

**ОСОБЛИВОСТІ ПОЄДНАНОГО ПЕРЕБІГУ ХРОНІЧНОЇ ІШЕМІЧНОЇ ХВОРОБИ СЕРЦЯ ТА ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ 2-ГО ТИПУ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)**

*Т.О. Ілащук, С.С. Горевич*

Вищий державний навчальний заклад України «Буковинський державний медичний університет», м. Чернівці, Україна

**Ключові слова:**

хронічна ішемічна хвороба серця, цукровий діабет 2-го типу, ліпопротеїн-асоційована фосфоліпаза А2, високочутливий С-реактивний білок, товщина комплексу інтима-медіа.

Буковинський медичний вісник. Т.24, № 2 (94). С. 187-195

**DOI:**

10.24061/2413-0737.XXIV.2.94.2020.62

**E-mail:** *ilashchuk.*

*tetiana@bsmu.edu.ua*  
*skoreikoss@ukr.net*

**Мета роботи** – проаналізувати дані літератури щодо особливостей поєданого перебігу хронічної ішемічної хвороби серця (ІХС) та цукрового діабету 2-го типу (ЦД) з урахуванням даних біохімічного аналізу крові та ультразвукової доплерографії судин голови і шиї.

**Матеріал і методи.** За даними наукових публікацій українських та закордонних дослідників, висвітлено основні ланки етіології, патогенезу, клінічно-інструментальних та лабораторних особливостей перебігу ІХС на фоні ЦД 2-го типу.

**Висновки.** Проведений огляд літератури засвідчив, що задля запобігання серцево-судинному ризику в пацієнтів із хронічною ІХС та ЦД 2-го типу є доцільність у введенні скринінгів для раннього виявлення атеросклерозу з метою зниження кардіального і цереброваскулярного ризику та для оптимізації лікування таких пацієнтів.

**Ключевые слова:**

хроническая ишемическая болезнь сердца, сахарный диабет 2-го типа, липопротеин-ассоциированная фосфоліпаза А2, высокочувствительный С-реактивный белок, толщина комплекса интима-медиа.

Буковинский медицинский вестник. Т.24, № 2 (94). С. 187-195.

**ОСОБЕННОСТИ СОЧЕТАННОГО ТЕЧЕНИЯ ХРОНИЧЕСКОЙ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА И САХАРНОГО ДИАБЕТА 2-ГО ТИПА (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)**

*Т.А. Илащук, С.С. Горевич*

**Цель работы** – проанализировать данные литературы об особенностях сочетанного течения хронической ишемической болезни сердца и сахарного диабета 2-го типа с учетом данных биохимического анализа крови и ультразвуковой доплерографии сосудов головы и шеи.

**Материал и методы.** Согласно данным публикаций украинских и зарубежных исследователей, освещены основные звенья этиологии, патогенеза, клинически-инструментальных и лабораторных особенностей течения ИБС на фоне СД 2-го типа.

**Выводы.** Проведенный обзор литературы показал, что для предупреждения сердечно-сосудистого риска у пациентов с хронической ИБС и СД 2-го типа является целесообразным введение скринингов для раннего выявления атеросклероза с целью снижения кардиального и цереброваскулярных рисков и оптимизации лечения таких пациентов.

## Наукові огляди

**Key words:** *chronic ischemic heart disease, type 2 diabetes, lipoprotein associated phospholipase a2, high sensitive C-reactive protein, intima media complex thickness.*

*Bukovinian Medical Herald. V.24, № 2 (94). P. 187-195.*

## **PECULIARITIES OF THE COMBINED COURSE OF CHRONIC ISCHEMIC HEART DISEASE AND TYPE 2 DIABETES MELLITUS (LITERATURE REVIEW)**

*T.O. Ilashchuk, S.S. Horevych*

**The aim of the work** – to analyze the literature data on the features of the combined course of chronic ischemic heart disease (CHD) and type 2 diabetes mellitus (DM), taking into account the data of biochemical analysis of blood and ultrasonic Dopplerography of the vessels of the head and neck.

**Material and methods.** According to scientific publications in Ukrainian and foreign researchers, the main links of etiology, pathogenesis, clinico-instrumental, and laboratory features of the course of ischemic disease on the background of diabetes mellitus of type 2 are highlighted.

**Conclusions.** A review of the literature showed that in order to prevent cardiovascular risk in patients with chronic coronary heart disease and type 2 diabetes mellitus, it is advisable to introduce screening for early detection of atherosclerosis to reduce cardiac and cerebrovascular risks and to optimize the treatment of such patients.

**Вступ.** Епідеміологічні дослідження доводять, що серцево-судинні ускладнення стають головною причиною захворюваності та смертності при ЦД (80% хворих на ЦД 2-го типу помирають від серцево-судинних ускладнень) [1]. В Україні офіційно зареєстровано 1,3 млн пацієнтів з ЦД, тоді як за оцінками експертів їх реальна кількість у 2-3 рази більша, ніж за даними статистики. Серед них 90% - пацієнти з ЦД 2-го типу [2]. Слід зауважити, що три із чотирьох хворих на цукровий діабет помирають від причин, пов'язаних з атеросклерозом, і в більшості випадків (75%) — від ІХС [3, 4]. Серед пацієнтів із ЦД 2-го типу ІХС реєструється у 23–36% осіб, інфаркт міокарда – у 5–11%, порушення мозкового кровообігу – у 9–24%, інсульт – у 3–17%, ангіопатія нижніх кінцівок – у 6–62% [5]. Пацієнти з ЦД 2-го типу складають групу високого/дуже високого кардіоваскулярного ризику. Для цієї категорії осіб усе частіше використовується термін «синдром раннього судинного старіння» (Early Vascular Aging - EVA синдром), який об'єднує несприятливу дію багатьох патогенетичних чинників, таких, як дисліпідемія, інсулінорезистентність, гіперінсулінемія, гіперглікемія, постпрандіальна гіперглікемія, оксидативний стрес, ендотеліальна дисфункція, гіперкоагуляція [6]. Наведені дані вказують на актуальність поєднання ендокринопатій і серцево-судинної патології.

**Мета роботи.** Проаналізувати дані літератури щодо особливостей поєданого перебігу хронічної ішемічної хвороби серця та цукрового діабету 2-го типу з урахуванням даних ультразвукової доплерографії судин голови і шії.

**Основна частина.** У генезі всіх серцево-судинних захворювань (ССЗ), основними клінічними проявами яких є ІХС, ішемічний інсульт та захворювання периферичних судин, мають значення кілька чинників. Адекватне виявлення та усунення модифікованих фак-

торів ризику з урахуванням тих, що не модифікуються, стратифікація ризику та індивідуалізація терапії, поряд із визначенням віддаленого прогнозу конкретного пацієнта, суттєво покращать ефективність усіх заходів лікувально-профілактичної роботи [7, 8].

Фремінгемське дослідження показало, що навіть після коригування даних за віком, статусом тютюнопаління, рівнем артеріального тиску (АТ) і вмістом загального холестерину (ЗХ) у крові, наявність ЦД підвищувала ризик розвитку ІХС у чоловіків на 66% і в жінок на 203%. Наявність дисліпідемії у хворого на артеріальну гіпертензію збільшує розрахований вік судин у середньому на 6 років, цукрового діабету – на 5 років порівняно з хворими без дисліпідемії або діабету [9]. У Whitehall Study відзначено зростання ризику не лише при явному діабеті, але й при субклінічних формах порушення толерантності до глюкози [10].

Відповідно до Європейського проспективного дослідження EPIC-Norfolk, підвищення рівня глікованого гемоглобіну на 1 % збільшує ризик ССЗ в 1,31 раза ( $p < 0,001$ ) Подібні результати отримані і в дослідженнях ARIC і UKPDS: зниження HbA1c на 1 % зменшувало ризик ІМ на 14 %, інсульту – на 12 % [11].

Дослідження MRFIT (Multiple Risk Factor Intervention Trial), що включало велику кількість пацієнтів ( $n = 5163$ ) середнього віку, дало детальнішу інформацію про взаємодію між діабетом та іншими чинниками ризику у виникненні коронарного атеросклерозу. У цьому дослідженні виявлено, що ЦД є незалежним від вмісту ЗХ, тютюнопаління й АТ чинником ризику розвитку ІХС ( $p < 0,0001$ ) [12,13]. Відзначено також, що в чоловіків, хворих на діабет, наявність інших чинників ризику значно підвищує 12-річну серцево-судинну смертність [14]. У хворих на ЦД ІХС трапляється у 2–4 рази частіше, ніж серед осіб того самого віку без діабету [15]. Результати епідеміологічних досліджень свідчать

про те, що ризик коронарних ускладнень у хворих на цукровий діабет без ІХС порівняний з ризиком у хворих, які вже мають клінічні прояви ІХС.

Атеросклеротичні ураження судин різного калібру в пацієнтів із цукровим діабетом мають певні особливості: порівняно з особами, у яких відсутній діабет, атеросклероз у них розвивається на 7–10 років раніше і може бути діагностований ще на стадії порушення толерантності до глюкози [16]. Дисфункція ендотелію розвивається на початкових етапах захворювання, ще до появи атеросклеротичних бляшок, оскільки втрата регуляторної здатності ендотелію (порушення ендотелій-залежної вазодилатації) лежить в основі всіх макросудинних ускладнень цукрового діабету [17,18,19]. Таким чином, ендотеліальна дисфункція є раннім і невід'ємним компонентом у патогенезі атеросклерозу у хворих на ЦД і нині розглядається як початковий етап атерогенезу. Крім того, вона відіграє провідну роль і на пізніх стадіях атеросклеротичного ураження, оскільки порушення ендотелій-залежної релаксації й підвищена адгезивність ендотеліального шару можуть сприяти спазму, дестабілізації атеросклеротичної бляшки з подальшим розривом її поверхні [20,21,22]. При ушкодженні ендотелію або порушенні його функції відбувається порушення обміну ліпопротеїдів, водночас розвиток дисфункції ендотелію може бути результатом порушень ліпідного обміну [23]. Крім того, дисфункція ендотелію є важливою складовою мікроvasкулярних порушень у хворих на ЦД 2-го типу, навіть за відсутності гемодинамічно значущого атеросклеротичного ураження судин [24].

Виходячи з цього, покращення ідентифікації осіб, які мають ризик розвитку ССЗ, є важливою стратегією оптимізації профілактики цих захворювань, проте представляє собою значну проблему для лікарів. За умови, що клінічні події виникають у осіб, які віднесені до групи низького-середнього ризиків згідно з традиційними методами скринінгу, можливе проведення розширеного скринінгу з використанням декількох факторів ризику, не включених до традиційної оцінки ризику розвитку ССЗ.

На сьогодні відомі декілька ліпідних параметрів, що можуть вказувати на дисліпідемію навіть за відсутності збільшення рівня холестерину ліпопротеїдів низької щільності (ЛПНЩ). Це може сприяти покращенню прогнозування подій при ССЗ. До таких факторів відносяться низький рівень холестерину високої щільності (ЛПВЩ), підвищені рівні тригліцеридів (ТГ). Крім того, ключову роль в ініціації і прогресуванні атеросклерозу відіграє запалення і декілька його маркерів, таких, як високочутливий С-реактивний білок (вч-СРБ) і ліпопротеїн-асоційована фосфоліпаза А2 (ЛП-ФЛА2) – останніми роками доведена їх висока здатність бути предикторами ССЗ [25, 26].

Низька біологічна варіабельність рівнів ЛП-ФЛА2 у популяції дозволяє використовувати значення її рівнів для ухвалення клінічних рішень і для моніторингу ефективності терапії. Крім того, це — предиктор ішемічного

інсульту, незалежний від ЛПНЩ, а в осіб з гіпертензією й високим рівнем ЛП-ФЛА2 ризик інсульту зростає від 3,5 до 7 разів. Одночасне вимірювання ЛП-ФЛА2 і вч-СРБ для оцінки серцево-судинних ризиків значно підвищує достовірність клінічних та лабораторних показників. Підвищені рівні вч-СРБ і високі рівні ЛП-ФЛА2 відповідають подвоєному ризику первинних і повторних серцево-судинних катастроф, їх сумарна прогностична ефективність значно перевищує таку для кожного з них окремо.

Таким чином, визначення рівня цих маркерів можливо використовувати для оцінки серцево-судинних ризиків у загальній популяції, а також в осіб із встановленими захворюваннями, для оцінки ступеня тяжкості атеросклерозу.

Найбільш доступним методом оцінки наявності атеросклерозу є ультразвукова оцінка товщини комплексу інтима-медіа (ТІМ) у сонних артеріях. З моменту першої згадки Pignoli P. у 1986 році, вимірювання товщини комплексу інтима-медіа довело свою діагностичну цінність у прогнозуванні перебігу захворювання в пацієнтів із супутніми ССЗ і в теперішній час використовується як сурогатний маркер у клінічних дослідженнях для оцінки ефективності терапії.

Важлива роль вимірювання ТІМ для стратифікації пацієнтів з ІХС підтверджена групою дослідників ARIC (Atherosclerosis Risk in Communities study; 2010, 2011), які продемонстрували цінність ультразвукового дослідження сонних артерій у прогнозуванні ризику розвитку ІХС [27]. Ряд досліджень, а конкретніше останній метааналіз Lorenz M.W. та співавт. (2010, 2012), продемонстрував, що вклад ТІМ у прогнозування ризиків незначний і не може мати великого клінічного значення. Але даний метааналіз мав деякі обмеження, оскільки в нього не включені дані про наявність атеросклеротичних бляшок у досліджуваній категорії пацієнтів, що і зумовило недооцінку клінічного значення ультразвукового дослідження у виявленні латентного атеросклерозу і його ролі у стратифікації ризику у пацієнтів з ССЗ. Деяку ясність у дане питання внесли дослідження MESA (Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis, 2013) і Three-City Study (2011), де, окрім комплексу інтима-медіа, оцінено наявність у пацієнтів атеросклеротичних бляшок, що дозволило підтвердити необхідність проведення ультразвукового сканування сонних артерій для стратифікації пацієнтів на групи серцево-судинного ризику.

Пізніше деякі дослідники запропонували оцінювати кількість атеросклеротичних бляшок і площу атеросклеротичного ураження басейну каротидних артерій. Це стало передумовою для кількісної оцінки, яка продемонструвала свою прогностичну цінність, оскільки більша кількість атеросклеротичних бляшок асоціюється з гіршим прогнозом [28].

ЛП-ФЛА2 також відома, як ацетилгідролаза фактору активації тромбоцитів і є ферментом, що проявляє свою дію безпосередньо в атеросклеротичних бляшках, які дуже часто маніфестують в екстракраніальних артеріях,

## Наукові огляди

зокрема каротидних – досить доступних і зручних для ультразвукових обстежень. Це і стало приводом для ряду досліджень з ціллю вивчення зв'язку циркулюючої ЛП-ФЛА2 з наявністю і прогресуванням атеросклерозу каротидних артерій. ЛП-ФЛА2 у нормі пов'язана з циркулюючими в плазмі частинками ЛПНЩ. При ініціації атерогенезу комплекси ЛП-ФЛА2-ЛПНЩ проникають в інтиму. Під дією оксидативного стресу відбувається окиснення всіх компонентів ЛПНЩ, зокрема – фосфоліпідів. ЛП-ФЛА2 гідролізує окиснені фосфоліпіди, при цьому утворюються лізофосфатидилхолін (лізо-ФХ) і окиснені жирні кислоти (окси-ЖК). Лізо-ФХ та окси-ЖК – це медіатори запалення, які ініціюють його за рахунок рекрутування і активації моноцитів/макрофагів з подальшим прогресуванням атероми. Більше того, лізо-ФХ та окси-ЖК беруть участь у дестабілізації бляшки та індукують апоптоз макрофагів, що призводить до:

- 1) розростання некротичного ядра бляшки;
- 2) стоншення фіброзної шапки;
- 3) до збільшення запальної інфільтрації в ділянці фіброзної шапки;
- 4) до формування бляшки, схильної до пошкодження.

Найбільш принципово, в атеромі ЛП-ФЛА2 синтезується макрофагами *de novo*. Через пошкодження атероми новосинтезована ЛП-ФЛА2 виходить у циркуляцію. Чим більш близька бляшка до розриву – тим

більшу кількість ЛП-ФЛА2 вона синтезує у кровотік. Неодноразово продемонстровано, що підвищення в сироватці кількості ЛП-ФЛА2 специфічно лише для васкулярного запалення. При різних типах запалення ЛП-ФЛА2 (на відміну від СРБ) не продукується. Таким чином, ЛП-ФЛА2 – високоспецифічний маркер васкулярного запалення, кількісно відображаючий ступінь уразливості бляшки.

Більше 25 проспективних досліджень продемонстрували позитивний зв'язок між підвищеними рівнями ЛП-ФЛА2 і первинними серцево-судинними подіями, 12 з 13 – зв'язок із повторними серцево-судинними подіями, шість досліджень показали зв'язок з ішемічними інсультами (рис.). Інкремент підвищених рівнів ЛП-ФЛА2, виміряних одразу після гострого інфаркту міокарда (ГІМ) – потужний та незалежний предиктор летальності.

У 2005 році після багаторічних проспективних досліджень тест на ЛП-ФЛА 2 був офіційно схвалений US Food and Drug Administration (FDA) для оцінки ризику ішемічного інсульту та захворювань коронарних судин. Підвищений рівень ЛП-ФЛА2 підвищує ризик ішемічного інсульту у два рази. Спеціальне дослідження показало, що одночасне підвищення систолічного тиску та рівнів ЛП-ФЛА2 свідчить про різке (від 3,5 до 7 разів) підвищення ризику ішемічного інсульту [29].

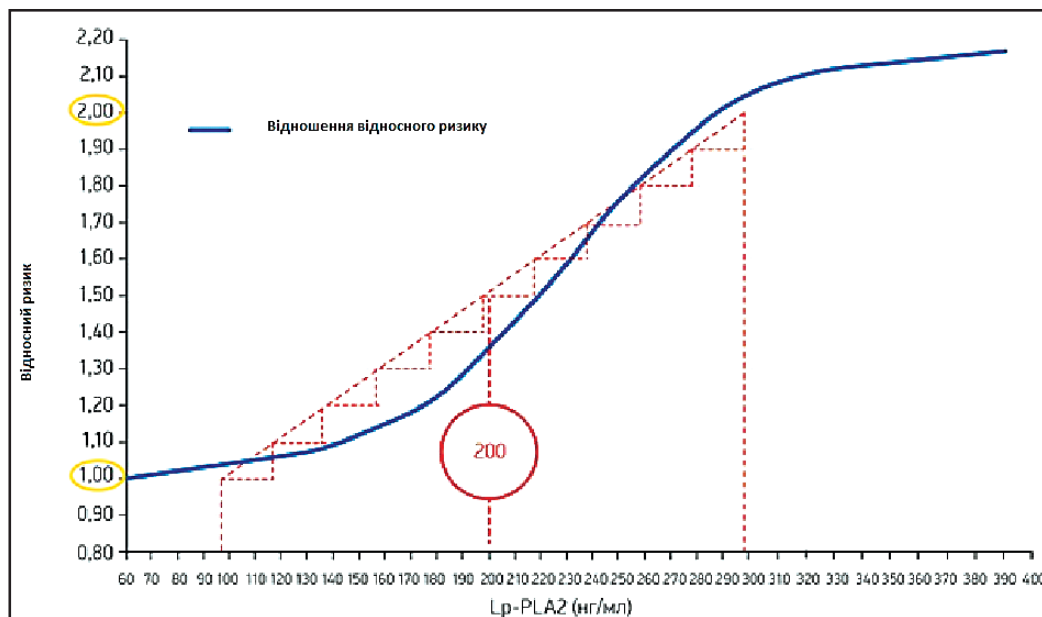


Рис. Асоціація ліпопротеїн-асоційованої фосфоліпази А2 з ризиком серцево - судинних захворювань

У зв'язку з тим, що згідно з концепцією атерогенезу, атеросклероз є довготривалим мляво протікаючим хронічним запаленням в інтимі судин, також активно вивчається роль визначення вч-СРБ, як прогностичного маркера розвитку серцево-судинних захворювань і ускладнень (причому, чим його вміст більший, тим вища вірогідність серцево-судинної катастрофи). Малоактивне запалення (за змінами вч-СРБ) дає змогу прогнозувати ризик розвитку атеросклеротичних ускладнень (ГІМ, інсульту). Крім того, за результатами

великих епідеміологічних досліджень, вч-СРБ також має значення і для оцінки ризику артеріальної гіпертензії в осіб із нормальним артеріальним тиском.

Американська кардіологічна асоціація (American Heart Association) рекомендує такі критерії оцінки співвідношення рівня вч-СРБ і кардіоваскулярного ризику: < 1 мг/л — ризик низький; 1–3 мг/л — ризик середній; > 3 мг/л — ризик високий [30]. Незалежні експерти вважають, що цей тест можна використовувати у всіх практично здорових дорослих пацієнтів із метою виді-

лення групи ризику для проведення профілактичного лікування ускладнень при ІХС, у тому числі серцевої недостатності. Дозовані фізичні навантаження, нормалізація маси тіла і деякі варіанти дієти сприяють зниженню рівня вч-СРБ і зменшенню ризику розвитку серцево-судинної патології та інсулінорезистентності.

Як відомо, підвищені показники традиційних факторів ризику в реальності пов'язані лише з половиною всіх захворювань коронарних артерій. Тому, визначення рівнів маркерів, що доповнюють показники традиційних факторів ризику - завдання досить актуальне.

Результати дослідження, в якому взяли участь близько 5200 пацієнтів, представлені на конгресі Європейського товариства з вивчення атеросклерозу 2015 року. Доведено: якщо підвищена лише ЛП-ФЛА2 — ризик інсульту зростає у 2 рази, якщо ж ЛП-ФЛА2 і вч-СРБ підвищені одночасно – ризик інсульту підвищений у 11(!) разів.

Покращена оцінка ризику розвитку ССЗ дозволить нам переглянути класифікацію пацієнтів, що раніше розглядалися як такі, що належать до низької-середньої груп ризику розвитку ССЗ, а реально знаходяться в групі значно вищого ризику.

Ідентифікація цих осіб високого ризику дозволить нам проводити кращі цільові ранні втручання з метою модифікації факторів ризику і допоможе ефективно запобігти негативним клінічним наслідкам.

#### **Вплив гіполіпемічної терапії на клінічний перебіг ІХС у хворих на ЦД 2-го типу.**

У наш час виділяють чотири основні групи гіполіпемічних препаратів: інгібітори 3-гідроксі-3-метил-глутарилкоензим-А-редуктази або статини, похідні фіброевої кислоти або фібрати, секвестранти жовчних кислот і ніотинова кислота та її похідні. Безперечні успіхи первинної і вторинної профілактики ІХС у хворих на ЦД 2-го типу пов'язані із застосуванням статинів – препаратів першого ряду вибору для корекції дисліпидемії. Статини – інгібітори 3-гідроксі-3-метил-глутарил-коензим-А-редуктази, ключового ферменту внутрішньоклітинного синтезу холестерину (ХС). Блокада ферменту призводить до зниження утворення ХС у клітинах печінки, до збільшення кількості рецепторів ЛПНЩ у гепатоцитах, підвищеному захопленню і вилученню ними з кровотоку найбільш атерогенного класу ліпідів – ЛПНЩ. У кінцевому результаті, дія статинів супроводжується значним зниженням рівня ЛПНЩ і загального ХС у крові [31].

Статини, відкриті в 70-х роках ХХ століття, відносяться до найбільш ефективних і безпечних засобів корекції ліпідних порушень. Позитивні ефекти статинів визначаються не лише безпосереднім впливом на синтез ХС, але і такими, не менш важливими властивостями, як:

- поліпшення функції ендотелію;
- зменшення процесів окиснення ЛПНЩ;
- стабілізація фіброзної капсули атеросклеротичної бляшки;
- стабілізація ліпідного ядра;

- протизапальна дія;
- зменшення тромбоутворення.

До теперішнього часу найбільш масштабні дослідження з корекції дисліпидемії статинами включали невелике число хворих і проводилися в рамках вторинної профілактики ІХС, тобто в осіб зі встановленою ІХС. До таких досліджень відносяться 4S, CARE, LIPID, у яких взяли участь 4444, 4159, 9014 осіб, у тому числі хворих на ЦД – 201, 603 і 777 осіб відповідно. Результати цих рандомізованих плацебо-контрольованих досліджень, які відповідали всім вимогам доказової медицини, дозволили дійти висновку про безперечну необхідність лікування статинами хворих на ІХС на тлі ЦД [31].

Проте залишилася ціла низка невирішених запитань:

- про доцільність лікування статинами хворих на ЦД без документованої ІХС, з метою первинної профілактики;
- про цільовий рівень зниження ЛПНЩ;
- про зниження ЛПНЩ через відсутність додаткової користі і можливого зростання побічних явищ, у тому числі впливу на функцію печінки у хворих на ІХС і стеатогепатит.

• про безпеку і доцільність вживання статинів в осіб з ураженням мозкових і периферичних артерій при нормальному рівні ЛПНЩ у пацієнтів літнього віку, жінок.

Підтвердженням найважливішої ролі, особливого місця статинів у профілактиці розвитку і прогресу ІХС та судинних ускладнень, а також відповіддю на низку запитань, що накопичилися, стали результати трьох найбільших проспективних досліджень з профілактики серцево-судинних захворювань: ASCOT-LLA – Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Lipid Lowering Arm, CARDS – Collaborative Atorvastatin Diabetes Study з використанням аторвастатину і HPS – Heart Protection Study із застосуванням симвастатину. Підсумки досліджень HPS з використанням симвастатину і ASCOT-LLA, CARDS з використанням аторвастатину дозволили дійти висновку про необхідність призначення статинів хворим на ЦД.

Як препарат із певними перевагами порівняно з іншими статинами у групі пацієнтів із дуже високим кардіоваскулярним ризиком, якщо передбачається значне зниження рівня ХС ЛПНЩ, слід розглядати розувастатин.

Розувастатин — один із найпотужніших ширококодованих статинів. Препарат вперше представлений на ринку близько 10 років тому, і за цей час його ефективність і безпека ретельно оцінені в найрізноманітніших когортах пацієнтів у багатьох клінічних дослідженнях. Результати великомасштабних клінічних досліджень показали, що розувастатин забезпечує більш суттєве зниження рівня холестерину ліпопротеїдів низької щільності (ХС ЛПНЩ), ніж інші статини, що дозволяє досягти цільового рівня ХС ЛПНЩ більшої кількості пацієнтів (Nicholls S.J. et al., 2010).

Крім того, розувастатин має сприятливий вплив на інші компоненти ліпідного профілю: знижує рі-

## Наукові огляди

вень тригліцеридів і аполіпропротеїну (Аpo)В у плазмі крові, підвищує рівень антиатерогенного ХС ЛПВЩ, а також сприяє модифікації розміру часток ХС ЛПНЩ та розподілу його субфракцій до менш атерогенного фенотипу (Hu M., Tomlinson B., 2013). Розувастатин, як представник класу статинів, виявляє сприятливі ліпіднезалежні плейотропні ефекти, наприклад, антиоксидантний та антитромботичний, а також здатний покращувати функції ендотелію (Athys V.G. et al., 2009; Blum A., Shamburek R., 2009). Докладний і всеосяжний огляд даних літератури щодо ефективності та безпеки розувастатину, який включає результати всіх клінічних досліджень із застосуванням цього препарату, опубліковані до 2012 р. включно, складено А. Luvai та співавторами (2012), до 2013 р. включно — М. Hu, B. Tomlinson (2013) [32].

Однак рекомендований цільовий рівень ліпідів не завжди досягається навіть при призначенні найбільш активних статинів, що вимагає приєднання інших гіполіпідемічних препаратів. Тому пошук оптимальних варіантів терапії триває.

Існуючі на сьогодні фармакологічні агенти не дозволяють отримати стійку нормалізацію порушень метаболізму при ЦД без суттєвого ризику погіршення загального стану хворих при багаторічному їх використанні. Пошук ефективних і безпечних засобів, які б забезпечили фізіологічний статус антитромботичної системи і сприятливо впливали на інші показники метаболізму, тісно пов'язаний із включенням до раціону харчування хворих на ЦД препаратів, що містять омега-3-поліненасичені жирні кислоти (довголанцюжкові поліненасичені жирні кислоти, отримані з рибачого жиру). Це сприяє зменшенню вмісту триацилгліцеринів, ЛПНЩ, концентрації тромбоксану В 2 [7, 18]. Використання дієт із підвищеним вмістом полієнових жирних кислот, що знаходяться в ліпідах морських риб, пропонується як сучасна антитромботична й антисклеротична терапія. Основний ефект подібних раціонів, збагачених поліненасиченими жирними кислотами, пов'язаний з їх впливом на ліпідний склад мембран клітин, систему ейкозаноїдів і особливо на синтез простагліцину, а також тромбоксану, що значно впливають на систему мікроциркуляції. Можливість включення до комплексу лікувальних заходів препаратів ЕПК та ДГК відкриває нові шляхи та перспективи в практичній діабетології.

Результатом дії омега-3 жирних кислот є їх позитивний вплив на абсолютно всі органи та системи.

**Омега-3 жирні кислоти та стан серцево-судинної**

**системи.** Вплив омега-3 жирних кислот на стан серцево-судинної системи добре вивчений у багатьох дослідженнях. Одними з важливих механізмів дії омега-3 жирних кислот на стан серцево-судинної системи є їх вплив на синтез арахідонової кислоти, метаболіти якої викликають вазоконстрикцію (простагліцин-2) та агрегацію тромбоцитів (тромбоксан-2).

Омега-3 жирні кислоти:

1) пригнічують 2,6-десатуразу, що бере участь у синтезі арахідонової кислоти;

2) конкурують із арахідоновою кислотою в мембранах фосфоліпідів;

3) конкурують із арахідоновою кислотою на рівні циклооксигенази, результатом чого є зниження сильного індуктора агрегації тромбоксану А2 та утворення малоактивного тромбоксану А3;

4) є субстратом для синтезу простагліцину-1, що є потужним дезагрегантом та вазодилатором.

Результатом дії всіх цих факторів є:

— підвищення еластичності стінки судин та зниження АТ;

— зниження ендотеліальної дисфункції;

— пригнічення тромбогенезу, зменшення ризику інсульту, інфаркту міокарда;

— позитивні зміни в співвідношенні арахідонової кислоти, ЕПК та ДГК у фосфоліпідах міокарда, нормалізація сарколеми кардіоміоцитів та регуляція потоків іонів, зменшення  $\beta$ -адренергічної активності рецепторів, що в сукупності зменшує розвиток аритмій, ризик фібриляції шлуночків та раптову смерть;

— позитивний вплив на вміст ліпідів крові [33].

Одним із основних підтверджень позитивного впливу на серцево-судинну систему є епідеміологічні дослідження щодо частоти смертності від серцево-судинних захворювань (ССЗ) з урахуванням вмісту в раціонах населення омега-6 та омега-3 жирних кислот. Дані наведені в таблиці [34].

Більшість сприятливих впливів на стан серцево-судинної системи доведено в рандомізованих плацебо-контрольованих дослідженнях із включенням великої кількості хворих. Показано, що дієта, яка містить 500–1000 мг/день жирних кислот, сприяє зниженню кардіологічної смертності, за даними різних авторів, на 29–50 %. У дослідженні DART, яке проводилося протягом двох років та включало 2033 пацієнти після інфаркту міокарда (ІМ), виявлено: дієта, що містила від 500 до 800 мг омега-3 жирних кислот щоденно, сприяла зменшенню на 29 % усіх випадків смертності та на 27 % — від ІМ.

Таблиця

**Смертність від хвороб серцево-судинної системи залежно від співвідношення омега-6/омега-3 жирних кислот у раціоні**

Країни	Співвідношення омега-6/омега-3	Смертність від ССЗ (у загальній структурі), %
США, Європа	50:1	45
Японія	21:1	12
Гренландія (ескімоси)	1:1	7

У дослідженні GISSI Prevenzione, в якому брали участь 11 324 пацієнти після ІМ, які отримували різні середники вторинної профілактики, включаючи антитромбоцитарні, гіполіпідемічні препарати,  $\beta$ -адреноблокатори, інгібітори ангіотензинперетворюючого ферменту та омега-3 жирні кислоти в дозі 1000 мг на день із вітаміном Е, виявлено, що додаткове призначення 1 г/день омега-3 ПНЖК із риб'ячого жиру протягом 3,5 року призвело до зниження загальної смертності на 20 %, ІХС — на 32 %, нефатального мозкового інсульту — на 16 %, раптової смерті — на 45 %. Спостереження упродовж 14 років за 80 тис. американок середнього віку показало, що вживання омега-3 жирних кислот 2–3 рази на тиждень зменшує ризик інсульту майже в 2 рази.

Завдяки виявленим позитивним ефектам на серцево-судинну систему омега-3 ПНЖК увійшли в останні рекомендації Американського товариства кардіологів і Українського кардіологічного товариства з лікування хворих із патологією ССС.

**Висновки.** У результаті поглибленого аналізу наукової літератури виявлено, що актуальність даної теми з роками не змінюється, враховуючи пандемічне зростання цукрового діабету 2-го типу та пов'язаних з ним судинних уражень, зокрема ішемічної хвороби серця, її недостатньою діагностикою та результатами лікування, високим залишковим кардіоваскулярним ризиком. Наявність цукрового діабету у хворих на хронічні форми ішемічної хвороби серця призводить до більш вираженого порушення ліпідного обміну та пошкодження сонних артерій порівняно з пацієнтами з хронічною ішемічною хворобою серця без порушень вуглеводного обміну. Введення у щоденну медичну практику визначення додаткових сучасних маркерів серцево-судинного ризику (ЛП-ФЛА2 та вч-СРБ) дозволить раніше виявляти пацієнтів із субклінічним атеросклерозом та запобігати виникненню в них серцево-судинних подій.

Призначення статинів, з точки зору впливу на порушення спектра жирних кислот, є патогенетично обґрунтованим, а його ефективність клінічно доведена для хворих на хронічну ішемічну хворобу серця в поєднанні з цукровим діабетом 2-го типу. Переваги комбінованої терапії (статини+омега-3-ПНЖК) забезпечують суттєвіший гіполіпідемічний ефект та дозволяють шляхом зниження дози статинів усунути їх негативний вплив на зменшення ендогенних антиоксидантів. Використання даної комбінації демонструє високу безпеку і хорошу переносимість та відсутність побічних реакцій у досліджуваних пацієнтів.

#### Список літератури

1. Raval RR, Sharabi AB, Walker AJ, Drake CG, Sharma P. Tumor immunology and cancer immunotherapy: summary of the 2013 SITC primer. *J Immunother Cancer*. 2014;2:14. DOI: [10.1186/2051-1426-2-14](https://doi.org/10.1186/2051-1426-2-14).
2. Lopez-Albaitero A, Ferris RL. Immune activation by epidermal growth factor receptor specific monoclonal antibody therapy for head and neck cancer. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2007;133(12):1277-81. DOI: [10.1001/archotol.133.12.1277](https://doi.org/10.1001/archotol.133.12.1277).
3. Moretta L, Ferlazzo G, Bottino C, Vitale M, Pende D,

Mingari MC, et al. Effector and regulatory events during natural killer-dendritic cell interactions. *Immunol Rev*. 2006;214:219-28. DOI: [10.1111/j.1600-065X.2006.00450.x](https://doi.org/10.1111/j.1600-065X.2006.00450.x).

4. Vermorken JB, Mesia R, Rivera F, Remenar E, Kaweckki A, Rottey S, et al. Platinum-based chemotherapy plus cetuximab in head and neck cancer. *N Engl J Med*. 2008;359(11):1116-27. DOI: [10.1056/NEJMoa0802656](https://doi.org/10.1056/NEJMoa0802656).

5. Bonner JA, Harari PM, Giralt J. Radiotherapy plus cetuximab for squamous-cell carcinoma of the head and neck. *N Engl J Med*. 2006;354:567-78.

6. Srivastava RM, Lee SC, Andrade Filho PA, Lord CA, Jie H-B, Davidson HC, et al. Cetuximab-activated natural killer and dendritic cells collaborate to trigger tumor antigen-specific T-cell immunity in head and neck cancer patients. *Clin Cancer Res*. 2013;19(7):1858-72. [http://dx.Doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-12-2426](http://dx.doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-12-2426).

7. Baselga J. The EGFR as a target for anticancer therapy—focus on cetuximab. *Eur J Cancer*. 2001;37(4):16-22. DOI: [10.1016/s0959-8049\(01\)00233-7](https://doi.org/10.1016/s0959-8049(01)00233-7).

8. Cohen MH, Gootenberg J, Keegan P, Pazdur R. FDA drug approval summary: bevacizumab plus FOLFOX4 as second-line treatment of colorectal cancer. *Oncologist*. 2007;12(3):356-61. [http://dx.Doi.org/10.1634/theoncologist.12-3-356](http://dx.doi.org/10.1634/theoncologist.12-3-356).

9. Ferris RL, Jaffee EM, Ferrone S. Tumor antigen-targeted, monoclonal antibody-based immunotherapy: clinical response, cellular immunity, and immunoevasion. *J Clin Oncol*. 2010;28(28):4390-9. DOI: [10.1200/JCO.2009.27.6360](https://doi.org/10.1200/JCO.2009.27.6360).

10. Weiner LM. Fully human therapeutic monoclonal antibodies. *J Immunother*. 2006;29(1):1-9. DOI: [10.1097/01.cji.0000192105.24583.83](https://doi.org/10.1097/01.cji.0000192105.24583.83).

11. Morrison SL, Johnson MJ, Herzenberg LA, Oi VT. Chimeric human antibody molecules: mouse antigen-binding domains with human constant region domains. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1984;81(21):6851-5. DOI: [10.1073/pnas.81.21.6851](https://doi.org/10.1073/pnas.81.21.6851).

12. Gildener-Leapman N, Ferris RL, Bauman JE. Promising systemic immunotherapies in head and neck squamous cell carcinoma. *Oral Oncol*. 2013;49(12):1089-96. DOI: [10.1016/j.oraloncology.2013.09.009](https://doi.org/10.1016/j.oraloncology.2013.09.009).

13. Grandis JR, Tweardy DJ. TGF- $\alpha$  and EGFR in head and neck cancer. *J Cell Biochem Suppl*. 1993;17F:188-91. DOI: [10.1002/jcb.240531027](https://doi.org/10.1002/jcb.240531027).

14. Eisma RJ, Spiro JD, Kreutzer DL. Role of angiogenic factors: coexpression of interleukin-8 and vascular endothelial growth factor in patients with head and neck squamous carcinoma. *Laryngoscope*. 1999;109(5):687-93. DOI: [10.1097/00005537-199905000-00002](https://doi.org/10.1097/00005537-199905000-00002).

15. Bauman JE, Ferris RL. Integrating novel therapeutic monoclonal antibodies in the management of head and neck cancer. *Cancer*. 2014;120(5):624-32. DOI: [10.1002/encr.28380](https://doi.org/10.1002/encr.28380).

16. Ferris RL. Immunology and immunotherapy of head and neck cancer. *J Clin Oncol*. 2015;33(29):3293-304. DOI: [10.1200/JCO.2015.61.1509](https://doi.org/10.1200/JCO.2015.61.1509).

17. <https://www.fda.gov>.

18. Bonner JA, Harari PM, Giralt J, Azarnia N, Shin DM, Cohen RB, et al. Radiotherapy plus cetuximab for squamous-cell carcinoma of the head and neck. *N Engl J Med*. 2006;354(6):567-78. DOI: [10.1056/NEJMoa053422](https://doi.org/10.1056/NEJMoa053422).

19. Vermorken JB, Herbst RS, Leon X, Amellal N, Baselga J. Overview of the efficacy of cetuximab in recurrent and/or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck in patients who previously failed platinum-based therapies. *Cancer*. 2008;112(12):2710-9. DOI: [10.1002/encr.23442](https://doi.org/10.1002/encr.23442).

20. Licitra L, Storkel S, Kerr KM, Cutsem EV, Pirker R, Hirsch FR, et al. Predictive value of epidermal growth factor receptor expression for first-line chemotherapy plus cetuximab in patients with head and neck and colorectal cancer: analysis of data from the EXTREME and CRYSTAL studies. *Eur J Cancer*. 2013;49(6):1161-8. DOI: [10.1016/j.ejca.2012.11.018](https://doi.org/10.1016/j.ejca.2012.11.018).

21. Basavaraj C, Sierra P, Shivu J, Melarkode R, Montero

## Наукові огляди

- E, Nair P. Nimotuzumab with chemoradiation confers a survival advantage in treatment-naïve head and neck tumors over expressing EGFR. *Cancer Biol Ther.* 2010;10(7):673-81. DOI: 10.4161/cbt.10.7.12793.
22. Reddy BK, Lokesh V, Vidyasagar MS, Shenoy K, Babu KG, Shenoy A, et al. Nimotuzumab provides survival benefit to patients with inoperable advanced squamous cell carcinoma of the head and neck: a randomized, open-label, phase IIb, 5-year study in Indian patients. *Oral Oncol.* 2014;50(5):498-505. DOI: 10.1016/j.oraloncology.2013.11.008.
23. Vermorken JB, Stöhlmacher-Williams J, Davidenko I, Licitra L, Winquist E, Villanueva C, et al. Cisplatin and fluorouracil with or without panitumumab in patients with recurrent or metastatic squamous-cell carcinoma of the head and neck (SPECTRUM): an open-label phase 3 randomised trial. *Lancet Oncol.* 2013;14(8):697-710. DOI: 10.1016/S1470-2045(13)70181-5.
24. Vermorken JB, Mesia R, Rivera F, Remenar E, Kawecki A, Rottey S, et al. Platinum-based chemotherapy plus cetuximab in head and neck cancer. *N Engl J Med.* 2008;359(11):1116-27. DOI: 10.1056/NEJMoa0802656.
25. Giralt J, Trigo J, Nuyts S, Ozsahin M, Skiadowski K, Hatoum G, et al. Panitumumab plus radiotherapy versus chemoradiotherapy in patients with unresected, locally advanced squamous-cell carcinoma of the head and neck (CONCERT-2): a randomised, controlled, open-label phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2015;16(2):221-32. DOI: 10.1016/S1470-2045(14)71200-8.
26. Ramsay AG. Immune checkpoint blockade immunotherapy to activate anti-tumour T-cell immunity. *Br J Haematol.* 2013;162(3):313-25. DOI: 10.1111/bjh.12380.
27. Swanson MS, Sinha UK. Rationale for combined blockade of PD-1 and CTLA-4 in advanced head and neck squamous cell cancer – review of current data. *Oral Oncol.* 2015;51(1):12-5. DOI: 10.1016/j.oraloncology.2014.10.010.
28. Pardoll DM. The blockade of immune checkpoints in cancer immunotherapy. *Nat Rev Cancer.* 2012;12(4):252-64. DOI: 10.1038/nrc3239.
29. Cho YA, Yoon HJ, Lee JI, Hong SP, Hong SD. Relationship between the expressions of PD-L1 and tumor-infiltrating lymphocytes in oral squamous cell carcinoma. *Oral Oncol.* 2011;47(12):1148-53. DOI: 10.1016/j.oraloncology.2011.08.007.
30. Lyford-Pike S, Peng S, Young GD, Taube JM, Westra WH, Akpeng B, et al. Evidence for a role of the PD-1:PD-L1 pathway in immune resistance of HPV-associated head and neck squamous cell carcinoma. *Cancer Res.* 2013;73(6):1733-41. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-12-2384.
31. Malm IJ, Bruno TC, Fu J, Zeng Q, Taube JM, Westra W, et al. Expression profile and in vitro blockade of PD-1 in HPV-negative head and neck squamous cell carcinoma. *Head Neck.* 2015; 37(8):1088-95. DOI: 10.1002/hed.23706.
32. Li J, Jie HB, Lei Y, Gildener-Leapman N, Trivedi S, Green T, et al. PD-1/SHP-2 inhibit Tc1/Th1 phenotypic responses and the activation of T cells in the tumor microenvironment. *Cancer Res.* 2015;75(3):508-18. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-14-1215.
33. Strome SE, Dong H, Tamura H, Voss SG, Flies DB, Tamada K, et al. B7-H1 blockade augments adoptive T-cell immunotherapy for squamous cell carcinoma. *Cancer Res.* 2003;63(19):6501-5.
34. Badoual C, Hans S, Merillon N, Van Ryswick C, Ravel P, Benhamouda N, et al. PD-1-expressing tumor-infiltrating T cells are a favorable prognostic biomarker in HPV-associated head and neck cancer. *Cancer Res.* 2013;73(1):128-38. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-12-2606.
35. Jie HB, Schuler PJ, Lee SC, Srivastava RM, Argiris A, Ferrone S, et al. CTLA-4 regulatory T cells increased in cetuximab-treated head and neck cancer patients, suppress NK cell cytotoxicity and correlate with poor prognosis. *Cancer Res.* 2015;75(11):2200-10. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-14-2788.
36. Parikh F, Duluc D, Imai N, Clark A, Misiukiewicz K, Bonomi M, et al. Chemoradiotherapy-induced upregulation of PD-1 antagonizes immunity to HPV-related oropharyngeal cancer. *Cancer Res.* 2014;74(24):7205-16. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-14-1913.
37. Concha-Benavente F, Srivastava RM, Trivedi S, Lei Y, Chandran U, Seethala RR, et al. Identification of the Cell-Intrinsic and –Extrinsic pathways down stream of EGFR and IFN gamma that induce PD-L1 expression in head and neck cancer. *Cancer Res.* 2016;76(5):1031-43. DOI: 10.1158/0008-5472.can-15-2001.
38. Li Y, Wang LX, Yang G, Hao F, Urba WJ, Hu HM. Efficient cross-presentation depends on autophagy in tumor cells. *Cancer Res.* 2008;68(17):6889-95. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-08-0161.
39. Cheng. ASCO2015, oral presentation.
40. Starr P. Encouraging results for pembrolizumab in head and neck cancer. *Am Health Drug Benefits.* 2015;8:16.
41. Seiwert TY, Burtneß B, Weiss M, Eder JP, Yearley J, Murphy E, et al. Inflamed-phenotype gene expression signatures, and in particular a gamma-interferon signature, predicted benefit from the anti-PD-1 antibody pembrolizumab in PD-L1+ head and neck cancer patients. *J Clin Oncol.* 2015;33(15):6017.
42. Bauman JE, Gooding WE, Clump DA. Phase I trial of cetuximab, intensity modulated radiotherapy (IMRT), and the anti-CTLA-4 monoclonal antibody (mAb) ipilimumab in previously untreated, locally advanced head and neck squamous cell carcinoma (PULA HNSCC). *J Clin Oncol.* 2014;32(15):6104. DOI: 10.1200/jco.2014.32.15\_suppl.tps6104.
43. Ferris RL, Blumenschein G, Fayette J, Guigay J, Colevas AD, Licitra L, et al. Nivolumab vs investigator's choice in recurrent or metastatic (R/M) head and neck squamous cell carcinoma (HNSCC): CheckMate-141. Oral presentation at: AACR Annual Meeting 2016; April 16-20, 2016; New Orleans, LA.
44. Balermipas P, Michel Y, Wagenblast J, Seitz O, Weiss C, Rödel F, et al. Tumour-infiltrating lymphocytes predict response to definitive chemoradiotherapy in head and neck cancer. *Br J Cancer.* 2014;110(2):501-9. DOI: 10.1038/bjc.2013.640.
45. Topalian SL, Hodi FS, Brahmer JR, Gettinger SN, Smith DC, McDermott DF, et al. Safety, activity, and immune correlates of anti-PD-1 antibody in cancer. *N Engl J Med.* 2012;366:2443-54. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1200690>.
46. Ukpo OC, Thorstad WL, Lewis JS. B7-H1 expression model for immune evasion in human papillomavirus-related oropharyngeal squamous cell carcinoma. *Head Neck Pathol.* 2013;7(2):113-21. DOI: 10.1007/s12105-012-0406-z.
47. Hsu MC, Hsiao JR, Chang KC, Wu YH, Su IJ, Jin YT, et al. Increase of programmed death-1-expressing intratumoral CD8 T cells predicts a poor prognosis for nasopharyngeal carcinoma. *Mod Pathol.* 2010;23(10):1393-403. DOI: 10.1038/modpathol.2010.130.
48. Zandberg DP, Strome SE. The role of the PD-L1:PD-1 pathway in squamous cell carcinoma of the head and neck. *Oral Oncol.* 2014;50(7):627-32. DOI: 10.1016/j.oraloncology.2014.04.003.
49. Hodi FS, O'Day SJ, McDermott DF, Weber RW, Sosman JA, Haanen JB, et al. Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. *N Engl J Med.* 2010;363(8):711-23. DOI: 10.1056/NEJMoa1003466.
50. Strauss L, Bergmann C, Gooding W, Johnson JT, Whiteside TL. The frequency and suppressor function of CD4+CD25highFoxp3+ T cells in the circulation of patients with squamous cell carcinoma of the head and neck. *Clin Cancer Res.* 2007;13(21):6301-11. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-07-1403.
51. Jie HB, Gildener-Leapman N, Li J, Srivastava RM, Gibson SP, Whiteside TL, et al. Intratumoral regulatory T cells upregulate immunosuppressive molecules in head and neck cancer patients. *Br J Cancer.* 2013;109(10):2629-35. DOI: 10.1038/bjc.2013.645.
52. Agrawal N, Frederick MJ, Pickering CR, Bettegowda C, Chang K, Li RJ, et al. Exome sequencing of head and neck squamous cell carcinoma reveals inactivating mutations in NOTCH1. *Science.* 2011;333(6046):1154-7. DOI: 10.1126/science.1206923.
53. Kohlhapp FJ, Kaufman HL. Molecular pathways: mechanism of action for talimogene laherparepvec, a new oncolytic virus immunotherapy. *Clin Cancer Res.* 2016;22(5):1048-54. DOI: 10.1158/1078-0432.ccr-15-2667.
54. Gough MJ, Ruby CE, Redmond WL, Dhungel B, Brown A, Weinberg AD. OX40 agonist therapy enhances CD8 infiltration



and decreases immune suppression in the tumor. *Cancer Res.* 2008;68(13):5206-15. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-07-6484.

55. Curti BD, Kovacsovic-Bankowski M, Morris N, Walker E, Chisholm L, Floyd K, et al. OX40 is a potent immune-stimulating target in late stage cancer patients. *Cancer Res.* 2013;73(24):7189-98. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-12-4174.

56. Montler R, Bell RB, Leidner R, Crittenden M, Bui T, Cheng A, et al. OX40 and other immunoregulatory molecules are highly expressed on tumor infiltrating lymphocytes in oral, head and neck squamous cell carcinoma. *J Immunother Cancer.* 2014;2(3):113.

57. Dvorak HF, Brown LF, Detmar M, Dvorak AM. Vascular permeability factor/vascular endothelial growth factor, microvascular hyperpermeability and angiogenesis. *Am J Pathol.* 1995;146(5):1029-39.

58. Hanahan D, Folkman J. Patterns and emerging mechanisms of the angiogenic switch during tumorigenesis. *Cell.* 1996;86(3):353-64. DOI: 10.1016/s0092-8674(00)80108-7.

59. Teknos TN, Cox C, Yoo S, Chepeha DB, Wolf GT, Bradford CR, et al. Elevated serum vascular endothelial growth factor and decreased survival in advanced laryngeal carcinoma. *Head Neck.* 2002;24(11):1004-11. DOI: 10.1002/hed.10163.

60. Gabrilovich DI, Chen HL, Girgis KR, Cunningham HT, Meny GM, Nadaf S, et al. Production of vascular endothelial growth factor by human tumors inhibits the functional maturation of dendritic cells. *Nat Med.* 1996;2(10):1096-103. DOI: 10.1038/nm1096-1096.

61. Johnson BF, Clay TM, Hobeika AC, Lyerly HK, Morse MA. Vascular endothelial growth factor and immunosuppression in cancer: current knowledge and potential for new therapy. *Expert Opin Biol Ther.* 2007;7(4):449-60. DOI: 10.1517/14712598.7.4.449.

62. Kyzas PA, Cunha IW, Ioannidis JP. Prognostic significance of vascular endothelial growth factor immunohistochemical expression in head and neck squamous cell carcinoma: a meta-analysis. *Clin Cancer Res.* 2005;11(4):1434-40. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-04-1870.

63. Fury MG, Lee NY, Sherman E, Lisa D, Kelly K, Lipson B, et al. A phase 2 study of bevacizumab with cisplatin plus intensity-modulated radiation therapy for stage III/IVB head and neck squamous cell cancer. *Cancer.* 2012;118(20):5008-14. DOI: 10.1002/cncr.27498.

64. Yao M, Galanopoulos N, Lavertu P, Fu P, Gibson M, Argiris A, et al. Phase II study of bevacizumab in combination with docetaxel and radiation in locally advanced squamous cell carcinoma of the head

and neck. *Head Neck.* 2015;37(11):1665-71. DOI: 10.1002/hed.23813.

65. Argiris A, Kotsakis AP, Hoang T, Worden FP, Savvides P, Gibson MK, et al. Cetuximab and bevacizumab: preclinical data and phase II trial in recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck. *Ann Oncol.* 2013;24(1):220-5. DOI: 10.1093/annonc/nds245.

66. Argiris A, Karamouzis MV, Gooding WE, Branstetter BF, Zhong S, Raez LE, et al. Phase II trial of pemetrexed and bevacizumab in patients with recurrent or metastatic head and neck cancer. *J Clin Oncol.* 2011;29(9):1140-5. DOI: 10.1200/JCO.2010.33.3591.

67. Yoo DS, Kirkpatrick JP, Craciunescu O, Broadwater G, Peterson BL, Carroll MD, et al. Prospective trial of synchronous bevacizumab, erlotinib, and concurrent chemoradiation in locally advanced head and neck cancer. *Clin Cancer Res.* 2012;18(5):1404-14. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-11-1982.

68. Fury MG, Xiao H, Sherman EJ, Baxi S, Smith-Marrone S, Schupak K, et al. Phase II trial of bevacizumab + cetuximab + cisplatin with concurrent intensitymodulated radiation therapy for patients with stage III/IVB head and neck squamous cell carcinoma. *Head Neck.* 2016;38(1):566-70. DOI: 10.1002/hed.24041.

69. Chung TK, Warram J, Day KE, Hartman Y, Rosenthal EL. Time-dependent pretreatment with bevacizumab increases tumor specific uptake of cetuximab in preclinical oral cavity cancer studies. *Cancer Biol Ther.* 2015;16(5):790-8. DOI: 10.1080/15384047.2015.1016664.

70. Bellati F, Napoletano C, Ruscito I, Pastore M, Pernice M, Antonilli M, et al. Complete remission of ovarian cancer induced intractable malignant ascites with intraperitoneal bevacizumab. Immunological observations and a literature review. *Invest New Drugs.* 2010;28(6):887-94. DOI: 10.1007/s10637-009-9351-4.

71. Mansfield AS, Nevala WK, Lieser EA, Leontovich AA, Markovic SN. The immunomodulatory effects of bevacizumab on systemic immunity in patients with metastatic melanoma. *Oncoimmunology.* 2013;2(5):e24436. DOI: 10.4161/onci.24436.

72. Swiecicki PL, Zhao L, Belile E, Sacco AG, Chepeha DB, Dobrosotskaya I, et al. A phase II study evaluating axitinib in patients with unresectable, recurrent or metastatic head and neck cancer. *Invest New Drugs.* 2015;33(6):1248-56. DOI: 10.1007/s10637-015-0293-8.

### Відомості про авторів

Илашук Т.О. — доктор медичних наук, професор, завідувач кафедри пропедевтики внутрішніх хвороб Вищого державного навчального закладу України «Буковинський державний медичний університет», м. Чернівці, Україна.

Горевич С.С. — аспірант кафедри пропедевтики внутрішніх хвороб Вищого державного навчального закладу України «Буковинський державний медичний університет», м. Чернівці, Україна.

### Сведения об авторах

Илашук Т.А. — доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой пропедевтики внутренних болезней Высшего государственного учебного заведения Украины «Буковинский государственный медицинский университет», г. Черновцы, Украина.

Горевич С.С. — аспирант кафедры пропедевтики внутренних болезней Высшего государственного учебного заведения Украины «Буковинский государственный медицинский университет», г. Черновцы, Украина.

### Information about the authors

Ilashchuk T.O. — MUDr, professor, head of the Department of Propedeutics of Internal Diseases at Higher Educational Institution of Ukraine «Bukovinian State Medical University», Chernivtsi, Ukraine.

Horevych S.S. — PhD student of the Department of Propedeutics of Internal Diseases at Higher Educational Institution of Ukraine «Bukovinian State Medical University», Chernivtsi, Ukraine.

*Надійшла до редакції 19.05.2020*  
*Рецензент — проф. Сидорчук Л.П.*  
 © Т.О. Илашук, С.С. Горевич, 2020