ($\chi^2 = 3,65$), отримана різниця не досягла рівня статистичної значущості ($p > 0,05$), проте знаходилась на межі значущості. Такий результат може бути зумовлений обмеженим обсягом вибірки або неоднорідністю груп за іншими характеристиками (віком, тривалістю захворювання, супутніми станами). Однак встановлена тенденція до більш високої частоти підвищеного NT-proBNP при ЦД1Т потребує подальшого вивчення, зокрема з урахуванням імунозапального профілю, тривалості діабету, статі та впливу інсулінотерапії, що проаналізовано нами в наступних розділах роботи

У хворих на ЦД 1 типу середній рівень NT-proBNP становив $186,5 \pm 43,7$ пг/мл, що перевищує клінічний поріг у 125 пг/мл, рекомендований Європейським товариством кардіологів (ESC) для виключення СН [1]. У пацієнтів з ЦД 2 типу цей показник склав $177,2 \pm 46,9$ пг/мл, що також перевищує нормативне значення. Медіанний рівень NT-proBNP у групі ЦД 1 типу становив 170,8 пг/мл, тоді як у групі ЦД 2 типу — 176,2 пг/мл. Таким чином, хоча абсолютні значення в обох групах є схожими, у пацієнтів з ЦД 1 типу відзначається дещо вищий середній рівень маркера. Наочно дані представлені на графіку 3.2.1.

Графік 3.2.1 Середній рівень NT-proBNP у хворих на ЦД 1 та 2 типів



Діапазон значень NT-proBNP у пацієнтів з ЦД 1 типу становив від 131,3 до 264,2 пг/мл, тоді як у пацієнтів з ЦД 2 типу він був ширшим — від 79,1 до 262,4 пг/мл. Усі пацієнти з ЦД 1 типу, включені до дослідження, мали рівні NT-proBNP, що перевищували діагностичний поріг у 125 пг/мл, тобто відповідали критеріям для виявлення серцевої недостатності. Натомість у групі ЦД 2 типу не всі пацієнти мали підвищений рівень NT-proBNP, що потенційно свідчить про нижчий ступінь функціонального ураження серця або про ранню, ще не маніфестовану фазу ремоделювання, яка в подальшому аналізувалася в ході дослідження.

Можливими механізмами такої різниці є, з одного боку, більш агресивний перебіг ЦД 1 типу з раннім початком і тривалим періодом гіперглікемії, а також тривалістю захворювання (яке також аналізувалося в даному дослідженні), що призводить до ранньої та вираженої міокардіальної дисфункції.

На момент обстеження пацієнти не мали клінічно вираженої СН (NYHA I–II), однак біохімічні зміни підтверджували наявність субклінічних ознак кардіальної дисфункції. Це узгоджується з літературними даними про те, що підвищення NT-proBNP може передувати появі клінічних симптомів СН та вказувати на прихований перебіг діастолічної дисфункції [67, 68, 1].

Додатковим аргументом на користь діагностичної цінності NT-proBNP є його чутливість до змін функціонального стану серця навіть у ранніх стадіях СН, що підтверджується кореляцією цього маркера з ехокардіографічними параметрами.

Згідно сучасним уявленням, серцева недостатність у чоловіків і жінок має різні механізми розвитку, клініку й навіть прогноз [69, 70].

Для більш ґрунтовного аналізу стать-специфічних особливостей формування СН у пацієнтів з ЦД у межах нашого аналізу було проаналізовано 88 пацієнтів, досліджено розподіл пацієнтів за статтю в групах із цукровим діабетом 1 типу (ЦД1Т) та цукровим діабетом 2 типу (ЦД2Т) з метою виявлення потенційних відмінностей, які можуть впливати на результати та інтерпретацію рівнів NT-proBNP. Оцінка частот розподілу за статтю проводилася з використанням критерію хи-квадрат (χ^2), який дозволяє встановити статистичну значущість відмінностей у розподілі категоріальних ознак між двома незалежними вибірками. У групі пацієнтів із ЦД1Т переважну більшість становили жінки — 79% (n = 19 із 24), тоді як чоловіків було лише 21% (n = 5). Натомість у групі пацієнтів із ЦД2Т розподіл за статтю був більш збалансованим, хоча з певною перевагою чоловіків: жінки становили 47% (n = 30 із 64), чоловіки — 53% (n = 34). За результатами розрахунку критерію Пірсона $\chi^2 = 6,13$, отримано статистично значущу різницю ($p < 0,05$) у статевому складі між групами. Дані подані у таблиці 3.2.2.

Таблиця 3.2.2.

	ЦД1Т (n-24)	ЦД2Т (n- 64)	χ^2	p
Чоловіків, %	21	53		
Жінок, %	79	47	6,13	$p < 0,05$

Таком чином, інтерпретація рівнів NT-proBNP має враховувати гендерні особливості. Згідно з сучасними рекомендаціями Європейського товариства [1] жінки мають вищі референтні значення натрійуретичних пептидів у порівнянні з

чоловіками при однаковому функціональному стані серця [69, 71]. Це, ймовірно, пов'язано з гормональними та структурними особливостями серцево-судинної системи у жінок, зокрема вищим тиском наповнення лівого шлуночка, меншою масою міокарда та відмінностями в обміні натрію [69]. Естрогени, зокрема, можуть впливати на експресію натрійуретичних пептидів і сприяти їх вищій концентрації у жінок [72]. Результати нашого дослідження підтверджують ці спостереження. Оцінку рівня NT-proBNP було проведене 80 пацієнтам основної групи. У групі пацієнтів із ЦД 2 типу серед осіб з рівнем NT-proBNP < 125 пг/мл переважали чоловіки (9 осіб, 27,3%), тоді як жінок із нормальними значеннями було лише 4 (15,4%). Натомість серед пацієнтів з ЦД 1 типу — серед рівня NT-proBNP вище 125 пг/мл, жінки становили більшість: 19 жінок в порівнянні з 5 чоловіками. Таким чином, у жінок навіть помірне підвищення NT-proBNP може мати більш виражене клінічне значення. Водночас у чоловіків низькі або межеві значення не виключають наявності субклінічної серцевої дисфункції, що потребує ретельної оцінки інших показників, зокрема ЕхоКГ. Дані представлені у таблиці 3.2.3.

Таблиця 3.2.3.

Значення	ЦД1Г	ЦД1Г	ЦД2Г	ЦД2Г
	Чоловіків (абс.знач)	Жінок (абс.знач)	Чоловікі (абс.знач)	Жінок (абс.знач)
NT-pro-BNP < 125	0	0	9	4
NT-pro-BNP > 125	4	19	23	21

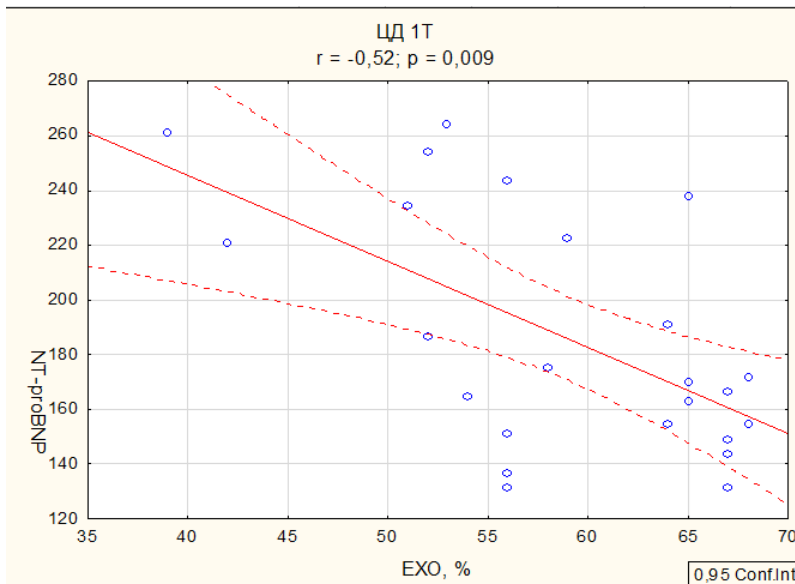
Врахування гендерної специфіки в інтерпретації рівнів NT-proBNP підвищує точність діагностики та дозволяє уникати як гіпердіагностики, так і недооцінки серцевої недостатності в клінічній практиці, а також може виступати як прогностичний індикатор ранніх стадій кардіального ремоделювання у пацієнтів із цукровим діабетом [69, 70]. Його інтеграція в рутинний клінічний скринінг у поєднанні з ехокардіографією та біомаркерами запалення дозволяє

оптимізувати стратифікацію ризику та своєчасно ініціювати патогенетичну терапію, особливо у пацієнтів з групи високого ризику формування СН.

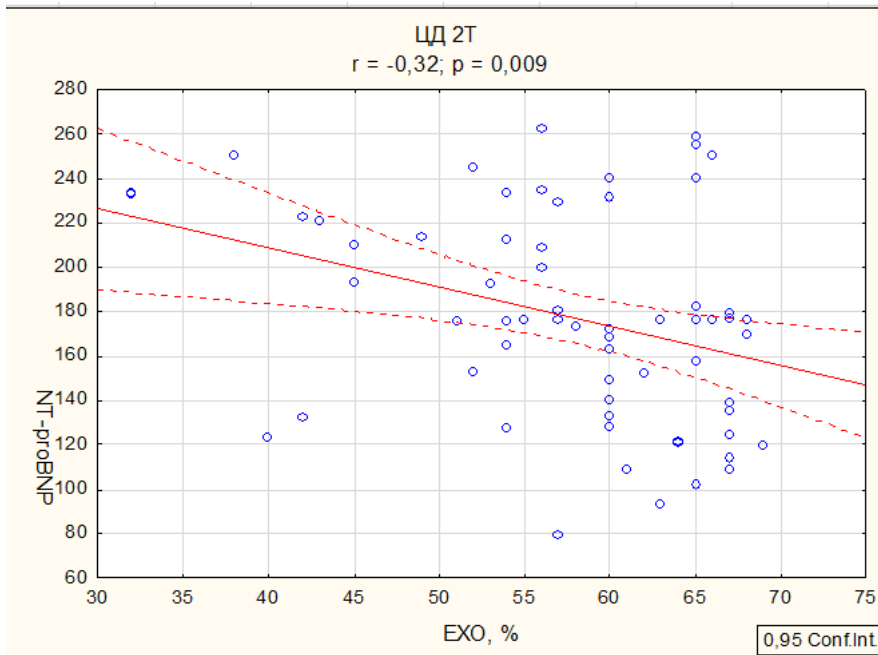
3.3. ЕхоКГ-параметри у пацієнтів з різними рівнями NT-proBNP

У ході аналізу взаємозв'язків між рівнем NT-proBNP та ехокардіографічними і лабораторними показниками було встановлено статистично значущу негативну кореляцію між NT-proBNP та ЕхоКГ-параметром систолічної функції у групі пацієнтів із ЦД 1 типу ($r = -0,52$; $p < 0,05$). Це свідчить про те, що зі зростанням рівня натрійуретичного пептиду достовірно зменшується фракція викиду лівого шлуночка, що узгоджується з патофізіологічним механізмом компенсації серцевого навантаження [73]. У групі пацієнтів із ЦД 2 типу також виявлено помірну зворотну кореляцію між NT-proBNP і ЕхоКГ-параметрами ($r = -0,32$; $p < 0,05$), яка, однак, мала нижчу силу, що може свідчити про гетерогенність фенотипів СН у цій групі — від збереженої до зниженої систолічної функції. Отримані дані представлені на графіках 3.3.1 та 3.3.2.

Графік 3.3.1



Графік 3.3.2.



3.4 Функція нирок і рівень альбумінурії як супутній чинник СН

Порушення функціонального стану нирок розглядається як один із ключових патогенетичних факторів прогресування серцево-судинних ускладнень у пацієнтів із цукровим діабетом [75]. Альбумінурія та зниження швидкості клубочкової фільтрації (рШКФ) є ранніми предикторами не лише діабетичного ураження нирок, а й високого серцево-судинного ризику, зокрема розвитку серцевої недостатності (СН). Ці показники відображають ступінь системної ендотеліальної дисфункції, гіперфільтрації, активації ренін-ангіотензин-альдостеронової системи та хронічного низькоінтенсивного запалення, що в сукупності сприяє формуванню структурно-функціональних змін у міокарді [77].

У дослідженні було проаналізовано взаємозв'язок між рівнями натрійуретичного пептиду NT-proBNP та показниками функції нирок, зокрема рівнем креатиніну, швидкістю клубочкової фільтрації (рШКФ) та мікроальбумінурією (МАУ), у пацієнтів із цукровим діабетом 1 і 2 типу. Дані зображені у таблиці 4.2.1 та таблиці 4.2.2.

У пацієнтів із ЦД 1 типу виявлено помірну негативну кореляцію між рівнем NT-proBNP та креатиніном ($r = -0,249$), а також позитивну кореляцію зі

pШКФ ($r = 0,220$), що може свідчити про те, що навіть за умов відносно збереженої фільтраційної функції нирок спостерігається підвищення рівня пептиду як маркера гемодинамічного навантаження і початкової кардіальної дисфункції. Слабкий позитивний зв'язок з МАУ ($r = 0,107$) може вказувати на спільний патогенетичний механізм ендотеліальної дисфункції, яка лежить в основі як діастолічної дисфункції, так і ранніх змін у нирковому мікросудинному руслі. У пацієнтів із ЦД 2 типу встановлено подібні, проте менш виражені кореляції з креатиніном ($r = -0,088$) і pШКФ ($r = 0,062$), натомість відзначено сильніший позитивний зв'язок із МАУ ($r = 0,151$), що відображає більш виражене поєднання ренального і кардіального ураження в цій групі. Це також узгоджується з даними літератури, де альбумінурія вважається не лише маркером нефропатії, а й незалежним предиктором серцево-судинних подій, включно з розвитком серцевої недостатності [78]. Таким чином, дані власного дослідження підтверджують важливість оцінки функціонального стану нирок у пацієнтів із цукровим діабетом для раннього виявлення і моніторингу серцевої недостатності, з урахуванням певних клініко-патогенетичних відмінностей залежно від типу діабету. У пацієнтів із цукровим діабетом 1 типу було встановлено статистично значущий прямий кореляційний зв'язок між показником ЕхоКГ та рівнем мікроальбумінурії (МАУ) ($r = 0,083$), що, хоча й не досягає сильної сили зв'язку, вказує на потенційний взаємозв'язок між початковими змінами функції серця та ураженням нирок навіть на ранніх стадіях. У той же час в осіб із ЦД 2 типу виявлено вже зворотний кореляційний зв'язок між ЕхоКГ і рівнем МАУ ($r = -0,187$), що може відображати складніший характер ураження органів-мішеней при більш тривалому перебігу хвороби, наявності супутньої патології (зокрема, артеріальної гіпертензії), або прогресування хронічної хвороби нирок із вторинним впливом на структуру та функцію серця. Водночас із цим показник швидкості клубочкової фільтрації (pШКФ) у пацієнтів із ЦД 1 типу виявив негативний кореляційний зв'язок з ехокардіографічними ознаками порушення ($r = -0,086$), а у пацієнтів із ЦД 2 типу спостерігався слабкий позитивний, хоч і статистично незначущий, зв'язок ($r =$

0,048), що свідчить про багатofакторний вплив як серцевих, так і ниркових порушень одне на одне. Описані результати представлені у таблиці 4.2.1. та таблиці 4.2.2.

Окрім того, рШКФ знижувалась зі збільшенням віку пацієнтів з цукровим діабетом 1 типу ($r = -0,554$) та тривалості ЦД 1 типу ($r = -0,578$), що повністю узгоджується з сучасними уявленнями про поступове зниження функціонального резерву нирок у пацієнтів з довготривалим перебігом діабету 1 типу [79]. Також встановлено негативну кореляцію між рШКФ та індексом маси тіла ($r = -0,425$), що може свідчити про незалежний вплив надмірної маси тіла на швидкість зниження функції нирок.

Отримані дані свідчать, що навіть помірні зміни функції нирок можуть супроводжуватись негативною динамікою структурно-функціональних параметрів серця, що підтверджує концепцію кардіо-ренального континууму в патогенезі ускладнень цукрового діабету.

3.5. Аналіз клініко-лабораторних показників залежно від рівня альбумінурії у пацієнтів з цукровим діабетом 2 типу.

З метою дослідження особливостей кардіо-ренального профілю пацієнтів з цукровим діабетом 2 типу було проведено аналіз клініко-лабораторних показників залежно від рівня альбумінурії. Пацієнтів було стратифіковано на три групи: 1 — альбумінурія до 30 мг/г, 2 — альбумінурія від 30 до 300 мг/г, 3 — альбумінурія понад 300 мг/г. Для оцінки міжгрупових відмінностей використовували критерій Манна-Уїтні для парних порівнянь та критерій Крускала–Волліса для багатогрупового аналізу. Дані представлені у таблицях 3.4.1.-3.4.3.

Таблиця 3.4.1

Показник змінної	Rank Sum	Rank Sum	U	Z	p-value	Z	p-value	Val id N	Val id N
	До 30	30-300							
NT-proBNP (cal3)	538,0000	1058,0000	307,0000	-1,01546	0,309890	-1,01554	0,309848	21	35

TGF-B1 (пг/мл) (cal l)	598,00 00	998,00 0	367,00 00	0,000 00	1,0000 00	0,000 00	1,0000 00	21	35
LP-a результати розрахунків (ng/mL)	409,00 00	719,00 0	238,00 00	- 0,4924 0	0,6224 38	- 0,4924 4	0,6224 07	18	29
OxLDL результати розрахунків	469,00 00	707,00 0	242,00 00	0,585 64	0,5581 20	0,585 65	0,5581 09	18	30
IL-6 (pg/ml)	99,500 0	365,50 0	54,500 0	- 1,7876 2	0,0738 38	- 1,7884 2	0,0737 09	9	21
IL-10 (pg/mL)	103,50 00	361,50 0	58,500 0	- 1,6066 0	0,1081 44	- 1,6116 3	0,1070 44	9	21
IL-17A (pg/mL)	441,00 00	834,00 0	270,00 00	- 0,3537 0	0,7235 66	- 0,3545 7	0,7229 14	18	32
IL-4 (pg/mL)	329,00 00	661,00 0	196,00 00	0,340 17	0,7337 30	0,341 00	0,7331 05	14	30
Тривалість ЦД	596,00 00	1357,0 00	320,00 00	- 1,8652 4	0,0621 49	- 1,8707 1	0,0613 86	23	39
Вік	613,00 00	1340,0 00	337,00 00	- 1,6175 1	0,1057 69	- 1,6193 3	0,1053 78	23	39
зріст	744,50 00	1146,5 00	405,50 00	0,461 32	0,6445 71	0,461 91	0,6441 45	23	38
Вага	726,50 00	1164,5 00	423,50 00	0,193 46	0,8466 02	0,193 67	0,8464 33	23	38
ІМТ	705,50 00	1185,5 00	429,50 00	- 0,1041 7	0,9170 36	- 0,1041 7	0,9170 33	23	38
Hb1Ac	628,00 00	1142,0 00	375,00 00	- 0,4937 6	0,6214 78	- 0,4939 4	0,6213 51	22	37

ЕХО	767,50 00	1123,5 00	343,50 00	1,276 64	0,2017 29	1,281 19	0,2001 27	22	39
Нв	870,50 00	1082,5 00	302,50 00	2,120 25	0,0339 86	2,121 21	0,0339 05	23	39
Креатинін	586,50 00	1366,5 00	310,50 00	- 2,0036 7	0,0451 06	- 2,0047 6	0,0449 90	23	39
МАУ	276,00 00	1677,0 00	0,0000	- 6,5283 3	0,0000 00	- 6,5309 6	0,0000 00	23	39
рШКФ	904,50 00	1048,5 00	268,50 00	2,615 70	0,0089 05	2,616 43	0,0088 86	23	39

Таблиця 3.4.2

Показник змінної	Rank Sum	Rank Sum	U	Z	p-value	Z	p-value	Valid N	Valid N
	До 30	більше 300							
NT-proBNP (cal3)	248,00 00	28,000 00	17,000 00	- 0,3818 8	0,7025 50	- 0,3819 8	0,7024 80	21	2
TGF-β1 (пг/мл) (cal 1)	239,00 00	37,000 00	8,0000 0	- 1,3638 6	0,1726 12	- 1,3638 6	0,1726 12	21	2
LP-а результати розрахунків (ng/mL)	409,00 00	-	0,0000 0	0,000 00	1,0000 00	0,000 00	1,0000 00	18	1
ОxLDL результати розрахунків	469,00 00	-	0,0000 0	0,000 00	1,0000 00	0,000 00	1,0000 00	18	1
IL-6 (pg/ml)	50,000 0	28,000 00	5,0000 0	- 1,4792 0	0,1390 88	- 1,4792 0	0,1390 88	9	3

IL-10 (pg/mL)	53,500 0	24,500 00	8,5000 0	- 0,8320 5	0,4053 81	- 0,8364 5	0,4029 03	9	3
IL-17A (pg/mL)	199,50 00	31,500 00	25,500 00	0,100 50	0,9199 44	0,101 06	0,9195 00	18	3
IL-4 (pg/mL)	118,50 00	34,500 00	13,500 00	- 0,8819 2	0,3778 22	- 0,8840 9	0,3766 50	14	3
Тривалість ЦД	302,00 00	49,000 00	26,000 00	- 0,6420 6	0,5208 36	- 0,6444 9	0,5192 61	23	3
Вік	289,00 00	62,000 00	13,000 00	- 1,6854 0	0,0919 12	- 1,6885 8	0,0913 01	23	3
зріст	303,50 00	47,500 00	27,500 00	- 0,5216 7	0,6018 99	- 0,5233 7	0,6007 14	23	3
Вага	299,00 00	52,000 00	23,000 00	- 0,8828 3	0,3773 29	- 0,8840 4	0,3766 76	23	3
ІМТ	304,00 00	47,000 00	28,000 00	- 0,4815 4	0,6301 31	- 0,4815 4	0,6301 31	23	3
Нв1Ac	295,00 00	30,000 00	24,000 00	0,710 81	0,4772 05	0,711 49	0,4767 81	22	3
ЕХО	292,00 00	33,000 00	27,000 00	0,459 93	0,6455 65	0,462 61	0,6436 44	22	3
Нв	327,50 00	23,500 00	17,500 00	1,324 24	0,1854 23	1,326 29	0,1847 46	23	3
Креатинін	278,00 00	73,000 00	2,0000 0	- 2,5682 3	0,0102 22	- 2,5704 3	0,0101 58	23	3
МАУ	276,00 00	75,000 00	0,0000 0	- 2,7287 5	0,0063 58	- 2,7419 0	0,0061 09	23	3
рШКФ	341,50 00	9,5000 0	3,5000 0	2,447 85	0,0143 72	2,448 68	0,0143 38	23	3

Таблиця 3.4.3.

Показник змінної	Rank Sum	Rank Sum	U	Z	p-value	Z	p-value	Val id N	Val id N
	30-300	більше 300							
NT-proBNP (cal3)	666,000	37,000	34,000	0,03358	0,973210	0,03359	0,973208	35	2
TGF-β1 (пг/мл) (cal1)	639,000	64,000	9,0000	-1,71273	0,086762	-1,71284	0,086744	35	2
LP-а результати розрахунків (ng/mL)	719,000	-	0,0000	0,0000	1,000000	0,000000	1,000000	29	1
OxLDL результати розрахунків	707,000	-	0,0000	0,0000	1,000000	0,000000	1,000000	30	1
IL-6 (pg/ml)	255,000	45,000	24,000	-0,61101	0,541193	-0,61141	0,540929	21	3
IL-10 (pg/mL)	264,000	36,000	30,000	0,08729	0,930443	0,08748	0,930292	21	3
IL-17A (pg/mL)	585,000	45,000	39,000	0,50087	0,616465	0,50182	0,615797	32	3
IL-4 (pg/mL)	485,500	75,500	20,500	-1,50294	0,132856	-1,50786	0,131591	30	3
Тривалість ЦД	851,000	52,000	46,000	0,58606	0,557833	0,58852	0,556181	39	3
Вік	816,000	87,000	36,000	-1,07445	0,282622	-1,07576	0,282036	39	3
зріст	782,500	78,500	41,500	-0,75094	0,452690	-0,75205	0,452019	38	3
Вага	782,000	79,000	41,000	-0,77597	0,437767	-0,77665	0,437367	38	3

ІМТ	781,00 00	80,000 0	40,000 00	- 0,8260 3	0,4087 86	- 0,8260 7	0,4087 65	38	3
Нв1Ac	778,00 00	42,000 0	36,000 00	0,975 64	0,3292 42	0,976 19	0,3289 70	37	3
ЕХО	831,00 00	72,000 0	51,000 00	- 0,3418 7	0,7324 49	- 0,3429 1	0,7316 63	39	3
Нв	849,00 00	54,000 0	48,000 00	0,488 39	0,6252 77	0,488 72	0,6250 38	39	3
Креатинін	797,00 00	106,00 00	17,000 00	- 2,0023 8	0,0452 44	- 2,0036 0	0,0451 14	39	3
МАУ	780,00 00	123,00 00	0,0000 0	- 2,8326 4	0,0046 17	- 2,8331 0	0,0046 10	39	3
рШКФ	877,50 00	25,500 0	19,500 00	1,880 29	0,0600 70	1,881 13	0,0599 56	39	3

Згідно з результатами статистичного аналізу, спостерігалася достовірна тенденція до зростання рівня креатиніну із підвищенням рівня МАУ. У парних порівняннях за критерієм Манна-Уїтні отримано такі результати:

- між групами 1 та 2: $Z = -2,00367$, $p = 0,0451$
- між групами 1 та 3: $Z = -2,56823$, $p = 0,0102$
- між групами 2 та 3: $Z = -2,00238$, $p = 0,0452$

Крім того, загальний багатогруповий аналіз за критерієм Крускала–Волліса підтвердив статистично значущу відмінність рівня креатиніну між трьома групами ($\chi^2 = 9,32$, $p = 0,0095$). Пост-хок множинні порівняння засвідчили достовірні відмінності між групами 1 та 3 ($p = 0,0171$) і між групами 1 та 2 ($p = 0,1401$, з тенденцією до значущості). Найвищі середні ранги рівня креатиніну зафіксовано в групі з альбумінурією понад 300 мг/г (середній ранг = 57,7), що перевищувало відповідні значення у групах 30–300 мг/г (35,5) та до 30 мг/г (25,6). Таким чином, було встановлено чіткий зв'язок між підвищенням рівня альбумінурії та зростанням рівня креатиніну, що свідчить про погіршення екскреторної функції нирок у міру прогресування хронічної хвороби нирок.

pШКФ, розрахована за формулою СКD-EP1, також демонструвала статистично значущі відмінності між групами з різним рівнем МАУ. Згідно з результатами:

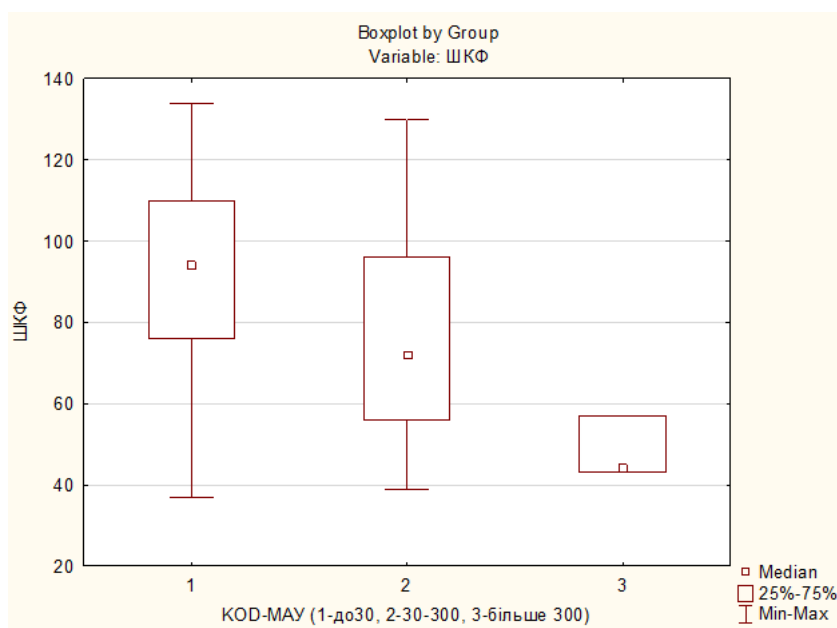
- між групами 1 та 2: $Z = 2,61570$, $p = 0,0089$
- між групами 1 та 3: $Z = 2,44785$, $p = 0,0143$

Багатогруповий аналіз за Крускала–Волліса також виявив достовірну різницю між усіма трьома групами ($\chi^2 = 11,42$, $p = 0,0033$). Пост-хок аналіз показав, що значущі відмінності наявні:

- між групами 1 та 3 ($p = 0,0153$),
- а також між групами 1 та 2 ($p = 0,0303$).

Середній ранг pШКФ був найнижчим у групі з макроальбумінурією (9,7), проміжним — у групі з мікроальбумінурією (29,4) та найвищим — у групі з нормальною альбумінурією (42,2).

Отримані дані підтверджують закономірне зниження pШКФ із підвищенням альбумінурії, що відповідає прогресуванню хронічної хвороби нирок у пацієнтів з цукровим діабетом 2 типу. Це також підкреслює значущість навіть помірного підвищення альбумінурії як предиктора порушення клубочкової фільтрації. Дані нашого дослідження цілком узгоджуються з положеннями сучасних європейських рекомендацій (ESC 2023, KDIGO 2022-2024, [79]) щодо важливості раннього виявлення та лікування хронічної хвороби нирок у пацієнтів з цукровим діабетом. Отримані дані подано на графіку 3.4.1.



Графік 3.4.1

Результати власного дослідження були представлені:

У форматі електронного постера (e-poster) на міжнародній науковій конференції CaReMeLo 2025 (Warsaw, Poland, 30–31 May 2025).

Постер на тему «The potential role of NT-proBNP in early heart failure diagnosis in patients with type 1 diabetes mellitus» був прийнятий до участі у науковій програмі конференції.

Sokolova, A., Pushkarev, V., Sokolova, L., Pushkarev, V., Kovzun, O., & Tronko, M. (2024). Серцева недостатність зі збереженою фракцією викиду та метаболічний синдром. Основні фактори розвитку, роль епікардіального жиру. *Ендокринологія | Endokrynologia*, 29(1), 42-57. <https://doi.org/10.31793/1680-1466.2024.29-1.42>

Sokolova, A., Pushkarev, V., Sokolova, L., Pushkarev, V., & Tronko, M. (2024). Серцева недостатність зі збереженою фракцією викиду: основні молекулярні і клітинні механізми розвитку. *Український журнал кардіології | Ukrainian Journal of Cardiology*, 1, 90102. <https://doi.org/10.31928/2664-4479-2024.1.90102>

РОЗДІЛ 4. КАРДІОРЕНОМЕТАБОЛІЧНИЙ ПРОФІЛЬ ПАЦІЄНТІВ ІЗ ЦД 1-ГО ТА 2-ГО ТИПУ: КЛІНІКО-ЛАБОРАТОРНА ОЦІНКА

4.1 Кардіометаболічні фенотипи пацієнтів із ЦД 1-го та 2-го типу

Комплексна характеристика клініко-лабораторних показників пацієнтів із цукровим діабетом різних типів є ключовим етапом для подальшого аналізу особливостей перебігу захворювання та його ускладнень, зокрема серцевої недостатності [68, 74]. Відмінності у віці, тривалості діабету, ступені компенсації вуглеводного обміну та структурно-функціональних параметрах серцево-судинної системи можуть визначати не лише фенотип захворювання, але й специфічні шляхи патогенетичного прогресування ураження серця та судин у цих групах пацієнтів [75].

У цьому розділі представлено порівняльний аналіз показників вуглеводного обміну, морфометричних параметрів, ехокардіографічних даних та біомаркерів пацієнтів із ЦД 1-го та ЦД 2-го типу. Метою цього етапу дослідження є визначення ключових відмінностей між групами, які можуть відігравати роль у формуванні кардіоваскулярного ризику та розвитку серцевої недостатності, а також слугувати підґрунтям для подальшої інтерпретації результатів. Представлені нижче дані дають змогу встановити структурні, метаболічні та функціональні особливості кожної групи, що є необхідним для комплексної оцінки стану хворих і моделювання патофізіологічних механізмів, пов'язаних із розвитком серцевої недостатності при цукровому діабеті. Отримані результати представлені у таблиці 4.1.1.

Таблиця 4.1.1

Показник	ЦД 1Т	ЦД 2Т	Z	p-value
NT-proBNP	169,82 (150,8 - 234,34)	174,23 (132,24 - 222,72)	0,83	0,408
TGF-В1 (пг/мл) (cal 1)	6,61 (6,27 - 7,33)	7,19 (6,54 - 7,91)	-1,39	0,164

LP-а результати розрахунків (ng/mL)	0,56 (0,2 - 3,52)	1,08 (0,44 - 5,12)	-0,95	0,341
OxLDL результати розрахунків	183,08 (107,79 - 298,83)	329,78 (208,37 - 741,01)	-2,41	0,016
IL-6 (pg/ml)	2,76 (1,9 - 5,33)	2,87 (2,33 - 3,62)	-0,09	0,924
IL-10 (pg/mL)	1,61 (1,06 - 2,63)	1,91 (1,55 - 2,45)	-0,50	0,616
IL-17A (pg/mL)	3,63 (2,17 - 10,95)	3,15 (2,41 - 4,12)	0,84	0,401
IL-4 (pg/mL)	3,54 (1,62 - 7,77)	3,15 (2 - 5,85)	0,44	0,661
Тривалість ЦД	18 (8 - 33)	12 (7 - 20)	2,16	0,031
Вік	48,5 (31,5 - 63,5)	60 (53 - 68)	-3,61	0,000
Зріст	168 (159,5 - 173)	170,5 (164 - 177,5)	-1,46	0,144
Вага	66 (58 - 75,5)	89 (74,5 - 100)	-4,60	0,000
ІМТ	23,51 (21,24 - 26,67)	29,68 (26,88 - 34,2)	-4,62	0,000
Hb1Ac	8,09 (7,34 - 9,64)	7,95 (7,1 - 9,8)	0,38	0,707
ЕХО (ФВ)	58,5 (53,5 - 66)	60 (54 - 65)	0,40	0,690
Нв	142 (131 - 153)	143 (123 - 156)	0,47	0,635
Креатинін	70,5 (61 - 83)	77 (68 - 108)	-2,27	0,024
МАУ	30,5 (18 - 121,5)	66 (28 - 190)	-1,98	0,048
pШКФ	92 (69 - 104,5)	81 (59 - 103)	1,33	0,185

При порівнянні основних клінічних характеристик пацієнтів із цукровим діабетом 1-го та 2-го типу встановлено низку статистично значущих відмінностей. Пацієнти з ЦД2Т були достовірно старшими порівняно з особами з ЦД1Т (медіана 60 років проти 48,5 року; $Z = -3,61$; $p < 0,001$). Тривалість діабету була значуще більшою у групі ЦД1Т (18 років проти 12 років у ЦД2Т; $Z = 2,16$; $p = 0,031$). Показники вуглеводного обміну, зокрема рівень HbA1c, не продемонстрували між групами істотної різниці (8,09 % у ЦД1Т проти 7,95 % у ЦД2Т; $Z = 0,38$; $p = 0,707$). Аналогічно, значення фракції викиду лівого шлуночка

за даними ехокардіографії були порівнянними (58,5 % у ЦД1Т проти 60 % у ЦД2Т; $Z = 0,40$; $p = 0,690$), що свідчить про відсутність відмінностей у систолічній функції серця на момент обстеження. Разом із тим, антропометричні показники значно різнилися між групами. Пацієнти з ЦД2Т мали достовірно вищу масу тіла та індекс маси тіла порівняно з пацієнтами з ЦД1Т (ІМТ 29,68 проти 23,51 кг/м²; $Z = -4,62$; $p < 0,001$), що відображає характерні особливості фенотипу ЦД2Т та його тісний зв'язок із надлишковою масою тіла й ожирінням.

При аналізі показників функції нирок встановлено, що рівень креатиніну був достовірно вищим у пацієнтів із ЦД2Т порівняно з хворими на ЦД1Т (77 проти 70,5 мкмоль/л; $Z = -2,27$; $p = 0,024$). Аналогічно, рівень альбумінурії виявився вищим у групі ЦД2Т (66 проти 30,5 мг/г; $Z = -1,98$; $p = 0,048$), що також свідчить про статистично значущу різницю. Разом із тим швидкість клубочкової фільтрації (рШКФ) не мала достовірних відмінностей між групами (92 проти 81 мл/хв/1,73 м²; $Z = 1,33$; $p = 0,185$).

4.2. Особливості вуглеводного обміну (HbA1c) залежно від типу ЦД та СН

У рамках даного дослідження оцінка стану вуглеводного обміну здійснювалася за допомогою визначення рівня глікованого гемоглобіну (HbA1c), який є визнаним маркером середнього рівня глікемії за останні 8–12 тижнів та слугує інтегральним показником якості глікемічного контролю. Згідно з сучасними рекомендаціями Європейської асоціації з вивчення діабету (EASD) та Американської діабетичної асоціації (ADA) [76], підвищений рівень HbA1c асоціюється з вищим ризиком розвитку не лише мікросудинних ускладнень, таких як хронічна хвороба нирок чи ретинопатія, а й макросудинних подій, включно з серцевою недостатністю (СН). У клінічній практиці саме рівень HbA1c традиційно розглядається як основний індикатор довготривалого глікемічного контролю, однак у контексті розвитку серцевої недостатності при цукровому діабеті значення цього показника може виходити за межі суто метаболічної оцінки. Згідно з останніми публікаціями у *European Heart Journal* та *Diabetes Care*, глікемічна варіабельність та навантаження глюкозою

розглядаються як незалежні тригери оксидативного стресу та системного запалення, що, у свою чергу, активують кардіальний фіброз і діастолічну дисфункцію [75, 80, 81]. Особливо це стосується пацієнтів із ЦД 1 типу, де тривалий анамнез і відносно молодший вік можуть маскувати реальні масштаби субклінічного ураження міокарда.

Нами проаналізований стан компенсації вуглеводного обміну у пацієнтів основних груп спостереження. Дані подані в таблиці 4.1.1.

Дані власного дослідження свідчать про те, що більшість значень зосереджена у межах 7–9%, що узгоджується із середніми значеннями HbA1c у пацієнтів з ЦД1 та ЦД2 (8,09% і 7,95% відповідно). Водночас спостерігається наявність пацієнтів з дуже високими значеннями HbA1c (>11%), що свідчить про значну глікемічну декомпенсацію у частини когорти. Також є випадки задовільного контролю (HbA1c < 6,5%). Надалі можливий аналіз зв'язку HbA1c з NT-proBNP, функцією нирок та ЕхоКГ. З огляду на встановлені особливості вуглеводного обміну у досліджуваній вибірці, наступним етапом стало вивчення його взаємозв'язку з показниками, що відображають наявність і тяжкість серцевої недостатності. Результати кореляційного аналізу між показниками вуглеводного обміну та маркерами серцевої недостатності для пацієнтів з ЦД 1 типу узагальнені та представлені у таблиці 4.2.1.

Таблиця 4.2.1

Variable для пацієнтів з цукровим діабетом 1 типу	Spearman Rank Order Correlations																			
	Marked correlations are significant at $p < ,05000$																			
	NT-proBNP	TGF- β 1	LP-a	OxLDL(ng/	IL-6	IL-10	IL-17A	IL-4	Тривалість	Вік	зріст	Вага	ІМТ	НВЛAc	ЕХО	Нв	Креатинін	МАУ	рШКФ	
NT-proBNP (cal3)	1,00 000 0	0,01 478 9	0,28 5284	0,10 264 3	0,12 087 0	0,07 967 3	- 0,12 385 6	- 0,27 197 5	- 0,21 313 6	*0,1 1522 6	- 0,20 594 9	- 0,04 745 3	0,03 044 8	0,12 336 8	*- 0,52 450 5	- 0,11 798 2	- 0,24 934 7	0,10 7166	0,22 036 1	
TGF- β 1 (пг/мл)	0,01 478 9	1,00 000 0	- 0,19 8077	0,31 710 3	0,17 395 8	0,07 374 5	0,37 287 5	0,36 619 6	- 0,12 527 2	*- 0,53 0822	0,34 346 8	- 0,13 778 8	- 0,35 406 7	0,28 372 5	0,01 246 7	- 0,03 141 2	- 0,01 044 4	- 0,16 2492	0,12 573 4	
LP-a (ng/mL)	0,28 528 4	- 0,19 807 7	1,00 0000	0,11 397 2	- 0,01 098 4	0,30 339 7	- 0,06 239 1	- 0,22 325 0	- 0,00 745 0	*0,6 1862 0	- 0,37 180 7	0,03 048 3	0,26 775 5	- 0,06 510 5	- 0,26 906 2	- 0,23 996 7	- 0,01 249 5	*0,5 4291 1	- 0,31 778 2	

OxLDL (ng/mL)	0,10 264 3	0,31 710 3	0,11 3972 0	1,00 000 8	0,25 892 8	0,25 668 1	- 0,04 861 0	- 0,06 701 7	0,01 528 7	0,00 6124 7	0,17 299 7	0,26 317 1	0,22 144 8	0,21 848 5	- 0,13 924 9	- 0,19 284 4	- 0,03 277 3	- 0,32 7648 5	0,15 727 5
IL-6 (pg/ml)	0,12 087 0	0,17 395 8	- 0,01 0984	0,25 892 8	1,00 000 0	- 0,05 426 4	0,19 484 9	0,03 945 4	*- 0,45 172 1	- 0,20 4131	0,19 012 1	0,16 177 5	0,09 195 6	0,05 216 3	- 0,00 667 4	- 0,14 799 2	0,02 560 7	- 0,21 3151	0,22 851 7
IL-10 (pg/mL)	0,07 967 3	0,07 374 5	0,30 3397	0,25 668 1	- 0,05 426 4	1,00 000 0	0,02 448 8	- 0,11 200 2	- 0,13 373 7	0,20 3524	0,02 884 3	0,14 026 1	0,08 773 5	0,04 483 6	0,01 335 5	- 0,07 977 8	- 0,20 662 3	0,27 0494	- 0,02 537 8
IL-17A (pg/mL)	- 0,12 385 6	0,37 287 5	- 0,06 2391	- 0,04 861 0	0,19 484 9	0,02 448 8	1,00 000 0	0,18 674 8	0,33 144 5	- 0,30 7491	0,11 113 6	0,04 452 2	- 0,07 021 4	- 0,10 318 5	0,29 978 2	0,18 208 9	0,19 960 8	0,18 5849	- 0,20 850 7
IL-4 (pg/mL)	- 0,27 197 5	0,36 619 6	- 0,22 3250	- 0,06 701 7	0,03 945 4	- 0,11 200 2	0,18 674 8	1,00 000 0	0,18 320 7	- 0,33 3552	- 0,20 434 2	*- 0,43 418 6	*- 0,41 919 5	0,27 907 6	0,39 197 4	- 0,01 836 2	0,17 586 8	0,03 5605	- 0,08 246 1
Тривалість ЦД	- 0,21	- 0,12	- 0,00 7450	0,01 528 7	*- 0,45	- 0,13	0,33 144 5	0,18 320 7	1,00 000 0	0,24 3302	- 0,36	0,11 754 5	0,30 709 0	0,02 676 2	0,19 532 2	0,04 229 5	0,30 983 5	0,15 9660	*- 0,57

	313 6	527 2			172 1	373 7					052 1								776 8
Вік	0,11 522 6	*- 0,53 082 2	*0,6 1862 0	0,00 612 4	- 0,20 413 1	0,20 352 4	- 0,30 749 1	- 0,33 355 2	0,24 330 2	1,00 0000	- 0,45 763 4	0,15 086	0,44 304	- 0,17 1	- 0,16 210	- 0,27 700	0,05 665 7	0,37 1510	*- 0,55 359 5
зріст	- 0,20 594 9	0,34 346 8	- 0,37 1807	0,17 299 7	0,19 012 1	0,02 884 3	0,11 113 6	- 0,20 434 2	- 0,36 052 1	- 0,45 7634	1,00 000 0	0,43 260 8	- 0,07 827 0	0,01 531 1	0,10 817 9	0,36 925 1	- 0,01 137	- 0,44 0993	0,30 265 0
Вага	- 0,04 745 3	- 0,13 778 8	0,03 0483	0,26 317 1	0,16 177 5	0,14 026 1	0,04 452 2	*- 0,43 418 6	0,11 754 5	0,15 0861	0,43 260 8	1,00 000 0	0,84 762 8	0,15 919 0	- 0,08 428 3	0,42 747 5	0,37 652 4	- 0,01 2862	- 0,25 059 9
ІМТ	0,03 044 8	- 0,35 406 7	0,26 7755	0,22 144 8	0,09 195 6	0,08 773 5	- 0,07 021 4	*- 0,41 919 5	0,30 709 0	0,44 3041	- 0,07 827 0	0,84 762 8	1,00 000 0	0,09 856 4	- 0,14 742 1	0,15 533 0	0,41 101 0	0,17 5561	- 0,42 506 0
НВІАс	0,12 336 8	0,28 372 5	- 0,06 5105	0,21 848 5	0,05 216 3	0,04 483 6	- 0,10 318 5	0,27 907 6	0,02 676 2	- 0,17 2369	0,01 531 1	0,15 919 0	0,09 856 4	1,00 000 0	- 0,29 234 5	0,18 609 3	0,32 150 6	0,10 5688	- 0,18 803 0

ЕХО	*- 0,52 450 5	0,01 246 7	- 0,26 9062	- 0,13 924 9	- 0,00 667 4	0,01 335 5	0,29 978 2	0,39 197 4	0,19 532 2	- 0,16 2104	0,10 817 9	- 0,08 428 3	- 0,14 742 1	- 0,29 234 5	1,00 000 0	0,07 342 1	- 0,05 514 3	0,08 3462	- 0,08 575 9
Нв	- 0,11 798 2	- 0,03 141 2	- 0,23 9967	- 0,19 284 4	- 0,14 799 2	- 0,07 977 8	0,18 208 9	- 0,01 836 2	0,04 229 5	- 0,27 7007	0,36 925 1	0,42 747 5	0,15 533 0	0,18 609 3	0,07 342 1	1,00 000 0	0,39 099 2	0,20 0644	- 0,11 157 8
Креатинін	- 0,24 934 7	- 0,01 044 4	- 0,01 2495	- 0,03 277 3	0,02 560 7	- 0,20 662 3	0,19 960 8	0,17 586 8	0,30 983 5	0,05 6657	- 0,01 137 4	0,37 652 4	0,41 101 0	0,32 150 6	- 0,05 514 3	0,39 099 2	1,00 000 0	0,07 1693	- 0,68 509 3
МАУ	0,10 716 6	- 0,16 249 2	*0,5 4291 1	- 0,32 764 8	- 0,21 315 1	0,27 049 4	0,18 584 9	0,03 560 5	0,15 966 0	0,37 1510	*- 0,44 099 3	- 0,01 286 2	0,17 556 1	0,10 568 8	0,08 346 2	0,20 064 4	0,07 169 3	1,00 0000	*- 0,41 481 5
рШКФ	0,22 036 1	0,12 573 4	- 0,31 7782	0,15 727 5	0,22 851 7	- 0,02 537 8	- 0,20 850 7	- 0,08 246 1	*- 0,57 776 8	*- 0,55 3595	0,30 265 0	- 0,25 059 9	*- 0,42 506 0	- 0,18 803 0	- 0,08 575 9	- 0,11 157 8	*- 0,68 509 3	*- 0,41 4815	1,00 000 0

Аналіз кореляційних зв'язків між показниками вуглеводного обміну та розвитком серцевої недостатності (СН) на основі рангової кореляції Спірмена дозволяє виявити низку важливих патофізіологічних закономірностей для хворих як на ЦД 1 типу (ЦД1Т), так і на ЦД 2 типу (ЦД2Т), з урахуванням їхньої диференціації за нефропатичними ускладненнями.

У пацієнтів із ЦД1Т було виявлено негативну кореляцію між HbA1c та фракцією викиду лівого шлуночка (ЕХО) ($r = -0,292345$), що вказує на прямий взаємозв'язок між поганим глікемічним контролем і зниженням систолічної функції серця. Подібні тенденції є важливими з огляду на високий ризик розвитку діабетичної кардіоміопатії на тлі хронічної гіперглікемії, яка призводить до глікозилювання білків, оксидативного стресу та активації ренін-ангіотензин-альдостеронової системи. Також HbA1c мав позитивний кореляційний зв'язок із креатиніном ($r = 0,321506$), що свідчить про асоціацію поганого глікемічного контролю з погіршенням ниркової функції, яка, у свою чергу, є потужним фактором ризику СН.

У пацієнтів із ЦД2Т виявлено, що хоча зв'язок між HbA1c і ЕХО менш виражений ($r = 0,179268$), все ж спостерігається взаємозв'язок з іншими параметрами: зокрема, HbA1c демонструє позитивну кореляцію з тривалістю діабету ($r = 0,237178$), що свідчить про накопичення глікемічного навантаження в часі. Варто відзначити, що у ЦД2Т відсутня сильна асоціація між HbA1c та маркерами ниркової функції, проте чітко простежується висока зворотна кореляція між швидкістю клубочкової фільтрації (рШКФ) та креатиніном ($r = -0,847249$), що підтверджує очікувану фізіологічну закономірність. Результати кореляційного аналізу для пацієнтів із цукровим діабетом 2 типу узагальнені та представлені у таблиці 4.2.2. Також у групі ЦД2Т виявлено негативну кореляцію між показниками ЕХО та рівнем запальних цитокінів (IL-6, IL-10 та IL-17A (відповідно $r = -0,242370$, $-0,237158$, $-0,162442$)), що свідчить про вплив хронічного низькоінтенсивного запалення на функціональний стан міокарда. Це додатково підтверджує мультифакторну природу СН при діабеті, де і глікемічна, і імунозапальна дисфункція сприяють ремоделюванню серця [44, 68, 79].

У хворих на ЦД 2 типу (ЦД2Т) кореляційні зв'язки між HbA1c та NT-proBNP або ФВ були менш вираженими. Зокрема, рівень HbA1c не продемонстрував значущої асоціації з NT-proBNP ($r = 0,0070$) або з ФВ ($r = 0,1793$), що вказує на більш комплексний вплив інших патогенетичних чинників на розвиток СН у цій популяції — зокрема, артеріальної гіпертензії, ожиріння, хронічного низькоступеневого запалення та тривалої коморбідності. Натомість у пацієнтів з ЦД2Т встановлено більш помітну зворотну кореляцію між NT-proBNP та ФВ ($r = -0,3243$), що, аналогічно до ЦД1Т, підтверджує функціональну значущість цього біомаркера у виявленні початкових проявів СН.

Таким чином, результати дослідження демонструють, що у хворих на ЦД1Т глікемічний контроль (HbA1c) має прямий зв'язок із функціональним станом міокарда, тоді як у ЦД2Т цей зв'язок менш виражений, але натрійуретичні пептиди залишаються чутливими індикаторами субклінічної СН в обох групах. Це підтверджує доцільність одночасного моніторингу як метаболічних, так і кардіомаркерів для ранньої діагностики кардіальних ускладнень при цукровому діабеті.

Таблиця 4.2.2

Variable для пацієнтів з цукровим діабетом 2 типу	Spearman Rank Order Correlations																		
	Marked * correlations are significant at $p < ,05000$																		
	NT-	TGF-B1	LP-a	OxLDL	IL-6	IL-10	IL-17A	IL-4	Триваліст	Вік	зріст	Вага	ІМТ	НВ1Ас	ЕХО	НВ	Креатинін	МАУ	рШКФ
NT-proBNP (cal3)	1,00 0000	0,29 7874	- 0,03 8842	0,07 9429	0,16 1725	0,05 9646	- 0,16 7093	- 0,04 2703	- 0,00 6191	- 0,19 5730	0,07 8367	0,06 2588	- 0,00 1203	0,00 7024	- 0,32 4300	- 0,02 2885	- 0,08 7731	0,15 1093	0,06 2412
TGF-B1 (пг/мл) (cal 1)	0,29 7874	1,00 0000	- 0,15 9828	0,00 2586	0,08 1443	- 0,03 3553	- 0,17 3266	- 0,00 4525	0,08 3535	- 0,29 4079	- 0,01 2971	0,03 6218	0,07 3447	0,21 7195	0,05 4291	0,08 4651	- 0,11 8949	0,16 1083	0,13 5937
LP-a результати розрахунків (ng/mL)	- 0,03 8842	- 0,15 9828	1,00 0000	- 0,18 6979	0,02 3546	- 0,18 7329	- 0,01 6483	0,06 7015	0,11 9245	0,24 7122	- 0,04 6038	- 0,05 7855	0,00 9892	0,03 6344	0,15 8017	- 0,18 2917	- 0,09 0461	0,06 9347	- 0,04 4815

ОxLDL результати розрахунків	0,07 9429	0,00 2586	- 0,18 6979	1,00 0000	0,23 7980	0,26 5255	0,27 0492	0,08 7830	- 0,03 8651	0,07 6771	- 0,18 3441	- 0,12 3840	- 0,01 7272	- 0,10 8846	0,02 3202	- 0,14 7361	0,06 9191	- 0,06 5174	- 0,19 5558
IL-6 (pg/ml)	0,16 1725	0,08 1443	0,02 3546	0,23 7980	1,00 0000	0,45 0949	0,19 7539	0,10 9368	- 0,15 7666	- 0,12 2248	- 0,01 2498	0,14 3186	0,13 6718	0,06 1857	- 0,24 2370	- 0,01 4055	- 0,05 7338	0,09 6574	0,05 6480
IL-10 (pg/mL)	0,05 9646	- 0,03 3553	- 0,18 7329	0,26 5255	0,45 0949	1,00 0000	0,28 9009	0,32 8851	- 0,09 9149	0,08 7430	- 0,22 8774	0,08 3274	0,15 9003	0,03 4400	- 0,23 7158	- 0,13 1538	- 0,10 7384	- 0,05 0676	0,08 8390
IL-17A (pg/mL)	- 0,16 7093	- 0,17 3266	- 0,01 6483	0,27 0492	0,19 7539	0,28 9009	1,00 0000	0,52 3740	- 0,03 8945	0,33 8860	- 0,16 0451	- 0,14 0074	- 0,04 7343	0,07 3451	- 0,16 2442	- 0,02 4934	0,03 1363	0,00 9150	- 0,14 2183
IL-4 (pg/mL)	- 0,04 2703	- 0,00 4525	0,06 7015	0,08 7830	0,10 9368	0,32 8851	0,52 3740	1,00 0000	- 0,02 5547	0,23 2537	- 0,29 5385	0,03 1914	0,21 3715	- 0,08 5253	- 0,10 8366	- 0,01 2866	0,05 7590	0,10 2503	- 0,15 7310
Тривалість ЦД	- 0,00 6191	0,08 3535	0,11 9245	- 0,03 8651	- 0,15 7666	- 0,09 9149	- 0,03 8945	- 0,02 5547	1,00 0000	0,39 6969	- 0,17 0195	- 0,09 2233	- 0,00 7966	0,23 7178	0,06 1718	- 0,29 8934	0,13 3196	0,26 3346	- 0,23 6260
Вік	- 0,19 5730	- 0,29 4079	0,24 7122	0,07 6771	- 0,12 2248	0,08 7430	0,33 8860	0,23 2537	0,39 6969	1,00 0000	- 0,30 2484	- 0,31 1364	- 0,15 4040	- 0,08 7523	- 0,13 0789	- 0,37 1139	0,23 3243	0,22 3949	- 0,48 1304

Зріст	0,07 8367	- 0,01 2971	- 0,04 6038	- 0,18 3441	- 0,01 2498	- 0,22 8774	- 0,16 0451	- 0,29 5385	- 0,17 0195	- 0,30 2484	1,00 0000	0,43 1071	- 0,11 6243	0,07 8068	0,20 6598	0,31 1624	0,03 1272	- 0,03 2424	0,27 2016
Вага	0,06 2588	0,03 6218	- 0,05 7855	- 0,12 3840	0,14 3186	0,08 3274	- 0,14 0074	0,03 1914	- 0,09 2233	- 0,31 1364	0,43 1071	1,00 0000	0,81 6940	0,12 3097	- 0,05 2201	0,35 3244	- 0,18 4015	0,08 5137	0,32 2869
ІМТ	- 0,00 1203	0,07 3447	0,00 9892	- 0,01 7272	0,13 6718	0,15 9003	- 0,04 7343	0,21 3715	- 0,00 7966	- 0,15 4040	- 0,11 6243	0,81 6940	1,00 0000	0,11 3092	- 0,12 0931	0,24 3338	- 0,20 6343	0,10 8077	0,16 3378
НВ1Ас	0,00 7024	0,21 7195	0,03 6344	- 0,10 8846	0,06 1857	0,03 4400	0,07 3451	- 0,08 5253	0,23 7178	- 0,08 7523	0,07 8068	0,12 3097	0,11 3092	1,00 0000	0,17 9268	0,05 4348	- 0,04 8956	- 0,07 1617	0,03 5612
ЕХО	- 0,32 4300	0,05 4291	0,15 8017	0,02 3202	- 0,24 2370	- 0,23 7158	- 0,16 2442	- 0,10 8366	0,06 1718	- 0,13 0789	0,20 6598	- 0,05 2201	- 0,12 0931	0,17 9268	1,00 0000	0,08 1804	0,04 1940	- 0,18 6519	0,04 8481
Нв	- 0,02 2885	0,08 4651	- 0,18 2917	- 0,14 7361	- 0,01 4055	- 0,13 1538	- 0,02 4934	- 0,01 2866	- 0,29 8934	- 0,37 1139	0,31 1624	0,35 3244	0,24 3338	0,05 4348	0,08 1804	1,00 0000	- 0,28 7543	- 0,20 5052	0,43 9274
Креатинін	- 0,08 7731	- 0,11 8949	- 0,09 0461	0,06 9191	- 0,05 7338	- 0,10 7384	0,03 1363	0,05 7590	0,13 3196	0,23 3243	0,03 1272	- 0,18 4015	- 0,20 6343	- 0,04 8956	0,04 1940	- 0,28 7543	1,00 0000	0,30 1483	- 0,84 7249

МАУ	0,15 1093	0,16 1083	0,06 9347	- 0,06 5174	0,09 6574	- 0,05 0676	0,00 9150	0,10 2503	0,26 3346	0,22 3949	- 0,03 2424	0,08 5137	0,10 8077	- 0,07 1617	- 0,18 6519	- 0,20 5052	0,30 1483	1,00 0000	- 0,40 0667
рШКФ	0,06 2412	0,13 5937	- 0,04 4815	- 0,19 5558	0,05 6480	0,08 8390	- 0,14 2183	- 0,15 7310	- 0,23 6260	- 0,48 1304	0,27 2016	0,32 2869	0,16 3378	0,03 5612	0,04 8481	0,43 9274	- 0,84 7249	- 0,40 0667	1,00 0000

Хронічне субклінічне запалення є характерною рисою цукрового діабету 2 типу і розглядається як один із ключових патогенетичних ланцюгів розвитку ускладнень, зокрема серцевої недостатності [84]. Прозапальні цитокіни, медіатори запалення, а також маркери ендотеліального ушкодження відіграють ключову роль у ремоделюванні міокарда, фіброзі та прогресуванні СН [85].

У ході дослідження було проведено ранговий кореляційний аналіз за Спірменом між концентрацією маркерів запалення (зокрема IL-6, IL-17A, IL-4, TGF- β 1), NT-proBNP, та рядом клініко-лабораторних показників у пацієнтів із цукровим діабетом 1 та 2 типів. Було виявлено кілька достовірних асоціацій ($p < 0,05$), що відображають важливу роль імунозапальних механізмів у розвитку серцево-судинних та ренальних порушень.

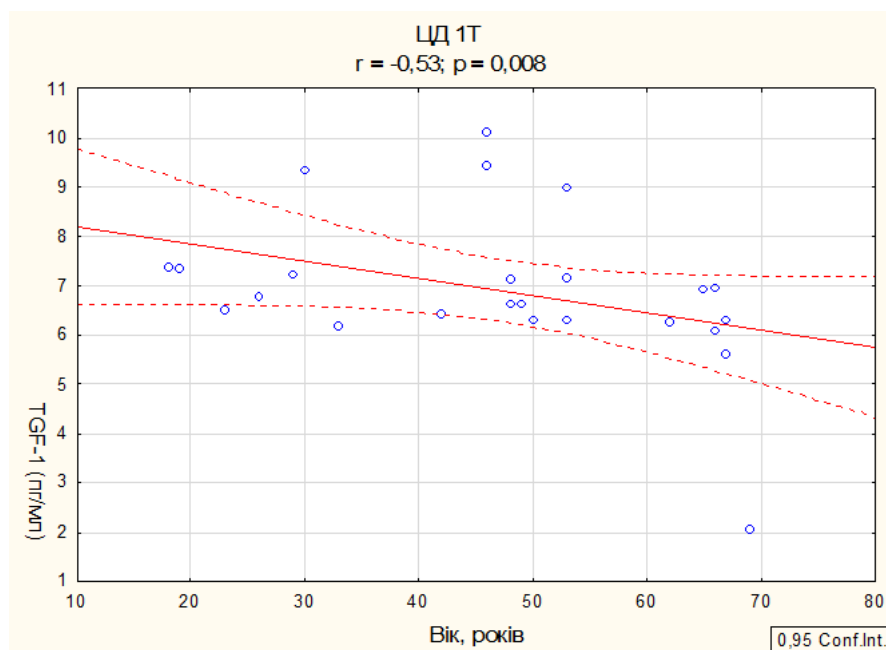
4.3. Спільні асоціації між імунозапальними маркерами та клініко-лабораторними показниками у пацієнтів із цукровим діабетом 1 та 2 типу

NT-proBNP, як основний біомаркер серцевої недостатності, в обох групах обстежених пацієнтів — із цукровим діабетом 1 типу та 2 типу — продемонстрував статистично достовірний зворотний кореляційний зв'язок із показниками ехокардіографії ($r = -0,524$; $p < 0,05$ для ЦД1Т; $r = -0,324$; $p < 0,05$ для ЦД2Т). Це підтверджує його клінічну значущість як чутливого маркера структурно-функціональних змін міокарда. Виявлена залежність свідчить, що зростання концентрації NT-proBNP у сироватці крові асоціюється з погіршенням насосної функції серця, діастолічною дисфункцією або ремоделюванням лівого шлуночка, що підтверджується даними ультразвукової візуалізації серця. Особливо це актуально в умовах цукрового діабету 2 типу, де поєднання хронічної гіперглікемії, артеріальної гіпертензії, надлишкової маси тіла та системного запалення створює сприятливий фон для розвитку серцевої недостатності, навіть у її субклінічних формах [44, 85]. Отримані результати узгоджуються з сучасними уявленнями про NT-proBNP як ранній предиктор кардіальних уражень при метаболічних захворюваннях і підкреслюють доцільність його рутинного використання для ранньої діагностики та

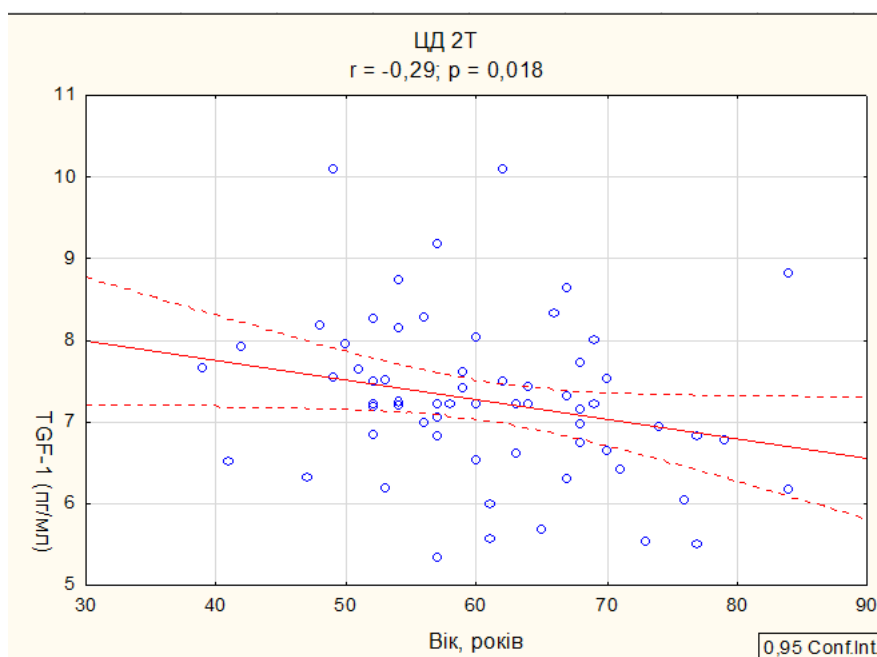
стратифікації ризику серцево-судинних ускладнень у пацієнтів із цукровим діабетом обох типів [1, 2].

Трансформуючий фактор росту $\beta 1$ (TGF- $\beta 1$) — ключовий цитокін, що регулює клітинну проліферацію, апоптоз, імунну відповідь та фіброгенез. У контексті цукрового діабету TGF- $\beta 1$ розглядається як центральний медіатор фіброзу в серці, нирках та судинах. Його надмірна експресія асоціюється з прогресуванням хронічної хвороби нирок, кардіоміопатії та хронічного системного запалення [86, 87]. У результаті власного дослідження як у пацієнтів із цукровим діабетом 1 типу ($r = -0,531$; $p < 0,05$), так і у хворих на цукровий діабет 2 типу ($r = -0,294$; $p < 0,05$) встановлено статистично достовірний зворотний кореляційний зв'язок між рівнем трансформуючого фактора росту $\beta 1$ (TGF- $\beta 1$) та віком. Цей результат свідчить про наявність загальної тенденції до зниження концентрації TGF- $\beta 1$ у сироватці крові з віком незалежно від типу діабету, що має важливе патофізіологічне значення. Візуально дані представлені на графіку 4.3.1 та 4.3.2

Графік 4.3.1.



Графік 4.3.2.



Вікові зміни імунної системи (імунологічне старіння, або "імуносенесценція") супроводжуються зниженням активності ключових регуляторних цитокінів, у тому числі TGF- β 1. Зменшення експресії цього цитокіну може відображати виснаження регенераторного потенціалу тканин та зниження функціональної активності клітин, відповідальних за його секрецію (зокрема T-reg, макрофагів, мезангіальних клітин і фібробластів) [88]. Також слід урахувати, що TGF- β 1 активно індукується гіперглікемією, окисним стресом та активними формами ліпідів на ранніх етапах діабету. Із віком та збільшенням тривалості захворювання можливе вичерпання компенсаторних фібротичних механізмів, а також модифікація цитокінового профілю на користь інших медіаторів, що може зумовлювати зниження рівня TGF- β 1 [89]. Не виключено, що зниження TGF- β 1 у старших пацієнтів частково є наслідком впливу фармакотерапії (інгібітори РААС, статинотерапія), які мають здатність зменшувати експресію цього цитокіну, особливо в умовах хронічного ураження нирок або серця [90].

Ці результати підкреслюють важливість урахування вікових змін цитокінового профілю при інтерпретації маркерів фібротичного процесу у пацієнтів із ЦД незалежно від типу, а також при виборі індивідуалізованої стратегії моніторингу та профілактики ускладнень, зокрема хронічної хвороби нирок та серцевої недостатності. Отримані дані можуть вказувати на зміну ролі

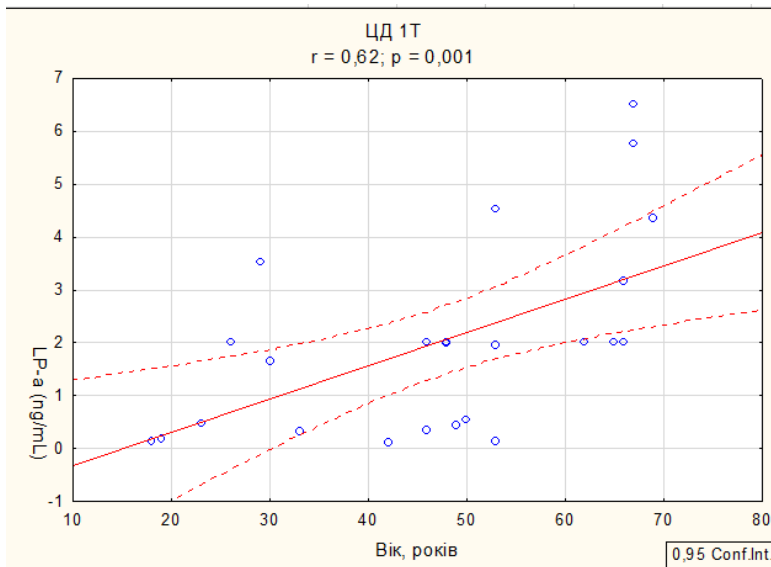
TGF- β 1 у патогенезі ускладнень залежно від віку та стадії хвороби — від активного фіброгенезу на ранніх етапах до зниження фібротичної активності в пізні періоди або при декомпенсації захворювання.

У проведеному кореляційному аналізі за Спірменом у пацієнтів із цукровим діабетом 1 та 2 типу встановлено достовірний позитивний кореляційний зв'язок між рівнем ліпопротеїну(a) — Lp(a) та віком пацієнтів як при цукровому діабеті 2 типу ($r = 0,247$; $p < 0,05$), так і при цукровому діабеті 1 типу ($r = 0,619$; $p < 0,05$), а також позитивний зв'язок між Lp(a) та рівнем мікроальбумінурії (МАУ) у групі ЦД1Т ($r = 0,543$; $p < 0,05$). У пацієнтів з ЦД2 зростання Lp(a) із віком, хоч і помірно, відображає вікову тенденцію до накопичення атерогенних ліпопротеїнів, що відповідає сучасним уявленням про посилення кардіоваскулярного ризику з віком [91]. Lp(a) є генетично детермінованим аполіпопротеїном, який має високий атеротромбогенний потенціал за рахунок структурної подібності до плазміногену та здатності індукувати ендотеліальну дисфункцію, оксидативний стрес та стимулювати запалення в судинній стінці. У пацієнтів старших вікових груп, особливо на тлі діабету 2 типу з характерною дисліпідемією, ожирінням та артеріальною гіпертензією, це посилює розвиток атеросклерозу та серцево-судинних ускладнень [92, 93].

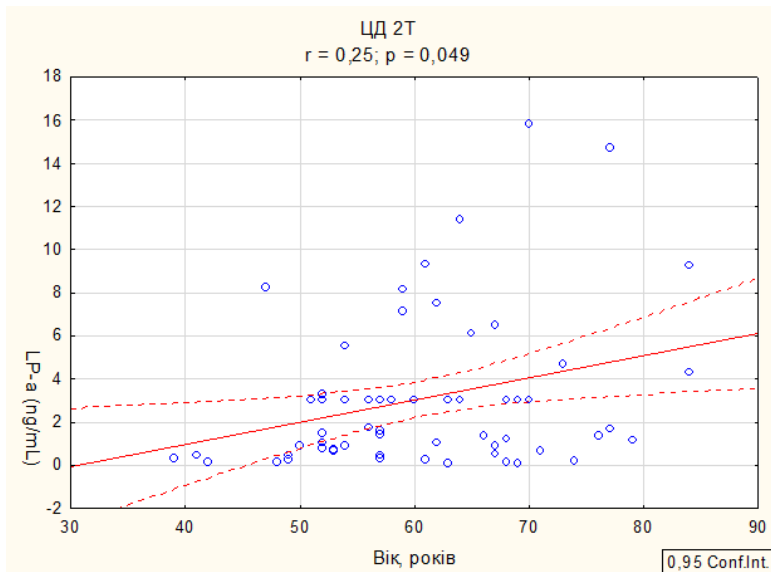
У хворих на ЦД1 кореляція між Lp(a) та віком була ще тіснішою. Це може свідчити про більш виражене накопичення Lp(a) у старших пацієнтів із довготривалим перебігом діабету 1 типу, що пов'язано з порушенням ліпідного обміну в умовах хронічної інсулінової недостатності, гіперглікемії та тривалої глікозиляції білків. Такий процес може підвищувати афінність Lp(a) до ендотелію та посилювати його патогенний вплив на судини й клубочки. Додатково в групі ЦД1Т виявлено достовірну позитивну кореляцію між рівнем Lp(a) та МАУ — маркером раннього ураження нирок. Цей зв'язок вказує на можливу роль Lp(a) у прогресуванні ендотеліального ураження та клубочкової дисфункції, що проявляється підвищеним рівнем альбумінурії. Lp(a) може сприяти гломерулярному фіброзу, зменшенню ниркового кровотоку та

стимулюванню місцевої запальної відповіді в нирках. Візуально дані представлені на графіку 4.3.3 - 4.3.5

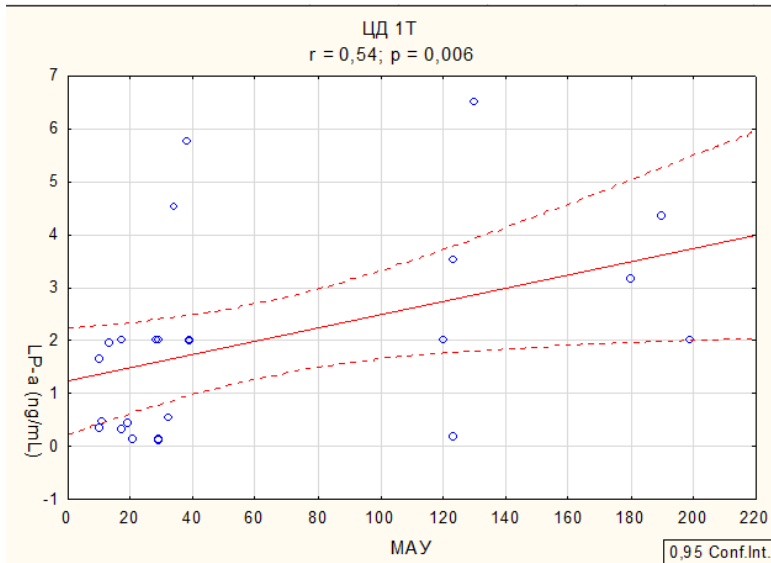
Графік 4.3.3



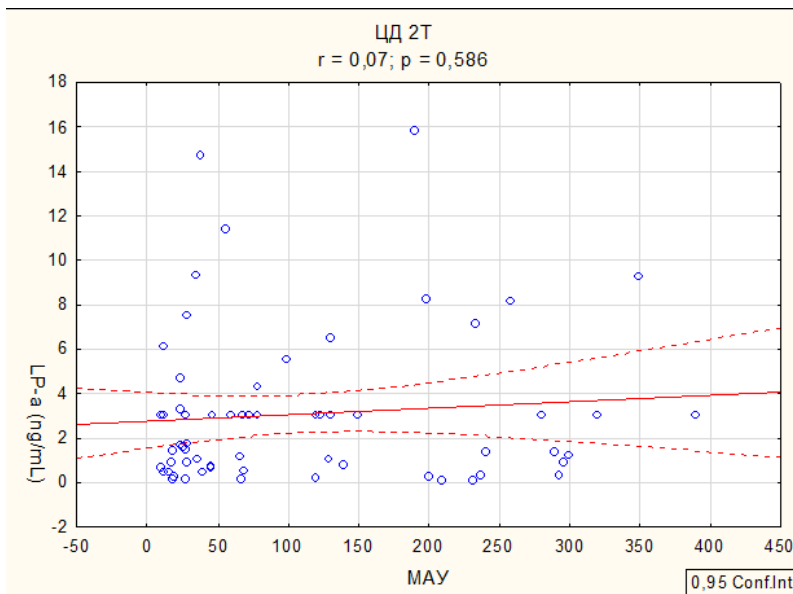
Графік 4.3.4



Графік 4.3.5



Графік 4.3.6



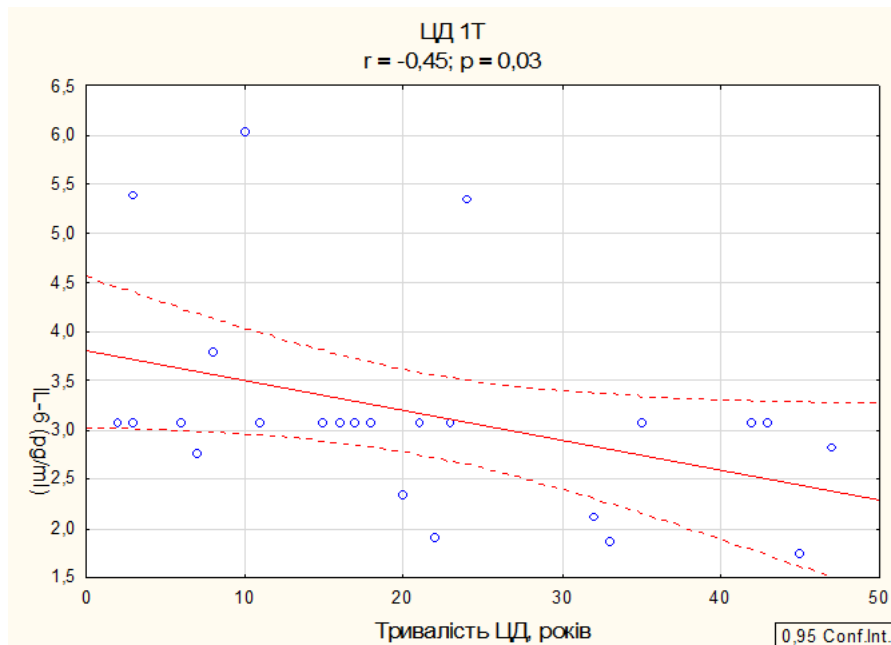
Таким чином, встановлені кореляційні зв'язки між Lp(a), віком і МАУ підтверджують його значення як маркера судинного та ниркового ризику в обох типах ЦД, із особливою клінічною релевантністю у старших пацієнтів та тих, у кого вже є ранні прояви хронічної хвороби нирок. Це вказує на доцільність оцінки Lp(a) як складової кардіоренального ризику в осіб із діабетом, незалежно від його типу [94].

4.4. Зв'язок між імунозапальними маркерами та клініко-лабораторними показниками у пацієнтів із цукровим діабетом 1

IL-6 є одним із центральних медіаторів системної запальної відповіді, що бере участь у запуску гострофазової реакції, активації В-лімфоцитів, індукції продукції гепатоцитами С-реактивного білка (CRP), а також стимуляції диференціації Th17-клітин [95]. У контексті цукрового діабету IL-6 розглядається як маркер низькоградуального хронічного запалення, який сприяє інсулінорезистентності, ендотеліальній дисфункції та ремоделюванню судин [96].

У ході дослідження було встановлено достовірний зворотний кореляційний зв'язок між рівнем інтерлейкіну-6 (IL-6) в сироватці крові та тривалістю цукрового діабету 1 типу ($r = -0,4517$; $p < 0,05$). Це свідчить про те, що із зростанням тривалості захворювання спостерігається поступове зниження рівня цього ключового прозапального цитокіну. Виявлений зворотний зв'язок свідчить про можливе зниження активності гострозапального компоненту імунної відповіді у пацієнтів із тривалим перебігом ЦД1Т. Однією з потенційних причин такого феномену може бути перехід від гострофазового до хронічного низькоактивного запалення, яке характеризується переважанням регуляторних імунних клітин (Treg), фіброзогенних факторів (TGF- β 1) і проатерогенних стимулів, таких як оксидативний стрес та дисліпідемія. Крім того, тривалий перебіг ЦД супроводжується активацією механізмів імунної толерантності, виснаженням імунокомпетентних клітин (зокрема моноцитів та макрофагів) [96, 97]. Варто зазначити, що тривалий перебіг ЦД1Т також асоціюється зі збільшенням частоти мікро- та макросудинних ускладнень, включно із серцевою недостатністю, які можуть формуватися вже на фоні зміненого, низькореактивного імунного середовища, де IL-6 втрачає провідну роль у патогенезі, поступаючись місцем іншим цитокінам, зокрема IL-17A, TGF- β 1 та IL-10 [98, 88-90]. Отримані дані представлені на графіку 4.4.1

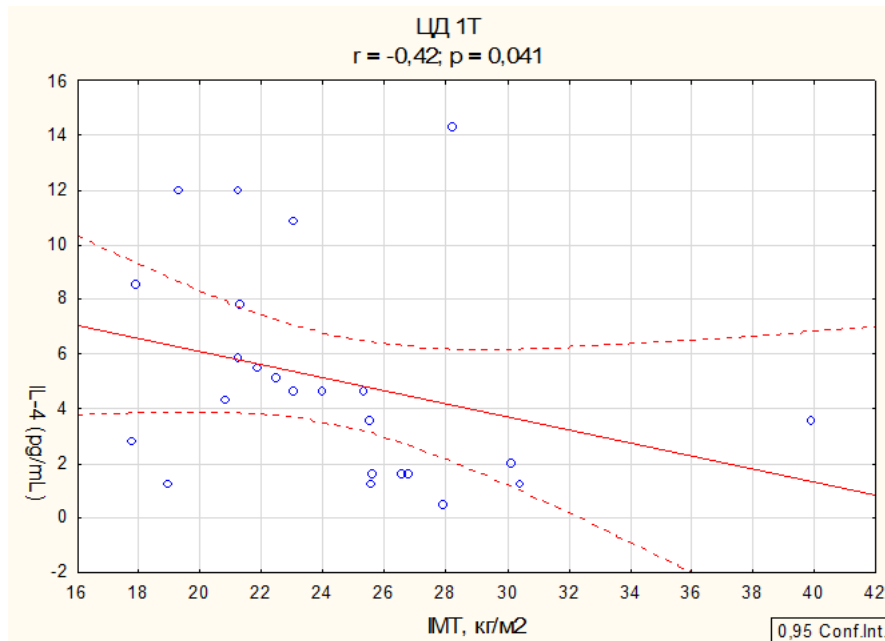
Графік 4.4.1



У проведеному кореляційному аналізі за Спірменом у пацієнтів із цукровим діабетом 1 типу було встановлено статистично достовірний зворотний зв'язок між рівнем інтерлейкіну-4 (IL-4) у сироватці крові та індексом маси тіла (ІМТ) ($r = -0,419$; $p < 0,05$). Дані представлені на графіку 4.4.2. Це свідчить про те, що зі зростанням ІМТ концентрація IL-4 вірогідно знижується. Такий результат має як біологічне, так і клінічне значення, оскільки IL-4 є ключовим цитокіном Th2-типу імунної відповіді, що чинить виражену протизапальну дію [99]. Він пригнічує синтез прозапальних цитокінів, таких як TNF- α та IL-1 β , сприяє альтернативній (M2) активації макрофагів, підтримує імунну толерантність і відіграє захисну роль у хронічному запаленні [100]. У пацієнтів з надмірною масою тіла формуються умови, за яких переважає Th1-тип запальної відповіді з високою продукцією IL-6, TNF- α , IFN- γ та активацією макрофагів типу M1, що сприяє інсулінорезистентності та метаболічній дестабілізації [101, 102]. На цьому фоні активність Th2-клітин і, відповідно, секреція IL-4 знижується [100, 102]. Отриманий результат може також відображати метаболічне виснаження або адаптивну імунну перебудову в умовах хронічної гіперглікемії та оксидативного стресу. Зменшення рівня IL-4 у пацієнтів із надмірною вагою та ожирінням потенційно свідчить про зниження здатності до протизапального реагування, що асоціюється з підвищеним ризиком розвитку ускладнень, зокрема хронічної хвороби нирок, судинного ремоделювання та

серцевої недостатності. Таким чином, ІЛ-4 може розглядатися як чутливий імунний маркер, який відображає дисбаланс між протизапальними та прозапальними механізмами у пацієнтів із ЦД1Т, особливо за наявності надлишкової маси тіла.

Графік 4.4.2.



4.5. Зв'язок імунозапального профілю з клінічними параметрами у хворих на цукровий діабет 2 типу

У контексті вивчення імунозапального профілю при цукровому діабеті особливе значення має не лише оцінка пацієнтів із цукровим діабетом 1 типу, а й поглиблене дослідження аналогічних змін у хворих на цукровий діабет 2 типу. На відміну від ЦД1, патогенез ЦД2 поєднує як інсулінорезистентність, так і хронічне низькоінтенсивне системне запалення, що відіграє ключову роль у розвитку ускладнень, зокрема серцево-судинних і ренальних [75]. Враховуючи відмінності у механізмах формування запального фону, клінічному перебігу та супутній патології, вивчення імунозапальної активності при ЦД2 є надзвичайно актуальним для глибшого розуміння патофізіології захворювання, раннього виявлення ураження органів-мішеней та персоналізації підходів до ведення таких пацієнтів.

У результаті проведеного кореляційного аналізу за Спірменом у пацієнтів із цукровим діабетом 2 типу виявлено статистично достовірні позитивні зв'язки між рівнем окиснених ліпопротеїнів низької щільності (OxLDL) та деякими ключовими імунозапальними маркерами — зокрема інтерлейкіном-10 (IL-10) ($r = 0,265$; $p < 0,05$), інтерлейкіном-17A (IL-17A) ($r = 0,270$; $p < 0,05$). Ці результати дозволяють глибше зрозуміти механізми імунозапального дисбалансу в умовах хронічного метаболічного стресу при ЦД2. OxLDL є одним з основних пускових факторів атерогенезу та судинного запалення, оскільки активно розпізнається макрофагами, ендотеліоцитами та дендритними клітинами через скевенджер-рецептори, індукуючи продукцію низки прозапальних цитокінів і хемокінів [102, 103].

Зв'язок OxLDL з IL-10, який традиційно вважається протизапальним цитокіном, може свідчити про компенсаторну активацію регуляторних механізмів у відповідь на окисдатовний та запальний стрес. IL-10 пригнічує секрецію прозапальних цитокінів, зменшує експресію молекул адгезії на ендотелії та інгібує антигенпрезентуючу функцію макрофагів. Підвищення його рівня на фоні підвищених OxLDL може інтерпретуватись як спроба організму обмежити надмірну запальну відповідь.

Виявлена достовірна позитивна кореляція OxLDL з IL-17A є надзвичайно важливою, оскільки IL-17A продукується Th17-клітинами й виступає ключовим ефекторним цитокіном у розвитку автоімунного та хронічного запалення. Його надмірна експресія пов'язана з прогресуванням атеросклерозу, ендотеліальної дисфункції та ремоделюванням судинної стінки [103, 104]. OxLDL може індукувати поляризацію Т-клітин у напрямку Th17 та стимулювати продукцію IL-17 через активацію шляхів NF- κ B та MAPK.

Таким чином, отримані дані свідчать про тісний взаємозв'язок між окисдатовним стресом (OxLDL) та імунозапальним профілем при ЦД2. Вони підкреслюють патогенетичне значення OxLDL не лише як атерогенного фактора, а й як активного учасника запального каскаду, що сприяє прогресуванню судинних ускладнень. Це підтверджує доцільність розширеного

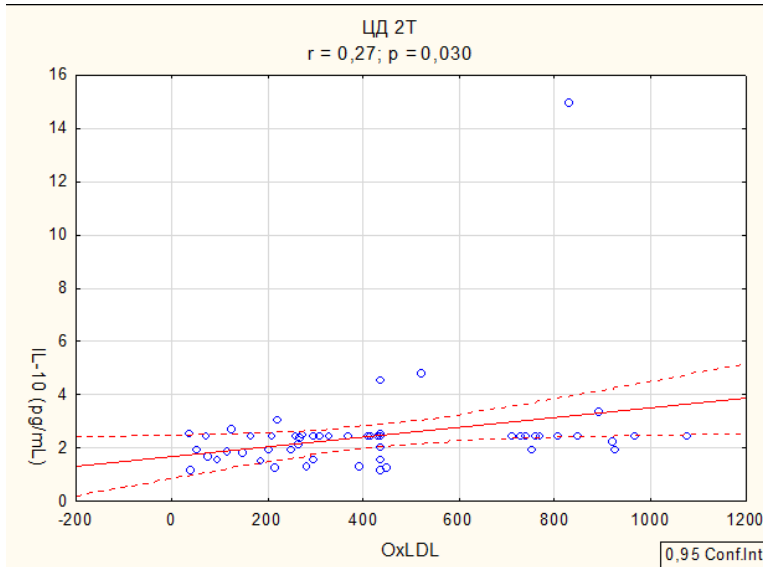
імунобіохімічного моніторингу пацієнтів із ЦД2 та потенційні перспективи таргетної терапії, спрямованої на зменшення окисного стресу й модуляцію Th17-відповіді.

Інші виявлені достовірні кореляції в ході нашого поглиненого вивчення додатково висвітлюють патофізіологічні механізми, притаманні цій вибірці хворих (ЦД2Т). Одним із помітних зв'язків є достовірна позитивна кореляція між рівнем інтерлейкіну-17А (IL-17А) та інтерлейкіном-4 (IL-4) ($r = 0,524$; $p < 0,05$). Такий зв'язок може свідчити про паралельну активацію Th17- та Th2-імунної відповіді, що є характерним для хронічного запального процесу в умовах метаболічного дисбалансу [105]. IL-17А бере участь у рекрутингу нейтрофілів, стимулює продукцію хемокінів та медіаторів запалення, тоді як IL-4 є ключовим цитокіном Th2-напрямку, що стимулює синтез імуноглобулінів та активує альтернативно запрограмовані макрофаги (M2) [104].

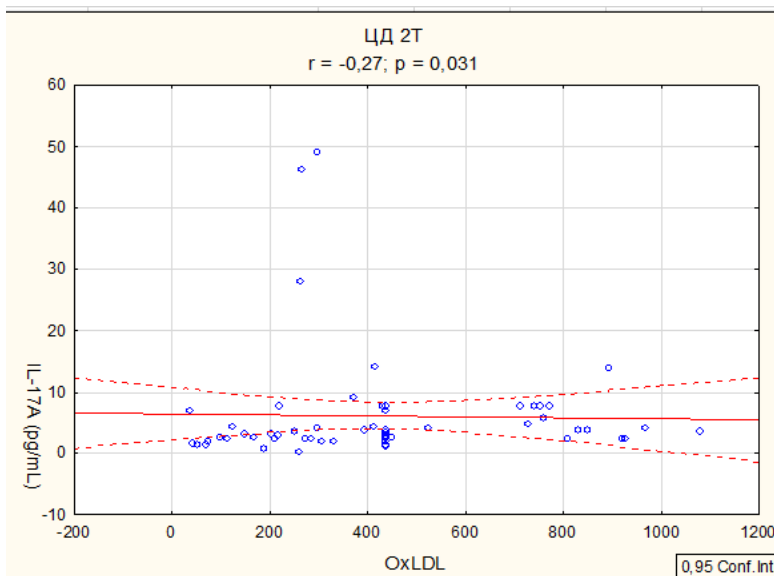
Крім того, виявлено достовірний позитивний зв'язок між IL-10 і IL-4 ($r = 0,329$; $p < 0,05$). Обидва цитокіни є переважно антизапальними, і їх кореляція може вказувати на активізацію компенсаторних механізмів у відповідь на системне метаболічне запалення. IL-10 пригнічує активність Th1-клітин, зменшує експресію прозапальних цитокінів (IL-1 β , TNF- α), а IL-4 стимулює диференціацію Th2-лімфоцитів і має фібротичний потенціал. Така комбінація може бути пов'язана з намаганням імунної системи обмежити пролонгований запальний процес, підтримуючи певну протизапальну рівновагу.

Окремо заслуговує на увагу зв'язок між IL-17А та віком ($r = 0,339$; $p < 0,05$). Даний результат може свідчити про вікове підвищення рівня цього цитокіну, що є відображенням імунологічного ремоделювання у старших пацієнтів із ЦД2. З віком спостерігається зниження регуляторних функцій Т-клітин та зміщення імунної відповіді в бік прозапального профілю, що сприяє підвищенню рівня IL-17А. Це, у свою чергу, може прискорювати прогресування діабетичних ускладнень, особливо посилювати серцево-судинного ураження та хронічне ураження нирок. Отримані результати, описані в даній главі візуально представлені на графіку 4.5.1 та 4.5.2.

Графік 4.5.1.



Графік 4.5.2.



Виявлення більшої кількості достовірних кореляцій між інтерлейкінами (ІЛ) та клініко-лабораторними показниками у пацієнтів із цукровим діабетом 2 типу (ЦД2Т) порівняно з пацієнтами з ЦД1Т можна пояснити як патофізіологічними особливостями захворювання, так і метаболічним фоном, характерним саме для ЦД2.

По-перше, ЦД2 — це хронічне метаболічне захворювання, що супроводжується системним низькоінтенсивним запаленням (так зване "мета-запалення"), яке формується задовго до появи гіперглікемії. Центральну роль у цьому процесі відіграють вісцеральне ожиріння, інсулінорезистентність, ліпотоксичність і оксидативний стрес — фактори, які самі по собі здатні

стимулювати продукцію прозапальних цитокінів (IL-6, IL-17A, TNF- α) та активацію імунної відповіді. Наявність цих тригерів зумовлює більш виражену та стабільну цитокінову активність, що й відображається у ширшому спектрі достовірних кореляцій [102].

По-друге, у ЦД2 зазвичай наявна більша кількість супутніх захворювань — артеріальна гіпертензія, ожиріння, дисліпідемія, неалкогольна жирова хвороба печінки, атеросклероз, — кожне з яких додатково стимулює запальну активність та залучення цитокінових каскадів. Це створює сприятливе середовище для перехресного впливу між імунозапальними та метаболічними показниками, що також сприяє формуванню достовірних статистичних зв'язків [97, 101].

По-третє, імунологічна картина при ЦД1Т суттєво відрізняється, оскільки на ранніх стадіях захворювання провідну роль відіграє автоімунний процес, спрямований проти β -клітин підшлункової залози. Після встановлення діагнозу і знищення більшості β -клітин, запальна активність у багатьох пацієнтів стихає, а системна цитокінова відповідь часто є менш вираженою, особливо при доброму глікемічному контролі [98]. Крім того, пацієнти з ЦД1Т зазвичай молодші, мають нижчий ІМТ, кращий ліпідний профіль та менше метаболічних коморбідностей — усі ці чинники знижують рівень фонової інтерлейкін-опосередкованої активації.

Не менш важливим є й технічний аспект: в осіб із ЦД2Т розподіли значень інтерлейкінів часто є ширшими, а варіативність метаболічних параметрів — вищою, що статистично полегшує виявлення значущих кореляцій.

Таким чином, більша кількість достовірних кореляцій між ІЛ і клініко-метаболічними параметрами при ЦД2Т є відображенням більш комплексного, системного характеру запалення, зумовленого поєднанням метаболічного навантаження, вісцерального ожиріння, інсулінорезистентності та поліорганного ураження. Це підкреслює важливість вивчення імунозапальних механізмів саме при ЦД2 як основного патогенетичного компонента, що сприяє розвитку ускладнень.

4.6. Предиктори серцевої недостатності у пацієнтів із цукровим діабетом: порівняльний аналіз залежно від типу захворювання

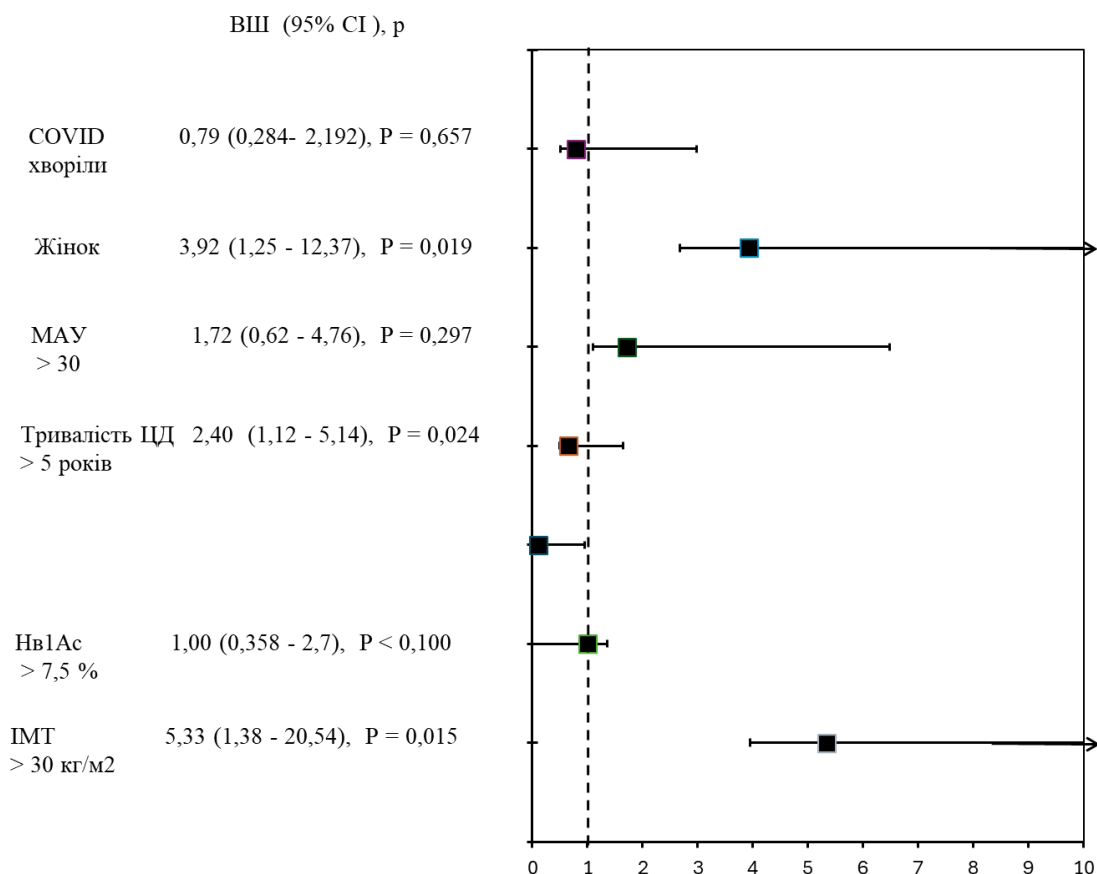
Порівняння шансів появи ненормальних клінічних та лабораторних показників залежно від рівня NT-proBNP >125 пг/мл дозволяє виявити специфічні предиктори дисфункції серцево-судинної системи для кожного типу діабету. Такий підхід підсилює сучасну концепцію кардіо-метаболічної взаємодії та дає можливість глибше зрозуміти, які саме маркери мають найбільшу діагностичну цінність у пацієнтів різних фенотипів діабету.

Показник	ІМТ (норма <30 кг/м ²)	НbA1c (норма <7,5%)	pШКФ (норма >60 мл/хв)	Тривалість ЦД (норма <5 років)	МАУ (норма <30)	Жінок	COVID (не хворіли)	СН (немає)
OR	5,3333	1	0,1039	0,6491	1,7188	3,9273	0,7893	0,004606
95% CI (нижня межа)	1,384	0,358	0,012	0,157	0,62	1,246	0,284	0,000257
95% CI (верхня межа)	20,541	2,7888	0,848	2,6827	4,7597	12,37	2,1915	0,08256
z-statistic	2,433	0	2,113	0,597	1,042	2,337	0,454	3,654
p-value	0,0150	1,0000	0,0346	0,5506	0,2973	0,0194	0,6497	0,0003

У таблиці наведено результати однофакторного аналізу асоціацій між клініко-лабораторними показниками пацієнтів з ЦД 1Т та ЦД 2Т та наявністю NT-proBNP понад 125 пг/мл. Для кожної змінної визначено співвідношення шансів (OR), межі 95% довірчого інтервалу (95% CI), статистику z та рівень значущості.

Для наочного відображення відмінностей ризику серцевої недостатності між пацієнтами з цукровим діабетом 1 та 2 типів проведено порівняльний аналіз шансів появи підвищених значень показника NT-proBNP (>125 пг/мл), результати якого представлено на рисунку 4.6.1.

Рисунок 4.6.1.



Примітка. Порівняння відношення шансів (ВШ) появи ненормального рівня показнику (частоти) у пацієнтів, хворих на ЦД1 та ЦД2 типів, які мають рівень показнику NT-proBNP >125.

Результати власних досліджень даного розділу наведено в таких публікаціях:

1. Pushkarev, V., Sokolova, L., Levchuk, N., Pushkarev, V., Sokolova, A., Markovych, I., & Tronko, M. (2025). Рівень окислених ліпопротеїнів низької густини в крові хворих на діабет після COVID-19. *Ендокринологія | Endokrynologia*, 30(3), 216-222. <https://doi.org/10.31793/1680-1466.2025.30-3.216>

2. Sokolova, A., Pushkarev, V., Sokolova, L., Pushkarev, V., & Tronko, M. (2025). Effect of Treatment with Sodium-dependent Glucose Cotransporter Type 2 Inhibitors on the Levels of Oxidized Low-density Lipoproteins, Interleukin 17A, and Lipoprotein (a) in the Blood of Diabetic Patients who Have Recovered from

COVID-19. Family medicine. European practices, 3, 339900.
<https://doi.org/10.30841/2786-720X.3.2025.339900>

3. Pushkarev, V., Sokolova, L., Levchuk, N., Kovzun, O., Sokolova, A., Pushkarev, V., & Tronko, M. (2025). Changes in Interleukin-17A Content in the Blood of Patients with Diabetes after COVID-19. Cytology and Genetics, 59(3), 65-70. <https://doi.org/10.3103/S0095452725030065>

РОЗДІЛ 5. СТАТИСТИЧНИЙ АНАЛІЗ ВЗАЄМОЗВ'ЯЗКІВ МІЖ БІОМАРКЕРАМИ ТА СН

Кардіоваскулярні ускладнення залишаються провідною причиною інвалідизації та смертності серед пацієнтів із цукровим діабетом (ЦД), зокрема серцева недостатність (СН), яка часто має безсимптомний або малосимптомний перебіг [28, 75]. В умовах хронічної гіперглікемії та інсулінорезистентності відбувається активація ряду патофізіологічних процесів, що призводять до структурної перебудови міокарда, порушення діастолічної функції серця, прогресування ендотеліальної дисфункції та формування діабетичної кардіоміопатії [28]. У цьому контексті особливу увагу привертає вивчення взаємозв'язку між новими біомаркерами серцево-судинного та імунозапального профілю з показниками серцевої недостатності, зокрема з рівнями натрійуретичних пептидів.

З метою проведення більш коректного статистичного аналізу зв'язків між NT-proBNP та біомаркерами метаболічного і запального статусу, у даному розділі основну увагу приділено пацієнтам із цукровим діабетом 2 типу. Це пояснюється тим, що в групі хворих на ЦД 1 типу рівні NT-proBNP були однаково підвищеними у переважній більшості учасників, що зумовило відсутність достатньої варіабельності цього показника і обмежило можливість виявлення достовірних статистичних взаємозв'язків. У пацієнтів із ЦД 2 типу натомість спостерігалась ширша варіація рівнів NT-proBNP, що створило умови для коректного поділу на порівнювані групи та дозволило провести повноцінний міжгруповий статистичний аналіз.

Розділ містить результати порівняння клініко-лабораторних показників залежно від рівня NT-proBNP, а також оцінку їх зв'язків із запальними, метаболічними, ренальними та ехокардіографічними параметрами у пацієнтів із ЦД 2 типу. Отримані дані розрахунків подані в таблиці 5.1.1.

Таблиця 5.1.1

	Порівняння клініко-лабораторних показників залежно від рівня NT-proBNP у пацієнтів з ЦД 2 типу										
	Mean	Mean	t-value	df	p	Valid N	Valid N	Std.Dev.	Std.Dev.	Std.Error	Std.Error
	NT-pro-BNP < 125	NT-pro-BNP > 125				NT - pro-BN P < 125	NT - pro-BN P > 125	NT-pro-BNP < 125	NT-pro-BNP > 125	NT-pro-BNP < 125	NT-pro-BNP > 125
NT-proBN P (cal3)	110,449	193,340	-6,57459	55	0,000000	11	46	14,2883	40,9789	4,31	6,04
TGF-β1 (пг/мл) (cal 1)	6,387	7,474	-3,38533	55	0,001318	11	46	0,6865	1,0062	0,21	0,15
LP-а результати розрахунків (ng/mL)	3,442	3,022	0,29006	45	0,773100	10	37	5,2087	3,7205	1,65	0,61
OxLDL результати	479,274	410,621	0,64759	46	0,520472	10	38	304,2880	296,8117	96,22	48,15

розрахуноків											
IL-6 (pg/ml)	2,031	3,672	- 0,851 95	29	0,4012 21	4	27	1,4006	3,7674	0,70	0,73
IL-10 (pg/mL)	1,689	2,469	- 0,579 53	29	0,5667 08	4	27	1,2629	2,6189	0,63	0,50
IL-17A (pg/mL)	8,634	8,097	0,067 56	45	0,9464 35	10	37	14,345 0	23,891 6	4,54	3,93
IL-4 (pg/mL)	4,253	16,58 2	- 0,530 55	40	0,5986 66	7	35	3,0238	60,867 0	1,14	10,2 9
Тривалість ЦД	11,45 5	13,91 3	- 0,818 00	55	0,4168 89	11	46	8,2263	9,1088	2,48	1,34
Вік	64,45 5	59,73 9	1,358 14	55	0,1799 65	11	46	9,2775	10,567 1	2,80	1,56
ІМТ	32,37 9	30,21 8	1,139 34	54	0,2595 88	11	45	6,2146	5,5014	1,87	0,82
НВ1Ас	8,299	8,196	0,155 73	52	0,8768 45	10	44	1,8446	1,8938	0,58	0,29
ЕХО	62,18 2	55,86 7	2,084 07	54	0,0419 00	11	45	8,0724	9,2087	2,43	1,37
МАУ	94,81 8	115,1 52	- 0,569 25	55	0,5715 02	11	46	102,05 18	107,37 60	30,7 7	15,8 3
рШКФ	76,90 9	81,32 6	- 0,485 23	55	0,6294 39	11	46	28,630 2	26,774 8	8,63	3,95

В ході нашого дослідження було проведено порівняльний аналіз клініко-лабораторних показників залежно від рівня NT-proBNP, поділених на дві групи: з нормальними значеннями згідно сучасних рекомендацій (<125 пг/мл) та підвищеними (>125 пг/мл) [1, 2].

Згідно з результатами, отриманими за критерієм Манна-Уїтні та t-тестом, виявлено декілька статистично значущих відмінностей між групами.

Передусім, аналіз рівнів NT-proBNP у вибірці пацієнтів із цукровим діабетом 2 типу продемонстрував статистично значущу різницю між групами, розподіленими за пороговим значенням 125 пг/мл. Зокрема, у групі пацієнтів із підвищеним рівнем NT-proBNP (>125 пг/мл) середнє значення становило $193,34 \pm 40,98$ пг/мл, тоді як у пацієнтів із рівнем цього маркера ≤ 125 пг/мл — $110,45 \pm 14,29$ пг/мл. Отримана різниця є високо достовірною ($p < 0,001$ за критерієм Стьюдента), що свідчить про валідність обраного критерію стратифікації учасників дослідження за концентрацією NT-proBNP. Такий розподіл дозволив чітко виділити дві підгрупи пацієнтів з різним ступенем активації натрійуретичної системи, що є клінічно релевантним у контексті оцінки ступеня серцевого навантаження і потенційної наявності або прогресування серцевої недостатності. Зважаючи на чутливість NT-proBNP як біомаркера кардіального стресу, наявність такої міжгрупової різниці є обґрунтованим підґрунтям для подальшого аналізу асоціацій між цим показником та іншими клінічними, біохімічними й імунозапальними параметрами.

Одним із ключових результатів проведеного дослідження стало виявлення статистично значущої різниці у рівнях трансформуючого фактора росту бета-1 (TGF- β 1) між пацієнтами з різними концентраціями NT-proBNP. Зокрема, у групі хворих із підвищеним рівнем NT-proBNP (>125 пг/мл) середній рівень TGF- β 1 становив $7,47 \pm 1,01$ пг/мл, тоді як у групі з рівнем NT-proBNP ≤ 125 пг/мл — $6,39 \pm 0,69$ пг/мл. Виявлена міжгрупова різниця є статистично достовірною ($p = 0,0013$), що вказує на потенційний патофізіологічний взаємозв'язок між активацією серцевого стресу та посиленням фібротичних процесів у пацієнтів із цукровим діабетом 2 типу. TGF- β 1 є одним із ключових медіаторів фіброзу,

зокрема в контексті серцево-судинної патології, де він стимулює проліферацію фібробластів, активацію міофібробластів і синтез компонентів позаклітинного матриксу [85, 89]. Підвищення його рівня у пацієнтів із вищими концентраціями NT-proBNP може свідчити про активацію механізмів ремоделювання міокарда, що характерно для діабетичної кардіоміопатії. Це узгоджується з сучасними уявленнями про мультифакторіальну природу кардіального ураження при ЦД2Т, де провідну роль відіграють як гемодинамічні, так і метаболічні та імунізапальні чинники [3]. Отже, виявлений зв'язок між TGF- β 1 та NT-proBNP може мати як діагностичне, так і прогностичне значення, підтверджуючи участь фібротичного шляху у формуванні серцевої дисфункції в умовах хронічної гіперглікемії.

Ще одним важливим результатом дослідження є виявлення статистично значущої різниці показника фракції викиду лівого шлуночка (ФВ ЛШ) — ключового ехокардіографічного індикатора систолічної функції серця — залежно від рівня NT-proBNP. У пацієнтів із нормальним рівнем NT-proBNP (≤ 125 пг/мл) середній показник ФВ ЛШ становив $62,18 \pm 8,07$ %, тоді як у групі з підвищеним рівнем NT-proBNP (>125 пг/мл) він був достовірно нижчим — $55,87 \pm 9,21$ %. Отримана різниця є статистично значущою ($p = 0,0419$), що вказує на суттєвий зв'язок між підвищенням NT-proBNP та зниженням насосної функції міокарда навіть за відсутності клінічно вираженої серцевої недостатності.

Ці дані узгоджуються з концепцією субклінічної систолічної дисфункції, яка може мати місце у хворих на ЦД 2 типу на доклінічному етапі розвитку серцевої недостатності [2]. NT-proBNP, як маркер тиску наповнення лівого шлуночка та кардіального навантаження, підвищується ще до зниження фракції викиду нижче діагностичного порогу для СН із зниженою фракцією викиду. Таким чином, зниження ФВ ЛШ у пацієнтів із високим NT-proBNP, навіть у межах "нормального" або проміжного діапазону, може свідчити про ранню стадію ремоделювання міокарда та латентну дисфункцію [6-7]. Виявлений зв'язок підкреслює важливість інтегрованого підходу до оцінки серцевої функції у хворих на ЦД 2 типу, який включає як біохімічні маркери (зокрема NT-proBNP), так і інструментальні методи, зокрема ЕХО-КГ. Такий підхід сприяє

ранньому виявленню ризику розвитку СН та своєчасному призначенню профілактичних або терапевтичних заходів.

Показник інтерлейкіну-17А (IL-17А), прозапального цитокіну, що належить до Th17-асоційованої імунної відповіді, продемонстрував статистично значущий розподіл між групами з різним рівнем NT-proBNP при аналізі за критерієм Манна-Уїтні ($p = 0,046$). Зокрема, це може свідчити про потенційний зв'язок між підвищенням натрійуретичного пептиду та активацією імунозапального шляху за участі IL-17А. Водночас, результати параметричного t-тесту не підтвердили статистичної значущості міжгрупової різниці ($p = 0,946$), що може бути пов'язано із високою варіабельністю значень IL-17А та обмеженим обсягом вибірки. Виявлене за непараметричним підходом зрушення в бік вищих концентрацій IL-17А у пацієнтів з підвищеним NT-proBNP може відображати ранні імунозапальні зміни, що супроводжують розвиток серцевої дисфункції у хворих на ЦД 2 типу. IL-17А є відомим медіатором хронічного запалення, здатним посилювати продукцію інших прозапальних цитокінів, індукувати оксидативний стрес і сприяти фіброзу, що узгоджується з патофізіологією діабетичної кардіоміопатії [105]. Незважаючи на відсутність достовірності за t-тестом, встановлена за критерієм Манна-Уїтні асоціація між IL-17А та NT-proBNP може вказувати на наявність тренду, який вартий подальшого дослідження. Розширення вибірки та застосування мультифакторного аналізу дозволять з більшою точністю оцінити роль IL-17А у формуванні серцевої недостатності на тлі ЦД 2 типу та потенційну доцільність включення цього цитокіну до панелі біомаркерів ранньої діагностики кардіальної дисфункції.

Аналіз інших клініко-лабораторних показників не виявив статистично значущих відмінностей між пацієнтами з нормальним і підвищеним рівнем NT-proBNP за більшістю параметрів. Зокрема, такі атерогенетичні та запальні маркери, як ліпопротеїн(а) (LP(a)), окислений ліпопротеїн низької щільності (OxLDL), а також цитокіни (IL-6, IL-10 та IL-4), не продемонстрували достовірної міжгрупової різниці (усі $p > 0,05$). Аналогічно, відсутні статистично значущі відмінності за такими важливими клінічними характеристиками, як вік,

тривалість цукрового діабету 2 типу, глікований гемоглобін (HbA1c), індекс маси тіла (ІМТ), рівень креатиніну, швидкість клубочкової фільтрації (рШКФ) та рівень мікроальбумінурії (МАУ).

Проте заслуговують на увагу певні тенденції до зростання середніх значень креатиніну (85,5 мкмоль/л проти 91,2 мкмоль/л) і МАУ (115,2 мг/л проти 94,8 мг/л) у групі з підвищеним NT-proBNP, навіть за відсутності статистичної достовірності. Ці спостереження можуть відображати залучення ренального компонента у патофізіологію серцево-судинного навантаження у пацієнтів із ЦД 2 типу. Відомо, що зниження функції нирок, зокрема при хронічній хворобі нирок, супроводжується зниженням кліренсу NT-proBNP, що призводить до його накопичення в циркуляції [106]. Крім того, порушення ниркової фільтрації може сприяти активації нейрогуморальних механізмів, зокрема ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС), що опосередковано впливає на збільшення серцевого навантаження [107].

Таким чином, хоча міжгрупові відмінності за зазначеними параметрами не досягли статистичної значущості, виявлені тенденції вказують на можливу роль ренальної дисфункції у пацієнтів із підвищеним NT-proBNP. Це підкреслює необхідність подальших досліджень із більшим обсягом вибірки для вивчення кардіо-ренальних взаємозв'язків у контексті серцевого стресу та ремоделювання міокарда у хворих на ЦД 2 типу. Таким чином, у групі пацієнтів з ЦД2Т підвищення NT-proBNP асоціюється з більш вираженим фібротичним процесом (TGF- β 1), погіршенням структурно-функціонального стану серця (ЕХО) та можливою імунозапальною активацією (IL-17A), що потребує подальшої оцінки у контексті кардіоренального синдрому.

Публікації за матеріалами розділу були представлені:

1. На конференції «Клінічна школа «Артеріальна гіпертензія, коморбідність та супутні захворювання», 11-13 червня 2025 рік, м.Київ
2. На XXV НАЦІОНАЛЬНОМУ КОНГРЕСІ КАРДІОЛОГІВ УКРАЇНИ, 24-27 вересня 2024 року.

РОЗДІЛ 6. СТРАТИФІКАЦІЯ ПАЦІЄНТІВ З ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ 2 ТИПУ ЗА ФРАКЦІЄЮ ВИКИДУ: МУЛЬТИПАРАМЕТРИЧНИЙ АНАЛІЗ

Цукровий діабет 2 типу (ЦД 2) є хронічним метаболічним захворюванням, яке асоціюється з високим ризиком розвитку серцево-судинної патології, зокрема серцевої недостатності (СН) [108]. Однією з важливих ознак СН є зниження фракції викиду лівого шлуночка (ФВ), що відображає порушення систолічної функції серця. Водночас, значна частка пацієнтів із ЦД 2 типу мають серцеву недостатність зі збереженою або проміжною ФВ, що супроводжується субклінічними ураженнями міокарда, мікросудинною дисфункцією, системним запаленням та ураженням нирок. Це зумовлює необхідність глибшого мультипараметричного аналізу таких пацієнтів.

Зважаючи на гетерогенність клінічних проявів та патофізіологічних механізмів СН у пацієнтів з ЦД 2 типу, стратифікація хворих за рівнем ФВ дозволяє більш точно оцінити взаємозв'язки між глікемічним контролем, нирковою функцією, імунозапальними та проатерогенними маркерами. Особливу увагу заслуговують біомаркери системного запалення зокрема інтерлейкін-6 (ІЛ-6), інтерлейкін-10 (ІЛ-10) та інтерлейкін-17А (ІЛ-17А), а також трансформуючий фактор росту бета-1 (TGF- β 1). Стан оксидативного стресу характеризували за рівнем окиснених ліпопротеїнів низької щільності (ОxLDL). Порушення ліпідного обміну та атерогенний потенціал плазми крові оцінювали за концентрацією ліпопротеїну(а) [Lp(a)]. У цьому розділі наведено результати порівняльного аналізу клініко-лабораторних показників у пацієнтів з ЦД 2 типу залежно від рівня фракції викиду. Проведений статистичний аналіз дозволив виявити ключові відмінності між групами із зниженою (ФВ \leq 40%), проміжною (ФВ 41–50%) та збереженою (ФВ $>$ 50%) ФВ, що може слугувати основою для подальшої персоналізації підходів до діагностики й лікування СН у контексті метаболічних порушень при ЦД 2 типу. Власні дані наведені у таблиці 6.1.1.

Таблиця 6.1.1

	ФВ <= 40	ФВ <= 40	ФВ <= 40	ФВ 41-50	ФВ 41-50	ФВ 41-50	ФВ > 50	ФВ > 50	ФВ > 50
	Median	Lower Quartile	Upper Quartile	Median	Lower Quartile	Upper Quartile	Median	Lower Quartile	Upper Quartile
NT-proBNP	233,2175	177,8250	241,7425	210,1920	132,2400	220,6320	169,0000	128,0640	211,8160
TGF-β1 (пг/мл)	7,0931	6,6251	7,9409	6,5188	5,6823	6,9303	7,3666	6,7494	8,0019
LP-a (ng/mL)	1,3765	0,0933	15,8149	0,5516	0,2033	1,6697	1,0770	0,4782	5,5375
OxLDL	266,6921	202,4174	848,1393	431,5446	186,9439	921,3410	350,6061	215,5104	729,7074
IL-6 (pg/ml)	3,6186	2,3332	3,8329	2,3599	2,1993	3,0027	2,8956	2,2260	3,7258
IL-10 (pg/mL)	2,3926	1,9087	2,5136	1,8482	1,3944	2,7858	1,8784	1,5457	2,4531
IL-17A (pg/mL)	3,8780	3,1463	146,3171	2,4146	1,4390	2,4146	3,2683	2,4146	4,2439
IL-4 (pg/mL)	4,8846	1,6154	8,1538	0,8462	0,8462	2,7692	3,5385	2,0000	5,6538
Тривалість ЦД	15,0000	9,0000	27,5000	9,0000	3,0000	11,0000	14,0000	7,0000	20,0000
Вік	68,0000	64,5000	70,0000	65,0000	52,0000	74,0000	59,0000	53,0000	67,0000
зріст	162,0000	156,0000	177,0000	175,0000	164,0000	178,0000	170,0000	164,0000	178,0000
Вага	89,0000	62,0000	100,0000	89,0000	75,0000	94,0000	93,0000	75,0000	100,0000
ІМТ	28,4082	23,6244	41,0914	27,8852	26,1224	28,7319	31,1791	27,1669	34,8944
НВ1Ac	8,6700	7,3000	10,8000	7,0000	5,9000	7,4900	8,0000	7,3000	10,0000

ЕХО (ФВ)	35,0000	32,0000	39,0000	45,0000	42,0000	45,0000	60,0000	56,0000	65,0000
Нв	118,0000	77,5000	153,0000	150,0000	111,0000	160,0000	143,0000	124,0000	156,0000
Креатинін	93,0000	59,5000	118,5000	79,0000	74,0000	108,0000	77,0000	68,0000	101,0000
МАУ	200,0000	131,0000	250,0000	39,0000	19,0000	120,0000	66,0000	28,0000	198,0000
рШКФ	62,0000	42,5000	93,0000	72,0000	60,0000	101,0000	81,0000	59,0000	105,0000

Обґрунтування вибору статистичних методів аналізу

Для оцінки відмінностей клініко-лабораторних показників між трьома групами пацієнтів з цукровим діабетом 2 типу (ЦД 2), стратифікованих за рівнем фракції викиду лівого шлуночка (ФВ), було застосовано два взаємодоповнюючі статистичні підходи — параметричний Т-тест Стюдента та непараметричний критерій Манна–Уїтні.

Вибір саме цих методів зумовлений наступними міркуваннями:

1. Невеликі обсяги вибірок у деяких підгрупах (особливо у пацієнтів із ФВ $\leq 40\%$) суттєво обмежують достовірність параметричних тестів, оскільки їх коректність значною мірою залежить від нормальності розподілу даних. Для перевірки гіпотез щодо таких змінних був використаний тест Манна–Уїтні, який не передбачає припущення про нормальність.
2. Параметричний Т-тест застосовувався паралельно у тих випадках, коли вибірки мали достатню кількість спостережень, а розподіл даних не суттєво відхилявся від нормального. Це дозволяє зіставити результати та підвищити надійність висновків за рахунок перехресної верифікації статистичних результатів.
3. Використання обох тестів забезпечує більш точну інтерпретацію результатів у мультипараметричному порівнянні, що особливо важливо в контексті високої міжіндивідуальної варіабельності біомаркерів (NT-proBNP, IL-17A, HbA1c, МАУ тощо), які є чутливими до функціонального стану серцево-судинної та ниркової систем.

Отримані нами результати.

У групі пацієнтів із ФВ $\leq 40\%$ рівень HbA1c був достовірно вищим порівняно з групою ФВ 41–50% ($8,92 \pm 1,76\%$ проти $6,74 \pm 0,83\%$; $t = 2,78$; $p = 0,024$). За тестом Манна–Уїтні також спостерігалася тенденція до статистичної значущості ($p = 0,068$). Це свідчить про наявність гіршого глікемічного контролю в осіб із більш вираженим зниженням систолічної функції серця. Хронічна гіперглікемія є одним із ключових факторів, що сприяє прогресуванню кардіальної дисфункції. Підвищений рівень HbA1c пов'язаний із розвитком

ендотеліальної дисфункції, мікросудинного запалення, накопичення продуктів кінцевого глікозилювання (AGEs), що стимулюють фіброз міокарда та ремоделювання лівого шлуночка [109]. Також тривалий поганий контроль глікемії порушує метаболічну ефективність міокарда, знижуючи здатність серцевого м'яза адекватно використовувати глюкозу як джерело енергії. Це формує метаболічні передумови для серцевої недостатності зі зниженою ФВ [110]. Отримана тенденція до статистичної значущості за критерієм Манна–Уїтні ($p = 0,068$) додатково підтверджує стабільність виявленої відмінності, незважаючи на обмежений обсяг вибірки. Таким чином, виявлене підвищення HbA1c у пацієнтів із ФВ $\leq 40\%$ свідчить про взаємозв'язок між рівнем глікемії та функціональним станом серця, підкреслюючи необхідність суворого метаболічного контролю в осіб із наявними або потенційними проявами серцевої недостатності.

Середній рівень альбумінурії був значно вищим у групі ФВ $\leq 40\%$ ($190,5 \pm 90,0$ мг/л) порівняно з ФВ 41–50% ($54,4 \pm 47,2$ мг/л; $t = 3,35$; $p = 0,0085$; U-тест: $p = 0,030$). Отримані результати підтверджують, що середній рівень альбумінурії був статистично значуще вищим у пацієнтів із фракцією викиду лівого шлуночка $\leq 40\%$ ($190,5 \pm 90,0$ мг/л) порівняно з групою з ФВ 41–50% ($54,4 \pm 47,2$ мг/л), із достовірними відмінностями як за параметричним t-тестом ($p = 0,0085$), так і за критерієм Манна–Уїтні ($p = 0,030$). Підвищення рівня МАУ є маркером ендотеліальної дисфункції та раннього ураження нирок, що вважається одним із ключових проявів хронічної хвороби нирок на тлі цукрового діабету [111]. Водночас, мікроальбумінурія також відображає системну васкулопатію, яка має безпосередній зв'язок із прогресуванням серцевої недостатності [112]. Альбумінурія асоціюється зі збільшенням об'єму рідини в організмі, активацією ренін-ангіотензин-альдостеронової системи, хронічним запаленням і зростанням жорсткості судинної стінки, що в сукупності сприяє зниженню фракції викиду [113]. Таким чином, виявлена достовірно вища концентрація МАУ у пацієнтів із ФВ $\leq 40\%$ свідчить про наявність більш вираженого кардіо-ренального синдрому, що формується в умовах тривалої

гіперглікемії, оксидативного стресу та системного запалення. Крім того, альбумінурія є незалежним предиктором серцево-судинної смертності та госпіталізацій при СН, а її рівень може слугувати як індикатор тяжкості захворювання, так і мішенню для терапевтичного впливу [1, 2]. Отже, підвищення МАУ у хворих із ФВ $\leq 40\%$ у порівнянні з групою із проміжною ФВ підтверджує тісний зв'язок між ураженням нирок і ступенем порушення насосної функції серця при цукровому діабеті 2 типу.

У проведеному на порівняльному аналізі між пацієнтами з фракцією викиду лівого шлуночка $\leq 40\%$ та 41–50% не було виявлено статистично значущих відмінностей у рівнях креатиніну, швидкості клубочкової фільтрації (рШКФ), гемоглобіну, а також прозапальних і протизапальних цитокінів (включаючи ІЛ-6, ІЛ-10, ІЛ-17А, ІЛ-4) — усі значення p перевищували поріг 0,2. Це може пояснюватися кількома факторами. По-перше, досліджувані групи не мали значної різниці у тривалості цукрового діабету та клінічно маніфестованих ускладненнях нефропатії або анемії, що могло б призводити до суттєвих коливань у рівнях креатиніну та гемоглобіну. По-друге, рШКФ залишалася в межах помірного зниження або норми в обох підгрупах, що вказує на порівняно збережену фільтраційну функцію нирок незалежно від ступеня систолічної дисфункції. По-третє, маркери системного запалення та цитокінового профілю часто мають значну міжіндивідуальну варіабельність, а в умовах невеликої вибірки (особливо у групі з ФВ $\leq 40\%$) навіть наявні біологічні відмінності можуть не досягати статистичної достовірності. Також можливо, що вплив систолічної дисфункції на запальні механізми проявляється лише на більш тяжких або декомпенсованих стадіях серцевої недостатності, тоді як у дослідженні могли переважати пацієнти з відносно стабільним перебігом. Відсутність значущих змін у показниках кровотворення (гемоглобін) також узгоджується з припущенням про відсутність вираженої хронічної гіпоксії чи активного катаболізму внаслідок СН. У підсумку, наведені результати свідчать про те, що рівень систолічної дисфункції серця в межах ФВ 35–45% сам по собі не є достатнім фактором для формування помітних змін у ниркових

функціональних параметрах, анемічному профілі чи системній цитокіновій активації у пацієнтів із ЦД 2 типу. Водночас, при порівнянні груп з ФВ > 50% очікується наявність статистично значущих відмінностей за низкою зазначених показників, що буде розглянуто у наступних підрозділах.

В ході нашого дослідження було проведене порівняння у групі пацієнтів із ФВ \leq 40% з групою пацієнтів, які мали ФВ > 50%.

Отримані результати продемонстрували значно вищий рівень інтерлейкіну-17А (ІЛ-17А) у пацієнтів з ЦД 2 типу та фракцією викиду лівого шлуночка \leq 40% порівняно з тими, хто мав збережену систолічну функцію. Концентрація ІЛ-17А у першій групі становила $51,1 \pm 82,4$ пг/мл, тоді як у другій — лише $5,2 \pm 8,1$ пг/мл ($p = 0,0002$), що свідчить про достовірну відмінність. Це може вказувати на активізацію прозапального шляху Th17 у контексті важкої систолічної дисфункції на фоні цукрового діабету. ІЛ-17А є ключовим цитокіном, залученим до розвитку хронічного запалення, ремоделювання міокарда, фіброзу та ендотеліальної дисфункції [105]. Отже, виявлене зростання рівня ІЛ-17А в осіб із зниженою ФВ свідчить про те, що імунозапальні механізми Th17-типу можуть бути критично важливими у патогенезі декомпенсації серцевої функції в умовах ЦД 2 типу, і потенційно можуть розглядатися як мішень для подальшого дослідження або терапевтичного впливу.

На основі проведеного порівняння між пацієнтами з цукровим діабетом 2 типу та середнім рівнем фракції викиду (ФВ) у межах 41–50% та пацієнтами з нормальною систолічною функцією (ФВ > 50%) було виявлено низку статистично значущих відмінностей, що свідчать про патофізіологічні особливості та потенційні механізми ремоделювання серця при зниженні насосної функції навіть у межах субклінічного спектра.

Зокрема, рівень HbA1c був достовірно вищим у пацієнтів з ФВ > 50% порівняно з групою 41–50% ($8,53 \pm 1,91\%$ проти $6,74 \pm 0,83\%$; $p = 0,0188$ за t-тестом, $p = 0,0096$ за Манна–Уїтні), що вказує на менш контрольований перебіг діабету в осіб із збереженою насосною функцією. Такий результат може свідчити про складніший фенотип цих пацієнтів, який, попри добрий показник ФВ,

супроводжується вираженішими метаболічними порушеннями. Це може також відображати не лише глікемічний контроль, а й різницю у стадії захворювання, тривалості діабету чи вплив інших супутніх факторів.

Поряд із цим, значущу різницю виявлено щодо рівнів TGF- β 1, який був вищим у групі з ФВ > 50% ($7,35 \pm 1,09$ пг/мл проти $6,39 \pm 0,81$ пг/мл; $p = 0,0301$ за t-тестом, $p = 0,0264$ за Манна–Уїтні). У даному аналізі у пацієнтів з більш збереженою ФВ (> 50%) відзначалося достовірно вище значення TGF- β 1, що може свідчити про компенсаторну активацію фібротичних механізмів на ранніх стадіях ремоделювання, коли ще не настала значна систолічна дисфункція. З іншого боку, у пацієнтів із ФВ 41–50% рівень TGF- β 1 був нижчим, що може відображати зниження його продукції в умовах вже прогресуючої структурної декомпенсації або виснаження фіброзних каскадів.

У ході нашого дослідження попарного порівняння обраних груп за допомогою критерію Манна – Уїтні не було виявлено статистично значущих відмінностей у рівнях мікроальбумінурії (МАУ) та розрахованої швидкості клубочкової фільтрації (рШКФ) між пацієнтами з ЦД 2 типу із помірно зниженою фракцією викиду лівого шлуночка (ФВ 41–50%) та особами зі збереженою ФВ (>50%). Отримані результати свідчать про відсутність прямого асоціативного зв'язку між помірною систолічною дисфункцією та показниками ренальної функції на субклінічному етапі серцевої недостатності. Це може пояснюватися як недостатнім ступенем серцевої дисфункції для формування ренальної гіперперфузії чи венозного застою, так і наявністю альтернативних патогенетичних механізмів ураження нирок у хворих на ЦД 2 типу, таких як гіперглікемія, артеріальна гіпертензія, порушення ендотеліальної функції та вік, які, ймовірно, є визначальними факторами розвитку мікроальбумінурії та зниження рШКФ у цій когорті. Крім того, обмежена чисельність підгрупи з ФВ 41–50% знижує статистичну потужність аналізу, що могло перешкодити виявленню навіть існуючих клінічно значущих трендів. Отже, у межах дослідження не виявлено впливу помірного зниження систолічної функції на

функціональний стан нирок у пацієнтів із ЦД 2 типу без явної систолічної недостатності. Узагальнені дані подані у таблиці 6.1.2.

Таблиця 6.1.2.

Показник	ФВ <= 40	ФВ 41-50	ФВ > 50
NT-proBNP	233,22 (177,83 - 241,74)	210,19 (132,24 - 220,63)	169,00 (128,06 - 211,82)
TGF- β 1 (пг/мл)	7,09 (6,63 - 7,94)	6,52 (5,68 - 6,93)	7,37 (6,75 - 8,00) #
LP-a (ng/mL)	1,38 (0,09 - 15,81)	0,55 (0,20 - 1,67)	1,08 (0,48 - 5,54)
OxLDL	266,69 (202,42 - 848,14)	431,54 (186,94 - 921,34)	350,61 (215,51 - 729,71)
IL-6 (pg/ml)	3,62 (2,33 - 3,83)	2,36 (2,20 - 3,00)	2,9 (2,23 - 3,73)
IL-10 (pg/mL)	2,39 (1,91 - 2,51)	1,85 (1,39 - 2,79)	1,88 (1,55 - 2,45)
IL-17A (pg/mL)	3,88 (3,15 - 146,32)	2,41 (1,44 - 2,41)	3,27 (2,41 - 4,24) *
IL-4 (pg/mL)	4,88 (1,62 - 8,15)	0,85 (0,85 - 2,77)	3,54 (2 - 5,65)
Тривалість ЦД	15,0 (9,0 - 27,5)	9 (3 - 11)	14 (7 - 20)
Вік	68,0 (64,5 - 70,0)	65 (52 - 74)	59 (53 - 67)
зріст	162 (156 - 177)	175 (164 - 178)	170 (164 - 178)
Вага	89 (62 - 100)	89 (75 - 94)	93 (75 - 100)
ІМТ	28,41 (23,62 - 41,09)	27,89 (26,12 - 28,73)	31,18 (27,17 - 34,89)
Нв1Ac	8,67 (7,30 - 10,80)	7 (5,9 - 7,49) *	8 (7,3 - 10) #
ЕХО (ФВ)	35 (32 - 39)	45 (42 - 45) *	60 (56 - 65) **
Нв	118,0 (77,5 - 153,0)	150 (111 - 160)	143 (124 - 156) *
Креатинін	93,0 (59,5 - 118,5)	79 (74 - 108)	77 (68 - 101)
МАУ	200 (131 - 250)	39 (19 - 120) *	66 (28 - 198)
рШКФ	62,0 (42,5 - 93,0)	72 (60 - 101)	81 (59 - 105)

Примітка. Для порівняння груп використали ранговий критерій Mann-Whitney U Test. * - $p < 0,05$ у порівнянні з Групою ФВ <= 40, # - $p < 0,05$ у порівнянні з Групою ФВ 41-50.

Публікації за матеріалами розділу:

1. На фаховій школі Всеукраїнської асоціації кардіологів України «Серцево-судинні захворювання та коморбідність – погляд експертів різних спеціальностей», 28-29 березня 2024 року, м.Трускавець.
2. На XXV НАЦІОНАЛЬНОМУ КОНГРЕСІ КАРДІОЛОГІВ УКРАЇНИ, 24-27 вересня 2024 року.

РОЗДІЛ 7. МОДЕЛЮВАННЯ РИЗИКУ СЕРЦЕВОЇ НЕДОСТАТНОСТІ ПРИ ЦУКРОВОМУ ДІАБЕТИ 2 ТИПУ НА ОСНОВІ КЛІНІКО-ЛАБОРАТОРНИХ ПОКАЗНИКІВ

Оцінка індивідуального ризику розвитку захворювань на основі реакції організму на зовнішні та внутрішні чинники є ключовим аспектом сучасного медичного прогнозування. Його мета — виявлення ймовірності виникнення патології, а у випадку вже наявного захворювання — передбачення особливостей клінічного перебігу та можливих ускладнень. З огляду на це, прогнозування виступає фундаментом для персоналізованої профілактики та раннього втручання в практиці доказової медицини.

У контексті серцево-судинної патології, особливу актуальність має прогнозування перебігу та наслідків серцевої недостатності у пацієнтів із цукровим діабетом 2 типу. Це зумовлено високими показниками захворюваності, інвалідизації та смертності серед цієї категорії пацієнтів, особливо працездатного віку [6, 75, 108]. Визначення індивідуального ризику розвитку або прогресування серцевої недостатності дозволяє не лише своєчасно ідентифікувати групи високого ризику, але й обґрунтовано планувати профілактичні та терапевтичні заходи для запобігання серцево-судинним подіям.

Особливе клінічне та соціальне значення має прогнозування серцевої недостатності у хворих на цукровий діабет, враховуючи високу поширеність коморбідної серцево-судинної патології, частоту госпіталізацій, інвалідизації та смертності в цій когорті [6, 9]. У пацієнтів з ЦД 2 типу відзначається тісний взаємозв'язок між факторами метаболічного ризику та прогресуванням дисфункції міокарда. Такі пацієнти формують популяцію високого ризику розвитку як ішемічної хвороби серця, так і різних фенотипів серцевої недостатності.

З огляду на це, актуальним є створення обґрунтованої прогностичної моделі, яка б дозволила з високою достовірністю ідентифікувати осіб із підвищеним ризиком формування СН. У рамках нашого дослідження одним із завдань стало обґрунтування підходів до прогнозування розвитку та прогресування серцевої

недостатності у пацієнтів із цукровим діабетом 2 типу шляхом використання множинної логістичної регресії. Метод дозволяє враховувати кілька незалежних змінних різного типу — кількісних, порядкових чи бінарних. Його перевагою є відсутність суворих припущень щодо нормального розподілу змінних або рівності дисперсій між групами. Для оцінки якості моделі використовують такі показники, як коефіцієнти детермінації, статистику логарифмічного правдоподібного функціоналу, χ^2 критерій, а також аналіз площі під ROC-кривою.

У медичних дослідженнях множинна логістична регресія широко використовується для виявлення незалежних предикторів ризику розвитку захворювань або ускладнень, а також для створення прогностичних моделей. Метод є цінним інструментом у доказовій медицині, особливо при оцінці асоціацій між клініко-лабораторними показниками та ймовірністю настання події за наявності кількох потенційно впливових факторів.

У нашому дослідженні було застосовано метод множинної логістичної регресії як найдоцільніший підхід для аналізу факторів, що асоційовані з наявністю серцевої недостатності у пацієнтів з цукровим діабетом 2 типу. Цей метод дозволяє дослідити вплив декількох незалежних змінних на ймовірність настання бінарної події — у даному випадку встановлення діагнозу СН. Логістична регресія є оптимальним вибором при роботі з категоріальною змінною залежності, оскільки вона не потребує припущень щодо нормального розподілу предикторів або рівності дисперсій, на відміну від, наприклад, дискримінантного аналізу. Застосування цього підходу надало змогу включити до моделі низку клініко-лабораторних показників (NT-proBNP, HbA1c, рШКФ, МАУ, IL-17A, прийом ліків тощо) та оцінити їхній незалежний вплив на наявність СН, одночасно коригуючи на потенційні змішувальні фактори, такі як вік, стать і тривалість діабету. Важливою перевагою методу є його здатність до побудови прогностичних моделей, які можна застосовувати у клінічній практиці для індивідуальної оцінки ризику розвитку СН у пацієнтів з ЦД. Результати регресійного аналізу були подані у вигляді відношень шансів, що забезпечує їх

зручну клінічну інтерпретацію та сприяє практичному застосуванню отриманих висновків.

У дослідженні було сформовано дві групи пацієнтів з цукровим діабетом, які відрізнялися за наявністю або відсутністю серцевої недостатності:

- Група 1 — пацієнти з ЦД 2 типу і наявною серцевою недостатністю (значення залежної змінної = 1);
- Група 2 — пацієнти з ЦД 2 типу без серцевої недостатності (значення залежної змінної = 0).

Після формування двох груп пацієнтів з цукровим діабетом — із наявною та відсутньою серцевою недостатністю — було застосовано метод множинної логістичної регресії з метою виявлення незалежних факторів, асоційованих із наявністю серцевої недостатності. У модель було включено 15 змінних, серед яких: наявність перенесеного COVID-19, рівень ліпопротеїну(а), окисдованих ліпопротеїнів низької щільності (oxLDL), TGF- β 1, індекс маси тіла (ІМТ), прийом метформіну, вік, глікемічні параметри (HbA1c), альбумінурія, стать, тривалість діабету, швидкість клубочкової фільтрації (рШКФ), рівень NT-proBNP та фракція викиду лівого шлуночка за даними ехокардіографії. Після побудови моделі множинної логістичної регресії було розраховано відношення шансів (odds ratios) та відповідні 95% довірчі інтервали для кожної з включених змінних, що дозволило кількісно оцінити ступінь впливу кожного фактора на ймовірність наявності серцевої недостатності. Статистично значущими незалежними предикторами стали чотири змінні. Для оцінки адекватності побудованої моделі множинної логістичної регресії було застосовано тест Хосмера — Лемешоу, який дозволяє перевірити, наскільки добре теоретичні значення, прогнозовані моделлю, узгоджуються з фактично спостереженими. Отримане значення χ^2 становило 5,94, а рівень значущості $P = 0,7457$. Оскільки значення $p > 0,05$, це свідчить про відсутність статистично значущої різниці між прогнозованими і спостереженими значеннями, тобто модель має добру відповідність. Таким чином, результати тесту підтверджують прийнятність побудованої регресійної моделі для опису даних у межах дослідження.

В результаті проведення множинної логістичної регресії з поетапним виключенням малоінформативних змінних була побудована оптимізована модель для оцінки ймовірності наявності серцевої недостатності у пацієнтів з цукровим діабетом. До остаточної формули увійшли чотири незалежні предиктори: рівень TGF- β 1, індекс маси тіла, прийом метформінів та вік.

Модель має дуже гарну прогностичну силу, що говорить про хорошу оцінку визначення ймовірності СН (AUC = 0,829 (0,686 - 0,926), χ^2 -квадрат = 17,37; P = 0,0016). Точність моделі 77,27 %. Приналежність до групи 0 – «Немає СН» визначається моделлю з точністю 87,5 %, а приналежність до групи 1 – «Є СН» – з точністю 65,0.

Отримане рівняння логіт-функції має вигляд:

$$Y 1(0) = 0,67 * TGF-\beta 1 - 0,25 * IMT - 3,71 * \text{Метформін} - 0,08 * \text{Вік} + 10,81$$

$$\chi^2\text{-квадрат} = 17,37, p = 0,0016$$

Статистична значущість моделі підтверджена значенням $\chi^2 = 17,37$ при $p = 0,0016$, що свідчить про достовірну відмінність між повною та нульовою моделлю, а отже — про суттєву інформативну здатність включених змінних. Отримана модель може бути використана для попереднього прогнозування серцевої недостатності у клінічній практиці на основі індивідуальних характеристик пацієнта.

Показники	Відношення шансів	95% довірчий інтервал
TGF- β 1	1,9549	0,9406 to 4,0629
ІМТ	0,7783	0,6437 to 0,9410
Метформін	0,0244	0,0011 to 0,5467
Вік	0,9196	0,8400 to 1,0067

У межах проведеного дослідження було виконано ROC-аналіз (Receiver Operating Characteristic), який використовувався як етап оцінки дискримінаційної здатності окремих біомаркерів, включених до моделі

множинної логістичної регресії. Зокрема, проведено аналіз прогностичної інформативності рівня TGF- β 1 як одного з незалежних предикторів наявності серцевої недостатності у пацієнтів з цукровим діабетом 2 типу. Побудована ROC-крива дозволила візуалізувати співвідношення чутливості та специфічності на різних порогах значення TGF- β 1, а обчислення площі під кривою (AUC) дозволило кількісно оцінити здатність цього показника розрізняти пацієнтів із наявною та відсутньою серцевою недостатністю. Отримане значення $AUC = 0,645$ при рівні значущості $p = 0,048$ підтверджує наявність статистично достовірної прогностичної здатності TGF- β 1 у контексті діагностики СН. Таким чином, ROC-аналіз доповнив результати логістичної регресії та підтвердив, що підвищення рівня TGF- β 1 асоціюється з вищим ризиком наявності серцевої недостатності, що вказує на доцільність включення цього біомаркера до переліку прогностично значущих змінних. Дані представлено на рис. 7.1.1 та 7.1.2.

Аналогічні ROC-криві були побудовані для інших показників.

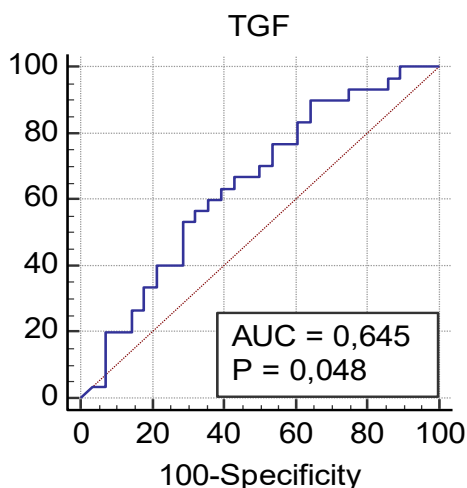


Рисунок 7.1.1

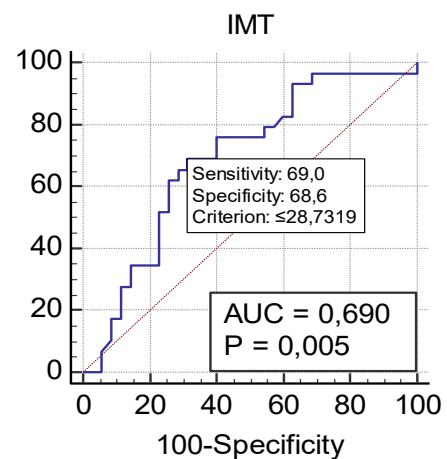


Рисунок 7.1.2

За результатами проведеного нами дослідження серед пацієнтів із цукровим діабетом 2 типу ми здійснили багатофакторний аналіз клініко-лабораторних показників із метою виявлення предикторів наявності серцевої недостатності. Вивчено взаємозв'язки між метаболічними порушеннями, ознаками системного запалення, параметрами серцево-судинного та

ниркового стану. Практичне значення побудованої логістичної моделі полягає у можливості її використання для індивідуальної стратифікації ризику серцевої недостатності у пацієнтів із цукровим діабетом 2 типу. Зокрема, на основі індивідуальних значень TGF- β 1, індексу маси тіла, віку та факту прийому метформіну може бути розрахована прогнозована ймовірність розвитку або наявності серцевої недостатності у конкретного пацієнта, що дає змогу своєчасно ідентифікувати осіб високого ризику та обґрунтувати необхідність більш поглибленого клінічного обстеження чи інтенсивнішої тактики ведення.

Значущий внесок TGF- β 1 у модель вказує на важливу роль фібротичних процесів та ремоделювання міокарда у патогенезі серцевої недостатності при цукровому діабеті. Водночас негативний коефіцієнт для метформіну підтверджує потенційні кардіопротекторні властивості цього препарату у пацієнтів із ЦД 2 типу, що узгоджується з сучасними даними щодо плейотропних ефектів метформіну.

Модель може бути використана для оптимізації клінічних рішень, зокрема для аргументації призначення або корекції терапевтичних втручань, контролю маси тіла, показань до повторного інструментального чи лабораторного обстеження, а також для раннього застосування засобів із доведеною кардіопротекторною дією (інгібіторів АПФ, β -блокаторів, антагоністів мінералокортикоїдних рецепторів, інгібіторів НЗКТГ-2 тощо).

Крім того, логістична модель може використовуватися для прогнозування поширеності ускладнень на популяційному рівні, планування профілактичних програм та оцінки потенційного навантаження на систему охорони здоров'я. Динамічне застосування моделі, зокрема повторний розрахунок значення Y після модифікації способу життя або зміни терапії, дає можливість оцінювати ефективність клінічних втручань у зниженні ризику серцевої недостатності. Для зручності практичної інтерпретації результатів логістичної регресії значення логіт-функції Y доцільно перевести у

ймовірність розвитку серцевої недостатності шляхом підстановки у стандартне рівняння логістичної трансформації:

$$P = \frac{1}{1 + e^{-Y}}.$$

Отримане значення P відображає індивідуальну прогнозовану ймовірність (у частках від 0 до 1), яку при необхідності можна перевести у відсотковий формат. Це дозволяє клініцисту отримати наочну оцінку ризику для конкретного пацієнта, що значно спрощує інтерпретацію моделі та її застосування у практичній роботі.

Таким чином, побудована логістична модель є важливим інструментом персоналізованої медицини, що дозволяє інтегрувати лабораторні маркери, антропометричні показники та особливості лікування з метою прогнозування ризику серцевої недостатності у пацієнтів із цукровим діабетом 2 типу.

Публікації за матеріалами розділу:

1. Sokolova, A., Pushkarev, V., Sokolova, L., Pushkarev, V., Kobrynska, N., & Tronko, M. (2024). COVID-19 І СЕРЦЕВО-СУДИННІ ЗАХВОРЮВАННЯ: ЕФЕКТ СТАТИНІВ ТА МЕТФОРМІНУ (огляд літератури та власні дані). Проблеми ендокринної патології | Problems of Endocrine Pathology, 3, 10. <https://doi.org/10.21856/j-PEP.2024.3.10>
2. Sokolova, A., Pushkarev, V., Sokolova, L., Pushkarev, V., & Tronko, M. (2024). Pathogenetic basis of treating endothelial dysfunction with metformin in patients with diabetes (literature review and own data). INTERNATIONAL JOURNAL OF ENDOCRINOLOGY (Ukraine), 20(3), 1391. <https://doi.org/10.22141/2224-0721.20.3.2024.1391>

РОЗДІЛ 8. COVID-19 І СЕРЦЕВО-СУДИННИЙ РИЗИК У ПАЦІЄНТІВ З ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ

Інфекція COVID-19 (Coronavirus Disease 2019), спричинена вірусом SARS-CoV-2, виявила потужний системний вплив на організм людини, особливо у пацієнтів із метаболічними порушеннями. Цукровий діабет (ЦД), ожиріння та серцево-судинні захворювання (ССЗ) не лише ускладнюють перебіг COVID-19, але й самі обтяжуються внаслідок запалення, оксидативного стресу та порушення ендотеліальної функції, викликаних інфекцією [114].

8.1 Механізми імунної відповіді при COVID-19

Під час інфікування SARS-CoV-2 відбувається активне залучення механізмів вродженого імунітету, серед яких провідну роль відіграє реакція на ендоплазматичний стрес — так звана відповідь на незгорнуті білки (Unfolded Protein Response, UPR). Цей процес ініціюється внаслідок потрапляння вірусних структур із частково гідрофобними амінокислотними залишками до еукаріотичних клітин, що призводить до порушення білкового гомеостазу в ендоплазматичному ретикулумі та активації сигнальних каскадів, спрямованих на видалення неправильно згорнутих білків і збереження клітинної життєздатності [115]. Одним із ключових ефекторів UPR є транскрипційний фактор NF-κB, активація якого супроводжується підвищеною експресією генів прозапального профілю та активацією системної запальної відповіді. Це, своєю чергою, сприяє посиленню реплікації вірусної РНК, індукції апоптозу через мітохондріальні шляхи та розвитку тяжкого запалення в уражених тканинах. Механізм активації NF-κB при SARS-CoV-2 є багатоетапним і включає прямі взаємодії між нуклеокапсидними білками вірусу та молекулярними компонентами сигнального каскаду. Крім цього, виявлено здатність нуклеокапсидного білка SARS-CoV-2 безпосередньо взаємодіяти з білком NLRP3, що сприяє формуванню активного інфламмасомного комплексу NLRP3/ASC. Активація інфламмасом призводить до утворення активних форм IL-1β та IL-18, підсилюючи прозапальну відповідь та сприяючи розвитку

цитокінового шторму. У легеневій тканині ключову роль у запуску локального запалення відіграють альвеолярні макрофаги, які через рецептори розпізнавання патогенів (PRR) ініціюють продукцію цитокінів IL-6, IFN- γ , MCP-1, IP-10 та інших медіаторів, що рекрутують моноцити, нейтрофіли та Т-лімфоцити до зони ураження. Це супроводжується розвитком лімфопенії та підвищенням співвідношення нейтрофілів до лімфоцитів — маркерів тяжкого перебігу COVID-19. У пацієнтів з важким перебігом інфекції виявлено істотне підвищення рівнів IL-2, IL-7, MCP-1, G-CSF, IP-10, IL-10, MIP-1 та TNF- α , а також зростання кількості прозапальних моноцитів CD14⁺CD16⁺ у периферичній крові. Такий профіль цитокінів та клітин імунної системи свідчить про перехід до неконтрольованої запальної відповіді — цитокінового шторму — що лежить в основі прогресування COVID-19 до гострого респіраторного дистрес-синдрому (ARDS) [116].

8.2 Ключові цитокіни при COVID-19

Ключову роль у патогенезі COVID-19 відіграє інтерлейкін-6 (IL-6), який активує сигнальні каскади, що призводять до розвитку системного запалення, ендотеліальної дисфункції та формування цитокінового шторму. Підвищені рівні IL-6 асоціюються з тяжким перебігом хвороби, особливо у пацієнтів літнього віку, з ожирінням, чоловічою статтю, гіпертензією, цукровим діабетом та іншими коморбідними станами. Дослідження показали, що IL-6 був достовірно вищим у пацієнтів, які померли від COVID-19, а також корелював із підвищеною експресією рецептора ангіотензину II (AT1R) і ангіотензинперетворюючого ферменту 2 (ACE2) у легеневому епітелії. IL-6 реалізує свою дію через два основні сигнальні шляхи: цис- та транс-. У цис-шляху IL-6 зв'язується з мембранним рецептором IL-6R, формуючи комплекс із gp130 та залучаючи кінази JAK, які активують STAT-3. Транс-сигналінг відбувається за участі розчинного рецептора IL-6 (sIL-6R), що дозволяє IL-6 діяти навіть на клітини, які не експресують IL-6R, зокрема ендотеліальні клітини. Активація STAT-3 сприяє експресії генів, відповідальних за проліферацію, ангіогенез, виживання клітин, запальну відповідь та імунодепресію [117]. Особливе значення має вплив осі IL-

6/STAT-3 на формування Th17-відповіді. За присутності IL-6 і TGF- β наївні CD4⁺-лімфоцити диференціюються в клітини Th17, які секретують прозапальні цитокіни: IL-17A, IL-17F, IL-21, IL-22, IL-23, TNF- α , GM-CSF та хемоатрактанти, зокрема CCL2. У пацієнтів із тяжким перебігом COVID-19 зафіксовано підвищений вміст Th17-клітин із експресією рецептора CCR6 та зростання рівнів Th17-асоційованих цитокінів у плазмі. Посилення експресії транскрипційного фактора ROR γ t, який є основним регулятором Th17-диференціації, підтверджує активацію цього напрямку адаптивної імунної відповіді. До чинників, що посилюють Th17-активацію, належать зниження експресії ACE2, гіпоксія, вікові зміни та метаболічні порушення. Вважається, що IL-22, один із цитокінів Th17-профілю, сприяє утворенню легеневого ексудату, збагаченого фібрином та муцинами, що є морфологічною основою розвитку дихальної недостатності при COVID-19 [118]. Цитокін IL-17A, як один із ключових ефекторів Th17-клітин, є важливою ланкою у формуванні гіперзапального стану при COVID-19. Підвищена експресія IL-17A виявляється в пацієнтів із тяжким перебігом захворювання, що підтверджується як клінічними, так і експериментальними дослідженнями. Цей цитокін індукує синтез широкого спектру прозапальних медіаторів, включно з IL-1 β , IL-6, TNF- α , G-CSF, GM-CSF, IL-8, MCP-1, MIP-1 α/β , IP-10, VEGF, що сприяє рекрутуванню нейтрофілів, активації ендотелію та посиленню тканинного ураження. Збільшення концентрації IL-17A корелює з дисфункцією серцево-судинної та ниркової систем, погіршенням параметрів глікемічного контролю, а також з більш тяжким клінічним перебігом COVID-19. IL-17A сприяє утворенню фіброзу, стимулює проліферацію гладком'язових клітин судин, посилює оксидативний стрес та порушує бар'єрну функцію ендотелію. Його концентрація виявляється підвищеною навіть у постковідний період, що може бути підґрунтям для формування довготривалих ускладнень у пацієнтів із метаболічними порушеннями. Серед факторів ризику, які асоціюються з надмірною Th17-активацією, виділяють вік понад 65 років, чоловічу стать, ожиріння, цукровий діабет, артеріальну гіпертензію та хронічну хворобу нирок. Усі ці стани характеризуються базальним запальним фоном та

порушенням регуляції імунної відповіді, що може призводити до надмірного утворення ІЛ-17А при вірусному інфікуванні [119].

8.3 Рівень окислених ліпопротеїнів низької густини (oxLDL) у хворих на ЦД після COVID-19

Одним із ключових маркерів прогресування атеросклерозу є окисдовані ліпопротеїни низької щільності (oxLDL), які беруть участь у запуску запального каскаду в судинній стінці, індукують ендотеліальну дисфункцію та формування пінистих клітин, сприяючи розвитку хронічного судинного запалення. Підвищення рівня oxLDL асоціюється з ризиком ішемічної хвороби серця, прогресуванням серцевої недостатності, а також може бути прогностичним маркером серцево-судинної патології [120].

Особливу клінічну значущість oxLDL набуває в умовах поєднання цукрового діабету та перенесеного COVID-19, що супроводжуються порушенням гомеостазу, підвищенням рівня прозапальних цитокінів (ІЛ-6, ІЛ-17, TNF- α), активацією оксидативного стресу і ремоделюванням судин. Водночас можливість фармакологічної модифікації цього показника за допомогою гіпоглікемічної терапії, зокрема інсуліну, метформіну та інгібіторів НЗКТГ-2, становить важливу наукову і практичну цінність [121].

У нашому дослідженні було проаналізовано рівень oxLDL у крові пацієнтів із ЦД, які перенесли COVID-19 у період 2020–2022 років, з урахуванням тяжкості перебігу інфекції, типу діабету, тривалості захворювання, індексу маси тіла, параметрів функції нирок і серця, а також впливу гіпоглікемічної терапії.

У дослідженні було проаналізовано дані 82 пацієнтів з цукровим діабетом, серед яких 24 мали ЦД 1 типу, а 58 — ЦД 2 типу. Контрольну групу становили 7 здорових осіб без хронічних захворювань. Середній вік обстежених пацієнтів становив 61,4 року, індекс маси тіла — $28,58 \pm 0,537$ кг/м², а середній рівень глікозильованого гемоглобіну — $9,43 \pm 0,196\%$, що свідчить про декомпенсацію перебігу діабету.

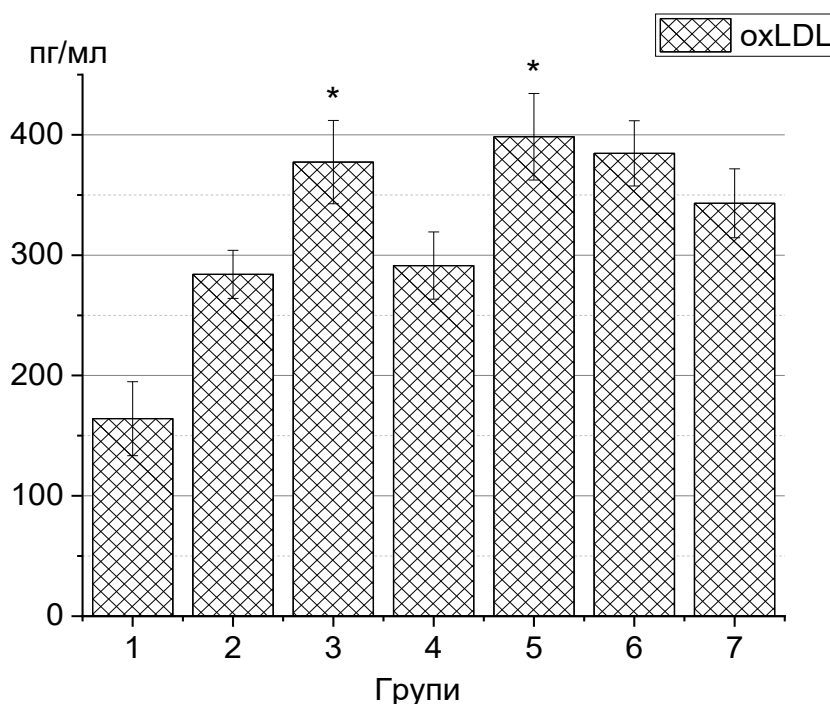


Рис. 1. Рівень oxLDL у плазмі крові у хворих на цукровий діабет, які перехворіли COVID-19 у 2020-2022 роках.

1 - контроль (n = 7); 2 - хворі на цукровий діабет (n = 50); 3 - пацієнти з діабетом після COVID-19 (n = 32); 4 - пацієнти з діабетом після легкої COVID-19 (n = 24); 5 - пацієнти з діабетом після важкої COVID-19 (n = 8); 6 - невакциновані пацієнти з діабетом та/або COVID-19 (n = 41); 7 - вакциновані пацієнти з діабетом та/або COVID-19 (n = 41). $M \pm m$.

Відмінності між контрольною (1) та іншими групами вірогідні ($P < 0,05$); * - відмінності від попередньої групи вірогідні, $P < 0,05$;

Встановлено, що рівень oxLDL більш ніж у 2 рази вищий у хворих на COVID-19 (рис. 1, ст. 3) у порівнянні з контрольними значеннями. У хворих на цукровий діабет кількість oxLDL також суттєво вище рівня контролю. У пацієнтів з діабетом після COVID-19 вміст oxLDL у крові вищий, ніж у хворих на ЦД (рис. 1, ст. 2 та 3), хоча амплітуда змін значно нижча ніж при гострій COVID-19, де рівень oxLDL перевищував контроль у 3,8 рази, а показник хворих на ЦД – у 2,6 рази [11]. Існує також достовірна різниця між пацієнтами з легкою і важкою формами COVID-19 (рис. 1, ст. 4 і 5). Відмін між вакцинованими і невакцинованими хворими не спостерігалось (рис. 1, ст. 6 і 7). Таким чином,

кількість oxLDL у крові хворих на ЦД, які перехворіли COVID-19, залишається високим, що свідчить про підвищений ризик атерогенезу.

Вірогідної різниці між рівнями oxLDL при різних типах діабету немає, але амплітуда зростання його кількості при ЦД2 значно вища, ніж при ЦД1 (табл. 8.5.1, гр. 3 і 4). Збільшення тривалості діабету, маси тіла понад 30 кг/м² та захворювання на COVID-19 призводить до збільшення кількості oxLDL у крові, а отже і ризику атеросклерозу.

Табл. 1. Кількість окислених LP(a) у плазмі крові в залежності від типу і тривалості діабету, ІМТ, концентрації Нв1Ас та статі.

№	Групи	LP(a) мг/мл	SE ±	n
1	Контроль	15,1	4,6	3
2	ЦД1	18,2	2,9	24
3	ЦД2	23,4	5,4	58
4	ЦД1 + COVID-19	25,9	2,8	11
5	ЦД2 + COVID-19	31,9	7,7	20
6	Тривалість ЦД <15	270,99	19,94	27
7	Тривалість ЦД >15	352,59	47,35 ⁵	17
8	Тривалість ЦД <15 + COVID-19	411,38	41,89 ⁵	11
9	Тривалість ЦД >15 COVID-19	419,05	62,95	14
10	ІМТ < 30 кг/м ²	296,13	34,99	28
11	ІМТ >30 кг/м ²	396,75	45,32 ⁹	17

12	ІМТ < 30 кг/м ² + COVID-19	370,62	47,56 ⁹	16
13	ІМТ >30 кг/м ² + COVID-19	400,12	10,38	11
14	Hb1Ac <7,5%	309,72	33,03	20
15	Hb1Ac >7,5%	346,53	41,24	25
16	Hb1Ac <7,5%COVID-19	402,98	50,47 ¹³	9
17	Hb1Ac >7,5% + COVID-19	418,65	70,66	10
	Жін.	274,41	38,45	46
18	Чол.	283,71	37,29	36
19	Жін. + COVID-19	353,90	53,61	16
20	Чол. + COVID-19	377,73	49,58	8

Примітки: Всі значення вірогідно відрізняються від контролю (164,13 ± 30,77), P <0,05; Індексом позначені вірогідні відміни щодо відповідної групи, P <0,05.

Також визначали кількість oxLDL у плазмі крові при різних показниках фракції викиду лівого шлуночка серця (ФВЛШ), розрахункової швидкості клубочкової фільтрації (рШКФ) і альбумінурії (АУ) у нормі та при патологічних змінах (табл. 8.5.2). З таблиці видно, що при порушеннях цих показників рівень oxLDL вище (група 2 проти гр. 4, 9 і 12). Також вища реакція щодо кількості oxLDL на COVID-19 при рШКФ < 60 (група 7 проти 3 і 5).

Відомо, що високі рівні oxLDL в циркулюючих імунних комплексах були пов'язані з підвищеною ймовірністю розвитку аномальної альбумінурії, а також сприяють розвитку ретинопатії в осіб з діабетом 1 типу Lopes12a,v.

Табл. 8.5.2. Кількість oxLDL у плазмі крові при показниках різних ФВЛШ (%), рШКФ (мл/хв./1,73 м²) та альбумінурії (АУ, мг/добу).

№	Групи	OxLDL pg/mL	SE ±	n
1	Контроль	164,13	30,77	7
2	ЦД	284,05	19,93	50
3	ЦД + COVID-19+	377,36	34,63 ²	32
4	pШКФ <60	424,82	62,57 ²	17
5	pШКФ >60	348,93	51,46	54
6	pШКФ <60 + COVID-19	511,29	69,52	7
7	pШКФ >60 + COVID-19	517,92	63,76 ^{3,5}	19
8	МАУ <30	279,85	41,45	17
9	МАУ 30-300	385,27	48,52 ^{2,8}	27
10	МАУ <30 + COVID-19	387,44	46,68 ⁹	11
11	МАУ 30-300 + COVID-19	364,89	57,24	13
12	ФВЛШ <40	327,69	9,20 ²	3
13	ФВЛШ 40-50	274,77	15,87 ¹²	21
14	ФВЛШ >50	237,82	23,49 ¹²	21
15	ФВЛШ <40 + COVID-19	-	-	-
16	ФВЛШ 40-50 + COVID-19	422,50	35,71 ¹³	15
17	ФВЛШ > 50 + COVID-19	389,97	37,24 ¹⁴	8

Примітки: 3 група – усереднене значення по всій групі (82 пацієнта). 2 група – усереднене значення по всій групі хворих на діабет без COVID-19 (50 пацієнтів).

Всі значення вірогідно відрізняються від контролю ($164,13 \pm 30,77$), $P < 0,05$; Індексами позначені вірогідні відміни щодо відповідної групи, $P < 0,05$.

Таблиця. 3. Кількість oxLDL у плазмі крові пацієнтів з діабетом та після COVID-19 в залежності від лікування препаратами інсуліну, метформіну (бігуаніди) та інгібіторами натрійзалежного котранспортера глюкози 2-го типу (іНЗКТГ-2).

№	Групи	OxLDL пг/мл	SE ±	%	m ±	n
1	Контроль	164,13	30,77	100,00	11,68	7
2	ЦД	284,05	19,93	173,06	12,14	50
3	Інсулін -	370,62	35,04	227,20	21,48 ²	38
4	Інсулін +	248,02	34,69	152,04	21,27 ^{2,3}	44
5	Інсулін -, COVID-19+	591,89	50,15	362,83	30,74 ^{2,4}	7
6	Інсулін +, COVID-19+	203,85	23,90	124,96	14,65 ^{2,5}	18
7	Метформін -	363,27	43,24	222,69	26,51 ²	37
8	Метформін +	341,50	43,39	209,34	26,60	45
9	Метформін - COVID-19 +	415,18	49,07	254,51	30,08 ⁸	13
10	Метформін + COVID-19 +	242,83	23,63	148,85	14,49 ^{2,7-9}	12

11	іНЗКТГ-2 -		385,97	41,16	236,60	25,23 ²	71
12	іНЗКТГ-2 +		288,83	41,23	177,06	25,27 ¹¹	11
13	іНЗКТГ-2 - COVID-19 +		459,47	40,70	281,66	24,95 ^{11,12}	17
14	іНЗКТГ-2 + COVID-19 +		198,10	24,58	121,44	15,07 ¹¹⁻¹³	6

Примітки: група 2 – усереднені дані для хворих на діабет з лікуванням ЦЗП та без нього. Група 3 – хворі на діабет з комбінованим лікуванням, але без інсуліну, так само групи 7 і 11 – хворі на діабет з комбінованим лікуванням, але без застосування препаратів метформіну або іНЗКТГ-2.

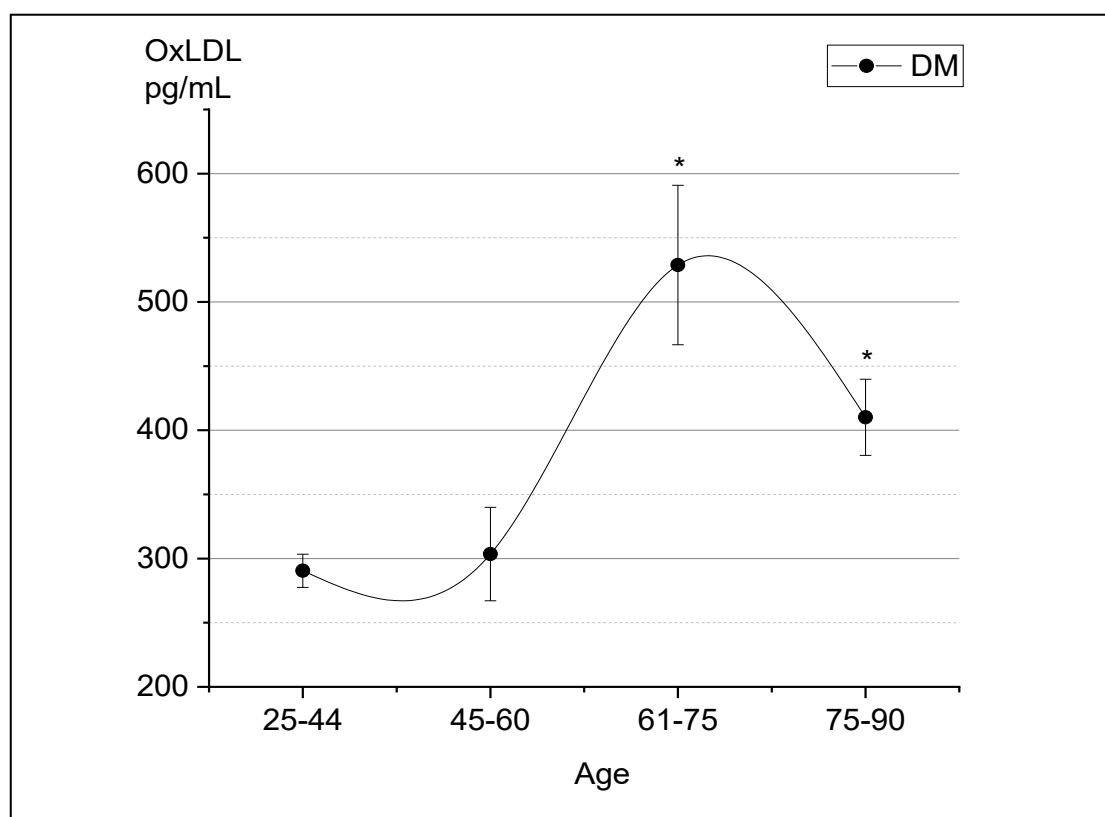
Всі значення за виключенням груп 6 і 14 вірогідно відрізняються від контролю, $P < 0,05$; Індексом позначені вірогідні відмінності щодо відповідної групи, $P < 0,05$.

Вивчення впливу лікування хворих цукрознижувальними препаратами (ЦЗП) на концентрацію oxLDL в крові показало, що препарати інсуліну, метформін та іНЗКТГ-2 ефективно (близько до контрольних значень) знижують кількість oxLDL у крові пацієнтів, які перехворіли COVID-19 (табл. 8.5.3, гр. 6, 10 і 14). За відсутності лікування вказаними ЦЗП рівень ліпопротеїнів перевищував його усереднену кількість, яка спостерігалась у хворих на діабет (табл. 8.5.3 група 2 проти груп 3, 7, 11). Також звертає на себе увагу той факт, що за відсутності лікування ЦЗП у пацієнтів, що перехворіли COVID-19 рівень oxLDL значно зростає, особливо за відсутності лікування інсуліном (табл. 8.5.3, групи 5, 9, 13). Цікаво, що ефект лікування був більш виражений саме у хворих на COVID-19 (табл. 8.5.1, групи 6, 10, 14).

Отже, лікування ЦЗП у пост-ковідному періоді може суттєво покращити антиатерогенний ліпідний профіль пацієнтів.

Визначення концентрації oxLDL у плазмі крові в залежності від віку хворих показало зростання його рівня з віком, як у групі з діабетом, так і у пацієнтів з

діабетом, що перехворіли на COVID-19, разом із суттєвим зниженням кількості oxLDL у найстаршій віковій групі (75-90 років),) (рис.2).



Доведено, що високий вміст LDL та, особливо, oxLDL спричиняє накопичення холестерину на стінках судин і значно збільшує ризик атеросклерозу та інших ССЗ [122]. OxLDL здійснюють свою шкідливу дію через лектиноподібний oxLDL рецептор 1 (lectin-like oxLDL receptor 1 - LOX-1) Wendt24.

Дисліпідемія, пов'язана з SARS-CoV-2, підтверджувалась неодноразово. Однак деякі автори виявили, що рівні загального холестерину, HDL- та LDL-холестерину в сироватці крові були нижчими у пацієнтів із COVID-19 порівняно з нормальними суб'єктами [120].

Високий рівень oxLDL асоціюється з прогресуванням атеросклерозу, особливо у пацієнтів з метаболічними порушеннями. У хворих на ЦД спостерігається підвищене утворення вільних радикалів і порушення антиоксидантного захисту, що сприяє підвищенню рівня oxLDL навіть без

додаткового тригера [121]. ЦД є незалежним чинником підвищення oxLDL. COVID-19 викликає надмірний оксидативний та запальний стрес, SARS-CoV-2 інфекція активує продукцію прозапальних цитокінів (IL-6, TNF- α) та підвищує рівень реактивних форм кисню, що веде до значного зростання рівня oxLDL в гострій фазі інфекції. Це може бути наслідком тривалого метаболічного дисбалансу та залишкового запалення. Отримані нами дані свідчать, що рівень oxLDL може бути одним з маркерів пост-ковідного синдрому. Тому контроль цього параметра, особливо після COVID-19, може мати клінічне значення для профілактики серцево-судинних подій у пацієнтів з ЦД. А лікування цукрознижувальними препаратами може бути перспективною стратегією щодо зниження рівня oxLDL в осіб, що перехворіли COVID-19, а отже і ризику атеросклерозу.

Наші результати дослідження показали, що рівень окисдованих ліпопротеїнів низької щільності (oxLDL) у крові пацієнтів з діабетом був достовірно вищим порівняно з контрольною групою, а у пацієнтів, які перенесли COVID-19, він підвищувався ще більше. Найвищі значення oxLDL спостерігались у пацієнтів із тяжким перебігом COVID-19. При цьому вакцинація не мала значущого впливу на рівень окисдованих ліпідів. У хворих на ЦД 2 типу концентрація oxLDL була вищою, ніж у пацієнтів з ЦД 1 типу. Також було встановлено, що тривалість діабету понад 15 років, індекс маси тіла понад 30 кг/м² та високі значення HbA_{1c} супроводжувалися вищим рівнем oxLDL у плазмі крові. Підвищення рівня oxLDL також відзначалося при зниженні швидкості клубочкової фільтрації (<60 мл/хв), при мікроальбумінурії (30–300 мг/г) та при зниженій фракції викиду лівого шлуночка (<50%), що свідчить про тісний зв'язок між оксидативним стресом і серцево-ренальною дисфункцією. У межах аналізу впливу гіпоглікемічної терапії встановлено, що рівень oxLDL був достовірно нижчим у пацієнтів, які отримували інсулін, метформін або інгібітори НЗКТГ-2. У пацієнтів без лікування цими препаратами, особливо після перенесеного COVID-19, концентрація oxLDL була значно вищою. Найефективнішим виявилось застосування інгібіторів НЗКТГ-2, при

якому рівень oxLDL наближався до контрольних значень. Дослідження також показало вікову динаміку: рівень oxLDL зростає із віком, особливо після COVID-19, проте у групі пацієнтів віком 75–90 років спостерігалось його зниження порівняно з групою 61–75 років, що, ймовірно, пов'язано з особливостями виживаності або гормональним статусом. Загалом отримані дані підтверджують, що oxLDL є одним із ключових патогенетичних чинників розвитку серцево-судинних ускладнень при ЦД, особливо в умовах постковідного стану.

8.4 Зміни рівнів ІЛ-17А у пацієнтів з цукровим діабетом 2 типу після перенесеного COVID-19

За період спостереження в реальній клінічній практиці під час виконання наукової роботи встановлено, що тяжкий перебіг коронавірусної інфекції асоціюється з активацією прозапальних цитокінів, зокрема інтерлейкіну-17А (ІЛ-17А), який є ключовим медіатором Th17-відповіді [118, 119]. Цей цитокін бере участь у хронічному запаленні, метаболічній дисрегуляції та ушкодженні судинно-ендотеліальної функції, що є особливо актуальним в умовах поєднаної патології — ЦД та перенесеної вірусної інфекції. Результати експериментальних досліджень автоімунних і аутозапальних захворювань, опосередкованих Т-лімфоцитами, продемонстрували обмеженість класифікації Т-хелперних клітин виключно на підтипи Th1 та Th2. Це стало підґрунтям для виокремлення нової субпопуляції CD4⁺-Т-лімфоцитів — Th17, які продукують інтерлейкін-17 (ІЛ-17). Клітини Th17 були визнані потужними індукторами тканинного запалення, що відіграють ключову роль у розвитку багатьох експериментальних автоімунних моделей, а також у патогенезі запальних захворювань у людини. Серед продукованих ними цитокінів особливу увагу привертає ІЛ-17А, здатний активувати транскрипційний фактор NF-κB та стимулювати синтез ІЛ-6 — критично важливих медіаторів, залучених у формування цитокінового шторму при інфекції SARS-CoV-2 [117, 118]. Останнім часом було встановлено його ключову роль у нейроімунології, тканинній фізіології та регуляції клітинного метаболізму, зокрема в жировій тканині. Вважається, що ІЛ-17 координує взаємодію між нервовою, ендокринною та імунною системами, підтримуючи

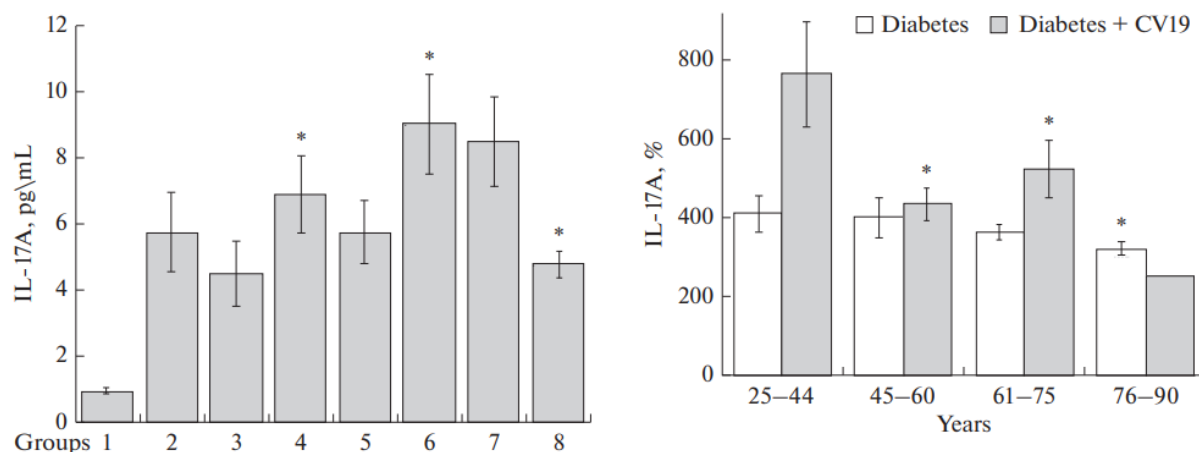
енергетичний гомеостаз організму як центральна ланка нейроімунометаболізму [123]. Підвищені рівні Th17-лімфоцитів описані в периферичній крові пацієнтів, інфікованих SARS-CoV-2 у 2020 році спільнотою науковців. Це свідчить про координуючу роль IL-17A у запальній відповіді, оскільки він ініціює продукцію інших прозапальних цитокінів, таких як IL-1, IL-6 і фактор некрозу пухлини- α (TNF- α). Крім того, збільшення кількості Th17-клітин і продукованих ними цитокінів у поєднанні зі зниженням інших субпопуляцій лімфоцитів підтримує ідею імунної відповіді, що призводить до розвитку тяжкого запалення. Підкреслюється, що у пацієнтів із пневмонією, спричиненою COVID-19, CD4⁺- і CD8⁺-Т-клітини характеризуються підвищеною здатністю до продукції IL-17A *in vitro*, що активує нейтрофіли й призводить до ще вищих рівнів IL-17A у периферичній крові [124].

Метою нашого дослідження було визначити рівень IL-17A у крові 82 пацієнтів з ЦД, які перенесли коронавірусну інфекцію (постковідний синдром) у 2020–2022 рр. Оцінювання тяжкості перебігу коронавірусної інфекції та відповідної терапії здійснювалося згідно з протоколом «Надання медичної допомоги при лікуванні коронавірусної хвороби COVID-19», затвердженим наказом Міністерства охорони здоров'я України від 02.04.2020 №762. До групи тяжкого перебігу було віднесено пацієнтів, які під час захворювання потребували кисневої підтримки або перенесли COVID-19 два чи більше разів.

У дослідженій когорті пацієнтів середній індекс маси тіла (ІМТ) становив $28,58 \pm 0,537$ кг/м², що перевищує нормальні значення. Середній рівень глікованого гемоглобіну (HbA1c) становив $9,43 \pm 0,196\%$, що відповідає критеріям цукрового діабету. Контрольну групу (n = 5) склали клінічно здорові особи без підтвердженої в анамнезі коронавірусної інфекції.

Порівняння концентрацій IL-17A у постковідному періоді з контролем продемонструвало достовірне (у 6–9 разів) підвищення рівня цього цитокіну (рис. 1), що співвідноситься з показниками, характерними для пацієнтів із тяжким перебігом COVID-19. При цьому різниця вмісту IL-17A між пацієнтами з ЦД, які не хворіли на COVID-19, та тими, хто переніс інфекцію, була менш

вираженою. Статистично значущі відмінності концентрації IL-17A спостерігались між пацієнтами з легким та тяжким перебігом COVID-19. Також було зафіксовано вплив вакцинації на рівень цитокіну (рис. 1).



Рівні IL-17A не відрізнялись достовірно між хворими на цукровий діабет 1 та 2 типу. Водночас у постковідний період у пацієнтів із ЦД 2 типу концентрація IL-17A була вищою особливо за наявності тривалого перебігу діабету (понад 15 років), ожиріння (ІМТ >30 кг/м²) та поганого глікемічного контролю (HbA1c >7,5%). Наявність перенесеної коронавірусної інфекції додатково поглиблювала порушення зазначених параметрів. У жінок рівень IL-17A був вищим, ніж у чоловіків. Аналіз рівнів IL-17A залежно від виду гіпоглікемічної терапії та її комбінацій виявив відсутність суттєвого ефекту інсулінотерапії щодо зниження концентрації цитокіну. Натомість у пацієнтів із ЦД, які перенесли COVID-19, спостерігалась тенденція до зниження IL-17A при застосуванні певних цукрознижувальних засобів. Позитивний ефект на зменшення рівня IL-17A зафіксовано у групах, що приймали метформін та інші препарати групи бігуанідів. Натомість у разі відсутності бігуанідної терапії після COVID-19 відзначалася надмірно виражена інтерлейкінова відповідь. У групі, що приймала метформін, рівень IL-17A знижувався, але залишався підвищеним. Подібний ефект спостерігався при використанні інгібіторів НЗКТГ-2. Серед комбінованих схем терапії найвиразніший ефект зниження рівня IL-17A спостерігався у пацієнтів, які отримували одночасно метформін та інсулін. Натомість у

пацієнтів, які не отримували жодної цукрознижувальної терапії під час COVID-19, концентрація ІЛ-17А досягала найвищих значень. Таким чином, відсутність гіпоглікемічної терапії, особливо препаратів групи бігуанідів, у пацієнтів з цукровим діабетом, які перенесли COVID-19, асоціюється з максимальними показниками ІЛ-17А в плазмі крові. Крім того, визначено концентрацію ІЛ-17А залежно від клінічно значущих показників функції серцево-судинної та ниркової систем — фракції викиду лівого шлуночка (ФВ ЛШ), розрахункової швидкості клубочкової фільтрації (рШКФ) та рівня альбумінурії. Згідно з отриманими даними, у разі патологічних змін зазначених параметрів рівень ІЛ-17А достовірно підвищувався, причому найбільш виражене підвищення спостерігалось у пацієнтів із рШКФ <60 мл/хв/1,73 м² (групи 7 і 9). Аналіз концентрації ІЛ-17А у різних вікових групах показав найбільш інтенсивну імунну відповідь на COVID-19 у пацієнтів віком 25–44 роки, тоді як у старших вікових групах, зокрема 76–90 років, спостерігалася тенденція до зниження рівня цитокіну. Це, ймовірно, пов'язано з віковим ослабленням імунної відповіді, зокрема зі зменшенням кількості Th17-клітин. Результати проведеного дослідження підтверджують ключову роль ІЛ-17А як медіатора хронічного запалення в патогенезі цукрового діабету, а також як одного з провідних чинників імунної дисрегуляції у пацієнтів, які перенесли COVID-19. Підвищення рівня ІЛ-17А у постковідний період виявлено навіть через 2–4 роки після перенесеної інфекції, що може свідчити про пролонгований вплив SARS-CoV-2 на імунну систему, особливо у пацієнтів із метаболічними порушеннями [124].

Висока концентрація ІЛ-17А була асоційована з тяжким перебігом коронавірусної хвороби, ожирінням, поганим глікемічним контролем, тривалістю діабету понад 15 років, а також із наявністю уражень серцево-судинної та ниркової систем. Ці дані підтверджують гіпотезу про те, що ІЛ-17А є не лише маркером, а й активним учасником патофізіологічного каскаду, що веде до прогресування кардіоренального ураження при ЦД, особливо в умовах постковідного синдрому.

Виявлений у дослідженні позитивний ефект гіпоглікемізуючої терапії, зокрема метформіну та інгібіторів НЗКТГ-2, на зниження рівня ІЛ-17А, є надзвичайно важливим з клінічної точки зору. Це дозволяє розглядати такі препарати не лише як засоби глікемічного контролю, а й як потенційні імуномодулятори, здатні впливати на хронічне запалення та запобігати розвитку постковідних ускладнень.

Особливої уваги заслуговує той факт, що пацієнти з ЦД, які не отримували цукрознижувальної терапії під час COVID-19, мали найвищі рівні ІЛ-17А, що підтверджує необхідність адекватного ведення таких хворих у гострій період інфекції. У свою чергу, пацієнти, які отримували комбіновану терапію інсуліном та метформіном, демонстрували найменші значення цього цитокіну.

Дані також засвідчують вікову залежність імунної відповіді: найбільш виражена цитокінова активація виявлена у пацієнтів віком 25–44 роки, тоді як у старших вікових групах спостерігалось зниження рівня ІЛ-17А, ймовірно внаслідок вікового імунодефіциту та зниження функціональної активності Th17-клітин.

Таким чином, результати дослідження підтверджують, що ІЛ-17А є перспективним біомаркером постковідного запалення та тяжкості перебігу COVID-19 у пацієнтів з цукровим діабетом, а також потенційною терапевтичною мішенню. Подальші дослідження у цьому напрямку можуть сприяти оптимізації протизапальної та цукрознижувальної терапії, спрямованої на профілактику тривалих ускладнень, зумовлених як COVID-19, так і хронічним метаболічним дисбалансом [125].

8.5. Вплив інгібіторів НЗКТГ-2 на атерогенні та імунозапальні маркери у хворих на цукровий діабет після перенесеної коронавірусної інфекції

Окислені ліпопротеїни низької густини (oxLDL) відіграють ключову роль у ініціації та прогресуванні атеросклерозу, зумовлюючи ендотеліальну дисфункцію, активацію моноцитів/макрофагів і підтримання хронічного запалення. Поглинання oxLDL макрофагами призводить до утворення пінистих

клітин, які є джерелом прозапальних цитокінів і сприяють посиленню локальної запальної відповіді в судинній стінці. Процес окислення ліпопротеїнів низької густини є наслідком надлишкової продукції активних форм кисню, характерної для таких метаболічних порушень, як ожиріння та цукровий діабет 2 типу [126, 127].

Клітини Th17, що належать до субпопуляції CD4⁺ Т-лімфоцитів і продукують інтерлейкін-17, розглядаються як потужні медіатори тканинного запалення та залучені до патогенезу низки аутоімунних і запальних захворювань. Інтерлейкін-17 опосередковує активацію сигнального шляху NF-κB і стимулює експресію інтерлейкіну-6, які відіграють центральну роль у формуванні системної запальної відповіді та розвитку цитокінового шторму при COVID-19. Запальні механізми, асоційовані з IL-17, також тісно пов'язані з ожирінням і цукровим діабетом. У пацієнтів, інфікованих SARS-CoV-2, описано підвищення рівня Th17-лімфоцитів у периферичній крові, що свідчить про координуючу роль IL-17A у запальній відповіді шляхом індукції продукції інших прозапальних цитокінів, зокрема інтерлейкіну-1, інтерлейкіну-6 та фактора некрозу пухлини-α [128].

Ліпопротеїн(а) є добре встановленим, генетично детермінованим фактором ризику атеросклерозу, ішемічної хвороби серця, інсульту, тромботичних ускладнень та стенозу аортального клапана. Підвищення концентрації ліпопротеїну(а) понад 50 мг/дл асоціюється зі зростанням серцево-судинного ризику. Визначення рівня ліпопротеїну(а) у пацієнтів дозволяє ідентифікувати осіб з високим ризиком серцево-судинних захворювань, які потребують більш інтенсивної ліпідознижувальної терапії та комплексного управління кардіоваскулярним ризиком [129].

Метою роботи було дослідження впливу інгібіторів НЗКТГ-2 на рівні oxLDL, інтерлейкіну 17A та ліпопротеїну (а) у крові хворих на діабет, які перехворіли COVID-19 у 2020-2022 роках, з ймовірним формуванням постковідного синдрому. В дослідженнях використовували плазму крові 82 хворих на ЦД 2 типу. Пацієнти перебували на стаціонарному лікуванні в період 2021-

2024 років. У дослідження включені пацієнти, в анамнезі яких є підтвержені дані про перенесений COVID-19 в терміні 2020-2023 рік. Середній вік хворих становив 61,4 роки (30-72 роки). У групі було 46 жінок і 36 чоловіків. Середній індекс маси тіла (ІМТ) хворих був надмірним і складав $28,58 \pm 0,537$ кг/м². Середній вміст Hb1Ac хворих складав $9,43 \pm 0,196\%$, що свідчить про декомпенсацію цукрового діабету. Лікування пацієнтів з ЦД 2 типу відбувалося згідно Уніфікованого клінічного протоколу первинної та спеціалізованої медичної допомоги «Цукровий діабет 2 типу у дорослих», наказ МОЗ України № 1300 від 24.07.2024. Всі пацієнти отримували стандартну цукрознижувальну терапію, в тому числі іНЗКТГ-2, не менше 3х місяців до включення в дослідження. До контрольної групи (n = 7) включені особи, які не мають порушень вуглеводного обміну, репрезентативні за віком, мали в анамнезі COVID19.

Із загальної кількості обстежених пацієнтів були сформовані наступні групи:

Група 1 (n=7)– контрольна

Група 2 (n=35) – Пацієнти з ЦД , які не хворіли на COVID-19. (ЦД, COVID-19 (-))

Група 3 (n=47)– Пацієнти з ЦД, в анамнезі яких є COVID-19. (ЦД , COVID-19 (+))

Група 4 (n=9) – Пацієнти з ЦД, які не хворіли на COVID-19 і не приймали іНЗКТГ-2. (ЦД, COVID-19 (-), іНЗКТГ-2 (-))

Група 5 (n=26)- Пацієнти з ЦД , які не хворіли на COVID-19 і приймали іНЗКТГ-2 (ЦД, COVID-19 (-), іНЗКТГ-2 (+))

Група 6 (n=12)– Пацієнти з ЦД, в анамнезі яких є COVID-19, які не приймали іНЗКТГ-2. (ЦД , COVID-19 (+), іНЗКТГ-2 (-))

Група 7 (n=35)- Пацієнти з ЦД, в анамнезі яких є COVID-19, які приймали іНЗКТГ-2. (ЦД , COVID-19 (+), іНЗКТГ-2 (+))

Вивчення впливу лікування хворих цукрознижувальними препаратами (ЦЗП) на концентрацію oxLDL в крові показало, що препарати іНЗКТГ-2

ефективно (близько до контрольних значень) знижують кількість оxLDL у крові пацієнтів, які мали в анамнезі COVID-19 (табл. 8.5.1, гр. 7). Також звертає на себе увагу той факт, що у пацієнтів ЦД, COVID-19 (+), іНЗКТГ-2 (-) (табл. 8.5.1, гр. 6) рівень оxLDL суттєво зростає. Цікаво, що ефект лікування іНЗКТГ-2 був більш виражений саме у хворих, в анамнезі яких є COVID-19 (табл. 8.5.1, група 7).

Таблиця. 8.5.1. Кількість оxLDL у плазмі крові пацієнтів з ЦД в залежності від наявності в анамнезі COVID-19 та лікування іНЗКТГ-2

№	Групи	ОxLDL %	m ±
1	Контроль	100,00	11,68
2	ЦД, COVID-19 (-)	173,06	12,14
3	ЦД, COVID-19 (+)	229,91	21,10 ²
4	ЦД, COVID-19 (-), іНЗКТГ-2 (-)	236,60	25,23 ²
5	ЦД, COVID-19 (-), іНЗКТГ-2 (+)	177,06	25,27 ⁴
6	ЦД, COVID-19 (+), іНЗКТГ-2 (-)	281,66	24,95 ⁵
7	ЦД, COVID-19 (+), іНЗКТГ-2 (+)	121,44	15,07 ³⁻⁶

Примітки: Всі значення за виключенням групи 7 вірогідно відрізняються від контролю, $P < 0,05$; Індексом позначені вірогідні відмінності щодо відповідної групи, $P < 0,05$.

Отже, лікування іНЗКТГ-2 у до- та постковідному періоді може суттєво покращити атерогенний ліпідний профіль пацієнтів з ЦД 2 типу.

Наявні в літературі дані свідчать про те, що інгібітори іНЗКТГ-2 гальмують продукцію мітохондріальних ROS, які беруть участь у утворенні оxLDL. Нещодавно виявили, що інгібування НЗКТГ-2 покращує функцію ендотеліальних клітин. 3-місячна терапія емпагліфлозином зменшує надлишок Ca^{2+} у мітохондріях і утворення ROS, що призводить до покращення судинної функції у пацієнтів з діабетом [129, 130].

Таблиця. 8.5.2. Кількість ІЛ-17А у плазмі крові пацієнтів з ЦД в залежності від наявності в анамнезі COVID-19 та лікування іНЗКТГ-2

№	Групи	IL-17A пг/мл	m ±
1	Контроль	0,95	0,07
2	ЦД, COVID-19 (-)	4,47	0,98
3	ЦД, COVID-19 (+)	6,86	1,17 ³
4	ЦД, COVID-19 (-), іНЗКТГ-2 (-)	3,80	0,36
5	ЦД, COVID-19 (-), іНЗКТГ-2 (+)	3,03	0,15 ⁵
6	ЦД, COVID-19 (+), іНЗКТГ-2 (-)	6,24	0,79 ⁵
7	ЦД, COVID-19 (+), іНЗКТГ-2 (+)	3,80	0,33 ⁷

Примітки: Всі значення вірогідно відрізняються від контролю, $P < 0,05$; Індексом позначені вірогідні відмінності щодо відповідної групи, $P < 0,05$.

Припускають, що IL-17 допомагає координувати взаємодію між нервовою, ендокринною та імунною системами для підтримки енергетичного гомеостазу організму, як центральний гравець у нейроімуннометаболізмі [131]. Цей унікальний прозапальний цитокін, який інтенсивно продукується та модулюється у пацієнтів із хронічними запальними захворюваннями, також відіграє важливу роль у роботі серцево-судинної системи, а саме, він бере участь у патогенезі серцево-судинних ускладнень, асоційованих із аутоімунними та запальними захворюваннями [132].

Отримані нами дані свідчать про надвисокий рівень IL-17A, у плазмі крові хворих на діабет, які перехворіли на COVID-19 2-4 роки тому. (табл. 8.5.2, гр. 3). За відсутності лікування іНЗКТГ-2 рівень IL-17A досягає максимальних значень. (табл. 8.5.2, гр. 6) порівняно з іншими групами. Визначення кількості IL-17A у плазмі крові в залежності від лікування показало вірогідне зниження IL-17A у хворих на ЦД і COVID-19 при лікуванні іНЗКТГ-2 (табл. 8.5.2, група 7).

Таблиця. 8.5.3. Кількість LP(a) у плазмі крові пацієнтів з ЦД в залежності від наявності в анамнезі COVID-19 та лікування іНЗКТГ-2

№	Групи	Lp (a) %	m ±
1	Контроль	100,0	20,5
2	ЦД, COVID-19 (-)	122,5	14,4
3	ЦД, COVID-19 (+)	165,6	24,3 ¹
4	ЦД, COVID-19 (-), iНЗКТГ-2 (-)	111,92	15,89
5	ЦД, COVID-19 (-), iНЗКТГ-2 (+)	137,63	24,44
6	ЦД, COVID-19 (+), iНЗКТГ-2 (-)	190,74	47,14 ⁴
7	ЦД, COVID-19 (+), iНЗКТГ-2 (+)	108,61	3,97 ⁶

Примітки: Індексами позначені вірогідні відміни щодо відповідної групи, $P < 0,05$.

За нашими даними, високий рівень Lp (a) (до $35,5 \pm 2,8$ мг/дл) спостерігався у пацієнтів, які перехворіли COVID-19 у 2020-2022 роках. (табл. 8.5.3, гр 3). За відсутності лікування iНЗКТГ-2 рівень Lp (a) досягає максимальних значень. (табл. 8.5.3, гр. 6) Лікування iНЗКТГ-2 суттєво (майже у 2 рази) знижували концентрацію Lp (a) у плазмі крові пацієнтів з ЦД у періоді пост-COVID-19 (табл. 8.5.3, гр 7).

Причини різноманітної запальної реакції та розвитку тромбоемболічних ускладнень у пацієнтів з COVID-19 залишаються незрозумілими. Одним з можливих факторів, що сприяють посиленню запальної реакції, тромбоемболічним ускладненням та смертності у пацієнтів з COVID-19, може бути Lp(a), який має прозапальні, протромботичні та проатерогенні властивості і може впливати на перебіг COVID-19. Пацієнти з COVID-19 із підвищеним рівнем Lp (a) мали значно довший час госпіталізації, більш значні рентгенологічні зміни при КТ та вищу потребу в кисні. Підвищений рівень Lp (a)

може бути одним із факторів, які сприяють більш тяжкому перебігу COVID-19, підвищуючи загальний серцево-судинний ризик [133].

Lp(a) складається з частинок ліпопротеїну низької щільності з ApoB (аполіпопротеїн B) та Apo(a) (аполіпопротеїн(a)). Apo(a) має структуру, подібну до плазміногену, проте він не має фібринолітичних властивостей і може перешкоджати лізису тромбу. Lp (a) має сильний вплив на розвиток атеросклерозу завдяки своїм прозапальним та протромботичним властивостям. Рівень Lp (a) є генетично визначеним. Рівні, що перевищують 30 мг/дл, вважаються підвищеними. Хоча даних щодо рівнів Lp (a) у пацієнтів з інфекцією SARS-CoV-2 недостатньо, існують вагомі підстави підозрювати зв'язок між ліпопротеїном та COVID-19. Підвищений рівень Lp (a) може бути потенційним фактором ризику гіперзапальної реакції та тромбоемболічних ускладнень у пацієнтів з COVID-19 [133].

За нашими даними кількість ІЛ-6 залишається підвищеною і у пост-ковідному періоді [134]. Також відомо, що Lp (a) синтезується в печінці, а промотор гена *LPA* містить сайт зв'язування, що реагує на ІЛ-6. ІЛ-6-опосередкована транскрипція гена *LPA* була посилена при нокдауні PPAR γ . Ці результати демонструють важливу роль PPAR γ як негативного регулятора індукованого ІЛ-6 утворення печінкового Lp (a) і можуть представляти нову терапевтичну мішень для пацієнтів із запальними станами, що характеризуються підвищеним рівнем цього ліпопротеїна [135, 136]. Є дані, що рівень Lp (a) залежить від запалення, оскільки промотор *LPA* містить респонсивний елемент щодо ІЛ-6. ІЛ-6, що вивільняється під час запальної реакції, призводить до підвищення рівня Lp (a) у плазмі [137]. Отже зниження рівня ІЛ-6 призводить до пригнічення синтезу Lp (a). Відомо, що іНЗКТГ-2 послаблював продукцію ІЛ-6 в ендотеліальних клітинах, а також значно знижував рівні як TNF- α , так і ІЛ-6 у кровообігу [138]. Таким чином, зниження кількості ІЛ-6 при лікуванні іНЗКТГ-2 може спричинити і зменшення кількості Lp (a), яке ми спостерігали.

Таким чином, поєднання патофізіологічного аналізу, лабораторних маркерів та фармакологічного втручання у нашому дослідженні дозволило

сформувати комплексне уявлення про особливості перебігу COVID-19 у хворих на ЦД та обґрунтувати підходи до стратифікації ризику й персоналізованої терапії.

Публікації за матеріалами розділу

1. Pushkarev, V., Sokolova, L., Levchuk, N., Pushkarev, V., Sokolova, A., Markovych, I., & Tronko, M. (2025). Рівень окислених ліпопротеїнів низької густини в крові хворих на діабет після COVID-19. *Ендокринологія | Endokrynologia*, 30(3), 216-222. <https://doi.org/10.31793/1680-1466.2025.30-3.216>
2. Sokolova, A., Pushkarev, V., Sokolova, L., Pushkarev, V., & Tronko, M. (2025). Effect of Treatment with Sodium-dependent Glucose Cotransporter Type 2 Inhibitors on the Levels of Oxidized Low-density Lipoproteins, Interleukin 17A, and Lipoprotein (a) in the Blood of Diabetic Patients who Have Recovered from COVID-19. *Family medicine. European practices*, 3, 339900. <https://doi.org/10.30841/2786-720X.3.2025.339900>
3. Pushkarev, V., Sokolova, L., Levchuk, N., Kovzun, O., Sokolova, A., Pushkarev, V., & Tronko, M. (2025). Changes in Interleukin-17A Content in the Blood of Patients with Diabetes after COVID-19. *Cytology and Genetics*, 59(3), 65-70. <https://doi.org/10.3103/S0095452725030065>
4. Sokolova, A., Pushkarev, V., Sokolova, L., Pushkarev, V., & Tronko, M. (2025). Heart Failure with Preserved Ejection Fraction in Patients with Diabetes Mellitus. Treatment with Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitors. *Family medicine. European practices*, 1, 324230. <https://doi.org/10.30841/2786-720X.1.2025.324230>
5. Sokolova, A., Pushkarev, V., Sokolova, L., Pushkarev, V., Kobrynska, N., & Tronko, M. (2024). COVID-19 І СЕРЦЕВО-СУДИННІ ЗАХВОРЮВАННЯ: ЕФЕКТ СТАТИНІВ ТА МЕТФОРМІНУ (огляд літератури та власні дані). *Проблеми ендокринної патології | Problems of Endocrine Pathology*, 3, 10. <https://doi.org/10.21856/j-PEP.2024.3.10>

РОЗДІЛ 9. УЗАГАЛЬНЕННЯ ТА АНАЛІЗ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

Серцева недостатність і цукровий діабет належать до провідних медико-соціальних проблем сучасної медицини, що зумовлено їх високою поширеністю, прогресуючим перебігом та значним внеском у структуру серцево-судинної смертності [1, 2, 139]. Розуміння етіологічних і патофізіологічних механізмів різних фенотипів серцевої недостатності є ключовим для вибору терапії та оцінки прогнозу. Серцева недостатність зі зниженою фракцією викиду характеризується ексцентричним ремоделюванням міокарда з дилатацією порожнин і перевантаженням об'ємом, що формується внаслідок ішемічного ушкодження та стійкої нейрогуморальної активації, зокрема ренін-ангіотензин-альдостеронової системи [139, 140]. Натомість при серцевій недостатності зі збереженою фракцією викиду провідними є діастолічна дисфункція, підвищення жорсткості лівого шлуночка та перевантаження тиском, що морфологічно проявляється концентричним ремоделюванням і/або гіпертрофією міокарда. Ці патофізіологічні відмінності відображені в сучасних класифікаціях АСС/АНА, які поєднують клінічні прояви серцевої недостатності з факторами ризику та коморбідними станами, підкреслюючи гетерогенність захворювання та необхідність індивідуалізованого підходу до ведення пацієнтів [2, 5, 139].

За даними численних епідеміологічних досліджень, наявність цукрового діабету істотно підвищує ризик розвитку серцевої недостатності незалежно від віку, статі та супутньої ішемічної хвороби серця, водночас серцева недостатність у таких пацієнтів характеризується більш раннім дебютом, тяжчим клінічним перебігом і гіршим прогнозом [141]. Упродовж останніх десятиліть цукровий діабет розглядається не лише як фактор ризику атеросклеротичних уражень, а як самостійний чинник формування специфічного фенотипу ураження міокарда, що знайшло відображення в сучасній концепції діабет-асоційованого серцевого ремоделювання та метаболічної дисфункції міокарда [2, 139].

Діагностика серцевої недостатності, особливо на ранніх етапах її розвитку, залишається суттєвим клінічним викликом, що зумовлено гетерогенністю патофізіологічних механізмів, неспецифічністю початкових симптомів та частим

поєднанням із коморбідними станами, провідним з яких є цукровий діабет [139, 141]. У пацієнтів з метаболічними порушеннями клінічні прояви серцевої недостатності можуть маскуватися або помилково інтерпретуватися, а стандартні інструментальні методи не завжди дозволяють своєчасно виявити субклінічні структурно-функціональні зміни міокарда, особливо при серцевій недостатності зі збереженою фракцією викиду [2, 3, 141, 145, 146]. У цьому контексті особливої уваги набуває використання лабораторних біомаркерів, зокрема натрійуретичних пептидів, які відображають ступінь гемодинамічного навантаження на міокард і мають високу діагностичну та прогностичну цінність. Визначення рівнів натрійуретичних пептидів дозволяє підвищити точність діагностики, ідентифікувати пацієнтів із прихованими формами серцевої недостатності та здійснювати більш тонку стратифікацію кардіометаболічного ризику, що створює методологічне підґрунтя для подальшого аналізу та інтерпретації власних результатів дослідження [145]. Ключовим інструментальним методом у діагностиці серцевої недостатності залишається ехокардіографія, оскільки дозволяє комплексно оцінити структурні та функціональні параметри серця, необхідні для встановлення фенотипу захворювання [2]. Водночас інтерпретація результатів ЕхоКГ може бути ускладненою у пацієнтів із цукровим діабетом та метаболічними порушеннями, що зумовлює доцільність поєднання візуалізаційних методів із біомаркерами міокардіального навантаження. У цьому контексті поєднання ехокардіографічних даних з визначенням рівнів натрійуретичних пептидів дозволяє підвищити діагностичну точність, забезпечити більш об'єктивну оцінку серцевої функції та створює логічне підґрунтя для застосування саме такого комбінованого підходу в проведеному дослідженні [5, 6]. Важливим аспектом сучасного розуміння серцевої недостатності є усвідомлення того, що характер і механізми її формування значною мірою залежать не лише від наявності цукрового діабету, а й від його типу. Цукровий діабет 1 та 2 типів відрізняються за тривалістю перебігу, патогенезом метаболічних порушень, ступенем інсулінорезистентності та спектром супутніх факторів ризику, що зумовлює різні

шляхи ураження міокарда і формування фенотипів серцевої недостатності. Узагальнення власних результатів ехокардіографічного аналізу показало, що незалежно від типу цукрового діабету у більшості обстежених пацієнтів переважала збережена систолічна функція лівого шлуночка, що відповідає фенотипу серцевої недостатності зі збереженою фракцією викиду [1, 2]. Зокрема, серед пацієнтів із ЦД 1 типу (n=23) збережену ФВ ($\geq 50\%$) мали 21 особа (91,3%), тоді як значне зниження ФВ ($< 40\%$) виявлено лише у 2 пацієнтів (8,7%); випадків межової ФВ (40–49%) у цій групі не зафіксовано. У групі пацієнтів із ЦД 2 типу (n=57) частка осіб зі збереженою ФВ становила 82,5% (n=47), водночас у 6 пацієнтів (10,5%) відзначалися межові значення ФВ у діапазоні 40–50%, а у 4 осіб (7,0%) — знижена ФВ ($< 40\%$).

Таким чином, хоча СНзбФВ домінувала в обох групах, у пацієнтів із ЦД 2 типу спостерігалася більша варіабельність систолічної функції лівого шлуночка та вищий відсоток осіб із помірним і тяжким зниженням ФВ порівняно з пацієнтами із ЦД 1 типу. Отримані результати вказують на більш гетерогенний характер ураження міокарда при ЦД 2 типу, що, ймовірно, зумовлено впливом віку, супутньої артеріальної гіпертензії, ішемічної хвороби серця та тривалішого перебігу порушень вуглеводного обміну. Узагальнення результатів власного дослідження показало високу поширеність підвищених рівнів NT-proBNP серед пацієнтів із цукровим діабетом. У групі ЦД 1 типу підвищення NT-proBNP > 125 пг/мл виявлено у 100% пацієнтів (23 із 23), що свідчить про наявність вираженого міокардіального стресу або субклінічних проявів серцевої недостатності навіть за стабільного перебігу захворювання. У групі ЦД 2 типу підвищені значення NT-proBNP зареєстровані у 46 із 57 пацієнтів (81%), що також підтверджує значну залученість серця при цьому типі діабету. В ході подальшого проведення кореляційного аналізу виявлений тісний взаємозв'язок між рівнем NT-proBNP та показниками систолічної функції лівого шлуночка у пацієнтів із цукровим діабетом, із вираженими відмінностями залежно від типу захворювання. У групі пацієнтів із ЦД 1 типу встановлено помірну, але статистично значущу негативну кореляцію між NT-proBNP та фракцією викиду ($r = -0,52$; $p < 0,05$), що

відображає закономірне зниження систолічної функції міокарда зі зростанням рівня натрійуретичного пептиду. У пацієнтів із ЦД 2 типу також виявлено зворотний кореляційний зв'язок між цими показниками ($r = -0,32$; $p < 0,05$), однак меншої сили, що, ймовірно, зумовлено більшою гетерогенністю фенотипів серцевої недостатності в цій групі. Отримані дані підтверджують патофізіологічну доцільність використання NT-proBNP як інтегрального маркера міокардіального навантаження та функціонального стану серця у пацієнтів із цукровим діабетом. При поглибленому аналізі статевої структури виявлено чіткі статево-специфічні відмінності у взаємозв'язку між рівнями NT-proBNP. У групі ЦД 1 типу серед осіб із підвищеним NT-proBNP (>125 пг/мл) домінували жінки (19 жінок проти 5 чоловіків). Натомість у групі ЦД 2 типу серед пацієнтів із NT-proBNP >125 пг/мл розподіл був рівномірний (21 жінки проти 23 чоловіків).

Порушення вуглеводного обміну є однією з ключових патогенетичних ланок у формуванні серцевої недостатності при цукровому діабеті та безпосередньо впливають на структурно-функціональний стан міокарда. Хронічна гіперглікемія зумовлює розвиток глюкозотоксичності, яка реалізується через активацію альтернативних шляхів метаболізму глюкози, зокрема поліолового та гексозамінового, а також через надмірне утворення кінцевих продуктів глікування [142]. Накопичення AGEs та їх взаємодія з рецепторами RAGE спричиняють активацію внутрішньоклітинних сигнальних каскадів, пов'язаних з оксидативним стресом, запаленням і фіброгенезом, що призводить до підвищення жорсткості міокарда та порушення його релаксаційних властивостей [142, 143, 144]. У власному дослідженні аналіз рівнів глікозильованого гемоглобіну (HbA1c) показав, що у більшості пацієнтів показники відповідали стану декомпенсації вуглеводного обміну, у пацієнтів з ЦД1 та ЦД2 (8,09% і 7,95% відповідно), що могло виступати одним із ключових чинників формування та прогресування серцевої недостатності в досліджуваній когорті. Результатами власного дослідження встановлено, що у пацієнтів із цукровим діабетом 1 типу наявний статистично значущий зворотний зв'язок між

рівнем HbA1c та фракцією викиду лівого шлуночка ($r = -0,292345$), що свідчить про асоціацію поганого глікемічного контролю зі зниженням систолічної функції серця. У пацієнтів із цукровим діабетом 2 типу зв'язок між HbA1c та ехокардіографічними показниками був менш вираженим ($r = 0,179268$), проте виявлено позитивну кореляцію HbA1c з тривалістю діабету ($r = 0,237178$), що відображає кумулятивний характер глікемічного навантаження у перебігу захворювання.

Логічним етапом подальшого аналізу структурно-функціональних змін міокарда, діагностичної значущості натрійуретичних пептидів та ролі порушень вуглеводного обміну є оцінка функціонального стану нирок, оскільки кардіо-ренальні взаємодії відіграють визначальну роль у патогенезі та прогресуванні серцевої недостатності при цукровому діабеті [75-77, 147]. Тому в ході нашого дослідження проведено комплексний аналіз кардіо-ренального профілю пацієнтів із цукровим діабетом 2 типу шляхом оцінки клініко-лабораторних показників залежно від рівня альбумінурії з використанням сучасних статистичних методів. Встановлено, що у пацієнтів із цукровим діабетом 2 типу рівень альбумінурії є чутливим і клінічно значущим маркером прогресування кардіо-ренальних порушень. Зростання рівня альбумінурії супроводжується достовірним підвищенням рівня креатиніну та закономірним зниженням розрахункової швидкості клубочкової фільтрації, що відображає поступове погіршення екскреторної функції нирок у міру прогресування хронічної хвороби нирок [79]. Виявлені статистично значущі міжгрупові відмінності, зокрема між пацієнтами з нормальною альбумінурією та групами, де альбумінурія 30–300 мг/г та більше 300 мг/г, підкреслюють прогностичну цінність навіть помірного підвищення альбумінурії. Отримані нами результати підтверджують тісний взаємозв'язок між альбумінурією та зниженням функції нирок і узгоджуються з сучасними клінічними настановами ESC та KDIGO, що розглядають альбумінурію як ключовий індикатор кардіо-ренального ризику у пацієнтів із цукровим діабетом 2 типу та обґрунтовують необхідність раннього виявлення і

своєчасної корекції функції нирок в межах комплексного кардіометаболічного підходу [1, 2, 79].

Актуальним напрямом сучасних кардіометаболічних досліджень є вивчення ролі імунозапальних механізмів у формуванні системних уражень органів-мішеней при цукровому діабеті [148, 149]. Хронічне низькоінтенсивне запалення розглядається як універсальна патогенетична ланка, що поєднує порушення вуглеводного обміну з розвитком серцево-судинних, ниркових та метаболічних ускладнень [148]. У цьому контексті аналіз спільних асоціацій між імунозапальними маркерами та клініко-лабораторними показниками у пацієнтів із цукровим діабетом 1 та 2 типу дозволяє поглибити розуміння механізмів ремоделювання міокарда, прогресування кардіо-ренальних порушень і гетерогенності клінічних фенотипів захворювання, що має важливе значення для подальшої стратифікації ризику та розвитку персоналізованих підходів до ведення цієї категорії хворих. У межах власного дослідження встановлено, що NT-proBNP у пацієнтів із ЦД1Т та ЦД2Т має статистично достовірний зворотний зв'язок з ехокардіографічними показниками (відповідно $r = -0,524$; $p < 0,05$ та $r = -0,324$; $p < 0,05$), що підтверджує його чутливість як маркера ймовірних структурно-функціональних змін міокарда незалежно від типу діабету.

Імунологічні результати продемонстрували наявність як спільних, так і тип-специфічних закономірностей. Зокрема, для TGF- β 1 виявлено достовірний зворотний кореляційний зв'язок із віком у обох групах (ЦД1Т: $r = -0,531$; $p < 0,05$; ЦД2Т: $r = -0,294$; $p < 0,05$), що свідчить про вікову модифікацію фібротично-імунного профілю при діабеті. Також Lp(a) достовірно зростав із віком як при ЦД2Т ($r = 0,247$; $p < 0,05$), так і при ЦД1Т ($r = 0,619$; $p < 0,05$), а у групі ЦД1Т додатково виявлено позитивний зв'язок Lp(a) з альбумінурією ($r = 0,543$; $p < 0,05$), що підкреслює його потенційну роль у формуванні кардіоренального ризику.

Поглиблений аналіз імунозапальних маркерів засвідчив, що при ЦД1Т наявні окремі специфічні асоціації: IL-6 зворотно корелював із тривалістю захворювання ($r = -0,4517$; $p < 0,05$), тоді як IL-4 мав зворотний зв'язок з ІМТ (r

= -0,419; $p < 0,05$), що може відображати зниження протизапального потенціалу при зростанні метаболічного навантаження. Натомість у пацієнтів із ЦД2Т виявлено ширший спектр достовірних кореляцій між метаболічними/окисними та цитокіновими показниками: OxLDL позитивно корелював із IL-10 ($r = 0,265$; $p < 0,05$) та IL-17A ($r = 0,270$; $p < 0,05$), а також встановлено позитивні взаємозв'язки між IL-17A та IL-4 ($r = 0,524$; $p < 0,05$), IL-10 та IL-4 ($r = 0,329$; $p < 0,05$), і між IL-17A та віком ($r = 0,339$; $p < 0,05$).

Загалом, отримані дані підтверджують, що імунозапальний компонент є важливою складовою кардіометаболічних порушень при діабеті, причому для ЦД2Т характерна більш виражена та багатовекторна цитокінова взаємодія, асоційована з оксидативним стресом і метаболічним навантаженням, тоді як при ЦД1Т імунні асоціації мають більш вибіркового характеру і значною мірою модифікуються тривалістю захворювання та показниками харчового/метаболічного статусу [148]. Це підкреслює мультифакторність патогенезу ускладнень при діабеті та обґрунтовує доцільність інтегрованої оцінки біомаркерів міокардіального навантаження, метаболічних і імунозапальних показників у стратифікації кардіоренального ризику. У ході нашого дослідження для поглибленого вивчення імунологічних взаємозв'язків було приділено особливу увагу аналізу асоціацій між імунозапальними маркерами та клініко-лабораторними показниками у пацієнтів із цукровим діабетом, з акцентом на цукровий діабет 2 типу як модель із більшою варіабельністю метаболічного та цитокінового профілю. Сукупність отриманих результатів вказує на те, що у пацієнтів із цукровим діабетом 2 типу підвищення рівня NT-proBNP асоціюється з комплексом взаємопов'язаних структурно-функціональних та імунозапальних змін. Зокрема, виявлено статистично значуще підвищення рівня TGF- β 1 у групі з NT-proBNP >125 пг/мл ($7,47 \pm 1,01$ проти $6,39 \pm 0,69$ пг/мл; $p = 0,0013$), що свідчить про активацію фібротичних механізмів та ремоделювання міокарда. Одночасно у цих пацієнтів зафіксовано достовірно нижчі значення фракції викиду лівого шлуночка ($55,87 \pm 9,21\%$ проти $62,18 \pm 8,07\%$; $p = 0,0419$), що вказує на наявність ранньої, субклінічної

систолічної дисфункції. Крім того, за непараметричним аналізом встановлено асоціацію підвищеного NT-proBNP з вищими концентраціями IL-17A ($p = 0,046$), що може відображати залучення Th17-опосередкованого імунізапального шляху у формування серцевого стресу. Водночас відсутність достовірних відмінностей за більшістю метаболічних і запальних маркерів та наявність лише тенденцій щодо ренальних показників підкреслюють складний, мультифакторний характер кардіального ураження при ЦД2Т. Логічним продовженням узагальнення імунізапальних порушень при цукровому діабеті 2 типу є аналіз їх поєднання зі структурно-функціональними змінами міокарда та метаболічними й ренальними чинниками. У межах проведеного нами дослідження у пацієнтів із цукровим діабетом 2 типу встановлено, що зниження фракції викиду лівого шлуночка асоціюється з вираженішими метаболічними, ренальними та імунізапальними порушеннями. Зокрема, у групі з ФВ $\leq 40\%$ рівень HbA1c був достовірно вищим порівняно з групою ФВ 41–50% ($8,92 \pm 1,76\%$ проти $6,74 \pm 0,83\%$; $p = 0,024$), що свідчить про зв'язок хронічної гіперглікемії з прогресуванням систолічної дисфункції. Одночасно рівень альбумінурії у пацієнтів із ФВ $\leq 40\%$ значно перевищував показники групи з помірно зниженою ФВ ($190,5 \pm 90,0$ мг/л проти $54,4 \pm 47,2$ мг/л; $p = 0,0085$), що вказує на більш виражений кардіо-ренальний синдром при тяжчому порушенні насосної функції серця. Імунізапальний аналіз продемонстрував ключову роль Th17-опосередкованих механізмів: концентрація IL-17A у пацієнтів із ФВ $\leq 40\%$ була суттєво вищою, ніж у осіб зі збереженою ФВ $> 50\%$ ($51,1 \pm 82,4$ пг/мл проти $5,2 \pm 8,1$ пг/мл; $p = 0,0002$), що свідчить про асоціацію тяжкої систолічної дисфункції з активацією хронічного прозапального каскаду. Водночас у групі з ФВ $> 50\%$ відзначалися вищі рівні TGF- β 1 порівняно з ФВ 41–50% ($7,35 \pm 1,09$ пг/мл проти $6,39 \pm 0,81$ пг/мл; $p \approx 0,03$), що може відображати ранню або компенсаторну активацію фібротичних процесів на доклінічних стадіях ремоделювання міокарда.

На основі отриманих даних проведених досліджень важливим етапом стала реалізація їх практичної новизни шляхом побудови моделі індивідуального ризику розвитку серцевої недостатності у пацієнтів із цукровим діабетом 2 типу

на основі клініко-лабораторних показників. У межах дослідження для прогнозування наявності серцевої недостатності у пацієнтів із цукровим діабетом 2 типу було застосовано метод множинної логістичної регресії з поетапним відбором змінних. Після формування двох груп (з наявною та відсутньою серцевою недостатністю) до початкової моделі було включено 15 клініко-лабораторних показників. У результаті оптимізації побудовано фінальну прогностичну модель, до якої увійшли чотири незалежні предиктори: рівень TGF- β 1, індекс маси тіла, вік та факт прийому метформіну. Статистична значущість моделі підтверджена ($\chi^2 = 17,37$; $p = 0,0016$), а її адекватність — тестом Хосмера–Лемешоу ($p = 0,7457$). Дискримінаційна здатність моделі є високою (AUC = 0,829), із загальною точністю 77,27%. Застосування цієї моделі дає змогу здійснювати ранню стратифікацію ризику, ідентифікувати пацієнтів високого ризику, обґрунтовувати необхідність поглибленого обстеження та корекції терапії. Значущий внесок TGF- β 1 підкреслює роль фібротичних механізмів у патогенезі СН [85, 86, 89], тоді як захисний ефект метформіну підтверджує його кардіопротекторний потенціал [49-52]. Таким чином, модель може бути використана як інструмент персоналізованої медицини та підтримки клінічних рішень у щоденній практиці.

Хоча детальне вивчення впливу COVID-19 на перебіг серцевої недостатності у пацієнтів із цукровим діабетом не було початковою метою дослідження, особливості сформованої вибірки зумовили доцільність додаткового узагальненого аналізу цих даних. COVID-19 у пацієнтів із цукровим діабетом супроводжувався вираженою системною імунозапальною активацією з залученням UPR/NF- κ B, що підтримує гіперпродукцію ключових цитокінів (насамперед IL-6) і формування Th17-відповіді з підвищенням IL-17A як одного з маркерів тяжкості та тривалого постковідного запалення [114-117, 150]. За власними даними, у постковідному періоді (через 2–4 роки) рівень IL-17A залишався достовірно підвищеним (у 6–9 разів відносно контролю) та зростав при тяжчому перебігу інфекції, ожирінні, гіршому глікемічному контролі, тривалості ЦД >15 років, а також при ознаках кардіо-ренальної дисфункції

(рШКФ <60 мл/хв/1,73 м², альбумінурія, зниження ФВ ЛШ). Паралельно виявлено стійке підвищення охLDL у хворих на ЦД, яке посилювалося після COVID-19 і було максимальним при тяжкому перебігу, що підтверджує збереження атерогенного та оксидативного стресу в постковідному періоді. Важливим практичним результатом стало те, що медикаментозна терапія асоціювалася зі зниженням атерогенних та імунозапальних маркерів: інсулін, метформін та особливо інгібітори НЗКТГ-2 наближали рівень охLDL до контрольних значень, а іНЗКТГ-2 також достовірно зменшували ІЛ-17А і Lp(a) у пацієнтів із анамнезом COVID-19, тоді як відсутність цукрознижувальної терапії відповідала максимальним показникам ІЛ-17А та охLDL. Отже, отримані результати підкреслюють, що постковідний синдром у хворих на ЦД характеризується тривалим імунозапальним та проатерогенним профілем, а оптимізація цукрознижувальної терапії (зокрема метформін і іНЗКТГ-2) може розглядатися не лише як засіб глікемічного контролю, але й як потенційна стратегія зниження запалення та серцево-судинного ризику після перенесеної COVID-19.

Обмеження дослідження

Проведене дослідження має певні обмеження, які слід враховувати при інтерпретації отриманих результатів. Досліджувана вибірка була сформована серед пацієнтів, які проходили обстеження та лікування у спеціалізованому діабетологічному стаціонарі однієї науково-клінічної установи, що забезпечило проведення комплексного клінічного, лабораторного та інструментального обстеження за єдиним протоколом, однак може обмежувати репрезентативність вибірки щодо загальної популяції пацієнтів із цукровим діабетом. Крім того, відносно невеликий обсяг вибірки, особливо у підгрупі пацієнтів із цукровим діабетом 1 типу, міг впливати на статистичну потужність окремих аналізів. До дослідження не включалися пацієнти з порушеннями серцевого ритму, зокрема з фібриляцією передсердь, що пов'язано з її незалежним впливом на рівень натрійуретичних пептидів, зокрема NT-proBNP. Крім того, дослідження не передбачало детального аналізу впливу супутньої кардіологічної терапії на

досліджувані показники, хоча наявність відповідного лікування враховувалася при характеристиці обстежених пацієнтів.

Незважаючи на зазначені обмеження, результати дослідження дозволили отримати нові дані щодо клінічних, кардіоренальних та імунозапальних механізмів розвитку серцевої недостатності у пацієнтів із цукровим діабетом та визначити потенційні маркери її ранньої діагностики.

ВИСНОВКИ

За результатами проведеного комплексного клініко-лабораторного, ехокардіографічного та імунологічного обстеження пацієнтів із цукровим діабетом 1 та 2 типів, а також застосування сучасних статистичних підходів до аналізу взаємозв'язків між показниками міокардіального навантаження, структурно-функціональними параметрами серця, метаболічним контролем і маркерами системного запалення та фіброзу, було встановлено низку закономірностей, що характеризують клініко-імунологічні особливості формування серцевої недостатності у пацієнтів з цукровим діабетом та мають суттєве значення для ранньої діагностики, стратифікації кардіоренального ризику й персоналізації терапевтичної тактики. На підставі отриманих даних сформульовано такі висновки:

1. У пацієнтів із цукровим діабетом переважає фенотип серцевої недостатності зі збереженою фракцією викиду лівого шлуночка (91,3% при ЦД 1 типу та 82,5% при ЦД 2 типу), тоді як при ЦД 2 типу відзначається більша гетерогенність систолічної функції міокарда.
2. Встановлено, що рівень NT-proBNP зростає зі зниженням фракції викиду лівого шлуночка незалежно від типу діабету (ЦД1: $r = -0,52$; ЦД2: $r = -0,32$; $p < 0,05$). Підвищений NT-proBNP (>125 пг/мл) виявлено у 100% пацієнтів із ЦД 1 типу та у 81% із ЦД 2 типу; у групі ЦД 1 типу переважали жінки, тоді як при ЦД 2 типу статевих відмінностей не встановлено.
3. Показано, що хронічна гіперглікемія пов'язана з погіршенням систолічної функції міокарда при ЦД 1 типу ($r = -0,292$); при ЦД 2 типу HbA1c достовірно зростає зі збільшенням тривалості захворювання ($r = 0,237$), що відображає кумулятивний вплив глікемічного навантаження.
4. Показано, що зміни показників функції нирок відображають ранні прояви кардіоренальних порушень при цукровому діабеті: при ЦД 2 типу навіть помірне підвищення альбумінурії супроводжується зниженням рШКФ та асоціюється зі зниженням фракції викиду лівого шлуночка,

- тоді як при ЦД 1 типу альбумінурія пов'язана з підвищенням рівня ліпопротеїну(а), який зростає з віком.
5. Встановлено, що імунозапальний профіль при цукровому діабеті має тип-специфічні особливості: при ЦД 2 типу цитокінові взаємозв'язки більш виражені та пов'язані з оксидативним стресом (достовірні зв'язки OxLDL з IL-10 та IL-17A), а підвищення NT-proBNP і зниження фракції викиду супроводжуються активацією фібротичних та Th17-опосередкованих механізмів (зростання TGF- β 1 та IL-17A), тоді як при ЦД 1 типу імунозапальні асоціації мають обмежений характер і залежать переважно від тривалості захворювання.
 6. Побудовано прогностичну модель індивідуального ризику наявності серцевої недостатності у пацієнтів із ЦД 2 типу на основі чотирьох незалежних предикторів (TGF- β 1, ІМТ, вік, прийом метформіну), яка демонструє високу дискримінаційну здатність (AUC=0,829), адекватність (Hosmer–Lemeshow $p=0,7457$) та точність 77,27%.
 7. Встановлено, що у пацієнтів із цукровим діабетом після перенесеного COVID-19 зберігається імунозапальна та проатерогенна активація (підвищення IL-17A та oxLDL), тоді як застосування іНЗКТГ-2 та метформіну асоціюється зі зниженням цих показників у постковідному періоді.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Для раннього виявлення серцевої недостатності у пацієнтів із цукровим діабетом 1 та 2 типів доцільно застосовувати комбінований діагностичний підхід, що включає проведення ехокардіографії та визначення рівня NT-proBNP із використанням порогового значення >125 пг/мл як критерію імовірної серцевої недостатності. Особливу увагу слід приділяти пацієнткам із цукровим діабетом 1 типу, оскільки жіноча стать у цій когорті асоціюється з підвищеним ризиком формування ранніх структурно-функціональних змін міокарда.
2. Пацієнтам із цукровим діабетом рекомендовано проведення кардіоренального скринінгу з оцінкою альбумінурії та розрахункової швидкості клубочкової фільтрації, а у хворих на цукровий діабет 1 типу — додаткове визначення рівня ліпопротеїну(а) як маркера кардіоренального ризику з огляду на його асоціацію з альбумінурією та віком.
3. Визначення рівня TGF- β 1 доцільно використовувати як додатковий індикатор фібротичного ремоделювання у пацієнтів із цукровим діабетом 1 та 2 типів, зокрема при підвищеному NT-proBNP з метою раннього виявлення прогресування серцевої недостатності та індивідуалізації клінічного спостереження.
4. Для пацієнтів із цукровим діабетом 2 типу доцільно застосовувати індивідуальну оцінку ризику розвитку серцевої недостатності з використанням прогностичної моделі, що включає вік, індекс маси тіла, рівень TGF- β 1 та факт прийому метформіну, з метою раннього виділення груп високого ризику.
5. Медикаментозна цукрознижувальна терапія повинна розглядатися як фактор впливу на імунозапальний та атерогенний профіль у пацієнтів із цукровим діабетом, що перенесли COVID-19, з метою зниження кардіометаболічного ризику.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Böhm M, et al. 2023 Focused update of the 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J*. 2023;44(37):3627–3639. doi:10.1093/eurheartj/ehad195.
2. Heidenreich PA, Bozkurt B, Aguilar D, Allen LA, Byun, Colvin MM, Deswal A, Drazner MH, Dunlay SM, Evers LR. AHA/ACC/HFSA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation* 2022; 145, e895–e1032. doi: 10.1161/CIR.0000000000001063.
3. Schwinger RHG. Pathophysiology of heart failure. *Int J Cardiol*. 2021; 11(1). doi: 10.21037/cdt-20-302.
4. Воронков ЛГ, Жарінов ОЙ, Коваленко ВМ, та ін. Рекомендації Асоціації кардіологів України з діагностики та лікування хронічної серцевої недостатності. *Український кардіологічний журнал*. 2017;(додаток):1–64.
5. Tanai E, Frantz S. Pathophysiology of Heart Failure. *Compr Physiol* 2015;6:187-214. doi:10.1002/cphy.c140055
6. Kannel WB, Hjortland M, Castelli WP. Role of diabetes in congestive heart failure: the Framingham study, *Am J Cardiol*. 1974;34:29–34. doi: 10.1016/0002-9149(74)90089-7.
7. Rutter MK, Parise H, Benjamin EJ et al. Impact of glucose intolerance and insulin resistance on cardiac structure and function: sex-related differences in the Framingham Heart Study, *Circulation*. 2003;107:448–54. doi:10.1161/01.cir.0000045671.62860.98.
8. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: executive summary: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on practice guidelines, *Circulation*. 2013;128:1810–52. doi:10.1161/CIR.0b013e31829e8807.

9. Abudureyimu M, Luo X, Wang X, Sowers JR, Wang W, Ge J, Ren J, Zhang Y. Heart failure with preserved ejection fraction (HFpEF) in type 2 diabetes mellitus: from pathophysiology to therapeutics. *J Mol Cell Biol.* 2022 Sep 12;14(5):mjac028. doi: 10.1093/jmcb/mjac028.
10. Fleming N, Sacks LJ, Pham CT, Neoh SL, Ekinici EI. An overview of COVID-19 in people with diabetes: pathophysiology and considerations in the inpatient setting. *Diabet Med.* 2021 Mar;38(3):e14509. doi: 10.1111/dme.14509.
11. Mosterd A, Cost B, Hoes AW, de Bruijne MC, Deckers JW, Hofman A, Grobbee DE (2001) The prognosis of heart failure in the general population: the Rotterdam Study. *Eur Heart J* 22:1318–27. doi: 10.1053/euhj.2000.2533.
12. Targher G, Dauriz M, Laroche C et al (2017) ESC-HFA HF Long-Term Registry investigators. In-hospital and 1-year mortality associated with diabetes in patients with acute heart failure: results from the ESC-HFA Heart Failure Long-Term Registry. *Eur J Heart Fail* 19:54–65. doi: 10.1002/ejhf.679.
13. Gargiulo P, Marsico F, Renga F, et al. The metabolic syndrome in heart failure: insights to specific mechanisms. *Heart Fail Rev.* 2020;25:1–7. doi: 10.1007/s10741-019-09838-6.
14. Randhawa VK, Dhanvantari S, Connelly KA. How diabetes and heart failure modulate each other and condition management. *Can J Cardiol.* 2021;37:595–608. doi: 10.1016/j.cjca.2020.11.014.
15. Levelt E, Gulsin G, Neubauer S, McCann GP (2018) Mechanisms in endocrinology: Diabetic cardiomyopathy: pathophysiology and potential metabolic interventions state of the art review. *Eur J Endocrinol* 178:R127-R139. Doi:10.1530/EJE-17-0724
16. Seferović PM, Paulus WJ (2015) Clinical diabetic cardiomyopathy: a two-faced disease with restrictive and dilated phenotypes. *Eur Heart J* 36:1718–27. doi:10.1093/eurheartj/ehv134
17. Frati G, Schirone L, Chimenti I, et al. An overview of the inflammatory signalling mechanisms in the myocardium underlying the development of diabetic cardiomyopathy. *Cardiovasc Res.* 2017;113:378–388. doi: 10.1093/cvr/cvx011

18. Jia G, Hill MA, Sowers JR. Diabetic cardiomyopathy: an update of mechanisms contributing to this clinical entity. *Circ Res.* 2018;122:624–638. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.117.311586.
19. Evangelista I, Nuti R, Picchioni T, Dotta F, Palazzuoli A. Molecular dysfunction and phenotypic derangement in diabetic cardiomyopathy. *Int J Mol Sci.* 2019;20:3264. doi: 10.3390/ijms20133264
20. Sakashita M, Tanaka T, Inagi R. Metabolic changes and oxidative stress in diabetic kidney disease. *Antioxidants* 2021 Jul 19;10(7):1143. doi: 10.3390/antiox10071143
21. Van de Wouw J, Broekhuizen M, Sorop O, Joles JA, Verhaar MC, Duncker DJ. Chronic Kidney Disease as a Risk Factor for Heart Failure With Preserved Ejection Fraction: a Focus on Microcirculatory Factors and Therapeutic Targets. *Front. Physiol.* 2019; 10:1108. doi: 10.3389/fphys.2019.01108
22. Tadic M, Sala C, Saeed S. New antidiabetic therapy and HFpEF: light at the end of tunnel? *Heart Fail. Rev.* 2021; doi: 10.1007/s10741-021-10106-9.
23. Meza CA, La Favor JD, Kim DH. Endothelial dysfunction: is there a hyperglycemia-induced imbalance of NOX and NOS? *Int. J. Mol. Sci.* 2019 Aug 2;20(15):3775. doi: 10.3390/ijms20153775.
24. Liang T, Gao F, Chen J. Role of PTEN-less in cardiac injury, hypertrophy and regeneration. *Cell Regen.* 2021 Aug 2;10(1):25. doi: 10.1186/s13619-021-00087-3.
25. Gibb AA, Hill BG. Metabolic coordination of physiological and pathological cardiac remodeling. *Circ Res.* 2018;123:107–128. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.118.312017.
26. Förstermann U, Sessa WC. Nitric oxide synthases: regulation and function. *Eur Heart J.* 2012 Apr;33(7):829–37, 837a837d. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehr304>.
27. Воронков ЛГ, Березін ОЄ, Жарінова ВЮ, Жебель ВМ, Коваль ОА, Рудик ЮС, та ін. Біологічні маркери та їх застосування при серцевій недостатності: консенсус Всеукраїнської асоціації кардіологів України,

- Всеукраїнської асоціації фахівців із серцевої недостатності та Української асоціації фахівців з невідкладної кардіології. Український кардіологічний журнал. 2019;26(2):11-22. doi:10.31928/1608-635X-2019.2.1122.
28. Seferovic PM, Petrie MC, Filippatos GS. Type 2 diabetes mellitus and heart failure: a position statement from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail.* 2018;20:853-872. <https://doi.org/10.1002/ejhf.1170>.
29. Seferovic PM, Polovina M, Bauersachs J. Heart failure in cardiomyopathies: a position paper from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail.* 2019;21:553-576. <https://doi.org/10.1002/ejhf.1461>.
30. Samson R, Le Jemtel TH. Therapeutic Stalemate in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *J Am Heart Assoc.* 2021 Jun 15;10(12):e021120. <https://doi.org/10.1161/JAHA.121.021120>.
31. Lefranc C, Friederich-Persson M, Braud L, Palacios-Ramirez R, Karlsson S, Boujardine N, Motterlini R, Jaisser F, Nguyen Dinh Cat A. MR (mineralocorticoid receptor) induces adipose tissue senescence and mitochondrial dysfunction leading to metabolic disorders vascular dysfunction in obesity. *Hypertension.* 2019;73:458-68. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.118.11873>.
32. Schiattarella GG, Rodolico D, Hill JA. Metabolic inflammation in heart failure with preserved ejection fraction. *Cardiovasc Res.* 2021 Jan 21;117(2):423-434. doi: 10.1093/cvr/cvaa217. PMID: 32666082; PMCID: PMC8599724.
33. Glezeva N, Baugh JA. Role of inflammation in the pathogenesis of heart failure with preserved ejection fraction and its potential as a therapeutic target. *Heart Fail. Rev.* 2013; 19, 681–694.
34. Westermann D, Lindner D, Kasner M, Zietsch C, Savvatis K, Escher F, von Schlippenbach J, Skurk C, Steendijk P, Riad A. Cardiac Inflammation Contributes to Changes in the Extracellular Matrix in Patients with Heart Failure and Normal Ejection Fraction. *Circ. Heart Fail.* 2011; 4, 44–52.

35. Fernandez ABM, Ferrero-Gregori A, Garcia-Osuna A, Mirabet-Perez S, Pirla-Buxo MJ, Cinca-Cusculola J, Ordonez-Llanos J, Roig Minguell E. Growth differentiation factor 15 as mortality predictor in heart failure patients with non-reduced ejection fraction. *ESC Heart Fail.* 2020 Oct; 7(5):2223-2229. doi: 10.1002/ehf2.12621. Epub 2020 Jun 26. PMID: 32589369; PMCID: PMC7524215.
36. Bergsma D.J., Ellis C., Kumar C. et al. (1992) Cloning and characterization of a human angiotensin II type 1 receptor. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 183(3): 989–995. doi: 10.1016/s0006-291x(05)80288-8
37. Zhang DY, Anderson AS. The sympathetic nervous system and heart failure. *Cardiol Clin.* 2014;32:33–45, vii. doi: 10.1016/j.ccl.2013.09.010.
38. Floras JS, Ponikowski P. The sympathetic/parasympathetic imbalance in heart failure with reduced ejection fraction. *Eur Heart J.* 2015;36:1974–182b. doi: 10.1093/eurheartj/ehv087.
39. Swedberg K, Viquerat C, Rouleau JL, Roizen M, Atherton B, Parmley WW, Chatterjee K. Comparison of myocardial catecholamine balance in chronic congestive heart failure and in angina pectoris without failure. *Am J Cardiol.* 1984;54:783–786. doi: 10.1016/s0002-9149(84)80208-8.
40. Viquerat CE, Daly P, Swedberg K, Evers C, Curran D, Parmley WW, Chatterjee K. Endogenous catecholamine levels in chronic heart failure. Relation to the severity of hemodynamic abnormalities. *Am J Med.* 1985;78:455–460. doi: 10.1016/0002-9343(85)90338-9.
41. Zucker IH, Schultz HD, Patel KP, Wang W, Gao L. Regulation of central angiotensin type 1 receptors and sympathetic outflow in heart failure. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2009;297:H1557–H1566. doi: 10.1152/ajpheart.00073.2009.
42. Bonnefont-Rousselot D, Mahmoudi A, Mougenot N, Varoquaux O, Le Nahour G, Fouret P, Lechat P. Catecholamine effects on cardiac remodelling, oxidative stress and fibrosis in experimental heart failure. *Redox Rep.* 2002;7:145–151. doi: 10.1179/135100002125000389

43. Notarius CF, Spaak J, Morris BL, Floras JS. Comparison of muscle sympathetic activity in ischemic and nonischemic heart failure. *J Card Fail.* 2007;13:470–475. doi: 10.1016/j.cardfail.2007.03.014.
44. Verbrugge F.H., Omote K., Reddy Y.N.V., Sorimachi H., Obokata M., Borlaug B.A. "Heart failure with preserved ejection fraction in patients with normal natriuretic peptide levels is associated with increased morbidity and mortality". *Eur Heart J* . 2022;43:1941-1951.
45. Obokata M., Reddy Y.N.V., Borlaug B.A. "Diastolic dysfunction and heart failure with preserved ejection fraction: understanding mechanisms by using noninvasive methods". *J Am Coll Cardiol Img* . 2020;13:245-257
46. Shah S.J. "BNP: biomarker not perfect in heart failure with preserved ejection fraction". *Eur Heart J* . 2022;43:1952-1954
47. Holland D.J., Marwick T.H., Haluska B.A., Leano R., Hordern M.D., Hare J.L., Fang Z.Y., Prins J.B., Stanton T. Subclinical LV dysfunction and 10-year outcomes in type 2 diabetes mellitus. *Heart.* 2015;101:1061–1066. doi: 10.1136/heartjnl-2014-307391.
48. Tokarek J, Budny E, Saar M, Stańczak K, Wojtanowska E, Młynarska E, Rysz J, Franczyk B. Molecular Processes Involved in the Shared Pathways between Cardiovascular Diseases and Diabetes. *Biomedicines.* 2023 Sep 23;11(10):2611. doi: 10.3390/biomedicines11102611.
49. Poznyak AV, Litvinova L, Poggio P, Moschetta D, Sukhorukov VN, Orekhov AN. From Diabetes to Atherosclerosis: Potential of Metformin for Management of Cardiovascular Disease. *Int J Mol Sci.* 2022 Aug 27;23(17):9738. doi: 10.3390/ijms23179738.
50. Javadipour M, Rezaei M, Keshtzar E, Khodayar MJ. Metformin in contrast to berberine reversed arsenic-induced oxidative stress in mitochondria from rat pancreas probably via Sirt3-dependent pathway. *J Biochem Mol Toxicol.* 2019 Sep;33(9):e22368. doi: 10.1002/jbt.22368.
51. Halabi A, Sen J, Huynh Q, Marwick TH. Metformin treatment in heart failure with preserved ejection fraction: a systematic review and meta-regression

- analysis. *Cardiovasc Diabetol* 2020; 19: 124 [DOI: 10.1186/s12933-020-01100-w].
52. Nafisa A, Gray SG, Cao Y, Wang T, Xu S, Wattoo FH, Barras M, Cohen N, Kamato D, Little PJ. Endothelial function and dysfunction: Impact of metformin. *Pharmacol Ther.* 2018 Dec;192:150-162. doi: 10.1016/j.pharmthera.2018.07.007. Epub 2018 Jul 27. PMID: 30056057.
53. Deacon CF. Dipeptidyl peptidase 4 inhibitors in the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Nat Rev Endocrinol.* 2020;16(11):642-53. doi: 10.1038/s41574-020-0399-8.
54. Liu H, Guo L, Xing J, Li P, Sang H, Hu X, et al. The protective role of DPP4 inhibitors in atherosclerosis. *Eur J Pharmacol.* 2020 May 15;875:173037. doi: 10.1016/j.ejphar.2020.173037.
55. Hirano T, Mori Y. Anti-atherogenic and anti-inflammatory properties of glucagon-like peptide-1, glucose-dependent insulinotropic polypeptide, and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in experimental animals. *J Diabetes Investig.* 2016 Apr;7 Suppl 1(Suppl 1):80-6. doi: 10.1111/jdi.12446.
56. Pham TK, Nguyen THT, Yi JM, Kim GS, Yun HR, Kim HK, et al. Evogliptin, a DPP-4 inhibitor, prevents diabetic cardiomyopathy by alleviating cardiac lipotoxicity in db/db mice. *Exp Mol Med.* 2023 Apr;55(4):767-78. doi: 10.1038/s12276-023-00958-6.
57. Cha SA, Park YM, Yun JS, Lim TS, Song KH, Yoo KD, et al. A comparison of effects of DPP-4 inhibitor and H3KTT-2 inhibitor on lipid profile in patients with type 2 diabetes. *Lipids Health Dis.* 2017 Apr 13;16(1):58. doi: 10.1186/s12944-017-0443-4.
58. Mone P, Varzideh F, Jankauskas SS, et al. H3KTT-2 Inhibition via Empagliflozin Improves Endothelial Function and Reduces Mitochondrial Oxidative Stress: Insights From Frail Hypertensive and Diabetic Patients. *Hypertension.* 2022 Aug;79(8):1633-1643. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.122.19586.

59. Xie L, Xiao Y, Tai S, Yang H, Zhou S, and Zhou Z. Emerging roles of sodium glucose cotransporter 2 (SGLT-2) inhibitors in diabetic cardiovascular diseases: Focusing on immunity, inflammation and metabolism, *Front. Pharmacol.*, 2022, vol. 13, p. 836849. doi.org/10.3389/fphar.2022.836849.
60. Rykova EY, Klimontov VV, Shmakova E, Korbut AI, Merkulova TI, and Kzhyshkowska J. Anti-inflammatory effects of H3K9me2 inhibitors: Focus on macrophages, *Int. J. Mol. Sci.*, 2025, vol. 26, p. 1670. doi.org/10.3390/ijms26041670.
61. Bonfioli GB, Rodella L, Metra M, Vizzardi E. GLP-1 receptor agonists as promising anti-inflammatory agents in heart failure with preserved ejection fraction. *Heart Fail Rev.* 2025 Jan;30(1):131-136. doi: 10.1007/s10741-024-10450-6. Epub 2024 Oct 19.
62. Redfield MM, Borlaug BA. Heart Failure With Preserved Ejection Fraction: A Review. *JAMA.* 2023 Mar 14;329(10):827-838. doi: 10.1001/jama.2023.2020.
63. Sweeney M, Corden B, Cook SA. Targeting cardiac fibrosis in heart failure with preserved ejection fraction: Mirage or miracle? *EMBO Mol. Med.* 2020; 12, e10865.
64. Norton GR, Peterson VR, Robinson C, Norman G, Libhaber CD, Libhaber E, Gomes M, Sareli P, Woodiwiss AJ. Independent of left ventricular mass, circulating inflammatory markers rather than pressure load are associated with concentric left ventricular remodelling. *Int J Cardiol.* 2019; 274:Rozenbaum192–Rozenbaum197. DOI: 10.1016/j.ijcard.2018.09.059.
65. DeBerge M, Shah SJ, Wilsbacher L, Thorp EB. Macrophages in heart failure with reduced versus preserved ejection fraction. *Trends Mol Med.* 2019; 25:328–Rozenbaum190. DOI: 10.1016/j.molmed.2019.01.002.
66. Zhazykbayeva S, Pabel S, Mugge A, Sossalla S, Hamdani N. The molecular mechanisms associated with the physiological responses to inflammation and oxidative stress in cardiovascular diseases. *Biophys Rev.* 2020; 12:947–68. doi: 10.1007/s12551-020-00742-0
67. Bayes-Genis A, Bozkurt B, Butler J, Cleland JGF, Coats AJS, Desai AS, et al.

- Practical algorithms for early diagnosis of heart failure using natriuretic peptides. *Eur J Heart Fail.* 2023;25(10):1751–1764. doi:10.1002/ejhf.3017.
68. Seferović PM, Polovina M, Bauersachs J, Arad M, Gal TB, Lund LH, et al. Heart failure in cardiometabolic disease: a position paper of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail.* 2022;24(12):2201–2222. doi:10.1002/ejhf.2713.
69. Lam CSP, Arnott C, Beale AL, Chandramouli C, Hilfiker-Kleiner D, Kaye DM, et al. Sex differences in heart failure. *Eur Heart J.* 2023;44(23):2103–2118. doi:10.1093/eurheartj/ehad116.
70. Коваленко ВМ, Талаєва ТВ, Козлюк АС. Метаболічний синдром: механізми розвитку, значення як фактора серцево-судинного ризику, принципи діагностики та лікування. *Український кардіологічний журнал.* 2013;(5):80-87
71. Shah SJ, Borlaug BA, Kitzman DW, McCulloch AD, Blaxall BC, Agarwal R, et al. Sex-specific mechanisms of heart failure with preserved ejection fraction. *J Am Coll Cardiol.* 2024;83(4):389–404. doi:10.1016/j.jacc.2023.11.023.
72. Arnott C, Nelson M, Beale A, Al-Lamee R, Woodward M, Chalmers J, et al. Impact of sex on clinical outcomes in heart failure: contemporary data from large cohorts. *J Am Heart Assoc.* 2025;14(1):e029845. doi:10.1161/JAHA.124.029845.
73. Januzzi JL, Ahmad T, Mulder H, Coles A, Anstrom KJ, Adams KF, et al. Natriuretic peptide response and cardiac function in heart failure. *Eur J Heart Fail.* 2023;25(5):815–826. doi:10.1002/ejhf.2876.
74. Cosentino F, Grant PJ, Aboyans V, et al. 2023 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in patients with diabetes and pre-diabetes. *European Heart Journal.* 2023;44(39):4043–4140. doi:10.1093/eurheartj/ehad192
75. American Diabetes Association. Standards of Care in Diabetes—2024. *Diabetes Care.* 2024;47(Suppl 1):S1–S350. doi:10.2337/dc24-Sint
76. Davies MJ, Aroda VR, Collins BS, Gabbay RA, Green J, Maruthur NM, et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2022. A consensus report by

- the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care*. 2022;45(11):2753–2786. doi:10.2337/dci22-0034.
77. Khan MS, Shahid I, Anker SD, et al. Albuminuria and heart failure: JACC state-of-the-art review. *Journal of the American College of Cardiology*. 2023;81(3):270–282. doi:10.1016/j.jacc.2022.10.028.
78. Lala A, Beavers C, Blumer V, et al. The continuum of prevention and heart failure in cardiovascular medicine: a joint scientific statement from the Heart Failure Society of America and the American Society for Preventive Cardiology. *Journal of Cardiac Failure*. 2025.
79. KDIGO 2024 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Kidney International*. 2024;105(4 Suppl):S117–S314. doi:10.1016/j.kint.2023.10.018.
80. Воронков ЛГ, Дудник ГЄ, Ляшенко АВ, Мхітарян ЛС, Гавриленко ТІ, Пономарьова ГВ. Клініко-інструментальна характеристика пацієнтів із хронічною серцевою недостатністю та зниженою фракцією викиду лівого шлуночка залежно від наявності ниркової дисфункції. *Український медичний часопис*. 2018;(126). doi:10.32471/umj.1680-3051.126.129074.
81. Ceriello A, Prattichizzo F, Phillip M, Hirsch IB, Mathieu C. Glycaemic variability and oxidative stress: a critical link in diabetes complications. *Diabetes Care*. 2024;47(1):110–118. doi:10.2337/dc23-1215
82. Murphy SP, Kakkar R, McCarthy CP, Januzzi JL. Inflammation in heart failure: JACC State-of-the-Art Review. *Journal of the American College of Cardiology*. 2020;75(11):1324–1340. doi:10.1016/j.jacc.2020.01.007
83. Paulus WJ, Tschöpe C. A novel paradigm for heart failure with preserved ejection fraction: comorbidities drive myocardial dysfunction and remodeling. *European Heart Journal*. 2021;42(5):403–412. doi:10.1093/eurheartj/ehaa992
84. Seferović PM, Petrie MC, Filippatos GS, et al. Type 2 diabetes and heart failure: pathophysiology, phenotypes and therapeutic implications. *European Heart Journal*. 2023;44(32):2809–2823. doi:10.1093/eurheartj/ehad215

85. Meng XM, Nikolic-Paterson DJ, Lan HY. β : the master regulator of fibrosis. *Nature Reviews Nephrology*. 2021;17(5):325–342. doi:10.1038/s41581-020-00390-8
86. Zhang Y, Wang J, Zhang L, et al. Transforming growth factor- β signaling in diabetic nephropathy. *Kidney International*. 2021;99(1):53–66. doi:10.1016/j.kint.2020.09.035
87. Fulop T, Larbi A, Dupuis G, et al. Immunosenescence and inflamm-aging as two sides of the same coin: friends or foes? *Frontiers in Immunology*. 2021;12:702386. doi:10.3389/fimmu.2021.702386
88. Aiello A, Farzaneh F, Candore G, et al. Immunosenescence and its hallmarks: how to oppose aging strategically? *Aging Research Reviews*. 2022;79:101679. doi:10.1016/j.arr.2022.101679
89. Chen Y, Ma L, Zhuang Z, et al. Age-associated decline of regulatory T cell function and TGF- β signaling. *Journal of Immunology*. 2023;210(6):887–897. doi:10.4049/jimmunol.2200489
90. Tsimikas S, Karwatowska-Prokopczuk E, Gouni-Berthold I, et al. Lipoprotein(a): recent insights from basic and clinical studies. *European Heart Journal*. 2023;44(18):1553–1568. doi:10.1093/eurheartj/ehad112
91. Bergmark BA, O'Donoghue ML, Murphy SA, et al. An exploratory analysis of lipoprotein(a) levels and cardiovascular outcomes in patients with diabetes. *Circulation*. 2021;143(16):1579–1592. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.120.051675
92. Wilson DP, Jacobson TA, Jones PH, et al. Use of lipoprotein(a) in clinical practice: A biomarker whose time has come. *Journal of the American College of Cardiology*. 2023;82(2):157–169. doi:10.1016/j.jacc.2023.04.020
93. Hunter CA, Jones SA. IL-6 as a keystone cytokine in health and disease. *Nature Immunology*. 2022;23(2):159–168. doi:10.1038/s41590-021-01079-9
94. Tanaka T, Narazaki M, Kishimoto T. IL-6 in inflammation, immunity, and disease. *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology*. 2021;13(9):a016295. doi:10.1101/cshperspect.a016295

95. Prattichizzo F, Giuliani A, Sabbatinelli J, et al. Prevalence of residual inflammatory risk and associated clinical variables in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2021;44(10):2371–2378. doi:10.2337/dc21-0630
96. Donath MY, Shoelson SE. Type 2 diabetes as an inflammatory disease. *Nature Reviews Immunology*. 2021;21(7):405–420. doi:10.1038/s41577-021-00561-7
97. Dabelea D, Stafford JM, Mayer-Davis EJ, et al. Association of type 1 diabetes duration with microvascular and macrovascular complications. *Diabetes Care*. 2022;45(9):2084–2092. doi:10.2337/dc22-0123
98. Levings MK, Schrader JW. IL-4 inhibits the production of TNF-alpha and IL-12 by STAT6-dependent and -independent mechanisms. *Journal of Immunology*. 1999;162(9):5224–5229.
99. López-Bravo M, Minguito de la Escalera M, Domínguez PM, et al. IL-4 blocks Th1-polarizing/inflammatory cytokine gene expression during monocyte-derived dendritic cell differentiation through histone hypoacetylation. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2013;132(6):1409–1419. doi:10.1016/j.jaci.2013.08.039
100. Mechanick JI, Farkouh ME, Newman JD, Garvey WT. Cardiometabolic-based chronic disease, adiposity and dysglycemia drivers: JACC State-of-the-Art Review. *Journal of the American College of Cardiology*. 2020;75(5):525–538. doi:10.1016/j.jacc.2019.11.044
101. Zatterale F, Longo M, Naderi J, et al. Chronic adipose tissue inflammation linking obesity to insulin resistance and type 2 diabetes. *Frontiers in Physiology*. 2019;10:1607. doi:10.3389/fphys.2019.01607
102. Kattoor AJ, Kanuri SH, Mehta JL. Role of ox-LDL and LOX-1 in atherogenesis. *Current Medicinal Chemistry*. 2019;26(9):1693–1700. doi:10.2174/0929867325666180508100950
103. Zingg JM, Vlad A, Ricciarelli R. Oxidized LDLs as signaling molecules. *Antioxidants (Basel)*. 2021;10(8):1184. doi:10.3390/antiox10081184

104. Ma L, Yang W, Gao W, et al. IL-17 as a therapeutic target in cardiovascular diseases: mechanistic insights and translational opportunities. *Pharmacological Research*. 2025;107879. doi:10.1016/j.phrs.2025.107879
105. Robert M, Miossec P, Hot A. The Th17 pathway in vascular inflammation: culprit or consort? *Frontiers in Immunology*. 2022;13:888763. doi:10.3389/fimmu.2022.888763
106. Rangaswami J, Bhalla V, Blair JEA, et al. Cardiorenal syndrome: classification, pathophysiology, diagnosis, and treatment strategies: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2019;139(16):e840–e878. doi:10.1161/CIR.0000000000000664.
107. Tang WHW, Bakitas MA, Cheng XS, et al. Evaluation and management of kidney dysfunction in advanced heart failure: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2024;150(16):e280–e295. doi:10.1161/CIR.0000000000001273.
108. Fopiano KA, Jalnapurkar S, Davila AC, Arora V, Bagi Z. Coronary Microvascular Dysfunction and Heart Failure with Preserved Ejection Fraction - implications for Chronic Inflammatory Mechanisms. *Curr Cardiol Rev*. 2022;18(2):e310821195986. doi: 10.2174/1573403X17666210831144651.
109. Ndumele CE, Neeland IJ, Tuttle KR, et al. A synopsis of the evidence for the science and clinical management of cardiovascular–kidney–metabolic (CKM) syndrome: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2023;148(20):1636–1664. doi:10.1161/CIR.0000000000001186.
110. Del Buono MG, Montone RA, Camilli M, et al. Coronary microvascular dysfunction across the spectrum of cardiovascular diseases: JACC state-of-the-art review. *Journal of the American College of Cardiology*. 2021;78(13):1352–1371. doi:10.1016/j.jacc.2021.07.042.
111. Khan MS, Shahid I, Anker SD, et al. Albuminuria and heart failure: JACC state-of-the-art review. *Journal of the American College of Cardiology*. 2023;81(3):270–282. doi:10.1016/j.jacc.2022.10.028.

112. Gopal F, Deshmukh A, Shah S, Mehta JL. Triad of metabolic syndrome, chronic kidney disease, and coronary heart disease with a focus on microalbuminuria: death by overeating. *Journal of the American College of Cardiology*. 2011;57(23):2303–2308. doi:10.1016/j.jacc.2011.02.027.
113. Fioretti F, Testani JM, Tio MC, Pitt B, Butler J. Aldosterone and aldosterone modulation in cardio-kidney diseases. *Journal of the American College of Cardiology*. 2025;86(5):354–373. doi:10.1016/j.jacc.2025.06.012.
114. Lima-Martínez MM, Carrera Boada C, Madera-Silva MD, Marín W, Contreras M. COVID-19 and diabetes: A bidirectional relationship. *Clin Investig Arterioscler*. 2021 May-Jun;33(3):151-157. English, Spanish. doi: 10.1016/j.arteri.2020.10.001.
115. Rea, I. M., & Alexander, H. D. (2022). Triple jeopardy in ageing: COVID-19, co-morbidities and inflamm-ageing. *Ageing research reviews*, 73, 101494. doi.org/10.1016/j.arr.2021.101494
116. Kuo CL, Pilling LC, Atkins JL, Masoli JAH, Delgado J, Tignanelli C, Kuchel GA, Melzer D, Beckman KB, Levine ME. Biological Aging Predicts Vulnerability to COVID-19 Severity in UK Biobank Participants. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2021 Jul 13;76(8):e133-e141. doi: 10.1093/gerona/glab060.
117. Hirano T. IL-6 in inflammation, autoimmunity and cancer. *Int Immunol*. 2021 Mar 1;33(3):127-148. doi: 10.1093/intimm/dxaa078.
118. Sadeghi A, Tahmasebi S, Mahmood A, Kuznetsova M, Valizadeh H, Taghizadieh A, et al. Th17 and Treg cells function in SARS-CoV-2 patients compared with healthy controls. *J Cell Physiol*. 2021 Apr;236(4):2829-2839. doi: 10.1002/jcp.30047.
119. Meehan EV, Wang K. Interleukin-17 family cytokines in metabolic disorders and cancer. *Genes (Basel)*. 2022 Sep 13;13(9):1643. doi: 10.3390/genes13091643.
120. Munno M, Mallia A, Greco A, Modafferi G, Banfi C, Eligini S. Radical Oxygen Species, Oxidized Low-Density Lipoproteins, and Lectin-like Oxidized Low-Density Lipoprotein Receptor 1: A Vicious Circle in Atherosclerotic

- Process. *Antioxidants* (Basel). 2024 May 9;13(5):583. doi: 10.3390/antiox13050583.
121. Varzideh F, Kansakar U, Santulli G. Lipoprotein(a) and cardiovascular risk: new insights. *Eur J Prev Cardiol*. 2025 Jul 14;32(9):722-723. doi: 10.1093/eurjpc/zwae378.
122. Rea, I. M., & Alexander, H. D. (2022). Triple jeopardy in ageing: COVID-19, co-morbidities and inflamm-ageing. *Ageing research reviews*, 73, 101494. doi.org/10.1016/j.arr.2021.101494
123. Mills KHG. IL-17 and IL-17-producing cells in protection versus pathology. *Nat Rev Immunol*. 2023 Jan;23(1):38-54. doi: 10.1038/s41577-022-00746-9.
124. Pushkarev VM, Sokolova LK, Levchuk NI, Kovzun OI, Sokolova AM, Pushkarev VV, Tronko MD. Changes in Interleukin-17A Content in the Blood of Patients with Diabetes after COVID-19. *Cytology and Genetics*. 2025 59 (3), 241-247. DOI: 10.3103/S0095452725030065.
125. Zambrano-Zaragoza JF, Romo-Martínez EJ, Durán-Avelar Mde J, García-Magallanes N, Vibanco-Pérez N. Th17 cells in autoimmune and infectious diseases. *Int J Inflam*. 2014;2014:651503. doi: 10.1155/2014/651503.
126. Sharma SK, Mohan A, Upadhyay V. Long COVID syndrome: An unfolding enigma. *Indian J Med Res*. 2024 Jun;159(6):585-600. doi: 10.25259/IJMR_1449_23.
127. Greenhalgh T, Sivan M, Perlowski A, Nikolich JŽ. Long COVID: a clinical update. *Lancet*. 2024 Aug 17;404(10453):707-24. doi: 10.1016/S0140-6736(24)01136-X.
128. Sigurdardottir S, Zapadka TE, Lindstrom SI, Liu H, Taylor BE, Lee CA, et al. Diabetes-mediated IL-17A enhances retinal inflammation, oxidative stress, and vascular permeability, *Cell. Immunol.*, 2019, vol. 341, p. 103921. doi.org/10.1016/j.cellimm.2019.04.009.
129. Соколова ЛК, Пушкарьов ВМ, Ковзун ОІ, Левчук НІ, Пушкарьов ВВ, Соколова АМ, Фурманова ОВ, Тронько МД. Вплив інгібіторів НЗКТГ-2 на

- функцію мітохондрій, метаболізм ліпідів і атерогенез у хворих на цукровий діабет 2 типу (огляд літератури та власні дані), *Проблеми ендокринної патології*, 2023, №4, с. 95–108. <https://doi.org/10.21856/j-PEP.2023.4.10>.
130. Воронков ЛГ, Чендей ТВ. Нова реальність: інгібітори натрійзалежного котранспортера глюкози 2-го типу як невід’ємний компонент сучасної фармакотерапії хронічної серцевої недостатності. *Український медичний часопис*. 2021;(145). doi:10.32471/umj.1680-3051.145.219239.
131. Douglas A, Stevens B, and Lynch L. Interleukin-17 as a key player in neuroimmunometabolism, *Nat. Metab.*, 2023, vol. 5, pp. 1088–1100. <https://doi.org/10.1038/s42255-023-00846-3>.
132. Raucci F, Mansour AA, Casillo GM, Saviano A, Caso F, Scarpa R, et al. Interleukin-17A (IL-17A), a key molecule of innate and adaptive immunity, and its potential involvement in COVID-19-related thrombotic and vascular mechanisms, *Autoimmun. Rev.*, 2020, vol. 19, p. 102572. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2020.102572>.
133. Pawlos A, Gorzelak-Pabiś P, Staciwa M, and Broncel M. Elevated Lp(a) and course of COVID-19: Is there a relationship?, *PLoS One*, 2022, vol. 17, no. 6, e0266814. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0266814>.
134. Montazersaheb S, Hosseiniyan Khatibi SM, Hejazi MS, Tarhriz V, Farjami A, Ghasemian Sorbeni F, Farahzadi R, Ghasemnejad T. COVID-19 infection: an overview on cytokine storm and related interventions. *Virol J*. 2022 May 26;19(1):92. doi: 10.1186/s12985-022-01814-1.
135. Тронько МД, Ковзун ОІ, Соколова ЛК, Пушкарьов ВМ, Левчук НІ, Попова ВВ, Гетьман НВ, Пушкарьов ВВ. Ліпідний профіль та рівні С-реактивного білка і інтерлейкіну-6 у пацієнтів із цукровим діабетом у пізній постковідний період. *Ендокринологія*. 2024;29(4):310-316. doi:10.31793/1680-1466.2024.29-4.310.
136. Harb T, Ziogos E, Amat-Alarcon N, Lai S, Gerstenblith G, Arvanitis M, and Leucker TM. Peroxisome proliferator-activated receptor gamma regulates

- interleukin-6-induced lipoprotein (a) gene expression in human HepG2 cells, *J. Cardiovasc. Pharmacol.*, 2024, vol. 84, no. 6, pp. 562–564. <https://doi.org/10.1097/FJC.0000000000001634>.
137. Volgman AS, Koschinsky ML, Mehta A, and Rosenson RS. Genetics and pathophysiological mechanisms of lipoprotein(a)-associated cardiovascular risk, *J. Am. Heart Assoc.*, 2024, vol. 13, no. 12, e033654. <https://doi.org/10.1161/JAHA.123.033654>.
138. Rykova EY, Klimontov VV, Shmakova E, Korbut AI, Merkulova TI, and Kzhyshkowska J. Anti-inflammatory effects of H3K9me2 inhibitors: Focus on macrophages, *Int. J. Mol. Sci.*, 2025, vol. 26, p. 1670. doi.org/10.3390/ijms26041670.
139. Cannata A, McDonagh TA. Heart failure with preserved ejection fraction. *N Engl J Med.* 2025;392:173–184. doi:10.1056/NEJMcp2305181.
140. Marco Metra, John R Teerlink. Heart failure. *Lancet.* 2017;390:1981–1995. doi:10.1016/S0140-6736(17)31071-1.
141. Ambarish Pandey, Muhammad Shahzeb Khan, Kershaw V Patel, Deepak L Bhatt, Subodh Verma. Predicting and preventing heart failure in type 2 diabetes. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2023;11:611–624. doi:10.1016/S2213-8587(23)00128-6.
142. Rudo F Mapanga, M Faadiel Essop. Damaging effects of hyperglycemia on cardiovascular function: spotlight on glucose metabolic pathways. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2016;310:H153–H173. doi:10.1152/ajpheart.00206.2015.
143. Rimesh Pal, Sanjay K Bhadada. AGEs accumulation with vascular complications, glycemic control and metabolic syndrome: a narrative review. *Bone.* 2023;176:116884. doi:10.1016/j.bone.2023.116884.
144. Eskandar Qaed, Waleed Aldahmash, Mueataz A Mahyoub. Advanced glycation end products (AGEs) and their role in diabetes mellitus and related complications: mechanisms and therapeutic insights. *Glycoconj J.* 2025. doi:10.1007/s10719-025-10194-x.

145. Michela Vergani, Rosa Cannistraci, Gianluca Perseghin, Stefano Ciardullo. The role of natriuretic peptides in the management of heart failure with a focus on the patient with diabetes. *J Clin Med.* 2024;13(20):6225. doi:10.3390/jcm13206225.
146. Sadiya S Khan, Otavio Berwanger, Mona Fiuzat, John Jv McMurray, Jagat Narula, Dorairaj Prabhakaran, Karen Sliwa, Jasper Tromp, Muthiah Vaduganathan. Prioritising the primary prevention of heart failure. *Lancet.* 2025. doi:10.1016/S0140-6736(25)01393-5.
147. Noels H, van der Vorst EPC, Rubin S, Emmett A, Marx N, Tomaszewski M, Jankowski J. Renal-cardiac crosstalk in the pathogenesis and progression of heart failure. *Circ Res.* 2024. doi:10.1161/CIRCRESAHA.124.325488.
148. Donath MY, Drucker DJ. Obesity, diabetes, and inflammation: pathophysiology and clinical implications. *Immunity.* 2025. doi:10.1016/j.immuni.2025.09.011.
149. Shaw SK, Sengupta S, Jha R, Pattanaik C, Behera H, Barik PK, Meher D, Sarangi R, Devadas S. Meta-inflammation in type 2 diabetes mellitus: unveiling the role of aberrant CD4⁺ T cells and pro-inflammatory cytokine networks. *Front Immunol.* 2025;16:1603484. doi:10.3389/fimmu.2025.1603484.
150. George TP, Scaria Joy S, Rafiullah M, Siddiqui K. Cytokines Involved in COVID-19 Patients with Diabetes: A Systematic Review. *CurrDiabetesRev.*2023;19(3):e180122200321. doi:10.2174/1573399818666220118100743.

ДОДАТКИ

Наукові праці, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації:

1. Pushkarev V, Sokolova L, Levchuk N, Kovzun O, Sokolova A, Pushkarev V, Tronko M. Changes in interleukin-17A content in the blood of patients with diabetes after COVID-19. *Cytol Genet.* 2025;59(3):65–70. doi:10.3103/S0095452725030065 .
2. Пушкарьов В, Соколова Л, Левчук Н, Пушкарьов В, Соколова А, Маркович І, Тронько М. Рівень окислених ліпопротеїнів низької густини в крові хворих на діабет після COVID-19. *Ендокринологія.* 2025;30(3):216–222. doi:10.31793/1680-1466.2025.30-3.216
3. Соколова А, Пушкарьов В, Соколова Л, Пушкарьов В, Тронько М. Вплив лікування інгібіторами натрійзалежного котранспортера глюкози 2 типу на рівні окислених ліпопротеїнів низької щільності, інтерлейкіну-17А та ліпопротеїну(а) у крові хворих на цукровий діабет, які перенесли COVID-19. *Family medicine. European practices.* 2025;3:339900. doi:10.30841/2786-720X.3.2025.339900
4. Соколова А, Соколова Л, Пушкарьов В, Тронько М. Агоністи рецепторів глюкагоноподібного пептиду-1 у лікуванні захворювань серцево-судинної системи в пацієнтів із цукровим діабетом. *Український кардіологічний журнал.* 2025;3:71–82. doi:10.31928/2664-4479-2025.3.7182
5. Соколова А, Пушкарьов В, Соколова Л, Пушкарьов В, Тронько М. Серцева недостатність зі збереженою фракцією викиду у пацієнтів із цукровим діабетом. Лікування інгібіторами натрій-глюкозного котранспортера 2 типу. *Family medicine. European practices.* 2025;1:324230. doi:10.30841/2786-720X.1.2025.324230
6. Соколова А, Пушкарьов В, Соколова Л, Пушкарьов В, Кобринська Н, Тронько М. COVID-19 і серцево-судинні захворювання: ефект статинів та метформіну (огляд літератури та власні дані). *Проблеми ендокринної патології.* 2024;3:10. doi:10.21856/j-PER.2024.3.10

7. Соколова Л, Пушкарьов В, Ковзун О, Соколова А, Пушкарьов В, Тронько М. Використання інгібіторів дипептидилпептидази-4 для лікування атеросклерозу. *Ендокринологія*. 2024;29(2):172–178. doi:10.31793/1680-1466.2024.29-2.172
8. Соколова А, Пушкарьов В, Соколова Л, Пушкарьов В, Тронько М. Патогенетичні основи лікування ендотеліальної дисфункції метформіном у пацієнтів із цукровим діабетом (огляд літератури та власні дані). *International Journal of Endocrinology (Ukraine)*. 2024;20(3):1391. doi:10.22141/2224-0721.20.3.2024.1391
9. Соколова А, Пушкарьов В, Соколова Л, Пушкарьов В, Ковзун О, Тронько М. Серцева недостатність зі збереженою фракцією викиду та метаболічний синдром: основні фактори розвитку, роль епікардіального жиру. *Ендокринологія*. 2024;29(1):42–57. doi:10.31793/1680-1466.2024.29-1.42
10. Соколова А, Пушкарьов В, Соколова Л, Пушкарьов В, Тронько М. Серцева недостатність зі збереженою фракцією викиду: основні молекулярні і клітинні механізми розвитку. *Український кардіологічний журнал*. 2024;1:90–102. doi:10.31928/2664-4479-2024.1.90102
11. Соколова А, Соколова Л, Ковзун О, Левчук Н, Пушкарьов В, Фурманова О, Тронько М. Вплив інгібіторів НЗКТГ-2 на функцію мітохондрій, метаболізм ліпідів і атерогенез у хворих на цукровий діабет 2 типу (огляд літератури та власні дані). *Проблеми ендокринної патології*. 2023;4:10. doi:10.21856/j-PER.2023.4.10

Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації:

Основні положення роботи доповідались та обговорювались на науково-практичних конференціях, конгресах, семінарах, медичних форумах та школах різного рівня, переважно з міжнародною участю: «Науково-практична конференція у рамках освітнього проекту Школа ендокринолога», м. Київ (лютий, 2023-2025), м.Ужгород (квітень 2023-2025), м. Ужгород (16.04.24 по 20.04.24), м. Івано-Франківськ (18.06.24 по 22.06.24), м.Львів (01.10.24 по

05.10.24), конференція в онлайн форматі «PRO CARDIO-ENDO: один пацієнт, декілька спеціалістів» м.Київ, (23.06.24), Науково-практична конференція «Артеріальна гіпертензія, коморбідність і супутні захворювання, м. Київ (12-14 червня 2024 року, 11-13 червня 2025 року), XXV Національний конгрес кардіологів України, м.Київ (24-27 вересня 2024), International Science Conference «CaReMeLo 2025 Conference». Варшава, Польща, 30-31 травня 2025 р, EASD Annual Meeting 2025, Відень, Австрія, 15-19 вересня 2025.