МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ`Я УКРАЇНИ

ХАРКІВСЬКА МЕДИЧНА АКАДЕМІЯ

ПІСЛЯДИПЛОМНОЇ ОСВІТИ

На правах рукопису

РУДЕНКО ТЕТЯНА МИКОЛАЇВНА

УДК 616.12–008.331.1–07–085.22:[613.25+616.13 ̶ 018.74](043.5)

ОПТИМІЗАЦІЯ ДІАГНОСТИКИ ЕНДОТЕЛІАЛЬНОЇ ДИСФУНКЦІЇ ПРИ АРТЕРІАЛЬНІЙ ГІПЕРТЕНЗІЇ В ПОЄДНАННІ З ОЖИРІННЯМ

ТА ЇЇ КОРЕКЦІЯ

Дисертація на здобуття наукового ступеня

кандидата медичних наук

Науковий керівник ̶

Власенко Михайло Антонович,

заслужений діяч науки і техніки

України,

завідувач кафедри терапії та нефрології,

доктор медичних наук, професор

Харків - 2015

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ…………………………………………………...3

ВСТУП……………………………………………………………………………………..5

Розділ 1. ОГЛЯД ЛИТЕРАТУРИ………………………………………….....15

1.1. Дисфункція ендотелію і патологія серцево-судинної системи……… 15

1.1.1. Механізми формування дисфункції ендотелію………………..15

1.1.2. Методи визначення стану ендотеліальної дисфункції………..22

1.1.3. Ендотеліальна дисфункція та її зв'язок із серцево-судинними факторами ризику, зокрема з артеріальною гіпертензією ……………….31

1.1.4.Клінічні аспекти дослідження ендотеліальної дисфункції…...33

1.1.5 Вплив ожиріння на розвиток артеріальної гіпертензії………44

Розділ 2. РЕЗУЛЬТАТИ ВЛАСНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ……………………..53

2.1. Клінічна характеристика обстежених осіб, методи дослідження

та медикаментозної корекції………………………………………………….53

2.1.1. Клінічна характеристика хворих……………………………….53

2.1.2. Методи дослідження……………………………………………...61

2.2. Ендотеліальна дисфункція та її звʼязок із судинними, серцевими і метаболічними чинниками у хворих на АГ у поєднанні з ожирінням…………………........................................................................75

2.2.1. Результати вивчення стану ендотеліальної дисфункції

(за даними ЕНВД та ЕЗВД) у хворих на АГ та ожирінням…………..75

2.2.2. Особливості порушення ліпідного обміну у хворих на артеріальну гіпертензію та ожиріння…………………………………………………………...86

2.2.3. Взаємозвʼязок структурно-функціональних показників серця з ожирінням та станом ендотеліальної дисфункції………………....................91

2.3. Гормонально-метаболічні механізми дисфункції ендотелію…………...100

2.3.1. Результати вивчення оксидантних, ендотеліальних та запальних механізмів ендотеліальної дисфункції у хворих на АГ з ожирінням……….100

2.3.2. Стан прозапальних механізмів жирової тканини у хворих на артеріальну гіпертензію……………………………………………………...104

2.4. Медикаментозна корекція функції ендотелію у хворих на АГ……..109

2.4.1. Вплив на вазоспастичні механізми патогенезу АГ з ожирінням іАПФ-периндоприлу. ………………………………………………………...110

2.4.2. Гіполіпідемічні ефекти поєднаного використання ендотелій коригувальних препаратів (фозиноприлу, небівололу та аторвастатину) у хворих із АГ та ожирінням …………………………..............................................114

2.4.3. Вазолітичні та нейрогуморальні ефекти впливу комбінованої терапії на патогенетичні механізми дисфункції ендотелію у хворих АГ та ожирінням в залежності від дисліпопротеінемії …………………………..121

ЗАКЛЮЧЕННЯ……………………………………………………………….129

ВИСНОВКИ…………………………………………………………………..148

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ……………………………………………..149

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ……………………………………………………..150

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

АГ ̶ артеріальна гіпертензія

АПФ ̶ ангіотензинперетворювальний фермент

АТ ̶ артеріальний тиск

АТII ̶ ангіотензин II

ВООЗ ̶ Всесвітня організація охорони здоров`я

ГМК ̶ гладкомʼязові клітини

ГЛШ ̶ гіпертрофія лівого шлуночка

ДАТ ̶ діастолічний артеріальний тиск

ЕД ̶ ендотеліальна дисфункція

ЕНВД ̶ ендотелійнезалежна вазодилатація

ЕЗВД ̶ ендотелійзалежна вазодилатація

ЕКГ ̶ електрокардіографія

ЕПК ̶ ендотеліальні прогеніраторні клітини

ЕхоКГ ̶ ехокардіографія

ЕТ ̶ ендотелін

Е/А ̶ відношення раннього та пізнього потоків

діастолічного наповнення

ІЛ ̶ інтерлейкін

ІМТ ̶ індекс маси тіла

ІМ ̶ інфаркт міокарда

ІХС ̶ ішемічна хвороба серця

КА ̶ коефіцієнт атеросклеротичний

КДО ̶ кінцевий діастолічний об`єм

КДР ̶ кінцевий діастолічний розмір

КСО ̶ кінцевий систолічний об`єм

КСР ̶ кінцевий систолічний розмір

ЛПВЩ ̶ ліпопротеїди високої щільності

ЛПДНЩ ̶ ліпопротеїди дуже низької щільності

ЛПНЩ ̶ ліпопротеїди низької щільності

ЛШ ̶ лівий шлуночок

ММЛШ ̶ маса міокарда лівого шлуночка

МС ̶ метаболічний синдром

МШП ̶ міжшлуночкова перегородка

МТ ̶ маса тіла

ОС ̶ об`єм стегон

ОТ ̶ об`єм талії

РААС ̶ ренін**-**ангіотензин**-**альдостеронова система

САТ ̶ систолічний артеріальний тиск

СРБ ̶ С**-**реактивний білок

ТГ ̶ тригліцериди

ТЗСЛШд ̶ товщина задньої стінки лівого шлуночка в діастолу

ТМШПд ̶ товщина міжшлуночкової перегородки в діастолу

УО ̶ ударний об`єм

ЧСС ̶ частота серцевих скорочень

ФВ ̶ фактор Віллебранда

ФК ̶ функціональний клас

ФНП-α ̶ фактор некрозу пухлин-α

ХС ̶ холестерин

ХСН ̶ хронічна серцева недостатність

ЦД ̶ цукровий діабет

ЦЕК ̶ циркулюючі ендотеліальні клітини

ШРПХ ̶ швидкість поширення пульсової хвилі

ADMA ̶ асиметричний диметиларгінін

NO ̶ оксид азоту

M ̶ середня величина

m ̶ стандартне відхилення середньої величини

t ̶ критерій достовірності Стьюдента

р ̶ достовірність різниць середніх величин

ВСТУП

**Актуальність проблеми.** Важливе первинне самостійне значення ендотелію для розвитку серцево-судинних захворювань, і в тому числі артеріальної гіпертензії (АГ), забезпечується його властивістю бути найбільшою паракринною та ендокринною залозою організму [169, 206]. Сукупність клітин ендотелію відповідаєоргану масою до 2 кг, його поверхня забезпечує участь для ефективного впливу на функціонування всіх органів та систем. Комплекс клітин ендотелію можна розглядати як гігантський орган, розподілений по всій поверхні людського тіла [44].

Ендотелій виробляє вазодилататори та антиагреганти: оксид азоту (NО), брадикінін, простациклін, простагландин Е2; ендотеліальний фактор гіперполяризації; вазоконстриктори і проагреганти: ендотелін-1 (ЕТ-1), ангіотензин II (АТII), серотонін, простагландин F2α; лейкотрієни: С4, Д4, тромбоксан А2, гепарин, активатори плазміногена, фактори росту [21, 28, 97].

Він здійснює вплив на судинно-рухову, антитромбоцитарну, антиоксидантну та антипроліферативну активність. Йому належить надзвичайно важлива роль у розвитку та регуляції патогенетичних механізмів, у тому числі атеросклеротичних змін судинної стінки, ремоделюванні судин, ангіогенезі [28, 168] та метаболічних процесах обміну ліпідів.

Ендотелій виконує бар'єрну функцію з підтримки гомеостазу шляхом збереження динамічної рівноваги серед низки різноспрямованих процесів регуляції тонусу судин (вазодилатація/вазоконстрикція), анатомічної будови і ремоделювання судин (синтез/інгібування факторів проліферації), місцевого запалення (вироблення протизапальних факторів, регуляції судинної проникливості, процесів адгезії лейкоцитів), процесів гемостазу та тромболізису (синтез та інгібування факторів агрегації тромбоцитів і фібринолізу) [44]. Гормональна реакція ендотеліальної клітини здійснюється змінюванням швидкості кровотоку, активацією тромбоцитарних медіаторів (серотоніну, АДФ, тромбіну), зміною рівня циркулюючих та/або тканинних нейрогормонів (катехоламінів, вазопресину, ацетилхоліну, ендотеліну, брадикініну, гістаміну) та гормонів жирової тканини, функція яких повʼязана з регуляцією маси тіла [164].

Клітини ендотелію реагують посиленням синтезу ряду речовин, це призводить до розслаблення гладком'язових клітин (ГМК) судинної стінки, таких як ̶ NО, що забезпечує вазодилатацію, гальмування експресії молекул адгезії та агрегацію тромбоцитів і надає антипроліферативної, антиапоптичної та антитромботичної дії [65, 153].

Крім вазодилатувальної, NО виконує ряд інших важливих функцій: модулює вивільнення вазоактивних медіаторів, інгібує адгезію лейкоцитів, бере участь у регуляції ремоделювання судинної стінки, пригнічує експресію прозапальних генів, адгезію та агрегацію тромбоцитів, інгібує міграцію і проліферацію ГМК [153].

Саме гемодинамічний фактор при АГ є одним із основних в ініціації раннього атеросклеротичного ураження судин [10, 142].

Крім NO, до інших вазодилатувальних агентів, що утворюються в ендотелії, належать: простациклін, ендотеліальний фактор гіперполяризації, натрійуретичний пептид С-типу, ендотеліальні пептиди ендотеліну, зокрема ЕТ-1.

ЕТ-1 являє собою великий біциклічний поліпептид, що складається з комбінації 21 амінокислоти [153], який у 100 разів більш активний, ніж АТІІ [52].

Однією з найбільш істотних ланок, що пошкоджується в ендотелії при АГ, атеросклерозі та ожирінні, є порушення в системі синтезу NO. Пригнічення NО-синтази під впливом підвищеного рівня холестерину і ліпопротеїдів низької щільності крові, що має місце при надлишковій масі тіла, утворює дисфункцію ендотелію, яка сприяє вазоконстрикції, підвищеному клітинному росту, проліферації ГМК, накопиченню в них ліпідів, адгезії та агрегації тромбоцитів крові, тромбоутворенню в судинах [29]. Погіршується ендотелійзалежне розслаблення через зменшення синтезу NO при збереженій (або збільшеній) продукції ендотелійзалежних вазоконстрикторів (АТII, ЕТ-1) [191].

Експериментальні та клінічні дослідження, присвячені ролі ендотеліальної дисфункції (ЕД), свідчать про її важливість у виникненні та прогресуванні ряду захворювань серцево-судинної системи: атеросклерозу, АГ, ішемічної хвороби серця (ІХС), інфаркту міокарда (ІМ) та звʼязку цих процесів з ожирінням [19].

При тривалому впливі пошкоджувальних факторів (гемодинамічне перевантаження, гіпоксія, інтоксикація, запалення) відбувається виснаження й ЕД, і відповіддю на звичайні стимули стають вазоконстрикція, АГ, проліферація елементів судинної стінки і тромбоутворення [49, 197]. Крім названих факторів, ЕД спричиняють: 1) гіперхолестеринемія, гіперліпідемія; 2) АГ; 3) спазм судин; 4) гіперглікемія і цукровий діабет; 5) паління; 6) часті стресові ситуації; 7) ішемія; 8) вік [21, 150].

Однак основними з останніх є гіпертензія, паління та підвищений рівень холестерину в плазмі крові.

ЕД є одним із найбільш ранніх маркерів [49, 72] і важливих патогенетичних ланок для розвитку захворювань серцево-судинної системи, при яких порушується баланс між гуморальними чинниками, що виконують потенційно захисну функцію (NO, ендотеліальний фактор гіперполяризації, простагландин ̶ РGІ), і факторами, які ушкоджують стінку судини (ЕТ-1, тромбоксан А2, супероксид-аніон).

ЕД розглядають як основний механізм формування АГ та її ускладнень [58, 129, 159]. Ендотелій залучається до патологічного процесу на найбільш ранніх стадіях АГ [90, 141]. У цілому, прогностична значущість ЕД у хворих на АГ перевищує таку для загальновизнаних факторів ризику, і, крім розвитку артеріальної гіпертензії та зниження ендотелійопосередкованої дилатації артерій, бере участь у розвитку структурно-функціональних змін серцево-судинної системи [8, 58].

Величезне значення ендотелію у розвитку серцево-судинних захворювань взагалі та ожиріння зокрема випливає з того, що мембрана ендотеліальних клітин бере активну участь у процесах регуляції судинного тонусу та запалення.

Участь ендотелію у регуляції судинного тонусу реалізується через синтез АТII, що робить потужний вазоконстрикторний вплив за допомогою стимуляції АТı-рецепторів ГМК судин, а системного запалення ̶ із гормонами жирової тканини. Інший механізм, більш пов'язаний з ЕД, характеризується властивістю розміщеного на поверхні ендотеліальних клітин АПФ прискорювати деградацію брадикініну. Відсутність адекватної стимуляції брадикінінових ẞ²-рецепторів клітин ендотелію призводить до зниження синтезу ендотеліального фактора релаксації ̶ NО та підвищення тонусу ГМК судин [74].

Таким чином, ЕД є однією з ключових ланок серцево-судинного континууму.

Ефективність медикаментозної терапії з реалізації зусиль антигіпертензивного лікування як одного з основних завдань визначається, перш за все, нормалізацією артеріального тиску за рахунок функції ендотелію. Це обумовлює додаткові діагностичні та лікувальні можливості. Звʼязок між параметрами добового АТ, ступенем ураження органів- мішеней та рівнем ризику серцево-судинних ускладнень свідчить про більш важливу залежність рівня гіпертензії, ніж окремих змін АТ [203, 181]. Особливо це стосується й надлишкової маси тіла як індикатора раннього ураження органів-мішеней, зокрема порушення геометрії лівого шлуночка серця, наявності ретинопатії та незалежного фактора виникнення судинних ускладнень. Вплив на характер змін АТ та подальше формування сприятливого профілю АТ може бути одним із важливих напрямів зменшення розвитку ішемічних та гемодинамічних ускладнень [178, 180].

Узагальнюючи вищевикладені дані, можна відзначити, що питання серцево-судинних порушень при АГ та ожирінні, зокрема особливостей розвитку АГ, в основі якої лежить стан ремоделювання міокарда і судинно- рухової функції ендотелію та його звʼязок із добовим ритмом АТ, значно впливає на ефективність медикаментозної терапії. Вони залишаються до цього часу невстановленими і потребують подальшого вивчення.

**Звʼязок роботи з науковими програмами, планами, темами.**

Дисертаційна робота виконана в рамках наукової програми кафедри терапії та нефрології Харківської медичної академії післядипломної освіти і є фрагментом комплексної науково-дослідницької роботи «Кардіальні і нейрогуморальні механізми розвитку ХСН у хворих із сумісною патологією» (№ державної реєстрації 0111U003579).

**Мета дослідження ̶** удосконалення ранньої діагностики та лікування АГ поєднаної з ожирінням на підставі комплексної оцінки структурно-функціональних показників серця, судин та гормонально-метаболічного гомеостазу, їх впливу на прогресування ЕД та корекція диференційної терапії.

**Завдання дослідження**:

1. Визначити особливості судинно-рухової функції ендотелію на підставі вивчення потокозалежної вазодилатації у хворих на АГ в поєднанні з надлишковою масою тіла та ожирінням.

2. Визначити особливості порушенняліпідного обміну у хворих на артеріальну гіпертензію та ожиріння, їх зв’язокізсудинними чинниками дисфункції ендотелію.

3. Визначити взаємозвʼязок структурно-функціональних показників серця та стану ендотеліальної дисфункції у хворих на АГ з ожирінням.

4. Дослідити результати вивчення оксидантних, ендотеліальних та запальних механізмів ендотеліальної дисфункції у хворих на АГ з ожирінням.

5. Вивчити стан прозапальних механізмів жирової тканини у хворих на АГ залежно від ступеня ожиріння.

6. Оцінити ефективність поєднаного використання ендотелій-відновлюючих варіантів антигіпертензивної терапії сучасних класів антигіпертензивних препаратів і їх вплив на добовий профіль АТ, стан ендотеліальної функції, ліпідний обмін, активність вазоспастичних механізмів та розробити диференційні підходи до медикаментозної терапії.

*Предмет дослідження*: показники потокозалежної та незалежної вазодилатації, структурно-функціональні стану міокарда ЛШ, гормонально-метаболічних механізмів регуляції функції ендотелію і ліпідного обміну.

*Обʼєкт дослідження*: АГ у поєднанні з ожирінням.

*Методи дослідження*: загальноклінічні, біохімічні, імуноферментні, інструментальні та статистичні.

**Наукова новизна отриманих результатів**. У роботі досліджено клініко-патогенетичні особливості формування ЕД та патогенетичної медикаментозної терапії АГ в поєднанні з ОЖ в залежності від трофологічного статусу.

Здобувачем доведено, що формування ЕД, у хворих АГ в поєднанні з ожирінням, проявляється зниженням як ЕЗВД (ендотелійзалежна взодилатація) так і ЕНЗВД (ендотелійнезалежна вазодилатація), що супроводжується зменшенням діаметра резистивних артерій (плечової артерії) та поєднується з зниженням швидкості кровотоку (ШК). Частота та ступінь зниження кровотоку та вазоконстрикторної реакції на судинну компресію та нітрогліцерин збільшується в залежності від ступеня АГ та ОЖ і призводить до появи гіпертрофічного типу ремоделювання лівого шлуночка (ЛШ) серця. Останнє є причиною розвитку діастолічного типу серцевої недостатності.

Проаналізовано, що зниження як ЕЗВД так ЕНЗВД, яке має місце у хворих з типом судинної реакції типу night-peaker та non-dipper, характеризується посиленням ЕД, збільшенням ступеня концентричної гіпертрофії ЛШ серця та діастолічною серцевою недостатністю і супроводжується підвищенням активності вазопресорних ендотеліальних дисфункціональних гуморальних механізмів, активацією пошкоджуючих чинників: підвищенням рівня ендотеліну та зниженням NO-утворюючих механізмів. Формування ЕД залежить від ступеня активності прозапальних чинників жирової тканини і є прямо пропорційно ступеню ОЖ.

Визначено, що поєднана антигіпертензивна терапія з цілеспрямованим використанням ендотелій відновлюючих механізмів, направлених на підвищення синтезу NO сприяє зниженню АТ, нормалізації його добового профілю, зі збільшенням кількості хворих з добовим профілем типу dipper, викликає регресію патологічного ремоделювання ССС та механізмі формування ЕД.

Обгрунтовано диференційний підхід до цілеспрямованого використання варіантів поєднаної антигіпертензивної терапії, підгрунтя якого становить корекція основних патогенетичних механізмів АГ та ОЖ.

Наукова новизна підтверджена державним патентом України на корисну модель: пат. 78582,UA, МПК А61К 31/33, А61В 5/02,G01N 33/49. Спосіб диференційованого лікування хворих на артеріальну гіпертензію з ожирінням / Н. В. Деміхова, С. В. Попов, М. А. Власенко, Т. М. Руденко,

В. А. Сухонос (Україна); Сум ДУ. ̶ № u201210510; заявл.05.09.2012; опубл. 25.03.2013, Бюл. № 6.

**Практичне значення роботи**. На основі отриманих у ході досліджень результатів показано, що з метою ранньої діагностики пошкодження серцево-судинної системи, контролю за адекватністю лікування, прогнозу захворювання доцільно визначати у хворих АГ із супутнім ожирінням характер ремоделювання міокарда, стан судинно-рухової функції ендотелію і гуморальні механізми, що беруть участь у формуванні ЕД.

Визначення закономірності гемодинамічних, судинних, ендотеліальних та гормонально-метаболічних механізмів АГ при ожирінні є основою для оцінювання порушення ступеня тяжкості та ризику серцево-судинних

захворювань і подальшого прогнозу.

Відокремлені найбільш значущі клініко-інструментальні та біохімічні критерії, моніторинг яких дозволяє більш адекватно визначити ступінь тяжкості й перебігу АГ та індивідуалізувати лікування.

Обгрунтована доцільність використання різноманітних схем терапії та розроблені диференціальні підходи до їх зміни з урахуванням особливостей ураження органів-мішеней, у тому числі й ремоделювання серця та наявності ЕД.

Практичні рекомендації та висновки щодо роботи можуть бути досліджені у практиці лікарів терапевтичних, кардіологічних, поліклінічних відділень та діагностичних центрах і лікувально-діагностичних медичних установах різного рівня.

Результати досліджень упроваджені в практику терапевтичних, кардіологічних та поліклінічних відділень і стаціонарів, у тому числі і обласних лікарень і поліклінік міст Сум, Харкова, що підтверджено актами впровадження.

Матеріали дослідження використовуються у навчальному процесі ХМАПО МОЗ України.

**Особистий внесок здобувача.** Здобувачем особисто визначено напрямок дослідження, мету та завдання наукової роботи. Проведено набір і подальше обстеження хворих із використанням клінічних, лабораторних та інструментальних досліджень, призначено терапію та її корекцію, проаналізовано результати дослідження. Створено комп’ютерну базу даних, проведено статистичну обробку та аналіз результатів, підготовлено до друку статті й тези за темою дисертації.

**Апробація одержаних результатів.** Результати дослідження представлені та обговорені на засіданні кафедри терапії та нефрології Харківської медичної академії післядипломної освіти (2014), основні положення дисертації були повідомлені на таких конгресах, конференціях і зʼїздах: І національному конгресі лікарів внутрішньої медицини (Київ, 19 ̶ 21 вересня 2005); науково-практичній конференції «Раціональна фармакотерапія в геріатрії» (Київ, 13 жовтня 2009); науково-практичній конференції молодих вчених «Медицина ХХI століття» (Харків, 26 листопада 2009); Подільській науково-практичній конференції «Внутрішня медицина в протоколах та стандартах» (Вінниця, 25 ̶ 26 січня 2010); Міжнародній науковій конференції студентів та молодих вчених «Молодь – медицині майбутнього» (Одеса, 22 ̶ 23 квітня 2010); ІІ Всероссийской научно-практической конференции с международным участием. Бюллетень ФЦСКЭ

им. В. А. Алмазова «Некоронарогенные заболевания сердца: диагностика, лечение, профилактика» (Санкт-Петербург, 15 ̶ 16 сентября 2011); 21st European Meeting on Hypertension (Милан, 17 ̶ 20 июня 2011); 76-й Всероссийской научной конференции студентов и молодых учёных с международным участием «Молодёжная наука и современность» (Курск, 19

̶ 20 апреля 2011); Всеукраїнській науково-практичній конференції з міжнародною участю «Актуальні питання експериментальної, клінічної медицини та фармації» (Луганськ, 25 ̶ 26 жовтня 2012); науково-практичній конференції молодих учених «Медицина ХХI століття» (Харків, 29 листопада 2012); 74-му Міжнародному медичному конгресі молодих учених «Актуальні проблеми клінічної, теоретичної, профілактичної медицини, стоматології та фармації» (Донецьк, 2012); Abstracts Esh satellite symposium «Resistan thypertension» (St. Petersburg, Russia, 24 ̶ 26 May 2012); Всероссийской научно-практической конференции с международным участием (Ярославль, 2012); Х Науково-практичній конференції з міжнародною участю «Науковий потенціал молоді – прогрес медицини майбутнього» (Ужгород, 18 ̶ 20 квітня 2012); конференції «Актуальні питання сучасної медицини» (Харків, 19 ̶ 20 квітня 2012); 72-й Всеукраїнській науково-практичній конференції молодих учених та студентів з міжнародною участю «Медицина та фармація ХХІ століття – крок у майбутнє» (Запоріжжя, 19 ̶ 20 квітня 2012); Всероссийской научно-практической конференции с международным участием. Бюллетень ФЦСКЭ им. В. А. Алмазова «Инновационные технологии в нейроэндокринологии, нейронауках и гематологии» (Санкт-Петербург, 23 ̶ 25 мая 2013).

**Публікації.** За темою дисертаційної роботи опубліковано 28 наукових праць, 9 статей у наукових фахових виданнях, з них 5 у наукових фахових виданнях рекомендованих МОН України (3 ̶ одноосібно), 1 стаття у зарубіжному фаховому виданні, 1 державний деклараційний патент України на корисну модель,17 тез доповідей на науково-практичних конференціях.

**Структура та зміст дисертації.** Загальний обсяг дисертації викладений на 174 сторінках зі складається з вступу, огляду літератури, розділів власних досліджень, обговорення з висновком, висновків, практичних рекомендацій. Список літератури складається з 220 джерел, викладених кирилицею 128 та зарубіжних 92.

Робота ілюстрована 18-тю таблицями та 23-ма малюнками.

Розділ 1

**Огляд літератури**

**1.1. Дисфункція ендотелію і патологія серцево-судинної системи.**

**1.1.1. Механізми формування дисфункції ендотелію.**

Важлива й самостійна роль ендотелію у розвитку серцево-судинних захворювань обумовлена як здатністю ендотелію активно брати участь в утворенні великої кількості найважливіших біологічно активних речовин, так і його впливом на судинно-рухову, антитромбоцитарну, антиоксидантну та проліферативну активність. Йому належить надзвичайно важлива роль у розвитку атеросклеротичних змін судинної стінки, ремоделюванні судин, ангіогенезі [21, 28, 169].

Крім барʼєрної функції, ендотелій здійснює пряму підтримку гомеостазу шляхом збереження динамічної рівноваги серед низки різноспрямованих процесів регуляції тонусу судин (вазодилатація/вазоконстрикція), анатомічної будови і ремоделювання судин (синтез/інгібування факторів проліферації), місцевого запалення (синтезу протизапальних факторів, регуляції судинної проникливості, процесів адгезії лейкоцитів), процесів гемостазу та тромболізису (синтез та інгібування факторів агрегації тромбоцитів і фібринолізу). Цей цілеспрямований вплив реалізується за рахунок гормональної реакції ендотеліальних клітин на зміни швидкості кровотоку, тромбоцитарні медіатори (серотонін, АДФ, тромбін) та циркулюючі та/або тканинні нейрогормони (катехоламіни, вазопресин, ацетилхолін, ендотелін, брадикінін, гістамін) [27, 179].

У нормі у відповідь на ці стимули клітини ендотелію реагують посиленням синтезу ряду речовин, що призводить до розслаблення ГМК судинної стінки. Найважливішим серед цих чинників є NО, що забезпечує вазодилатацію, гальмування експресії молекул адгезії та агрегацію тромбоцитів, і надає антипроліферативної, антиапоптичної та антитромботичної дії [29]. NО синтезується з гуанідинового атома азоту

L-аргініну NО-синтазою [74, 198]. У синтезі NО бере участь також ацетилхолін, що стимулює рецептори на мембранах клітин ендотелію. У ГМК NО активує гуанілатциклазу з утворенням циклічного гуанозинмонофосфату. Останній призводить до дилатації кровоносних судин, у тому числі вінцевих артерій [29]. Крім вазодилатувальної, NО виконує ряд інших важливих функцій: модулює вивільнення вазоактивних медіаторів, інгібує адгезію лейкоцитів, бере участь у регуляції ремоделювання судинної стінки, пригнічує експресію прозапальних генів, адгезію та агрегацію тромбоцитів, інгібує міграцію і проліферацію ГМК [74].

У фізіологічних умовах переважає вивільнення чинників розслаблення. У нормально функціонуючому ендотелії невелика кількість NО постійно виділяється для підтримки судин у стані дилатації. Одним з основних стимуляторів синтезу NО є брадикінін, що утворюється в крові під впливом ферментів калікреїну і XII фактора згортання крові. Брадикінін поряд з оксидом азоту є основним модулятором вазодилатації [28]. Однак у периферичних венах і великих церебральних артеріях нормальний ендотелій схильний вивільняти вазоконстрикторні речовини (супероксид- аніон, тромбоксан А2) [65].

В інтактному ендотелії основним фізіологічним стимулом до вивільнення NО є тиск потоку крові на стінку судини. У місцях турбулентної течії крові порушується нормальне (вздовж судини) орієнтування клітин ендотелію і зменшується виділення NО. Саме гемодинамічний фактор при системних судинних захворюваннях є одним з основних в ініціації раннього атеросклеротичного ураження судин [62, 200].

Крім NO, до інших вазодилатувальних агентів, що утворюються в ендотелії, належать: простациклін, ендотеліальний фактор гіперполяризації, натрійуретичний пептид С-типу та інші. Вважається, що дія цих чинників стає важливим агентом регуляції судинного тонусу при зниженні рівня NO [28, 168]. До основних ендотеліальних вазоконстрикторів відносять ЕТ-1, серотонін і продукти циклооксигеназного шляху перетворення: простагландин Н2 (ПГН2) і тромбоксан А2 [21]. Одними з найбільш вазоактивних речовин є ендотеліальні пептиди ЕТ. Це група біологічно активних пептидів широкого спектра дії, які є одним із найважливіших регуляторів функціонального стану ендотелію, морфологічно сполучених із кров'ю і м'язовою стінкою судин [27]. Найвідоміший і вивчений з ендотеліну ̶ ЕТ-1 ̶ являє собою великий біциклічний поліпептид, що складається з комбінації 21 амінокислоти. ЕТ-1 здебільшого утворюється в ендотеліальних клітинах, але на відміну від інших ЕТ (ЕТ-2, ЕТ-3) може синтезуватися в ГМК судин, нейронах, астроцитах, ендометрії, гепатоцитах, тканинних базофілах [179]. Синтез ЕТ-1 стимулюється тромбіном, адреналіном, ангіотензином, інсуліном, інтерлейкіном, клітинними факторами росту

та ін. До інгібіторів синтезу ЕТ-1 відносять натрійуретичні пептиди. ЕТ-1 активує рецептори ГМК, стимулюючи стійку вазоконстрикцію і проліферацію середньої оболонки дрібних судин. ЕТ-1 у 100 разів більш активний, ніж АТІІ [27].

ЕТ-1 робить безпосередній констрикторний вплив на стінку як артерій, так і вен [179]. У дослідженнях установлено, що після внутрішньовенного введення ЕТ-1 спостерігається зниження коронарного кровотоку на 90 % [27]. ЕТ-1 надає антинатрійуретичного ефекту внаслідок констрикції артерій клубочків нирки, бере участь у автопаракринному контролі секреції альдостерону, адреномедуліну і вазопресину [21].

До інших вазоконстрикторних агентів належать АТII, тромбоксан А2, простагландин F2α, які безпосередньо діють на ГМК [28].

Ендотелій є важливим фактором регулювання коронарного судинного тонусу [168] шляхом утворення й вивільнення вазодила таторних і вазоконстрикторних речовин, зокрема NO [191] і ЕТ-1 [21].

Останніми роками публікується багато експериментальних і клінічних праць, присвячених ролі ЕД у виникненні та прогресуванні ряду захворювань серцево-судинної системи: атеросклерозу, АГ, ІХС, ІМ та ін. [48, 79, 104].

Прояви ЕД деякі дослідники пов'язують із нестачею утворення або біодоступності NO у стінці артерій [29]. Інші [8] ̶ з дисбалансом між продукцією вазодилатувальних, ангіопротективних, антипроліферативних факторів, з одного боку, і вазоконстрикторних, протромботичних, проліферативних факторів ̶ з іншого. Основну роль у механізмі розвитку ЕД відіграють окиснювальний стрес [53], продукція потужних вазоконстрикторів (ендопероксидів, ЕТ, АТІІ), а також цитокінів та ФНП-α, що пригнічують продукцію NO [198]. При тривалому впливі пошкоджувальних факторів (гемодинамічне перевантаження, гіпоксія, інтоксикації, запалення) відбувається виснаження й ЕД, і відповіддю на звичайні стимули стають вазоконстрикція, проліферація елементів судинної стінки і тромбоутворення [69]. Крім названих факторів, ЕД викликають: 1) гіперхолестеринемія, гіперліпідемія; 2) АГ; 3) спазм судин; 4) гіперглікемія і ЦД ; 5)паління;

6) часті стресові ситуації; 7) ішемія; 8) вік [21]. Однак основними з останніх є гіпертензія, паління і підвищений рівень холестерину в плазмі крові.

Тютюнопаління пригнічує вироблення NO, підвищує агрегацію тромбоцитів [60]. Отже, основними факторами,що ушкоджують ендотелій, є фактори ризику атеросклерозу, які реалізують свою шкідливу дію через посилення процесів оксидативного стресу. При цьому інтенсивна продукція перекисних радикалів порушує баланс між захисними й ушкоджу вальними впливами на стінку судини [28]. Може посилити утворення супероксид-аніона в ендотелії [168]. Вільні радикали є своєрідною пасткою для молекул NO, блокуючи його фізіологічний вплив на судини.

ЕД є одним із найбільш ранніх маркерів [21] і важливих патогенетичних ланок [62] атеросклерозу, при якому порушується баланс між гуморальними чинниками, що виконують потенційно захисну дію (NO, ендотеліальний фактор гіперполяризації, простагландин ̶ РGІ), і факторами,які ушкоджують стінку судини (ЕТ-1, тромбоксан А2, супероксид-аніон).

Одними з найбільш істотних ланок, які пошкоджуються в ендотелії при атеросклерозі, є порушення в системі синтезу NO та пригнічення NО-синтази під впливом підвищеного рівня холестерину і ліпопротеїдів низької густини крові [115]. Утворена при цьому ЕД сприяє вазоконстрикції, підвищеному клітинному росту, проліферації ГМК, накопиченню в них ліпідів, адгезії та агрегації тромбоцитів крові, тромбоутворенню в судинах [205].

Роль ЕД у формуванні низки патологічних процесів, характерних для атеросклерозу , схематично зображена на рисунку 1.1.



Рисунок 1.1. Центральна роль ЕД у формуванні атеросклерозу

При розвитку ІХС, ІМ функція клітин ендотелію порушується [28]. Погіршується ендотелійзалежне розслаблення через зменшення синтезу NO при збереженій (або збільшеній) продукції ендотелійзалежних вазоконстрикторів (АТII, ЕТ-1) [21, 29].

Порушення ендотелійзалежної вазодилатації, за даними манжеткової проби, і рівень ЕТ-1 у крові прямо залежать від ступеня ураження вінцевого русла і тяжкості клінічного стану хворих ІХС. Підвищення рівня ЕТ-1 майже у 2 рази перевищує контрольні цифри у хворих як із стабільною (р < 0,05), так і з нестабільною стенокардією

(р < 0,01) [197].

Зараз ЕД розглядають як основний механізм формування АГ та її ускладнень (у тому числі атеросклерозу) [10, 81, 109]. Ендотелій втягується в патологічний  процес на найбільш ранніх стадіях АГ   [134]. За даними

Л. А. Лапшиної і співавт., рівень ЕТ-1 у плазмі крові у пацієнтів на початкових стадіях АГ достовірно перевищує такий у здорових осіб. А в цілому прогностична значущість ЕД у хворих на АГ перевищує таку для загальновизнаних факторів ризику ̶ ступеня АГ та гіпертрофії міокарда ЛШ [21]. Одним із проявів ЕД у хворих на АГ є зниження ендотелійопосередкованої дилатації артерій [65]. Хоча ендотелійзалежне розслаблення гладких м'язів судин при гіпертензії пригнічене, синтез і звільнення NO ендотеліальними клітинами не порушені, що можна розглядати як компенсаторний феномен. Мабуть, у цьому випадку знижується швидше біодоступність NO для ГМК судинної стінки. Одна з причин цього явища полягає в тому, що при АГ істотно підвищений рівень процесів вільнорадикального окиснення в судинній стінці [74]. Взаємодія NO із супероксид-аніоном призводить до його швидкої деактивації і перетворення в так званий пероксинітрит (ОNОО-), що не лише є значно меншим вазорелаксантом, ніж сам NO, а й має здатність активувати процеси перекисного окиснення ліпідів, замикаючи тим самим хибне коло розвитку патологічного процесу. Водночас, впливаючи на ендотеліальні рецептори, ЕТ-1 підвищує продукцію NO [29]. Отже, активація ендотелійзалежних факторів (ЕТ-1, NO) при АГ свідчить про їх включення в патогенез захворювання на ранніх стадіях його розвитку [109]. ЕТ-1 може відігравати важливу роль у процесі дестабілізації атеросклеротичної бляшки, що підтверджується результатами дослідження хворих із нестабільною стенокардією та гострим ІМ [115].

При гострій ішемії міокарда рівень ЕТ-1 у системному кровообігу істотно підвищується [23, 156], що може призвести до істотного зниження коронарного кровотоку. Вміст ЕТ-1 у плазмі крові є більш достовірним показником ступеня маніфестації коронарного синдрому, ніж вміст норадреналіну [32]. У пацієнтів із гострим ІМ рівень ЕТ-1 є предиктором тяжкості перебігу захворювання [69].

Навіть при неускладненому перебігу ІМ концентрація ЕТ-1 уже в першу добу захворювання значно підвищується і зберігається на цьому рівні до кінця гострого періоду [72].

Підвищення рівня ЕТ-1 в плазмі крові пацієнтів з ІХС в гострому періоді неускладненого і ускладненого ІМ відзначають й інші автори [69].

Вміст ЕТ-1 у плазмі крові пацієнтів із не Q-ІМ перевищував аналогічний показник у здорових у 2,2 раза, а при Q-ІМ ̶ у 2,6 раза. При цьому встановлено позитивний кореляційний зв'язок між вмістом ЕТ-1 та первинними продуктами перекисного окиснення ліпідів (ізольованими подвійними зв'язками дієнових кон'югатів) плазми крові. Це дозволяє вважати окиснювальний стрес однією з основних причин посилення синтезу ЕТ (65).

Величезне значення ендотелію у розвитку ССЗ взагалі і хронічної ХСН зокрема випливає з того, що основна частина АПФ розміщена на мембрані ендотеліальних клітин.

За даними, 90 % всього об'єму РААС припадає на органи і тканини

(10 % ̶ на плазму), серед яких судинний ендотелій займає перше місце, тому гіперактивація РААС є неодмінною умовою ЕД [ 209].

Участь АПФ у регуляції судинного тонусу реалізується через синтез

АТII, що робить потужний вазоконстрикторний вплив за допомогою стимуляції АТı-рецепторів ГМК судин.

Інший механізм, більш пов'язаний з ЕД, характеризується властивістю розміщеного на поверхні ендотеліальних клітин АПФ прискорювати деградацію брадикініну. Відсутність адекватної стимуляції брадикінінових

ẞ²-рецепторів клітин ендотелію призводить до зниження синтезу ендотеліального фактора релаксації ̶ NО та підвищення тонусу ГМК судин [153].

Серед відомих механізмів участі ЕД в розвитку ССЗ можна виділити такі [65]:

1) підвищення активності ендотеліального АПФ, що супроводжується

збільшенням синтезу АТІІ і прискоренням розпаду брадикініну;

2) пригнічення експресії ̶ інактивація ендотеліальної NО-синтази та зниження синтезу NO, що зумовлені:

̶ хронічним зниженням кровотоку і спотворенням реакції на напруження зсуву;

̶ підвищенням рівня прозапальних цитокінів та ФНП-α, що пригнічують синтез NO;

̶ збільшенням концентрації вільних R ( ̶ ), що інактивують ЕФР-NО;

̶ підвищенням рівня ціклооксигеназозалежних ендотеліальних факторів констрикції, компенсуючих дилятуючий вплив ЕФР -NO ;

̶ зниженням чутливості та регулювального впливу мускаринових рецепторів;

3) підвищення рівня ЕТ-1, який надає вазоконстрикторної і проліферативної дії.

Про наявність ЕД у хворих із ХСН, що розвинулася внаслідок АГ та ІХС, засвідчує ряд авторів [72, 90]. За даними, вміст ЕТ-1 у хворих на ІХС і миготливу аритмію наростає в міру прогресування ХСН. При порівнянні рівнів ЕТ-1 у плазмі крові пацієнтів із ХСН різної етіології найбільші його значення були зареєстровані в групі пацієнтів з ІХС та ХОЗЛ, у яких відзначена позитивна кореляція рівнів ендотеліну з тиском у легеневій артерії [42].

Таким чином, ЕД є однією з ключових ланок серцево-судинного континууму.

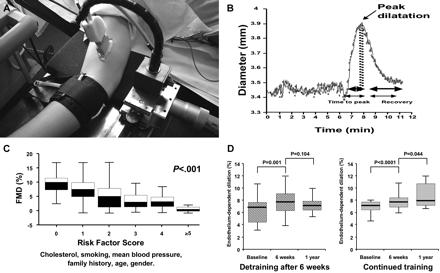
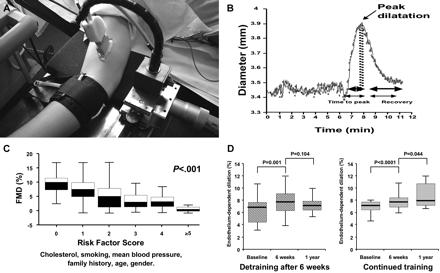
Існують вагомі докази участі ЕД в генезі АГ, атерогенезі, ІМ, виникненні коронарного тромбозу, ремоделюванні лівого шлуночка та ХСН [44].

**1.1.2. Методи визначення стану ендотеліальної дисфункції**

Останніми роками, враховуючи важливість вивчення стану фізіології та патофізіології ендотелію, виникла нагальна потреба впровадження адекватно відтворюваної методики визначення ДЕ. Інвазивні методи були першими із запропонованих, для дослідження ЕД, з яких коронарна ангіографія була одним з основних методів, що використовувався з цією метою. Її застосовували для оцінювання коронарного кровотоку й для визначення впливу на просвіт коронарних артерій таких речовин, як ацетилхолін (АСН) та аденозин, що вводяться інтракоронарно. Це дозволяло оцінити стан ендотеліальної функції коронарних артерій [145, 152]. P. L Ludmer et al. (1986) були першими, хто повідомив про стан коронарної вазодилатації при інтракоронарному введенні АСН здоровим особам. На противагу цьому АСН викликав парадоксальну вазоконстрикцію у хворих на атеросклероз коронарних артерій, обумовлену ​​відносною недостатністю NО [74]. Хоча попередні коронарні дослідження не свідчили прямо про нестачу вивільнення NO коронарним ендотелієм, оскільки АСН індукував ендотеліальні реакції за рахунок NO-секреції вазоконстрикторів коронарних артерій, АСН, як вважали, був корисним способом для ідентифікації критеріїв ризику стратифікації ЕД та раннього атеросклерозу [65, 199, 205].

На цей час ЕД може бути визначена дослідженням швидкості коронарного кровотоку та діаметра коронарних артерій при використанні інтракоронарного доплер-методу у відповідь на АСН або аденозинову стимуляцію.

Потокоопосередкована дилатація (FMD) є найбільш загальним методом визначення ЕД. У цьому методі реакція ендотелію великої артерії на зміну кровотоку опосередковується релаксацією гладких клітин, можливо, за рахунок NO. Ця методика вимагає спеціалізованого судинного ультразвукового забезпечення і тренованого виконавця, що необхідно для отримання точних та відтворених результатів. Відповідно до цієї методики вимірюються середній базальний діаметр артерії та інтенсивність кровотоку, використовуючи високочастотний ультразвук. Наповнюється манжет сфігмоманометра, щоб підвищити в ньому тиск для припинення кровотоку в дистальній точці. Вимірювання повинно бути проведено впрдовж 4 хвилин із подальшим зниженням тиску в манжеті, що викликає стрес зсуву, який індукує вивільнення NО, викликаючи таким чином вазодилатацію. FMD може також визначатися вимірюванням середнього артеріального діаметра після сублінгвального приймання нітрогліцерину (D. S. Cеlermajer et al., 1992). FMD здебільшого вимірюється на плечовій артерії, хоча можливе проведення цього дослідження на стегновій та променевій артеріях (див. рис. 1.2 а), б)).Однак великою проблемою при використанні різноманітних судинних ділянок у різних дослідницьких лабораторіях є розкид показників, одержуваних залежно від дослідження в різних судинних ділянках, хоча більшість дослідників повідомляють, що FMD є точним і відтворюваним методом дослідження ЕД [28, 181].

[](http://circ.ahajournals.org/content/115/10/1285/F4.large.jpg) [](http://circ.ahajournals.org/content/115/10/1285/F4.large.jpg)

а) методика вимірювання FMD б) графічне зображення FMD

Рисинок 1.2. а), б). Потокозалежна вазодилатація (FMD). Відтворюється за D. S. Celermajer та ін. з дозволу Американської колегії кардіологів Foundation.

Для отримання відтворюваних результатів тест повинен виконуватися на контрольованому обладнанні при постійній кімнатній температурі. Кілька причин, таких як їжа, ліки і температурний вплив на FMD, можуть впливати на результати тесту, тому він повинен виконуватися принаймні через 8 ̶ 12 годин утримування від їжі, кофеїновмісних напоїв, паління, приймання медикаментозних препаратів, що впливають на судинний тонус. Щоб стандартизувати методику, Міжнародний плечовий артеріальний комітет з реактивності рекомендував вказівки для виконання дослідження для відтворюваності й точності [28].

З інших методів серцева позитронна емісійна томографія (РЕТ) має виняткову здатність визначення коронарного резерву (CFR) кровообігу і коронарної ендотеліальної функції, що базується на реакції кровотоку на фармакологічний стрес: внутрішньовенний аденозин або дипіридамол або холодовий тест тиску. Кількісний аналіз коронарної вазомоторної функції цілком підходить для точного її вимірювання та моніторування лікування за наявності великої кількості коронарних факторів ризику [151].

Недавні результати дослідження так само підтверджують передбачувану цінність РЕТ-дослідження коронарної вазомоторної візуалізації у хворих із коронарною хворобою серця. На додаток, ця техніка, як було показано, дозволяє побачити вазомоторну дисфункцію у симптоматично молодих осіб з гіпертонією та/або осіб із дисліпідемією [37].

Таким чином, кількісний аналіз із використанням РЕТ має велику перевагу для широкого застосування розпізнавання мікросудинної дисфункції та індивідуалізованого моніторингу для первинної та вторинної профілактики. Так як і РЕТ, міокардіально-резонансне дослідження (MRI) також визначає коронарний кровотік і коронарний резерв неінвазивно, без супутнього опромінення [186].

Із використанням MRI-показників коронарного артеріального кровотоку може бути виміряна або breath-hold (затримка дихання) або respiration- triggered acquisition, однак при breath-hold MRI-вимірюваннях серцевий викид істотно пригнічується під час breath-holding фази після глибокого вдиху, але перевагою є те, що breath-hold метод вимагає меншого часу сканування. Якщо коронарний синусовий кровотік і ЛШ-маса визначаються, використовуючи вазоконтрастну MRI, як кровоток на 1 грам міокардіальної тканини, коронарний резерв може бути точно обчислений. Коронарний резерв кровотоку з кількісним MRI-вимірюванням кровотоку змінюється, збільшуючись у 4 ̶ 5 разів. MRI-кількісна оцінка коронарного резерву кровотоку та інші показники кровотоку, здається, є ідеальними для оцінювання коронарної гемодинаміки та можуть бути застосовані для оцінювання ЕД коронарного кровообігу [186].

Проте, оскільки техніка візуалізації має властиві їй «за» та «проти», досвід і обмежена цінність цих модифікацій роблять ці методи непридатними для рутинного використання з визначення ендотеліального статусу.

Пізніше міокардіальна контрастна ехокардіографія (MCE) набула популярності для використання як способу визначення міокардіальної мікроциркуляції [163, 190]. Цей спосіб дослідження дозволив отримати визначення двох основних компонентів капілярної перфузії: об'ємної фракції крові та швидкості кровотоку, в той час як інші експериментальні та клінічні методи лише вимірюють міокардіальний кровотік (FМС). Із часом можна було використовувати точне визначення CFR, що дозволяло отримати інформацію про функціональні джерела ЕД. Ця методика передбачала використання інертних мікропухирців, що дозволяло визначати такі реологічні властивості крові, як середню швидкість червоних кров'яних тілець, які залишаються виключно в межах судинного простору [157, 162]. Під час внутрішньовенної інфузії цих мікропухирців і подальшого визначення кровотоку тканини, мікропухирці руйнувалися використовуючи високочастотний ультразвук і вимірювалася швидкість руйнування (що є середньою швидкістю червоних кров'яних тілець) [162]. В умовах спокою наповнення кровотоку в нормі знаходиться в межах 5 секунд. Швидкість наповнення зберігається після стресу, який зазвичай викликається дипіридамолом або добутаміном. Після повного заповнення ультразвуковий сигнал являє собою відносний об'єм крові у межах променя, що корелює з об'ємом крові у міокарді безпосередньо. Нормалізуючи й величини сигналів із ​​порожнини шлуночка можна отримати оцінку об'ємної фракції крові. Добуток об'ємної фракції крові та швидкості кровотоку дорівнює ФМС, яке й може бути використане для вимірювання CFR [157]. На додаток, не лише MCE може бути корисною для неінвазивного визначення ЕД, а й вона також може використовуватися для оцінювання серцево-судинного прогнозу в досліджуваних групах хворих (Г. Gwivedy et. al., 2007).

Периферична ендотеліальна функція може бути визначена венозною імпеданс плетизмографією, за якою можна обчислити зміни кровотоку у відповідь на внутрішньоартеріальне застосування медикаментів [157]. Однак унаслідок часткової природи цього (застосування внутрішньосудинних впливів) обмежує її загальну користь. Подібно до цього лазерна допплерівська флуориметрія (ЛДФ) у поєднанні з іонофорезом, що вимірює ендотеліальну функцію на капілярному рівні шляхом сканування надходження еритроцитів у невеликий тканинний сектор, являє собою інший метод визначення ЕД [181].

Іншими способами оцінювання функції ендотелію можна вважати визначення вмісту біомаркерів у плазмі крові, інкреція яких повʼязана з функцією клітин ендотелію.

Ендотелій секретує велику кількість субстанцій і логічно, що їх підвищення є відповіддю на запитання, чи можуть ці субстанції діяти як показники для вимірювання ЕД. Пізніше кілька речовин ендотеліального походження були успішно використані з цією метою. Наприклад, плазмовий фактор Віллебранда (ФВ) був використаний як маркер ендотеліальної дисфункції у багатьох дослідженнях [16]. Нещодавно якісний і кількісний аналізи певних ендотеліальних клітин були використані як передбачуваний маркер ЕД. Рутинне дослідження таких субстанцій має докази за і проти їх вивчення.

Крім ФВ, можна використовувати визначення рівня ендотеліну, особливо ендотеліну-1 (ЕТ-1).

Ендотелін являє собою 21-амінокислотний вазоактивний пептид, що вперше був описаний як такий, ̶ який має важливе значення в гомеостазі, у 1988 році. Пізніше генетичний аналіз дозволив установити три різних гени, що кодують три структурно та фармакологічно відмінні ізоформи ЕТ, названі ЕТ-1, ЕТ-2 і ЕТ-3 [17]. Вазоактивний ефект ЕТ опосередковується ЕТ-А й ЕТ-В-рецепторами, що знаходяться в судинних гладком'язових клітинах.

ЕТ являє собою мітогенну, вазоконстрикторну та прозапальну речовину і, як установлено, підвищений при хворобах, що поєднуються з ЕД, таких як АГ, ЦД та ІХС [19].

Зв'язок ендотеліну з ЕД є також доведеними даними, що свідчать про наявність зменшення ефектів ЕТ, викликане діями сполук, що блокують ЕТ-А рецептори у хворих з атеросклерозом [21].

Отже, рівень ендотеліну добре корелює з іншими маркерами ЕД, проте недостатнє розуміння субклітинних взаємодій між ЕТ та його ендотеліальними впливами обмежує його використання як біомаркера ЕД.

Інші маркери дисфункції ендотелію, що можуть використовуватися при її оцінюванні, це сполуки, які беруть участь у механізмах адгезії. Вони визначаються великою кількістю сполук, локалізованих на поверхні ендотеліальних клітин тасамо як і інших. Походження та функція цих циркулюючих розчинних адгезивних молекул в основному зрозумілі, але вони здебільшого походять з об'єктів крові або протеолітичних фрагментів сполук із поверхні клітин і промотують лейкоцитарну адгезію. До них можна віднести концентрацію в плазмі крові  судинної клітинної лейкоцитарної адгезивної молекули Л-1 (VCAM-1), ендотеліальної лейкоцитарної адгезивної молекули-1 (Е-селектину) і міжклітинної адгезивної молекули -1 (ICAM-1), які є деякими з найбільш інтенсивно досліджуваних молекул [31]. До них відносять також розчинний тромбомодулін.

Тромбомодулін є інтегральним мембранним білком, експресованим на поверхні ендотеліальних клітин.

Його функція, як кофактора у тромбін-тромбомодуліновому комплексі, приводить до активування утворення фібрину, а також до активації тромбоцитів та циркулюючого білка С [31]. Подібно розчинним молекулам адгезії форма мембранного тромбомодуліну була виявлена ​​в плазмі крові (так званий розчинний тромбомодулін). Ураховуючи відсутність кореляції між рівнями розчинного тромбомодуліну, цитокінів і фібриногену, цей протеоглікан, як вважають, відображає ендотеліальні пошкодження більше, ніж ендотеліальну активацію [27]. У той час як розчинний тромбомодулін, як повідомлялося, наявний у плазмі та сечі здорових осіб, рівні його дуже широко варіюють при станах, пов'язаних з ЕД, таких як сепсис, хронічна ниркова недостатність, рак і захворювання сполучної тканини [17].

Оскільки більшість вазомоторних судинних функцій опосередковується через NO додатково за рахунок внутрішньоклітинного утворення, кількісний і/або якісний аналіз NO та його метаболітів може бути маркером ЕД. Комплекс субклітинних біохімічних NO-синтетичних реакцій виключає точне лабораторне вимірювання цього комплексу. При цьому факти, які підтверджують використання NO, свідчать про те, що цінність вимірювання NO як діагностичного маркера ЕД в плазмі, сироватці або сечі все ще не визначена.

До важливих діагностичних маркерів ЕД можна також віднести асиметричний диметиларгінін (ADMA). АDMA є конкурентним NO антагоністом. Він виробляється як метаболічний побічний продукт комплексного протеолітичного процесу в людській клітинній цитоплазмі і визначається в плазмі та сечі. Існують докази наявності підвищеного рівня АDMA у зв'язку з ЕД. Тісний біохімічний зв'язок із гомоцистеїном свідчить про потенційно значущий внесок АDMA в ініціацію ЕД і прояв атеросклерозу [205]. Відзначаючи той факт, що фолієва кислота викликає ендотеліальне поліпшення, це також свідчить на користь цієї ж думки.

Таким чином, на підставі аналізу отриманих даних цілком імовірно, що АDMA може розглядатися як новий маркер ЕД. Проте швидкі зміни рівня АDMA в плазмі спостерігаються і у відповідь на різні фактори, такі як дієта з високим вмістом солі, споживання їжі, багатої жиром, вагітність і ниркова недостатність [146].

Для оцінювання функції ендотелію використовують також клітинні маркери, такі як циркулюючі ендотеліальні клітини (ЦЕК) та ендотеліальні прогеніторні клітини.

ЦЕК, як вважають, являють собою ендотеліальні клітини, що природно зустрічаються та надходять із судинної стінки у відповідь на ендотеліальні пошкодження та рідко спостерігаються у здорових осіб в істотних кількостях. Як було показано, кількісні визначення ЦЕК мають лінійну кореляцію з ендотеліальним пошкодженням, і ці клітини можна розглядати як новий і сурогатний біомаркер ендотеліального пошкодження [40, 146].

Високий рівень ЦЕК був виявлений при багатьох станах з ЕД. Термін підвищеного вмісту ЦЕК включає гострий коронарний синдром, інсульт, ДМ, периферичні судинні хвороби і може бути діагностичним маркером на додаток до тих, які свідчать про тяжкість і прогнози [90]. Хоча визначення та ідентифікація ЦЕК потребують використання комплексних методичних підходів, імунологічної ізоляції та флуоресцентної цитометрії, вони можуть бути використані для їх дослідження та оцінювання функції ендотелію. Це може говорити про циркулюючі ендотеліальні прогеніторні клітини (ЕПК) з кісткового мозку, які допомагають підтримувати судинну систему, відновлюючи ендотеліальний континуум і неоваскуляризацію ішемічних тканин. Хоча існуючий механізм, задіяний для мобілізації ЕПК, усе ще залишається невідомим, різноманітність біохімічних субстанцій, таких як гіпоксичний і судинний ростовий ендотеліальний фактори (VEGF), була описана як медіатор у цьому процесі. ЕПК не лише забезпечують неоваскуляризацію, що було показано при трансплантації кінцівок, а й корисні для передбачення серцево-судинного прогнозу [211].

Доцільність визначення ЕД великим асортиментом методів дає можливість широкого варіювання використання різних методів визначення ЕД. У зв'язку з цим існує кілька рандомізованих сліпих досліджень, відносно інвазивних та неінвазивних методів.

Коронарна вазоактивність і реактивність плечової артерії FMD порівнювалися при дослідженні осіб із нормальними коронарними артеріями. Ці результати свідчать, що плечове FMD тісно корелювало з діаметром коронарної артерії і зміною кровотоку, а також про узгодженість результатів обох методів. До того ж FMD був порівнянний із даними, отриманими під час дослідження іншого маркера, такого як VWF [28, 181].

Автори повідомили про істотну зворотну кореляцію між FMD та VWF

(р = 0,001). Все ж необхідно використовувати нові методи із застосуванням біологічних та біохімічних маркерів із метою визначення кореляції між різними методами.

**1.1.3. Ендотеліальна дисфункція та її зв'язок із серцево-судинними факторами ризику**

Як було показано, ЕД є дуже важливим прогностичним серцево- судинним фактором ризику таких захворювань, як ЦД, АГ, і паління, що дозволяє висловити гіпотезу, що ЕД може являти собою кінцевий загальнопатогенетичний шлях для більшості факторів ризику. До того ж залишається нез’ясованим ступінь прогностичного впливу вищезазначених факторів ризику на розвиток ЕД.

Вплив віку на ендотеліальну функцію вивчався на людських моделях, і в цілому результати дослідження підтверджують точку зору, що з віком зменшується утворення NO. Наприклад, АСН спричинені зміни діаметра плечової артерії у старшої вікової групи, і результати свідчать, що більш літній вік поєднується із зменшеною EDV. Це можливо, пов'язано зі зниженою продукцією NO [112].

Вважають, що зменшений рівень NO є вторинним стосовно феномену «судинної чутливості», яка описана як стадія, коли зростання судинних клітин припиняється після завершення їх життєвого циклу.

Ці клітини дуже наявні в місцях атеросклеротичного ураження, експресують прозапальні маркери, що зменшують в природних умовах рівні NOS і таким чином здійснюють свій внесок у вироблення NO [67, 91].

На додаток, докази, отримані під час досліджень на тваринах, свідчать, що вік пов'язаний із збільшеним окиснювальним стресом, це також може бути додатковим фактором.

Стосовно віку ожиріння також є важливим фактором ушкодження функції ендотелію. Як показано на прикладі великих досліджень, в яких вивчалася залежність величини ІМТ від коронарної вазомоторної реакції, за допомогою регресійного аналізу було виявлено, що ожиріння є незалежним предиктором поганого коронарного кровотоку і вазореактивності [19, 20, 132].

Хоча патофізіологічний шлях, що пояснює цей феномен, в основному залишається дискусійним, внутрішньоклітинне накопичення певних жирних кислот може збільшувати окиснювальний стрес і спричиняти ЕД. Ефіри довголанцюжкових жирних кислот із коензимом А можуть також інгібувати ендотеліальну мітохондріальну функцію, приводячи до порушення транслокації аденозину, що викликає підвищення утворення ROS і незворотні прояви ЕД [41, 177, 178].

Активне або пасивне паління дозозалежно пов'язане між ЕД і атеросклерозом [98].

Нікотин перетворюється печінкою в різні метаболіти, такі як котинін, котинін-N-оксид, нікотин-1-N-оксид. Ці метаболіти збільшують експресію та активність АПФ, який послідовно промотує надлишкову продукцію АТII. Подальшим результатом є продукція супероксидних іонів та збільшення вазоконстрикції [128], що може бути відповідальною за формування ЕД. Цікаво відзначити, паіння збільшує вміст ФВ [16] і також передбачає утворення білих тромбів (тромбоцитарних тромбів), хоча клінічно це не проявляється, але часто утворюється на атеросклеротичних бляшках [115]. При станах порушеної коагуляції так звані м'які білі тромби можуть збільшуватися, приводячи до гострої коронарної оклюзії.

Повідомлялося, що ЕД тісно поєднується з ІНЦД та ІЗЦД і свідчить про високий ризик розвитку мікро- і макросудинних ускладнень, хоча, механізми, які лежать в основі, аналогічні ЕД й більш часто поєднуються з ангіопатич-ними ускладненнями при ІНЦД [137].

Велика кількість хворих ІНЦД, наприклад, тих, у яких розвинулася мікроальбумінурія після 10 років, мали істотні порушення ендотеліальної функції порівняно з хворими без мікроальбумінурії [85, 108, 137]. Подібно до цих даних, у відносно невеликих дослідженнях 70 хворих ІНЦД рівні ІСАМ і VCAM (судинних адгезивних клітинних молекул) були істотно вищі у пацієнтів із ретинопатією порівняно з хворими без ураження очей діабетичного генезу.

Вважають, що постійно підвищений рівень глюкози викликає глікозилювання фосфоліпідів і білків, індукує збільшення внутрішньоклітинного окисного стресу. Ці глікозильованні продукти є оборотними лише спочатку, але після комплексу біохімічних перетворень трансформуються в більш стабільні та незворотні молекули, які викликають ROS і збільшують окиснювальні пошкодження [137]. До того ж роль ЕД у внутрішньоклітинному виснаженні нікотинаденозиндинуклеотид фосфату (НАДФ) і посиленої експресії факторів росту у хворих із ЦД може також спричиняти прогресування діабету.

**1.1.4. Клінічні аспекти дослідження ендотеліальної дисфункції**

Ендотеліальні клітини судинного русла, здійснюючи синтез локально діючих медіаторів, морфофункціонально орієнтовані на оптимальне регулювання органного кровотоку. Загальна маса ендотелію у людини коливається в межах 1600 ̶ 1900 г, що навіть більше від маси печінки. Оскільки клітини ендотелію виділяють велику кількість різних речовин у кров і оточуючі тканини, їх комплекс можна розглядати як найбільшу ендокринну систему [21].

У патогенезі та клініці артеріальної гіпертонії, атеросклерозу, цукрового діабету та їх ускладнень, якими є надлишкова маса тіла та ожиріння, одним із важливих аспектів уважається порушення структури та функції ендотелію. При цих захворюваннях він відіграє роль першочергового органа-мішені, оскільки ендотеліальна вистілка судин бере участь у регуляції судинного тонусу, гемостазу, імунної відповіді, міграції клітин крові у судинну стінку, синтезі факторів запалення та їх інгібіторів, здійснює бар'єрні функції. На цей час під дисфункцією ендотелію розуміють дисбаланс між медіаторами, що забезпечують у нормі оптимальний перебіг усіх ендотелійзалежних процесів.

Порушення продукції, дії, руйнування ендотеліальних вазоактивних факторів спостерігаються одночасно з аномальною судинною реактивністю, змінами в структурі та зростанні судин, якими супроводжуються судинні захворювання.

Патогенетична роль ендотеліальної дисфункції (ЕД) доведена при ряді найбільш поширених захворюваннь і патологічних станах: атеросклерозі, АГ, легеневій гіпертензії, серцевій недостатності, дилатаційній кардіоміопатії, ожирінні, гіперліпідемії, ЦД, гіпергомоцистеїнемії. Цьому сприяють такі модифікаційні фактори ризику серцево-судинних захворювань, як паління, гіпокінезія, сольове навантаження, різні інтоксикації, порушення вуглеводного, ліпідного, білкового обмінів, інфекція та ін. [152].

Лікарі, як правило, зустрічаються з пацієнтами, у яких наслідки ендотеліальної дисфункцій стали вже симптомами серцево-судинних захворювань. Раціональна терапія повина бути спрямована на усунення цих симптомів (клінічними проявами ЕД можуть бути вазоспазм і тромбоз).

Лікування ЕД спрямоване на відновлення дилататорної відповіді судин.

Лікарські препарати, що потенційно здатні впливати на функцію ендотелію, можна поділити на 4 основні категорії:

1) сполуки, які заміщують природні протективні ендотеліальні субстанції (стабільні аналоги РGІ 2, нітровазодилататорні r ̶ tPA);

2) інгібітори або антагоністи ендотеліальних констрикторних факторів (інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту (іАПФ), антагоністи ангіотензин ІІ-рецепторів, інгібітори ТхА2-синтетази й антагоністи ТхФ2- рецепторів);

3) цитопротективні речовини: вільнорадикальні скавенгери супероксиддисмутази і пробукол, лазероїдний інгібітор продукції вільних радикалів;

4) гіполіпідемічні препарати [39, 50, 154].

Найбільш широко вивчений вплив на функцію ендотелію іАПФ. Величезне значення ендотелію у розвитку ССЗ випливає з того, що основна частина АПФ розміщена на мембрані ендотеліальних клітин. 90 % усього обсягу ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС) припадає на органи і тканини (10 % ̶ на плазму), тому гіперактивація РААС є неодмінною умовою ЕД.

Участь АПФ у регуляції судинного тонусу реалізується через синтез потужного вазоконстриктора – AТII і виявляє вплив за допомогою стимуляції АТ1-рецепторів гладком'язових клітин судин. Крім того, АТІІ стимулює вивільнення ЕТ-1. Одночасно стимулюються процеси окисного стресу, синтезуються численні фактори росту і мітогени, такі як фактор росту фібробластів, тромбоцитарний фактор росту, трансформуючий фактор росту бета та ін., під дією яких змінюється структура судинної стінки [ 152].

Інший механізм, більш пов'язаний з ендотеліальною дисфункцією, характеризується властивістю АПФ прискорювати деградацію брадикініну. Вторинними месенджерами брадикініну є NO, простагландини, простациклін, тканинний активатор плазміногена, ендотеліальний фактор гіперполяризації. Підвищення активності АПФ, розміщеного на поверхні ендотеліальних клітин, каталізує розпад брадикініну з розвитком його відносного дефіциту. Відсутність адекватної стимуляції брадикінінових В2- рецепторів клітин ендотелію призводить до зниження синтезу ендотеліального фактора релаксації (ЕФР)-NO і підвищення тонусу гладком'язових клітин судин [74].

Порівняння дії іАПФ на ендотелій з іншими гіпотензивними препаратами демонструє те, що простої нормалізації тиску для відновлення функції ендотелію недостатньо. У багатьох дослідженнях показано, що іАПФ можуть послаблювати процес атеросклерозу навіть в умовах стабільного АТ і ліпідного профілю. Найкращий "успіх" у цьому напрямку мають іАПФ, які володіють найбільшою афінністю до тканинної (ендотеліальної) РААС [209]. Серед відомих іАПФ найбільшу спорідненість до тканинної РААС має квінаприлат (активний метаболіт квінаприлу), який за показником тканинної афінності в 2 рази перевищує периндоприлат, у 3 рази ̶ раміприлат і в 15 разів ̶ еналаприлат. Механізм позитивної дії квінаприлу на ЕД, пов'язаний не лише з модулюючим його впливом на метаболізм брадикініну та поліпшенням функції β-2-рецепторів, а й зі здатністю цього препарату відновлювати нормальну діяльність мускаринових (М) рецепторів ендотелію, що призводить до опосередкованої дилатації артерій за рахунок рецепторзалежного збільшення синтезу ЕФР-NО. На сьогодні існують докази того, що квінаприл робить прямий модулюючий вплив на синтез ЕФР-NО. Здатність покращувати функцію ендотелію демонструють й інші іАПФ, що мають високу афінність до тканинної РААС, зокрема периндоприл, раміприл, рідше ̶ еналаприл [24, 54, 148].

Таким чином, використання іАПФ нівелює вазоконстрикторні ефекти, запобігає або уповільнює ремоделювання стінок судин, серця [97]. Помітних морфофункціональних зрушень із боку ендотелію необхідно очікувати приблизно після 3 ̶ 6 - місячного приймання іАПФ [2, 75, 78].

На цей час найбільш популярною теорією є та, відповідно до якої атеросклероз розглядається як реакція на пошкодження судинної стінки (насамперед ̶ єндотелію). Найбільш важливим фактором, що ушкоджує, є гіперхолестеринемія.

Найбільш шкідливими ліпопротеїдними (ЛП) частинами є ліпопротеїди низької щільності (ЛПНЩ), що переносять близько 70 % холестерину (ХС) плазми [51, 54, 180].

На поверхні ендотелію розміщені спеціалізовані рецептори до різних макромолекул, зокрема до ЛПНЩ. Показано, що при гіперхолестеринемії змінюється структура ендотелію: збільшуються вміст ХС і співвідношення ХС/фосфоліпіди в мембрані ендотеліальних клітин, що призводить до порушення бар'єрної функції ендотелію та підвищенна його проникності для ЛПНЩ. У результаті виникає надлишкова інфільтрація інтими ЛПНЩ. При пасажі через ендотелій ЛПНЩ окислюються, і в інтиму проникають в основному окиснені форми ЛПНЩ, які самі по собі здійснюють шкідливий впливна структурні елементи як ендотелію, так і інтими. У результаті модифікації (окиснення) ЛПНЩ за допомогою «скевенджер-рецепторів» відбувається масивне неконтрольоване накопичення ХС у судинній стінці з утворенням пінистих клітин ̶ моноцитів, що проникають усередину ендотелію, акумулюються в субендотеліальному просторі і набувають властивості макрофагів, які захоплюють ліпіди. Цим роль макрофагів далеко не вичерпується. Вони секретують біологічно активні сполуки, включаючи хемотаксини, мітогени і фактори росту, які стимулюють міграцію з медії в інтиму гладком'язових клітин і фібробластів, їх проліферацію, реплікацію і синтез сполучної тканини. Перекисно-модифіковані ЛПНЩ найбільш атерогенні. Вони виявляють пряму цитотоксичну дію, спричиняючи пошкодження ендотелію, стимулюють адгезію моноцитів на його поверхні, взаємодіють із факторами згортання крові, активуючи експресію тромбопластину та інгібітора активації плазміногена [51].

Перекисно-модифіковані ЛПНЩ відіграють роль безпосередньо у розвитку ендотеліальної дисфункції, пригнічуючи продукцію фактора релаксації ендотелію – NO і викликаючи посилення продукції ендотеліну ̶ потенційного вазоконстриктора [118 , 214].

На ранніх стадіях атеросклероз представлений так званими ліпідними смужками, що містять пінисті клітини, багаті на ХС та його ефіри. У подальшому навколо зони накопичення ліпідів розвивається сполучна тканина і відбувається формування фіброзної атеросклеротичної бляшки.

Відповідно до прийнятої на сьогодні концепції клінічне та прогностичне значення коронарного атеросклерозу визначаються стадією розвитку і морфологічними особливостями атеросклеротичних бляшок.

На ранніх етапах формування вони містять велику кількість ліпідів і мають тонку сполучнотканинну капсулу. Це так звані ранні, або жовті, бляшки. Тонка сполучнотканинна оболонка жовтих бляшок може бути пошкоджена як у зв'язку з впливом гемодинамічних факторів (перепади тиску в судині, компресія і розтягнення стінки), так і в результаті того, що макрофаги і огрядні клітини, що містяться поблизу оболонки, виробляють протеїнази, здатні зруйнувати захисний інтерстиціальний матрикс. Ерозія або розрив сполучнотканинної капсули жовтих бляшок відбувається з краю бляшки біля інтактного сегмента коронарної артерії. Порушення цілісності фіброзної капсули призводить до контакту детриту і ліпідів, що містяться в бляшці, з тромбоцитами і до негайного формування тромбу. Виділення тромбоцитами вазоактивних субстанцій може призвести до спазму коронарної артерії. У результаті розвивається гострий коронарний синдром ̶ нестабільна стенокардія або дрібновогнищевий ІМ (при пристінковому тромбозі коронарної артерії), великовогнищевий ІМ (при оклюзії коронарної артерії). Іншим проявом розриву атеросклеротичної бляшки може бути раптова смерть [10].

На пізніх стадіях розвитку фіброзні бляшки являють собою щільні ригідні утворення, що мають міцну сполучнотканинну капсулу і містять відносно мало ліпідів і багато фіброзної тканини ̶ білі бляшки. Такі бляшки, розміщені концентрично, викликають гемодинамічно значуще (на 75 % і більше) звуження коронарних артерій і, таким чином, є морфологічним субстратом стабільної стенокардії напруження.

Можливість розриву щільної фіброзної капсули білої бляшки не виключена, проте значно менш імовірна, ніж жовтої бляшки.

У зв'язку з цим значення, яке на цей час надають уразливим (жовтим) бляшкам у генезі гострого коронарного синдрому, попередження їх утворення, розглядається як основна мета гіполіпідемічної терапії при первинній і особливо при вторинній профілактиці ІХС. Терапія статики здатна стабілізувати атеросклеротичну бляшку, тобто зміцнити її капсулу й зменшити ймовірність розриву.

Досвід застосування різних гіполіпідемічних препаратів показує, що в багатьох випадках сприятливий ефект лікування пацієнтів спостерігається вже в перші тижні, коли ще не може бути мови про регресію атеросклеротичних уражень. Позитивний вплив гіполіпідемічних препаратів у ранні періоди їх застосування пов'язаний у першу чергу з тим, що зниження рівня ХС ЛПНЩ у крові приводить до поліпшення функції ендотелію, зменшення кількості адгезивних молекул, нормалізації згортання крові та відновлення пригніченого при гіперхолестеринемії утворення NO. При гіперхолестеринемії пригнічується утворення NO і спотворюється відповідна реакція артерій на дію таких вазодилататорів, як ацетилхолін. Зниження рівня ХС у крові дозволяє відновити здатність артерій до дилатації при впливі біологічно активних речовин. Іншою причиною сприятливої ​​дії гіполіпідемічної терапії є поліпшення дифузії кисню через капілярну стінку при зниженому рівні ХС і ЛПНЩ [124].

Природно, що за 1,5 ̶ 2 місяці лікування гіполіпідемічними засобами атеросклеротичні бляшки не можуть зменшитися в розмірах. Функціональний клас стенокардії насамперед залежить від схильності артерій до спазму і від вихідного тонусу судин, який у першу чергу визначається оксигенацію гладком'язових клітин. Залежність між концентрацією ліпідів крові та оксигенацією ендотелію судинної стінки доведена цілим рядом досліджень.

За наявності гіперліпідемії між кров'ю та ендотеліальним покривом судини створюється своєрідний динамічний бар'єр із ліпопротеїдів, які розміщуючись по периферії кров'яного потоку, є перешкодою на шляху кисню від еритроцитів до судинного ендотелію й далі. Якщо ця перешкода для кисневої дифузії виявиться значною, судинний тонус підвищиться, готовність до регіонарного судинному спазму зросте.

Особливо важливим результатом гіполіпідемічної терапії є зниження смертності від серцево-судинних захворювань та загальної смертності [114, 122]. Це було встановлено в багатьох фундаментальних дослідженнях із первинної та вторинної профілактики атеросклерозу та ІХС, в яких ХС- знижувальна терапія впродовж приблизно 5 років привела до зменшення смертності від серцево-судинних захворювань на 30 ̶ 42 % та загальної смертності на 22 ̶ 30 %.

Є безліч підтверджень того, що вільні радикали, перекисне окиснення ліпідів й окисні видозміни ЛПНЩ відіграють роль в ініціалізації атеросклеротичного процесу. Окиснені ЛПНЩ є дуже токсичними для клітин і можуть бути відповідальними за пошкодження ендотеліального шару і загибель гладком'язових клітин.

Перекисно-модифіковані ЛПНЩ затримують утворення або інактивують NO [110]. При гіперхолестеринемії та атеросклерозі, що розвивається, коли вироблення ендотеліальними клітинами і макрофагами супероксидного радікала підвищене, створюються умови для безпосередньої взаємодії NO із супероксидним радикалом з утворенням пероксинітрату (NO4-), що також має сильний окиснювальний потенціал. При цьому перемикання NO на утворення пероксинітрату позбавляє його можливості проявити захисний ефект щодо ендотелію.

За даними численних експериментальних і клінічних досліджень виявлено, що антиоксиданти інгібують модифікацію ЛПНЩ, зменшують їх надходження в артеріальну стінку і, таким чином, перешкоджають розвитку атеросклерозу. Зниження концентрації ліпідів призводить до зниження продуктів перекисного окиснення ліпідів, що шкідливо впливають на ендотелій. Нещодавно доведено, що комбіноване застосування ХС- знижувальних препаратів із групи інгібіторів ГМК ̶ КоА-редуктази і антиоксидантів (пробукол) ̶ більш виражений захисний ефект на ендотелій, ніж ці ліки окремо [174].

Існують докази того, що попередники пінистих клітин ̶ макрофаги ̶ не фагоцитують нативні незмінені ЛПНЩ, вони поглинають лише модифіковані ЛПНЩ, після чого трансформуються в пінисті клітини. Саме вони, під впливом перекисного окиснення ЛПНЩ та захоплені макрофагами, відіграють провідну роль у розвитку ендотеліальної дисфункції та прогресуванні атеросклерозу [9].

Антиоксиданти захищають ЛПНЩ від перекисного окиснення, а отже, й від інтенсивного захоплення ЛПНЩ макрофагами, зменшують утворення пінистих клітин, пошкодження ендотелію і можливість інфільтрації інтими ліпідами.

Вільні перекисні радикали інактивують NО-синтазу. Цей ефект лежить в основі позитивного впливу антиоксидантів на тонус регулювальної функції ендотелію.

Одним із найбільш відомих антиоксидантів є вітамін Є (альфа- токоферол). Проведений цілий ряд досліджень, в яких продемонстровано, що вітамін Є дозою 400 ̶ 800 ̶ 1000 МЕ за 1 день (100 МО відповідає 100 мг токоферолу) знижує чутливість ЛПНЩ до окиснення та захищає від розвитку ЕД та прогресування атеросклерозу ̶ ІХС.

У великих дозах (1г на день) антиоксидантну дію має й аскорбінова кислота – вітамін С, який теж однозначно зменшує чутливість ЛПНЩ до окиснення.

Аналогічний ефект щодо ЛПНЩ дає й бета-каротин ̶ провітамін А, оскільки бета-каротин, як і вітаміни С та Є, інгібує окиснення ЛПНЩ і може розглядатися як один із засобів профілактики атеросклерозу. Одночасне тривале використання вітамінів С та Є в профілактичних цілях знижує ризик смерті від ІХС на 53 %.

Особливо необхідно виділити антиоксидантні властивості пробуколу. Пробукол ̶ слабкий гіполіпідемічний препарат. Вплив пробуколу не пов'язаний зі зменшенням рівня ліпідів крові. У крові він зв'язується з ліпопротеїдами, у тому числі з ЛПНЩ, захищаючи їх від перекисної модифікації та проявляючи, таким чином, антиоксидантну дію. Дозується пробукол по 0,5 ̶ 2 рази за 1 день. Після лікування упродовж 4 ̶ 6 місяців необхідно робити перерву в прийманні протягом декількох місяців [174].

Серед антиоксидантів окремим є відомий лікарський препарат ̶ предуктал (триметазидин). Застосування предукталу базувалося на його здатності зменшувати пошкодження клітин, викликане вільними радикалами.

На сьогодні очевидно, що атеросклероз являє собою процес, для якого характерні фундаментальні закономірності, властиві будь-якому запаленню: вплив шкідливого чинника (окиснених ЛПНЩ), клітинна інфільтрація, фагоцитоз і формування сполучної тканини [113].

Відомо, що триметазидин істотно знижує продукцію малонового діальдегіду і дієнових кон'югатів. Крім того, максимально перешкоджає дефіциту внутрішньоклітинного глутатіону (природний внутрішньоклітинний захоплювач вільних радикалів) і збільшує співвідношення відновлений/окиснений глутатіон. Ці дані свідчать про те, що на тлі триметазидину підвищення окиснювальної активності клітин відбувається в меншому ступені.

Дія триметазидину також поширюється на агрегацію тромбоцитів. Цей ефект обумовлений інгібуванням каскаду арахідонової кислоти і зниженням тим самим продукції тромбоксану А2. Надалі це проявляється зниженням агрегації тромбоцитів, що викликане колагеном. Отримано також дані, згідно з якими триметазидин перешкоджає активації нейтрофілів.

Рекомендована доза застосування предукталу - 40 мг (2 таблетки) 3 рази за 1 день упродовж одного місяця з повторним курсовим прийманням через кілька місяців.

Існує безліч доказів того, що ЕД є важливою частиною патогенезу АГ. Як функціональна аномалія вона проявляється порушенням ендотелійзалежної вазодилатації, ранніми симптомами атеросклерозу і є потенційно оборотною. На додаток до зменшення АТ, більшість груп антигіпертензивних ліків є множинний плейотропний ефект, який може впливати на функцію ендотелію. Зокрема, РААС відіграє провідну роль як у патогенезі АГ, так і в ЕД, і, таким чином, препарати, здатні обмежувати ефекти цього гормонального ланцюга, такі як іАПФ, блокатори рецепторів до АТII та інгібітори реніну, можуть допомогти запобігти (затримати) реверсувати атеросклеротичний процес. Нова 3-тя генерація β-блокаторів та інгібіторів 5-фосфодіестерази може впливати на ЕД [43, 44]. До того ж інгібітори ГМГ-редуктази, що зазвичай використовуються для зменшення рівня ХС, мають одним з основних плейотропних ефектів протизапальний і антигіпертензивний. Збереження або відновлення ендотеліальних функцій у хворих на АГ є основним для пригнічення вироблення потужного вазоконстриктора АТII і зберігає брадикінін, вазодилатувальна біологічна дія якого спрямована проти АТII [48].

Відповідь на запитання, як антигіпертензивні речовини дають антиатеросклеротичний ефект хоча б частково, не залежить від процесу зниження АТ, що було виявлено у великій кількості досліджень, це й сприяло існуванню думки, що це позитивний вплив самого АПФ. Однак усе ще не зрозуміло, чи надає іАПФ значного поліпшення співвідношенню інтими до мідії сонної артерії, що спостерігається в інших антигіпертензивних препаратах, таких як блокатори кальцієвих каналів (БКК). Метааналіз восьми рандомізованих досліджень на 3329 хворих із ЦД та ІХС дозволив установити, що антигіпертензивне лікування іАПФ бета-блокаторами і БКК зменшувало прогресування співвідношення інтими/медії сонних артерій в порівняно з плацебо або особами без лікування [25, 34, 45]. Дослідження ЕLVЕRА (вплив амлодипіну та лізиноприлу на масу лівого шлуночка і діастолічну функцію, що оцінювалася за співвідношенням трансмітрального кровотоку Е/А) прирівнювало індекс співвідношення інтими/медії (ІМІ) іАПФ і БКК у вперше виявлених і попередньо не лікованих літніх хворих з артеріальною гіпертонією [22, 49]. Після 2-річного лікування лізиноприлом та амлодипіном поєднане співвідношення ІМІ трьох сонних і двох стегнових артерій зменшилося однаковою мірою [13, 49].

У дослідженнях іnvitro клітин ендотелію пупкових вен людини було виявлено, що зофеноприл, який має SН-групи та АПФ, приводив до значного дозозалежного зменшення утворення реактивних кисневмісних субстанцій (ROS) і супероксидних речовин, індукував оксидовані ліпопротеїди низької щільності (ох-ЛПНЩ) холестерину і рівень ФНП-α, але еналаприл (іАПФ без SН-групи) не мав такого ефекту. До того ж зофеноприл, але не еналаприл, істотно дозозалежною мірою зменшував експресію молекул-1 судинної клітинної адгезії (vСАМ-1), молекул-1 внутрішньоклітинної адгезії (іСАМ-І) та ох-LDL і ФНП-α, викликаного Е-селектином. Ураховуючи ці результати, припустимо, що іАПФ із SН–групи можуть бути частково корисними в пригніченні утворення жирових клітин, таким чином уповільнюючи розвиток атеросклерозу. Однак, хоча антиоксидантний ефект SН-групи на функціонування ендотелію добре відомий, існує недостатньо клінічних досліджень, що пов'язують їх дію з ІМІ [44]. іАПФ також знижує патологічну артеріальну жорсткість у хворих на АГ [25, 43]. Основним механізмом, покладеним в основу цієї антисклеротичної дії, є здатність іАПФ захищати ендотелій від оксидативного стресу шляхом пригнічення утворення АТІІ, атеросклерозу і виникнення серцево-судинних катастроф [86].

Цей огляд звертає увагу на додаткові ефекти антигіпертензивних ліків і статинів, які здатні, крім зниження кров'яного тиску, зменшувати й рівень холестерину.

**1.1.5. Вплив ожиріння на розвиток артеріальної гіпертензії**

Смертність від ССЗ на Україні приблизно втричі перевищує середні показники країн ЄС, а для чоловіків віком 30 ̶ 59 років і жінок 49 ̶ 59 років, смертність більш ніж у 5 разів вища, ніж у цих країнах. Серед них основне місце належить трьом складовим: ІХС, АГ і ХСН. В Україні з 2000 року функціонує «Програма профілактики та лікування артеріальної гіпертензії в Україні». В нашій країні від АГ страждає майже 13 млн людей [32, 48, 217, 219] .

АГ є основною причиною таких ускладнень, як інсульт, ІМ, серцева та ниркова недостатність, гіпертензивна ретинопатія. За статистичними даними у хворих з АГ ризик інсульту збільшується у 7 разів, ІМ ̶ у 3 ̶ 4 рази. Серед факторів ризику виникнення та прогресування АГ відмічають цукровий діабет, паління, підвищення холестерину, низький рівень ліпопротеїдів високої щільності, високий рівень ліпопротеїдів низької щільності, спадковість, малорухливий спосіб життя, надмірне вживання кухонної солі та підвищений рівень фібриногену.

Ожиріння є поширеним захворюванням у світі, це дало підстави ВООЗ оголосити його глобальною епідемією. Відповідно до даних Міжнародної діабетичної федерації поширеність ожиріння знаходиться в межах 10 ̶ 30 % у різних країнах світу. Надлишкова маса тіла виявляється у 64 % дорослого населення США, а надзвичайно високий ступінь ожиріння – у 4,7 % [124, 171, 220].

Дослідження, проведені 1980 ̶ 2002 рр. під егідою ВООЗ у 21 країні Західної Європи, Австралії, США, Китаї, показали, що ожиріння у чоловіків зустрічається у 23 %, а у жінок у 25 % від усієї популяції. Розрахунки показали, що у 2025 році від ожиріння у світі страждатимуть 40 % чоловіків та 50 % жінок. За даними статистики з причин, повʼязаних з ожирінням, щороку у світі помирає 2,5 млн осіб. Хворі у віком 25 ̶ 35 років, які страждають на масивне ожиріння, помирають у 12 разів частіше, ніж їхні однолітки з нормальною масою тіла. Збільшення маси тіла лише на 0,4 кг збільшує ризик смерті на 2 % в осіб віцком 50 ̶ 62 роки. Середня тривалість життя хворих на ожиріння на 8 ̶ 10 років коротша, ніж у людей із нормальною масою тіла [192, 195].

В осіб з ожирінням імовірність розвитку АГ на 50 % вища, ніж в осіб з нормальною масою тіла. Ожиріння провокує прискорення розвитку факторів, що становлять серцево-судинний ризик [138, 184, 187, 188].

Ожиріння призводить до порушення вуглеводного та жирового обміну, механізмів регуляції артеріального тиску та функції ендотелію, є фактором ризику захворювань, обумовлених атеросклерозом. Поєднання АГ з ожирінням або гіперліпідемією мають 8 ̶ 15 % обстежених хворих, а поєднання цих трьох компонентів разом трапляється більше ніж у половини пацієнтів із метаболічним синдромом. За даними Фремінгемського дослідження, ймовірність розвитку АГ в осіб з надлишковою масою тіла на 50 % вища, ніж в осіб з нормальною масою тіла. АГ у поєднанні з метаболічними порушеннями прискорює атеросклероз коронарних судин, створюючи тим самим підвищений рівень розвитку ускладнень. Вивчення питання про механізми формування АГ при поєднанні з ожирінням та гіперліпідемією є актуальним, тож важливо попередньо визначаюти особливості її клінічного перебігу та принципів підбору медикаментозної корекції. При ожирінні однією із головних причин підвищення летальності можна вважати ХСН [71, 185, 216].

ХСН, що є супутньою хворобою розвитку АГ, часто викликана зниженням скоротливої здатності міокарда ЛШ [119]. Визначення порушень функції ЛШ з урахуванням клінічних проявів ХСН є важливим моментом під час установлення діагнозу та при виборі лікування. Останні дослідження показують, що у хворих на ожиріння особливістю гіпертензивного серця є значно виражена гіпертрофія ЛШ, яка є не адекватною рівню підвищення АТ. Гіпертрофія ЛШ розглядається як незалежний фактор високого ризику раптової смерті при серцево-судинних захворюваннях, відіграє важливу роль під час формування дисфункції лівого шлуночка. Активація системи РААС у цілому та підвищення активності ангіотензинперетворювального ферменту (АПФ) відіграють важливу роль у розвитку АГ та ураженні органів-мішеней. Відповідно даним багатоцентрових досліджень UKPDS, ABCD, CAPPP, іАПФ достовірно знижують частоту розвитку ускладнень АГ.

Перевагою іАПФ перед іншими класами антигіпертензивних препаратів є відсутність впливу на вуглеводний та ліпідний обмін і їх органопротекторний (ангіопротекторний) та нефропротекторний ефекти [64, 170].

Крім того, на сьогодні загальноприйнятим постулатом, що стосується ожиріння, є те, що воно є одним із головних факторів розвитку ризику цукрового діабету 2-го типу та АГ. Крім ролі жирової тканини як резерву енергетичних запасів та впливу на енергетичний метаболізм, зміни рівня циркулюючих у крові адипоцитокінів, вона також впливає безпосередньо або опосередковано на рівень АТ. З адипоцитокінів, які індифікованих недавно, резистин, грелін і вісфатин впливають на функціювання ССС, вступаючи у взаємодію з активними запальними цитокінами, зокрема ФНП-α [52, 167].

Адипоцитокіни відіграють важливу роль у розвитку ожиріння, метаболічного синдрому, ЦД 2 типу та атеросклерозу і серцево-судинних катастроф [82, 111, 183]. Значення адипоцитокінів в патогенезі АГ залишається невідомим. У недавніх дослідженнях було показано, що адипокін, зокрема, є незалежним фактором розвитку АГ [100, 173] .

Ожиріння не лише поєднується з розвитком діабету і гіпертонією, але є досить визначним фактором ризику для розвитку інших станів і захворювань: інсулінорезистентності, атеросклерозу і навіть хронічної хвороби нирок. Абдомінальне ожиріння особливо пов'язане зі збільшенням смертності від серцево-судинної патології [20].

Механізми участі жирової тканини в розвитку серцево-судинних ускладнень реалізуються здебільшого за рахунок інкреції гормонів жирової тканини, так званих адипокінів.

Існують три типи жирової тканини та жирових клітин і різні жирові депо: вісцеральна жирова тканина, абдомінальна і підшкірна. Підшкірна розподілена по всьому тілу. Жир у жирових депо в організмі не еквівалентний з функціональної точки зору. Серед цих депо особливе місце займає вісцеральна жирова тканина, яка розглядається як важливе джерело адипоцитокінів та гормонів і є незалежним фактором виникнення серцево-судинних ускладнень, інсулінемії, інсулінорезистентності, АГ, діабету і дисліпідемії [187].

Вісцелярна жирова тканина прямо корелює із внутрішньонирковим вмістом тригліцеридів, найбільш чітким маркером метаболічних порушень, пов'язаних з ожирінням [188].

При збільшенні вмісту адипокінів або їх активації, причини якої не завжди відомі й, можливо, пов'язані з надмірним надходженням їжі з подальшим збільшенням синтезу ліпідів, адипоцити секретують адипокіни, що активують запальні клітини, такі як макрофаги, що вивільняють, у свою чергу, токсичні фактори, такі як інтерлейкіни, відповідальні за індукцію клітинного ураження печінки, інших органів та артерій, і промотуючу інсулінорезистентність, сприяючи розвитку діабету 2-го типу [56, 63].

До таких ліпокінів належать ФНП-α, інтерлейкін-6 і вісфатин. Вісфатин ̶ це адипокін, джерелом якого є вісцеральна жирова тканина [12, 19, 73]. Крім адипоцитів, додатковим джерелом вісфатину можуть бути макрофаги, денурентні клітини та колонії епітеліальних клітин [135, 175, 213].

На розвиток ожиріння та його негативний вплив на метаболізм вуглеводів, ліпідів та енергопостачання важливу роль відіграє поєднана дія іншого гормону ̶ греліну, що бере участь у багатьох метаболічних ефектах.

Грелін, як відомо, ̶ це 28-амінокислотний пептид, що секретується переважно Х/А-подібними клітинами шлунка. Він експресується багатьма іншими периферійними тканинами і центральною нервовою системою [192], тому грелін має значну біологічну дію, таку як стимуліція приймання їжі, регуляція секреції соляної кислоти, шлункової моторики. Грелін стимулює секрецію інсуліну, має модулюючий ефект клітинної проліферації, імунологічну регуляцію і протизапальний ефектом, а також поліпшує навчання і пам'ять. Грелін має захисний вплив на клітини, а також антизапальний ефект, що підвищує чутливість до інсуліну. Недавніми дослідженнями було встановлено, що він тісно пов'язаний з мозковими функціями (навчання, пам'ять, збудження, стрес).

Грелін має також захисний ефект проти киснево-глюкозного обмеження, ішемії та реперфузії [125, 126, 216].

Грелін негативно пов'язаний з інсулінорезистентністю, а також модулює симпатичну активність і має вазодилататорний ефект, виступаючи антагоністом лептину з точки зору впливу на споживання їжі та кров'яний тиск [38].

Резистин ̶ поліпептид, що постачається майже виключно жировою тканиною, ̶ був описаний як чинник, пов'язаний з ожирінням і/або інсулінорезистентністю, хоча такий зв'язок у людей залишається сумнівним [12, 38]. На відміну від гризунів резистин у людей експресується переважно запальними клітинами й існуючі докази свідчать про участь резистину в реакціях під час запалення. Так, в експериментах in vitro було показано, що утворення прозапальних цитокінів мононуклеарними клітинами периферичної крові людини регулюється резистином. До того ж рекомбінантний резистин регулює вироблення ЕТ-1 й експресує судинні адгезивні молекули у клітинах ендотелію людини, а також проліферацію аортальних гладком'язових клітин [146], підтверджуючи ідею про наявність існування позитивної ролі для розвитку судинної дисфункції .

Оскільки в основі патогенезу АГ лежить, хоча б частково, виникнення запалення судинної стінки та ЕД [94, 128], можна вважати, що резистин є незалежним предиктором підвищення як систолічного, так і діастолічного кров'яного тиску у хворих із ЦД . Це підтверджується даними досліджень осіб умовно здорових і з передгіпертонією, у яких рівень резистину істотно вищий порівнянно зі здоровими та особами з нормотензією [82, 122]. У проспективному дослідженні L. Zhang, G. Cyrehan, J. P. Forman (2010) встановлено наявність зв'язку між рівнем вмісту резистину в плазмі та ризиком розвитку АГ. Високий рівень резистину в плазмі був незалежним фактором ризику для виникнення гіпертонії, особливо у жінок > 55 років. Зв'язок між резистином і гіпертензією був явним навіть при контролі запалення й ендотеліальних біомаркерів.

 Експериментальні дані свідчать про можливу роль резистину в патогенезі гіпертонії. Резистин спочатку втягується в запальний процес шляхом апрегуляції ІЛ-6 і ФНП-α, можливо, через NF-кВ-шлях [116].

Резистин прямо впливає на активацію ендотеліальних клітин, індукуючи вивільнення ЕТ-1 та експресію адгезивних молекул, таких як ICAM-1 і VCAM-1. До того ж дія резистину призводить до проліферації людських гладком'язових клітин [125]. Усі ці процеси можуть надавати можливість впливати на стан судинної стінки, що призводить до судинного ремоделювання й ушкодження. На функціональному рівні, як було показано, зменшує ендотелійзалежну та ендотелійнезалежну вазодилатацію, можливо, внаслідок збільшеного утворення оксидних радикалів, і знижує експресію ендотеліальної нітрооксидної синтази в ендотеліальних клітинах.

Рівень плазмового резистину значно та незалежно корелює з ІЛ-6 [92] і TNF-α, а також із біомаркерами ЕД. Разом з тим рівень плазмового СРБ не корелює із вмістом резистину [93]. Це не виключає зв'язку між вмістом резистину в плазмі та ризиком гіпертонії і свідчить про існування інших механізмів зв'язку між резистином і гіпертонією. Фізіологічна роль і патофізіологічне значення резистину в людей не обмежується участю у формуванні ЕД і АГ. Резистин є антагоністом дій інсуліну на обмін глюкози в печінці та скелетних м'язах, взаємодіє й підсилює запальні механізми і промотуючу активацію ендотеліальних клітин.

Збільшений рівень резистину поєднується з ожирінням, інсулінорезистентністю, метаболічним синдромом, 2-м типом ЦД і збільшеним серцево-судинним ризиком [192]. Нещодавно підвищений рівень резистину в плазмі був виявлений у хворих з наявністю ХХН [195]. Це стало підставою для розуміння того, що запальні, метаболічні й судинні аномалії, пов'язані зі збільшеним рівнем резистину, можуть мати патогенетичне значення при ХХН. З цих міркувань АГ, будучи головним чинником ризику ІХС, інсульту і ХХН, може супроводжуватися збільшенням вмісту резистину в крові, а зменшена швидкість гломерулярної фільтрації (ШГФ) і збільшена екскреція альбуміну [127, 195] можуть бути проявом ураження органів-мішеней при АГ.

Як було показано, рівень резистину збільшується з помірною нирковою недостатністю і це збільшення зворотно пов'язане зі швидкістю гломерулярної фільтрації. Повідомлялося також про взаємозв'язок між резистином і серцевими хворобами у діалізних хворих (195).

Що стосується вісфатину, то він є адипоцитокіном, незначно представленим у вісцеральному жирі, як людей, так і мишей, експресія та рівні якого в плазмі збільшуються під час розвитку ожиріння. Вісфатин ідентифікований попередньо як пре-В-колонієзбільшувальний фактор (РВЕF), 52-кДа-цитокін, що експресується у лімфоцитах [38]. Крім лімфоцитів, макрофагів, дендритних клітин, колонієутворювальні епідермальні клітини можуть бути додатковим джерелом вісфатину.

Виявлено, що вісфатин здійснює інсулінміметичну дію у клітинах, що культуруються, і знижує рівень глюкози в плазмі мишей. Вісфатин на сьогодні розглядається як новий, провозапальний цитокін, із функціями, пов'язаними з енергетичним метаболізмом імунітету і дією інсуліну.

Усередині клітин вісфатин діє як нікотин; фосфорибозилтрансфераза, залучена в біосинтез NАD+, впливаючи таким чином на клітини енергетичного обміну та активність NAD- і NАDН- залежних ензимів. Поза клітинами, вісфатин діє як індуктор про- і антизапальної цитокінової експресії. Вісфатин активує вироблення IL-1, ТNF-α й особливо IL-6. До того ж він збільшує поверхневу експресію КО-стимулювальних молекул SD54, SD40 і SD80. Вісфатинзумовлені ефекти беруть участь у р381 МЕК 1-шляхах. Рівень вісфатину більший у хворих із 5-ю стадією ХХН порівняно з 3 ̶ 4 стадіями ХХН або здоровими особами.

Підвищений циркулюючий рівень вісфатину поєднувався із втратою апетиту й зниженим рівнем циркулюючих амінокислот і тригліцеридів у хворі з розвиненою ХХН [55, 195] .

У цілому вісфатин здатний, з одного боку, зв'язуватися з інсуліновим рецептором й імітувати дію інсуліну, а з іншого боку, може індукувати експресію IL-6 та інших прозапальних цитокінів, що впливають на підвищення інсулінорезистентності та судинне ураження.

TNF-α є широко відомим протизапальним цитокіном [175]. Він визначається як 26-kDa клітинний поверхневий трансмембранний білок, що піддається розпаду, утворюючи 17-kDa-розчинну біологічно активну форму. В людей TNF-α експресується і секретується адипоцитам ̶ макрофагами в стромальній судинній фракції жирової тканини.

Жирово-тканиний TNF-α також діє автокринним і паракринним шляхами, хоча спочатку вважали, що він відіграє роль у розвитку кахексії, бере участь у патогенезі ожиріння та інсулінорезистентності. Жирово-тканиний TNF-α корелює з ІМТ, кількістю жиру в тілі й гиперінсулінемією. Зниження маси тіла знижує рівень TNF-α [167].

Крім цих адипокінів, важливим інтерлейкіном жирової тканини є ІЛ-6.

ІЛ-6 є протизапальним цитокіном, подібним до TNF-α і не є повністю експресованим у жировій тканині. Визначений у кровотоці ІЛ-6 приблизно в 25 % секретується підшкірними жировими клітинами [211].

Концентрація ІЛ-6 є важливим предиктором смертності у хворих в кінцевій стадії хвороби нирок. Так, смертність була істотно вищою у хворих на ЦД 2-го типу при високому вмісті ІЛ-6 [213], і це свідчить про те, що ІЛ-6 є більш точним предиктором смертності.

У цілому зміна багатьох аспектів патофізіології жирової тканини у хворих АГ не зовсім зрозуміла сьогодні. Ці обмеження стосуються й вимірювання маси жиру в організмі, оскільки існує необхідність використання в клініці точних і простих методів. Спостерігається також невідповідність епідеміологічних методів між оцінкою маси жиру та ризиком кардіоваскулярної смертності.

Заслуговує уваги також феномен «парадоксу ожиріння», що проявляється невідповідністю між наявністю надлишку жиру і смертністю в загальній популяції хворих із АГ [95, 123, 212].

**Розділ 2.**

**Результати власних досліджень**

**2.1. Клінічна характеристика обстежених осіб, методи дослідження та медикаментозної корекції**

**2.1.1. Клінічна характеристика хворих**

Дисертаційну роботу виконано на базі терапевтичного та кардіологічного відділень обласного клінічного госпіталю для ветеранів та інвалідів Великої Вітчизняної війни, що є клінічною базою курсу пропедевтики, кафедри сімейної медицини, Медичного інституту СумДУ.

Для виконання роботи було отримано дозвіл на проведення досліджень комісії з біоетики Харківської медичної академії післядипломної освіти (протокол № 7, 8.10.2014 р.), який засвідчив, що робота здійснена відповідно до вимог Європейської конвенції із захисту хребетних тварин (Страсбург, 18.03.1986 p.), директиви Ради Європейського економічного товариства із захисту хребетних тварин (Страсбург, 24.11.1986), Статусу Української асоціації з біоетики та норм GCP (1992 p.), відповідно до вимог та норм ІЄН GCP (2002 p.), типових положень з питань етики МОЗ України № 66 від 13.02.2006 р.

Дослідження виконане з мінімальними психологічними втратами з боку пацієнтів, також вони повністю були поінформовані про методи та обсяг досліджень. Перед початком дослідження всі хворі отримали письмову інформацію щодо мети та суті дослідження. Пацієнти були попереджені про можливість у будь-який момент припинити участь у дослідженні без пояснень причин, а також додатково проконсультуватися з приводу дослідження в іншого лікаря. Згоду пацієнтів на участь у дослідженні було задокументовано двостороннім підписанням інформованої згоди.

Для досягнення поставленої мети та завдань дослідження ми відібрали та обстежили 136хворих на АГ віком від 62 до 88 років (середній вік (73,54 ± 0,56 років)), серед них 81 чоловік (59,56 %) і 55 жінок (40,44 %). З них основну групу становлять 104 хворі з надлишковою масою тіла та ожирінням.

Діагноз АГ був установлений на підставі клініко-інструментального обстеження, керуючись критеріями Комітету експертів ВОЗ (1963 ̶ 1993 pp.), та наказом МОЗ України № 206 від 01.08.1998 p., згідно з рекомендаціями Української асоціації кардіологів (2008 р.) і клінічним рекомендаціям Європейського товариства кардіологів та Європейського товариства гіпертензії (2007 р.) (посилання). До критеріїв вилучення з дослідження відносили: хворих на АГ, які страждають резистентною та симптоматичною АГ, вираженою СН (III ̶ IV функціональні класи за NYHA), ЦД 1-го типу, гострими або хронічними запальними захворюваннями; хворих, якіх менш ніж півроку тому перенесли гострий ІМ або гостре порушення мозкового кровообігу; пацієнтів, у яких в анамнезі є зловживання алкоголем, психічні захворювання, небажання дати добровільну інформовану згоду на участь у дослідженні або порушення його протоколу, а також осіб, які не є громадянами України. Анамнестично встановлювалася наявність будь-яких алергічних реакцій на антигіпертензивні, гіполіпідемічні та інші лікарські засоби.

Контрольну групу становили 25практично здорових нормотензивних осіб (16 чоловіків (64 %) і 9 жінок (36 %), середній вік ̶ (53,31 ± 1,39) років) та група порівняння з 32 пацієнтів виключно з АГ І, ІІ та ІІІ стадій (18чоловіків (56,25 %) і 14жінок (43,75 %) аналогічного віку з основною групою, середній вік ̶ (М ± m) (58,1 ± 3,7) років.

Розподіл хворих за віком здійснювали відповідно до рекомендацій, прийнятих на з'їзді геронтологів (1993 р.). Більшість хворих 81 (59,56 %), що ввійшли до дослідження, літнього віку (60 ̶ 74 pоки), кількість старечого (75 років і більше) і середнього (45 ̶ 59 pоків) віку пацієнтів становила 26 (19,12 %) і 29 (21,32 %) осіб відповідно (див. рис. 2.1).

Для визначення ступеня АГ проводилися вимірювання AT та розрахунок середніх показників 3-х «випадкових» вимірів у перший день стаціонарного лікування до призначення антигіпертензивної терапії. Згідно з рекомендаціями Українського товариства кардіологів хворих на АГ розподілили на три групи залежно від рівня AT. Так, АГ 1-го ступеня визначалось y 26 хворих (19,12 %), 2-го у 68 (50 %) хворих і 3-го ̶ 42 (30,88 %) хворих.

Розподіл хворих за ступенем АГ показаний на рис. 2.2.

Серед хворих другого та третього ступенів переважна кількість належала чоловікам, р < 0,005, що, у свою чергу, свідчить про наявність деяких тендерних різниць, оскільки у чоловіків більш ранній початок АГ та розвиток ускладнень, що зберігається з даними світової літератури.

Більшість хворих були проінформовані про наявність підвищеного тиску більше ніж 10 років ̶ 62 пацієнти (47,7 %), тривалість АГ від 5 до 10 років відмічали 46 пацієнтів (35,4 %),менш ніж 5 років ̶ 22 хворих (17 %).

Розподіл хворих за тривалістю АГ показаний на рис. 2.3. Тривалість АГ у середньому дорівнює (12,5 ± 1,2) років.

У 74 (56,9 %)досліджених хворих основної групи в анамнезі були визначені серцево-судинні та цереброваскулярні захворювання.

У 83 (63,8 %) пацієнтів перебіг АГ асоціювався із супутньою ІХС: так, із цієї загальної кількості y 41 (31,5 %) хворого спостерігалася ІХС: стабільна стенокардія І, ІІ та ІІІ-го функціонального класу, у 42 (32,3 %) було діагностовано постінфарктний кардіосклероз.

Рис. 2.1. Розподіл обстежених хворих залежно від віку

Рис. 2.2. Розподіл обстежених хворих залежно від рівня АГ

Рис. 2.3. Розподіл хворих за тривалістю АГ

Наявність і характер ХСН ми установлювали на підставі скарг хворого, анамнезу захворювання, даних об'єктивного обстеження та інструментальних методів дослідження (згідно з Наказом МОЗ України № 436 від 03.07.2006p.).

Під час визначення функціонального класу СН користувалися критеріями Нью-Йоркської асоціації серця (New York Heart Association - «NYHA»).

Так, серед обстежених пацієнтів 32 (23,53 %) не мали клінічних ознак серцевої недостатності, у 47 (34,56 %) пацієнтів ускладнилися розвитком СН І стадії, у 36хворих (26,47 %) спостерігалася СН ІІ А стадія та 21 (15,44 %) – ІІ Б стадія (за класифікації Н. Д.Стражеско і В. Х. Василенко).

У 80 випадках серцева недостатність переважно носила діастолічний характер, була компенсованою і не мала наслідків у вигляді зниження систолічної функції ЛШ (ФВ > 45 % в усіх випадках), а у 56 була поєднаною.

Частими проявами АГ стали: церебральний синдром (головний біль постійного або періодичного характеру, різної інтенсивності, тривалості та локалізації, виникнення якого нерідко було пов'язане з підвищенням AT, емоційними або фізичними перевантаженнями; запаморочення, шум у вухах), антено-невротичний синдром (утомлюваність, не адекватна виконуваному фізичному навантаженню, загальна слабкість, підвищена дратівливість, порушення сну, пітливість, відчуття жару), кардіальний синдром (задишка, біль у діляянці серця, серцебиття, відчуття «перебоїв» у діяльності серця). У частини пацієнтів біль у ділянці серця мала типовий характер нападів стенокардії напруження, проте в більшості випадків виявити зв'язок болю зі ступенем фізичної активності не вдавалося. Задишка, що виникала при певному рівні фізичного навантаження, а також пастозність і непостійні набряки гомілок були у незначної кількості пацієнтів із тривалим анамнезом АГ і не потребували якогось додаткового лікування.

Маса тіла основної групи характеризувалася за допомогою ІМТ, середнє значення (М ± m) якого дорівнювало (30,2 ± 4,35) кг/м. Нормальну вагу мали 32 (23,53 %) хворих, ІМТ яких був (23,6 ± 1,06) кг/м; надлишкову вагу мали 14 (10,29 %) хворих (ІМТ (27,3 ± 1,54) кг/м) , а більша частка хворих у кількості 90 (66,18 %)осіб мала ожиріння (ІМТ (33,9 ± 2,64) кг/м (див. рис. 2.4).

Рис. 2.4. Розподілення маси тіла серед обстежених

До групи з нормальним ІМТ увійшли 23 (71,9 %) чоловіки та 9 (28,1 %) жінок, у групі з надлишковою масою тіла було 12 (85,7 %) чоловіків та

2 (14,3 %) жінки. Серед хворих із виявленим ожирінням було 68 (75,6 %) чоловіків та 22 (24,4 %) жінки.

Оцінювання характеру розподілу жирової тканини проводилося за допомогою розрахованого індексу Т/С, який загалом в основній групі становив 0,90 ± 0,2. Так, центральний тип ожиріння згідно з показником індексу Т/С було діагностовано у 79(87, 8 %) осіб (0,93 ± 0,08), решта 11 (12,2 %) осіб мали індекс Т/С у межах фізіологічної норми (0,75 ± 0,07).

Моніторинг стану пацієнтів здійснювали тричі ̶ за базальних умов, а також через 6 місяців (24 тижні) під час повторної госпіталізації до відділення Сумського обласного клінічного госпіталю інвалідів та ветеранів Великої Вітчизняної війни.

Усім хворим проводився клінічний і біохімічний аналіз крові, оцінювався рівень ліпопротеїнів; С-реактивний білок; вісфатин; резистин; ФНП-α; грелін; МАУ. Всім пацієнтам здійснювали клініко-інструментальне обстеження з використанням електрокардіографії у спокої (100 %) та ехокардіографічне дослідження серця (100 %). Тобто всі хворі, які брали участь у дослідженні, становили контингент хворих, ̶ що відповіднав меті та завдання дослідженням, задовольнили всі параметри, що ставилися до популяційних досліджень (таб. 2.1).

Таблиця 2.1

Клінічна характеристика обстежених

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  | | | | Загальна кількість | Чоловіки | Жінки |
| Обстежені пацієнти | | | | 136 (100%) | 110 (80,9 %) | 26 (19,1 %) |
| Середній рік | | | | 73,54 ± 0,56 | | |
| Вік | 45 ̶ 59 | | | 29 (21,32 %) | | |
|  | 60 ̶ 74 | | | 81 (59,56 %) | | |
|  | 75 і більше | | | 26 (19,12 %)  ***А9*** | | |
| Ступінь | | 1ст. | | 26 (19,12 %) | | |
| АГ | | 2 ст. | | 68 (50,0 %) | | |
|  | | 3 ст. | | 42 (30,88 %) | | |
| Тривалість ГХ | | Менш 5 р | | 22 (17 %) | | |
| АГ | | 5-10 р. | | 46 (35,4 %) | | |
|  | | Більш 10 р. | | 62 (47,7 %) | | |
| Сімейний анамнез ССЗ | | | | 74 (56,9 %) | | |
| Супутня  ІХС | Разом хворих | | | 83 (63,8 %) | | |
| ІХС | Постінф. кардіоскл. | | | 42 (32,3 %) | | |
|  | Стенокардія І, ІІ та  ІІІ ФК | | | 41 ( 3 1, 5 %) | | |
| ХСН | ХСН 0 стадії | | | 32 (23,53 %) | | |
|  | ХСН І стадії | | | 47 (34,56 %) | | |
|  | ХСН ІІ А стадії | | | 36 (26,47 %) | | |
|  | ХСН ІІІ стадії | | | 21 (15,44 %) | | |
| ІМТ | 30,2 ± 4,35 | | | | | |
|  | Норм. МТ | | 32 (23,53 %) | | 23 (71,9 %) | 9 (28,1 %) |
|  | Надлиш. МТ | | 14 (10,29 %) | | 12 (85,7 %) | 2 (14,3 %) |
|  | Ожиріння | | 90 (66,18 %) | | 68 (75,6 %) | 22 (24,4 %) |
| ОТ/ОБ | 0,90 ± 0,2  */* | | | | | |
|  | Центр тип ожир. | | 79(87,8 %) | | | |
|  | Фізіол. норма | | 11(12,2 %) | | | |

**2.1.2. Методи дослідження.**

Під час обстеження хворим виконували антропометричне обстеження, клінічне та біохімічне дослідження крові та сечі, імуноферментні дослідження, а також УЗО, ЕКГ, АТ, ЧСС до лікування та через 6 місяців терапії.

Антропометричне обстеження виконували за допомогою зростометра (точність до 1 мм) та сантиметрової стрічки (точність до 1 мм). Масу тіла вимірювали на медичних вагах із точністю до 50 г, перевіряючи точність установки при ваговомувимірюванні. Перед проведенням вимірів пацієнтові пропонували зняти верхній одяг та взуття. Під час вимірювання пацієнт знаходився у положенні за типом команди «струнко»: п'яти разом, носки нарізно, ноги випрямлені, живіт увібраний, руки опущені вздовж тулуба, кисті рук вільно звисають, пальці випрямлені й стиснені.

Вимір обхватів тулуба проводили в стандартному положенні, горизонтальній площині за допомогою сантиметрової стрічки. Для визначення обхвату талії сантиметрову стрічку розміщували на відстані

5 ̶ 6 см вище клубових гребінців у момент паузи між вдихом і видихом. Вимірювання обхвату стегон робили біля найбільш виступаючих ділянок сідниць. Після проведення всіх вимірів розраховували антропометричні індекси. Визначення ІМТ проводили за формулою Кетле:

ІМТ = МТ/(зріст)2, де: (2.1)

ІМТ ̶ індекс маси тіла, кг/м;

МТ ̶ маса тіла, кг;

Зріст ̶ зріст пацієнта, м2 .

Згідно з рекомендаціями Національного інституту здоров'я США та Північно­американської асоціації з вивчення ожиріння ІМТ використовували для класифікації ступеня ожиріння, а саме: ІМТ = (25,0 ̶ 29,9) кг/м2 вважали надлишковою масою тіла (НМТ); при ІМТ = (30,0 ̶ 34,9) кг/м2 встановлювали діагноз ожиріння І ступеня, при ІМТ = (35,0 ̶ 39,9) кг/м2 ̶ ожиріння II ступеня, при ІМТ > 40,0 кг/м2 - ожиріння III ступеня. Пацієнти, у яких ІМТ був < 25 кг/м2, мали нормальну масу тіла.

Індекс талія ̶ стегно (ІТС) визначали за формулою:

ІТС = обхват талії (см)/обхват стегон (см) (2.2)

Вимірювання клінічного артеріального тиску (AT) оцінювали за середнім AT, який отримували з трьох вимірювань, виконаних з інтервалами 2 хвилини в положенні сидячи після 15-хвилинної перерви непрямим аускультативним методом Короткова.

Офісний AT вимірювали на 7-й день після відміни антигіпертензивної терапії відповідно до вимог ESC, ESH (2007), установлювали ступені гіпертензії. Критерієм наявності АГ, згідно з Європейськими рекомендаціями ESC, ESH (2007) та Української асоціації кардіологів (2004), вважали CAT у денний період вище 130 ̶ 135 мм рт ст., ДАТ > 85 мм рт. ст., у нічний період ̶ САТ вище 120 мм рт. ст., ДАТ вище 70 мм рт. ст.

Морфофункціональний стан міокарда, внутрішньосерцеву гемодинаміку, показники систолічної та діастолічної функцій лівого шлуночка (ЛШ) вивчали за допомогою ехокардіографічного дослідження (Ехо-КГ) на апараті Envisor HD фірми Phillips, за загальноприйнятою в кардіології методикою ехоімпульсним методом в одно- і двомірному режимі з частотою ультразвука 3,5 Мгц і кутом сканування 90° відповідно із рекомендацій Амеріканського ехокардіографічного товариства (American Society of Echocardiography ̶ ASE) [14, 101, 121, 136]. Локацію серця проводили в горизонтальному положенні хворого на спині й на лівому боці. Вимірювання здійснювалося в 3 послідовних серцевих циклах з подальшим усередненням отриманих даних. Серце візуалізувалося в парастернальній проекції і верхівковій позиції згідно з рекомендаціями Американського комітету з номенклатури та стандартів двовимірної Ехо-КГ.

Якісна характеристика ехокардіографії містила аналіз руху всіх лоціюючих відділів міокарда ЛШ. Нормальним вважався рівномірний рух у систолу та діастолу всіх його відділів. Порушення руху міокарда (асинергія) виявлялося за типом гіпокінезії, акінезії або дискінезії. Для реєстрації ехокардіографії обов'язковою умовою вважалася наявність чіткого ехо-сигналу від міжшлуночкової перетинки і задньої стінки лівого шлуночка (базальний і діафрагмальний відділи).

На основі результатів ЕхоКГ дослідження аналізувався структурно- функціональний стан міокарда та визначався характер його ремоделювання відповідно до таких параметрів. При ехокардіографії ЛШ вимірювали його передньо-задній розмір під час систоли-діастоли (від ендокардіальної поверхні міжшлуночкової перетинки до ендокардіальної поверхні задньої стінки лівого шлуночка). Розмір діастоли ЛШ визначали на рівні систоли передсердя. Розмір систоли ЛШ вимірювали в місці найбільшого зближення задньої стінки та міжшлуночкової перетинки.

У М- та В- режимах усім хворих аналізували стандартні лінійні показники морфофункціонального стану ЛШ у відповідності до «Пенсильванської згоди» (з вимірювань виключали товщину ендокарда): кінцево-діастолічний розмір ЛШ та його індекси (КДР, ІКДР), кінцево-систолічний розмір ЛШ та його індекси (КСР, ІКСР), кінцевий діастолічний та систолічний об'єми (КДО, КСО) та їх величини індексовані до площі поверхні тіла (ІКДО, ІКСО), ударний об'єм та його індекс (УО, УІ), серцевий індекс (СІ).

Маса міокарда лівого шлуночка (ММЛШ) розраховувалася за допомогою формули, що ґрунтується на вимірюванні розмірів камер серця та стінок ЛШ в 1-й стандартній позиції (М-режим ехолокації) та була виведена на основі зіставлення результатів ЕхоКГ з даними вентрікулографії та аутопсії відповідно до Penn Convention за формулою

ММЛШ = 1,06 ×7 × (КДР + ТЗС + ТМШП3 \_ 7 × КДР3

(2,4+КДР+ТЗС+ТМШП)] (2,4+КДР) , де: (2.3)

КДР ̶ кінцевий діастолічний розмір лівого шлуночку;

ТЗС ̶ товщина задньої стінки ЛШ в діастолу;

ТМШП ̶ товщина міжшлуночкової перетинки в діастолу.

ММЛШ у чоловіків > 134 г/м² та ММЛШ у жінок > 110 г/м² є ехокардіографічними критеріями гіпертрофії лівого шлуночка.

Оскільки ММЛШ в значною мірою, залежить від маси тіла, зросту та статі, для більш адекватної оцінки наявності ГЛШ та її ступеня ми використали індексовану величину ММЛШ:

ІММЛШ(г/м2) = ММЛШ , де: (2.4)

ППТ

ІММЛШ ̶ індекс маси міокарда лівого шлуночка;

ППТ ̶ площа поверхні тіла, м2.

Розрахунок площі поверхні тіла у дорослих виконували за формулою Du Bois:

ППТ=(вагао425) × (зріст°725) × 0,007184, де: (2.5)

ППТ - площа поверхні тіла, м2;

зріст - см;

вага - кг.

Ураховуючи, що геометрична адаптація міокарда ЛШ може набирати неоднорідних форм у різних пацієнтів унаслідок збільшення як безпосередньо товщини стінок ЛШ, так і розмірів самої порожнини, проводилось обчислення відносної товщини стінок ЛШ (ВТС) за такими формулами:

ВТС = (ТЗС + ТМШП)/КДР, де: (2.6)

ТЗС **̶** товщина задньої стінки ЛШ в діастолу,

ТМШП ̶ товщина міжшлуночкової перетинки в діастолу,

КДР ̶ кінцевий діастолічний розмір ЛШ.

За нормальну брали ВТС ЛШ < 0,42 (ESC, ESH, 2007).

ВТЗС ЛШ = (2 × ТЗС)/КДР, де: (2.7)

ТЗС ̶ товщина задньої стінки ЛШ в діастолу,

КДР ̶ кінцевий діастолічний розмір ЛШ,

ВТМШП = (2 × ТМШП)/КДР, де: (2.8)

ТМШП ̶ товщина міжшлуночкової перетинки в діастолу,

КДР ̶ кінцевий діастолічний розмір ЛШ.

У нормі ВТС не перебільшує 0,45, причому критерієм гіпертрофії міокарда ЛШ є значення цього показника більше за 0,45, тоді як дилатація ЛШ характеризується істотним зменшенням ВТС.

Нижче наведені деякі основні норми показників, що вимірюються при ехокардіографії (таб. 2.2).

Таблиця 2.2

Основні норми показників серця (за даними ехокардіографії)

|  |  |
| --- | --- |
| **Показник** | **Норма для дорослого** |
| Товщина стінки лівого шлуночка під час систоли | 10 ̶ 16 мм |
| Товщина стінки лівого шлуночка під час діастоли | 8 ̶ 11 мм |
| Товщина стінки правого шлуночка | 3 ̶ 5 мм |
| Товщина міжшлуночкової перетинки під час систоли | 10 ̶ 15 мм |
| Товщина міжшлуночкової перетинки під час діастоли | 6̶11 мм |
| Діаметр аорти | 18 ̶ 35 мм |
| Фракція викиду лівого шлуночка | Більше 50 % |

Крім того, структурно-функціональний стан визначали з використанням формули Teincholz L. і співавт. (1972) для розрахунку КДО:

V = 7,0/(2,4) × D3, де: (2.9)

D ̶ передньо-задній розмір лівого шлуночка під час систоли або діастоли.

УО обчислюється як різниця КДО і КСО лівого шлуночка:

УО = КДО-КСО (2.10)

Відношення ударного об'єму до кінцевого об'єму діастоли лівого шлуночка є ФВ ЛШ (%):

ФВ = УО/КДО × 100 (%).

Ступінь укорочення передньо-заднього розміру лівого шлуночка під час систоли є інформативним показником оцінки функціонального стану лівого шлуночка і визначається за формулою

% S = {[КДР - КСР/КДР]} × 100 (%). (2.11)

Оцінка швидкості циркулярного укорочення волокон міокарда ̶ Vcf ̶ характеризує скоротливу здатність міокарда і визначається за формулою:

Vcf = (КДР - КСР)/КДР × t (с1), де: (2.12)

t ̶ тривалість скорочення задньої стінки лівого шлуночка в секундах. Гіпертрофованим вважається міокард, товщина якого під час діастоли становить 1,1 см та більше.

Критерієм наявності ГЛШ, згідно з Європейськими рекомендаціями ESC, ESH (2007), вважали ІММЛШ у чоловіків > 125 г/м2, у жінок > 110 г/м2. За показниками ІММЛШ і ВТСЛШ виділяли такі геометричні моделі міокарда ЛШ:

- нормальна геометрія лівого шлуночка (НГ ЛШ) (ІММЛШ у чоловіків

< 125 г/м2, у жінок < 110 г/м2, ВТСЛШ < 0,42);

- концентричне ремоделювання ЛШ (КР ЛШ) (ІММЛШ у чоловіків

< 125 г/м2, у жінок < 110 г/м2, ВТСЛШ > 0,42);

- концентрична гіпертрофія ЛШ (КГ) (ІММЛШ у чоловіків > 125 г/м , у жінок > 110 г/м2, ВТСЛШ > 0,42);

- ексцентрична гіпертрофія ЛШ (ЕГ) (ІММЛШ у чоловіків >125 г/м2, у жінок > 110 г/м2, ВТСЛШ < 0,42).

Діастолічну функцію ЛШ аналізували за характером трансмітрального кровотоку у хворих на АГ методом доплер-Ехо-КГ з верхівкового доступу в 2-х та 4-х камерному зображеннях серця. В імпульсному режимі аналізували:

- максимальну швидкість раннього діастолічного наповнення ЛШ (пік Е, м/с), що характеризує наповнення ЛШ під час ранньої діастоли (пасивне наповнення за градієнтом тиску);

- передсердний потік, тобто максимальну швидкість пізнього діастолічного наповнення ЛШ (пік А, м/с), що характеризує наповнення ЛШ під час асистоли лівого передсердя (ЛП);

- співвідношення швидкостей раннього та пізнього діастолічних наповнення (Е/А);

У неперервно-хвильовому режимі вимірювали:

- час ізоволюмічного розслаблення ЛШ (ІVRТ, м/с), що характеризує фазу активного розслаблення і становить інтервал між закінченням кровотоку в виносному тракті та початком кровотоку в приносному тракті ЛШ;

- час сповільнення швидкості потоку раннього діастолічного наповнення ЛШ (DТ, мс).

Доплерівський контрольний обʼєм установлювали в приносному тракті ЛШ над місцем змикання стулок мітрального клапана, паралельно кровотоку [3, 4, 18, 32, 103]. Обовʼязковою умовою проведення доплер-Ехо-КГ діастолічної функції ЛШ були: наявність у пацієнта синусового ритму, відсутність тахікардії (при ЧСС > 90 ̶ 100 уд./хв обидва піки Е та А зливаються, що унеможливлює аналіз доплеровського запису), відсутність мітрального стенозу чи вираженої мітральної недостатності. Критерієм нормальної діастолічної функції, згідно з Європейськими рекомендаціями 2008, вважали Е/А (1,07 ̶ 2,35) од., ІVRТ > 100 мс, DТ (190 ± 20) мс. За показниками Е/А, ІVRТ та DТ визначали такі типи порушення діастолічної функції:

- гіпертрофічний тип (початковий, порушення розслаблення): Е/А < 1,0 од, IVRТ >110 мс, DТ < 240 мс;

- псевдонормальний тип (проміжний, підвищення тиску наповнення): Е/А (1,0-2,0) од, IVRТ (70 ̶ 100) мс, DТ (160 ̶ 240) мс;

- рестриктивний тип (підвищена жорсткість міокарда, декомпенсація): Е/А

> 2,0 од, IVRT < 70 мс, DT < 160 мс;

- тимчасовий (при ексцентричні гіпертрофії): < Е/А (1,0 ̶ 2,0) од.,

IVRT > 240 мс, DT > 240 мс.

Реєстрація електрокардіограми проводили в 12-ти відведеннях усім хворим на одно- і триканальному самописцях за загальноприйнятою методикою. Визначали наявність ГЛШ за кількісним критерієм Sokolow - Lyon згідно з рекомендаціями ЄТГ, ЄТГ (2007): зубець S у відведенні V1 + зубець R у відведеннях V5 чи V6 > 38 мм; аналізували також порушення серцевого ритму та провідності.

Таким чином, на основі отриманих даних виділяли 7 типів ре- моделювання ЛШ (за класифікацією Ganau А. і співавторів, із доповненнями Verdechia Р. і співавторів та Savage D. і співавторів): нормальна геометрія ЛШ (НГЛШ) ̶ І тип; концентричне ремоделювання ЛШ (КРЛШ) ̶ II тип; ізольована гіпертрофія задньої стінки ЛШ (ІГЗСЛШ) ̶ III тип; ізольована гіпертрофія міжшлуночкової перетинки (ІГМШП) ̶ IV тип; концентрична гіпертрофія ЛШ (КГЛШ) ̶ V тип; ексцентрична гіпертрофія ЛШ без дилатації його порожнини (ЕГЛШбД ) ̶ VI тип; ексцентрична гіпертрофія ЛШ з дилатацією його порожнини (ЕГЛШзД) ̶ VII тип (84).

Ураження органів-мішеней визначали згідно з Європейськими рекомендаціями ESC, ESH (2007) за наявністю: гіпертрофії ЛШ (ЕКГ, Ехо-КГ), критерієм ГЛШ вважали індекс Sokolow-Lyon > 38мм, індекс маси міокарду ЛШ (ІММЛШ) у чоловіків > 125 г/м2, у жінок > 110 г/м2; товщини «інтима – медіа» (ТІМ) сонних артерій > 0,9 мм; фокального потовщення ТІМ (1,3 ̶ 1,5 мм), або появи атеросклеротичної бляшки; мікроальбумінурії (30 ̶ 300) мг/24 год і більше чи протеїнуріії, підвищення креатиніну плазми у чоловіків > (115 ̶ 133) мкмоль/л, у жінок > (107 ̶ 124) мкмоль/л.

Забір венозної крові для біохімічних досліджень [11] проводили в умовах чіткого дотримання правил асептики та антисептики натще. Останній прийом їжі проводився за 12 годин до забору. Здавлення судин (вен) під час накладання джгуту при заборі крові повинне бути мінімальним і не перевищувати 1 хвилини. Пацієнт знаходився в положенні спокою, в положенні сидячи або лежачи не менше 5 хвилин, що виключає зміни концентрації показників під час переходу його з горизонтального положення у вертикальне. Венозну кров забирали з ліктьової вени. Кров центрифугували при 2000 ̶ 3000 об/хв протягом 10 ̶ 15 хвилин. Плазму відбирали в пластикові пробірки. Для одержання сироватки кров залишали на ½ ̶ 1 години в термостаті або при кімнатній температурі (+18 ̶ 25 °С) для утворення згустка, який потім відділяли від стінок пробірки скляною паличкою. Після цього кров центрифугували впродовж 10 ̶ 15 хвилин при 3000 об/хв. Сироватку переносили в чисту пробірку, флакон або пластиковий контейнер.

Клінічний аналіз крові робили на гематологічному аналізаторі MS-4 (Франція, 2003).

Біохімічні дослідження проводилися на аналізаторі «Humalyser 2000» фірми «Human» (Німеччина).

Дослідження ліпідного обміну [1, 5, 35] пацієнтів базувалося на визначенні загального холестерину (ЗХС), холестерину ліпопротеїдів високої щільності (ХС ЛПВЩ) і тригліцеридів (ТГ) у сироватці крові ферментативно- фотометричним методом на багатоканальному мікроспектрофотометрі («Humareader», Німеччина). При визначенні вмісту ЗХС та ТГ використовували набори «ChoI-DAC.Lq» та «ТС DAC.Lq» (виробництва «ДАС-SpectroMed», Молдова).

Принцип методу визначення ЗХС полягав у тому, що ефіри холестеролу розщеплюються холестерол-естеразою з утворенням холестеролу (ХС) і вільних жирних кислот (ВЖК), а відтак окиснюються ХС-оксидазою з утворенням 4-холестенону та Н2О2, який, у свою чергу, під впливом пероксидази за наявності фенолу перетворюється на хінон рожевого кольору. Інтенсивність забарвленна отриманого продукту ферментативного розщеплення прямо пропорційна концентрації холестеролу в дослідному зразку. Для побудови калібрувального графіка використовували значення калібратора ̶ 5,18 ммоль/л холестеролу. Референтними значеннями ЗХС вважали величини до 5,2 ммоль/л.

Визначення ТГ полягає в їх розщепленні ліпопротеїнліпазою з утворенням гліцеролу і ВЖК. Гліцерол піддасться розщепленню гліцеролкіназою, з утворенням гліцерол-3-фосфату, а відтак окислюється під впливом гліцерол-3-фосфат-оксидази із подальшим перетворенням пероксидазою за наявності 4-хлорфенолу до хіноніміну. Інтенсивність забарвлення останнього, яка вимірюється при довжині 505 нм проти бланка, прямо пропорційна концентрації ТГ у зразку. Концентрація ТГ в калібраторі становить 2,7 ммоль/л. Референтними значеннями ТГ вважали величини у чоловіків (0,65 ̶ 1,8) ммоль/л та у жінок ̶ (0,55 ̶ 1,6) ммоль/л.

ХС ЛПВЩ отримували шляхом преципітації холестерину ліпопротеїдів дуже низької щільності (ХС ЛПДНЩ) та холестерину ліпопротеїдів низької щільності (ХС ЛПНЩ) іонами вольфраму фосфору та Мп2+ з подальшим центрифугуванням при кімнатній температурі зі швидкістю 4000 об/хв, 10 хвилин. Для цього використовували набір «Choi HDL ̶ PR» (виробництва «ДАС-SpectroMed», Молдова), який і є преципітувальним реагентом. У супернатанті визначали ХС ЛПВЩ вищеописаним методом (набір «Choi HDL - PR», виробництва «ДАС- SpectroMed», Молдова). Значення стандарту холестерину ̶ 1,3 ммоль/л. Референтними значеннями ХС ЛПВЩ вважали величини до 1,56 ммоль/л.

Рівень ХС ЛПНЩ, ХС ЛПДНЩ та коефіцієнт атерогенності (КА) оцінювали за формулами:

1. Концентрацію ХС ЛПНЩ розраховували з відомих значень ЗХС, ХС ЛПВЩ і ТГ згідно з W. T. Friedewald et at. (Clin. Chem., 1972, 18:499):

ХС ЛПНЩ = ЗХС - ХС ЛПВЩ - ТГ/2,29(ммоль/л), де: (2.13)

ТГ – концентрація тригліцеридів у досліджувальній крові, ммоль/л;

2,29 – коефіцієнт, уведений у формулу для адекватного виразу результатів розрахунку в ммоль/л.

1. Холестерин ХС ЛПДНЩ обчислювався за формулою

ХС ЛПДНЩ = ТГ/2,29 (ммоль/л). (2.14)

1. Коефіцієнт атерогенності (КА) обчислювали за формулою

О. М. Клімова:

КА = (ЗХС - ХС ЛПВЩ)/ ХС ЛПВЩ. (2.15)

Ця формула застосована у випадках, якщо вміст ТГ не перевищує

4,4 ммоль/л і при цьому виключається III тип гіперліпопротеїнемії.

Відповідно до рекомендацій Європейських рекомендацій ESC, ESH (2007) та Української асоціації кардіологів (2004) за нормальні показники брали: ЗХС < 5,0 ммоль/л; ХС ЛПНЩ < 3,0 ммоль/л; ХС ЛПВЩ у чоловіків > 1,0 ммоль/л; у жінок > 1,2 ммоль/л; ТГ < 1,7 ммоль/л; КА < 3,0 [114].

Факторами ризику, що впливають на прогноз пацієнтів на АГ, відповідно до Європейських критеріїв, вважали: AT > 140/90 мм рт. ст., вік жінок > 65 років, чоловіків > 55 років; паління, дисліпідемії за рівнем ЗХС > 5,0 ммоль/л, чи ХС ЛПНЩ >3,0 ммоль/л, чи ХС ЛПВЩ для чоловіків < 1,0 ммоль/л, для жінок < 1,2 ммоль/л, або ТГ > 1,7 ммоль/л; глюкоза плазми натще > 6,9 ммоль/л; абдомінальне ожиріння за обхватом талії для чоловіків > 102 см, для жінок > 88 см; сімейний анамнез за серцево-судинними захворюваннями, що з'явились у батька до 65 років, у матері ̶ до 55 років; цукровий діабет 2-го типу (ЦД2Т).

Визначення концентрації резистину в сироватці крові пацієнтів здійснювали імуноферментативним методом за допомогою набору реагентів «Набір для визначення резистину» (виробництво фірми «Віо Vendor», Німеччина). Вимірювання проводили на багатоканальному мікроспектрофотометрі («Humareader», Німеччина) за довжини хвилі 450 нм та при діференційному фільтрі 630 нм. Стандартні розчини, контроль та зразки крові пацієнтів інкубували у мікротитраційних лунках, що вкриті поліклональними антитілами до резистину людини. До лунок додавали поліклональні антилюдські антитіла резистину. Після додавання кон'югат - HRP, що реагує із субстратом тетраметилбензидином (ТМВ), та зупинки реакції вимірювалась оптична щільність, пропорційна концентрації резистину в біологічних зразках. Розраховували концентрацію резистину в сироватці пацієнтів за калібрувальною кривою за стандартами, концентрація яких відома ̶ (1, 2, 5, 10, 20 та 50) нг/мл. Контрольні зразки відповідали низькому та високому вмістам резистину ̶ ((5,7 ̶ 8,5) та (13,2 ̶ 19,7)) нг/мл, відповідно.

Визначення концентрації грелину в сироватках крові пацієнтів проводили за допомогою набору реагентів фірми «Peninsula Laboratories» (США) методом 1Ф згідно з інструкцєю. На поверхні лунок планшета знаходиться антисироватка грелину. Стабільна концентрація біотинильованої мітки та концентрація неміченого стандарту пептиду або зразка конкурують за спеціфічне зв'язування антисироваткою. Біотинильована мітка зв'язується HRP- кон'югантом, що утворюється після внесення субстрату ТМВ у розчинний кольоровий продукт. Вимірювання С проводили на багатоканальному мікроспектрофотометрі («Humareader» Німеччина) при довжині хвилі 450 нм та при диференційному фільтрі 630 нм. Концентрації зразків розраховують за калібрувальним графіком, що побудували за стандартними розчинами з відомими концентраціями греліну (0,02 ̶ 25 нг мл).

Для визначення концентрації вісфатину в сироватці крові пацієнта проводили за допомогою набору реагентів «Вісфатин людини» (виробництва фірми Ray Bioteсh», США), що базується на принципі конкурентного імуноферментного аналізу. Лунки мікропланшета вкриті вторинними антитілами проти кролячих антитіл до вісфатину. Після блокування та iнкубування антивісфатиновими антитілами, обидва (і біотинильований вісфатин, і вісфатин стандарту або зразка) конкурентно взаємодіють з вісфатиновими aнтитілами. Зв'язаний біотин із вісфатином реагує з HRP ̶ кон'югатом, що каталізує pеакції. Інтенсивність забарвлення розчину прямо пропорційна кількості біотинильованого пептиду ̶ HRР та обернено пропорційна кількості вісфатину в стандартах або зразках. Вимірювання ОЩ проводилося на багатоканальному мікроспектрофотометрі «Humareader» (Німеччина) при довжині хвилі 450 нм та при диференційному фільтрі

630 нм. Побудова калібрувального графіка проводилася таким чином: на вісі ОУ відкладався процент (%) абсор (В/Во, %), по осі ОХ ̶ відомі концентрації стандартних розчинів вісфатину від 0,000 нг/мл до 1000 нг/мл. Процент абсорбції розраховувами за формулою :

Процент абсорбції (%) = (В ̶ ОЩ бланка)/ (В0 ̶ ОЩ бланка), де: (3.8)

В ̶ оптична густина зразків або стандарта, од. ОЩ;

В0 ̶ оптична густина стандарту 0 (повне зв'язування), од. ОЩ.

Для визначення концентрації фактора некрозу пухлини альфа (ФНП-α) в сироватці крові пацієнтів проводили за допомогою набору реагентів для імуноферментного визначення концентрації фактора некрозу пухлини альфа (виробництво фірми «Вектор ̶ Бест», Росія). Метод базується у варіанті «сендвіч» твердофазного імуноферментного аналізу з використання моно- та поліклональних антитіл до ФНП-α. На першому етапі аналізу досліджувані та контрольні зразки інкубують у лунках планшета разом із імобілізованими антитілами, з якими зв'язується ФНП-α зразків. Поступове зв'язування

ФНП-α з антитілами до ФНП-α людини з біотином та стрептавідином з пероксидазою хрона (HRP) закінчується проведенням кольорової реакції з використанням субстрату пероксидази хрона-перекису водню та хромогена (ТМВ). Інтенсивність жовтого забарвлення прямо пропорційна концентрації в зразку ФНП-α. Вимірювання оптичної щільності проводили на багатоканальному мікроспектрофотометрі («Humareader», Німеччина) за довжини хвилі 450 нм та при диференційному фільтрі 630 нм. Будували в лінійних координатах калібрувальний графік залежності оптичної щільності (од. ОЩ) від концентрації ФНП-α в стандартних розчинах із відомою концентрацією ФНП-α: вісь абцис ̶ концентрація ФНП-α (пг/мл); вісь ординат ̶ значення ОЩ зразка. Контрольний зразок є перевіркою точності та ймовірності результатів. Рівень ФНП-α в сироватці здорових осіб знаходится в межах (0 ̶ 6,0) пг/мл, середнє ̶ 0,5 пг/мл [12, 38].

Концентрацію альбуміну в сечі пацієнтів визначали за допомогоюімуноферментного тесту ̶ системи «Альбумін–ІФА» (виробництва TOB HBЛ «Гранум», Україна). Базується він на виявленні в сечі людини сироваткового альбуміну за допомогою антиальбумінового кон'юганта. Активність ферменту в складі імунних комплексів визначають за допомогою субстрат- хромогенної суміші. Інтенсивність забарвлення хромогену обернено пропорційна концентрації альбуміну в зразку і вимірювалася на багатоканальному мікроспектрофотометрі «Humareader» (Німеччина) за довжини хвилі 450 нм та при диференційному фільтрі 630 нм. Визначення концентрації альбуміну в зразках сечі проводилися за калібрувальною кривою, яку будували за стандартами з відомими концентраціями альбуміну (0; 4; 40 та 200 мкг/мл). Коливання контрольного зразка складали згідно з інструкцією (8 ̶ 15) мкг/мл. У здорових осіб секреція альбуміну не перевищує 20 мкг/мл (30 мг/добу). Діапазон для мікроальбумінурії (МАУ) ̶ екскреція альбуміну від 20 до 200 мкг/мл (або (30 ̶ 300) мг/добу ) [55, 85, 108].

Комп'ютерна база даних отриманих показників була створена в системі MicrosoftExel. Статистичну обробку проводили методами варіаційної та непараметричної статистики медико-біологічного профілю за допомогою пакетів оригінальних прикладних програм MS® Excel®XP™ build 10.6612.6625-SP3, Statistica™ 8,0 (StatSoft® Inc.) [30, 70, 102]. Результати наведені як (М ± m), де М ̶ середнє значення показника, m ̶ стандартна похибка. Достовірність розбіжності середніх величин між групами за кількісними показниками при розподілі, близькому до нормального (тест Колмогорова-Смирнова) для незалежних вибірок вираховували із застосуванням t-критерію Стьюдента. Достовірність різниці на етапах лікування визначали методом парного двовибіркового t-тесту Стьюдента та дисперсійного аналізу повторних вимірювань.

Звʼязок показників розраховували за допомогою біваріантної рангової кореляції (г) зa Spearman, параметричної ̶ за Pearson.

**2.2. Ендотеліальна дисфункція та її звʼязок із судинними, серцевими і метаболічними чинниками у хворих на АГ у поєднанні з ожирінням**

**2.2.1. Результати вивчення стану ендотеліальної дисфункції (за даними ЕНВД та ЕЗВД) у хворих на АГ та ожиріння**

За період спостереження було проаналізовано показники судинної реактивності плечової артерії. У хворих, підібраних за необхідними показниками, було проведено вимірювання початкового діаметра плечової артерії та діаметра цієї судини після декомпресії.

Діаметр плечової артерії до проби з гіперемією у контрольній групі становив відповідно (3,9 ± 0,48) мм., (4,2 ± 0,58) мм., (3,9 ± 0,5) мм.

Для І, ІІ та ІІІ ст. АГ результати наведені в таблицях 2,3 ̶ 2,5, відповідно.

Таблиця 2.3

Резульати дослідження діаметра плечової артерії у хворих з І ст. АГ

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Категорії хворих | D˳,  мм | D РГ,  мм | dD РГ,  % | D НГЦ,  мм | dD НГЦ,  % |
| І ст. АГ без ОЖ  (Контроль) | 3,95 ± 0,48 | 4,8 ± 0,43 | 21,5 | 4,8 ± 0,48 | 21,5 |
| І ст. АГ+  І ст. ОЖ | 4,55 ± 0,33 | 5,1 ± 0,49 | 12,1 | 5,45 ± 0,38 | 19,8 |
| І ст. АГ +  ІІ ст. ОЖ | 4,2 ± 0,52 | 4,6 ± 0,54 | 9,5 | 4,8 ± 0,61 | 14,3 |
| І ст. АГ +  ІІІ ст. ОЖ | 4,1 ± 0,44 | 4,3 ± 0,65 | 4,9 | 4,5 ± 0,46 | 9,8 |
| Здорові | 4,0 ± 0,42 | 4,9 ± 0,3 | 22,5 | 5,2 ± 0,3 | 30,0 |

Аналіз отриманих даних показав, що у здорових осіб і хворих АГ І ступеня без ожиріння істотних відмінностей діаметра плечової артерії не виявлено. Вазодилатація на компресію і нітрогліцерин була достатньою і становила: (4,8 ± 0,43) мм на компресію, (4,8 ± 0,48) мм на нітрогліцерин або порівняно з вихідною була вище на 21,51 %. За наявності ожиріння І ступеня вихідний рівень діаметра плечової артерії становив (4,55 ± 0,33) мм, або на 13,8 % вище, що свідчило про більш інтенсивний (p ˂ 0,05) кровотік. Ішемічна компресія приводила до збільшення діаметра плечової артерії до (5,1 ± 0,49) мм, або на 12,1 % порівняно з вихідним рівнем, і збільшення діаметра плечової артерії під впливом нітрогліцерину до (5,45 ± 0,38) мм, або на 19,8 %. При ІІ ступені ожиріння у хворих АГ І ступеня відзначалося зниження діаметра плечової артерії до (4,2 ± 0,52) мм, що не відрізнялося від показників здорових осіб (p ˃ 0,05).

Під впливом ішемічної компресії діаметр плечової артерії збільшився до (4,6 ± 0,54) мм, або на 9,5 % (p ˂ 0,05), і під впливом нітрогліцерина до (4,8 ± 0,61) мм, на 14,3 % (p ˂ 0,05). Найбільш істотні зміни спостерігалися при ІІІ ступені ожиріння. Вони полягали в тому, що при початковому стані діаметра плечової артерії контрольної групи ̶ (4,1 ± 0,44) мм як ішемічна компресія, так і нітрогліцерин приводили до помірного недостовірного збільшення діаметра плечової артерії: при ішемічній компресії до (4,3 ± 0,65) мм, або на 4,9 % і нітрогліцерин збільшив діаметр плечової артерії до (4,5 ± 0,46) мм, або на 9,8 %.

Таблиця 2.4

Результати дослідження діаметра плечової артерії у хворих із ІІ ступенем АГ

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Категорії хворих | D˳,  мм | D РГ,  мм | dD РГ,  % | D НГЦ,  мм | dD НГЦ,  % |
| ІІ ст. АГ без ОЖ  (Контроль) | 4,2 ± 0,58 | 4,9 ± 0,4 | 16,7 | 5,1 ± 0,66 | 21,4 |
| ІІ ст. АГ +  І ст. ОЖ | 4,9 ± 0,22 | 5,3 ± 0,46 | 8,2 | 5,8 ± 0,39 | 18,4 |
| ІІ ст. АГ+  ІІ ст. ОЖ | 5,1 ± 0,52 | 5,3 ± 0,39 | 3,9 | 5,8 ± 0,44 | 13,7 |
| ІІ ст. АГ+  ІІІ ст. ОЖ | 4,9 ± 0,58 | 5,1 ± 0,61 | 4,1 | 5,2 ± 0,53 | 6,1 |
| Здорові | 4,0 ± 0,42 | 4,9 ± 0,3 | 22,5 | 5,2 ± 0,3 | 30,0 |

Необхідно однак звернути увагу, що нітрогліцерин, порівняно з ішемією, збільшував діаметр плечової артерії майже удвічі.

При АГ ІІ ступеня (табл. 2.4) вихідний діаметр плечової артерії був значно більший. У хворих без ожиріння він становив (4,2 ± 0,58) мм (p ˃ 0,05 порівняно з контролем), з ожирінням І ступеня (4,9 ± 0,22 мм, або на 22,5 %; p ˃ 0,05), з ожирінням ІІ ступеня (5,1 ± 0,52) мм, або на 27,5 % (p ˂ 0,01) та ожирінням ІІІ ступеня (4,9 ± 0,58), або на 22,5 % більше (p ˂ 0,05) порівняно з контролем. Але ішемічна компресія приводила до збільшення діаметра плечової артерії, що становило в осіб з АГ ІІ ступеня без ожиріння (4,9 ± 0,4) мм, тобто 16,7%, з ожирінням І ступеня (5,3 ± 0,46) мм, збільшення на 8,2 % (0,05 ˃ p ˂ 0,01), з ожирінням ІІ ступеня ̶ до (5,3 ± 0,39) мм, або збільшення на 3,9 % (p ˃ 0,05) і ІІІ ступеня – (5,1 ± 0,61) мм або збільшення на 4,1 %.

Діаметр плечової артерії під впливом нірогліцеріну, становив у хворих АГ ІІ ступеня без ожиріння (5,1 ± 0,66) мм, тобто збільшився на 21,4 % (p ˂ 0,01 порівняно з контролем), при ожирінні І ступеня ̶ (5,8 ± 0,39) мм або на 18,4 % (p ˂ 0,05), ожирінні ІІ ступеня (5,8 ± 0,44) мм, або на 13,7 % (p ˂ 0,05), порівняно з вихідним і ІІІ ступеня (5,2 ± 0,53), або на 6,1 % (p = 0,05) порівняно з вихідним.

Така динаміка показників свідчить про істотне зниження ЕЗВД і зменшення ЕНВД.

Найбільш значні зміни діаметра плечової артерії були виявлені у хворих на ІІІ ст. АГ (табл. 2.5).

Вихідний діаметр плечової артерії відповідав контрольній групі майже у всіх групах хворих з ожирінням і знаходився в межах 3,9 ̶ 4,0 мм, за винятком хворих з ожирінням ІІ ступеня, де він становив (4,4​​ ± 0,62) мм або більше, ніж у контрольній групі на 10 %.

Під впливом компресійної ішемії діаметр плечової артерії збільшився у хворих на ІІІ ст. АГ без ожиріння до (4,5 ± 0,46) мм на 15,4 %; (p ˂ 0,05), з І ст. ожиріння до (4,2 ± 0,48) мм (на 3,7 % порівняно з вихідним; p ˃ 0,05), з ІІ ст. ожиріння до (4,5 ± 0,5) мм, або на 2,3 % (p ˃ 0,05) і ІІІ ст.ожиріння (4,11 ± 0,51; на 2,8 %; p ˃ 0,05).

Таблица 2.5

Діаметр плечової артерії у хворих з ІІІ ступенем АГ під впливом ішемічної та нітрогліцеринової проб

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Категорії хворих | D˳, мм | D РГ, мм | dD РГ, % | D НГЦ, мм | dD НГЦ,% |
| ІІІ ст. АГ без ОЖ  (Контроль) | 3,9 ± 0,5 | 4,5 ± 0,46 | 15,4 | 4,6 ± 0,38 | 17,9 |
| ІІІ ст. АГ + І ст. ОЖ | 4,1 ± 0,5 | 4,2 ± 0,48 | 3,7 | 4,6 ± 0,39 | 13,6 |
| ІІІ ст. АГ+ ІІ ст. ОЖ | 4,4 ± 0,62 | 4,5 ± 0,5 | 2,3 | 4,9 ± 0,69 | 11,4 |
| ІІІ ст. АГ+ ІІІ ст. ОЖ | 4,0 ± 0,44 | 4,11 ± 0,51 | 2,8 | 4,2 ± 0,49 | 5,0 |
| Здорові | 4,0 ± 0,42 | 4,9 ± 0,3 | 22,5 | 5,2 ± 0,3 | 30,0 |

Під впливом нітрогліцерину збільшення діаметра плечової артерії було більш значним. У хворих на АГ ІІІ ст. без ожиріння діаметр плечової артерії становив (4,6 ± 0,38)мм, тобто збільшився на 17,9 % (p ˂ 0,05), з І ст. ожиріння ̶ до (4,6 ± 0,39)  мм, або на  13,6 % (p ˂ 0,05), та ІІ ст. ожиріння до (4,9 ± 0,69) мм, або на 11,4 % (p = 0,05), і з ІІІ ст. до (4,2 ± 0,49) мм або на 5,0 % (p ˃ 0,05). Характеризуючи ці зміни діаметра плечової артерії у хворих з ІІІ стадією АГ, необхідно зазначити істотне зниження як ЕЗВД, так і ЕНВД, при цьому це зниження відбувається переважно як при прогресуванні ступеню АГ, так і, що особливо, за рахунок ступеня ожиріння.  
 Таким чином, найкраще ступінь вираженості ЕД простежується під час розгляду процентного збільшення діаметра плечової артерії після проведення реактивної гіперемії. Під час обстеження пацієнтів було встановлено, що ендотелійзалежна вазодилатація зберігалась у хворих з АГ І ст. без і з І ст. ожиріння (збільшення діаметра судини неістотно відрізнялося від аналогічного у здорових людей), показник, що характеризує приріст діаметра плечової артерії у відповідь на реактивну гіперемію, становив для цієї групи хворих відповідно 21,5 %, 12,1 %; для хворих з ІІ та ІІІ ст. АГ без супутнього ожиріння теж відбувається збільшення діаметра плечової артерії, однак воно менше порівняно із здоровими особами та пацієнтами з АГ І ст. ̶ відповідно 16,7 % і 15,4 %.

Значне погіршення ендотелійзалежної вазодилатації спостерігалось у хворих з АГ під час приєднання ожиріння і прогресування його ступеня. Отримані під час проведення досліджень дані відображені на рис. 2.5 ̶ 2.6



Рис. 2.5. Залежність діаметра судини при реактивній гіперемії від рівня АГ на тлі І – ІІІ ступенів ожиріння



Рис. 2.5. Залежність діаметра судини при застосуванні нітрогліцерину від рівня АГ на тлі І ̶ ІІІ ступенів ожиріння

Аналіз швидкості кровотоку в плечовій артерії залежно від ступеня АГ та ожиріння показав таке. У хворих із АГ початкові показники швидкості кровотоку значною мірою залежали від тяжкості АГ. Так, у хворих з АГ І ступеня без надлишкової маси тіла швидкість кровотоку (табл.2.6) становила (0,57 ± 0,04) м/с і була знижена на 14,0 % порівняно з контролем. При І ст. ожиріння вона відповідала (0,46 ± 0,03) м/с, ІІ ст. ̶ (0,37 ± 0,04) м/с і ІІІ ст. ожиріння (0,35 ± 0,02) м/с, або становила при І ст. ̶ 41,3 % , ІІ ст. ̶ 76,7% і ІІІ ст. ожиріння ̶ 85,7 % (p ˂ 0,01 в усіх випадках). Під впливом компресійної ішемії (таб. 2.6; 2.7; 2.8) збільшення швидкості кровотоку відбулося при всіх ступенях ожиріння і становило: у хворих без ожиріння ̶ (0,83 ± 0,03) м/с, із ожирінням І ст. ̶ (0,64 ± 0,03) м/с, ІІ ст. ̶ (0,5 ± 0,03) м/с і ІІІ ст. ̶ (0,43 ± 0,03) м/с. У процентному відношенні це збільшення було достовірно нижче, ніж у контрольній групі й, відповідно, у хворих без ожіріння становило 45,6 %, з ожирінням І ст. ̶ 39,1 %, ІІ ст. ̶ 35,1 % і ІІІ ст. ̶ 22,9 % (p ˂ 0,01 в усіх випадках).

Таблиця 2.6

Швидкість кровотоку у хворих на АГ І ст. залежно від ступеня ожиріння

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Категорії хворих | Швидкість кровотоку | | | | |
| V˳, м/с | V РГ, м/с | ∆V, % | V НГЦ, м/с | ∆V, % |
| І ст. АГ без ОЖ  (Контроль) | 0,57 ± 0,04 | 0,83 ± 0,03 | 45,6 | 0,92 ± 0,04 | 61,4 |
| І ст. АГ +  І ст. ОЖ | 0,46 ± 0,03 | 0,64 ± 0,03 | 39,1 | 0,72 ± 0,05 | 56,5 |
| І ст. АГ +  ІІ ст. ОЖ | 0,37 ± 0,04 | 0,5 ± 0,03 | 35,1 | 0,54 ± 0,03 | 45,9 |
| І ст. АГ +  ІІІ ст. ОЖ | 0,35 ± 0,02 | 0,43 ± 0,03 | 22,9 | 0,49 ± 0,03 | 40,0 |
| Здорові | 0,65 ± 0,05 | 0,98 ± 0,11 | 50,8 | 1,05 ± 0,09 | 61,5 |

Застосування нітрогліцерину при цьому характеризувалося більш істотним збільшенням кровотоку і становило у хворих без ожиріння ̶ (0,92 ± 0,04) м/с, у хворих з ожирінням І ст. ̶ (0,72 ± 0,05) м/с, ІІ ст. ̶ (0,54 ± 0,03) м/с та ожирінням ІІІ ст. ̶ (0,49 ± 0,03) м/с. У процентному співвідношенні це становило відповідно – 61,4 %; 56,5 %; 45,9 % і 40,0 %, що достовірно (p ˂ 0,01) перевищує вихідні показники. Потрібно звернути увагу також на те, що швидкість кровотоку значно (p ˂ 0,01) збільшувалася під час прийому нітрогліцерину порівняно з компресійної ішемією.

Під час вивчення швидкості кровотоку у хворих ІІ ст. АГ встановлено (табл. 2.7), що в цілому у групі вихідний рівень кровотоку в плечовій артерії становив (0,39 ± 0,03) м/с, що достовірно нижче (p ˂ 0,05), ніж у контрольній групі ̶ (0,65 ± 0,05) м/с. При цьому в групі хворих без ожиріння він дорівнював (0,54 ± 0,03) м/с, що на 20,3 % менше контрольної групи (p ˂ 0,05); при І ст. ожиріння ̶ (0,4 ± 0,03) м/с, ІІ ст. ожиріння ̶ (0,32 ± 0,03) м/с і ІІІ ст. ̶ (0,3 ± 0,03) м/с, або на 49,2 %, 49,3 % та 46,2 % нижче, ніж у контрольній групі (p ˂ 0,05). Під впливом компресійної ішемії показники кровотоку збільшилися у хворих АГ без ожиріння до (0,73 ± 0,04) м/с , з ожирінням І ступеня ̶ до (0,51 ± 0,04) м/с; ІІ ступеня ̶ (0,4 ± 0,03) м/с і ІІІ ступенем ожиріння (0,34 ± 0,03) м/с, або на 35,2 %; 27,5 %; 25,0 % і 13,3 % (p ˂ 0,05).

Таблиця 2.7

Швидкість кровотоку у хворих з АГ ІІ ст. залежно від ступеня ожиріння

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Категорії хворих | Швидкість кровотоку | | | | |
| V˳, м/с | V РГ, м/с | ∆V, % | V НГЦ, м/с | ∆V, % |
| ІІ ст. АГ без ОЖ  (Контроль) | 0,54 ± 0,03 | 0,73±0,04 | 35,2 | 0,78 ± 0,02 | 44,4 |
| ІІ ст. АГ+  І ст. ОЖ | 0,4 ± 0,03 | 0,51±0,04 | 27,5 | 0,54 ± 0,03 | 35,0 |
| ІІ ст. АГ+  ІІ ст. ОЖ | 0,32 ± 0,03 | 0,4±0,03 | 25,0 | 0,41 ± 0,03 | 28,1 |
| ІІ ст. АГ + ІІІ ст. ОЖ | 0,3 ± 0,03 | 0,34±0,03 | 13,3 | 0,35 ± 0,03 | 16,7 |
| Здорові | 0,65 ± 0,05 | 0,98±0,11 | 50,8 | 1,05 ± 0,09 | 61,5 |

Прийом нітрогліцерину викликав посилення кровотоку порівняно з вихідним у хворих АГ ІІ ст. без ожиріння до (0,78 ± 0,02) м/с, з ожирінням І ст. (0,54 ± 0,03); з ожирінням ІІ ст. ̶ (0,41 ± 0,03) м/с і ІІІ ст. ̶ (0,35 ± 0,03) м/с або на 44,4 % ; 35,0 % ; 28,1 % і 16,7 % відповідно (p ˂ 0,01 у всіх випадках). Отже, нітрогліцерин викликав більш істотне посилення кровотоку, що підкреслює доцільність приймання нітратів у хворих з ожирінням. При ІІІ ст. АГ та ожирінні швидкість кровотоку була знижена ще значніше. Вихідний рівень зниження кровотоку був відзначений у всіх хворих, включаючи хворих без ожиріння і з ожирінням (табл. 2.8). При цьому у хворих з ІІІ ст. АГ без ожиріння вихідний кровотік становив (0,49 ± 0,03) м/с, з ожирінням І ст. ̶ (0,35 ± 0,02) м/с; ІІ ст. – (0,29 ± 0,03) м/с і ІІІ ст. (0,22 ± 0,02) м/с, або 26,4; 26,4; 53,4 і 66,2 % (p ˂ 0,01) відповідно. Під впливом компресійної ішемії відбулося збільшення швидкості кровотоку, у хворих з ІІІ ст. АГ без ожиріння до (0,63 ± 0,03) м/с, з ожирінням І ст. до (0,42 ± 0,03) м/с, ІІ ст. ̶ (0,34 ± 0,03) м/с і ІІІ ступеня ̶ (0,24 ± 0,02) м/с, або на 28,6; 20,0; 17,2 і 9,1 % (p ˂ 0,05) відповідно. Під впливом прийомання нітрогліцерину швидкість кровотоку збільшилася більш істотно і становила у хворих з АГ ІІІ ст. без ожиріння (0,67 ± 0,03) м/с, з ожирінням I ст. ̶ (0,43 ± 0,02) м/с, ІІ ступеня ̶ (0,35 ± 0,03) м/с і ІІІ ступеня ̶ (0,25 ± 0,02) м/с, що на 36,7; 22,9; 20,7 і 13,6 % більше за початковий.

Таблиця 2.8.

Швидкість кровотоку у хворих на АГ ІІІ ст. в залежності від степеню ожиріння.

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Категорії хворих | Швидкість кровотоку | | | | |
| V, м/с | V РГ, м/с | ∆V, % | V НГЦ, м/с | ∆V, % |
| ІІІ ст. АГ без ОЖ  (Контроль) | 0,49 ± 0,03 | 0,63 ± 0,03 | 28,6 | 0,67 ± 0,03 | 36,7 |
| ІІІ ст. АГ+ І ст. ОЖ | 0,35 ± 0,02 | 0,42 ± 0,03 | 20,0 | 0,43 ± 0,02 | 22,9 |
| ІІІ ст. АГ+ ІІ ст. ОЖ | 0,29 ± 0,03 | 0,34 ± 0,03 | 17,2 | 0,35 ± 0,03 | 20,7 |
| ІІІ ст. АГ + ІІІ ст. ОЖ | 0,22 ± 0,02 | 0,24 ± 0,02 | 9,1 | 0,25 ± 0,02 | 16,6 |
| Контроль | 0,65 ± 0,05 | 0,98 ± 0,11 | 50,8 | 1,05 ± 0,09 | 61,5 |

Залежність зміни швидкості кровотоку від ступеня АТ та ожиріння показана на рис. 2.7 ̶ 2.9

Рис. 2.7. Зміни швидкості кровотоку при АГ I ст. залежно від

різного ступеня ожиріння

Рис. 2.8. Зміни швидкості кровотоку при АГ II ст. залежно від

різного ступеня ожиріння

Рис. 2.9. Зміни швидкості кровотоку при АГ III ст. залежно від

різного ступеня ожиріння

Як бачимо з наведених даних, отриманих при аналізуванні показників за мірою зростання ступеня ожиріння, у хворих на АГ погіршується вазорегулювальна функція судинного ендотелію. Таким чином, за наявності супутнього ожиріння, хворі на АГ мають значне погіршення ендотеліальної функції. Порівнюючи результати, отримані при розподілі пацієнтів залежно від ступеня ожиріння, бачимо, що наявність ожиріння ІІ та ІІІ ст. є більш вагомим фактором, який визначає ступінь розвитку ЕД порівняно з АГ без ожиріння та коли АГ поєднується з ожирінням І ст.

Результати дослідження вазорегулювальної функції плечової артерії, проведеного за допомогою проби з реактивною гіперемією у хворих з АГ без і з супутнім ожирінням, показали статистично істотні відмінності у розвитку ступеня ЕД залежно від тяжкості супутнього ожиріння [98].

Достовірне зменшення діаметра плечової артерії у пацієнтів з ожирінням на тлі артеріальної гіпертензії, можливо, є наслідком ремоделювання судин у відповідь на зниження серцевого викиду і погіршення реологічних характеристик крові, що є характерним для обох досліджуємих патологій.

Отже, у хворих на АГ з прогресуванням захворювання і приєднанням такого обтяжливого чинника, як ожиріння, посилюється ЕД, що характеризується зменшенням ендотелійзалежної та ендотелійнезалежної вазодилатації артеріальних судин та характеризується недостатнім збільшенням діаметра судини після проведення її тимчасової оклюзії. Прогностична значущість ЕД у хворих з АГ та супутнім ожирінням перевищує таку для такого загальновідомого фактора ризику, як ізольована артеріальна гіпертензія. Існуюча ЕД у хворих з АГ корелює зі ступенем супутнього ожиріння, що дозволяє вважати ожиріння предиктором, який посилює ЕД.

**2.2.2. Особливості порушення ліпідного обміну у хворих на артеріальну гіпертензію та ожиріння.**

Зв'язок дисліпопротеїнемії, атеросклерозу, АГ і надлишкової маси тіла, підтверджена багатьма клінічними дослідженнями*,* а наявність атеросклерозу проявляється насамперед порушенням ліпідного обміну, зокрема збільшенням рівня загального холестерину (ХС) та ліпопротеїнів [62]. Частота порушень холестеринового обміну, гіперхолестеринемії: підвищення рівня холестерину ліпопротеїдів низької щільності (ХС ЛПНЩ), гіпергліцеридемії і зниження холестерину ліпопротеїдів високої щільності (ХС ЛПВЩ), досягає 80 % у хворих на АГ, при цьому окремі види порушень ліпідного обміну мають пряме відношення до характеру підвищення AT при АГ [24]. Зокрема, гіперліпідемія і гіперхолестеринемія мають значення для розвитку діастолічної гіпертонії, що пов'язано з ураженням судинної стінки атеросклеротичного й артеріосклеротичного генезу. Останні мають важливе значення в розвитку жорсткості великих артерій, що розглядається як фактор підвищення серцево-судинного ризику (РСР) [1, 5, 19].

В обстежених хворих були виявлені такі особливості ліпідного обміну, які характеризувалися підвищенням, у 74% хворих АГ рівня загального холестерину, який становив у цілому по групі 6,4 ммоль/л [5,7; 7,2] (р < 0,0001 порівняно зі здоровими особами).

Залежно від ступеня ожиріння загальний ХС становив при І ̶ II ступенях ̶

6,5 ммоль/л [5,7; 7,3] і III ступені ̶ 6,6 ммоль/л [5,7; 7,2] (р < 0,0001 порівняно зі здоровими особами).

Рівень ТГ у цілому по групі був 2,10 ммоль/л [1,83; 2,19] (р < 0,0001 порівняно зі здоровими особами). Для І-ІІ ст. ожиріння, рівень ТГ-2,21ммоль/л [1,86; 2,44]; ІІІ ст. – 2,24 ммоль/л[1,88; 2,5] (р<0,0001 в порівнянні зі здоровими особами).

Аналогічна закономірність спостерігалася для ХС ЛПДНЩ і ХС ЛПНЩ, показники яких відповідали 0,46 ммоль/л [0,32; 0,64] і 4,55 ммоль/л [3,87; 5,32]

(р < 0,0001 в обох випадках). При ̶ II і III ст. ожиріння рівень ХС ЛПДНЩ становив 0,48 ммоль/л [0,34; 0,62] і 0,49 ммоль/л [0,34; 0,64] відповідно (р < 0,0001 в обох випадках порівняно зі здоровими особами). Вміст ХС ЛПНЩ був 4,61 ммоль/л [3,80; 5,36] і 4,68 ммоль/л [3,84; 5,30] (р < 0,0001 порівняно зі здоровими особами). Індекс атерогенності у здорових становив 2,18 ОД [1,02; 2,36], в цілому по групі АГ ̶ 3,40 ОД [2,58; 4,36] (р < 0,0001), у хворих І ̶ II ступеня ожиріння ̶ 3,46 ОД [2,65; 4,27] та III ст. 3,45 ОД [2,68; 4,41]. Також для порушення ліпідного обміну характерним виявилося зменшення вмісту в крові ХС ЛПВЩ: у цілому по групі хворих з АГ цей показник становив 1,42 ммоль/л [1,26; 1,78] (р < 0,01) при нормі 1,62 ммоль/л [1,48; 1,88], при ожирінні І ̶ II ст. відповідав 1,46 ммоль/л [1,28; 1,77] і III ступе 1,43 ммоль/л [1,28; 1,78] (р=0,014 і р=0,009 відповідно).

У крові хворих АГ відзначено підвищення вмісту ліпопротеїну «а». У цілому по групі хворих на АГ він склав 0,49 г/л (р<0,001) [0,30; 0,55] (при рівні у здорових осіб 0,18 г/л [0,14; 0,22]). При І ̶ ІІ ст. ожиріння, вміст ліпопротеїну «а» визначався на рівні 0,49 г/л [0,30; 0,50] і при III стадії ожиріння 0,57 г/л [0,40; 0,55] (р < 0,0001 порівняно з нормою в обох випадках). Порівняльна оцінка вмісту ліпопротеїну «а» між хворими І ̶ ІІ і III ст. ожиріння показала наявність достовірного збільшення при III ступені (р = 0,002). Така сама закономірність спостерігалась і щодо ліпопротеїну Апо-В, вміст якого в плазмі крові у здорових осіб був 1,00 г/л [0,82; 1,13], у цілому по групі у хворих з АГ 1,3 г/л [1,19; 1,43] (р < 0,0001) і по групах АГ з ожирінням: 1,32 г/л [1,11; 1,43] при І ̶ II ст. і при III ст. ожиріння 1,33 г/л [1,18; 1,42] (р = 0,003 і р < 0,0001 відповідно).

Рівень Апо-А1 був у цілому по групі у хворих із АГ 0,99 г/л [0,92; 1,08] (р < 0,001), при нормі 1,30 г/л [1,18; 1,45] і за стадіями захворювання: 1,0 г/л [0,92; 1,07] при І ̶ II ст. та 0,98 г/л [0,92; 1,07] при III ст. (р = 0,0003 і р = 0,002 відповідно). Перебіг АГ у хворих із наявністю ожиріння супроводжується порушенням ліпідного обміну з гіперхолестеринемією, збільшенням фракцій ліпопротеїдів низької і дуже низької щільності, а також зниженням вмісту ліпопротеїну Апо-А1 (табл. 2.8).

Таблиця 2.8.

Особливості ліпідного спектра крові у пацієнтів, хворих на артеріальну гіпертензію, із різною масою тіла

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Показник | Пацієнти з АГ,  N = 22 | | Пацієнти з АГ  та ожиріння, n=59 | | | |
| І ̶ ІІ ст. | P | ІІІ ст. | P |
| ЗХС | 6,4 | | 6,5 | < 0,0001 | 6,6 | < 0,0001\* |
| ТГ | 2,10 | | 2,21 | < 0,0001 | 2,24 | < 0,0001\* |
| ХС ЛПДНЩ | 0,46 | | 0,48 | < 0,0001 | 0,49 | < 0,0001\* |
| ХС ЛПНЩ | 4,55 | | 4,61 | < 0,0001 | 4,68 | < 0,0001\* |
| КА | 3,4 | | 3,46 | < 0,0001 | 3,45 | < 0,0001\* |
| ХС ЛПВЩ | 1,42 | | 1,46 | = 0,014 | 1,43 | = 0,009 |
| ЛП «а» | 0,49 | | 0,49 | < 0,0001 | 0,57 | < 0,0001\* |
| АПО-А1 | 0,99 | | 1 | = 0,0003 | 0,98 | = 0,002 |
| АПО-В | 1,3 | 1,32 | | = 0,003 | 1,33 | < 0,0001\* |

\* Достовірність різниці між показниками пацієнтів обстежуваних груп

та контрольної групи

Схематично рівні ліпопротеїдів крові хворих на АГ із різною масою тіла зображені на рисунку 2.10.

Рис. 2.10. Рівні ліпопротеїдів крові хворих на АГ із різною масою тіла

Залежність між показниками ліпідного обміну та добовими профілями AT спостерігалася лише щодо ХС ЛПВЩ, де були достовірно вищі показники його вмісту у хворих з добовим профілем типу dipper, при цьому його рівень становив 1,6 ммоль/л [1,4; 1,8] і був достовірно вищим, ніж в інших групах non-dipper (р = 0,003), night-реакеr (р = 0,004) і over-dipper (р = 0,049). У цій самій групі був достовірно нижчим індекс атерогенності, який відповідав 3,1 ОД [3,6; 3,8] (р = 0,021; р = 0,03 і р = 0,049) порівняно із групами non-dipper, night- реакеr і over-dipper), а вміст Апо-А1 становив 1,04 г/л [0,99; 1,08]. Для хворих із добовим профілем night-реакеr (р = 0,048 порівняно з хворими з профілем non-dipper) рівень Апо-А1 ст 1,ановив23 г/л [0,90; 1,34].

Закономірні відмінності ліпідного обміну й типу ремоделювання міокарда у всіх групах обстеження проявлялися підвищенням рівня загального ХС. Він був найбільш високим у хворих із нормальною геометрією серця і концентричним ремоделюванням міокарда ЛШ і становив 6,6 ммоль/л [6,0; 7,2] і 6,5 ммоль/л [5,8; 7,6] відповідно, що достовірно відрізнялося від хворих з ексцентричною гіпертрофією міокарда (р = 0,005 порівняно з хворими з нормальною геометрією і р = 0,003 при зіставленні із концентричною ГМЛЖ).

Характер основних показників ліпідного обміну у хворих на АГ свідчить про ранні проатерогенні зміни, характерні для дисліпідемії, а саме підвищення вмісту загального ХС і ХС ЛПДНЩ і ЛПНЩ та збільшення атеросклеротичного коефіцієнта [83, 107, 207].

Рівень ліпопротеїну «а» та Апо-В за наявністю ожиріння був максимально збільшений. Вміст ліпопротеїну «а» і Апо-В був вищим у хворих на ожиріння

ІІІ ст. і становив для ліпопротеїну «а» 0,57 г/д [0,39; 0,59] (р = 0,011), а Апо-В 1,33 г/л [1,18; 1,42] (р < 0,0001), рівень Апо-А1 був знижений відповідно до 0,98 г/л [0,95; 1,07] (р = 0,002).

Разом із тим виникає запитання про вплив дисліпопротеїнемії на розвиток атеросклеротичних змін судин і формування гемодинамічних особливостей АТ: добового, систолічного, діастолічного та пульсового, зміни яких залежать від пропульсивної здатності серця і еластичних властивостей аорти й великих артерій, зокрема від їх жорсткості [201, 204]. Остання має визначальне значення для формування величини пульсового AT.

На сьогодні існують незаперечні докази того, що особливості пульсового AT є одним із важливих чинників, що визначають розвиток серцево-судинних ускладнень у пацієнтів із ССЗ, і чи має місце порушення жорсткості судинної стінки [99, 139]. Рівень пульсового AT може не лише бути простим і адекватним маркером ССЗ, але й відображати наявність і ступінь ураження органів-мішеней на тлі АГ. Якщо рівень середнього AT залежить насамперед від скоротливої здатності ЛШ і периферичного опору судин, то основними чинниками, що визначають рівень пульсового AT, є серцевий викид, жорсткість великих артерій і час повернення відбитої пульсової хвилі. Відображена пульсова хвиля синхронно повинна повертатися у початковий відділ висхідної аорти в момент, коли півмісяцеві клапани вже закриті. Це призводить до підвищення тиску в ранню діастолу в аорті і збільшує коронарний кровотік. Збільшення жорсткості великих артерій із віком і атеросклерозом обумовлюють більш раннє повернення відбитої пульсової хвилі, що призводить до збільшення пульсового AT за рахунок збільшення жорсткості великих артерій.

Більш високий рівень пульсового AT за рахунок жорсткості великих артерій і аорти сприяє ГЛШ і призводить до розвитку його недостатності за рахунок підвищення споживання кисню міокардом і зменшення коронарного кровотоку, що створює передумови до виникнення ішемії міокарда за наявності його гіпертрофії і стенозуючого атеросклерозу вінцевих артерій [96]. Крім рівня пульсового AT, існують показники, що безпосередньо відображають ступінь жорсткості артеріальних судин і можуть бути використані як маркери РСР. Як найбільш простий і адекватний показник, що характеризує жорсткість артеріальних судин, запропоновано використовувати швидкість поширення пульсової хвилі (ШППХ) по них [15]. Підвищення ШППХ на аорті у хворих тісно пов'язано з наявністю атеросклеротичних уражень артеріальних судин і також може бути адекватним маркером РСР. Виходячи із вищезазначеного, наявність порушень ліпідного обміну у хворих з АГта ожирінням має бути однією із стратегічних мішеней для терапевтичної корекції ліпідного профілю та відновлення функції ендотелію.

**2.2.3. Взаємозвʼязок структурно-функціональних показників серця**

**з ожирінням та станом ендотеліальної дисфункції**

При порівнянні медіан показників геометрії та діастолічної функції ЛШ величини медіан ІМТ у групах було виявлено (табл. 2.9, 2.10), що в групі хворих із підвищеним ІМТ та ожирінням показники були достовірно гіршими порівняно з групою хворих з нормальним ІМТ та з контрольною групою, зокрема достовірно більшою була товщина МШПд, ЗСд, достовірно більшими КДР, КСР, КДО, ММ та ІММ, достовірне зниження максимальної швидкості потоку раннього діастолічного наповнення ЛШ (піку Е) та збільшення максимальної швидкості передсердного наповнення ЛШ (піку А), зменшення співвідношення Е/А, подовження часу ізоволюмічної релаксації (IVRT) (період від закриття аортального клапана до відкриття мітрального клапана) і часу сповільнення потоку раннього діастолічного наповнення ЛШ (DТ), зниження піку раннього діастолічного наповнення ЛШ тканинного доплера (пік е) та співвідношення піку е до піку а наповнення ЛШ у період систоли ЛП тканинного доплера. Також спостерігалася тенденція до збільшення розмірів ЛП, КСО, підвищення систолічної швидкості S-кільця мітрального клапана тканинного допплера, підвищення піку а наповнення ЛШ в період систоли ЛП тканинного доплера та співвідношення Е/е максимальної швидкості потоку раннього діастолічного наповнення ЛШ (пік Е) та піку раннього діастолічного наповнення ЛШ тканьового допплеру (пік е) порівняно з групою пацієнтів з нормальним ІМТ.

Таблиця 2.9.

Особливості морфофункціонального стану міокарда та систолічної дисфункції у хворих на АГ залежно від маси тіла

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  | Пацієнти з нормальним ІМТ,  N = 30 | | Пацієнти з підвищеним ІМТ,  N = 30 | | Контрольна  група | |
| Показник | М | m | М | m | М | m |
| ЛП | 3,7 | 0,02### | 3,7 | 0,03### | 3,5 | 0,05 |
| МШПд | 1,15 | 0,008# | 1,22 | 0,012\*# | 0,9 | 0,01 |
| КДР | 4,8 | 0,03### | 5,2 | 0,04\*### | 4,8 | 0,04 |
| ЗСд | 1,15 | 0,012# | 1,22 | 0,008\*# | 0,97 | 0,01 |
| КСР | 2,9 | 0,04 | 3,1 | 0,04\*### | 2,9 | 0,03 |
| КДО | 109,3 | 1,63## | 130,5 | 2,08\*## | 106,3 | 2,08 |
| КСО | 32,8 | 1,14## | 38,8 | 1,19\*## | 32,5 | 0,86 |
| ЕF,% | 70,1 | 0,81## | 70,3 | 4,78## | 69,4 | 0,72 |
| ІВТС | 0,48 | 0,001# | 0,47 | 0,003# | 0,36 | 0,00 |
| ММ | 164,5 | 1,18# | 190,9 | 2,42\*# | 115,0 | 1,89 |
| ІММ | 87,5 | 0,98# | 98,5 | 1,58\*# | 65,1 | 1,07 |

\* Достовірність різниці між досліджуваними групами р < 0,001.

\*\* Достовірність різниці між досліджуваними групами р < 0,01.

\*\*\* Достовірність різниці між досліджуваними групами р < 0,05.

# Достовірність різниці p між досліджуваними групами та контрольною групою р < 0,001.

## Достовірність різниці p між досліджуваними групами та контрольною групою р < 0,01.

*###* Достовірність різницір між досліджуваними групами та контрольною групою р < 0,05

Таблиця 2.10.

Особливості функціонального стану міокарда та діастолічної дисфункції

у хворих на АГ з різною масою тіла

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  | Пацієнти з нормальним ІМТ,  N = 30 | | | Пацієнти з підвищеним ІМТ,  N = 30 | | Контрольна  група | | |
| Показник | M | | m | M | m | M | m | |
| Е | 44,6 | 0,58# | | 41,87 | 0,55\*# | 82,27 | | 1,98 |
| А | 69,39 | 1,22# | | 73,47 | 1,18\*\* | 59,35 | | 1,17 |
| Е/А | 0,72 | 0,03# | | 0,57 | 0,01\*# | 1,39 | | 0,02 |
| DТ | 240,47 | 4,15# | | 267,5 | 2,59\*# | 179,47 | | 2,86 |
| ІVRТ | 118,6 | 2,21\* | | 131,23 | 1,84\*# | 82,87 | | 2,66 |
| S | 9,51 | 0,14# | | 9,72 | 0,20 | 10,22 | | 0,46 |
| е | 9,56 | 0,24\* | | 8,7 | 0,20\*\*# | 12,11 | | 0,51 |
| а | 11,73 | 0,14# | | 11,77 | 0,14# | 8,56 | | 0,36 |
| е/а | 0,82 | 0,02# | | 0,75 | 0,02\*\*\*# | 1,42 | | 0,03 |
| Е/е | 4,76 | 0,14# | | 4,86 | 0,10# | 7,01 | | 0,39 |

\* Достовірність різниці між досліджуваними групами р < 0,001.

\*\* Достовірність різниці між досліджуваними групами р < 0,01.

\*\*\* Достовірність різниці між досліджуваними групами р < 0,05.

# Достовірність різниці р між досліджуваними групами та контрольною групою р < 0,001.

## Достовірність різниці р між досліджуваними групами та контрольною групою р < 0,01

Одержані результати свідчать про достовірне погіршення структурно-геометричних та функціональних показників лівого шлуночка у пацієнтів із надлишковою масою тіла (див. рис*.* 2.11; 2.13).

Рис. 2. 11. Особливості морфоструктурного стану міокарда у пацієнтів, хворих на АГ, з різною масою тіла

Рис. 2.12. Особливості морфоструктурного стану міокарда та діастолічної дисфункції у пацієнтів, хворих на АГ, з різною масою тіла

Рис. 2.13. Стан діастолічної функції міокарда ЛШ у пацієнтів, хворих на АГ з різною масою тіла

Рис. 2.14. Особливості морфоструктурного стану міокарда у пацієнтів, хворих на АГ з різною масою тіла

Аналіз кореляційних взаємозв'язків між ІМТ та ехокардіографічними показниками підтверджує, що результати клінічних та епідеміологічних досліджень, в яких отримані докази взаємозв'язку між збільшенням маси ЛШ та ІМТ, не залежать від рівня АТ [14, 88, 89, 147, 155, 194].

У осіб із підвищеною масою тіла та ожирінням паралельно зі збільшенням маси тіла та підвищенням ММ ЛШ спостерігається також і збільшення товщини стінки лівого шлуночка, що співвідноситься з літературними даними [140, 189]. Результати Фремінгемського дослідження свідчать про високу значущість кореляції між ІМТ і товщиною стінки ЛШ, навіть після виключення таких факторів, як вік, стать та рівень АТ. Чіткий позитивний кореляційний взаємозв'язок між ІММЛШ і ІМТ в осіб з надлишковою масою тіла і нормальним рівнем АТ виявлений також у дослідженні J. Gottdinier і співавт. Важливим є той факт, що кореляційний зв'язок між ІММЛШ та рівнем артеріального тиску в цьому дослідженні була слабшим, ніж між ІММЛШ і ІМТ. У дослідженні А. Аvignon і співавторів також не вдалося виявити залежності ІММЛШ від рівня гемодинамічного навантаження, зокрема від рівня артеріального тиску, але при цьому був встановлений позитивний кореляційний зв'язок між ІММЛШ і ІМТ ( r= 0,61; р = 0,001) у жінок із ожирінням [32, 95, 158, 163].

У ході дослідження був доведений зв'язок показників діастолічного наповнення ЛШ серця та посилення тяжкості діастолічних розладів із підвищенням ІМТ, про що свідчать статистично значущі кореляції ІМТ із показниками діастолічної функції ЛШ, зокрема достовірними були кореляції максимальної швидкості потоку раннього діастолічного наповнення ЛШ (піку Е) та ІМТ (r = ̶ 0,59; р < 0,00), співвідношення максимальної швидкості потоку раннього діастолічного наповнення ЛШ та максимальної швидкості передсердного наповнення ЛШ (Е/А) й ІМТ (г = ̶ 0,45; р < 0,01), часу сповільнення потоку раннього діастолічного наповнення ЛШ (DТ) і ІМТ (r = 0,46; р < 0,01), часу ізоволюмічної релаксації (ІVRT) та ІМТ (r = 0,39; р < 0,01), співвідношення Е/е максимальної швидкості потоку раннього діастолічного наповнення ЛШ (піку Е) та піку раннього діастолічного наповнення ЛШ тканинного доплера (пік е) й ІМТ (r = 0,47; р < 0,01). Збільшення ІМТ достовірно корелювало із показниками структурно-геометричного ремоделювання міокарда, зокрема мали місце статистично значущі кореляції між збільшенням товщини МШПд та ІМТ (r = 0,43; р < 0,01), КДР й ІМТ (r = 0,40; р < 0,01), товщиною ЗСд та ІМТ (r = 0,38; р < 0,02), КСР та ІМТ (r = 0,53; р < 0,00), КДО й ІМТ (r = 0,39; р < 0,01), КСО й ІМТ (r = 0,48; р < 0,02), ММ та ІМТ (r = 0,36; р < 0,01), ІММ та ІМТ (r = 0,34; р < 0,01) (табл. 2.11.)

Таблиця 2.11.

Кореляційні взаємозв'язки індексу маси тіла з показниками

морфофункціонального стану серця у хворих на АГ із підвищеною масою тіла

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Корелювальні показники | Коефіцієнт кореляції, r | Рівень значущості, p |
| ІМТ та МШПд | 0,43 | 0,01 |
| ІМТ та КДР | 0,40 | 0,01 |
| ІМТ та ЗСд | 0,38 | 0,02 |
| ІМТ та КСР | 0,53 | 0,00 |
| ІМТ та КДО | 0,39 | 0,01 |
| ІМТ та КСО | 0,48 | 0,02 |
| ІМТ та ММ | 0,36 | 0,01 |
| ІМТ та ІММ | 0,34 | 0,01 |
| ІМТ та Е | -0,59 | 0,00 |
| ІМТ та Е/А | -0,45 | 0,01 |
| ІМТ та ОТ | 0,46 | 0,01 |
| ІМТ та ІVRТ | 0,39 | 0,01 |
| ІМТ та Е/е | 0,47 | 0,01 |

Кореляційні зв'язки між рівнем АТ й ехокардіографічними показниками не були значущими (р > 0,05), оскільки групи були сформовані таким чином, що не мали достовірної різниці за рівнем АТ. Кореляційний зв'язок між ІММ ЛШ та рівнем САТ був слабшим, ніж між ІММ ЛШ та ІМТ, що співвідноситься з іншими дослідженнями. Доведено, що ожиріння становить більш істотний ризик для ГМЛШ, ніж АГ [61, 160].

Тобто при порівнянні медіан показників геометрії та діастолічної функції ЛШ і величини цих медіан у групах відповідно ІМТ було виявлено, що в групі хворих із підвищеним ІМТ та ожирінням показники були достовірно гіршими порівняно із групою хворих із нормальним ІМТ та ізольованою АГ, зокрема спостерігалися: дилатація порожнин серця, гіпертрофія міокарда й порушення діастолічної функції.

**2.3. Гормонально**-**метаболічні механізми дисфункції ендотелію**

**2.3.1. Результати вивчення оксидантних, ендотеліальних**

**та запальних механізмів ендотеліальної дисфункції у хворих на АГ з ожирінням**

Множинні дублюючі механізми регуляції гемодинамічного гомеостазу порівнювання у фізіологічних умовах забезпечують сталість і пластичність артеріального тиску. Під впливом тривалої дії багатьох екзогенних і ендогенних факторів динамічна рівновага порушується в бік переважання пресорних механізмів, реалізацією яких є ЕД, що істотно впливає на розвиток і прогресування АГ. Дисфункція ендотелію формується за участі активації процесів запалення та оксидантного стресу, разом із ремоделюванням артерій та гіпертрофією міокарда ЛШ і поєднується із розвитком сприятливих кардіоваскулярних подій і негативним прогнозом у хворих із ССЗ у цілому і з ГХ зокрема [21, 27, 31].

Оцінка перекисного стану ліпідів і антиоксидантної активності проводилася за вмістом малонового діальдегіду (МДА) [26] (табл. 2.12.).

Стан ендогенного синтезу NO оцінювався за вмістом (RSNO) і активністю загальної, ендотеліальної та індуцибельної NO-синтази (NO загальна, еNO, іNO), ендотеліальних механізмів за рівнем ЕТ-1 і вираженістю мікроальбумінурії, а також вмістом ФВ, інтенсивністю загальної запальної реакції за рівнем СРБ [29, 66].

Таблиця 2.12.

Гуморальні показники активності оксидантних, ендотеліальних і запальних механізмів у хворих на АГ та ожирінням

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
|  | Контроль-на група | Хворі на АГ, ступені ожиріння | | |
| загальна група | І ̶ ІІ ст. | ІІІ ст. |
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| І. Оксидантно-антиоксидантні маркери:  1. МДА,  мк. моль/л | 3,26  [2,83; 3,67] | 5,41  [4,0; 5,9] | 5,40  [4,15; 6,94] | 5,48  [4,28; 6,31] |
| 2. АОА,% | 55,6  [48,9; 66,0] | 49,4  [40,6; 59,8] | 50,2  [43,4; 60,5] | 48,8  [43,7; 63,0] |
| ІІ. NO-система  1. RSNO, ммоль/л | 0,56  [0,49; 0,64] | 0,37  [0,23; 0,51] | 0,38  [0,23; 0,51] | 0,40  [0,29; 0,49] |
| 2. NOS синтази, ммоль/хв/мг білка | 1,11  [0,99; 1,38] | 1,97  [1,84; 2,02] | 1,95  [1,8; 2,2] | 2,09  [1,84; 2,2] |
| 3. еNOS, ммоль/хв/г  білка | 0,78  [0,68; 0,87] | 0,89  [0,72; 1,09] | 0,88  [0,7; 1,1] | 0,98  [0,8; 1,1] |
| 4. iNOS,  ммоль/хв/г  білка | 0,31  [0,24; 0,53] | 1,10  [0,9; 1,24] | 1,10  [0,9; 1,2] | 1,13  [0,87; 1,2] |
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| ІІІ. Ендоте-ліальна функція  ЕТ-1, нг/мл | 4,0  [3,4; 4,7] | 9,3  [9,5; 20,5] | 13,0  [9,5; 22,4] | 19,0  [10,4; 20,5] |
| 2. ФВ,% | 92,4  [72,1; 104,2] | 130,9  [98,4; 145,2] | 134  [98,6; 147] | 132,0  [98,4; 145,2] |
| 3. МАУ, мг/добу | 4,9  [2,4; 7,02] | 9,3  [4,2; 20,5] | 8,1  [4,2; 15,4] | 8,7  [4,8; 20,5] |
| ІV. Індикатор запалення  СРБ, мг/л | 1,54  [1,01; 2,12] | 2,6  [1,75; 3,44] | 2,7  [1,7; 3,4] | 2,8  [1,8; 3,4] |

При вивченні стану оксидантно-антиоксидантної системи у хворих на АГ відзначено істотне збільшення МДА до 5,41 мк. моль/л [4,0; 5,9], що свідчило про посилення функціонування пошкоджуючих механізмів, яке було виражене в однаковому ступені при І ̶ ІІ і III стадіях ожиріння (р, по- порівняно з контролем, < 0,0001). Збільшення МДА супроводжувалося зниженням загальної антиоксидантної активності, так АОА у хворих із АГ становила 49,4 % [40,6; 59,8] проти 55,6 % [47,9; 65,0] (р < 0,01).

При зіставленні показників, що характеризують синтез NО і його можливі фармакодинамічні ефекти, було встановлено, що рівень RSNO у хворих на АГ був знижений до 0,37 ммоль/л [0,23; 0,51] (р < 0,002 порівняно з контролем) при підвищеній порівняно з контролем активності NOSO, eNOS і iNOS до 1,97 ммоль/хв-мг білка [1,86; 2,21], 1,95 [1,8; 2,2] і 2,9 [1,84; 2,2] відповідно (р < 0,002, 0,00001 і 0,0003 відповідно порівняно з контролем). Це підвищення мало місце як для загальної групи хворих із АГ, так і для І ̶ II і III стадій ожиріння, суттєво не відрізняючись за групами.

Зміни прооксидантно-оксидантної системи та NO-утворення супроводжувалися активацією ступеня ендотеліальної дисфункції. Про це свідчили підвищений рівень ендотеліну-1 до 9,3 нг/мл [9,2; 10,05], в контролі ̶ 4,0 нг/мл [3,4; 4,7] (р < 0,0001); збільшення вмісту ФВ до 130,9 % [98,6; 145,2] (р < 0,0002) і мікроальбумінурія 9,3 г/добу [4,2; 20,5] при МАУ в контролі 4,9 г/добу [2,04; 7,02].

У хворих на АГ мала місце також активація загальної запальної реакції, про що свідчило збільшення СРБ до 2,6 мг/л [1,25; 4,44] у цілому в групі хворих із АГ (норма 1,54 мг/л [1,01; 2,12] р < 0,0001).

Таким чином, у хворих на АГ рівень МДА збільшився на 66 %, показники АОА знизилися на 6,2 %, зменшився вміст в крові RSNO на 34 %, при збільшенні NОS і еNOS на 77,5 %; 14,1 % і iNOS майже в 3,5 раза відповідно. При цьому відзначено зростання в крові вмісту ЕТ-1 в 2,3 раза, ФВ на 38,5 % і МАУ на 89,8 %, СРБ на 68,8 %.

Усе це свідчить про активізацію вазопресорних і прозапальних механізмів у хворих на АГ у поєднанні з ожирінням.

Однією з найбільш важливих подій останніх років, що дозволяють

поновому підійти до розуміння механізмів розвитку ряду фізіологічних і патологічних процесів в організмі, є визначення ролі NO у життєво важливих процесах ̶ він є немедіатором, цитотоксичним агентом, впливає на агрегацію тромбоцитів і розглядається як один з основних факторів регуляції судинного тонусу. NО бере участь у патогенезі різних серцево-судинних захворювань, в тому числі АГ та атеросклерозу. Відома захисна роль NО на початкових стадіях ішемії як фактора, що покращує кровотік і знижує пошкодження тканин. Порушення системного NO-залежного розслаблення судин може бути зумовлено декількома механізмами: ремоделюванням судин, порушенням співвідношення індуцибельної і конституційної NO- синтази, зміною метаболізму NО, інактивацією його в буферних депо. Тривалість існування вільного NO становить кілька секунд, а частина синтезованого NO може об'єднуватися в комплекси, що утворюють в клітинах фізіологічно активне депо [74].

На сьогодні вважають, що найбільш потужними вазоконстрикторними речовинами є ЕТ, особливо ЕТ-1, який синтезується ендотеліальними клітинами у відповідь на тканинну гіпоксію [6].

**2.3.2. Стан прозапальних механізмів жирової тканини у хворих АГ**

Сьогодні загальноприйнятим постулатом, що стосується ожиріння, є те, що ожиріння є одним із головних факторів ризику ЦД 2-го типу та АГ. На додаток до ролі жирової тканини як резерву енергетичних запасів та впливу на енергетичний метаболізм зміна рівня циркулюючих у крові адипоцитокінів, жирова тканина впливають безпосередньо або опосередковано на рівень АТ. Із адипоцитокінів, що ідентифіковані недавно, резистин, грелін і вісфатин впливають на функціонування серцево-судинної системи, взаємодіючи з активністю запальних цитокінів, зокрема ФНП-α [12, 173].

При порівнянні їх вмісту в плазмі крові хворих на АГ та контрольної групи було виявлено, що рівень греліну в загальній групі хворих становив (42,9 ± 16,48) нг/мл при вмісті греліну в контрольній групі (59,4 ± 8,60) (р < 0,05), що достовірно було нижче у хворих із АГ.

Вміст резистину у хворих із АГ склав (13,3 ± 6,68) нг/мл при його значенні в контрольній групі (8,6 ± 2,45) нг/мл (р < 0,05).

Найбільш значним було підвищення рівня вісфатину і ФНП-α. Вміст вісфатину у хворих на АГ становив (30,3 ± 20,09) нг/мл при значенні в контрольній групі (18,3 ± 6,51) нг/мл (р < 0,05).

Особливо високим був рівень у крові ФНП-α у хворих на АГ: він становив (22,1 ± 7,54) нг/мл при рівні в контрольній групі (5,3 ± 1,39) нг/мл (р < 0,01).

Кореляційний аналіз між рівнями адипоцитокінів показав таке: пряма достовірна кореляція (р < 0,05) мала місце між рівнем греліну і вісфатину (r = 10,36; р < 0,01) та рівнем резистину і вісфатину (r = 0,61; р < 0,01). Негативна достовірна кореляція була встановлена ​​між ФНП-α і вісфатином (r = ̶ 0,50; р < 0,05) та ФНП-α і резистином (r = ̶ 0,60; р < 0,05).

Аналіз вмісту вісфатину у хворих залежно від наявності надлишкової маси тіла показав, що рівень вісфатину у хворих із підвищеною масою тіла та ожирінням становив (41,5 ± 22,7) нг/мл, достовірно відрізняючись від контролю (18,3 ± 6,51) нг/мл (р < 0,001). Рівень ФНП-α при цьому відповідав (20,05 ± 3,0) нг/мл при вмісті у контролі (5,3 ± 1,34) нг/мл.

Вміст резистину у хворих із ожирінням І ст. становив (14,63 ± 5,54) нг/мл та греліну (52,57 ± 31,28) нг/мл, що достовірно перевищує рівень середніх показників резистину у контрольній групі (8,6±2,45) нг/мл та є меншим, ніж рівень греліну у контролі (59,4 ± 8,60) нг/мл. При цьому рівень вісфатину негативно корелював із ФНП-α (r = ̶ 0,45; р < 0,01) і резистином (r = ̶ 0,16; р < 0,05); греліном (r = ̶ 0,11; р < 0,05) і ФНП-α; резистином (r = ̶ 0,18; р < 0,05) і греліном (r = ̶ 0,54; р < 0,05). Кореляційний зв'язок резистину із греліном був позитивним, але слабким і станвив (r = ̶ 0,04; р < 0,05).

Аналіз впливу дсліпопротеїдемії та ожиріння II ст. на рівень адипокінів мав такий характер: рівень вісфатину в групі з ожирінням II ст. становив (52,6 ± 31,3) нг/мл, (р < 0,001) порівняно із контролем; ФНП-α ̶ (19,4 ± 5,8) нг/мл при вмісті у контролі (5,3 ± 1,34) нг/мл (р < 0,001); резистину (14,6 ± 5,5) нг/мл (р < 0,01) порівняно з контролем і греліну (29,2 ± 7,4) нг/мл (р < 0,001) порівняно з контролем.

Таким чином, за наявності ожиріння II ст. і дисліпідемії рівень вісфатину був підвищений у 2,9 раза, ФНП-α ̶ у 3,7 раза, резистину ̶ у 1,7 раза і знижений рівень греліну у 2 рази. При цьому відзначалася позитивна сильна кореляція вісфатину і резистину (r = + 0,24; р ˂ 0,01) та вісфатину й греліну (r = + 0,38; р < 0,01) і слабкий позитивний недостовірний зв'язок між резистином і греліном (r = + 0,09; р > 0,1). Крім того, негативний достовірний кореляційний зв'язок мав місце між ФНП-α і греліном (r = + 0,41; р < 0,01), і слабкий негативний ̶ між ФНП-α і резистином (r = ̶ 0,07; р > 0,1), а також сильний негативний кореляційний зв'язок між ФНП-α і греліном (r = ̶ 0,41; р < 0,01). У групі хворих із ожирінням IIІ ст. рівень вісфатину становив (53,4 ± 44,2) нг/мл (р < 0,001 порівняно з контролем), ФНП-α ̶ (24,0 ± 4,3) нг/мл (р <

-0,001), резистину ̶ (17,3 ± 7,6) нг/мл та греліну (26,7 ± 7,0) нг/мл (р ̶ у всіх випадках порівняно з контролем < 0,001). Отже, рівень вісфатину у хворих з ожиріння IIІ ст. був підвищений порівняно з контролем у 2,9 раза, ФНП-α – у 4,5 раза, резистину ̶ у 2 раза і знижений рівень греліну у 2,2 раза. При цьому у хворих з ожирінням III ст. мала місце достовірна позитивна кореляція вісфатину з резистином (r = 0,33; р < 0,05) і негативна ̶ вісфатину з ФНП-α

(r = ̶ 0,59; р < 0,01) та слабка ̶ з греліном (r = -0,03; р > 0,1), а також достовірно негативна кореляція між рівнем ФНП-α і резистином (r = ̶ 0,36; р < 0,05). Слабка недостовірно позитивна кореляція мала місце між ФНП-α і греліном (r = 0,1; р > 0,1) та резистином і греліном (r = 0,09; р > 0,1).

У контрольній групі позитивна кореляція мала місце між вісфатином і ФНП-α (r = 0,40; р < 0,01); вісфатином і греліном (r = 0,44; р < 0,01) і негативна достовірна між ФНП-α і резистином (r = ̶ 0,50; p ˂ 0,05); резистином і вісфатином (r = ̶ 0,26; р < 0,05).

Аналізуючи вміст інших адипокінів та греліну у хворих на АГ, необхідно зазначити, що вміст греліну в плазмі венозної крові був нижчим, ніж у контролі, у 1,4 раза, у той же час був підвищений рівень резистину у 1,5 раза, ФНП-α ̶ у 4,2 раза і вісфатину ̶ у 1,7 раза.

Таблиця 2.13.

Зміни рівня адипогормонів у хворих із різним метаболічним профілем

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Адипо-  гормони | Контрольна група, n =16 | Ожиріння в поєднанні з АГ, n = 63 | | | АГ, n = 20 |
| Ожиріння  I ст. | Ожиріння  II ст. | Ожиріння  ІІІ ст. |
| Грелін | 59,4 ±  8,60 | 52,57 ±  31,28 | 29,2 ±  7,4 | 26,7 ±  7,0 | 42,9 ± 16,48 |
| ФНП-α | 5,3 ±  1,39 | 20,05 ±  3,0 | 19,4 ±  5,8 | 24,0 ±  4,3 | 22,1 ±  7,54 |
| Резистин | 8,6 ±  2,45 | 14,63 ±  5,54 | 14,6 ±  5,5 | 17,3 ±  7,6 | 13,3 ±  6,68 |
| Вісфатин | 18,3 ±  6,51 | 41,5 ±  22,7 | 52,6 ±  31,3 | 53,4 ±  44,2 | 30,3 ± 20,09 |

У хворих з ожирінням III ст. був найнижчий рівень греліну, зменшений порівняно з контролем у 2,2 раза, і найбільш високі показники резистину, що перевищували показники контрольної групи у 2 рази, ФНП-α ̶ у 4,5 раза і вісфатину ̶ у 2,9 раза (табл. 2.13.).

Рівні адипогормонів, залежно від наявності АГ та ступеня ожиріння наведені на рисунку 2.15.

Рис. 2.15. Рівень адипоцитокінів у хворих на АГ та ожиріння

Таким чином, вимірювання вмісту греліну і адипогормонів кpoві хворих на ізольовану АГ та АГ з ожирінням свідчать про активацію утворення прозапальних гормонів і недостатнє надходження у кровотік греліну.

**2.4. Медикаментозна корекція функції ендотелію у хворих на АГ**

**2.4.1. Вплив на вазоспастичні механізми патогенезу АГ з ожирінням іАПФ-периндоприлу**

АГ є однією із значущих неінфекційних пандемій в історії людства і визначає структуру ССЗ та смертності [130, 133]. Тривале підвищення AT викликає ремоделювання ССС із розвитком ІМ і прискоренням атеросклеротичних процесів в артеріях, прогресування ІХС, кардіосклерозу і ХСН [48, 83].

Ураження органів-мішеней при АГ визначається рівнем AT і корелює із показниками добового моніторування артеріального тиску (ДMAT), що підтверджує багатоплановість впливу АГ на зміни органів-мішеней як основного фактора ризику ССЗ [33]. До цього необхідно додати наявність ЕД як фактора, що бере участь у патогенезі АГ та формуванні судинних уражень, зокрема атеросклерозу і ІХС, яка є однією з найбільш частих ССЗ у пацієнтів із АГ [15]. Поєднання АГ, ІХС та ожиріння збільшує ризик ускладнень та смертності в 2 рази і відповідає категорії дуже високого ризику за фремінгемськими критеріями (США) і шкалою SCORE (Європейського товариства кардіологів) незалежно від рівня AT [19, 96]. Використання ДМАТ дозволяє виділити та індивідуалізувати зміни добового профілю АТ як для встановлення високих абсолютних значень AT, так і що його варіабельності[105,106].  
 Це викликає необхідність корекції зазначених порушень ДМАТ, що  
асоціюються з ураженням органів-мішеней, та вивчення можливості  
відновлення порушеного ДМАТ при застосуванні окремих антигіпертензивних засобів.

Лікування периндоприлом супроводжувалося (табл. 2.14.) зменшенням систолічного (САТ) добового і денного АТ на 17,2 % і 17,1 % (p ˂ 0,01).

Такою самою мірою відзначено зниження діастолічного (ДАТ) добового і денного АТ на 18,3 % і 17,6 % (p ˂ 0,01) відповідно, у той самий час як нічний рівень діастолічного АТ знижувався на 27,2 % (p ˂ 0,01) порівняно з вихідним. При цьому пульсовий АТ (ПАТ) і варіабельність як систолічного, так і діастолічного тиску була більш значною в нічний час: її зменшення  в  нічний  час  для  систолічного  тиску  становила  26,7 %  (p

= 0,024), діастолічного – 20,0 % (p = 0,035), для ПАТ ̶ 23,4 % (p ˂ 0,01).

Таблиця 2.14.

Зміни показників ДМАТ у хворих на АГ при лікуванні периндоприлом

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Показники | Хворі на АГ, n = 6 9 | |  |
| АТ, мм рт. ст. | вихідний рівень | через 6 тижнів | ∆ %, р |
| САТ добовий | 148,0 [139,0; 159,0] | 122,5[118,0; 125,0] | -17,2 %, р < 0,01 |
| САТ денний | 152,0 [143,0; 166,0] | 126,0 [122,0; 132,0] | -17,1 %, р < 0,01 |
| САТ нічний | 142,5 [132,0; 148,0] | 110,5 [107,0; 116,0] | -22,5 %, р < 0,01 |
| ДАТ добовий | 90,0 [83,0; 93,0] | 73,5 [65,0; 76,0] | -18,3%, р < 0,01 |
| ДАТ денний | 94,0 [85,0; 99,0] | 77,5 [72,0; 83,0] | -17,6%, р < 0,01 |
| ДАТ нічний | 81,0 [73,0; 84,0] | 59,0 [57,0; 67,0] | -27,2%, р < 0,01 |
| ПАТ добовий | 63,5 [58,5; 68,5] | 48,0 [45,0; 53,0] | -24,4%, р < 0,01 |
| ПАТ денний | 6 1,0 [56,0; 65,0] | 48,0 [45,0; 52,0] | -21,3%, р < 0,01 |
| ПАТ нічний | 64,0 [57,0; 71,0] | 49,0 [44,0; 53,0] | -23,4 %, р < 0,01 |
| ВСАТ добовий | 16,0 [14,0; 19,0] | 14,0 [12,0; 16,0] | -12,5 %, р = 0,047 |
| ВСАТ денний | 15,0 [13,0; 20,0] | 12,0 [11,0; 14,0] | -20,0 %, р = 0,038 |
| ВСАТ нічний | 15,0 [13,0; 18,0] | 11,0 [9,0; 14,0] | -26,7 %, р = 0,024 |
| ВДАТ добовий | 14,0 [12,0; 16,0] | 13,0 [11,0; 14,0] | -7,1%, р=0,064 |
| ВДАТ денний | 13,0 [10,0; 15,0] | 11,0 [10,0; 13,0] | -15,4%, р = 0,047 |
| ВДАТ нічний | 10,0 [8,0; 14,0] | 8,0 [7,0; 11,0] | -20,0%, р = 0,035 |

Ці зміни супроводжувалися (табл. 2.15.) зменшенням кількості хворих з добовим профілем CAT типу «non-dipper» на 24,3 % (р < 0,01), збільшенням

хворих з профілем типу «dipper» на 27,0 % (p < 0,01), зменшенням кількості хворих з профілем типу «night-реакег» на 5,4 % (р > 0,05) і збільшенням кількості хворих з профілем типу «over-dipper» на 2,7 % (р > 0,05).

Таблиця 2.15.

Зміни показників добового профілю САТ і ДАТ у хворих на АГ під впливом лікування периндоприлом

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Добовий профіль (абс./%) | Хворі на АГ, n = 37 | | |
| вихідний рівень | через 6 тижнів | відсоток зниження |
| Добовий профіль САТ | | | |
| Non-dipper | 20 (54,1 %) | 11 (29,7 %)\* | -24,3 %, (p < 0,01) |
| Dipper | 13 (35,1 %) | 23 (62,2 %)\* | +27,0 %, (p < 0,01) |
| Night-peaker | 3 (8,1 %) | 1 (2,7 %)\* | -5,4 %, (p > 0,05) |
| Over-dipper | 1(2,7 %) | 2 (5,4 %)\* | +2,7 %, (p > 0,05) |
| Добовий профіль ДАТ | | | |
| Non-dipper | 17 (45,9%) | 12 (32,4 %)\* | -13,5 %, (p < 0,05) |
| Dipper | 14 (37,8 %) | 21 (56,8 %)\* | +18,9 %, (p < 0,01) |
| Night-peaker | 2 (5,4 %) | 1 (2,7 %)\* | -2,7 %, (p > 0,05) |
| Over-dipper | 4 (10,8 %) | 3 (8,1 %)\* | -2,7 %, (p > 0,05) |

\* p < 0,05 порівняно з періодами до і після лікування

Схематично зміни добового профілю САТ і ДАТ після лікування зображені на рисунках 2.16. і 2.17. відповідно.

Рис. 2.16. Зміни добового профілю САТ після лікування

Добовий профіль ДАТ також збільшився за рахунок групи хворих із типом «dipper» на 18,9 % (р < 0,01), за рахунок зменшення кількості хворих із профілем добового AT типу «non-dipper» на 13,5 % (р < 0,05), «night-реакеr» ̶ на 2,7 % (р > 0,05) і «over-dipper» ̶ на 2,7 % (р > 0,05).

Рис. 2.17. Зміни добового профілю ДАТ після лікування

Таким чином, лікування периндоприлом приводило в першу чергу до зниження діастолічного та пульсового АТ, переважно в нічний час і в меншій мірі систолічного, в результаті чого збільшувалася кількість хворих із фізіологічним профілем добового AT типу «dipper».

При лікуванні АГ особлива увага приділялася максимальному зниженню ризику розвитку серцево-судинних ускладнень і смерті від них. Рекомендації з використання медикаментозних засобів для лікування АГ передбачають зниження AT до цільових рівнів і використання гнучкого режиму медикаментозної терапії, що залежить від вихідної величини AT та супутніх захворювань, хоча, на нашу думку, для ефективної гіпотензивної терапії повинен враховуватися добовий профіль AT із його нормалізацією. Отже, точкою докладання гіпотензивної терапії повинні бути як абсолютний рівень AT, так і його зміни упродовж доби, а зміни циркадного ритму AT повинні виключати патологічні гіпертензивні реакції, які можуть закінчуватися фатальними подіями [206, 215].

Виходячи з вищевикладеного, перспективним напрямком лікування АГ поряд із зменшенням рівня AT є прагнення до збільшення кількості хворих із добовим профілем AT типу «dipper», що є дуже перспективним напрямком терапії для зменшення судинних фатальних і нефатальних подій, що і характеризує фармакодинамічні ефекти таких гіпотензивних препаратів, як периндоприл [203, 215].

На сьогодні відомо про наявність додаткових кардіопротективних властивостей у ряді іАПФ при застосуванні цієї групи препаратів у хворих з ІХС та АГ, які не можна пояснити лише зниженням артеріального тиску. Доведено, що іАПФ і конкретно периндоприл впливають на основні патологічні процеси, що лежать в основі коронарної хвороби серця, ̶ вазоконстрикцію, структурні зміни в судинні стінці, ремоделювання лівого шлуночка і особливо поліпшення функції ендотелію [2, 75, 78].

Протективний вплив периндоприлу щодо розвитку атеросклерозу, можливо, обумовлено зниженням рівня ангіотензину II і підвищенням продукції NO, що приводить до поліпшення функції ендотелію судин [78, 97].

Також одним із механізмів антиішемічної дії периндоприлу є і артеріовенозна периферична вазодилатація, що усуває гемодинамічне перевантаження серця (як наповнення, так і опір («preload and afterload») і зниження тиску в шлуночках) [68, 87]. До цього необхідно додати фармакодинамічний вплив периндоприлу на патогенетичні механізми АГ у вигляді порушення нейрогуморальної регуляції і спотворений під впливом активації ренін-ангіотензин-альдостеронової та симпатоадреналової систем, добовий ритм AT, ендотеліальну вазорегулювальну функцію і, можливо, генетичні фактори.

**2.4.2. Гіполіпідемічні ефекти поєднаного використання ендотелійкоригувальних препаратів (фозиноприлу, небівололу та аторвастатину) у хворих із АГ та ожирінням**

Серед хворих на АГ частота порушень холестеринового обміну (гіперхолестеринемія, ХС-ЛПНЩ), гіпертригліцеридемії і зниження ХС-ЛПВЩ досягає 80 % [35]. Порушення ліпідного обміну істотно впливають на особливості підвищення AT при АГ [47]. На ранніх етапах розвитку АГ гіперліпідемія і гіперхолестеринемія роблять свій внесок головним чином у розвиток діастолічної гіпертонії, а дисліпопротеїдемії і порушення комплаєнсу великих судин артеріального типу внаслідок атеросклерозу мають важливе значення для підвищення жорсткості великих артерій і зміни рівня пульсового AT, яке в цей час розглядається як фактор підвищення серцево-судинного ризику [35, 207].

Під впливом лікування фозиноприлом поєдноно з небівололом і аторвастатином упродовж 12 тижнів спостерігалися такі зміни рівнів ліпопротеїнів (табл. 2.16).

Табл. 2.16.

Динаміка показників ліпідного профілю хворих на АГ поєднано з ожирінням після лікування

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Показник | Пацієн ̶ ти з  АГ  (після лікуван ̶ ня),  N = 23 | ∆ % | Пацієнти з АГ  та ожирінням  (після лікування), n = 5 9 | | | | | |
| І ̶ ІІ ст.,  N = 39 | ∆ % | Р | ІІІ ст.,  N = 20 | ∆ % | Р |
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 |
| ЗХС | 4,77 | ̶ 25,5 | 4,77  [4,29;  5,01] | ̶ 26,6 | < 0,05\* | 4,78  [4,33;  5,06] | ̶ 27,6 | < 0,05\* |
| ТГ | 1,94 | ̶ 7,6 | 2,05  [1,92;  2,21] | ̶ 7,2 | > 0,05 | 2,13  [1,98; 2,35] | ̶ 5,0 | > 0,05 |
| ХС ЛПДНЩ | 0,8 | ̶ 11 | 0,91  [0,84;  1,01] | **̶** 10 | > 0,05 | 0,94  [0,89; 1,06] | ̶ 8,7 | > 0,05 |
| ХС ЛПНЩ | 3,16 | ̶ 30,5 | 3,22  [2,94;  3,39] | ̶ 30,2 | < 0,05\* | 3,24  [2,95; 3,37] | ̶ 30,8 | < 0,05\* |
| КА | 2,62 | ̶ 23 | 2,68  [2,37;  3,35] | ̶ 22,5 | < 0,05\* | 2,77  [2,39; 3,48] | ̶ 19,7 | < 0,05\* |
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 |
| ХС ЛПВЩ | 1,56 | +9,9 | 1,60  [1,42;  1,77] | +9,6 | < 0,05\* | 1,52  [1,39; 1,76] | +6,3 | < 0,05\* |
| ЛП «а» | 0,39 | ̶ 2,4 | 0,48  [0,25;  0,69] | ̶ 2,4 | > 0,05 | 0,54  [0,29;  0,66] | ̶ 5,4 | > 0,05 |
| АПО-А1 | 1,21 | +22,2 | 1,22  [0,97;  1,29] | +22 | < 0,05\* | 1,18  [0,94; 1,26] | +20,4 | < 0,05\* |
| АПО-В | 1,06 | ̶ 18,5 | 1,08  [0,98;  1,14] | ̶ 18,2 | > 0,05 | 1,11  [0,99; 1,26] | ̶ 16,5 | > 0,05 |

\* Достовірність різниці Р між досліджуваними групами р < 0,05

У хворих із АГ і АГ з ожирінням І ̶ II і III ступенів рівень загального ХС знизився на 25,5; 26,6 і 27,6 % відповідно; ХС-ЛПНЩ ̶ на 30,5; 30,2 і 30,8 % відповідно; КА ̶ на 25,2, 22,5 та 19,7 % відповідно (р < 0,05), також спостерігалася чітка тенденція до зниження вмісту ХС-ЛПДНЩ на 11; 10 і 8,7 % відповідно (рисунок 2.18.).

Рис. 2.18. Динаміка показників ліпідного профілю хворих з АГ поєднано з ожирінням після лікування

Вміст ХС-ЛПВЩ у хворих із АГ і АГ з ожирінням І ̶ II і III ступенів підвищувався на 9,9; 9,6 і 6,3%. Рівень Апо-А1 теж мав тенденцію до підвищення на 22,2, 22 і 20,4% відповідно. Зміна концентрації ТГ та ЛП (а) в усіх групах мала дуже слабку тенденцію до зниження: ТГ на 7,6; 7,2 і 5 %, а ЛП (а) на 2,4; 2,4 і 5,4% відповідно, у той час як зміна змісту Апо-В у хворих мала чітко виражену тенденцію до зниження на 18,5; 18,2 і 16,5 %.

Сьогодні атеросклеротичний процес розглядається як реакція на ушкодження судинної стінки і перш за все ендотелію. Найбільш важливим ушкоджувальним фактором є гіперхолестеринемія. Найбільш атерогенними Апо-протеїдними частинами є ЛПНЩ, що переносять близько 70 % ХС плазми, з них найбільш атерогенними є перекисно-модифіковані ЛПНЩ. Вони мають пряму цитотоксичну дію, викликаючи ураження ендотелію, стимулюють адгезію моноцитів на його поверхні, взаємодіють із факторами згортання крові, активуючи експресію тромбопластину і інгібітора активації плазміногена [35]. Перекисно-модифіковані ЛПНЩ відіграють безпосередню роль у розвитку ЕД, пригнічуючи продукцію фактора релаксації ендотелію ̶ NO, викликаючи посилення продукції ЕТ ̶ потенційного вазоконстриктора [196]. Досвід застосування різних гіполіпідемічних препаратів показує, що у багатьох випадках сприятливий ефект лікування пацієнтів спостерігається вже в перші тижні, коли ще не може бути мови про регресію атеросклеротичного ураження. Позитивний вплив гіполіпідемічних препаратів у ранні періоди їх застосування пов'язаний, у першу чергу із тим, що зниження рівня ХС-ЛПНЩ у крові приводить до покращання функції ендотелію, зменшення числа адгезивних молекул, нормалізації згортання крові та відновлення пригніченого при гіперхолестеринемії утворення NO [174].

Особливо важливим результатом гіполіпідемічної терапії є зниження смертності від ССЗ і загальної смертності. Це було встановлено у багатьох фундаментальних дослідженнях із первинної і вторинної профілактики атеросклерозу й ІХС, у яких холестеринознижувальна терапія упродовж приблизно 5 років привела до зменшення смертності від ССЗ на 30 ̶ 42 % і зниження загальної смертності ̶ на 22 ̶ 30 % [120]. У клінічних та епідеміологічних дослідженнях давно встановлено зв'язок атеросклерозу й АГ [10, 62]. Різного роду дисліпопротеїдемії трапляються приблизно в 75 % випадків у хворих із АГ, а формування атеросклерозу здійснюється за обов'язкової участі порушень ліпідного обміну: гіперхолестеринемії (ГХС), що зустрічається приблизно в 50 % випадків навіть у хворих із АГ молодого віку, високого рівня ХС-ЛПНЩ ̶ в 67,8 %, при зниженні вмісту ХС-ЛПВЩ ̶ у 82,2 %, гіпертригліцеридемії ̶ в 36,7 % і підвищенні коефіцієнта атерогенності у 88,9 % пацієнтів [200]. Такі зміни ліпідного обміну призводять до того, що майже у 1/3 обстежених хворих із АГ є артеріальна судинна хвороба нирок із різним ступенем судинного атеросклерозу, останнє вимагає одночасного застосування гіполіпідемічних і гіпотензивних препаратів [73].

Установлено прямий зв'язок між рівнем ХС-ЛПНЩ і ризиком виникнення ССЗ як у чоловіків, так і у жінок, і на це впливає головним чином рівень загального холестерину і ТГ [10]. Їх вплив на розвиток атеросклерозу та гемодинамічні характеристики підвищеного рівня АТ: систолічного, діастолічного та пульсового грунтуються на кардіогемодинамічних здатностях серця і еластичних властивостях аорти і великих артерій, зокрема на їх жорсткості [99]. Деякі автори вказують на те, що гіпертригліцеридемія і гіперхолестеринемія мають вагомий внесок переважно на частоту діастолічної АГ і АГв цілому, тоді як із систолічною АГ їх зв'язок є більш слабким [107].

Актуальним є питання корекції порушень обміну ліпідів та усунення дисліпопротеїнемії при лікуванні атеросклеротичних змін судин. Із цієї точки зору на особливу увагу заслуговують медикаментозні засоби гіпотензивної і антиатерогенної дії, такі як іАПФ, β-блокатори і статини, що мають широкий фармакодинамічний спектр плейотропної дії, в тому числі нормалізують функцію ендотелію [75, 77, 78]. Становлення і прогресування АГ та її ускладнень здійснюється за участі ЕД ̶ одного з універсальних патогенетичних механізмів підвищення рівня AT [119]. ЕД проявляється як активацією процесів тромбоутворення, адгезії і посиленням утворення вазоспастичних субстанцій, так і ремоделюванням судин артеріального типу [15]. Істотним компонентом перелічених патогенетичних механізмів, безумовно, є порушення ліпідного обміну. З цієї точки зору корекція ЕД при одночасному застосуванні медикаментозної антигіпертензивної терапії та лікування гіполіпідемічної спрямованості набувають великого значення [68].

Найбільш широко вивчений вплив на функцію ендотелію інгібіторів РААС [209]. Значення ендотелію у розвитку ССЗ грунтується на тому, що основна частина рецепторів АПФ розміщена на мембрані ендотеліальних клітин, а 90 % усього обсягу РААС припадає на органи і тканини і лише ̶

10 % на плазму [210]. Порівняння дії іАПФ на ендотелій з іншими гіпотензивними препаратами показує, що простої нормалізації тиску для відновлення функції ендотелію недостатньо. іАПФ можуть послаблювати процес атеросклерозу навіть в умовах стабільного АТ та за відсутності порушень показників ліпідного профілю. Найкращий ефект досягається при використанні іАПФ, що мають найбільшу афінність тканинної (ендотеліальної) РААС [116]. Серед відомих іАПФ найбільшу спорідненість до тканинної РААС має квінаприлат (активний метаболіт квінаприлу), який за показником тканинної афінності в рази перевищує метаболіти інших іАПФ. Механізм позитивної дії квінаприлу на ЕД пов'язаний не лише з його модулювальним впливом на метаболізм брадикініну, але також з його здатністю відновлювати нормальну діяльність мускаринових рецепторів ендотелію, що призводить до опосередкованої дилатації артерій за рахунок рецепторзалежного збільшення синтезу NО. Також існують докази, що квінаприл мають прямий модулювальний вплив на синтез NО. Здатність покращувати функцію ендотелію демонструють й інші іАПФ, що мають високу афінність до тканинної РААС, зокрема периндоприл, раміприл і меншою мірою еналаприл. Вплив іАПФ зменшує вазоконстрикторні ефекти, запобігає або сповільнює ремоделювання стінок судин і серця, але помітних морфофункціональних зрушень із боку ендотелію необхідно чекати не раніше 3 ̶ 6 - місячного приймання іАПФ [2,13].

Наступним досить важливим фактором зниження тонусу резистивних артеріол, участь в якому бере дисліпопротеїдемія, є підвищення синтезу оксиду азоту. З цієї точки зору можна вважати, що медикаментозні препарати повинні не лише адекватно знижувати AT, а й коригувати порушення ендотеліальної дисфункції, що властиве фармакодинамічним ефектам небівололу [131, 148, 208, 218].

Виходячи із зазначеного, комбіноване застосування препаратів, що мають не лише гіполіпідемічну (аторвастатин), гіпотензивну (фозиноприл і небіволол), але й нормалізуючу функцію ендотелію дію [7], є оптимальним поєднанням [13, 193]. Їх поєднане застосування для лікування АГ і порушень ліпідного обміну дозволяє використовувати і посилювати специфічний плейотропний вплив на загальні механізми, що лежать в основі патогенезу ССЗ. Враховуючи їх фармакодинамічні властивості, поєднане застосування фозиноприлу, небівололу та аторвастатину усуває селективну дію, розширює і підсилює терапевтичний ефект за відсутності побічних реакцій.

**2.4.3. Вазолітичні і нейрогуморальні ефекти впливу** **комбінованої терапії на патогенетичні механізми дисфункції ендотелію у хворих на АГ та ожиріння залежно від дисліпопротеїнемії**

Для оцінювання впливу комбінованого застосування гіпотензивних препаратів груп інгібіторів ангіотензин-перетворювального ферменту (іАПФ), β-адреноблокаторів (БАБ) і статинів: фозиноприлу, небівололу, аторвастатину на клініко-лабораторні показники хворі були рандомізовані на дві групи. Критерієм рандомізації була наявність порушень ліпідного обміну дисліпідемія (ДЛП) у вигляді підвищення вмісту ЗХ, ХС-ЛПНЩ, ХС-ЛПДНЩ, ХС-ЛПВЩ.

Клінічна ефективність комбінованого лікування оцінювалася за даними моніторування добового артеріального тиску (ДМАТ) за стандартною методикою (АВРМ 02М MEDITECH, Угорщина) в умовах вільного рухового режиму, визначення МАУ, вмісту ендотеліну-1, ФНП-α до лікування і через 12 тижнів після початку лікування. Обстеження проводилося через 48 годин після відміни попередньої антигіпертензивної терапии. Виділяли такі типи добового профілю AT: «dipper» ̶ при достатньому зниженні AT у нічні години (фізіологічний тип, добовий індекс (СІ ̶ 10 ̶ 20%); «non-dipper» ̶ при

недостатньому зниженні AT у нічний час (СІ < 10%); «night-реакеr» ̶ у випадках, коли нічний АТ перевищував денний (СІ < 0) і «over-dipper» ̶ при значному, надмірному зниженні AT в нічні години (СІ > 20%). Пацієнти перебували в умовах однакової фізичної активності, планово не приймали нітровмісні препарати, а також дотримувалися дієти з виключенням продуктів із надлишковим вмістом нітратів і нітритів.

Поєднання АГ і ДЛП мало місце у 26 (53 %) хворих (1-ша група), АГ без зміни ліпідного спектра плазми крові діагностувалася у 23 (47 %) хворих (2-га група). АГ II ступеня діагностована у 11 (42 %) пацієнтів 1-ї групи і 11 хворих (48 %) 2 групи, АГ III ступеня ̶ у 15 (58 %) хворих 1-ї групи і 12 хворих (52 %) 2-ї групи.

За даними ДМАТ, вихідний рівень середньодобового CAT у хворих 1-ї групи склав 153,0 [145,0; 163,0] мм рт. ст. Через 12 тижнів лікування середній САТ досягнув значення 127,0 мм рт. ст. [118,0; 132,0] (р = 0,002), рівень середнього ДАТ знизився від початкового 93,0 [87,0; 98,0] до 78,0 [69,0;

84,0] мм рт.ст. (р = 0,003). У 2-й групі через 6 тижнів лікування відбулося статистично значуще зниження середнього САТ з 149,0 [142,0; 158,0] до 125,0 [118,0; 131,0] мм рт. ст. (р = 0,004), а середнього ДАТ із 89,0 [83,0; 95,0] мм рт. ст. до 73,0 [67,0; 82,0] (р = 0,003). У кінці спостереження цільовий рівень AT (< 130/90 мм рт. ст.) було досягнено у 22 пацієнтів 1-ї групи (85 %) і 21 пацієнта 2-ї групи (91 %).

Аналіз добового профілю CAT у хворих 1-ї групи до початку лікування показав, що фізіологічний тип «dipper» мав місце у 19 % пацієнтів, а патологічні типи «non-dipper» та «night-реакеr» ̶ у 42 і у 19 % хворих відповідно. У хворих 2-ї групи добовий профіль CAT типу «dipper» мав місце у 22 %, а типи «non-dipper» та «night-реакеr» ̶ у 39 і у 26 % хворих відповідно. Після проведеної 12-тижневої терапії хворих 1-ї групи відбулося збільшення кількості пацієнтів з добовим типом профілю CAT «dipper» до

85 % (р < 0,01), при цьому зменшилася питома вага пацієнтів із типом профілю AT «non-dipper» до 12 % (р < 0,01) і «night-реакеr» ̶ до 3 % (р < 0,05). Для хворих 2-ї групи виявилося характерним збільшення кількості хворих із профілем «dipper» до 91 % (р < 0,01) за рахунок зникнення у хворих профілю САД «night-реакеr» зменшення кількості хворих із добовим САД типу «non-dipper» на 4 % (р < 0,01), «over-dipper» ̶ 4 % (р < 0,05) (табл. 2.17.)

Таблиця 2.17.

Деякі показники добового профілю АТ і гуморальних механізмів ЕД

до та після застосування гіпотензивних препаратів і статинів

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Показник | 1-ша група АГ+ДЛП (n = 26) | | | 2-га група АГ (n = 23) | |
| АГ ІІ ст./АГ ІІІ ст. | 11 (42 %)/15 (58 %) | | | 11 (48 %)/12 (52 %) | |
| МАУ-скринінг 300 мг/л/  150 мг/л | 17\* (65 %)/9 (35 %) | | | 10 (43 %)/13 (57%) | |
|  | До лікування | Після лікування | | До лікування | Після лікування |
| САТ добовий | 153,0 [145,0; 163,0] | 127,0# [118,0; 132,0] | | 149,0 [142,0;158,0] | 125,0#[118,0;131] |
| ДАТ добовий | 93,0 [87,0; 98,0] | 78,0 # [69,0;84,0] | | 89,0 [83,0; 95,0] | 73,0# [67,0;82,0] |
| Добовий профіль АТ  **3\_** | | | | | |
| Dipper | 5 (19 %) | | 22 (85 %) | 5 (22 %) | 21 (91 %) |
| Over-dipper | 5 (19 %) | | ̶ | 3 (13 %) | ̶ |
| Non-dipper | 11 (43 %) | | 3 (12 %) | 9 (39 %) | 1 (4 %) |
| Night-peaker | 5 (19 %) | | 1 (3 %) | 6 (26 %) | 1 (4 %) |
| МАУ, мг/мл | 8,97 [4,48; 17,40] | | 3,88 # [2,34; 8,10] | 6,58 [5,46; 13,15] | 3,47# [2,38; 7,02] |
| Ендотелін-1, нг/мл | 14,60 [8,22; 18,31] | | 9,49 # [7,35; 10,97] | 14,63 [8,17; 21,16] | 8,15# [4,78; 10,62] |
| ФНП-α-нг/мл | 3,17 [1,09; 6,37] | | 1,30 # [1,0; 3,13] | 3,17 [1,07; 5,94] | 1,28 # [1,0;3,06] |

\* Різниця достовірна між 1-ю та 2-ю групами.

# Різниця достовірна в межах однієї групи

Схематично рівні ЕТ-1, ФНП-α та МАУ, до та після лікування для пацієнтів І та ІІ груп наведені на рисунку 2.19.

Рис. 2.19.Рівні деяких гуморальних показників до та після лікування пацієнтів І гр. (АГ + ДЛП) та ІІ гр. (АГ)

До початку комбінованої терапії між групами не було статистично достовірних відмінностей у вмісті ЕТ-1, ФНП-α у сироватці крові, крім вмісту альбуміну в сечі (р = 0,0386).

Після курсу лікування у всіх хворих 1-ї і 2-ї груп виявлено достовірне зниження вмісту вазопресорів ендотеліну-1 (9,49 [7,35; 10,97], р < 0,01 і 8,15 [4,78; 10,62], р < 0,01) і базового прозапального цитокіну ФНП-α (1,30 [1,0; 3,13], р < 0,01 і 1,28 [1,0; 3, 06], р < 0,01), зменшення втрати альбумінів з сечею (3,88 [2,34; 8,10], р < 0,01 і 3,47 [2,38; 7,02], р < 0,01), р між групами 0,891; 0,836 і 0,674 відповідно. Нормалізація показників в обох групах супроводжувалася переходом добового профілю САД із патологічного («non-dipper» та «night-реакег») у фізіологічний («dipper») у 88 % хворих (р < 0,01).

Схематично зміни добового профілю САТ серед хворих І та ІІ групи після лікування зображені на рисунках 2.20. і 2.21. відповідно.

Рис. 2.20. Зміни добового профілю САТ серед хворих І групи

Рис. 2.21. Зміни добового профілю САТ серед хворих І групи

Наявність добового профілю CAT у хворих як 1-ї так і 2-ї групи типу «dipper» мала негативний кореляційний зв'язок вмісту ендотеліну-1

(rs = ̶ 0,67, р < 0,05 і rs = ̶ 0,64, р < 0,05 відповідно), ФНП-α (rs = ̶ 0,63,

p < 0,05 і rs = ̶ 0,61**,** р < 0,05 відповідно) у сироватці крові із вмістом альбумінів у сечі (rs = ̶ 0,57, p < 0,05 і rs = ̶ 0,55, р < 0,05 відповідно), у той час як добовий профіль CAT у хворих із АГ і 1-ї і 2-ї груп типу «non-dipper» позитивно корелював із зазначеними показниками (ендотелін-1: r = 0,67,

р < 0,05 і р = 0,66, р < 0,05 відповідно; ФНП-α: r = 0,56; р < 0,05 і р = 0,55,

р < 0,05 відповідно;МАУ: r = 0,62, р < 0,05 і р = 0,61 > < 0,05відповідно).

Застосування гіпотензивних засобів у хворих із АГ та ожирінням незалежно від етіології визначається позитивним впливом на добовий профіль AT, бажанням пацієнта лікуватися, доброю переносимістю і особливостями фармакокінетики гіпотензивних препаратів, зокрема, шляхів їх виведення з організму [57, 59, 68].

Стратегія лікування хворих із АГ та ожирінням полягає у довгостроковому контролі за функцією РААС, тому в основі патогенетичного лікування завжди знаходиться іАПФ [43, 50]. Фозиноприл є препаратом з доведеною ефективністю під час лікування хворих із ХСН, АГ, із вираженими протективними властивостями щодо уражень органів-мішеней, зокрема нефропатії.

Перевагою фозиноприлу є його взаємокомпенсований подвійний шлях виведення з організму: ниркова екскреція із сечею і печінкова деградація активних метаболітів із подальшим видаленням їх з жовчю через ШКТ і найнижчий індекс кумуляції у хворих із ХНН [2] . Висока ліпофільність препарату полегшує його проникнення в органи-мішені (серце, судини, нирки) і дозволяє ефективно пригнічувати активність не лише циркулюючої, але і тканинної РААС (ендотеліальної), тим самим проявляючи виражені органопротективні ефекти [64]. Одноразове приймання фозиноприлу забезпечує 24-годинний контроль АТ. Добра переносимість препарату, вплив на зменшення екскреції з сечею альбумінів, інших маркерів ЕД доведені за даними плацебо-контрольованих досліджень [44, 68, 97].

Механізм позитивної дії фозиноприлу на ЕД пов'язаний не лише його блокадою РААС і модулювальним пливом на метаболізм брадикініну, але і із здатністю відновлювати нормальну діяльність мускаринових рецепторів ендотелію, що приводить до опосередкованої дилатації артерій за рахунок рецепторзалежного збільшення синтезу NО, також існують докази, що препарат має прямий модулювальний вплив на АГ [116, 176]. Збільшення синтезу NО є досить важливим фактором зниження тонусу резистивних артеріол при АГ. Із цієї точки зору можна вважати, що медикаментозні препарати повинні не лише адекватно знижувати AT, але і коригувати порушення при ЕД, що також притаманне фармакодинамічним ефектам небівололу.

Високоселективний М-адреноблокаторнебіволол реалізує свою дію через феномен «зворотної сенситизації», відновлюючи сприйнятливість до фізіологічних сигналів симпатичної іннервації, блокуючи токсичну дію катехоламінів, також небіволол відновлює синтез NO шляхом блокади

β-адренорецепторів і безпосередньо збільшує співвідношення синтез/розпад NО в ендотелії судин, викликаючи вазодилатацію [45, 77, 97, 149, 208, 218].

Становлення і прогресування АГ та її ускладнень здійснюється за участі ДЕ і супроводжується активацією процесів тромбоутворення, адгезії, посиленням утворення вазоспастичних субстанцій та ремоделюванням судин артеріального типу [72, 81, 119].

Істотним компонентом перелічених патогенетичних механізмів є порушення ліпідного обміну, і з цієї точки зору корекція ЕД при одночасному застосуванні медикаментозної антигіпертензивної терапії та лікування статинами набуває особливе значення [5, 47, 69, 80]. Але крім корекції порушень ліпідного спектра у аторвастатині, виявлені сприятливі терапевтичні ефекти, не пов'язані з гіполіпідемічною дією, так звані плейотропні ефекти, що розвиваються в найближчі тижні від початку застосування препарату [68, 75, 116, 161]. Аторвастатин пригнічує процес асептичного запалення за рахунок зниження виділення активованими макрофагами цітокінів (ФНП-α, ІЛ-1 та ІЛ-6), також він, як і всі статини, пригнічує здатність до тромбоутворення на локальному та системному рівнях і збільшує судинорозширювальний резерв артерій, завдяки чому спектр його терапевтичних можливостей значно збільшується [7, 39, 46, 76, 114].

Таким чином, широкий спектр взаємодоповнювальних ефектів комбінованої терапії фозиноприлом (10 мг/добу), небівололом (5 мг/добу) і аторвастатином (20 мг/добу), її позитивний вплив на добовий профіль AT, тривалий 24-годинний антигіпертензивний ефект і добра переносимість роблять патогенетично обгрунтованим і доцільним використання цієї комбінації у пацієнтів із АГ.

**Заключення.**

Смертність від серцево-судинних захворювань в Україні приблизно у 3 рази перевищує середні показники країн ЄС, а для чоловіків віком 30 ̶ 59 років і жінок 49 ̶ 59 років смертність більше ніж у 5 разів вища, ніж у цих країнах.

Серед них основне місце належить трьом складовим: ІХС, АГ, ХСН. Усі вони тісно пов’язані з надлишковою масою тіла та ожирінням.

АГ є основною причиною таких ускладнень, як: інсульт, ІМ, ниркова недостатність та гіпертензивна ретинопатія. За статистичними даними, у хворих із АГ ризик інсульту збільшується у 7 разів, ІМ ̶ у 3 ̶ 4 рази [48].

Серед факторів ризику виникнення та прогресування АГ відмічають

цукровий діабет, паління, підвищення холестерину, низький рівень ЛПВЩ, високий рівень ЛПНЩ, спадковість, малорухливий спосіб життя, підвищене вживання кухонної солі та підвищений рівень фібриногену й надлишкову масу тіла.

Ожиріння є дуже поширеним захворюванням у світі. Це надало право ВООЗ оголосити його глобальною епідемією.

Відповідно до даних Міжнародної діабетичної федерації поширеність ожиріння знаходиться в межах 10 ̶ 30 % у різних країнах світу. Надлишкова маса тіла виявляється у 64 % дорослого населення США, а надзвичайно високий ступінь ожиріння ̶ у 4,7 %.

Дослідження, яке було проведене з 1980 до 2002 року під егідою ВООЗ у 21 країні Західної Європи, Австралії, США, Китаї, показало, що ожиріння у чоловіків трапляється у 23 %, а у жінок у 25 % від усієї популяції. Розрахунки показали, що у 2025 році від ожиріння у світі будуть страждати 40 % чоловіків та 50 % жінок.

За даними статистики, з причин, пов'язаних із ожирінням, кожен рік у світі помирає 2,5 млн осіб. Хворі віком 25 ̶ 35 років, які страждають на ожиріння, помирають у 12 разів частіше, ніж їх однолітки з нормальною масою тіла. Збільшення маси тіла лише на 0,4 кг збільшує ризик смерті на

2 % у осіб віком 50 ̶ 62 роки. Середня тривалість життя хворих на ожиріння на 8 ̶ 10 років коротша, ніж у людей із нормальною масою тіла [56].

У осіб з ожирінням імовірність розвитку АГ на 50 % вища, ніж у осіб із нормальною масою тіла. Ожиріння провокує прискорення розвитку факторів, які становлять серцево-судинний ризик.

Ожиріння призводить до порушення вуглеводного та жирового обміну, механізмів регуляції АТ та функції ендотелію, є фактором ризику захворювань, обумовлених атеросклерозом [166]. Поєднання АГ з ожирінням або гіперліпідемією мають 8 ̶ 15 % обстежених хворих, а поєднання цих трьох компонентів разом трапляється більш ніж у половини пацієнтів із метаболічним синдромом. За даними Фремінгемського дослідження, імовірність розвитку АГ у осіб із надлишковою масою тіла на 50 % вища, ніж у осіб із нормальною масою тіла.

АГ у поєднанні з метаболічними порушеннями прискорює атеросклероз коронарних судин, створюючи тим самим підвищений рівень розвитку ускладнень. Вивчення питання про механізми формування АГ при поєднанні з ожирінням та гіперліпідемією є актуальним та попередньо визначає особливості її клінічного перебігу і принципів підбору медикаментозної корекції.

У хворих на ожиріння особливістю гіпертензивного серця є значно виражена гіпертрофія ЛШ, яка є неадекватною рівню підвищення АТ. Гіпертрофія ЛШ розглядається як незалежний фактор високого ризику раптової смерті при серцево-судинних захворюваннях і відіграє важливу роль при формуванні дисфункції ЛШ [117, 144, 172].

Метою дослідження було вивчення впливу ожиріння на функціональній стан ендотелію за показниками ендотелійзалежної та ендотелійнезалежної вазодилатації у хворих на АГ.

Обстежено 136 хворих з АГ віком від 62 до 88 років (середній вік (73,54 ± 0,56) років, серед них 81 чоловіків (59,56 %) і 55 жінок (40,44 %). З них основну групу становили 104 хворих з ожирінням, 32 пацієнти з АГ без ожиріння становили групу порівняння. Контрольна група ̶ 25 практично здорових осіб середнього віку (53,31 ± 1,39) років. У всіх хворих встановлено діагноз АГ І ̶ ІІІ стадій відповідно до рекомендацій Комітету експертів ВООЗ (1999). Тривалість захворювання на АГ у середньому становила (12,5 ± 1,2) років.

Визначали такі показники антропометрії: масу тіла (кг), зріст (м), ІМТ, окружність талії (ОТ, см), обхват стегон (ОС, см).

Для оцінки ожиріння використовувалася класифікація ВООЗ (1999), в якій надлишок маси тіла оцінювався за значенням ІМТ (індекс Кетле), де ідеальний показник ІМТ знаходиться в інтервалі 18,5 ̶ 24,9 кг/м², надлишок маси тіла ̶ 25 ̶ 30 кг/м², ожиріння І ст. ̶ ІМТ у межах 30 кг/м2 і більше; ожиріння ІІ ст. ̶ 35 ̶ 40 кг/м2, ожиріння ІІІ ст. ̶ ІМТ ˃ 40 кг/м2. Ступінь абдомінального ожиріння визначали за ІМТ ˃ 25 кг/м² і співвідношенням ОТ/ОС (> 0,9).

Порушення регуляції тонусу судин визначалося за зміною впливу ендотеліального стимулу на діаметр судин та/або кровотік по ній. За основу були взяті показники судинної реактивності плечової артерії у відповідь на компресію та нітрогліцерин [15, 28, 44, 65].

Наявність дисліпопротеїнемії оцінювали за рівнем ЗХ, ТГ та ліпопротеїдів.

Стан серцевої гемодинаміки оцінювали при проведенні ехокардіоскопії за загальноприйнятою методикою на апараті Envisor HD фірми Phillips [158]. Вимірювали такі параметри ЛШ: діаметр ЛП, кінцевий діастолічний і систолічний розміри ЛШ (КДР, КСР), товщину міжшлуночкової перетинки (ТМШП), товщину задньої стінки ЛШ (ТЗCЛШ). За методикою Simpson обчислювали кінцевий систолічний обʼєм ( КСО = 7 × КСР 3/(2,4 + КСР))ЛШ, кінцевий діастолічний обʼєм (КДО = 7 × КДР 3/(2,4 + КДР))ЛШ, ударний обʼєм (УО = КДО ̶ КСО), фракцію викиду (ФВ = УО/КДО × 100 %). Індекс маси міокарда (ІММЛШ, г/м ²) обчислювали за формулою ІММЛШ = ММЛШ/S, де S ̶ площа тіла пацієнта.

Гуморальні механізми ЕД, а саме оксидантні, ендотеліальні та запальні, оцінювали за вмістом МДА, АОА, RSNO, NOS, eNOS, iNOS, ЕТ-1, ФВ, МАУ та СРБ. Рівень адипоцитокінів (греліну, резистину, вісфатину, ФНП-α) у сиворотці крові визначали імуноферментативним методом.

Аналіз отриманих даних показав, що залежно від ступеня АГ та ожиріння, у здорових осіб і хворих на АГ І ступеня без ожиріння істотних відмінностей діаметра плечової артерії не було. Вазодилатація на компресію і нітрогліцерин була достатньою і становила: (4,8 ± 0,43) мм на компресію, (4,8 ± 0,48) мм на нітрогліцерин або порівняно з вихідною була вищою на 21,51 %. За наявності ожиріння І ступеня вихідний рівень діаметра плечової артерії становив (4,55 ± 0,33) мм, або на 13,8 % вище, що свідчило про більш інтенсивний (р < 0,05) кровотік. Ішемічна компресія приводила до збільшення діаметра плечової артерії до (5,1 ± 0,49) мм, або на 12,1 % порівняно з вихідним рівнем, і збільшення діаметра плечової артерії під впливом нітрогліцерину до (5,45 ± 0,38) мм або на 19,8%. При II ступеню ожиріння у хворих АГ І ступеню відзначалося зменшення діаметра плечової артерії ̶ до (4,2 *±* 0,52) мм, що істотно не відрізнялося від показників здорових осіб (р > 0,05).

Під впливом ішемічної компресії діаметр плечової артерії збільшився до (4,6 ± 0,54 ) мм або на 9,5 % (р < 0,05), і під впливом нітрогліцерину до

(4,8 ± 0,61) мм, або на 14,3 %, (р < 0,05). Найбільш істотні зміни мали місце при III ступені ожиріння. Вони полягали в тому, що при початковому стані діаметра плечової артерії контрольної групи ̶ (4,1 ± 0,44) мм як ішемічна компресія, так і нітрогліцерин призводили до помірного недостовірного збільшення діаметра плечової артерії : при ішемічній компресії до

(4,3 ± 0,65) мм, або на 4,9 % і нітрогліцерин збільшив діаметр плечової артерії до (4,5 ± 0,46) мм, або на 9,8 %. Необхідно все ж звернути увагу, що нітрогліцерин порівняно з ішемією збільшував діаметр плечової артерії майже в 2 рази.

При АГ II ст. вихідний діаметр плечової артерії був значно більшим. У хворих без ожиріння він становив (4,2 ± 0,58) мм (р > 0,05 порівняно з контролем), з ожирінням І ст. (4,9 *±* 0,22) мм, або на 22,5 %; р ˃ 0,05), з ожирінням II ст. ̶ (5,1 ± 0,52) мм, або на 27,5 % (р < 0,01), і ожирінням ІІІ ст. ̶ (4,9 ± 0,58) мм, або на 22,5 % більше (р < 0,05) порівняно з контролем. Але ішемічна компресія приводила до збільшення діаметра плечової артерії, що становило в осіб з АГ II ст. без ожиріння (4,9 ± 0,4) мм, тобто 16,7 %, з ожирінням І ст. (5,3 ± 0,46) мм (збільшення на 8,2 %; 0,05 > р < 0,1), з ожирінням II ст. ̶ до (5,3 ± 0,39 ) мм, або збільшення на 3,9 % (р > 0,05) і

III ст. ̶ (5,1 ± 0,61) мм, або збільшення на 4,1 %.

Діаметр плечової артерії, під впливом нітрогліцерину становив у хворих із АГ II ст. без ожиріння (5,1 ± 0,66) мм, тобто збільшився на 21,4 % (р < 0,01 порівняно з контролем), при ожирінні І ст. ̶ (5,8 ± 0,39) мм, або на 18,4 %

(р ˂ 0,05), ожирінні II ст. (5,8 *±* 0,44) мм, або на 13,7 % (р < 0,05), порівняно з вихідним і III ст. (5,2 ± 0,53) мм, або на 6,1% (р = 0,05) порівняно з вихідним.

Така динаміка показників свідчить про істотне зниження ЕЗВД і збільшення ЕНВД.

Найбільш значні зміни діаметра плечової артерії були виявлені у хворих на III ст. АГ. Вихідний діаметр плечової артерії відповідав контрольній групі майже у всіх групах хворих з ожирінням і перебував в межах 3,9 ̶ 4,0 мм, за винятком хворих з ожирінням II ст., де він становив (4,4 ± 0,62) мм або більше, ніж у контрольній групі на 10 %.

Під впливом компресійної ішемії діаметр плечової артерії збільшився у хворих на ІІІ ст. АГ без ожиріння до (4,5 ± 0,46) мм, або на 15,4 %; (р ˂ 0,05), з І ст. ожиріння ̶ до (4,2 ± 0,48) мм (на 3,7 порівняно з вихідним, р ˃ 0,05), з ІІ ст. ожиріння ̶ до (4,5 ± 0,5) мм, або на 2,3 % (р ˃ 0,05), і ІІІ ст. ̶ ожиріння (4,11 ± 0,51) мм, на 2,8 %, (р ˃ 0,05).

Під впливом нітрогліцерину збільшення діаметра плечової артерії було більш значним. У хворих на АГ ІІІ ст. без ожиріння діаметр плечової артерії становив (4,6 ± 0,38) мм, тобто збільшився на 17,9 % (р < 0,05), з І ст. ожиріння ̶ до (4,6 ± 0,39) мм, або на 13,6 % (р < 0,05), та II ст. ожиріння ̶ до (4,9 ± 0,69) мм, або на 11,4 % (р = 0,05), і з III ст. ̶ до (4,2 ± 0,49) мм або на

5,0 % (р > 0,05). Характеризуючи ці зміни діаметру плечової артерії у хворих із III ст. АГ, необхідно зазначити істотне зниження як ЕЗВД, так і ЕНВД, при цьому це зниження відбувається переважно як при прогресуванні ступеня АГ, так і особливо за рахунок збільшення ступеня ожиріння.

Під час обстеження пацієнтів було встановлено, що ендотелійзалежна вазодилятація зберігалася у хворих з АГ І ст. без ожиріння та із І ст. ожиріння (збільшення діаметра судини не істотно відрізнялося від аналогічного у здорових людей), показник, який характеризує приріст діаметра плечової артерії у відповідь на реактивну гіперемію, становив для цієї групи хворих відповідно 21,5 та 12,1 %; для хворих з II та ІІІ ст. АГ без супутнього ожиріння теж відбувається збільшення діаметра плечової артерії, однак воно менше порівняно зі здоровими особами та пацієнтами з АГ І ст. відповідно 16,7 і 15,4 %. Значне погіршення ендотелійзалежної вазодилятації спостерігалося у хворих з АГ при приєднанні ожиріння і прогресуванні його ступеня.

Аналіз швидкості кровотоку в плечовій артерії залежно від ступеня АГ та ожиріння показав таке: у хворих з АГ початкові показники швидкості кровотоку значною мірою залежали від тяжкості АГ. Так, у хворих з АГ

І ст., без надлишкової маси тіла швидкість кровотоку становила (0,57 ± 0,04) м/с і була знижена на 14,0 % порівняно з контролем. При І ст. ожиріння вона відповідала (0,46 ± 0,03) м/с, II ст. ̶ (0,37 ± 0,04) м/с і при III ст. ожиріння (0,35 ± 0,02) м/с, або становила при І ст. ̶ 41,3 %, при II ст. –

76,7 % і при III ст. ожиріння ̶ 85,7 % (р *<* 0,01 в усіх випадках). Під впливом компресійної ішемії збільшення швидкості кровотоку відбулося при всіх ступенях ожиріння і становило: у хворих без ожиріння ̶ (0,83 ± 0,03) м/с, з ожирінням І ст. ̶ (0,64 ± 0,03) м/с, II ст. ̶ (0,5 ± 0,03) м/с і III ст. – (0,43 ± 0,03) м/с. У відсотковому відношенні це збільшення було достовірно нижчим, ніж у контрольній групі, і відповідно у хворих без ожиріння

становило 45,6 %, з ожирінням І ст. ̶ 39,1 %, ІІ ст. ̶ 35,1 % і ІІІ ст. – 22,9 % (р ˂ 0,01 в усіх випадках).

Застосування нітрогліцерину при цьому характеризувалося більш істотним збільшенням кровотоку і становило у хворих без ожиріння (0,92 ± 0,04) м/с, у хворих з ожирінням І ст. ̶ (0,72 ± 0,05) м/с, II ст. ̶ (0,54 ± 0,03) м/с і ожирінням III ст. ̶ (0,49 ± 0,03) м/с. У вітсотковому співвідношенні це становило відповідно 61,4; 56,5; 45,9 і 40,%, що достовірно (р < 0,01) перевищує вихідні показники. Необхідно звернути увагу також на те, що швидкість кровотоку значно (р < 0,01) збільшувалася під час приймання нітрогліцерину порівняно з компресійною ішемією.

Під час вивчення швидкості кровотоку у хворих II ст. АГ установлено, що в цілому у групі вихідний рівень кровотоку в плечовій артерії становив (0,39 *±* 0,03) м/с, що достовірно нижче (р < 0,05) контрольної групи ̶ (0,65 ± 0,05 ) м/с. При цьому в групі хворих без ожиріння він становив (0,54 ± 0,03) м/с, що на 20,3 % менше контрольної групи (р < 0,05), при І ст. ожиріння ̶ (0,4 ± 0,03) м/с, II ст. ожиріння ̶ (0,32 ± 0,03) м/с і III ст. ̶ (0,3 ± 0,03) м/с, або на 49,2; 49,3 та 46,2 % нижче контрольної групи (р < 0,05). Під впливом компресійної ішемії показники кровотоку збільшилися у хворих АГ без ожиріння до (0,73 ± 0,04) м/с, з ожирінням І ст. ̶ до (0,51 ± 0,04) м/с, II ст. ̶ (0,4 ± 0,03) м/с і III ст. ожиріння ̶ (0,34 ± 0,03) м/с або на 35,2; 27,5; 25,0 і 13,3 % (р < 0,05).

Приймання нітрогліцерину викликав посилення кровотоку порівняно з вихідним у хворих АГ II ст. без ожиріння до (0,78 ± 0,02) м/с, з ожирінням І ст. ̶ (0,54 ± 0,03), з ожирінням II ст. – (0,41 ± 0,03) м/с і III ст. ̶ (0,35 ± 0,03) м/с або на 44,4; 35,0; 28,1 і 16,7 % відповідно (р < 0,01 у всіх випадках). Отже, нітрогліцерин викликав більш істотне збільшення швидкості, що підкреслює доцільність приймання нітратів у хворих з ожирінням.

При III ст. АГ та ожирінні швидкість кровотоку була знижена ще більш значно. Вихідний рівень зниження кровотоку був відзначений у всіх хворих, включаючи хворих без ожиріння і з ожирінням.

При цьому у хворих з III ст. АГ без ожиріння, вихідний кровотік становив (0,49 ± 0,03) м/с, з ожирінням І ст. ̶ (0,35 *±* 0,02) м/с, II ст. ̶ (0,29 ± 0,03) м /с і III ст. (0,22 ± 0,02) м/с, або 26,4; 26,4; 53,4 і 66,% (0,01) відповідно. Під впливом компресійної ішемії відбулося збільшення швидкості кровотоку, у хворих із III ст. АГ без ожиріння до (0,63 ± 0,03) м/с, з ожирінням І ст. до (0,42 ± 0,03) м/с, ІІ ст. – (0,34 ± 0,03) м/с і ІІІ ст. – (0,24±0,02) м/с, або на 28,6; 20,0; 17,2 і 9,1 % (р ˂ 0,05) відповідно. Під впливом приймання нітрогліцерину швидкість кровотоку збільшилася більш істотно і становила у хворих з АГ ІІІ ст. без ожиріння (0,67±0,03) м/с, з ожирінням І ступеня ̶ (0,43 ± 0,02) м/с, II ступеня ̶ (0,35 ± 0,03) м/с і ІІІ ст. ̶ (0,25 ± 0,02) м/с, що на 36,7; 22,9; 20,7 і 13,6 % більше початкового.

Таким чином, у міру зростання ступеня ожиріння у хворих на АГ погіршується вазорегулювальна функція судинного ендотелію. За наявності супутнього ожиріння хворі на АГ мають значне погіршення ендотеліальної функції. При порівнянні результатів, отриманих при розподілі пацієнтів залежно від ступеня ожиріння, бачимо, що наявність ожиріння II та IIIст. є більш вагомим фактором, який визначає ступінь розвитку ЕД порівняно з АГ без ожиріння та коли поєднується з ожирінням І ст.

Результати дослідження вазорегулювальної функції плечової артерії, проведеного за допомогою проби з реактивною гіперемією у хворих з АГ без ожиріння та із супутнім ожирінням, показали статистично істотні відмінності у розвитку ступеня ЕД залежно від тяжкості супутнього ожиріння.

Достовірне зменшення діаметра плечової артерії у пацієнтів з ожирінням на тлі артеріальної гіпертензії, можливо, є результатом ремоделювання судин у відповідь на зниження серцевого викиду і погіршення реологічних характеристик крові, що є характерним для обох досліджуваних патологій.

Упродовж останніх років дуже велике значення надається функції ендотелію, яка асоціюється з кардіоваскулярних ризиком.

Отже, у хворих на АГ, з прогресуванням захворювання і приєднання такого обтяжливого чинника як ожиріння, посилюється ЕД, яка характеризується зменшенням ендотелійзалежної і ендотелійнезалежної вазодилатації артеріальних судин та характеризується недостатнім збільшенням діаметра судини після проведення її тимчасової оклюзії. Прогностична значущість ЕД у хворих з АГ та супутнім ожирінням перевищує ЕД для такого загальновідомого фактора ризику, як ізольована АГ. Існуюча ЕД у хворих з АГ корелює зі ступенем супутнього ожиріння, що дозволяє вважати ожиріння предиктором, який посилює ЕД [65, 72, 98] .

Зв'язок дисліпопротеїнемії, атеросклерозу, АГ і надлишкової маси тіла підтверджено багатьма клінічними дослідженнями, а наявність атеросклерозу проявляється на насамперед порушенням ліпідного обміну, зокрема ЗХ та ліпопротеїдів [22]. Частота порушень холестеринового обміну, гіперхолестеринемії: підвищення рівня ХС ЛПНЩ, гіпергліцеридемії і зниження ХС ЛПВЩ, досягає 80 % у хворих на АГ, при цьому окремі види порушень ліпідного обміну прямо стосуються характеру підвищення АТ при АГ [182]. Зокрема, гіперліпідемія і гіперхолестеринемія мають значення для розвитку діастолічної гіпертонії, що пов'язано з ураженням судинної стінки атеросклеротичного генезу. Останні мають важливе значення в розвитку жорсткості великих артерій, яка розглядається як фактор підвищення серцево-судинного ризику.

Зміна ліпідного обміну у хворих АГ характеризувалася підвищенням рівня ЗХ у 74 % хворих, який становив у цілому по групі 6,4 ммоль/л [5,7; 7,2] (р < 0,0001 порівняно зі здоровими особами).

Залежно від ступеня ожиріння загальний ХС становив при І ̶ II ст. 6,5 ммоль/л [5,7; 7,3] і ІІІ ст. ̶ 6,6 ммоль/л [5,7; 7,2] (р < 0,0001 порівняно зі здоровими особами).

Рівень ТГ у цілому по групі був 2,10 ммоль/л [1,83; 2,19] (р < 0,0001 порівняно зі здоровими особами). Для І ̶ ІІ ст. ожиріння рівень ТГ ̶ 2,21 ммоль/л [1,86; 2,44], ІІІ ст. – 2,24 ммоль/л [1,88; 2,5] (р < 0,0001 порівняно зі здоровими особами).

Аналогічна закономірність мала місце і для ХС ЛПДНЩ і ХС ЛПНЩ, показники яких відповідали 0,46 ммоль/л [0,32; 0,64] і 4,61 ммоль/л [3,87; 5,32] (р < 0,0001 в обох випадках). При І ̶ II і III ст. ожиріння рівень ХС ЛПДНЩ становив 0,48 ммоль/л [0,34; 0,62] і 0,49 ммоль/л [0,34; 0,64] відповідно (р<0,0001 в обох випадках порівняно зі здоровими особами). Вміст ХС ЛПНЩ було 4,61 ммоль/л [3,80; 5,36] і 4,68 ммоль/л [3,87; 5,32]

(р < 0,0001 порівняно зі здоровими особами). Індекс атерогенності у здорових становив 2,18 ОД [1,02; 2,36], у цілому по групі АГ ̶ 3,40 ОД [2,58; 4,36] (р < 0,0001) і у хворих І ̶ ІІ ст. ожиріння ̶ 3,46 ОД [2,65; 4,27], III ступеня ̶ 3,45 ОД [2,68; 4,41]. Також для порушення ліпідного обміну характерним виявилося зменшення вмісту в крові ХС ЛПВЩ: у цілому по групі хворих з АГ цей показник становив 1,42 ммоль/л [1,26; 1,78] (р ˂ 0,010 при нормі 1,62 ммоль/л [1,48; 1,88] при ожирінні І ̶ ІІ ступенях відповідав 1,46 ммоль/л [1,28; 1,77] і ІІІ ст. ̶ 1,43 ммоль/л [1,28; 1,78] (р = 0,014 і

р = 0,009 відповідно).

У хворих АГ відзначено підвищення вмісту ліпопротеїну «а». У цілому по групі хворих на АГ він становив 0,49 г/л (р ˂ 0,001) [0,30; 0,55] (при рівні у здорових осіб 0,18 г/л [0,14; 0,22]). При І ̶ ІІ ст. ожиріння, вміст ліпопротеїну «а» визначався на рівні 0,49 г/л [0,30; 0,50] і при ІІІ ст. ожиріння ̶ 0,57 г/л [0,40; 0,55] (р ˂ 0,0001 порівняно з нормою в обох випадках). Порівняльна оцінка вмісту ліпопротеїну «а» між хворими І ̶ ІІ і ІІІ ступенями ожиріння показала наявність достовірного збільшення при ІІІ ст. (р = 0,0002). Така сама закономірність мала місце й у відношенні ліпопротеїну Апо-В, вміст якого в плазмі крові у здорових осіб був 1,00 г/л [0,82; 1,13], у цілому по групі у хворих з АГ 1,3 г/л [1,19; 1,43] (р ˂ 0,0001) і по групах АГ з ожирінням: 1,32 г/л [1,11; 1,43] при І ̶ ІІ ст. і при ІІІ ст. 1,33 г/л [1,18; 1,42] (р = 0,003 і р ˂ 0,0001 відповідно).

Рівень Апо-А1 був знижений у цілому по групі у хворих з АГ до 0,99 г/л [0,92; 1,08] (р ˂ 0,001), при нормі 1,30 г/л [1,18; 1,45] і за стадіями захворювання: 1,00 г/л [0,92; 1,07] при II ст. та 0,98 г/л [0,92; 1,07] при III

(р = 0,0003 і р = 0,002 відповідно). Перебіг АГ у хворих із наявністю ожиріння супроводжується порушенням ліпідного обміну з гіперхолестеринемією, збільшенням фракцій ліпопротеїдів низької і дуже низької щільності, а також зниженням вмісту ліпопротеїну Апо-А1.

Залежність між показниками ліпідного обміну та добовими профілями АТ спостерігалася лише у відношенні ХС ЛПВЩ, де були достовірно вищі показники його вмісту у хворих з добовим профілем типу dipper, при цьому його рівень становив 1,6 ммоль/л [1,4; 1,8] і був достовірно вищим, ніж в інших групах non-dipper (р = 0,003), night-peaker (р = 0,004) і over-dipper (р=0,049). У цій самій групі був достовірно нижчий індекс атерогенності, який відповідав 3,1 ОД [3,6; 3,8] (р = 0,021; р = 0,03) і р = 0,049 порівняно з групами non-dipper, night-peaker і over-dipper), а вміст Апо-АІ становив

1,04 г/л [0,99; 1,08].

Для хворих із добовим профілем night-реакеr (р = 0,048 порівняно з хворими з профілем non-dipper) рівень Апо-А1 становив – 1,23 г/л [0,90; 1,34].

Закономірні відмінності ліпідного обміну та типу ремоделювання міокарда у всіх групах обстеження проявлялися підвищенням рівня загального ХС. Він був найбільш високим у хворих із нормальною геометрією серця і концентричним ремоделюванням міокарда ЛШ і становив 6,6 ммоль/л [6,0; 7,2] і 6,5 ммоль/л [5,8; 7,6] відповідно, що достовірно відрізнялося від хворих з ексцентричною гіпертрофією міокарда (р = 0,005 порівняно з хворими з нормальною геометрією і р = 0,003 при зіставленні з концентричною ГМЛЖ). Характер основних показників ліпідного обміну у хворих АГ свідчить про ранні проатерогенні зміни, характерні для дисліпідемії, а саме підвищення вмісту загального ХС і ХС ЛПДНЩ і ЛПНЩ та збільшення атеросклеротичного коефіцієнта [83, 107, 207].

Рівень ліпопротеїну «а» та Апо-В за наявності ожиріння був максимально збільшений. Вміст ліпопротеіну «а» і Апо-В був вищим у хворих з ожирінням ІІІ ст. і становив для ліпопротеїну «а» 0,57 г/д [0,39; 0,59]

(р = 0,011), а Апо-В 1,33 г/л [1,18; 1,42] (р < 0,0001), рівень Апо-А1 був знижений відповідно до 0,98 г/л [0,95; 1,07] (р = 0,002).

При порівнянні медіан показників геометрії та діастолічної функції ЛШ та величини медіан ІМТ у групах було виявлено, що в групі хворих з підвищеним ІМТ та ожирінням показники були достовірно гіршими у порівняно з групою хворих із нормальним ІМТ та з контрольною групою, зокрема, достовірно більша товщина МШПд, ЗСд, достовірно більші КДР, КСР, КДО, ММ та ІММ, достовірне зниження максимальної швидкості потоку раннього діастолічного наповнення ЛШ (пік Е) та збільшення максимальної швидкості передсердного наповнення ЛШ (пік А), зменшення співвідношення Е/А, подовження часу ізоволюмічної релаксації (IVRT) (період від закриття аортального клапана до відкриття мітрального клапана) і часу сповільнення потоку раннього діастолічного наповнення ЛШ (DТ), зниження піку раннього діастолічного наповнення ЛШ тканинного доплера (пік е) та співвідношення піку е до піку а наповнення ЛШ у період систоли ЛП тканинного доплера. Також спостерігалася тенденція до збільшення розмірів ЛП, КСО, підвищення систолічної швидкості S кільця мітрального клапана тканинног доплера, підвищення піку а наповнення ЛШ у період систоли ЛП тканинного доплера та співвідношення Е/е максимальної швидкості потоку раннього діастолічного наповнення ЛШ (пік Е) та піку раннього діастолічного наповнення ЛШ тканинного доплера (пік е) порівнянно з групою пацієнтів з нормальним ІМТ. Тобто у групі хворих із підвищеним ІМТ та ожирінням показники були достовірно гіршими порівняно з групою хворих із нормальним ІМТ та ізольованою АГ, зокрема спостерігалися: дилатація порожнин серця, гіпертрофія міокарда та порушення діастолічної функції.

Оцінювання ушкоджувальних механізмів функції ендотелію: перекисного стану ліпідів і антиоксидантної активності, проводилося за вмістом малонового діальдегіду (МДА) у крові та антиоксидантної загальної активності (АОА); стану ендогенного синтезу NО ̶ за вмістом (RSNО) і активності загальної, ендотеліальної та індуцибельної NO синтази (NO загальна, еNО, iNО); ендотеліальних гуморальних механізмів ̶ за рівнем

ЕТ-1 і вираженістю мікроальбумінурії, а також вмісту ФВ; інтенсивність загальної запальної реакції ̶ за рівнем СРБ та вмісту в крові: греліну, вісфатину, резистину та ФНП-α.

Під час вивчення стану оксидантно-антиоксидантної системи у хворих на АГ відзначено істотне збільшення МДА до 5,41 мк.моль/л [4,0; 5,9], що свідчило про посилення функціонування ушкоджувальних механізмів, яке було виражено в однаковому ступені при І ̶ ІІ і III ст. ожиріння (порівняно з контролем, р < 0,0001). Збільшення МДА супроводжувалося зниженням загальної антиоксидантної активності, ступінь якої була однакова у порівняно з контролем і хворими з АГ. Так, АОА у хворих на АГ становила 49,4 % [40,6; 59,8] проти 55,6 % [47,9; 65,0] (р < 0,01).

При зіставленні показників, що характеризують синтез NО і його можливі фармакодинамічні ефекти, було встановлено, що рівень RSNO у хворих на АГ був знижений до 0,37 ммоль/л [0,23; 0,51] (р < 0,002 порівняно з контролем), при підвищеній порівняно з контролем активності NOS, еNOS і iNOS до 1,97 ммоль/хв-мг білка [1,86; 2,21], 1,95 [1,8; 2,2] і 2,9 [1,84; 2,2] відповідно (р < 0,002, 0,00001 і 0,0003 відповідно порівняно зконтролем). Це підвищення мало місце як для загальної групи хворих на АГ, так і для І ̶ ІІ і III ст. ожиріння, істотно не відрізняючись по групах. Зміни прооксидантно-оксидантної системи та NО-утворення супроводжувалися активацією ступеня ендотеліальної дисфункції. Про це свідчили підвищений рівень ендотелінy-1 до 9,3 мг/мл [9,2; 10,05] у контролі 4,0 мг/мл [3,4; 4,7]; р < 0,0001), збільшенням змісту ФВ до 130,9 % [98,6; 145,2]; р < 0,0002) і мікроальбумінурія 9,3 г/добу [4,2; 20,5] при МАУ в контролі 4,9 г/добу [2,04; 7,02].

У хворих на АГ мала місце також активація загальної запальної реакції, про що свідчило збільшення СРБ до 2,6 мг/л [1,25; 4,44] у цілому в групі хворих на АГ (норма 1,54 мг/л [1,01; 2,12] р < 0,0001). Збільшився також вміст TNF-α до 2,0 мг/мл [1,5; 8,6] при нормі 1,0 мг/мл [1,0; 2,0] р < 0,001).

Таким чином, у хворих з АГ рівень МДА збільшився на 66 %, показники АОА знизилися на 6,2 %, зменшився вміст у крові RSNO на 34 %, при збільшенні NOS і еNOS на 77,5; 14,1 % і iNOS майже в 3,5 раза відповідно. При цьому відзначено збільшення в крові вмісту ЕТ-1 у 2,3 рази, ФВ на 38,5 % і МАУ на 89,8 %, СРБ на 68,8 %.

При порівнянні вмісту адипоцитокінів у плазмі крові у 63 хворих (37 чоловіків і 26 жінок) на АГ та АГ з ожирінням було виявлено, що рівень греліну в загальній групі (хворі на АГ) становив (42,9 ± 16,48) нг/мл при вмісті греліну в контрольній групі (59,4 ± 8,60) нг/кг (р < 0,05), що достовірно було нижчим у хворих на АГ. Вміст резистину у хворих з АГ становив (13,3 ± 6,68) нг/мл при його значенні у контрольній групі (8,6

± 2,45) нг/мл (р < 0,05). Найбільш значно були підвищені рівні вісфатіна і ФНП-α. Вміст вісфатіна у хворих АГ склав (30,3 ± 20,09) нг/мл при значенні у контрольній групі (18,3 ± 6,51) нг/мл (р < 0,05). Особливо високим був рівень у крові ФНП-α у хворих на АГ: він становив (22,1 ± 7,54) нг/мл при рівні в контрольній групі (5,3 ± 1,39) нг/мл (р < 0,01).

Кореляційний аналіз між рівнями адипоцитокінів показав, що пряма достовірна кореляція (р < 0,05) мала місце між рівнем греліну і вісфатіну (r

= 10,36; р ˂ 0,01) та рівнем резистину і вісфатіну (r = 0,61; р < 0,01). Негативна достовірна кореляція була встановлена між ФНП-α і вісфатином (r = ̶ 0,50; р < 0,05) та ФНП-α і резистином (r = ̶ 0,60; р < 0,05).

Аналіз вмісту вісфатину у хворих залежно від наявності надлишкової маси тіла показав, що рівень вісфатину у хворих із надлишковою масою тіла та ожирінням становив (41,5 ± 22,7) нг/мл, достовірно відрізняючись від контролю (18,3 ± 6,51) нг/мл (р < 0,001). Рівень ФНП-α при цьому відповідав (20,05 ± 3,0) нг/мл, при вмісті у контролі (5,3 ± 1,34) нг/мл.

Вміст резистину у хворих з ожирінням I ст. становив (14,63 ± 5,54) нг/мл та греліну (52,57 ± 31,28) нг/мл, що достовірно перевищує рівень середніх показників резистину у контрольній групі (8,6 ± 2,45) нг/мл та є меншим, ніж рівень греліну у контролі (59,4 ± 8,60) нг/мл. При цьому рівень вісфатину негативно корелював з ФНП-α (r = ̶ 0,45; р < 0,01) і резистином

(r = ̶ 0,16; р < 0,05); греліном (r = ̶ 0,11; р < 0,05) і ФНП-α; резистином (r

= ̶ 0,18; р < 0,05) і греліном (r = ̶ 0,54, р < 0,05). Кореляційний зв'язок резистину з греліном був позитивним, але слабким, і становив (r = ̶ 0,04; р

< 0,05).

Аналіз впливу ожиріння II ст. на рівень адипокінів мав такий характер: рівень вісфатину в групі з ожирінням ІІ ст. становив (52,6 ± 31,3) нг/мл,

(р < 0,001) порівняно з контролем; ФНП-α ̶ (19,4 ± 5,8) нг/мл при вмісті в контролі (5,3 ± 1,34) нг/мл (р < 0,001); резистину (14,6 ± 5,5) нг/мл (р < 0,01) порівняно з контролем і греліну (29,2 ± 7,4) нг/мл (р < 0,001) порівняно з контролем.

Таким чином, при ожирінні ІІ ст. і дисліпідемії рівень вісфатину був підвищений у 2,9 раза, ФНП-α – у 3,7 раза, резистину у 1,7 раза та знижений рівень греліну у 2 рази. При цьому спостерігалася позитивна сильна кореляція вісфатину і резистину (r = + 0,24; р ˂ 0,01); вісфатину і греліну (r

= + 0,38; р ˂ 0,01) та слабкий позитивний недостовірний звʼязок між резистином і греліном (r = +0,09; р ˃ 0,1). Крім того, негативний достовірний кореляційний зв'язок мав місце між ФНП-α і греліном (r = + 0,41; р < 0,01) і слабкий негативний ̶ між ФНП-α і резистином (r = ̶ 0,07; р > 0,1), а також сильний негативний кореляційний зв'язок між ФНП-α і греліном (r = ̶ 0,41; р < 0,01).

У групі хворих з ожирінням IIІ ст. рівень вісфатину становив (53,4

± 44,2) нг/мл (р < 0,001 порівняно з контролем), ФНП-α ̶ (24,0 ± 4,3) нг/мл; р ˂ 0,001), резистину ̶ (17,3 ± 7,6) нг/мл та греліну (24,0 ± 4,7) нг/мл (у всіх випадках порівняно з контролем р < 0,001). Отже, рівень вісфатину у хворих з ожиріння II ст. був підвищений порівняно з контролем у 2,9 рази, ФНП-α ̶ у 4,5 рази, резистину у 2 рази і знижений рівень греліну у 2,2 рази. При цьому у хворих з ожирінням III ст. мала місце достовірна позитивна кореляція вісфатину з резистином (r = 0,33; р < 0,05) і негативна ̶ вісфатину з ФНП-α (r = ̶ 0,59; р < 0,01) і слабка з греліном (r = ̶ 0,03; р > 0,1), а також достовірна негативна кореляція між рівнем ФНП-α і резистином (r = ̶ 0,36; р

< 0,05). Слабка недостовірна позитивна кореляція мала місце між ФНП-α і греліном (r = 0,1, р > 0,1) та резистином і греліном (r = 0,09; р > 0,1) .

У контрольній групі позитивна кореляція мала місце між вісфатином і ФНП-α (r = 0,40; р < 0,01) вісфатином і греліном (r = 0,44; р < 0,01) і негативна достовірна між ФНП-α і резистином (r = ̶ 0,50; р ˂ 0,05) і резистином і вісфатином (r = ̶ 0,26; р < 0,05).

Аналізуючи вміст інших адипокінів та греліну у хворих АГ необхідно зазначити, що вміст греліну у плазмі венозної крові нижчий, ніж у контролі, у 1,4 раза і в той самий час підвищений рівень резистину у 1,5 раза, ФНП-α ̶ у 4,2 раз аі вісфатину – у 1,7.

У хворих з ожирінням ІІІ ст. був найнижчий рівень греліну, зменшений порівняно з контролем у 2,2 раза і найбільш високі показники резистину, які перевищують показники контрольної групи у 2 рази, ФНП-α – 4,5 раза і вісфатину ̶ у 2,9 раза.

Таким чином, зміни вмісту греліну та адипогормонів крові хворих на АГ та ожирінням свідчать про активацію утворення прозапальних гормонів та недостатнє надходження у кровотік греліну.

Лікування іАПФ (периндоприлом) супроводжувалося зменшенням систолічного (САТ) добового і денного АТ на 17,2 і 17,1 % (р < 0,01).

Так само відзначено зниження діастолічного (ДАТ) добового і денного АТ на 18,3 і 17,6 %) (р < 0,01) відповідно, у той самий час, коли нічний рівень діастолічного АТ знижувався на 27,2 % (р < 0,01) порівняно з вихідним. При цьому пульсовий АТ (ПАТ) і варіабельність як систолічного, так і діастолічного тиску була більш значною в нічний час: її зменшення в нічний час для систолічного становило 26,7 % (р = 0,024), діастолічного ̶

20,0 % (р = 0,035), для ПАТ ̶ 23,4 % (р = 0,01).

Ці зміни супроводжувалися зменшенням кількості хворих добовим профілем САТ типу «non-dipper» на 24,3 % (р < 0,01), збільшенням хворих із профілем типу «dipper» на 27,0 % (р < 0,01), зменшенням кількості хворих із профілем типу «night-реакеr» на 5,4 % (р > 0,05) і збільшенням кількості хворих із профілем типу «over-dipper» на 2,7 % (р > 0,05).

Добовий профіль ДАТ також збільшився за рахунок групи хворих із типом «dipper» на 18,9 % (р < 0,01) за рахунок зменшення кількості хворих із профілем добового АТ типу «non-dipper» на 13,5 % (р < 0,05), «night-реакеr» ̶ 27 % (р > 0,05) і «over-dipper» 2,7 % (р > 0,05).

Таким чином, лікування іАПФ (периндоприлом) приводило, насамперед до зниження діастолічного та пульсового артеріального тиску, переважно в нічний час і меншою мірою систолічного, в результаті чого збільшувалася кількість хворих із фізіологічним профілем добового АТ типу «dipper».

Збільшення хворих із добовим профілем АТ типу «dipper» є дуже перспективним напрямком терапії для зменшення судинних фатальних і не фатальних подій, що і характеризує фармакологічні ефекти таких гіпотензивних препаратів як периндоприл [143, 165, 202, 206].

Аналіз стану ліпідного обміну та характеру дисліпопротеїдемії у хворих з АГ та його корекції поєднаним застосуванням гіпотензивних препаратів груп інгібіторів ангіотензинперетворювального ферменту (іАПФ), β-блокаторів і статинів: фозиноприлу, небівололу та аторвастатину був проведений у 81 пацієнта: 49 чоловіків і 32 жінки у віці від 62 до 88 років (середній вік ((73,54 ± 0,56) років)).

Під впливом лікування фозиноприлом у поєднанні з небівололом і аторвастатином упродовж 12 тижнів. У хворих з АГ і АГ з ожирінням І ̶ ІІ і ІІІ ст. рівень загального ХС знизився на 25,5; 26,6 і 27,6 % відповідно; ХС-ЛПНЩ на 30,5; 30,2 і 30,8 % відповідно; КА – на 25,2; 22,5 та 19,7 % відповідно (р ˂ 0,05), також спостерігалася чітка тенденція до зниження вмісту ХС-ЛПДНЩ на 11; 10 і 8,7 % відповідно.

Вміст ХС-ЛПВЩ у хворих на АГ і АГ з ожирінням І ̶ II і III ст. підвищувався на 9,9; 9,6 і 6,3 %. Зміна концентрації ТГ та ЛП (а) в обох групах мала дуже слабку тенденцію до зниження: ТГ ̶ на 7,6; 7,2 і 5 %, а ЛП (а) ̶ на 2,4; 2,4 і 5,4 % відповідно, у той час як зміна вмісту Апо-В у хворих мала чітко виражену тенденцію до зниження на 18,5; 18,2 і 16,5 %.

Аналіз впливу лікування на судинні та гуморальні чинники у хворих з АГ та порушенням ліпідного обміну (дисліпопротеідемією, ДЛП) при поєднаному використанні фозиноприлу, аторвастатину та небівололу проведений у 48 хворих.

Поєднання АГ і ДЛП мало місце у 26 (53 %) хворих (1-ша група), АГ без зміни ліпідного спектра плазми крові діагностувалася у 23 (47 %) хворих (2-га група). АГ II ступеня діагностована в 11 (42 %) пацієнтів 1-ї групи і 11 хворих (48 %) 2-ї групи, АГ III ст. ̶ у 15 (58 %) хворих 1-ї групи і 12 хворих (52 %) 2-ї групи.

За даними ДМАТ вихідний рівень середньодобового САТ у хворих 1-ї групи становив 153,0 [145,0; 163,0] мм рт. ст. Через 12 тижнів лікування середній САТ досяг значення мм рт. 127,0 [1 18,0; 132,0] мм рт. ст. (р

= 0,002), рівень середнього ДАТ знизився від початкового 93,0 [87,0; 98,0] до 78,0 [69,0; 84,0] мм рт.ст (р = 0,003). У ІІ-й групі через 12 тижнів лікування відбулося статистично значуще зниження середнього САТ з 149,0 [142,0; 158,0] до 125,0 [118,0; 131,0] мм рт. ст. (р = 0,004), а середнього ДАТ ̶ з 89,0 [83,0; 95,0] до 125,0 [1 18,0; 131,0] мм рт. ст. (р = 0,003). У кінці спостереження цільового рівня АТ (< 130/90 мм рт. ст.) було досягнуто у 22 пацієнтів 1-ї групи (85 %) і 21 пацієнта 2-ї групи (91 %).

Аналіз добового профілю САТ у хворих 1-ї групи до початку лікування показав, що фізіологічний тип «dipper» мав місце у 19 % пацієнтів, а патологічні типи «non-dipper» та «night-реакеr» ̶ у 42 і 19 % хворих відповідно. У хворих 2-ї групи добовий профіль САТ типу «dipper» мав місце у 22 %, а типи «non-dipper» та «night-реакеr» ̶ у 39 і 26 % хворих відповідно. Після проведеної 12-тижневої терапії хворих І-ї групи відбулося збільшення кількості пацієнтів із добовим типом профілю СА Т «dipper» до 82 % (р

< 0,01), при цьому зменшилася питома вага пацієнтів із типом профілю АТ «non- dipper» до 15 % (р < 0,01) і «night-реакеr» ̶ до 3 % (р < 0,05). Для хворих 2–ї групи виявилося характерним збільшення кількості хворих із профілем «dipper» до 90 % (р ˂ 0,01) за рахунок зникнення у хворих профілю САД «night-реакеr», зменшення кількості хворих з добовим профілем САТ типу «non-dipper» на 34 % (р ˂ 0,01), «over-dipper» на 7 % (р ˂ 0,05).

До початку комбінованої терапії між групами не було статистично достовірних відмінностей в показниках вмісту ЕТ-1, ФНП-α у сироватці крові, крім вмісту альбуміну в сечі (р = 0,0386). Після курсу лікування у всіх хворих 1-ї і 2-ї груп виявлено достовірне зниження вмісту вазопресорів ЕТ-1 (9,49 [7,35; 10,97], р < 0,01 і 8,15 [4,78; 10,62], р < 0,01) і базового прозапального цитокіну ФНП-α (1,30 [1,0; 3,13], р < 0,01 і 1,28 [1,0; 3, 06], р

< 0,01), зменшення втрати альбумінів із сечею (3,88 [2,34; 8,10], р < 0,01 і 3,47 [2,38; 7,02], р < 0,01), р між групами 0,891; 0,836 і 0,674 відповідно. Нормалізація показників в обох групах супроводжувалася переходом добового профілю САД із патологічного («non-dipper» та «night-реакеr») у фізіологічний («dірреr») у 88 % хворих (р < 0,01). Наявність добового профілю САТ у хворих як 1-ї так і 2-ї груп типу «dipper» мала негативний кореляційний зв'язок вмісту ЕТ-1 (rs = ̶ 0,67, р < 0,05 і rs = ̶ 0,64, р < 0,05 відповідно). ФНП-α (rs = ̶ 0,63, р < 0,05 і р = 0,61, р < 0,05 відповідно) у сироватці крові вмістом альбумінів у сечі (rs = ̶ 0,57, р < 0,05 і rs = ̶ 0,55, р

< 0,05 відповідно), у той час як добовий профіль САТ у хворих на АГ і 1-ї і 2-ї груп типу «non-dipper» позитивно корелював із зазначеними показниками (ендотелін-1: r = 0,67, р < 0,05 і р = 0,66, р < 0,05 відповідно; ФНП-α: r = 0,56; р < 0,05 і р = 0,55, р < 0,05 відповідно; МАУ: r = 0,62, р < 0,05 і р = 0,61, р

< 0,05 відповідно).

Таким чином, широкий спектр взаємодоповнювальних ефектів комбінованої терапії фозиноприлом (10 мг/добу), небівололом (5 мг/добу) і аторвастатином (20 мг/добу), її позитивний вплив на добовий профіль АТ, тривалий 24-годинний антигіпертензивний ефект і гарна переносимість роблять патогенетично обгрунтованим і доцільним використання цієї комбінації у пацієнтів з АГ.

**Висновки**

1. У дисертаційній роботі наведено теоретичне обгрунтування та нове вирішення актуального завдання сучасної медицини, а саме удосконалення ранньої діагностики та лікування АГ поєднаної з ожирінням на підставі комплексної оцінки структурно-функціональних показників серця, судин та гормонально-метаболічного гомеостазу, їх впливу на прогресування ЕД та корекція диференційної терапії.

2. У міру зростання ступеня АТ, у хворих на АГ, погіршується вазорегулююча функція ендотелію, і з прогресуванням захворювання та приєднанням такого обтяжливого чинника як ОЖ, посилюється ЕД, яка характеризується зменшенням ЕЗВД та ЕНЗВД артеріальних судин, недостатнім їх розширенням на вазорегулюючи стимули: компресію та нітрогліцерин та зменшенням ШК.

3. До особливостей порушень ліпідного обміну можна віднести підвищення рівня ЗХ, ХС ЛПДНЩ та ЛПНЩ, збільшення КА та зниження вмісту ЛПВЩ, ступінь яких прогностично збільшувалась відповідно важкості ОЖ.

4. Наявність АГ в поєднанні з ОЖ супроводжується ремоделюванням серця, збільшенням маси міокарда ЛШ за рахунок товщини стінок ЛШ та розвитком хронічної СН за діастолічним типом, про що свідчать статистично значущі кореляції максимальної швидкості потоку раннього діастолічного наповнення ЛШ (піка Е) та ІМТ (r = ̶ 0,59; р ˂ 0,001), співвідношення Е/А та ІМТ (r = ̶ 0,45; р ˂ 0,01), IVRT та ІМТ (r = 0,39; р ˂ 0,01).

5. Поєднання у хворих АГ та ОЖ, сприяло посиленню функціонування ушкоджувальних механізмів функції ендотелію, а саме рівень МДА збільшився на 66 %, зменшився вміст у крові RSNO на 34 %, при збільшенні NOS і еNOS на 77,5; 14,1 % і iNOS майже в 3,5 раза відповідно. При цьому відзначено збільшення в крові вмісту ЕТ-1 у 2,3 рази, ФВ на 38,5 % і МАУ на 89,8 %, СРБ на 68,8 %.

6. Зміни рівня адипогормонів крові у хворих АГ, в залежності від ступеня ОЖ, свідчать про активацію утворення прозапальних гормонів і недостатнє надходження у кров греліна. У хворих з ОЖ ІІІ ст. спостерігався найнижчий рівень греліна, на 49,7 % нижче у порівнянні з контролем.

7. Комбінована терапія хворих з АГ та ОЖ з застосуванням антигіпертензивних засобів з ендотелій-протективними властивостями фозиноприлу та небівололу й поєднання їх з гіполіпідемічним препаратом – аторвастатином, ефективно знижує АТ до цільового рівня, сприяє покращенню стану ендотеліальної функції та ліпідного обміну, зменшує активність вазоспастичних механізмів.

**Практичні рекомендації**

1. З метою поліпшення профілактики та зменшення ускладнень, хворим на АГ з ОЖ рекомендується визначити ступінь порушення ЕЗВД та ЕНЗВД, характер ремоделювання ЛШ, добовий профіль АТ, наявності порушень оксидантних, ендотеліальних, запальних механізмів ЕД та ліпідного обміну.

2. Рекомендовано хворим з АГ та ОЖ проведення довгострокової регулярної терапії антигіпертензивними препаратами з ендотелійзахисними властивостями (фозиноприл в добовій дозі 5-10 мг та небівололом в добовій дозі 10 мг).

3. Для підвищення ефективності лікування та посилення ендотелій захисного впливу та нормалізації ліпідного обміну, обґрунтована доцільність регулярного використання аторвостатину в добовій дозі 20 мг.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Абрашкина E. A. Влияние аторвастатина на гемореологические параметры больных артериальной гипертонией с дислипидемией / Е. А. Абрашкина,

Н. Шаалали, O. A. Пахрова // Кардиология. ̶ № 5. ̶ 2010. ̶ С. 25 ̶ 28.

2. Адонина Е. В. Место блокаторов ангиотензина в терапии артериальной гипертензии у пациентов с полипатией. / Е. В. Адонина, A. Л. Верткин,

И. В. Галкин // Артериальная гипертензия. ̶ 2010. ̶ № 1 (9). ̶ С. 53 ̶ 58.

3. Алексеева O. A. Возможности допплерографии в оценке функционального состояния сердца у больных артериальной гипертензией с нарушением диастолической функции сердца / O. A. Алексеева, М. Н. Алехин,

Б. А. Сидоренко // Кардиология. ̶ 2009. ̶ № 9. ̶ С. 39 ̶ 43.

4.​ Алехин М. Н. Современные подходы к эхокардиографической оценке диастолической функции левого желудочка сердца / М. Н. Алехин,

Б. А. Сидоренко // Кардиология. – 2010. – № 1. – С. 72 – 77.

5. Амосова Е. Н. От лечения атеросклероза к модификации прогноза: фокус на липидоснижающую терапию. Часть I / Е. Н. Амосова // Серце і судини. ̶ 2011. ̶ № 1. ̶ C. 12 ̶ 23.

6. Амосова K. M. Вплив терапії силденафілом на стан NO-системи еритроцитів та рівень ендотеліну-1 у хворих з ідіопатичною легеневою артеріальною гіпертензією / K. M. Амосова, Л. Ф. Конопльова, О. В. Задоріна // Серце і судини. ̶ 2011. ̶ № 4. ̶ С. 36 ̶ 41.

7. Амосова K. M. Вплив аторвастатину на толерантність до фізичного навантаження, ендотеліальну функцію і показники системного запалення у хворих із гемодинамічно незначущим атеросклерозом коронарних артерій серця / K. M. Амосова, О. Т. Стременюк, Є. В. Андреев // Серце і судини. ̶ 2010. ̶ № 2. ̶ С. 39 ̶ 46.

8. Амосова K. M. Стан функції ендотелію артеріального русла у пацієнтів з ранньою післяінфарктною стенокардією і фактори, які його визначають /

K. M. Амосова, Л. O. Ткаченко, О. І. Рокита // Український кардіологічний журнал. ̶ 2009. ̶ № 2. ̶ С.11 ̶ 16.

9. Аронов Д. M. Широкое применение статинов ̶ основа вторичной профилактики и лечения атеросклеротических заболеваний / Д. М. Аронов // Consilium Medicum. Ukraine. ̶ Болезни сердца и сосудов. ̶ 2008. ̶ № 4.

10.​ Аронов Д. М. Некоторые аспекты патогенеза атеросклероза /

Д. М. Аронов, В. П. Лупанов // Атеросклероз и дислипидемии. – 2011. – № 1. – С. 49 ̶ 56.

11.​  Асатиани В. С.  Ферментные методы анализа / В. С. Асатиани;

АН Груз. ССР. – М.: Наука, 1969. – 740 с.

12. Бабак О. Я. Гормональні зміни в жировій тканині хворих на гіпертонічну хворобу й ожиріння / О. Я. Бабак, А. О. Андрєєва // Український терапевтичний журнал. ̶ 2013. ̶ № 1. – С. 63 ̶ 67.

13. Байда А. Новые возможности комбинированной терапии артериальной гипертензии / А. Байда // Врач. – 2010. ̶ № 9. ̶ С. 15 – 18.

14. Барабаш О. С. Вплив системної артеріальної гіпертензії на структуру і функцію правого шлуночка: оцінка за методом ехокардіографії /

О. С. Барабаш, Ю. А. Іванів // Серце і судини. – 2011. ̶ № 4. ̶ С. 90 ̶ 98.

15. Беленков Ю. Н. Ремоделирование сосудистого русла у больных артериальной гипертонией: возможности диагностики и коррекции /

Ю. Н. Беленков, Е. В. Привалова, Ю. А. Данилогорская // Кардиология. ̶ 2012. ̶ № 6. ̶ С. 67 ̶ 72.

16. Беленков Ю. Н. Влияние терапии β-блокаторами на клинико- гемодинамические показатели, маркер воспаления и уровень фактора Виллебранда у больных с хронической сердечной недостаточностью /

Ю. Н. Беленков, Е. В. Привалова, Ю. А. Данилогорская // Кардиология и сердечно­сосудистая хирургия. ̶ 2009. ̶ № 6. ̶ С.58 ̶ 64.

17. Беленков Ю. Н. Взаимосвязь уровня провоспалительных факторов с выраженностью сердечной недостаточности при ишемической болезни сердца / Ю. Н. Беленков // Сердеч. недостаточность. – 2009. – № 5. – С. 286 ̶ 290.

18.​ Беленков Ю. Н. [Сравнительная характеристика возможностей тканевой и традиционной допплерэхокардиографии для диагностики диастолической дисфункции левого желудочка у больных с хронической сердечной недостаточностью](https://docviewer.yandex.ru/r.xml?sk=eaebe0b8c208416427ee464f1b7cdaf4&url=http%3A%2F%2Fwww.cardio-journal.ru%2Ftext%2F70.html) / Ю. Н. Беленков, Э. Т. Агманова // Кардиология. – 2007. – № 5. – С. 4 ̶ 9.

19. Беловол А. Н. Патофизиологические механизмы развития артериальной гипертензии на фоне ожирения / А. Н. Беловол, В. В. Школьник // Науковий журнал МОЗ України. – 2012. ̶ № 1 (1). – С. 142 ̶ 153.

20. Боднар П. М. Ожиріння / П. М. Боднар, Г. П. Михальчишин, А. О. Пешко // Сімейна медицина. – 2008. ̶ № 1. – С. 82 ̶ 85.

21. Березин А. Е. Состояние ендотелиальной функции у больных ИБС и сердечной недостаточностью пожилого и старческого возраста /

А. Е. Березин // Проблемы старения и долголетия. – 2000. – Т. 9, № 1. – С. 47 ̶ 52.

22.​ Бубнова М. Г. Сердечно-сосудистые заболевания при ожирении. Возможности ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента и их комбинаций с другими препаратами / М. Г. Бубнова // Болезни сердца и сосудов. – 2008. – Т. 2. – С. 41 ̶ 48.

23.​ Бугаенко В. В. Статины: совместимость и безопасность при лечении больных c ишемической болезнью сердца / В. В. Бугаенко, В. В. Товстуха // Український кардіологічний журнал. – 2010. – № 5. – С. 82 ̶ 89.

24. Вайцеховский Д. Бета-адреноблокаторы в лечении артериальной гипертензии: акцент на небиволол / Д. Вайцеховский, В. Попадеметрио // Русск. кард. журн. ̶ 2008. ̶ № 4. ̶ С. 43 ̶ 59.

25. Валеева К. Ф. Значение плейотропных эффектов ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента / К. Ф. Валеева, Н. Ш. Загидуллин,

Ф. Гассанов // Кардиология. ̶ 2010. ̶ № 11. ̶ С. 55 ̶ 60.

26. Владимиров Ю. А. Перекисное окисление липидов в биологических мембранах / Ю. А. Владимиров, А. И. Арчаков. ̶ М. : Наука, 1972. – 252 с.

27.​ Волков В. И. Про- и противовоспалительные цитокины при сердечной недостаточности / В. И. Волков, Х. Н. Саламех, С. А. Серик // Український кардіологічний журнал. – 2002. – № 2. – С. 42 ̶ 44.

28. Гельцер Б. І. Комплексна оцінка вазомоторної функції судинного ендотелію у хворих з артеріальною гіпертензією / Б. І. Гельцер,

С. В. Савченко, В. Н. Котельников // Кардіологія. – 2004. ̶ № 4. – С. 24 ̶ 28.

29.​ Герасимчук Н. Н. Вазоактивный пул оксида азота у больных с артериальной гипертензией и избыточной массой тела / Н. Н. Герасимчук // Кровообіг та гомеостаз. – 2008. – № 3. – С. 21 ̶ 26.

30.​ Гланц С. Медико-биологическая статистика : пер. с англ. – М. : Практика, 1998. – 459 с.

31. Гусев Е. Ю. Варианты развития хронического системного воспаления /

Е. Ю. Гусев, В. А. Черешнев, Ю. А. Журавлева // Мед. иммунол. ̶ 2009; № 2 ̶ 3. ̶ С. 131 ̶ 140.

32. Джериева И. С. Артериальная гипертензия и метаболические нарушения / И. С. Джериева, Н. И. Волкова // Клин. мед. ̶ 2010. ̶ № 2. ̶ С. 4 ̶ 8.

33. Дзяк Г. В. Суточное мониторирование артериального давления /

Г. В. Дзяк, Т. В. Колесник, Ю. Н. Погорецкий // Днепропетровск. - 2005. – 200 с.

34. Дзяк Г. В. Аспекты рационального применения блокаторов

(β-адренорецепторов в лечении хронической сердечной недостаточности. Результаты сравнительного исследования эффективности и безопасности селективных блокаторов β-адренорецепторов / Г. В. Дзяк, А. А. Ханюков // Укр. мед. часопис. ̶ 2009. ̶ № 6 (74). ̶ С. 37 ̶ 42.

35.​ Дисліпідемії. Діагностика, профілактика та лікування: методичні рекомендації Асоціації кардіологів України. – Київ, 2011. – 48 с.

36. Домбровский В. И. Применение нового эхокардиографического морфофункционального диастолического индекса для разделения лиц с нормальным и псевдонормальным наполнением левого желудочка /

В. И. Домбровский, Н. Ю. Неласов, А. С. Шишкина // Russian electronic journal of radiology. ̶ 2011. – Т. 1, № 2. – С. 19.

37. Доценко Н. Я. Технические возможности исследования упругоэластических свойств сосудов / Н. Я. Доценко, С. Я. Доценко,

Л. В. Порада // Артериальная гипертензия. ̶ 2011. ̶ № 2 (16). ̶ С. 69 ̶ 73.

38.​ Др[апкина О. М. Адипокины и сердечно-сосудистые заболевания: патогенетические параллели и терапевтические перспективы](https://docviewer.yandex.ru/r.xml?sk=eaebe0b8c208416427ee464f1b7cdaf4&url=http%3A%2F%2Felibrary.ru%2Fitem.asp%3Fid%3D17663478) /

О. М. Драпкина, О. Н. Коренева, Н. О. Палаткина // Артериальнеая гипертензия. – 2011. ̶ № 3. ̶ С. 5 ̶ 6.

39.​ Драпкина О. М. Коррекция эндотелиальной дисфункции: акцент на липидоснижающую терапию / О. М. Драпкина, О. Н. Дикур // Болезни сердца и сосудов. – 2010. – № 1. – С. 49 ̶ 53.

40.​ Драпкина О. М. Применение биологических маркеров в диагностике диастолической сердечной недостаточности / О. М. Драпкина,

Ю. В. Дуболазова // Сердечная недостаточность. – 2011. – Т. 12, № 6. – С. 364 ̶ 372.

41. Драпкина О. М. Роль ожирения в развитии артериальной гипертензии и неалкогольной жировой болезни печени / О. М. Драпкина, И. Р. Попова // Український медичний часопис. – 2013. ̶ № 2 (94). ̶ С. 125 – 128.

42. Евдокимова А. Т. Опыт применения небиволола в комплексной терапии хронической сердечной недостаточности у больных ишемической болезнью сердца в сочетании с хронической обструктивной болезнью легких /

А. Т. Евдокимова, А. Э. Радзевич, О. И. Терещенко // Росс. кард, журнал. ̶ 2007. ̶ № 1. ̶ С. 41 ̶ 44.

43.​ Жиров И. В. Эналаприл и хроническая сердечная недостаточность: старый друг лучше новых двух? /[И. В. Жиров, С. Н. Терещенко // Труд. пациент](https://docviewer.yandex.ru/r.xml?sk=eaebe0b8c208416427ee464f1b7cdaf4&url=http%3A%2F%2Fwww.t-pacient.ru%2F)[. – 2011](https://docviewer.yandex.ru/r.xml?sk=eaebe0b8c208416427ee464f1b7cdaf4&url=http%3A%2F%2Fwww.t-pacient.ru%2Farchive%2Ftp11-11%2F). – Т. 9, № 1. – С. 6 ̶ 10.

44. 3агидуллин Н. Ш. Значение дисфункции эндотелия при сердечно-сосудистых заболеваниях и методы ее медикаментозной коррекции /

Н. Ш. Загидуллин, К. Ф. Валеева, Н. Гассанов // Кардиология. ̶ 2010. ̶ № 5. ̶ С. 54 ̶ 60.

45. Зайцева В. И. Некоторые аспекты фармакологических свойств бета- адреноблокаторов / В. И. Зайцева // Новости мед. и фарм. ̶ 2009. ̶ № 274. ̶

С. 9 ̶ 12.

46. Затейщикова А. А. Аторвастатин во вторичной профилактике для больных ишемической болезнью сердца / А. А. Затейщикова,

Б. А. Сидоренко // Кардиология. – 2011. – №12. – С. 63 ̶ 69.

47.​ Ильчишина Е. В. Новый подход к коррекции дислипидемии как фактора риска сердечно-сосудистых заболеваний / Е. В. Ильчишина, С. Л. Гаркуша,

Т. В. Викарий // Therapia. – 2012. – Т. 68, № 4. – С. 79 ̶ 81.

48. Иманова Н. И. Диалоги об артериальной гипертензии / Н. И. Иманова,

И. Г. Березняков // Мистецтво лікування. – 2010. – № 2 (68). – С. 57 – 59.

49. Капелько В. И. Диастолическая дисфункция. / В. И. Капелько // Кардиология. ̶ 2011. ̶ № 1. ̶ С. 79 ̶ 90.

50. Кательницкая Л. И. Влияние эналаприла на функцию эндотелия у больных артериальной гипертензией в разных возрастных группах /

Л. И. Кательницкая, Л. А. Хаищева, С. А. Плескачеві // Российский кардиологический журнал. ̶ 2005. ̶ № 6. ̶ С. 71 ̶ 76.

51.​ Кейтс М. Техника липидологии. Выделение, анализ и идентификация липидов / М. Кейтс; пер. с англ. В. А. Вавера. ̶ М. : Мир, 1975. – 322 с.

52.​  Кетлинский С. А. Цитокины / С. А. Кетлинский, А. С. Симбирцев. – СПб.: Фолиант, 2008. – 552 с.

53. Кіселик І. О. Особливості визначення нітритів та нітратів у крові хворих на вірусні гепатити та жовтяниці іншої етіології / І. О. Кіселик, М. Д. Луцик, Л. О. Шевченко // Лабораторна діагностика. – 2001. – № 3. – С. 43 ̶ 45.

54. Кіт З. М. Стан деяких клініко-лабораторних показників у хворих на артеріальну гіпертензію з супутнім ожирінням та ІХС / З. М. Кіт // Практична медицина. – 2005. ̶ № 2, Т. ХІ. ̶ С. 72 – 75.

55. Кобалава Ж. Д. Самостоятельное диагностическое значение микроальбуминурии и расчетной скорости клубочковой фильтрации у больных артериальной гипертонией для выявления субклинического поражения почек / Ж. Д. Кобалава, С. В. Виллевальде, М. А. Ефремовцева // Кардиология. ̶ 2010. ̶ № 4. ̶ С. 12 ̶ 17.

56. Ковалева О. Н. Абдоминальное ожирение, дислипидемия, цитокины и масса миокарда левого желудочка при артериальной гипертензии /

О. Н. Ковалева, Д. И. Сорокин, Т. Н. Амбросова // Кровообіг та гемостаз. – 2009. ̶ № 1 ̶ 2. – С. 48 ̶ 53.

57. Коваленко В. М. Реалізація Програми профіактики і лікування артеріальної гіпертензії в Україні / В. М. Коваленко, Ю. М. Сіренко,

А. П. Дорогой // Український кардіологічний журнал. ̶ 2010. – Додаток 1. ̶

С. 3 ̶ 12.

58. Коваленко В. Н. Артериальная гипертензия у особых категорий больных / В. Н. Коваленко, Е. П. Свищенко. ̶ К. : МОРИОН, 2009. ̶ 376 с.

59. Коваль С. Н. Влияние антигипертензивной терапии на суточный ритм артериального давления у больных гипертонической болезнью с инсулинорезистентностью / С. Н. Коваль, И. А. Снегурская,

М. Ю. Пенькова // Аретриальная гипертензия. ̶ 2009. ̶ № 1(3). ̶ С. 18 ̶ 23.

60. Коноплева Л. Ф. Дифференцированное лечение легочной гипертензии

и ее осложнений / Л. Ф. Коноплева // Здоров'я України. ̶ 2011. ̶ № 6. ̶

С. 45 ̶ 47.

61. Кузнецова Т. Ю. Ассоциация клинических и генетических факторов с гипертрофией левого желудочка при артериальной гипертонии /

Т. Ю. Кузнецова, Д. В. Гаврилов // Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. – 2010. – Т. 6, № 3. – С. 294 ̶ 305.

62. Кухарчук В. В. Атеросклероз: от А. Л. Мясникова до наших дней /

В. В. Кухарчук, Э. М. Тарарак // Кардиологический вестник. – 2010. – № 1. – С. 12 ̶ 20.

63. Кондаков И. К. К проблеме патогенеза метаболического синдрома. Жировая ткань и маркеры острой фазы воспаления / И. К. Кондаков,

С. Н. Коваль, И. А. Снегурская // Артериальная гипертензия. – 2009. – № 3. ̶

С. 39 – 43.

64. Концепція державної програми профілактики і лікування артеріальной гіпертензії в Україні на 2011̶ 2020 роки // Артеріальна гіпертензія. – 2011. ̶

№ 2 (16). ̶ С. 38 – 44.

65. Корж А. Н. Современные представления о структуре, функции и биологической роли сосудистого эндотелия / А. Н. Корж // Международный медицинский журнал. – 2003. ̶ № 1, Т. 9. ̶ С. 130 – 134.

66. Кочуева М. Н. Подходы к медикаментозной коррекции диастолической сердечной недостаточности / М. Н. Кочуева, А. С. Шалимова,

А. П. Браславская // Медицина сьогодні і завтра. – 2010. – № 1. – С. 72 ̶ 75.

67. Кочуева М. Н. Роль иммуновоспалительных механизмов в развитии хронической сердечной недостаточности / М. Н. Кочуева, А. С. Шалимова,

Г. И. Кочуев, А. П. Браславская // Експериментальна і клінічна медицина. – 2010. – № 3 (48). – С. 88 ̶ 92.

68. Кузьмінова Н. В. Вплив комбінованої терапії на показники добового моніторування артеріального тиску, структурні зміни міокарда і стан судинного ендотелію у хворих на гіпертонічну хворобу та ішемічну хворобу серця / Н. В. Кузьмінова, В. К. Сєркова // Український кардіологічний журнал. ̶ 2009. № 2. ̶ С. 45 ̶ 50.

69. Кулев Б. Д. Влияние различных подходов терапии статинами у пациентов высокого риска с точки зрения сосудистого эндотелия / Б. Д. Кулев,

Ф.Т. Агеев // Кардиология. ̶ 2009. ̶ № 5. ̶ С. 4 ̶ 10.

70.​ Лапач С. Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel / С. Н. Лапач, А. В. Чубенко,

П. Н. Бабич. – [2-е изд.]. – К. : МОРИОН, 2001. – С. 408.

71. Леженко Г. А. Факторы формирования артериальной гипертензии у детей с ожирением / Г. А. Леженко, К. В. Гладун, Е. Е. Пашкова // Дитячий лікар. – 2011. ̶ № 3 (10). ̶ С. 23 ̶ 34.

72. Лишневская В. Ю. Эндотелиальная функция и возраст /

В. Ю. Лишневская // Врачебная практика. – 2003. ̶ № 4. – С. 5 ̶ 10.

73. Лопатин Ю. М. Синергизм антигипертензивной и гиполипидемической терапии у больных артериальной гипертонией: уроки исследования АSСОТ / Ю. М. Лопатин // Русск. мед. журнал. ̶ 2008. ̶ Т. 16, № 20. ̶ С.1402 ̶ 1407.

74. Люсов В. А. Уровень оксида азота в сыворотке периферической крови больных с различной тяжестью артериальной гипертензии / В. А. Люсов,

В. А. Метельская, Р. Г. Оганов // Кардиология. ̶ № 12. ̶ 2011. ̶ С. 23 ̶ 28.

75. Маколкин В. И. Особенности терапии больных артериальной гипертензией высокого и очень высокого риска / В. И. Маколкин // Лечащий врач. ̶ 2011. ̶ № 1. ̶ С. 8 ̶ 11.

76. Маколкин В. И. Значение статинов в практике лечения ишемической болезни сердца / В. И. Маколкин // Русский медицинский журнал. – 2012. –

Т. 20, № 3. – С. 92 ̶ 95.

77. Маколкин В. И. Небиволол – представитель нового поколения

β-блокаторов / В. И. Маколкин // Труд. пациент. – 2008. – № 4. – С. 29 ̶ 36.

78. Мальчикова C. B. Лечение больных артериальной гипертензией с высоким риском сердечно-сосудистых заболеваний в реальной амбулаторной и клинической практике / С. В. Мальчикова, Е. И. Тарловская // Российский кардиологический журнал. – 2009. – № 3. – С. 26.

79. Мамедов М. Н. Суммарный сердечно-сосудистый риск: от теории к практике / М. Н. Мамедов, Н. А. Чепурина. – Москва, 2007. – 40 с.

80. Мареев В. Ю. Аторвастатин в лечении больных ишемической болезнью сердца и дислипидемией и высоким общим риском (по результатам российского многоцентрового исследования АТЛАНТИКА): оценка безопасности / В. Ю. Мареев // Кардиология. ̶ 2010. ̶ № 9. ̶ С. 4 ̶ 14.

81.​ Минеева Е. Е. Гемодинамические особенности формирования артериальной гипертонии у мужчин / Е. Е. Минеева, Т. А. Гвозденко // Бюллетень СО РАМН. – 2010. – Т. 30, № 1. – С. 19 ̶ 23.

82. Мітченко О. І. Лептин у хворих з метаболічним синдромом І. Характеристики лептину у хворих з метаболічним синдромом залежно від ступеня ожиріння та віку / О. І. Мітченко, В. Ю. Романов, Т. Б. Беляєва // Укр. кардіол. журн. – 2008. ̶ № 6. ̶ С. 59 – 65.

83.​ Міщенко Л. А. Зв’язок нетрадиційних чинників серцево-судинного ризику з ознаками атеросклерозу у хворих на гіпертонічну хворобу /

Л. А. Міщенко // Український кардіологічний журнал. – 2012. – № 2. – С. 54 84.​ Мухарлямов Н. М. Клиническая ультразвуковая диагностика: Руководство для врачей: в 2 т. / Н. М. Мухарлямов, Ю. Н. Беленков,

О. Ю. Атьков. ̶ М.: Медицина. ̶ 1987. Т. 1. – 327 с. ̶ С. 43 ̶ 155.

85. Мухин Н. А. Микроальбуминурия ̶ универсальный маркер неблагоприятного прогноза / Н. А. Мухин, В. В. Фомин, С. В. Моисеев // Клин. мед. ̶ 2008. ̶ № 11. ̶ С. 4 ̶ 9.

86. Мхитарян Л. С. Состояние свободнорадикальных окислительных процессов в условиях длительного течения гипертонической болезни /

Л. С. Мхитарян, Н. Н. Орлова, И. Н. Евстратова // Український кардіологічний журнал. ̶ 2009. ̶ № 2. ̶ С. 34 ̶ 38.

87. Невзорова В. А. Особенности процессов ремоделирования сердца и сосудов у больных сердечной недостаточностью на фоне 6-месячной терапии лизиноприлом / В. А. Невзорова, Е. С. Потапова, О. В. Настрадин. // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2010. – Т. 6, № 3. – С. 318 ̶ 322.

88. Неласов Н. Ю.  Разработка новой простой допплерографической методики выявления минимальных проявлений диастолической дисфункции левого желудочка у больных артериальной гипертензией / Н. Ю. Неласов,

Б. А. Гагиева, А. А. Сависько и др. // [Ультразвуковая и функциональная диагностика](https://docviewer.yandex.ru/r.xml?sk=eaebe0b8c208416427ee464f1b7cdaf4&url=http%3A%2F%2Fvidar.ru%2FLibrary.asp%3Ffid%3DUSFD). – [2010](https://docviewer.yandex.ru/r.xml?sk=eaebe0b8c208416427ee464f1b7cdaf4&url=http%3A%2F%2Fvidar.ru%2FLibrary.asp%3Ffid%3DUSFD_2010). – № 6. – С. 65.

89.​ Нечесова Т. А. Ремоделирование левого желудочка: патогенез и методы оценки / Т. А. Нечесова, И. Ю. Коробко, Н. И. Кузнецова // Медицинские новости. – 2008. – № 11. – С. 7.

90. Никонорова Н. Г. Патогенетическая значимость субклинического воспаления и дисфункции эндотелия при инфаркте миокарда с сахарным диабетом 2-го типа и ожирением : автореф. дис. на соискание уч. степени канд. мед. наук : спец. 14.03.03 «Патологическая физиология», 14.01.05 «Кардиология» / Н. Г. Никонорова. – Кемерово, 2011. – 23 с.

91.​ Ольбинская Л. И. Нарушения в системе цитокинов у бальных ХСН и возможности их коррекции с помощью β-адреноблокаторов /

Л. И. Ольбинская, Ж. М. Сизова, С. Б. Игнатенко // Сердечная недостаточность. – 2006. – Т. 7, № 3 (37). – С. 116 ̶ 120.

92. ​Палеев Ф. Н. [Изменение интерлейкина-6 при различных формах ишемической болезни сердца](https://docviewer.yandex.ru/r.xml?sk=eaebe0b8c208416427ee464f1b7cdaf4&url=http%3A%2F%2Fwww.cardio-journal.ru%2Ftext%2F642.html) / Ф. Н. Палеев // Кардиология. – 2010. – № 2. – С. 69 ̶ 72.

93. Па​[нюгова Е. В. теросклеротическое поражение сосудов у больных со стабильным течением ишемической болезни сердца: связь с С-реактивным белком](https://docviewer.yandex.ru/r.xml?sk=eaebe0b8c208416427ee464f1b7cdaf4&url=http%3A%2F%2Fwww.cardio-journal.ru%2Ftext%2F442.html) / Е. В. Панюгова // Кардиология. – 2009. – № 4. – С. 40 ̶ 45.

94. Партигулова А. С. Воспаление при атеросклерозе: роль ренин-ангиотензин-альдостероновой системы и ее блокады / А. С. Партигулова,

В. Г. Наумов // Кардиология. ̶ № 10. ̶ 2010. ̶ С. 50 ̶ 55.

95. Перетолчина Т. Ф. Ожирение и морфофункциональные изменения сердца: Обзор / Т. Ф. Перетолчина, С. Ю. Дашутина, С. С. Барац // Кардиология. – 2005. – № 7. – С. 66 – 68.

96. Петрищев Н. Е. Функциональные состояния при ишемии – реперфузии (обзор литературы) / Н. Е. Петрищев, Т. Д. Власов // Роc. физиол. журн.

им. И. М. Сеченова. – 2000. – Т. 86, № 2. – С. 148 ̶ 163.

97. Праскурничий Е. А. Влияние антигипертензивных средств разных фармакологических групп на реакцию артериального давления в условиях стресс-тестирования. Часть II. Значение различных стратегий потенцирования системной вазодилатации / Е. А. Праскурничий,

О. П. Шевченко, С. В. Макарова // Кардиология. ̶ 2008. ̶ № 4. ̶ С. 18 ̶ 24.

98. Prosolenko K. The role of endothelial dysfunction in the pathogenesis of hypertension and obesity / K. Prosolenko, W. Ofori // Медицина третього тисячоліття: збірник тез міжвузівської конференції молодих вчених та студентів. ̶ 2014. ̶ С. 52.

99. Радченко Г. Д. Вплив тривалої комбінованої антигіпертензивної терапії на жорсткість артерій еластичного та м'язового типів у пацієнтів з тяжкою артеріальною гіпертензією / Г. Д. Радченко, Ю. М. Сіренко, С. М. Кушнір // Український кардіологічний журнал. ̶ 2009. ̶ № 1. ̶ С. 25 ̶ 32.

100. Радченко Л. М. Лептин у хворих на гіпертонічну хворобу з ожирінням / Л. М. Радченко // Львівський медичний часопис. – 2012. ̶ № 3, Т. XVIII. –

С. 44 – 56.

101. Райдинг Э. Эхокардиография. Практическое руководство: пер. с англ – М. : МЕДпресс-информ, 2010. – 280 с.

102. Реброва О. Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTIСА / О. Ю. Реброва //

М. : Медиа «Сфера», 2006. ̶ 312 с.

103.​  Саидова М. А. Роль тканевой допплерографии миокарда в раннем выявлении морфофункциональных изменений миокарда у больных с мягкой и умеренной артериальной гипертензией / М. А. Саидова, В. Н. Шитов,

Б. А. Гусейнова // Терапевтический архив. – 2008. – Т. 80. № 4. – С. 21 – 28.

104. Свіщенко Є. П. Значення нетрадиційних факторів серцево–судинного ризику для розвитку і прогресування гіпертонічної хвороби / Є. П. Свіщенко, Л. А. Міщенко // Укр. кардіол. журн. Матер. ХІІ Нац. конгр. кардіол. України. – 2011. ̶ Дод. 1. – С. 16 – 21.

105. Серкова В. К. Показатели суточного мониторирования артериального

давления и их связь с ремоделированием экстракраниальных сосудов /

В. К. Серкова, Н. В. Кузьминова // Український кардіологічний журнал. ̶ 2009. ̶ № 1. ̶ С. 33 ̶ 36.

106. Серов В. А. Суточное мониторирование артериального давления у больных хронической сердечной недостаточностью / В. А. Серов // Сердечная недостаточность. ̶ 2011. – Т. 12, № 4 (66). – С. 196 ̶ 200.

107. Сіренко Ю. М. Метаболічний синдром у пацієнтів з артеріальною гіпертензією та метаболічні ефекти різних антигіпертензивних препаратів / Ю. М. Сіренко, О. Л. Рековець, С. Ю. Савицький // Артериальная гипертензия. ̶ 2010. ̶ № 4 (12). ̶ С. 42 ̶ 56.

108. Сіренко Ю. М. Нові можливості визначення мікроальбумінурії в клінічній практиці (Доповідалося на Всеукраїнській науково-практичній конференції «Профілактика і лікування артеріальної гіпертензії» 17 травня 2010 року в м. Києві)  / Ю.  М. Сіренко // Артериальная гипертензия. ̶ 2010. ̶ № 3. ̶ С. 10 ̶ 15.

109.​ Сіренко Ю. М. Артеріальна гіпертензія та супутня патологія /

 Ю.  М. Сіренко – Донецьк. Видавець Заславський О. Ю., 2010. – 384 с.

110.​ Ситникова М. Ю. [Плейотропные эффекты β-адреноблокаторов в терапии сердечно-сосудистых заболеваний: влияние на перекисное окисление липидов, свойства эндотелия и эволюцию атеросклероза](https://docviewer.yandex.ru/r.xml?sk=eaebe0b8c208416427ee464f1b7cdaf4&url=http%3A%2F%2Fwww.cardio-journal.ru%2Ftext%2F494.html) / М. Ю. Ситникова, С. Г. Иванов, К. А. Хмельницкая // Кардиология. – 2009. – № 6. – С. 61 ̶ 66.

111.Скибчик В. А. Вміст лептину у крові пацієнтів з гострим інфарктом міокарда і цукровим діабетом 2-го типу / В. А. Скибчик // Укр. мед. часопис. – 2009. – № І/ІІ. – С. 72 – 76.

112. Сукманова И. А. Показатели функции эндотелия, морфофункциональные параметры сердца и метаболический статус при диастолической хронической сердечной недостаточности у больных разных возрастных групп / И. А. Сукманова, Д. А. Яхонтов, Т. И. Поспелова // Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия. ̶ 2010. ̶ Т. 3, № 3. ̶ С. 72 ̶ 75.

113. Татенкулова С. Н. Роль гуморальных воспалительных факторов в патогенезе ишемической болезни сердца / С. Н. Татенкулова, В. Ю. Мареев, К. А. Зыков // Кардиология. ̶ 2009. ̶ № 1. ̶ С. 4 ̶ 8.

114. Топчий Н. В. Новые доступные средства в ликвидации нарушений липидного обмена / Н. В. Топчий, А. С. Топорков // Русский медицинский журнал. – 2011. – Т. 19, № 18. – С. 1140 ̶ 1144.

115. Уразалина С. Ж. Субклинический атеросклероз – роль в стратификации сердечно-сосудистых заболеваний / С. Ж. Уразалина, А. Е. Семенова,

И. В. Сергиенк // Атеросклероз и дислипидемии. – 2012. – Т. 7, № 2. – С. 13 ̶ 19.

116. Уракова Т. Ю. Методические основы и принципы дифференцированного применения технологий востановительного лечения лиц с артериальной гипертензией и ожирением / Т. Ю. Уракова // Міжнародний ендокринологічний журнал. – 2011. ̶ № 3 (35). ̶ С. 124 – 131.

117. Хамуев Я. П. Проблемы диастолической дисфункции левого желудочка: определение, патофизиология, диагностика / Я. П. Хамуев // Кардиология. ̶ 2011. ̶ № 11. ̶ С. 71 ̶ 82.

118.​ Чернишов В. А. Взаємозв'язок дисліпідемії з іншими чинниками серцево-судинних захворювань у пацієнтів з артеріальною гіпертензією /

В. А. Чернишов, О. Г. Гапонова, Л. В. Богун // Український терапевтичний журнал. – 2010. – № 3. – С. 35 ̶ 41.

119. Чижикова О. А. Структурно-функциональные параметры миокарда и вазорегулюющая функция эндотелия у мужчин с артериальной гипертензией, ожирением и дислипидемией / О. А. Чижикова, А. Д. Багмет, Н. С. Зайцева // Военно- медицинский журнал. – 2007. ̶ Т. 328, № 3. ̶ С. 73 – 74.

120. Шальнова С. А. Аторвастатин в клинической практике врача. Некоторые нерешенные вопросы исследования ОСКАР / С. А. Шальнова, А. Д. Деев // Болезни сердца и сосудов. – 2010. – № 3. – С. 50 ̶ 54.

121.​ Шиллер Н. Клиническая эхокардиография / Н. Шиллер, М. Осипов – М.: Мир, 2005. – 344 с.

122.​ Шилов А. М. Коррекция факторов риска у пациентов с избыточной массой тела, сочетающейся с инсулинорезистентностью и артериальной гипертонией / А. М. Шилов, А. Ш. Авшалумов, Е. Н. Синицина, И. В. Ерёмина // РМЖ. – 2011. – Т. 19, № 13 (407). – С. 805 ̶ 811.

123.​ Шилов А. М. Факторы риска сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с избыточной массой тела, сочетающейся с артериальной гипертензией и их коррекция / А. М. Шилов, А. Ш. Авшалумов,

В. Б. Марковский // РМЖ. – 2009. ̶ Т. 17, № 10 (349). – С. 678 – 683.

124. Шилов А. М. Ожирение и артериальная гипертензия / А. М. Шилов,

А. С. Авшалумов, А. С. Галанова [ и др.] // Лечащий врач. – 2008. ̶ № 2. – С. 8 – 12.

125. Шишкова В. Н. Развитие основних нарушений гемостаза у пациентов с ожирением / В. Н. Шишкова, А. Ю. Ременник, Л. И. Зотова // Кардиология. – 2012. ̶ № 2, Том 52. ̶ С. 59 – 64.

126. Шляхов Н. В. Судинний ендотеліальний фактор росту як маркер судинних дисфункцій у дітей з ожирінням / Н. В. Шляхов, О. А. Будрейко,

С. О. Чумак // Проблеми ендокринної патології. – 2012. ̶ № 1. ̶ С. 26 – 32.

127. Шумаков В. О. Відновлення функції ендотелію після інфаркту міокарда у хворих з артеріальною гіпертензією / В. О. Шумаков, І. Е. Малиновська,

Л. П. Терешкевич // Укр. кардіол. журн. – 2008. ̶ № 6. ̶ С. 36 – 41.

128. Щепіна Н. В. Маркери дисфункції ендотелію та запалення у молодих осіб з обтяженою спадковістю щодо артеріальної гіпертензії / Н. В. Щепіна, М. А. Станіславчук // Український кардіологічний журнал. – 2007. ̶ № 3. –

С. 59 ̶ 63.

129. Abraham N. S. A report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Expert Consensus Documents / N. S. Abraham, F. Chair,

M. A. Hlatky et al. // Circulation. – 2010. – Vol. 122. – P. 2619 ̶ 2633.

130. Achievement of cardiometabolic goals in aware hypertensive patients in Spain: a nationwide population- based study / J. R. Banegas, A. Graciani,

de la J. J. Cruz-Troca et al. // Hypertension. – 2012. – Vol. 60. – P. 898 ̶ 905.

131. Agabiti-Rosei E. Arterial stiffness, hypertension and rational use of nebivolol/ E. Agabiti-Rosei, E. Porteri, D. Rizzoni // Vascular Health and Risk Management. ̶ 2009. ̶ Vol. 5. ̶ P. 353 ̶ 360.

132. Aghamohammadzadeh.  Obesity-related hypertension: epidemiology, pathophysiology, treatments, and the contribution of perivascular adipose tissue / Aghamohammadzadeh, R. & Heagerty // Ann. Med. ̶ 2012. – Vol. 44, Suppl. 1. – P. 74 – 84.

133. ACCF/AHA Guidelines for assessment of cardiovascular risk in asymptomatic adults: Executive summary // J. Am. Coll. Cardiol. ̶ 2010.

̶ Vol. 56. ̶ P. 2182 ̶ 2199.

134. Ambulatory blood pressure monitoring and development of cardiovascular events in high-risk patients included in the Spanish ABPM registry: the CARDIORISC Event study / A. De la Sierra, J. R. Banegas, J. Segura et al.//

J. Hypertens. – 2012. – Vol. 30. – P. 713 ̶ 719.

135.​ ​ Amir O. Circulating interleukin-10: association with higher mortality in systolic heart failure patients with elevated tumor necrosis factor-alpha / O. Amir // Isr. Med. Assoc. J. – 2010. – Vol. 12, № 3. – P. 158 ̶ 162.

136. Appleton C. Doppler assessment of left ventricular diastolic function: the refinements continue / C. Appleton // J. Am. Coll. Cardiol. – 1993. – № 21. –

P. 1697 – 1700.

137. Araki S. Reduction in microalbuminuria as an integrated indicator for renal and cardiovascular risk reduction in patients with type 2 diabetes / S. Araki,

M. Haneda, D. Koya // Diabetes. ̶ 2007. ̶ Vol. 56. ̶ P. 1727 ̶ 1730.

138. Arterial hypertension in obesity: relationships with hormone and anthropometric parameters / [De Pergola G](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=De%20Pergola%20G%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=21450671)., [Nardecchia A](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Nardecchia%20A%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=21450671)., [Guida P](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Guida%20P%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=21450671)., [Silvestris F](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Silvestris%20F%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=21450671)//[Eur J Cardiovasc Prev Rehabil.](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21450671)  ̶ 2011. ̶ № 18 (2). ̶ Р. 240-247.

139. Arterial stiffness and cardiovascular events: the Framingham Heart Study /

G. F. Mitchell, S. J. Hwang, R. S. Vasan et al. // Circulation. – 2010. – Vol. 121. ̶

P. 505 ̶ 511.

140. Association of masked hypertension and left ventricular remodeling with the hypertensive response to exercise / J. E. Sharman, J. L. Hare, S. Thomas et al. // Am. J. Hypertens. ̶ 2011. – Vol. 24. ̶ P. 898 ̶ 903.

141.​ Behrendt D. Endothelial function. From vascular biology to clinical applications / D. Behrendt, Р. Ganz // Am. J. Cardiol. – 2002. – Vol. 21. – P. 40L – 48L.

142. Blood pressure reactions to acute mental stress and future blood pressure status: data from the 12-year follow-up of the West of Scotland Study / D. Carroll, A. C. Phillips, G. Der et al. // Psychosom. Med. – 2011. ̶ Vol. 73. – P. 737 ̶ 742. 143. Bliziotis I. A. Home versus ambulatory and office blood pressure in predicting target organ damage in hypertension: a systematic review and meta-analysis / I. A. Bliziotis, A. Destounis, G. S. Stergiou // J. Hypertens. – 2012. ̶

Vol. 30. – P. 1289 ̶ 1299.

144. Boogers M. J. Left ventricular diastolic dyssynchrony assessed with phase analysis of gated myocardial perfusion SPECT: a comparison with tissue Doppler imaging / M. J. Boogers, J. Chen, C. E. Veltman // Eur. J. Nucl. Med. Mo Imaging. ̶ 2011. ̶ Vol. 38 (II). ̶ P. 2031 ̶ 2039.

145. Brachial artery flow-mediated dilation and myocardial perfusion in patients with cardiac syndrome X / P. G. Masci, M. Laclaustra, J. G. Lara et al. // Am. J. Cardiol. – 2005. – Vol. 95. – P. 1478 ̶ 1480.

146.​ Braunwald E. Biomarkers in Heart Failure / E. Braunwald. – Engl. J. Med. – 2008. – Vol. 358. – P. 2148 ̶ 2159.

147. Brinke E. A. Haemodynamics and left ventricular function in heart failure patients: Comparison of awake versus intra-operative conditions / E. A. Brinke,

R. J. Klautz, S. A. Tulner, F. H. Engbers // European Journal of Heart Failure. – 2008. – Vol. 10. – P. 467 ̶ 474.

148. Brixius K. Nitric oxide, erectile dysfunction and B-blocker treatment (MR NOED study): benefit of nebivolol versus metoprolol in hypertensive men /

K. Brixius, M. Middeke, A. Lichtenthal // Clin. Exp. Pharm. Phys. ̶ 2007. ̶ Vol. 34. ̶ P. 327 ̶ 331.

149.​ Cafaro B. Question: does beta-blocker therapy improve outcomes in patients with congestive heart failure with normal left ventricular function (diastolic dysfunction)? / B. Cafaro, S. Barr, J. L. Brand // J. Okla. State Med. Assoc. – 2010. – Vol. 103, № 2. – P. 51 ̶ 52.

150. Cardiovascular risk assessment beyond systemic coronary'risk estimation: a role for organ damage markers / M. Volpe, A. Battistoni, G. Tocci G. et al. //

J. Hypertens. ̶ 2012. – Vol. 30. ̶ P. 1056 ̶ 1064.

151. Cardiovascular magnetic resonance and single-photon emission computed tomography for diagnosis of coronary heart disease (CE-MARC): a prospective trial / J. P. Greenwood, N. Maredia, J. F. Younger et al. // Lancet. – 2012. –

Vol. 379. – P. 453 ̶ 460.

152. Cat H. Endothelial dysfunction in cardiovascular diseases: the role of oxidant stress / H. Cat, D. G. Harrison // Circ. Res. – 2000. – Vol. 87. ̶ Р. 840 ̶ 844.

153. Chatterjee A. Endothelial nitric oxide (NO) and its pathophysiologic regulation / A. Chatterjee, J. D. Catravas // Vascul. Pharmacol. ̶ 2008. ̶ Vol. 49

(4 ̶ 6). ̶ P. 134 ̶ 140.

154. Chen Z. The effects of high loading and high maintenance doses of atorvastatin on platelet activity and vascular endothelium function as well as prognosis in patients with acute coronary syndrome undergoing percutaneous coronary intervention / Z. Chen, L. Hong, H. Wang // Heart. ̶ 2011. ̶ Vol. 97. ̶

P. A118.

155.​ Cheng S. А[dvances in the epidemiology of heart failure and left ventricular remodeling / S. Cheng, R. S. Vasan //](https://docviewer.yandex.ru/r.xml?sk=eaebe0b8c208416427ee464f1b7cdaf4&url=http%3A%2F%2Fwww.ncbi.nlm.nih.gov%2Fpubmed%2F22083151) Circulation. – 2011. – Vol. 124, № 20. –

P. 516 ̶ 519.

156. Collier P. Can emerging biomarkers of myocardial remodeling identify asymptomatic hypertensive patients at risk for diastolic dysfunction and diastolic heart failure? / P. Collier // [Eur. J. Heart Fail.](https://docviewer.yandex.ru/r.xml?sk=eaebe0b8c208416427ee464f1b7cdaf4&url=http%3A%2F%2Fwww.ncbi.nlm.nih.gov%2Fpubmed%3Fterm%3DCollier%2520P%252C%2520Watson%2520CJ%252C%2520Voon%2520V%252C%2520Phelan%2520D%252C%2520Jan%2520A%252C%2520Mak%2520G%252C%2520Martos%2520R%252C%2520Baugh%2520JA%252C%2520Ledwidge%2520MT%252C%2520McDonald%2520KM.%2520Can%2520emerging%2520biomarkers%2520of%2520myocardial%2520remodeling%2520identify%2520asymptomatic%2520hypertensive%2520patients%2520at%2520risk%2520for%2520diastolic%2520dysfunction%2520and%2520diastolic%2520heart%2520failure%253F%22+%5Co+%22European+journal+of+heart+failure.) – 2011. – Vol. 13, № 10. – P. 1087 ̶ 1095.

157. Corretti M. C. Guidelines for the ultrasound assessment of endothelial-dependent flow-mediated vasodilatation of the brachial artery: a report of the international Brachial Artery Reactivity Task Force / М. С. Corretti, T. J. Anderson, T. J. Benjamin // J. Amer. Coll. Cardiol. – 2002. –Vol. 66. –P. 529 ̶ 565.

158. Current and evolving echocardiographic techniques for the quantitative evaluation of cardiac mechanics: ASE/EAE consensus statement on methodology and indications endorsed by the Japanese Society of Echocardiography / V. Mor-Avi, R. M. Lang, L. P. Badano et al. // Eur. J. Echocardiogr. – 2011. – Vol. 12. ̶

P. 167 ̶ 205.

159. Cuspidi C. Metabolic syndrome and biventricular hypertrophy in essential hypertension / C. Cuspidi, C. Valerio, C. Sala // J. Hum. Hypertens. ̶ 2009.

̶ Vol. 23. ̶ P. 168 ̶ 175.

160. Cuspidi C. Nocturnal Nondipping and Left Ventricular Hypertrophy in Hypertension: An Updated Review / C. Cuspidi, V. Giudici, F. Negri // Expert. Rev. Cardiovasc. Ther. ̶ 2010. ̶ Vol. 8 (6). ̶ P. 781 ̶ 792.

161. Deanfield J. Potent antiischaemic effects of statins in chronic stable angina: incremental benefit beyond lipid lowering? / J. Deanfield, P. Sellier, E. Thaulow // Eur Heart J. ̶ 2010. ̶ Vol. 31. ̶ P. 2650 ̶ 2659.

162. De Jong R. M. Endothelial dysfunction and reduced myocardial perfusion resetrve; in heart failure secondary to coronary artery disease / R. M. De Jong, P. K. Blanksma, J. H. Coenel // Am. J. Cardiol. – 2003. – Vol. 91. – P. 497 ̶ 500.

163. Diagnostic and prognostic value of Doppler echocardiographic coronary flow reserve in the left anterior descending artery in hypertensive and normotensive patients [corrected] / L. Cortigiani, F. Rigo, M. Galderisi et al. // Heart. – 2011. – Vol. 97. – P. 1758 ̶ 1765.

164. Dignat-George F.The many faces of endothelial microparticles / F. Dignat-George, C. M. Boulanger // Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology. – 2011. ̶ Vol. 31 (1). – P. 27 – 33.

165. European Society of Hypertension practice guidelines for home blood pressure monitoring / G. Parati, G. S. Stergiou, R. Asmar // J. Hum. Hypertens. – 2010. ̶ Vol. 24. ̶ P. 779 ̶ 785.

166. Exercise blood pressure and the risk of future hypertension / L. Holmqvist, L. Mortensen, C. Kanckos et al. // J. Hum. Hypertens. – 2012. – Vol. 26.–P.691 ̶ 695.

167.​ Feldman A. M. TNF alpha - still a therapeutic target / A. M. Feldman // Clin. Transl. Sci. – 2008. – № 1 (2). – P. 145.

168.​ Ferdinand K. C. African American Heart Failure Trial: Role of Endothelial Dysfunction and Heart Failure / K. C. Ferdinand // Am. J. Cardiol. – 2007. – Vol. 99 [suppl]. ̶ P. 3D ̶ 6D.

169. Flammer A. J. Endothelium of vessels with hypertension: the The target or a reason?/ A. J. Flammer, J. Steffel // Hot topics in cardiolody / ed. by S. D. Volta. P. A. Poole-Wilson. ̶ 2009. ̶ Las. 15. ̶ P. 9 ̶ 19.

170. Fogari R. Effects of amlodipine fosinopril combination on microalbuminuria in hypertensive type 2 diabetic patients / R. Fogari, P. Preti, A. Zoppi // Am. J. Hypertens. ̶ 2002. – Vol. 15 (12). – P. 1042 – 1049.

171. Frohlich E. D. Clinical management of the obese hypertensive patient /

 E. D. Frohlich // Cardiol Rev. – 2002. ̶ Vol. 10 (3). – P. 127 – 138.

172. Gaasch W. H. Left ventricular structural remodeling in health and disease: with special emphasis on volume, mass, and geometry / W. H Gaasch, M. R Zile // J. Am Coll Cardiol. ̶ 2011. ̶ Vol. 58 (17). ̶ P. 1733 ̶ 1740.

173. Gelsinger C. Adipokine update ̶ new functions / A. Tschoner, S. Kaser // Wien. Med. Wochenschr. ̶ 2010. ̶ Vol. 160 (15 ̶ 16). – P. 377 ̶ 390.

174. Giraldez R. R. Baseline low-density lipoprotein cholesterol is an important predictor of the benefit of intensive lipid-lowering therapy / R. R. Giraldez,

R. P. Giugliano, S. Mohanavelu // J. Am. Coll. Cardiol. ̶ 2008. ̶ Vol. 52. ̶

P. 914 ̶ 920.

175. Guggilam A. Central TNF inhibition results in attenuated neurohumoral excitation in heart failure: a role for superoxide and nitric oxide / A. Guggilam // Basic. Res. Cardiol. – 2011. – Vol. 106, № 2. – P. 273 ̶ 286.

176.​ Ha J. W. Therapeutic strategies for diastolic dysfunction: a clinical perspective / J. W. Ha, J. K. Oh // J. Cardiovasc. Ultrasound. – 2009. – Vol. 17,

№ 3. – P. 86 ̶ 95.

177. Hall J. E. Pathophysiology of obesity hypertension / J. E. Hall // Curr. Hypertens Rep. – 2000. – Vol. 2 (2). – P. 139 – 147.

178.​ Harmancey R. Adaptation and maladaptation of the heart in obesity / R. Harmancey, C. R. Wilson, H. Taegtmeyer // Hypertension. – 2008. – Vol. 52 (2). – P. 181 ̶ 187.

179. Hedayat M. Proinflammatory cytokines in heart failure: double-edged swords / M. Hedayat // Heart Fail Rev. – 2010. – Vol. 15, № 6. – P. 543 ̶ 562.

180. Henry S. L.  Developmental origins of obesity-related hypertension /

S. L. Henry //  Clin. Exp. Pharmacol. Physiol. – 2012. – Vol. 39. – P. 799 – 806.

181. [Hirata Y](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Hirata%20Y%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=20145343). Diagnosis and treatment of endothelial dysfunction in cardiovascular disease / Y. [Hirata](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Hirata%20Y%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=20145343), D. [Nagata](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Nagata%20D%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=20145343), E. [Suzuki](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Suzuki%20E%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=20145343) // [Int. Heart J.](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20145343) – 2010. – Vol. 51 (1). – P. 1 ̶ 6.

182. Impact of Age on the Importance of Systolic and Diastolic Blood Pressures for Stroke Risk: The MOnica, Risk, Genetics, Archivin G., and Monograph (MORGAM) Project / J. K. Vishram, A. Borglykke, A. H. Andreasen et al.; on behalf of the MORGAM Project // Hypertension. – 2012. ̶ Vol. 60. – P. 1117 ̶ 1123.

183. Jaumdally R. J. Impact of High-Dose Atorvastatin on Endothelial. Platelet, and Angiogenic Indices Effect of Ethnicity, Cardiovascular Disease, and Diabetes / R. J. Jaumdally, G. Y. H. Lip, C. Varma // Angiology. ̶ 2011. ̶ Vol. 62. ̶ P. 557 ̶ 571.

184. Jordan J. Joint statement of the European Association for the Study of Obesity and the European Society of Hypertension: obesity and difficult to treat arterial hypertension / J. Jordan // J.Hypertens. – 2012. – Vol. 30. – P. 1047 – 1055.

185. Kenchaiah S. Obesity and the risk of heart failure / S. Kenchaiah,

J. C. Evans, D. Levy // N. Engl. J. Med. 347. ̶ 2002. ̶ P. 305 ̶ 313.

186. [Kodlipet Dharmashankar](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Dharmashankar%20K%5Bauth%5D). Vascular Endothelial Function and Hypertension: Insights and Directions / [Kodlipet Dharmashankar](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Dharmashankar%20K%5Bauth%5D), [Michael E. Widlansky](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Widlansky%20ME%5Bauth%5D). // Curr Hypertens Rep. ̶ 2010. – Vol. 12 (6). – P. 448 ̶ 455.

187. Kotchen T. A. Obesity-related hypertension: epidemiology, pathophysiology, and clinical management / T. A. Kotchen  // Am. J. Hypertens. – 2010. – Vol. 23. – P. 1170 – 1178.

188. Landsberg, L. Obesity-related hypertension: pathogenesis, cardiovascular risk, and treatment ̶ a position paper of the The Obesity Society and The American Society of Hypertension / L. Landsberg, // Obesity (Silver Spring). – 2013. – Vol. 21. – P. 8 – 24.

189. Left ventricular mass: allometric scaling, normative values, effect of obesity, and prognostic performance / J. A. Chirinos, P. Segers, M. L. De Buyzere et al. // Hypertension. – 2010. – Vol. 56. ̶ P. 91 ̶ 98.

190. LV mass assessed by echocardiography and CMR, cardiovascular outcomes, and medical practice / A. C. Armstrong, S. Gidding, O. Gjesdal et al. / JACC Cardiovasc. Imaging. – 2012. ̶ Vol. 5. ̶ P. 837 ̶ 848.

191. Levi A. S. Nitric oxide and coronary vascular endothelium adaptation in hypertension / A. S. Levi, J. C. S. Chung, J. T. Kroetsch // Vascul Health and Risk Managem. ̶ 2009. ̶ Vol. 5. ̶ P. 1075 ̶ 1087.

192. Malik V. Global obesity: trends, risk factors and policy implications /

V. Malik, S., Willett // Nat. Rev. Endocrinol. – 2013. – Vol. 9. – P. 13 – 27.

193. Mancia G. Reappraisal of European guidelines on hypertension management: a European Society of Hypertension Task Force document / G. Mancia, S. Laurent, E. Agabiti-Rosei // Blood Press. ̶ 2009. ̶ Vol. 18. ̶ P. 308 ̶ 347.

194. Mayosi B. M. Genome-wide linkage analysis of electrocardiographic and echocardiographic left ventricular hypertrophy in families with hypertension / B. M. Mayosi, P. J. Avery, M. Farrall // European Heart Journal. – 2008. – Vol. 29. – P. 525 ̶ 530.

195. Mechanisms of obesity-associated cardiovascular and renal disease /

J. E. Hall, E. D. Crook, D. W. Jones et al. // Am. J. Med. Sci. – 2002. – Vol. 324 (3). – P. 127 – 137.

196. Mechanisms of endothelial dysfunction in obesity-associate hypertension / N. S. Lobato, F. P. Filgueira, E. H. Akamine et al. // Braz. J. Med. Biol. Res. – 2012. – Vol. 45 (5). – P. 392 ̶ 400.

197. Meera K. S. Endothelial dysfunction and oxidative stress in hypertension /

K. S. Meera, Sara Rani Marcus// [Asian. J. Med. Res](http://www.scopemed.org/?jid=71). – 2012. – Vol.1(3).– P.84 ̶ 89.

198. Nitric oxide synthase expression and functional response to nitric oxide are both important modulators of circulating angiogenic cell response to angiogenic stimuli / C. Heiss, A. Schanz, N. Amabile et al. // Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology. – 2010. ̶ Vol. 30 (11). ̶ P. 2212 – 2218.

199. Non-invasive diagnostic testing for coronary artery disease in the hypertensive patient: potential advantages of a risk estimation-based algorithm / D. Chin, A. Battistoni, G. Tocci et al. // Am. J. Hypertens. ̶ 2012. – Vol. 25. ̶

P. 1226 ̶ 1235.

200.​ Panwar R. B. Atherothrombotic risk factors and premature coronary heart disease in India: a case-control study / R. B. Panwar, R. Gupta, B. K. Gupta // Indian. J. Med. Res. – 2011. – Vol. 134, № 1. – P. 26 ̶ 32.

201. Parati G. What are the real determinants of the ambulatory arterial stiffness index? / G. Parati, G. Schillaci // J. Hypertens. – 2012. ̶ Vol.30. – P. 472 ̶ 476.

202. Predictive role of the nighttime blood pressure / T. W. Hansen, Y. Li,

J. Boggia еt al. // Hypertension. – 2011. – Vol. 57. – P. 3 ̶ 10.

203. Relative effectiveness of clinic and home blood pressure monitoring compared with ambulatory blood pressure monitoring in diagnosis of hypertension: systematic review / J. Hodgkinson, J. Mant, U. Martin et al. // BMJ. – 2011. –

Vol. 342. ̶ Р. 3621.

204. [Pulse pressure affects the relationship between flow-mediated dilatation and cardiovascular risk](http://www.researchgate.net/publication/264676786_Pulse_pressure_affects_the_relationship_between_flow-mediated_dilatation_and_cardiovascular_risk) / [Andrea Cardona](http://www.researchgate.net/researcher/2052448832_Andrea_Cardona), [Giuseppe Ambrosio](http://www.researchgate.net/researcher/13753054_Giuseppe_Ambrosio), [Anna Mengoni](http://www.researchgate.net/researcher/2050136605_Anna_Mengoni) et al. //International Journal of Cardiology. – 2014. – Vol. 175 (3). ̶ P. 581.

205. Puato M. Atorvastatin Reduces Macrophage Accumulation in Atherosclerotic Plaques A Comparison of a Nonstatin-Based Regimen in Patients Undergoing Carotid Endarterectomy / M. Puato, E. Faggin, M. Rattazzi // Stroke. ̶ 2010. ̶ Vol. 41. ̶ P. 1163 ̶ 1168.

206. Home measurement of blood pressure and cardiovascular disease: systematic review and meta-analysis of prospective studies / A. M. Ward, O. Takahashi,

R. Stevens et al. // J. Hypertens. – 2012. ̶ Vol. 30. ̶ P. 449 ̶ 456.

207.​ Riediger N. D. Cardiovascular risk according to plasma apolipoprotein and lipid profiles in a Canadian First Nation / N. D. Riediger, S. G. Bruce, T. K. Young // Prev. Chronic Dis. – 2011. – Vol. 8, № 1. – P. 1 ̶ 8.

208. Saunders E. The efficacy and tolerability of nebivolol in hypertensive African American patients / E. Saunders, W. B. Smith, K. B. DeSalvo // J. Clin. Hypertens. ̶ 2007. ̶ Vol. 9. ̶ P. 866 ̶ 875.

209. Sciarretta S. Role of the renin-angiotensin-aldosterone system and inflammatory processes in the development and progression of diastolic dysfunction / S. Sciarretta, F. Paneni, F. Palano // Clin. Sci. (Lond). ̶ 2009. ̶

Vol. 116 (6). ̶ P. 467 ̶ 477.

210. Shahin Y. [Angiotensin converting enzyme](https://docviewer.yandex.ru/r.xml?sk=eaebe0b8c208416427ee464f1b7cdaf4&url=http%3A%2F%2Fwww.ncbi.nlm.nih.gov%2Fpubmed%2F21411098) inhibitors effect on endothelial dysfunction: a meta-analysis of randomised controlled trials / Y. Shahin // Atherosclerosis. – 2011. – Vol. 216, № 1. – P. 7 ̶ 16

211. Smart N. A.  Effect of exercise training on interleukin-6, tumour necrosis factor alpha and functional capacity in heart failure / N. A. Smart // Cardiol. Res. Pract. – 2011. – Vol.2011, Article ID 532620. – 6 p. – URL: http:// www.hindawi.com/journals/crp/2011/532620/.

212. Stehouwer C. D. A. Arterial stiffness in diabetes and the metabolic syndrome: a pathway to cardiovascular disease / C. D. A. Stehouwer, R. M. A. Henry,

I. Ferreira // Daibetologia. ̶ 2008. ̶ Vol. 51. ̶ P. 527 ̶ 539.

213. Stoica A. L. [Interleukin-6 and interleukin-10 gene polymorphism, endothelial dysfunction, and prognosis in patients with peripheral arterial disease](https://docviewer.yandex.ru/r.xml?sk=eaebe0b8c208416427ee464f1b7cdaf4&url=http%3A%2F%2Fwww.ncbi.nlm.nih.gov%2Fpubmed%2F20385468)/ A. L. Stoica // J. Vasc. Surg. – 2010. – Vol. 52, № 1. – P. 103 ̶ 109.

214.​ Strandberg T. E. Explaining the obesity paradox: cardiovascular risk, weight change, and mortality during long – term follow – up in men / T. E. Strandberg,

A. Y. Strandberg, V. V. Salomaa // European Heart Journal. – 2009. – Vol. 30. – P. 1720 ̶ 1727.

215. The relationship between visit to visit variability in systolic blood pressure and all cause mortality in the general population: finding from NHANES III 1988 to 1994 / P. Muntner, D. Shimbo, M. Tonelli et al. // Hypertension. ̶ 2011. ̶ Vol. 57. ̶ P. 160 ̶ 166.

216.​  Tzotzas T. Obesity, weight loss and conditional cardiovascular risk factors / T. Tzotzas, P. Evangelou, D. N. Kiortsis // Obesity Reviews. – 2011. – Vol. 12,

№ 5. – P. 282 ̶ 289.

217. Usefulness of heart rate to predict cardiac events in treated patients with high-risk systemic hypertension / S. Julius, P. Palatini, S. E. Kjeldsen et al. // Am. J. Cardiol. – 2012. – Vol. 109. ̶ P. 685 ̶ 692.

218. Van Bortel L. M. Quality of life and antihypertensive effect with nebivolol and losartan / L. M. Van Bortel, C. J. Bulpitt, F. Fici //Am. J. Hypertens. ̶ 2005. ̶ Vol. 18. ̶ P. 1060 ̶ 1066.

219. Vlachopoulos C. Prediction of cardiovascular events and all-cause mortality with arterial stiffness: a systematic review and meta­analysis / C. Vlachopoulos,

K. Aznaouridis, C. Stefanadis // J. Am. Coll. Cardiol. – 2010. ̶ Vol. 55. ̶ P. 1318 ̶ 1327.

220. Wenzel U. O. Management of arterial hypertension in obese patients /

U. O. Wenzel, C. Krebs // Curr Hypertens Rep. – 2007. – Vol. 9 (6). – P. 491– 497.