МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ’Я УКРАЇНИ

ХАРКІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

На правах рукопису

ДЕМИДЕНКО ГАННА ВАЛЕРІЇВНА

УДК: [616.12 – 008.331.1 + 616.379 – 008.64] – 018.74 – 078:57.083.3:57.088.6(043.3)

ПАТОГЕНЕТИЧНЕ ОБҐРУНТУВАННЯ ДІАГНОСТИКИ ТА КОРЕКЦІЇ КАРДІОМЕТАБОЛІЧНИХ ПОРУШЕНЬ У ХВОРИХ НА ГІПЕРТОНІЧНУ ХВОРОБУ З ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ 2-ГО ТИПУ

Дисертація на здобуття наукового ступеня   
доктора медичних наук

14.01.02. – внутрішні хвороби

Науковий консультант:  
доктор медичних наук, професор,

Ковальова Ольга Миколаївна

# Харків – 2016

## ЗМІСТ

# Стор.

## Перелік умовних позначень, символів, скорочень, одиниць і термінів 6

## Вступ 9

## Розділ 1. ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ 23

## 1.1 Сучасні підходи до верифікації глюко-метаболічних категорій у хворих на серцево-судинні захворювання 23

## 1.2 Дисфункція адипокінів як центральна ланка патогенезу глюкометаболічних порушень: фокус на апелін 32

## 1.3 Роль судинного ендотеліального фактору росту у хворих з кардіоваскулярною патологією, що асоційована з цукровим діабетом 2-го типу 45

1.4 Взаємозв’язки біомаркерів глюкометаболічних порушень, ендотеліальної дисфункції, імунозапалення з розвитком структурно-функціональної перебудови міокарду лівого шлуночка у хворих з поєднанням гіпертонічної хвороби та цукрового діабету 2-го типу 53

1.5 Терапевтична стратегія корекції дисглікемії у хворих на гіпертонічну хворобу з цукровим діабетом 2-го типу… 61

## Розділ 2. ОБ’ЄКТ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ 68

2.1 Клінічна характеристика обстежених 68

2.2 Методи дослідження 80

Розділ 3. АДИПОКІН АПЕЛІН ЯК ФАКТОР РОЗВИТКУ ГЛЮКОМЕТАБОЛІЧНИХ ПОРУШЕНЬ У ХВОРИХ НА ГІПЕРТОНІЧНУ ХВОРОБУ З ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ 2-ГО ТИПУ 104

3.1 Взаємозв'язки адипокіну апеліну з порушеннями вуглеводного та ліпідного обмінів у хворих на гіпертонічну хворобу: вікові та гендерні аспекти. 104

3.2 Експресія адипокіну апеліну та глюкометаболічні порушення у хворих на гіпертонічну хворобу з ожирінням 118

3.3 Апелін як маркер інсулінорезистентності у хворих на гіпертонічну хворобу 124

3.4 Роль апеліну у формуванні ендотеліальної дисфункції у хворих на гіпертонічну хворобу з дисглікемією 132

Розділ 4. РОЛЬ СУДИННОГО ЕНДОТЕЛІАЛЬНОГО ФАКТОРУ РОСТУ У ФОРМУВАННІ ДИСГЛІКЕМІЇ, ДИСЛІПІДЕМІЇ, ІМУНОЗАПАЛЕННЯ, ЕНДОТЕЛІАЛЬНОЇ ДИСФУНКЦІЇ У ХВОРИХ НА ГІПЕРТОНІЧНУ ХВОРОБУ З ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ 2-ГО ТИПУ 139

4.1 Вікові та гендерні особливості фактору ангіогенезу у пацієнтів з гіпертонічною хворобою: взаємозв’язок з параметрами ліпідного та вуглеводного обмінів 139

4.2 Судинний ендотеліальний фактор росту як маркер розвитку дисглікемії у хворих на гіпертонічну хворобу 145

4.3 Взаємозв’язок судинного ендотеліального фактору росту з ожирінням, імунозапаленням, ендотеліальною дисфункцією у хворих на гіпертонічну хворобу з супутнім предіабетом та ЦД 2-го типу 152

Розділ 5. РОЛЬ ІМУНОЗАПАЛЕННЯ У ФОРМУВАННІ ПОРУШЕНЬ ЛІПІДНОГО ТА ВУГЛЕВОДНОГО ОБМІНІВ, ВЗАЄМОЗВ’ЯЗОК ОНКОСТАТИНУ М ТА ІНТЕРЛЕЙКІНУ-6 З ПАРАМЕТРАМИ ВАЗОАКТИВНОГО ПУЛУ ОКСИДУ АЗОТУ, ОЖИРІННЯМ, ІНСУЛІНОРЕЗИСТЕНТНІСТЮ 164

5.1 Вивчення параметрів вуглеводного профілю, показників системи оксиду азоту у взаємозв’язку з активністю онкостатину М та інтерлейкіну-6 у хворих на гіпертонічну хворобу з дисглікемією 164

5.2 Онкостатин М та інтерлейкін-6 у хворих на гіпертонічну хворобу з коморбідністю та супутнім ожирінням 175

5.3 Імунозапалення, ендотеліальна дисфункція, дисліпідемія як фактори високого кардіометаболічного ризику у на гіпертонічну хворобу з дисглікемією 181

Розділ 6. ПОКАЗНИКИ ЕХОКАРДІОГРАФІЧНОГО ДОСЛІДЖЕННЯ   
ТА ВЗАЄМОЗВ’ЯЗКИ З ПАРАМЕТРАМИ ВУГЛЕВОДНОГО, ЛІПІДНОГО, АДИПОКІНОВОГО, ЦИТОКІНОВОГО, ВАЗОАКТИВНОГО ПРОФІЛІВ У ХВОРИХ НА ГІПЕРТОНІЧНУ ХВОРОБУ З КОМОРБІДНІСТЮ 191

6.1 Особливості структурно-функціональної перебудови міокарду лівого шлуночка у хворих на гіпертонічну хворобу з коморбідністю 191

6.2 Стан ліпідного, вуглеводного обмінів, цитокінової, адипокінової, ендотеліальної активності у хворих на гіпертонічну хворобу з глюкометаболічними порушеннями, залежно від маси міокарду 204

6.3 Особливості змін профілю ліпідів, вуглеводів, цитокінів, адипокінів, стану вазоактивного пулу оксиду азоту у хворих на гіпертонічну хворобу з глюкометаболічними порушеннями, залежно від типу ремоделювання міокарду лівого шлуночка 214

Розділ 7. ТЕРАПЕВТИЧНИЙ ПОТЕНЦІАЛ МЕТФОРМІНУ: ВПЛИВ НА ЛІПІДНИЙ, ВУГЛЕВОДНИЙ, АДИПОКІНОВИЙ ПРОФІЛІ, ПАРАМЕТРИ ВАЗОАКТИВНОГО ПУЛУ ОКСИДУ АЗОТУ, ІМУНОЗАПАЛЕННЯ, АНГІОГЕНЕЗ, РЕМОДЕЛЮВАННЯ МІОКАРДА ЛІВОГО ШЛУНОЧКА У ХВОРИХ НА ГІПЕРТОНІЧНУ ХВОРОБУ З ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ   
2-ГО ТИПУ 225

7.1 Визначення ефективності терапії метформіном у хворих на гіпертонічну хворобу з цукровим діабетом 2 типу: вплив на вуглеводний профіль, функцію ендотелію, активність апеліну 225

7.2 Терапевтичний потенціал метформіну у хворих на гіпертонічну хворобу з цукровим діабетом 2-го типу: вплив на ліпідний та цитокіновий профілі, фактор ангіогенезу 236

7.3 Вплив метформіну на структурно-функціональні параметри міокарда лівого шлуночка 243

## Розділ 8. ПРОГНОЗУВАННЯ РОЗВИТКУ ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ 2-ГО ТИПУ У ХВОРИХ НА ГІПЕРТОНІЧНУ ХВОРОБУ НА ПІДСТАВІ ВИЗНАЧЕННЯ ПРОГНОСТИЧНИХ МАРКЕРІВ КАРДІОМЕТАБОЛІЧНИХ ПОРУШЕНЬ 249

8.1 Визначення інформативних прогностичних маркерів кардіометаболічних порушень у хворих на ГХ: вплив коморбідності 249

8.2 Математична модель прогнозування ризику розвитку цукрового діабету   
2 типу у хворих на гіпертонічну хворобу з урахуванням предикторів кардіометаболічних порушень 270

## АНАЛІЗ І УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ 282

## ВИСНОВКИ 328

## РЕКОМЕНДАЦІЇ 331

## СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ 333

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ, СКОРОЧЕНЬ,   
ОДИНИЦЬ І ТЕРМІНІВ

АГ артеріальна гіпертензія

АМФ аденозинмонофосфат

АТ артеріальний тиск

ВТСЛШ відносна товщина стінки лівого шлуночка

ГІ гіперінсулінемія

ГЛШ гіпертрофія лівого шлуночка

ГМК гладеньком’язові клітини

ГН гіперглікемія натще

ГХ гіпертонічна хвороба

ДАТ діастолічний артеріальний тиск

ЕГ ексцентрична гіпертрофія

ЕД ендотеліальна дисфункція

ЕК ендотеліальні клітини

ЕКГ електрокардіографія

ЕхоКГ ехокардіографія

ІЛ-6 інтерлейкін-6

ІММЛШ індекс маси міокарду лівого шлуночка

ІМТ індекс маси тіла

ІР інсулінорезистентність

ІХС ішемічна хвороба серця

ІЧІ індекс чутливості до інсуліну

КА коефіцієнт атерогенності

КГ концентрична гіпертрофія

КДО кінцевий діастолічний об’єм лівого шлуночка

КДР кінцевий діастолічний розмір лівого шлуночка

КМР кардіометаболічний ризик

КР концентричне ремоделювання

КСО кінцевий систолічний об’єм лівого шлуночка

КСР кінцевий систолічний розмір лівого шлуночка

ЛШ лівий шлуночок

ММЛШ маса міокарду лівого шлуночка

НГЛШ нормальна геометрія лівого шлуночка

ОТ/ОС співвідношення окружності талії до окружності стегон

ОСМ онкостатин М

ПД предіабет

ПТТГ пероральний тест толерантності до глюкози

ППТ площа поверхні тіла

ПТГ порушення толерантності до глюкози

Пульс АТ пульсовий артеріальний тиск

САТ систолічний артеріальний тиск

СН серцева недостатність

ССЗ серцево-судинні захворювання

ССР серцево-судинний ризик

ТГ тригліцериди

ТЗСЛШ товщина задньої стінки лівого шлуночка

ТМШП товщина міжшлуночкової перетинки

УО ударний об’єм

ФВ фракція викиду

ФК функціональний клас

ХС холестерин

ХСК хвороби системи кровообігу

ХСЛПВЩ холестерин ліпопротеїдів високої щільності

ХСЛПДНЩ холестерин ліпопротеїдів дуже низької щільності

ХСЛПНЩ холестерин ліпопротеїдів низької щільності

ХСН хронічна серцева недостатність

ЦД цукровий діабет

ЧСС частота серцевих скорочень

AMPK аденозинмонофосфат кіназа

APJ рецептор апеліну

APLNR G-білковий рецептор апеліну

eNOS ендотеліальна синтаза оксиду азоту

FINDRISС FINnish Diabetes Risk Score

gp130 глікопротеїн 130

HbA1c глікозильований гемоглобін

HIF-1α індуцибельний фактор гіпоксії 1α (hypoxia-inducible factor-1α)

НОМА-IR індекс інсулінорезистентності (Homeostasis Model Assessment)

НОМА-FB індекс функціонального стану ß-клітин підшлункової залози

MCP1 monocyte chemoattractant protein-1

NF-κB нуклеарний фактор каппа Б

NO оксиду азоту (nitric oxide)

PI3K фосфатидилинозитол-3-кіназа

TLR толл-подібіні рецептори (toll-like receptors)

VEGF судинний ендотеліальний фактор росту (vascular endothelial growth factor)

ВСТУП

**Актуальність теми.** Хвороби системи кровообігу посідають перше рангове місце в структурі поширеності та захворюваності, зумовлюють більше половини випадків смерті та третину причин інвалідності. У 2014 р. кількість дорослих з хворобами системи кровообігу складала 22354901 осіб, тобто 52,3 % усього населення, із них працездатного 8261293 (37,0 % від дорослого). Найбільш поширена ГХ – 10416308 осіб; працездатних – 4525879 (43,4 % від дорослих). Зареєстровано 7779915 випадків ішемічної хвороби серця, 40924 інфарктів міокарда і 94104 інсультів (відповідно у працездатних: 2252044, 11948, 23170). В структурі причин летальності від серцево-судинних захворювань провідними факторами ризику є артеріальна гіпертензія (13 %), тютюнопаління (9 %), гіперглікемія (6 %), відсутність фізичної активності (6 %) та надлишкова маса тіла / ожиріння (5 %). Якщо вказані поведінкові і метаболічні фактори ризику зустрічаються одночасно в одного й того ж хворого, діють синергічно, то вірогідність макросудинних ускладнень зростає [1].

Перебіг та прогноз АГ значно погіршується за наявності супутньої патології, насамперед цукрового діабету 2 типу (ЦД 2-го типу) [2]. Всесвітня організація охорони здоров’я визначила захворюваність на цукровий діабет як глобальну неінфекційну епідемію, що охоплює 8,3 % дорослого населення планети. Відповідно до даних світової статистики, за останні 30 років кількість людей із ЦД подвоїлася [3]. За прогнозом експертів, кількість хворих на ЦД збільшиться з 382 млн у 2013 р. до 592 млн. у 2035 року, що становитиме 55 %. [4]. В Україні показник захворюваності збільшився з 115,6 у 1993 році до 267,0 у 2012 році на 100 тис. населення; показник поширеності - відповідно з 699,2 до 2885,0. Переважно це стосується кількості пацієнтів з ЦД 2-го типу. В Україні зареєстровано близько 1 млн. 100 тисяч хворих на ЦД і щорічно реєструють більше 100 тисяч нових випадків [5]. Клінічному прояву ЦД 2 передують граничні порушення вуглеводного профілю (гранична гіперглікемія натще та порушення толерантності до глюкози), що було визначено терміном «предіабет». Своечасне виявлення граничних порушень вуглеводного обміну має важливе соціальне значення, тому що глюко-метаболічні порушення даного типу призводять до розвитку ЦД 2-го типу та серцево-судинних захворювань [6]. У 50-70% випадків поява ГХ передує розвитку порушень вуглеводного обміну. У хворих на ГХ, за даними дослідження ARIC, розвиток ЦД 2-го типуспостерігався в 2,5 рази частіше, ніж у осіб такого ж віку без початково підвищеного артеріального тиску [7]. Поєднання ГХ та ЦД підвищує ризик макросудинних ускладнень у середньому в 5-6 разів порівняно з хворими на ГХ без ЦД [8]. Доведено, що підвищення глікозильованого гемоглобіну на 1% призводить до зростання клінічно значущої ІХС на 11 % [9]. ЦД обумовлює розвиток як структурних, так і функціональних змін міокарду, що істотно підвищує ризик раптової кардіальної смерті.

На розвиток серцево-судинних ускладнень у хворих із коморбідністю ГХ та ЦД 2-го типу суттєво впливають гіперглікемія, інсулінорезистентність, гіперінсулінемія разом із прогресивнтим зниженням активності β-клітин підшлункової залози, що сприяють виникненню та прогресуванню дисліпідемії, імунозапалення, окисному стресу та викликають молекулярні зміни ендотелію та міокарду із зменшенням ендотелійзалежної вазодилатації, розвитком гіперплазії гладком’язових клітин, зростанням жорсткості судин, вазоконстрікції, ремоделюванням судин та агресивним атероматозом [10].

Багато питань стосовно механізмів розвитку та прогресування глюко-метаболічних порушень при сполученні ГХ та ЦД 2-го типу вивчено недостатньо. Прогностично важливим напрямком сучасної науки є вивчення факторів ризику та метаболічно активних речовин, здатних модулювати сумарний кардіометаболічний ризик. Адипоцити продукують низку факторів, що відіграють важливу роль у регуляції енергетичного балансу, інсулінової чутливості, імунологічної відповіді та стану кровоносних судин, що володіють здатністю продукувати ферменти, що беруть участь у процесах синтезу й деградації тригліцеридів. Апелін – адипокін, енгдогенний ліганд апелінових (APJ) рецепторів, властивості якого подібні до ліганду рецептору ангіотензину II (AT) 1-го типу, розглядається як ключовий фактор ІР, маркер апоптозу, запалення та ендотеліальної дисфункції. Фізіологічна та патофізіологічна роль апеліну досі є предметом дискусії, тому що експериментальні та клінічні дослідження показали різнонаправлену дію апеліну. Судинний ендотеліальний фактор росту (VEGF) є фактором патологічного ангіогенезу, що активується гіпоксією, напругою зсуву, новоутвореннями. Вважаючи на те, что VEGF є специфічним мітогеном для клітин ендотелію, він стимулює деградацію позаклітинного матриксу, міграцію клітин, утворення судин, підвищує проникливість судинной стінки та можливе використання пептиду як маркеру ендотеліальної дисфункції у хворих на коморбідну патологію. Встановлено, що у розвитку кардіо-метаболічних порушень важливу роль відіграють імунозапальні процеси, та найбільш потужною вражаючою дією на міокард володіють прозапальні цитокіни. Плейотропні цитокіни родини інтерлейкіну-6 (ІЛ-6), такі як онкостатин М, беруть участь в формуванні гіпертрофії міокарду та в захисті кардіоміоцитів від апоптозу. Ряд дослідників вважають ІЛ-6 прогностичним маркером розвитку ЦД 2-го типу, гострого коронарного синдрому, інші наголошують на подвійній ролі ІЛ-6.

Акумульовані теоретичні, експериментальні, клінічні дані по вивченню чинників, що впливають на розвиток кардіо-метаболічних порушень у хворих на ГХ з предіабетом та діабетом 2 типу є неоднозначні і потребують подальшого вивчення з метою уточнення патогенезу, оптимізації діагностики, визначення прогнозу та перебігу коморбідної патології, а з’ясування та аналіз патогенетичних механізмів взаємозв’язків чинників глюко-метаболічних порушень, ремоделювання серця у хворих на ГХ у поєднанні з предіабетом та ЦД 2-го типу дозволить виявити прогностичні маркери кардіометаболічного ризику у хворих з коморбідною патологією.

**Зв’язок роботи з науковими програмами, планами, темами.** Дисертаційна робота входить до тематичного плану Харківського національного медичного університету як фрагмент науково-дослідної роботи кафедри пропедевтики внутрішньої медицини №1 «Роль системного запалення , апоптозу, дисфункції ендотелію в ремоделюванні серця та судин у хворих на гіпертонічну хворобу з цукровим діабетом 2 типу» (державний реєстраційний номер 0110U000652) (2010-2012); «Роль та прогностична концепція глюкометаболічних порушень у хворих на артеріальну гіпертензію та цукровий діабет 2 типу» (державний реєстраційний номер 0113U002269) (2013-2015), де дисертант був відповідальним виконавцем. Здобувачем виконані фрагменти роботи, що присвячені вивченню клінічного стану, показників вуглеводного та ліпідного метаболізму, визначенню ролі апеліну, судинного ендотеліального фактору росту, показників імунозапалення у формуванні глюкометаболічних порушень, структурного ремоделювання серця, визначенню ефектів метформіну у хворих на ГХ, асоційовану з предіабетом та ЦД 2-го типу, виконання імуноферментних досліджень та статистичний аналіз отриманих результатів.

**Мета дослідження:** оптимізація діагностики кардіометаболічного ризику на підставі визначення патогенетичної ролі та прогностичного значення адипокінів, факторів імунозапалення, ангіогенезу, біомаркерів функціонального стану ендотелію, ліпідного та вуглеводного профілів, ремоделювання серця у перебігу коморбідної патології, корекції гіперглікемії у хворих на гіпертонічну хворобу з цукровим діабетом 2 типу.

Для досягнення поставленої мети було вирішено наступні **завдання**:

1. Вивчити рівень апеліну у хворих на ГХ з предіабетом, ЦД 2-го типу в залежності від віку, статі, типу дисглікемії, наявності ожиріння, інсулінорезистентності, функціонального стану ендотелію.
2. Дослідити рівень судинного ендотеліального фактору росту у хворих на ГХ з предіабетом, ЦД 2-го типу, в залежності від ожиріння, інсулінорезистентності, ендотеліальної функції та встановити вікові та гендерні особливості.
3. Оцінити взаємозв’язки між рівнями онкостатину М та інтерлейкіну-6 та показниками вуглеводного та ліпідного обмінів, індексом маси тіла, індексом чутливості тканин до інсуліну, параметрів вазоактивного пулу оксиду азоту у хворих на ГХ з ЦД 2-го типу, предіабетом.
4. Встановити вплив дисглікемії, дисліпідемії, імунозапалення, ендотеліальної дисфункції на ремоделювання серця у хворих на ГХ з предіабетом, ЦД 2-го типу.
5. Визначити терапевтичний потенціал метформіну при асоціації ГХ та ЦД 2-го типу на підставі вивчення його плейотропних ефектів і впливу на глюкометаболічні порушення.
6. Виявити прогностичні маркери розвитку кардіометаболічних порушень, та розробити прогностичний алгоритм розвитку та прогресування глюкометаболічних порушень у хворих на ГХ з ЦД 2-го типу.
7. Дослідити ризик розвитку ЦД 2-го типу хворих на ГХ та його взаємозв’язок з антропометричними показниками, факторами імунозапалення, ангіогенезу, адипокінами, ендотеліальною дисфункцією.

*Об’єкт дослідження:* гіпертонічна хвороба з цукровим діабетом 2-го типу.

*Предмет дослідження:* клінічна симптоматика гіпертонічної хвороби, асоційованої з цукровим діабетом 2-го типу, антропометричні показники, показники периферичної гемодинаміки, апелін, судинний ендотеліальний фактор росту, маркери імунозапалення, параметри вазоактивного пулу оксиду азоту, показники вуглеводного обміну, показники ліпідного профілю, показники структури та функції міокарду лівого шлуночка, та вплив терапії метформіном на дані показники.

*Методи дослідження:* загально-клінічні, антропометричні, лабораторні, інструментальні, статистичні.

**Наукова новизна одержаних результатів.**

Уперше розглянуто та доповнено патогенетичні аспекти розвитку кардіометаболічних порушень у хворих на ГХ у поєднанні з ЦД 2-го типу на основі комплексного вивчення рівнів апеліну, судинного ендотеліального фактору росту, онкостатину М, Іл-6 у взаємозв’язку з показниками вуглеводного та ліпідного профілю, параметрами вазоактивного пулу оксиду азоту, структурно-функціональним станом міокарду лівого шлуночка (ЛШ).

Встановлено підвищення рівню апеліну, судинного ендотеліального фактору росту, онкостатину М у хворих на ГХ у поєднанні з ЦД 2-го типу, що знаходились у взаємозв’язку з показниками ендотеліальної функції, антропометричними показниками (ІМТ, ОТ), параметрами ремоделювання ЛШ у хворих на ГХ з ЦД 2-го типу.

Уперше встановлено залежність рівню апеліну від інсулінемії, глікемії, ІМТ у хворих на ГХ з коморбідністю. ІР у хворих з ГХ та предіабетом прогресує за навності абдомінального типу ожиріння, асоціюється з підвищенням активності апеліну та значним ризиком розвитку ЦД 2-го типу.

Виявлено вікові та гендерні особливості змін рівнів апеліну, судинного ендотеліального фактору росту у хворих на ГХ у поєднанні з ЦД 2-го типу: підвищення рівнів апеліну, судинного ендотеліального фактору росту відбувалось пропорційно стадії, ступеню ГХ, анамнезу ЦД 2-го типу, прогресуванню серцевої недостатності. Більша активність VEGF у чоловіків зрілого типу та у жінок похилого віку, та асоціація з гіперглікемією, дисліпідемією, АО свідчить про вищий серцево-судинний ризик у зазначених категорій пацієнтів.

Отримані нові наукові дані щодо взаємозв’язків активності фактору ангіогенезу з особливостяии гемодинамічних і метаболічних порушень при коморбідній патології, та встановлено, що в умовах коморбідності вплив гіперглікемії, дисіліпідемії, дисфункції ендотелію, АО на VEGF проявляється більшою мірою.

Виявлено вищу активність VEGF у пацієнтів з ПТГ у порівнянні з ГН, та достовірний вплив рівня ІР, ІМТ, глюкози, інсуліну ПТТГ на активність фактору ангіогенезу.

Встановлена можлива протективна дія низьких концентрації VEGF у хворих на ГХ без коморбідності, що проявляється в протидії ліпотоксичності.

Уперше показано роль прозапальних цитокінів ОсМ та ІЛ-6 в розвитку глюко-метаболічних порушень при коморбідності ГХ та ЦД 2-го типу на підставі виявлених асоціацій показників імунозапалення з параметрами антропометрії, гемодинаміки, вуглеводного, ліпідного профілів, параметрів вазоактивного пулу оксиду азоту, фактору ангіогенезу.

Виділено залежність цитокінемії від гемодинамічних показників, ожиріння, глікемії, ІР, ДЛП у хворих на ГХ з супутнім ЦД 2-го типу, предіабетом, та в групі порівняння.

Виявлені взаємозв’язки показників імунозапалення з параметрами вуглеводного, ліпідного профілю, ІР з судинним ендотеліальним фактором росту.

Доведено, що активація імунозапалення відбувається пропорційно до ДЛП та залежить від ІМТ, параметрів вуглеводного профілю, й негативно впливає на функцію ендотелію.

Встановлено особливості розвитку ремоделювання ЛШ серця у хворих на ГХ з предіабетом, супутнім ЦД 2-го типу, у взаємозв’язку з активністю апеліну, фактором ангіогенезу, маркерами імунозапалення, параметрами вазоактивного пулу оксиду азоту, показниками вуглеводного та ліпідного профілю у пацієнтів із ГХ із коморбідною патологією.

Уперше на основі результатів проведених досліджень встановлено залучення онкостанину М до процесів ремоделювання міокарду ЛШ у хворих на ГХ з коморбідністю.

Виділено особливості змін геометрії міокарда ЛШ у хворих на ГХ з ЦД 2-го типу з більшою частотою несприятливих варіантів ремоделювання ЛШ 73,92 % КГЛШ та 14,13 % ЕГЛШ порівняно з пацієнтами з ГХ та предіабетом та хворими на ГХ без коморбідності.

Визначено метаболічні ефекти метформіну у хворих на ГХ з ЦД 2-го типу і показано, що достовірно значима корекція гіперглікемії асоціювалась із зниженням вісцерального ожиріння, ступеня імунозапалення, ангіогненезу, покращенням стану вазоактивного пулу оксиду азотузі збільшенням біодоступності оксиду азоту, зменшенням рівнів ХС та фракцій ліпідів низької щільності та регресом гіпертрофічних змін міокарду ЛШ.

Оцінена ефективність терапії метформіном та влив проведеного лікування на виразність імунозапалення та ремоделювання міокарду ЛШ у пацієнтів з ГХ і супутнім ЦД 2-го типу.

Розширено наукові дані щодо плейотропних ефектів метформіну, які полягають у вазопротекторній дії, що проявлялись підвищенням активності ендотеліальної синтази оксиду азоту та зменшенням депонування NO.

Визначено інформативні прогностичні маркери кардіометаболічних порушень у хворих на ГХ до яких відноситься апелін, судинний ендотеліальний фактор росту, онкостатин М, S-нітрозотіол, ТЗСЛШ, відношення ТГ до ХС ЛПВЩ, ІМТ, індекс ІР НОМА, тривалість ГХ, з урахуванням яких розроблена математична модель прогресування кардіометаболічних порушень у хворих на ГХ.

На підставі визначення основних детермінант розвитку коморбідної патології, розроблено шкалу для оцінки ризику розвитку ЦД 2-го типу у хворих на ГХ.

Наукова новизна роботи підтверджена 2 державними патентами України на корисну модель.

**Практичне значення отриманих результатів.**

Запропонований спосіб прогнозування розвитку ЦД 2-го типу у хворих на ГХ на підставі визначення апеліну сприяє оптимізації діагностики кардіометаболічного ризику та дозволяє виявити когорту осіб для проведення профілактичних засобів з модифікацією стилю життя.

Продемонстроване прогностичне значення дослідження стану вазоактивного пулу оксиду азоту, біологічний дисбаланс якого негативно впливає на вуглеводний та ліпідний профілі, процеси формування порушень структури та функції міокарду у хворих на гіпертонічну хворобу різних глюко-метаболічних категорій, що може використовуватись для прогнозування перебігу патології та у якості критерію ефективності проведеної терапії.

У осіб з асоціацією ГХ та ЦД 2-го типу з супутнім ожирінням визначення фактору ангіогенезу сприяє підвищенню рівня діагностики серцево-судинного ремоделювання.

Розроблений спосіб діагностики кардіальних ускладнень у хворих з гіпертрофією ЛШ при поєднаному перебігу ГХ та ЦД 2-го типу за рівнем онкостатину М, сприяє підвищенню ефективності лікування, запобігатиме розвитку дисфункції міокарду ЛШ та прогресуванню СН.

Урахування встановлених плейотропних ефектів метформіну у хворих з поєднанням ГХ та ЦД 2-го типу при розробці терапевтичних схем для хворих з коморбідністю ГХ та ЦД 2-го типу дозволяє запобігти поліпрагмазії.

Використання розробленої математичної моделі прогнозування розвитку предіабету / ЦД 2-го типу на підставі визначення найбільш вагомих прогностичних маркерів дисглікемії, імунозапалення, ендотеліальної дисфункції, ангіогенезу, антропометрії сприяє поліпшенню діагностики кардіометаболічного ризику у хворих на ГХ.

Застосування математичної моделі прогнозування ризику розвитку ЦД 2-го типу у хворих на ГХ до та через 12 тижнів лікування дозволяє диференційовано обирати подальшу терапевтичну тактику, що призведе до підвищення ефективності лікування.

Результати дисертаційної роботи впроваджені в практичну роботу лікувальних закладів: комунальний заклад охорони здоров’я «Харківська міська клінічна лікарня №11», Покотилівська дільнична лікарня Харківського району, Районне територіальне медичне об’єднання Дергачівська центральна районна лікарня, комунальне підприємство «Золочівська центральна районна лікарня», «Центральна клінічна лікарня Укрзалізниці» м. Харкова, Київська міська клінічна лікарня №12, комунальне підприємство «Львівська 1-а міська клінічна лікарня імені князя Лева», державний заклад «Вузлова клінічна лікарня станції Вінниця Південно-Західної залізниці», міська клінічна лікарня №1 м. Вінниця, 1-а міська клінічна лікарня м. Полтави та в педагогічну діяльність кафедри пропедевтики внутрішньої медицини №1, основ біоетики та біобезпеки ХНМУ. Результати впровадження полягали у підвищенні ефективності діагностики кардіометаболічних порушень і плазматичної активності апеліну, фактору ангіогенезу, інтерлейкінів у хворих на ГХ з ЦД 2-го типу.

**Особистий внесок здобувача.** Здобувачем визначено дизайн дослідження, сформульовані задачі дисертаційної роботи, розроблений план та методологія дослідження. Особисто здійснено клінічний етап дослідження, до якого входив відбір хворих на підставі критеріїв включення, комплексне клінічне обстеження, оформлена первинна медична документація, сформована електронна база даних. Здобувач самостійно проводила статистичнуобробку та науковий аналіз даних результатів дослідження ліпідного і вуглеводного обмінів, вмісту у крові гормонів жирової тканини, прозапальних цитокінів, рівнів показників вазоактивного пулу оксиду азоту, інтерпретувала результати ехокардіографії, оцінювала динаміку показників під впливом проведеного лікування, особисто написала всі розділи дисертаційної роботи. На підставі отриманих даних обґрунтовані висновки і розроблені практичні рекомендації, підготовлені та оформлені матеріали до друку. Здобувач особисто представляла основні положення результатів на наукових конференціях різних рівнів, забезпечила впровадження результатів дисертаційної роботи у практичну роботу закладів охорони здоров’я і навчальний процес.

**Апробація результатів дисертації.**

Основні положення й результати дисертаційної роботи представлено в матеріалах 4 міжнародної інтердисциплінарної конференції молодих вчених та докторів (ISIC), міжвузівської конференції молодих вчених та студентів «Медицина третього тисячоліття» (Харків, 25 січня 2011 р.), науково-практичної конференції з міжнародною участю «Цукровий діабет як міждисциплінарна проблема: стандарти діагностики і лікування з позиції доказовості» (Харків, 15 березня 2011р.), 4 міжнародному конгресі з предіабету та метаболічного синдрому (Мадрид, 6-9 квітня 2011 р.), 21st European Meeting of Hypertension and Cardiovascular Prevention (Мілан, 17-20 червня 2011 р.), 22nd European Meeting on Hypertension and Cardiovascular Protection (Лондон, 26-30 квітня 2012 р.), науково-практичній конференції з міжнародною участю «Сучасні теоретичні та практичні аспекти клінічної медицини» (Одеса, 19 - 20 квітня 2012 р.), Московского международного форума кардиологов (Москва 14-15 июня 2012), XIII Національного конгресу кардіологів України (Київ, 26-28 вересня 2012 р.), матеріалах науково-практичної конференції «Мультидисциплінарний підхід – ключ до успішної терапевтичної науки та практики» (Харків, 18 жовтня 2012 р.), Всеукраїнської науко-практичної конференції з міжнародною участю «Актуальні питання експериментальної, клінічної медицини та фармації» (Луганськ, 25-26 жовтня 2012 р.), Ендокринна патологія у віковому аспекті: Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю (Харків, 1-2 листопада 2012 р.), материалах Республиканской научно-практической конференции «Новые технологии диагностики, лечения и реабилитации больных с терапевтическими заболеваниями» (Ташкент (Узбекистан), 22-23 ноября 2012 г.), VI Національного конгресу «Людина та Ліки – Україна. Досвід кращих фахівців України та Ізраїлю» (Київ, 19-21 березня 2013 р.), московского международного форума кардиологов (Москва, 24-28 марта 2013г.), ХІ науково-практичної конференції з міжнародною участю студентів, інтернів, магістрів, аспірантів та молодих вчених «Науковий потенціал молоді – прогрес медицини майбутнього» (Ужгород, 17-19 квітня 2013р.), XVII міжнародний медичний конгрес студентів і молодих вчених (Тернопіль, 22-24 квітня 2013 р.), науково-практичної конференції з участю міжнародних спеціалістів, присвяченої Дню науки «Внесок молодих спеціалістів в розвиток медичної науки і практики» (Харків, 16 травня 2013 р.), 6th International Scientific Interdisciplinary Conference for medical students and young doctors (Kharkiv, 16-17 May 2013), IV Международного конгресса «Кардиология на перекрестке наук» совместно с VIII Международным симпозиумом по эхокардиографии и сосудистому ультразвуку, XX ежегодной научно-практической конференцией «Актульные вопросы кардиологии» (Тюмень, Россия, 22-24 мая 2013 г.), XVII міжнародного медичного конгресу студентів і молодих вчених (Тернопіль, 22-24 квітня 2013 р.), 23rd European Meeting on Hypertension and Cardiovascular Protection (Milan, Italy), 14-17 June 2013), XIV Національного конгресу кардіологів України (Київ, 18-20 вересня 2013 р.), міжнародної науково-практичної конференції «Нове у медицині сучасного світу» (Львів, 15-16 листопада 2013 р.), V Международного молодежного медицинского конгресса «Санкт-Петербургские научные чтения – 2013» (Санкт-Петербург (Россия), 4-6 декабря 2013 г.), III Евразийского конгресса кардиологов (Москва, 20-21 февраля 2014 г.), 16 th European Congress of Endocrinology (Wroclaw (Poland), 3-7 May 2014), X ежегодного всероссийского конгресса по артериальной гипертонии (Москва, 19-21 марта 2014 г.), 24 European Meeting on Hypertension and Cardiovascular Protection (Athenes, Greece), 14-17 June 2014), науково-практичної конференції, яка присвячена 210-річчю з дня заснування ХНМУ та 75-річчю з дня народження В.М. Хворостінки (Харків, 11 вересня 2014 р.), XV Національного конгресу кардіологів України (Київ 23-25 вересня 2014 р.), науково-практичної конференції «Современные лечебно-диагностические технологии и стандарты при заболеваниях внутренних органов» (Ташкент, Узбекистан), 26-27 октября 2014 г.)), XIX міжнародного медичного конгресу студентів і молодих вчених (Тернопіль, 27-29 квітня 2015 р.), науково-практичної конференції з участю міжнародних спеціалістів, присвяченої дню науки «Внесок молодих вчених і спеціалістів у розвиток медичної науки і практики: нові перспективи» (Харків, 15 травня 2015), 25 European Meeting on Hypertension and Cardiovascular Protection (Milan, Italy), 12-16 June 2015).

**Публікації.**

За матеріалами дисертації опубліковано 57 наукових праць, у тому числі 2 монографії, 21 стаття (13 одноосібно), з них 16 – у фахових виданнях України та 5 статей в іноземних журналах, два патенти України на корисну модель, 32 тез вітчизняних науково-практичних конференцій, міжнародних конференцій і симпозіумів.

**Структура і обсяг дисертації.**

Дисертаційна робота викладена українською мовою на 371 сторінці й складається зі вступу, аналітичного огляду літератури, розділів, в яких викладено клінічна характеристика обстежених хворих і методи дослідження, 6 розділів власних досліджень, аналіза і узагальнення отриманих результатів, висновків, рекомендацій. Роботу проілюстровано 12 діаграмами, 9 графіками, 9 рисунками, 80 таблицями. Перелік використаної літератури викладений на 38 сторінках, містить 345 джерел, із яких – 31 кирилицею та 314 – латиницею.

**Назва кандидатської дисертації**: «Функціональний стан ендотелію у хворих на артеріальну гіпертензію з ожирінням», затверджена ВАК України 21 травня 2008 року, протокол № 2-09/05.

Роздiл 1

ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

* 1. **Сучасні діагностичні підходи до верифікації глюкометаболічних категорій у хворих на серцево-судинні захворювання.**

Серцево-судинна захворюваність є однією з найважливіших медико-соціальних проблем сьогодення внаслідок її значної та зростаючої розповсюдженості, а також прогресуючого «омолодження» [1]. Незважаючи на зусилля вчених, лікарів та органів управління системою охорони здоров’я, ця група захворювань становить собою провідну причину смертності населення більшості індустріальних і постіндустріальних країн. На світовому рівні, у 2012 р. неінфекційні захворювання стали причиною 68% (38 млн) усіх випадків смерті в порівнні з 60% (31 млн) в 2000 р. В світі, серед неінфекційних хвороб ССЗ спричиняють найбільший відсоток смертей. У 2012 р. у світі від ХСК померло 17,5 млн осіб, що на 2,6 млн більше людей, ніж у 2000 р. Від діабету – 1,5 млн осіб (2,7%) (у 2000 р. 1 млн – 2%) [1,11].

Демографічна ситуація в Україні залишається несприятливою, як у кількісному відношенні (зменшення чисельності населення, надвисока смертність при низькій нарождуваності), так і в якісному (демографічне старіння населення, надто повільне зростання тривалості життя). У 2014 р. у структурі захворюваності населення працездатного віку хвороби системи кровообігу займають 6,7 %. Але у структурі поширеності хвороб – 24,1 %. Найбільш питому вагу у структурі поширеності хвороб системи кровообігу має гіпертонічна хвороба (усі форми) – 54,8 % та ішемічна хвороба серця – 27,3 %.

В Україні, за даними Державної служби статистики за 2012 рік, смертність від хвороб системи кровообігу склала 436,4 тисячі осіб, або 65,8% від загальної кількості померлих, та майже в 5 разів перевищила питому вагу другої за значущістю причини скорочення населення – новоутворень. Рівень смертності в Україні у 2013 – 2014 рр. зріс до 14,7 ‰. За причинами смерті у 2014 р. хвороби системи кровообігу склали 67,3 % від загалу померлих. Головною проблемою залишається висока смертність населення, особливо чоловічої статі і працездатного віку. Смертність чоловіків від хвороб системи кровообігу у віці 20-54 р. перевищує таку у жінок в 2,8 рази, а у віковій групі 20-34 р. у 3,2 рази. Потенційне підвищення очікуваної тривалості життя при народженні зв гіпотетичного усунення смертності від хвороб системи кровообігу могло би становити 11,3 та 12,7 років для чоловіків та жінок відповідно. [1, 12]

Віково-статеві особливості поширеності і захворюваності хворобами системи кровообігу в тому, що із збільшенням віку вони зростають. Якщо серед всього населення частка поширеності і захворюваності на ХСК у структурі усіх хвороб складає 31,0 % і 7,0 %, то у пенсійному віці – 50,8 % і 18,9 % відповідно, у якому значна питома вага ішемічної хвороби серця (39,0 % і 30,3 %), стенокардії (13,1 % і 9,2 %) та цереброваскулярної патології (13,8 % і 21,4 %), особливо при поєднанні з ГХ. Хвороби системи кровообігу зайняли третє місце як у жінок, так і чоловіків за показником захворюваності, проте по поширеності на першому. Не дивлячись на те, що як у жінок, так і у чоловіків хвороби системи кровообігу в структурі займають однакове місце, у абсолютних числах і за показником вони у 1,3 рази вищі серед жіночої статі. [13].

За оцінками Всесвітньої організації охорони здоров'я, невиконання профілактики і терапії серцево-судинних захворювань може призвести до вартості $ 47 трлн у найближчі 25 років, вартість, яка матиме більшою мірою в країнах з низьким і середнім рівнем доходу, так як вони складають 80% від серцево-судинні смерті. Збільшення числа випадків серцево-судинних захворювань і відносно низький рівень профілактичних і лікувальних послуг в/для країн з низьким середнім рівнем доходу вказує на важливість узгоджених зусиль у галузі охорони здоров'я в цій частині світу, як для глобальної охорони здоров'я і глобальної економіки. [14]

Виникнення, перебіг та прогноз ГХ тісно пов'язані з наявністю таких факторів ризику, як вік пацієнтів, стать, спадковість, маса тіла, аліментарні фактори (вживання кухонної солі, мікро- і макроелементів, кави, алкоголю), паління, психоціальні фактори, соціально-економічний статус, фізична активність та наявністю супутньої патології, серед якої значне місце посідає цукровий діабет 2 типу (ЦД 2-го типу) [15].

В останні роки в рамках концепції серцево-судинного континууму було сформульовано поняття глобального кардіометаболічного ризику (КМР), що об’єднує сукупність усіх факторів ризику кардіоваскулярних захворювань. Глобальний КМР – це абсолютний ризик розвитку ЦД 2-го типу та/або кардіоваскулярних захворювань, що об’єднує як класичні фактори ризику – паління, высокий рівень ХС ЛПНЩ, артеріальну гіпертензію, гіперглікемію, так і інші фактори, які часто асоційовані з абдомінальним (особливо вісцеральним) ожирінням – ІР, низький ХС ЛПВЩ, гіпертригліцерідемія й маркери запалення, гіперкоагуляції [16].

На цей час ЦД, з одного боку, розглядається як еквівалент серцево- судинного захворювання, а з іншого – багато хворих зі встановленими захворюваннями серцево-судинної системи страждають на ЦД або мають ознаки предіабету [17].

# За даними ВООЗ, за останні десятиріччя поширеність ЦД у країнах світу зросла в 1,5-2 рази і коливається в середньому від 1,5 до 3-4 %, а в розвинутих країнах світу – до 8-10 %. Кожні 10-15 років кількість хворих на ЦД подвоюється. Так, в індустріально розвинених країнах поширеність ЦД становить близько 2-4 % загальної популяції, а у осіб старше 65 років частота зростає і наближається до 10 %. У наслідок поширення ЦД рівень смертності підвищився в 2-3 рази, а тривалість життя зменшилася на 10-30 відсотків. ЦД спричинив 4,6 млн випадків смерті у 2011 році, а витрати на ЦД досягали майже 465 млрд доларів США [18]. За прогнозами експертів Міжнародної федерації діабету і ВООЗ загальна чисельність хворих на ЦД до 2030 року очікується перевищить 552 млн. Більш того, майже половина людей – із недіагностованим ЦД. Більше 300 млн людей перебувають у стані предіабету, що включає гіперглікемію натще (ГН), порушення толерантності до глюкози (ПТГ), гестаційний діабет та еуглікемічну резистентність до інсуліну (ІР). [18, 19].

# Проблема ЦД є надзвичайно актуальною і для України, де захворюваність, як і в інших країнах світу, щорічно зростає та кількість таких хворих становить понад 1 млн. людей. Поширеність цукрового діабету у населення працездатного віку зростає, зокрема 2014 року цей показник в Україні становив 1730,4 на 100 тисяч населення, а 2009 року – 1370,3 на 100 тисяч, тобто зростання цього показника становить близько 20% [5]. Порушення першої фази секреції інсуліну призводить до постпарндіальної гіперглікемії, а послідуючи зміни другої фази відповіді на інсулін призводять до фіксації ГН. Дисглікемія розвивається задовго дебюту ЦД 2-го типу, однак уже на цій стадії у хворих виявляється ІР, компенсаторна гіперінсулінемія і починають розвиватися макросудинні ускладнення [20]. Серед загальної популяції жінки мають більш низький ризик серцево-судинних захворювань, ніж чоловіки, але жінки з ЦД мають вищий відносний ризик серцево-судинних захворювань, ніж чоловіки з ЦД. Причина цього до теперішнього часу не з’ясована [21, 22].

Дані про поширеність предіабету досить обмежені. Передбачається, що до 2030 року кількість людей з предіабетом складе 472 млн [23]. Відповідно до даних метааналізу та проспективних досліджень в більшості східних країн реєструється від 4,35 до 6,35% осіб з ізольованою порушеною толерантністю до глюкози [24]. У дослідженні DPP (Diabetes Prevention Program) перехід порушення толерантності до глюкози в ЦД 2-го типу спостерігався приблизно в 10% випадків щорічно [25]. Проте у третини осіб предіабет не прогресує, більш того, в 30% випадків показники глюкози можуть нормалізуватися [26]. Прогностична значущість предіабету досить неоднорідна. Дані ВООЗ і ADA свідчать про те, що у 27% осіб з нормальними показниками глюкози натще може розвинутися предіабет і у 8% - ЦД, а при наявності попередньої дисглікемії у 50% осіб з’являються клінічні ознаки ЦД, причому тривалість періоду трансформації коливається від 3 до 10 років [27].

Виявлення предіабету надзвичайно важливе, оскільки саме на цій стадії виникає накопичення факторів ризику, які сприяють запуску патофизиологічного каскаду атеросклерозу коронарних, церебральних і периферичних судин, що суттєво збільшує захворюваність і смертність у всьому світі [27].

Первинний скринінг виявлення 10-річного ризику розвитку ЦД рекомендовано проводити з використанням шкали FINDRISС (FINnish Diabetes Risk Score) у поєднанні із проведенням діагностичного ПТТГ у хворих із підвищенним ризиком за даною шкалою. До шкали увійшли такі показники, як вік, ІМТ, об’єм таліі, фізична активність, звички у харчуванні, наявність АГ, гіперглікемії, ЦД у сімейному в анамнезі. Відповідно до Методичних рекомендацій Робочої групи Асоціації кардіологів України та Асоціації ендокринологів України з метаболічного синдрому, діабету, предіабету і серцево-судинних захворювань як серед населення в цілому, так і серед пацієнтів, схильних до ЦД, слід проводити скринінг ризику розвитку ЦД та обстежувати осіб з високими значеннями результатів перорального глюкозотолерантного тесту або рівнем HbA1c у комбінації з визначенням глюкози крові натще [28].

Кількісні критерії, які використовуються в глюкометаболічній класифікації, були розроблені ще в 1979 році Національної групою діабету США для діагностики ЦД та інших порушень вуглеводного обміну і додатково експертами ВООЗ [29]. В якості нормального показника глікемії натще був запропонований рівень глюкози <100 мг / дл (<6,1 ммоль / л) і рівень глюкози через 2 години після проведення стандартного перорального тесту навантаження 75 г глюкози, <140 мг / дл (<7,8 ммоль / л). У 2003 році, групою експертів АDА критерій глікемії натще був переглянутий і склав ≤5,5 ммоль / л. Нормальний показник глікозильованого гемоглобіну становить ≤5,7%. Гіперглікемія натще відповідно до критеріїв ВООЗ класифікувалась при рівнях глюкози 110- 125 мг / дл (6,1-6,9 ммоль / л). У 2003 році групою експертів ADA критерії були переглянуті і склали 100- 125 мг / дл (5,6- 6,9 ммоль / л).

Порушена толерантність до глюкози визначається за результатами перорального теста толерантності до глюкози (ПТТГ) (рівень глюкози в межах 140-199 мг / дл (7,8-11,0 ммоль / л). Такі категорії, як гіперглікемія натще і порушена толерантність до глюкози, класифікуються як предіабет. Додатковим критерієм служить показник глікозильованого гемоглобіну від 5,7 до 6,4%.

Перевищення вищевказаних показників глікемії натще і після навантаження глюкозою, а також глікозильованого гемоглобіну в крові людини дає підставу для встановления діагнозу «цукровий діабет».

У класифікації ADA (2010) наголошено на застосуванні додаткового індикатору, який є інтегральним показником плазматичного рівня глюкози – граничний рівень глікозильованого гемоглобіну - HbА1c, вважаючи рівень НbA1c ≥6,5% – показником ЦД, а в межах 5,7–6,4% – предіабету [30]. У 2011 році за рекомендацією ВООЗ показник НbA1c включено до діагностичних критеріїв ЦД. За даними популяційних досліджень особи, у яких рівень HbA1c становить 6–6,5%, мали в 10 разів вищий ризик розвитку ЦД порівняно з групою осіб, у яких вміст HbA1c у крові становив <6%. Серед осіб з показниками HbA1c до 5,5–6,0% протягом 5 років кумулятивні частки розвитку ЦД досягли рівня 12–25%, що перевищувало дані групи контролю у 3–8 разів [31]. Велике проспективное дослідження Desir виявило, що специфічність HbA1C 5,7% становить 88% і чутливість - 66% в ідентифікації 6-річного ризику розвитку цукрового діабету. В дослідженні DETECT-2 проаналізовано дані 44000 людей, які приймалі дослідження у 9 субдослідженнях у п’яти державах. Показано, що HbA1c >6,5% (48 ммоль/л) та рівень глюкози плазми >6,5 ммоль/л (117 мг/дл) разом мають більшу перевагу по виявленню захворювання, ніж окремо [32].

В Україні, відповідно до вимог Протоколу «Цукровий діабет 2012» та рекомендацій Робочої групи Асоціації кардіологів України та Асоціації ендокринологів України з метаболічного синдрому, діабету, предіабету і серцево-судинних захворювань [5, 33] як серед населення в цілому, так і серед пацієнтів, схильних до ЦД, слід проводити скринінг ризику розвитку ЦД та обстежувати осіб з високими значеннями результатів перорального глюкозотолерантного тесту або рівнем HbA1c у комбінації з визначенням глюкози крові натщесерце у табл.1 наведені нормативні значення результатів діагностичних тестів та іхня інтерпретація.

Таблиця 1.1

**Результати досідження вуглеводного профілю та їх інтерпретація**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| *Тест* | *Результат* | *Діагноз* |
| Рівень глюкози в плазмі венозної крові натще | >4,0 – <6,1 ммоль/л | Норма |
| ≥6,1 ммоль/л – < 7 ммоль/л | Порушення глікемії натще, (предіабет) |
| ≥7 ммоль/л | ЦД, який потребує підтвердження повторним тестом в інший день |
| Випадковий рівень глюкози капілярної крові | ≥ 5,6 ммоль / л – <11,1 ммоль / л | Для встановлення діагнозу зробити тест на визначення рівня глюкози в плазмі венозної крові натщесерце |
| ≥11,1 ммоль / л + пацієнт має класичні симптоми гіперглікемії | ЦД, який потребує підтвердження повторним тестом в інший день |
| Пероральний глюкозо-толерантний тест (через 2 години після прийому 75 г глюкози) (як бажаного тесту) | <7,8 ммоль/л  ≥7,8 ммоль/л – <11.1 ммоль/л  ≥11,1 ммоль/л | Норма  Порушення толерантності до глюкози (предіабет)  ЦД, який потребує підтвердження повторним тестом в інший день |
| Глікозильований гемоглобін HbA1c, (як бажаного тесту) | ≥6,5% | ЦД, який потребує підтвердження повторно |

Недіагностований ЦД 2-го типу й інші форми дисглікемії є факторами високого ССР, та у клінічних дослідженнях отримані підтвердження несприятливого впливу граничних рівнів глюкози на серцево-судинну захворюваність і смертність. Ще в Фрамінгемского епідеміологічному дослідженні вказувалося на те, що у осіб обох статей з порушеною толерантністю до глюкози та артеріальної гипертензією значно частіше розвиваються серцево-судинні події в порівнянні з особами з артеріальною гіпертензією та нормоглікемією [34].

Найбільш вагомі дані отримані у досілдженні DECODE, що включали аналіз даних когортних єеропейських досліджень із застосуванням ПГТТ та продемонстрували недоооцінку ССР на 11 %. Відповідно до даних літератури відносний ризик серцево-судинних захворювань у осіб з гіперглікемією натще коливається від 0,65 до 2,50; сумарний ризик становить 1,20. За даними досліджень, індивідуальний відносний ризик в осіб з порушеною толерантністю до глюкози коливався від 0,83 до 1,34, при одночасному порушенні – сумарний ризик становив 1,10. Підвищена смертність була виявлена у осіб з ЦД та ПТГ, що встановлено за визначенням постпрандіальної глікемії, але не у осіб з ГН. Високий рівень постпрандіальної глікемії корелював із усіма формами СС смерті після корекції даних за іншими ключовими ФР, в той час як лише ГН не впливала на прогноз, якщо не враховувався оівень постпрандіальної глікемії. Найбільш висока смерність встановлена у осіб із ПТГ із нормальною гліекмією натще [35-37].

Встановлено, що ступінь кальцифікації коронарних артерій в осіб з предіабетом в 6,7 рази вище, ніж у здорових [38]. Результати Mexico City Diabetes Study продемонстрували, що товщина комплексу інтима-медіа загальної та внутрішньої сонної артерії була значно більшою в осіб з предіабетом, ніж в осіб з нормальними показниками глюкози [39]

У огляді даних 760925 учасників з 15 проспективних когортних досліджень встановлено зв'язок глюкометаболіческіх порушень з інсультами. Дані результати підтверджують положення про те, що постпрандіальні показники глюкози є більш суворими предикторами макросудинних ускладнень, ніж рівень глюкози натщесерце. Ризик інсульту прогресивно наростає від гіперглікемії натщесерце, порушеною толерантності до глюкози до клінічної маніфестаціі цукрового діабету. Патогенетічну роль при цьому відіграє не тільки тривала гіперглікемія, але й інсулінорезістентність, яка є патофізіологічним супутником цукрового діабету 2 типу та предіабету [40]. Дослідження Honolulu Heart Study, показало, що постпрандіальна гіперглікемія ассоціюється зі збільшенням частоти раптової коронарної смерті. Предіабет суттєво впливає на перебіг інфаркту міокарда, погіршує клінічну картину і виживання хворих, що було показано в дослідженні GAMI (Glucose Tolerance in Patients with Myocardial Infaction) за участю пацієнтів, які перенесли інфаркт міокарду [41].

Беручи до уваги, що предіабет викликає підвищення серцево-судинного ризику на 20%, необхідно враховувати, що цей ефект зумовлений не тільки прямим впливом гіперглікемії.

Проблема полягає в тому, що в осіб з предіабетом та ЦД 2-го типу, як правило, існують інші коморбідні стани, такі як ожиріння, дисліпідемія, гіпертензія, тобто компоненти метаболічного синдрому, що у даний час наявні принаймні, в однієї чверті дорослого населення [42]. Внесок кожного з цих компонентів досить складно оцінити окремо. Важливо, що для осіб з предіабетом характерні атерогенні процеси, такі як імунне запалення, протромботичний стан, ендотеліальна дисфункція, аналогічні таким при ЦД 2-го типу, що служить прогностичним маркером ризику макросудинних ускладнень. Тож заходи, що направлені на боротьбу із серцево-судинною патологією, пошуком біомаркерів підвищенного КМР слід вважати реальним шляхом для зниження загальної смертності, в тому числі серед населення працездатного віку, і подовження очікуваної тривалості життя пацієнтів.

**1.2 Дисфункція адипокінів як центральна ланка патогенезу глюкометаболічних порушень: фокус на апелін.**

Відомі фактори високого кардіоваскулярно ризику, такі як дисліпідемія, артеріальна гіпертензія, експресія прозапальних маркерів, коагулопатія з одного боку, а також ожиріння й ІР як маркери порушення метаболізму глюкози з іншого боку, асоційовані з розвитком предіабету та ЦД 2-го типу, та є провідними кластерами формування кардіоваскулярних ускладнень у даної категорії хворих задовго до клінічного прояву та встановлення діагнозу цукрового діабету 2 типу. Синергістичний ефект асоціації факторів ризику призводить до підвищення кардіоваскулярних ускладнень та коронарної смерті у 2-4 рази [43, 44].

За даними Держкомстату, у 2013 р. майже 55 % населення України мають надмірну масу тіла. Більшість дорослого населення мають недостатню фізичну активність [33]. Більш ніж 90% осіб з ЦД 2-го типу мають надмірну масу тіла або ожиріння, що визнано найважливішим фактором ризику діабету, що модифікується. Ризик розвитку ЦД 2-го типу зростає в двічі за наявності ожиріння І ст., у 5 разів – ожирінні ІІ ст., більш ніж у 10 разів – за наявності морбідного ожиріння III–IV ст. Проспективні дослідження встановили взаємозв’язок ожиріння та ЦД 2-го типу, хоча існують суперечливі дані, такі як «парадокс ожиріння» [44-46].

Вісцеральне ожиріння асоціюється з несприятливим метаболічним і атерогенним фенотипом, тоді як підшкірний жир асоціюється з помірно вираженим запаленням, метаболічно доброякісним фенотипом [47].

Експериментальні і клінічні дослідження довели залежність між ступенем розвитку абдомінально-вісцеральної жирової тканини та чутливістю тканин до інсуліну [48]. Ця залежність має форму кривої — збільшення вмісту вісцеральної жирової тканини з 0,5 до 1,8 кг призводить до зменшення чутливості тканин до інсуліну на 60 %, коефіцієнт кореляції в цьому інтервалі становить 0,67. Подальше збільшення вмісту жирової тканин має менший вплив на чутливість до інсуліну.

ІР зустрічається більш ніж в 25% у практично здорових осіб без ожиріння, при ЦД 2-го типу- у 83,9% хворих, при порушеній толерантності до глюкози - у 65,9%; при гіперхолестеринемії - у 53,5%; при гіпертригліцеридемії - у 84,2%; при зниженні ХС ЛПВЩ - у 88,1%, при АГ - у 58% хворих [49].

Прогресивна втрата секреторної властивості β-клітин продукувати інсулін розвивається задовго до встановлення клінічного діагнозу діабету. Панкреатична дисфункція призводить до абсолютної, або відносної ІР, що проявляється гіперглікемією. На цьому етапі може бути виявлена гіперглікемія натще, або порушення толерантності до глюкози. ІР на початкових етапах має бути компенсована гіперінсулінемією, що є важливою умовою для підтримки нормального метаболізму глюкози. Здатність інсуліну підвищувати поглинання глюкози, пригнічувати ліполіз, знижувати глюконеогенез в печінці, в периферичних тканинах, таких як печінка, скелетні м'язи, і жирової тканини послаблюється. Прогресія панкреатичної дисфункції разом із неможливістю повної компенсації ІР й гіперглікемії формує цукровий діабет 2 типу. Гіперінсулінемія викликає дисфункцію ендотелія, що стимулює синтез вазоконстрикторів (ендотелін-1, ангіотензин), знижує секрецію вазодилататорів (простациклін, оксид азоту). При ІР підвищуються синтез й активність ендотеліального фактору росту (VEGF), інсуліноподібного фактору росту-1, інгібітора активатору плазміногена-1, при чому ці субстрати стимулюють зріст кардіоміоцитів та гладеньком’язових клітин стінки судин, що супроводжується патологічним ремоделюванням серця та судин. ІР потенціює адгезію й агрегацію клітин крові, особливо тромбоцитів, посилює утворення ангіотензиногену-2 й активує ангіотензиноген-альдостеронову систему. Підвищує реабсорбцію натрію та калію в нирках із накопиченням в стінці судин, що сенсибілізує судини до вазопресорів. Дестабілізує функцію автономної нервової системи (тонізує симпатичний, й пригнічує парасимпатичний відділи). Тканева симпатікотонія активує ліполіз із підвищенням в крові концентрації вільних жирних кислот й синтезу тригліцеридів у печінці. Гіпертригліцеридемія преципітує ІР й атерогенез, що утворює порочне коло. [50-51]

Жирова тканина є не тільки пасивним акумулятором жирних кислот, але й ендокринним органом, що продукує субстанції із локальними (аутокринними) та системними (ендокринними) ефектами. В цілому, клітини підшкірної та вісцеральної жирової тканини експресують більше 50 гетерогенних за своєю структурою та функціями різних адипоцитокінів, що приймають безпосередню участь в забезпеченні гомеостазу, метаболізму глюкози та ліпідів, а також впливають на інтенсивність процесів запалення, згортання крові, ангіогенезу, пухлинного росту, диференціювання тканин, активності імунітету [49, 50].

Відомо два типа адипоцитокинів: специфічні для жирової тканини, біологічно активні речовини, які є справжніми адипокінами, та інші, що у надмірній кількості секретуються жировою тканиною, але не є специфічними для жирової тканини [49, 50](рис.1.1, табл. 1.2).

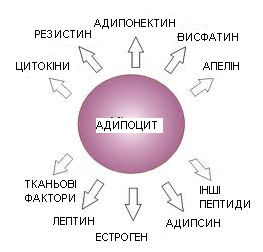


Рис. 1.1. Адипокіни та інші пептиди, що синтезуються в жировій тканині.

Таблиця 1.2

**Рецептори та пептиди, які експресуються у білій жировій тканині та асоційовані з гормонами**

|  |  |
| --- | --- |
| ***Рецептори*** | ***Пептиди*** |
| Мембранні:  інсулину, глюкагону, гормону росту, тиреотропіну, гастрину; | Цитокини:  ФНП, лептин, ІЛ-6, резистин, вісфатин, апелін; |
| Цитокінів:  інтерлейкіну-6 (ІЛ-6), фактору некрозу пухлини (ФНП), лептину; | Система фібринолізу:  інгибитор активатору плазминогену 1 (PAI-1); |
| Катехоламінів:  α- и β-адренорецепторів; | Система комплементу:  адипонектин, адипсин; |
| Ядерні:  естрогенів, андрогенів, глюкокортикоїдів, прогестерону, вітамину D; | Регуляція артеріального тиску:  ангіотензиноген, ангіотензин I та II, ренін; |
| Система стероїдогенезу:  ароматаза, 11β-стероїдегідрогеназа; |

Частина із наведених речовин, продукується в більшій мірі адипоцитами, а інша частина – «нежировим» компонентом адипозного органу [38, 50, 52].

Продукція лептину адипоцитами значно більша за такову для «нежирового матриксу», секреція адипонектину майже однакова одинакова, а продукція ФНП та ІЛ-6 в жирових клітинах суттєво (до 5-10 раз) слабша, ніж в нежирових.

Увагу науковців привернув нещодавно відкритий адипокін апелін та G-білковий рецептор апеліну (APLNR), що був відкритий в 1993 O'Dowd та колегами в процесі пошуку рецепторів до вазопресину. APLNR, спочатку названий APJ, є 377 амінокислотним 7 трансмембранним доменом G-протеїнового рецептору, ген якого локалізується в 11 хромосомі. APLNR людини гомологічний із таковим щурів на 74%[53].

У 1998, апелін був ізольований Tatemoto та колегами [54]. Ген апеліну кодує утворення препропротеіну, що містить 77 амінокислот та сигнальну частину в N-термінальній частині молекули. Активна форма апеліну отримана із C-термінального 77 амінокислотного препроапеліну. Після транслокації в саркоплазматичинийретикулум та від’єднання сигнального протеіну із пропротеіну, що містить 55 амінокислотних залишків (проапелін-55), утворюються декілька активних ферментів: aпелін-36 (пептид, щомістить 36 амінокислотних залишків, сформований із послідовності 42-77), aпелін-17 (пептид, що містить 17 амінокислотних залишків, сформований із послідовності 61-77) та апелін-13 (пептид, що містить 13 амінокислотних залишків, сформований із послідовності 65-77) [54, 55]. Фрагменти із 36, 17, 13, що містять N-термінальний піроглютаматнийапелін-13 (Pyr 1 -апелін-13), мають біологічну активність invivo, також синтетично отриманий фрагмент із 12 амінокислот із C-термінальної частини може також активувати рецептор. [56]

Деякі автори локалізували транскрипцію APJ в паравентрикулярному та супраоптичних ядрах гіпоталамуса, передній і проміжної частинах гіпофіза та шишкоподібної залози [57, 58]. Інші дослідники [59, 60] продемонстрували експресію апеліну в цих ядрах гіпоталамуса, в тому числі колокалізацію з вазопрессінергічних нейронах супраоптичного ядра. На моделі мишей без APJ показано збільшення вазопрессорної відповіді на ангіотензин II, припускаючи, контррегулюючу роль апеліну у відношенні до ренін-ангіотензинової системи. Інша група повідомила, що апелін призводить до скорочення ізольованих вен [61, 62], що свідчить про недостатнє вивчення дії апеліну на судинний тонус. Наведені твердження мають суперечливий характер та потребують подальшого підвердження [63, 64].

Boucher et al. продемонстрували, що апелін секретується в адипоцитах мишей та людей. Рівень експресії апеліну в жировій тканині, майже співставлений із рівнем активності в клітинах серця та нирок. Дещо нижча експресія встановлена у м'язових клітинах й в бурій жировій тканині. Активності апеліну не зареєстровано у клітинах печінки. Апелін виявлено у недіференцированих преадипоцитах мишей лінії 3T3F442A, та рівень адипокіну зростав протягом процесу диференціації майже у 4 рази [65].

Встановлено, що апелінє ендогенним лігандом апелінових (APJ або APLNR) рецепторів, властивості якого сходні із лігандом рецептору ангіотензину ІІ (АТ) 1 типу.

Апелін на 54% гомологічний рецептору ангіотензину ІІ 1 типу. Незважаючи на гомологічність, ангіотензин ІІ не зв’язує APJ. Ангіотензин перетворюючий фермент є єдиним відомим ензимом, здатним метаболізува тиапелін. Він відщепляє один амінокислотний залишок від С-термінального апеліну-13 шляхом гідролізу. На даний час невідомо, чи може це інактивуватипротеін, адже дослідження апеліну-17 із видаленою частиною із С-терміналу показало здатність пептиду зв’язуватись із рецептором. [66]

Рецептори до апеліну виявлені в багатьох органах та тканинах, таких як серце, легені, нирки, шлунково-кишківний тракт, наднирники, артерії та вени, а також в кістковій тканині [59, 63, 65].

Біологічні ефекти апеліну останнє десятиріччя інтенсивно досліджуються (табл. 1.3). Апелін у відношенні до карділваскулярної системи має як позитивний, так і негативний вплив.

Таблиця 1.3

**Подвійні ефекти апеліну та його патофізіологічна роль у розвитку кардіоваскулярних порушень (модифіковано G. Barnes та співавтори, 2010) [6].**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Ендотелій: | Вазодилатація; Легенева артеріальна гіпертензія; Атеросклероз; Ангіогенез | Ендотелійзалежна вазодилатація;  Вивільнення NO;  Зниження запалення: С-реактивний протеїн, ІЛ-6, ФНП-α;  Внутрішньоклітинний стрес: CHOP: CCAAT/enhancer binding protein homologous protein JNK: C-jun-N-terminal kinase;  Розвиток колатералей та неоваскуляризація; |

Продовження таблиці 1.3

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  |  | Підвищення активності ендотеліальної синтази оксиду азоту, аденозинмонофосфат активуючої протеїнкінази, кісткового морфоргенетичного протеїну. |
| Судини: | Артеріальна гіпертензія; Легенева гіпертензія; Аневризма аорти; Атеросклероз; | Модуляція судинного тонусу у відповідь на дію ангіотензину ІІ: підвищення активності та фосфорилювання протеінкінази В, ендотеліальної синтази оксиду азоту;  Стабілізація аневризми аорти: зменшення активності макрофагального колоніє стимулюючого фактору;  ФНП-α, ІЛ-6;  Зниження оксидантного стресу: зменшує оксидацію нікотинамід аденін дінуклеотид фосфату в гладеньком'язових клітинах судинної стінки;  Пригнічення процесів проліферації в судинній стінці пульмональних судин; |
| Кардіоміоцити | Ішемія;  Підвищення скоротливості;  Аритмія;  Ремоделювання; | Протекторні властивості (зменшення ішемії) за рахунок підвищення активності фосфатидилинозитол-3-кінази (PI3K), супероксиддисмутази; зменшення реактивних форм кисню; каспази-12; C-jun-N-термінальної кінази (JNK);  Інотропний ефект за рахунок впливу на протеїнкіназу, фосфоліпазу-С; натрієво-кальцієевого обміну;  Антагонізм ефектам ангіотензину ІІ: протидія інгібітору активатору плазміногену-1, Rho-кіназі та ін. |

Одним із важливих прогностичних ефектів апеліну є позитивний вплив на вуглеводний метаболізм, адже ідентифікація апеліну як адипокіну призвела до висновку про зв'язок апеліну із інсуліновим сигнальним шляхом.

Встановлено, що кореляція апеліну із інсулінорезистентністю обумовлена гіперінсулінемією [67]. Схематичне представлення сигнального шляху інсуліну та апеліну на рис. 1.2.

Продемонстровано, що апелін зв'язується з APJ та G протеїновим рецептором, а APJ - із гетеротримерним G протеіном Gi. В експерименті показано, що коклюшний токсин (потужний інгібітор Gi) інгібує апелін-стимульоване поглинання глюкози і Akt (протеінкіназа В) фосфарилювання [58], що підтверджуює залучення Gi-сигнального шляху до процесу апелінзалежного контролю поглинання глюкози клітинами. Видалення Gi із гепатоцитів і адипоцитів призводить до розвитку інсулінорезистентності, в той час як гіперекспресія Gi в гепатоцитах, адипоцитах і міоцитах призводить до підвищення чутливості до інсуліну [55,68].

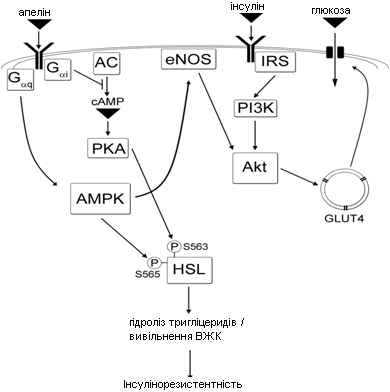


Рис 1.2. Сигнальний шлях апеліну та інсуліну [67].

Відомо, що APJ також зв’язується із Gq, та призводить до накопичення інозитидтрифосфату (IP3) [58]. Крім інгібування Gq-залежних речовин, таких як, фосфоліпаза С, протеїнкіназа С, Na + / H + і Na + / Ca2 + обмін в сарколемі, апелін призводить до блокування aпелінзалежного скорочення міозинів в ізольованих серцях [69]. Але й досі залишається невизначеним питання, чи залежить апелін опосередковане поглинання глюкози від Gq.

Зв’язок активності апеліну з інсулінорезистентністю підтверджено в лабораторних умовах декількома групами дослідників. [65, 54]. Boucher et al. продемонстрували, що інсулін безпосередньо залучений до механізмів регуляції синтезу апеліну на моделі мишей in vivo та in vitro. Систематичне введення стрептозотоцину мишам призвело до значного підвищення рівня глюкози в плазмі крові, зниження інсуліну й апеліну [65]. Встановлено, що інсулін контролює в адипоцитах експресію генів, які відповідають за синтез апеліну. Виявлено достовірну позитивну кореляцію адипоцитарної експресії транскрипції гену апеліну й рівня інсуліну у гризунів. Статистично значимого взаємозв’язку адипоцитарної експресії транскрипції гену апеліну й глюкози не виявлено.

Ефекти апеліну на поглинання глюкози були продемонстровані із залученням АМФ протеїнкінази, яка є визнаним посередником в метаболічній реакції із внутрішньоклітинним ATФ [70]. Відомо, що апелін активує AMPK, та інгібування активності AMPK, будь то фармакологічне, генетичне, молекулярне, призводить до нівелювання aпелін- індукованого поглинання глюкози. Інактивація AMPK призводить до інгібіюванняапелінзалежногоAktфосфорилювання. [71, 72]. Тож доведено, що апелін стимулює активність Akt та фосфоінозітол-3-кіназу (PI3K), які є компонентами сигнального шляху інсуліну [70]. Апелін впливає на метаболізм глюкози через AMPK із залученням eNOS (ендотеліальна синтаза оксиду азоту). Вважаючи на те, що APJ-AMPK-eNOS шлях є найбільш вивченим механізмом впливу апеліну на чутливість до інсуліну, існують також й інші можливі патогенетичні особливості.

Жирова тканина виявляється також локусом запалення, де виникає активація рецепторів TLR ліпополісахаридами, зростає продукція прозапальних цитокінів, що є одним із патогенетичних ланок розвитку цукрового діабету ІІ типу, серцево-судинної патології [51, 53]. Так, показано, що апелін інгібує ативність NF-kB, шляхом взаємодії між APJ й рецептором ангіотензину ІІ 1 типу [73]. Пригнічення активності NF-kB, в свою чергу, призводить до інгібіювання TNF-α-залежної інсулінорезистентності. Дослідження ефектів апеліну на інсулінзалежне поглинання глюкози на моделі культивованих адипоцитів також підтвердило цю думку [74]. Зокрема NF-kB, апелін призводить до зменшення продукції прозапальних цитокінів (ІЛ-6), реактивних форм кисню, та MCP1 (monocyte chemoattractant protein-1) [75].

Інсулін підвищує транскрипцію гену апеліну в адипоцитах мишей лінії 3T3F442A. Більш того, потенційна активація рецепторів інсуліноподібного фактору росту-1 інсуліном може бути виключена із патогенетичної ланки, тому, що інсулін не має активності в недиференційованих адипоцитах мишей лінії 3T3F442A. Культивування преадипоцитарних клітин мишей з ожирінням лінії 3T3F442A в умовах високих рівней глюкози не призводила до суттєвого підвищення рівня mRNA апеліну [65].

Встановлено, що інсулін безпосередньо регулює секрецію апеліну жировими клітинами мишей та людини. У хворих на ожиріння в крові підвищений як рівень інсуліну, так і апеліну, причому ці параметри строго корелюють між собою. Порівняння чотирьох різних моделей ожиріння у мишей показало, що найбільша секреція апеліна та його рівень в плазмі крові спостерігався у випадку ожиріння, що сполучений із гіперінсулінемією. Вплив ожиріння та інсулінемії на активність апеліну вивчалась у чоловіків з ожирінням, які мали рівні глюкози та холестерину у межах норми. Встановлено підвищення апеліну й інсуліну в плазмі крові. Також дослідження експресії апеліну в адипоцитах людини, що було культивовано із інсуліном, дозволило встановити підвищення активності апеліну в 6 разів у порівнянні із контролем. Підвищення секреції апеліну менше детерміновано такими факторами, як маса жирової тканини або високожирова дієта. Секреція апеліну в фізіологічних умовах підвищується при прийомі їжі, що збагачена вільними жирними кислотами та тригліцеридами (ТГ). [76, 77]

Інсулін, як сигнальна молекула, має різні шляхи трансдукції в адипоцитах. Тому вивчення патогентичних ланок експресії апеліну в адипоцитах проводилось шляхом використання специфічних інгібіторів. Преінкубація диференційованих 3T3F442A клітин із інгібітором 3 фосфатидилінозітолкінази – вортманіном, призводить до статистично значимого зниження інсулінзалежної індукції mRNA апеліну. Селективне інгібіювання протеінкінази С блокує експресію апеліну.

Тож можливо зробити висновок, що інсулін здатний контролювати секрецію апеліну та впливати на метаболізм завдяки опосередкованим ефектам.

Можливо, що розмір жирової клітини є ще одним параметром, що може впливати на рівень експресії апеліну в адипоцитах мишей. Фактично, в моделі досліджень мишей із гіперінсулінемією та ожирінням виявлені гіпертрофічні адипоцити та підвищений рівень апеліну. У мишей із введенням стрептозотоцину встановлено менший розмір адипоцитів й невелику експресію апеліну. Єдина модель мишей з ожирінням (AR-TG) із відсутністю гіпертрофії адипоцитів, асоційована із нормальним рівнем інсуліну і апеліну [68].

Показано, що апелін сприяє засвоєнню глюкози м’язовими клітинами, культивованими склетними м’язами [78], та жировими клітинами [79]. Миші з дефіцитом апеліну мають знижену чутливість до інсуліну, за даними проведених тестів. Також встановлено гіперінснулінемію, гіпоадипонектинемію, що підтверджує безпосередній вплив апеліну на сигнальний шлях інсуліну [46]. Введення апеліну мишам призвело до поліпшення чутливості до глюкози, що підтверджено глюкозо-толерантним тестом [72]. Це є свідченням, що апелін має властивості покращувати чутливість до інсуліну, а експресія апеліну, що спостерігається при інсулінорезистентності має компенсаторний характер.

Кілька досліджень показализ в'язок між рівнем апеліну та цукрового діабету 2 типу [23, 80 ]. Soriguer і співавт. [81] показали зв'язок між рівнем апеліну і концентрацією глюкози та чутливість до інсуліну у хворих на цукровий діабет, пропонуючи роль апеліну в патогенезі цукрового діабету. Цікаво те, що рівень апеліну суттєво зростає після навантаженя глюкозою у здорових людей, хвориї із документованою ІР та пацієнтів із ЦД 2-го типу, [77], а також у хворих з ожирінням без супутнього ЦД [67]. Крім того, у мишей із діабетом встановлено пригнічення рецепторів апеліну і зниження еластичних властивостей аорти [67]. Тим не менш, Rittig і співавт. [62] вивчали зв'язокапеліну та атеросклерозуза показниками товщини інтима-медіа у 344 пацієнтів з підвищеним ризиком розвитку ЦД 2-го типу. Але достовірного зв'язку активації апеліну з ризиком розвитку діабету не було встановлено.

Активність апеліну вивчалась на моделі цукрового діабету, відтвореного на моделях тварин показало, що інтрацеребральне введення апеліну мишам приводить до поліпшення гомеостазу глюкози за допомогою NO-залежного шляху [82]. Ін'єкції апеліну-13 (400 пмоль / кг) протягом 10 тижнів значно знизили показники обтяження ендоплазматичної мережі підшлункової залози у мишей Акіта, модель ЦД I типу, що призводить до зміностровкового апарату підшлункової залози і збереженнямрівню інсуліну. Цей важливий ефект апеліну-13 на моделі ЦД І типу був опосередкований інгібуванням ферменту інозитол 1-α та JNK шляху, припускаючи, що апелін впливає на механізми розвиткуендоплазматичного стресу та клітинного апоптозу [71]. Існує думка, що у хворих із метаболічним синдромом, надмірний рівень апеліну на 80% зумовлений активною продукцією останнього саме адипоцитами. При цьому, апелін забезпечує утилізацію глюкози тканинами за рахунок фосфорилювання компонентів інсулінзалежного транспорту Akt-сигнальної системи [72]. У мишей з метаболічним синдромом, апелін сприяє відновленню толерантності до глюкози й підвищеннюрівеняії утилізації. Глюкозозалежна секреція інсуліну клітинами підшлункової залози знижується в присутності апеліну, та має негативний зворотний зв'язок [83] Лікування апеліном позитивно впливає на функцію судин у мишей з цукровим діабетом. Систематичне введення апеліну відновлює реактивність аорти, що була змодулювана застосуванням ангіотензину ІІ та ацетилхолінуу мишей із ЦД IIтипу за рахунок збільшення фосфорилювання Akt та eNOS [66]. Можливо, що поліпшення глікемічного профілю, підвищення чутливості до інсуліну, відновлення судинної функції у хворих на ЦД опосередковане дією апеліну.

В когорті паціентів із вперше діагностованим ЦД 2-го типу, концентрація циркулюючого апеліну була нижча за показники здорових людей [77]. Erdem і співавт. [84] також показали, що у 40 паціентів із вперше діагностованим ЦД 2-го типу без супутньої патології до проведення будь-якої терапії рівень апеліну в плазмі був нижчим в порівнянні з контрольною групою. Встановлено достовірне зниження концентрації апеліну у порівнянні із групою контролю, поряд із підвищеним рівнем інсуліну. Апелін достовірно негативно корелював із рівнем глюкози натще та індексом HOMA.

Отже, низка досліджень апеліну показала зв’язок адипокіну апеліну з інсуліновим шляхом, але фізіологічна й патофізіологічна роль адипокіна неоднозначна. Внутрішньоклітинні механізми, що регулюють апелін-залежні зміни рівнів глюкози, й інсулінового сигнального каскаду, досі не повністю з’ясовані. Існує різнонаправленість даних щодо активності пептиду у людей та тварин з ожирінням, ІР, ЦД 2-го типу. Точна роль апеліну у патогенезі порушень вуглеводного обмінупотребує подальшого ретельного вивчення на клінічному рівні, що в подальшому надасть можливість використовувати апелін як терапевтичну мішень для корекції глюко-метаболічних змін.

**1.3 Роль судинного ендотеліального фактору росту при кардіоваскулярній патології та коморбідних станах.**

Метаболічні детермінанти ЦД 2-го типу потенційно здатні запускати цілий патофізіологічний каскад, що призводить до ендотеліальної дисфункції (ЕД), ураженню системи окислювально-антиоксидантного балансу, гемостазу, ремоделюванню серця та судин, активації імунозапальних процесів [85, 86].

Ключова роль гіперглікемії у генезі прогресування мікро- й макроангіопатій при ЦД загальновизнана. Глюкотоксичність реалізує свій потенціал на рівні макросудин при рівні глікемії, що перевищує 5,5 ммоль/л натще, 7,8 ммоль/л після прийому їжі, а мікросудин – при показниках глікемії натще > 6 ммоль/л, а післяпрандіальної – > 9 ммоль/л. Підвищення рівня глюкози ініціює оксидативний стрес [87].

Встановлено, що гіперглікемія в результаті аутооксидації глюкози, підвищення поліолів, посилення синтезу простаноїдів, глікозування білків приводить до накопичення вільних радикалів. Підвищене утворення вільних радикалів реалізується як при окисленні самих вуглеводів, так і вуглеводів в комплексі з білками, при аутоокисленні жирних кислот в тригліцеридах, фосфоліпідах та ефірах холестерину. Останні пошкоджують мембранні внутріклітинні білки та нуклеїнові кислоти, ліпіди, викликають апоптоз клітин. Накопичення продуктів вільнорадикального окислення сприяє порушенню функцій мітохондрій та змінам у синтезі ненасичених жирних кислот і простагландинів, пошкодженням мембран та ЕД, гіперкоагуляції. Гіперглікемія сприяє посиленню внутрішньоклітинного поліолового шляху обміну глюкози і накопиченню сорбітолу. Окислення глюкози за поліоловим шляхом порушує метаболізм оксиду азоту (NO), що є основним ендотелійзалежним чинником вазодилатації, мессенджером у центральній нервововій системі, модулятором нейроендокринної системи. При ЦД уповільнюється його біосинтез в ендотелії судин та симпатичних гангліях, що проявляється ЕД та розвитком нейропатій. Пошкодження ендотелію в процесі атерогенезу, ішемії, гіпоксії може погіршувати NОS – шлях метаболізму. Зниження біодоступності NО – характеризується підвищенням клітинного оксидативного стресу і активацією генів, чутливих до продуктів окислення, що приводять до утворення молекул адгезії і хемотаксису, із активізацією процесів ангіогенезу [88].

Одним із основних факторів росту, що стимулює ангіогенез, є судинний ендотеліальний фактор росту (VEGF). Це важливий регулятор фізіологічної та патологічної неоваскуляризації, специфічний мітоген для судинних ендотеліальних клітин (ЕК) артерій, вен та лімфатичних судин, а також інших клітин. Цей фактор стимулює деградацію позаклітинного матриксу, міграцію клетин й утворення судинних структур, регулює прониність судин, сприяє експресії серинових протеаз — активаторів плазміногену урокіназного та тканевого типй та інгібітору активатору плазміногену-1 (PAI-1), таким чином приймаючи участь в процесах згортання крові. У дослідженнях in vivo VEGF сприяє виживанню судинних ЕК, індукуючи експресію антиапоптоїдних білків Всl-2 та А1 у ЕК.

VEGF був спочатку відкритий як неідентифікований, отриманий з пухлини фактор, що збільшує проникність мікросудин для рідини. Згодом було показано, що цей білок виявляє мітогенні ефекти на ЕК і моноцитарно-макрофагальні клітини, так як тільки на поверхні цих клітин є рецептори до нього [89].

На сьогоднішній день VEGF розглядають як мультифункціональний цитокин, який являє собою гомодімерний глікопротеїн з молекулярною масою 45 кДа, що містить 26 амінокислот [90]. VEGF-A регулює проникливість судинної стінки та скоротливу функцію судин. VEGF-C та VEGF-D важливі для росту лімфатичних судин. VEGF-B ангіогенні властивості проявляє в умовах ішемії та запалення та здатен впливати на енергетичний метаболізм. VEGF і його фізіологічна активність викликають величезний інтерес і створюють безліч протиріч. Цей фактор є надзвичайно важливим для формування адекватної функціонуючої судинної системи вже в період ембріогенезу і в ранній постнатальний період. Рівень експресії VEGF в сироватці людини прогресивно зменшується після народження і мінімальний у більшості тканин дорослих, однак експресія VEGF реіндукується під час патологічного ангіогенезу (ішемія міокарда, сітківки, запалення, ожиріння, прогресування атеросклеротичні бляшки і пухлини). W. Zheng і співавтори [91] в експерименті показали експресію VEGF в коронарних мікроваскулярних ЕК у відповідь на розтягнення (stretch) як кардіоміоцитів (паракрінний шлях), так і самих ЕК (аутокрінний шлях).

Різні автори відзначають участь VEGF у виживанні ендотелію, надаючи відносно ендотелію антиапоптотичний ефект. Ключовим компонентом судинної протекції допомогою VEGF-індукованої продукції NO є здатність NO інгібувати рухливість і адгезію лейкоцитів до ендотелію, а також регулювати експресію молекул адгезії ICAM і VCAM. VEGF діє селективно на судинний ендотелій, забезпечуючи його стабільність, сприяючи проліферації, міграції та формуванню тубул ЕК. Насамперед, VEGF сприяє диференціації мононуклеарних клітин-попередників (СD34 +) в ЕК. Крім цього, дослідниками H. Kamihata і співавторами в експерименті на щурах з моделлю ішемії міокарда було показано, що імплантація кістковомозкових мононуклеарних СD34 + клітин у серцевий м'яз збільшує ангіогенез, покращує серцеву функцію і зменшує розмір інфаркту за рахунок секреції ними ангіогенних факторів, таких як VEGF, bFGF. В стимуляції процесів ангіогенезу також беруть участь цитокіни інтерлейкін-1b та фактор некрозу пухлини a - як безпосередньо, так і через стимуляцію експресії VEGF [92]. Патогенетичне значення підвищеного рівня VEGF відзначають при ниркової патології [93], діабетичної ретино- і нефропатії, гіпертензії, атеросклерозі та серцевої недостатності і вважають його фактором ризику розвитку серцево-судинної патології та її ускладнень [94].

При цьому слід підкреслити, що фізіологічні функції VEGF залежать від певних рівнів VEGF. На експериментальних моделях було показано, що захисними властивостями володіють низькі рівні VEGF [95].

Зниження рівня VEGF веде до апоптозу ендотелію та обструкції просвіту судин. VEGF грає істотну роль у формуванні та підтримці просвіту судин - VEGF121 і VEGF165 його збільшують, тоді як VEGF189 знижує діаметр просвіту. В той же час показано, що введення рекомбінантного VEGF165 хворим з ІХС супроводжувалось зниженням середнього АТ на 8-12 мм рт.ст. [96]. Взаємозв’язок підвищення рівня VEGF в крові з рівнем ангіотензину II та жорсткістю артерій еластичного типу встановлена у хворих на ГХ. 12-тижнева терапія блокатором рецептору ангіотензину ІІ телмісартаном призвела до достовірного зниження VEGF у сироватці крові. [97].

Експериментальні та клінічні дослідження [98-100] показують, що VEGF також сприяє міграції макрофагів і інгібує проліферацію гладеньком’язових клітин (ГМК), що є критичним подією для прогресування атеросклерозу. Було повідомлено, що VEGF значно експресувати в активованих макрофагах, ЕК, ГМК і безпосередньо в атеросклеротичних бляшках. ГМК продукують VEGF у відповідь на гіпоксію, ростові фактори і цитокіни. Виснаження інтими і формування бляшки асоціюються зі збільшенням продукції ростових факторів і цитокінів. Атеросклеротичне середовище може сприяти синтезу ендогенного VEGF. Тому VEGF вважають одним з ключових компонентів прогресування бляшки, що ґрунтується на солідних експериментальних та клінічних дослідженнях.

Циркулюючий рівень VEGF-1 є незалежним предиктором виникнення кумулятивних кардіоваскулярних подій у хворих на ГХ ІІІ стадії протягом 1 року після пренесеного ішемічного інсульту. При чому у хворих на ГХ ІІІ стадії при рівні VEGF більше 403, 57 пг/мл кількість зареєстрованих кардіоваскулярних подій протягом року достовірно вища у порівнянні із особами із більш низьким рівнем VEGF. Ранній нейропротекторний та віддалений атеротромботичний ефекти VEGF у хворих, які перенесли мозковий інсульт пов’язаний із індукцією ангіогенезу, підвищенням проникності судинної стінки, активації міграції моноцитів та ендотеліоцитів, потенціювання запальної відповіді. [101]. У пацієнтів, які перенесли мозковий інсульт, короткочасні негайні ефекти VEGF, є адаптивного характеру, тоді як віддалені асоціюються з виникненням несприятливих клінічних подій, опосередкованих атеротромбозом [102].

Можливо, що вплив VEGF залежить й від місця реалізації ефектів фактору ангіогенезу. Дослідження ожиріння та процесів запалення, що асоційовані з ним показали, що судинна дисфункція виникає в жировій тканині, перш ніж резистентність до інсуліну [103-105]. При ожирінні, щільність капілярів та їх функція не задовольняє попит зростаючої жирової тканини. Це призводить до дисфункції мікроциркуляції з порушенням кровотоку, що призводить до місцевої реакції гіпоксії в жировій тканині. Можливо, що адипоцитарна і макрофагальна відповідь на гіпоксію відіграє ключову роль у розвитку хронічного запалення при ожирінні.

Відомі фактори транскрипції, як індуцибельний фактор гіпоксії 1α (hypoxia-inducible factor-1α, HIF-1α) та нуклеарний фактор κB (NF-κB) є важливими сигнальними молекулами індукції процесів запалення [106]. Нуклеарні фактори стимулюють експресію багатьох прозапальних молекул, ініціюють апоптоз адипоцитів та стимулюють ліполіз. Індуцибельний фактор гіпоксії 1α є відомим чинником активації VEGF [107]. Реакція запалення при ожирінні має як позитивні, так і негативні ефекти в організмі. На ранній стадії розвитку гіпоксії, це підсилює локальне судинне ремоделювання, і сприяє системній витраті енергії на боротьбу з ожирінням [108]. На пізніх стадіях, гіпоксія викликає дисфункцію жирової тканини та прогресування ІР. Можливо, що при ожирінні, васкуляризація жирової тканини контролює розвиток хронічного запалення і впливає на системну реакцію чутливості до інсуліну. [109, 110].

Встановлено наявність асоціації типу М1 макрофагів з гіпертрофією адипоцитів, інтенсифікацією акумуляції ліпідів у гепатоцитах, ліполізом в адипоцитах, пригніченням преадипоцитарної диференціації, а таком формуванням ІР гіпертрофованих адипоцітів та моноцитів скелетних м’язів [111]. Надмірна експресія VEGF у бурій і білій жировій тканині трансгенних мишей призводила до збільшення числа кровоносних судин і захисту від високим гіпоксії та ожиріння, без відмінностей у споживанні продуктів харчування. Це було пов'язано зі збільшенням термогенеза і витрати енергії. Крім того, це асоціювалось із підвищенням чутливості до інсуліну і покращенням толерантності до глюкози. Спостерігалось підвищення інфільтрації макрофагів типу М2, що мають протизапальнівластивості та в меншій кількості макрофагів типу M1, які є прозапальними, що сприяє зменшення резистентності до інсуліну. Ці дослідження показують, що надлишкова експресія VEGF в жировій тканині може бути використана в якості потенційної терапевтичної стратегії для модифікації ожиріння та резистентності до інсуліну [112].

Експериментальні та клінічні дослідження показали різні позиції щодо залучення VEGF у розвитку ІР та дисглікемії. Hagberg et al. [113] продемонстрували здатність VEGF-B стимулювати транспорт жирних кислот через ендотелій до м’язових клітин та кардіоміоцитів шляхом взаємодії з VEGF рецептором 1 типу та його ко-рецептором нейтрофіліном у судинному ендотелії, та як наслідок – стимулювати білок 3 та 4 типу, що транспортує жирові кислоти (FATP3, FATP4 - fatty acid transport protein 3/4). Інгібіювання функціїї VEGF-B зменшує акумуляцію ліпідів у м’язових клітинах та кардіоміоцитах, зменшуючи периферичну інсулінорезистентність [114]. Інше дослідження показало, що зниження рівня FATP3, зменшення гіперглікемії та гіперінсулінемії в експерименті на моделі ожиріння у мишей пов’язане із змодульованим дефіцитом VEGF-B. Введення антитіл до VEGF-B мишам з предіабетом попереджувало трансфорацію предіабету у цукровий діабет 2 типу та асоціювалось із підвищенням чутливості до інсуліну периферичних тканин, однак у той же час сприяло зростанню маси жирової тканини. Показано, що підвищення маси жирової тканини асоціювалось із зниженням рівня VEGF-B та підвищенням VEGF-A у адипоцитах білої жирової тканини, що підтверджує залучення сімейства VEGF у розвитку ожиріння. [116-118]

Клінічні дослідження показали встановили підвищення VEGF у пацієнтів з ожирінням [119]. В дослідженні за участю 450 хворих з метаболічним синдромом встановлено, що індекс ІР НОМА, ІМТ, САТ є незалежними чинниками активації VEGF рецептора 2 типу [120]. В той же час Loebig M. та ін. продемонстрували пряму залежність рівня VEGF від ІМТ у здорових добровольців, але активність VEGF у хворих з ожирінням не залежала від ступеня чутливості до інсуліну [121]. Обсерваційне дослідження (SAPHIR) Salzburg Atherosclerosis Prevention Program in Subjects at High Individual Risk за участю 909 волонтерів показало наявність залежності рівня VEGF від таких факторів кардіоваскулярного ризику, як вік, ІМТ, ІР, СРП, глікемії натще, товщини комплекму інтіма-медіа, рівня тромбоцитів. Встановлено вищі рівні VEGF у жінок, ніж у чоловіків. Значний гендерний диморфізм рівня VEGF встановлено британськими дослідниками (значення VEGF у жінок у два рази перевищували показники чоловіків) [122]. Інше досілдження VEGF у 443 пацієнтів показало вищі рівні VEGF у чоловіків, ніж у жінок, а також асоціацію з палінням, ступінем ожирінням, оборотну залежність фактору ангіогенезу від рівня ХС ЛПВП [123]. Групи дослідників встановили пряму залежність VEGF від ІМТ, співвідношення ОТ/ОС, індексу ІР, пропонуючи роль VEGF як маркеру субклінічного атеросклерозу [124-125].

Дослідження показали взаємозв’язок VEGF із адипокінами та встановили необхідність апеліну в культурі клітин як фактору, що стимулює екпресію VEGF-A. Більш того, VEGF та апелін разом призводять до більш ефективної васкуляризації ішемізованої кінцівки на моделях тварин. Апелін регулює апоптоз й проліферацію ендотеліальних клітин та гладеньком’язових клітин умбілікальних, ретинальних судин [126, 127]. Активація специфічних APJ-рецепторів на поверхні ендотеліоцитів апеліном, призводить не тільки до модуляції вазодилатуючої функції ендотелію, але й сприяє реверсії гіпертрофії медії. [128]. Враховуючи наявну кореляцію апеліну та VEGF, можливо, що обидва пептиди діють як інгібітори апоптозу ендотеліальних клітин. Kidoya і співавт. показали на моделі ішемії задніх кінцівок мишей, що апелін разом з VEGF суттєво індукує збільшення судин, ніж VEGF без апеліну [127]. В той же час показано, що апелін протидіє підвищеній проникнивості судин, що викликана VEGF [129]. Ще одним збігом в ефектах апеліну та VEGF є стимуляця ангіогенезу в тканинах пухлини [130, 131]. Але гомозиготні миші без VEGF, на відміну від апелін- та APLNR дефіцитних мишей, померли від тяжких порушень у розвитку системи кровообігу в середині гестаційного віку. Це є вагомим аргументом, що VEGF має більш важливе значення в розвитку судинної системи ніж апелін.

Таким чином, VEGF може бути, з одного боку, судинним протектором, діючи через стимуляцію продукції NО і PGI2, пригнічуючи проліферацію ГМК, опосередковуючи антиапоптичний ефект, сприяючи виживанню ендотелію і збільшуючи його антитромботичні і протизапальні властивості. З іншого боку, VEGF може бути таким же шкідливим, як і корисним фактором, індукуючи неоваскуляризації бляшки, що призводить до її нестабільності. Напрямок дії VEGF залежить від багатьох факторів, зокрема, від місця дії, специфіки захворювання або особливостей терапевтичних втручань, а також від рівня експресії інших цитокінів у відповідь на патологічний процес. Необхідно враховувати також вік, наявність факторів ризику, якими є ЦД, гіперхолестеринемія, тригліцеридемія, ГХ.

**1.4 Біомаркери ремоделювання міокарду лівого шлуночка у хворих з кардіоваскулярною патологією та коморбідними станами.**

Ремоделювання серця, що включає не тільки процес гіпертрофії міокарду, але й зміну геометрії та функціонального стану лівого шлуночка (ЛШ) визнано основою розвитку хронічної серцевої недостатності. Гіпертрофія ЛШ (ГЛШ) є самостійним фактором ризику виникнення інфаркту міокарда, інсульту, серцевої недостатності, шлуночкових порушень ритму та раптової смерті і призводить до збільшення серцево-судинної смертності в 2,3 рази [132]. ЦД розглядається не тільки як один із найбільш потужних предикторів маніфестації СН, а й як фактор несприятливого впливу на прогноз дисфункції ЛШ будь-якої етіології. Поєднання ГХ і ЦД 2-го типу може бути причиною формування найбільш несприятливих варіантів гіпертрофії міокарду лівого шлуночку (ГМЛШ), що істотно підвищує ризик раптової кардіальної смерті [133]. Відносний ризик виникнення дисфункції ЛШ та манифестації фатальних й нефатальних кардіоваскулярних подій у цієї когорти пацієнтів зростає на 10-15 % на кожен 1 % підвищення глікованого гемоглобіну. У пацієнтів із ЦД, специфічним проявом ремоделювання міокарду є збільшення кінцевого діастолічного об'єму, підвищення маси міокарда, товщини стінки лівого шлуночка. Структурні зміни серця характеризується гіпертрофією, фіброзом, ліпоматозом, відкладенням колагену, що призводить до зниження еластичності, жорсткості міокарда, порушення релаксації і здатності до скорочення кардіоміоцитів, податливості камер серця. [134]. Найважливішими механізмами розвитку діабетичної кардіоміопатії є метаболічні порушення: виснаження глюкозних транспортерів (GLUT-4), підвищення вмісту вільних жирних кислот, дефіцит карнітину, зміни кальцієвого гомеостазу, міокардіальний фіброз (пов'язаний зі збільшенням у крові рівнів ангіотензину ІІ, інсуліноподібного фактора росту 1, запальних цитокінів), мікроангіопатія, ендотеліальна дисфункція, кардіальна автономна нейропатія (денервація і підвищення рівня катехоламінів) і зменшення чутливості до інсуліну [135].

Триває дискусія про варіанти ГЛШ, що мають найбільш несприятливий вплив на кардіоваскулярний ризик. Пропорційно рівню АТ, у відповідності до компенсаторної відповіді, товщина стінки ЛШ повинна збільшуватися для підтримки нормального міокардіального стресу. Структурні зміни ЛШ, за даними ехокардіографії, класифікують на чотири геометричні моделі на підставі таких показників, як маса міокарда та відносна товщина стінки ЛШ. Як концентрична (відносна товщина стінки > 0,42 з підвищеною ММЛШ), так і ексцентрична ГЛШ (відносна товщина стінки ≤ 0,42 з підвищеною ММЛШ) та концентричне ремоделювання (відносна товщина стінки > 0,42 з нормальною ММЛШ) дозволяють прогнозувати підвищену частоту серцево-судинних захворювань, але концентрична ГЛШ вважається найсильнішим предиктором підвищеного ризику [136]. Розвиток концентричної ГЛШ пов'язаний із фібропроліферативними процесами, що проявляються позаклітинним ремоделюванням та поширеним фіброзом [137].

На виникнення ГЛШ впливають як гемодинамічні, так і негемодинамічні фактори. Активація ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС) призводить до підвищення постнавантаження, збільшення внутрішньошлуночкового тиску, тим самим несприятливо впливає на процеси ремоделювання. Ангіотензин II підвищує проникність ендотелію коронарних артерій, полегшуючи дифузію ростових факторів до місця їх дії, а також регулює процеси апоптозу. Крім того, ангіотензин II активує інші медіатори, що беруть участь у процесах ремоделювання.

Апелін відомий своїми властивостяви послаблювати ефекти ангіотезину ІІ, розглядається як фактор кардіопотекції та маркеру дисфункції міокарду різної етіології. Кілька досліджень показали високий рівень експресії апеліна в серці і судинної системи у гризунів і людини з СН [75]. Встановлено, що концентрація апеліну в тканинах передсердя в 200 раз перевищує показники в тканинах лівого шлуночка у хворих із СН. Плазмові рівні апеліну корелювали із показниками пептиду в передсерді, тож, дослідники припускають, що апелін, який синтезується в передсерді є важливим істочником апеліну в плазмі [130]. Пригнічення активності апеліну встановлено на моделі ізопреналін-індукованої серцевої недостатності [138] та інфузія апеліну-13 і апеліну-12, підсилює функцію міокарда у моделі щурів із СН, що викликана перев'язаною лівою передньою низхідною артерією. В експерименті із соль-чутливими щурами Dahl з АГ показано, що експресія APLNRmRNA не змінювалась у фазі компенсованої гіпертрофії міокарду ЛШ, але знижувалась при манифестації СН [139]. Gao та ін. встановили значну активацію апеліну як показника поліпшення функції серця в період від 3 до 21 днів після трансплантації мононуклеарних клітин кісткового мозку у хворих з СН через аутокрінні і паракрінні механізми [140].

Вивчення апеліну на моделях тварин із ішемічною хворобою серця встановило підвищення загального рівню апеліну в клітинах міокарду протягом 6 тижнів після індукованого ІМ. Встановлено, що концентрація апеліну була знижена в перші дні незалежно від дисфункції ЛШ й прогнозу. Рівень адипокіну не залежав від фракції викиду ЛШ та був вищим в перший день ніж на 5 день. 1 рік потому встановлено, що у 23% хворих із повторними судинними подіями активність адипокіну суттєво не відрізнялась від групи порівняння [141].

Тканьова гіпоксія при СН може виступати в ролі регулятора експресії апеліну, що призводить до пригнічення гіпоксії й поліпшення функціїї лівого шлуночка. Передішемічне введення апеліну у серце достовірно покращувало відновлення скорочувальної та насосної функцій серця у порівнянні з контролем [142]. Simpkin і співавт. продемонстрували протективні властивості апеліну в умовах ішемії/реперфузії у гризунів шляхом активації внутріклітинної системи RISK (reperfusion injury salvage kinase), яка ослаблює ішемічне ушкодження ферментів дихального ланцюга мітохондрій та компонентів їх мембран. Апелін попереджує відкриття мітохондріальних пор та зберігає таким чином структуру мітохондрій в період ішемії/репефузії.

Підтвердженням даної гіпотези був експеримент, який проведено Langendorff. Введення апеліну частково блокує стрес-залежну активацію апоптозу в ендоплазматичному ретикулумі у щурів із моделлю ішемії через 2 год реперфузії, що має велике значення враховуючи зміни в тканинах протягом 24 год після ІМ [60]. Враховуючи важливі ефекти апеліну на периферичні і коронарні судини, вплив на серцевий викид, а також протективні властивості в умовах ішемії серця, можливо вважати апелін ключовим фактором розвитку СН. Pitkin і співавт. запропонували [Glp65, Nle75, Tyr77] [125I]-апелін-13 як потужний засіб з високою спорідненістю, оборотним ефектом, що могли б відображати його терапевтичної ефективності у майбутньому [143].

Мікроваскулярні ускладнення ЦД 2 пов’язані із підвищенням VEGF, яке відбувається внаслідок гіперглікемії, оксидантного стресу, ішемії, що призводить до патологічної неоваскуляризації і підвищеної проникністі судин. Ця ангіогенна відповідь, однак, зменшена у пацієнтів з ЦД 2, що асоційовані із макросудиними ушкодженнями (ІХС, ішемічні ураження кінцівок). Чому відповідь міокарду на ішемію відрізняється в даній популяції пацієнтів й досі дискутабельне питання. Це може бути пов'язано із аспектами розвитку коронарних судин, що не спостерігалося при формуванні інших кровоносних судин. Після епізоду ішемії, колатеральні судини забезпечують збереження функції міокарда і життєздатності шляхом зменшення ішемії і функціональних порушень [144]. VEGF очевидно, грає важливу роль в цій адаптаційної реакції. Встановлено, що рівень VEGF mRNA, та його рецептору достовірно знижені у міокарді щурів з нетривалим анамнезом діабету та у пацієнтів з ЦД, які померли внаслідок ІМ. Підвищені рівні VEGF mRNA встановлені в препаратах серця щурів із триваілістю ЦД 3 місяці, але рівень рецепторів бул незмінний. Це може бути пов’язано із компенсаторною реакцією рецепторів у відповідь на короткочасний або тривалий анамнез захворювання. Крім того, попередні дані показали, що ЦД погіршує розвиток колатеральних судин у відповідь на гостру ішемію задніх кінцівок, в результаті більш низького рівня VEGF відразу після ішемії. Показано зниження експресії фактора-1-альфа, що індукований гіпоксією і VEGF у хворих на ЦД з гострим коронарним синдромом [145]. Встановлено, що ЦД асоційований із більш вираженим ступенем ішемічних проявів у хворих з ІХС. Таким чином, тривала і жорстка гіпоксія у цих пацієнтів може бути причиною підвищеної експресії VEGF у міокарді. Активація РАС є відомим стимулом для підвищення VEGF і основним чинником ССЗ у хворих на ЦД. Таким чином, є припущення, що підвищена експресія VEGF в біоптатах міокарду хворих на ІХС з ЦД може бути частково пов'язана із підвищенням активості РААС [146].

До інших чинників, які впливають на процес ремоделювання, відносять цитокіни. Ряд авторів наголошують на значущості механізмів каскадної активації системи прозапальних цитокінів у патогенезі гіпертонічної хвороби, атеросклерозу та ішемічної хвороби серця, ремоделюванні судин та міокарда, розвитку хронічної серцевої недостатності [137, 147]. Системна прозапальна відповідь сприяє зниженню біодоступності ендогенних вазодилататорів, таких як NO, стимулюючи оксидативний стрес, що сприяє формуванню ЕД ендокарду, та, як слідство, мікроваскулярній дисфункції кардіоміоцитів [147, 148]. Дисметаболічні порушення, що формуються у кардіоміоцитах, ініційовані системною запальною відповіддю й ішемією міокарду, сприяють зниженню ефективності функціонування мембран залежних іонних насосів, що призводить до дефекту процесів фосфорилювання ключових внутріклітинних ферментів, сигнальних молекул та структурних протеїнів, таких як циклічний гуанозинмонофосфат (цГМФ), протеїнкіназа G [149].

Важливими цитокінами, що модулюють активність ряду систем, представляється інтерлейкін-6 (ІЛ-6) та онкостатин М (ОсМ). Вони належать до плейотропних прозапальних цитокінів, секретується багатьма клітинами: лімфоцитами, макрофагами, кардіоміоцитами, фібробластами, ендотеліальними клітинами. Активність ОсМ пов’язана із різними біологічними процесами та клітинними реакціями (рис. 1.3), включаючи процеси росту, диференціації, запалення тканин. Подвійні ефекти ОсМ по відношенню до індукції та проліферації тканин викликають величезний інтерес до цього цитокіну [150].

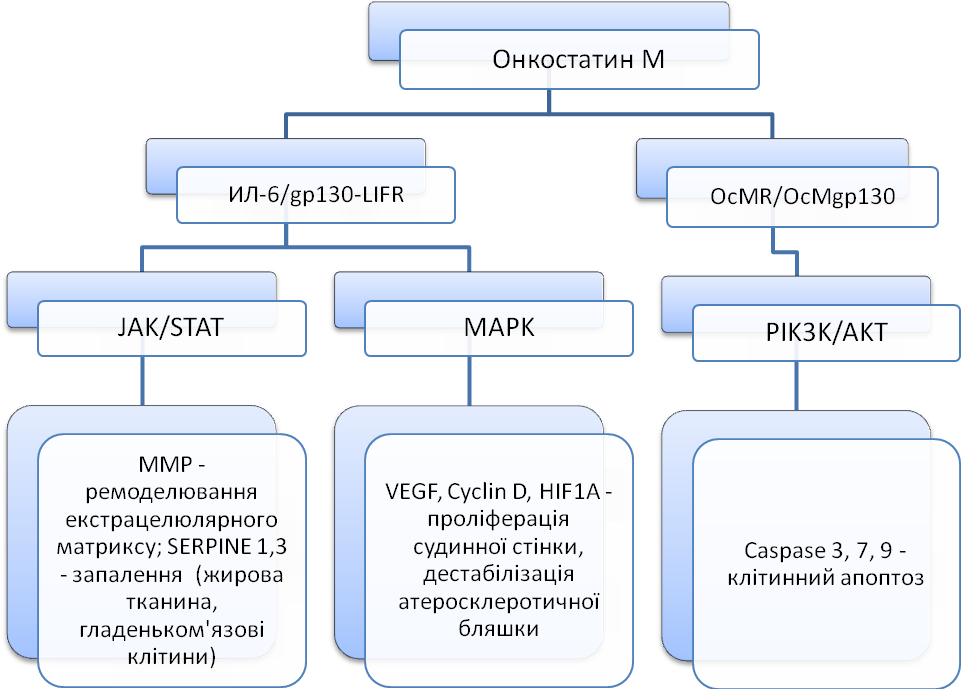


Рис. .1.3 – Сигнальний шлях онкостатину М [151].

Примітка: gp130 – глікопротеїд 130; LIFR – рецептор лейкемія інгібуючого фактора; JAK/STAT – янускінази / сигнальний трансд’ьюсер шлях; MAPK – мітоген активуюча протеїнкіназа; PIK3K/AKT фосфатидил-інозитол 3-кіназа/протеїнкіназа В; ММР – матриксна металопротеїназа; Cyclin D – циклін Д; HIF1A – інгібуючий фактор гіпоксії; Caspase – каспази;

Біологічна дія ОсМ пов'язана з двома різними гетеродімерами gp130: інгібуючим фактором лейкемії та, власне, ОсМ рецептором-ß. Активація членів сім'ї янус-кінази через фосфорилювання тирозину викликає активацію передачі сигналу і активатор транскрипції (STAT) білків. Крім того, активовані рецептори також можуть активувати шляхи мітоген-активованої протеїнкінази (МАРК) та фосфатидил-інозитол 3-кінази/протеїнкінази В [152, 153]. Експресія ОсМ, що стимульована неспецифічним промоутером є летальною, вплив специфічних клітин-промоутерів на ОсМ може бути використаний для лікування імунодефіциту [154]. Підвищення ОсМ, індуковане інсуліном асоціюється із периваскулярною та підшлунковою інфільтрацією лімфоцитами, що вважається ознаками хронічного запалення. Але в реакції гострого запалення, значне підвищення ОсМ можливо розглядати як репаративну та протизапальну дію цитокіну [155].

Існують докази, що ендотеліальні клітини є основною мішенню ОсМ. Так, ендотеліальні клітини мають 4000 рецепторів високої афінності та 100000 рецепторів низької афінності, та ОсМ визнаний основним аутокринним фактором росту клітин саркоми Капоші, які мають ендотеліальне походження. Підвищення ОсМ індукує міграцію нейтрофілів через моношари ендотелію шляхом стимулювання експресії молекул адгезії та хемотаксису. Швидка й нетривала реакція адгезії спостерігається при невисокій концентрації ОсМ та пов’язана із стимулюваннням Е-селектину рецепторами низької афінності, в той час як високі концентрації викликають тривалу відповідь через стимулювання рецепторами високої афінності Р-селектину. Ангіогенний ефект ОсМ спостерігався при концентрації 45-90 пмоль/л [156, 157]. Дослідники показали, що стимулювання або інгібіювання проліферації ЕК залежить від типу ЕК та способу передачі сигналу цитокінами сімейства ІЛ-6 на рецептори ендотелію. ОсМ не впливав на процеси проліферації в умбілікальних клітинах ендотелію людини, що є моделлю макросудин. OсM грає важливу роль в деградації позаклітинного матриксу і базальної мембрани гладком'язових клітинах через виробництво матриці металопротеїнази-9 і може сприяти розвитку судинного ремоделювання.

VEGF активує ангіогенез в кардіоміоцитах шляхом стимуляції gp 130 [158]. OсM корелює з VEGF, а також, стимулює вироблення VEGF у гладком'язових клітинах коронарних артерій і аорти людини. Показано, що OСM може сприяти атеросклеротичному ураженню і дестабілізації судин. Показано, що ОсМ сприяв секреції VEGF при концентрації 450 пмоль/л, а ІЛ-6 в дозі 190 пмоль/л не впливав на рівень VEGF [159]. Враховуючи ці ефекти, OСM, бере участь в аутогенезі атеросклерозу. Зокрема є дані, які допускають можливість того, що OСM секретується макрофагами в атеросклеротичних бляшках і, у свою чергу, сприяє розвитку атеросклерозу.

Деякі дослідники, припускають, що крім системи матриці металопротеаз, інгібітор активатору плазминогена-1 (РАІ-1), що знаходиться у кардіоміоцитах, приймає участь у ремоделювання серця і відновлювальних процесах. ІЛ-6 і OСM при активізації PAI-1 в жировій тканині сприяють збільшенню серцево-судинного ризику у хворих з ожирінням і ІР [160].

При ожирінні, розвиток ремоделювання ЛШ є, з одного боку, адаптаційною реакцією у відповідь на підвищення об'єму циркулюючої крові, ударного і хвилинного об'єму крові. З іншого – наслідком глюкометаболічних порушень: негативного впливу ІР, ГІ, гіперглікемії, активації системи цитокінів, факторів фібрфнолізу, ЕД. В експерименті виявлено, що гіперінсулінемія має прямий анаболічний вплив на протеїни серця людини. Введення інсуліну на 80 % пригнічувало деградацію міокардіального білка, тому було висловлене припущення, що хронічна гіперінсулінемія може призвести до виникнення ГЛШ. Є дані про те, що гіперінсулінемія викликає ріст не тільки кардіоміоцитів, а й фібробластів, у результаті чого порушуються колагеново-м'язове співвідношення і функціональний стан серця [161].

Дуже важливими виявилися дані про те, що жирова тканина служить джерелом продукції ІЛ-6. Ефекторні функції ІЛ-6 виявляються при з’єднанні з відповідним рецептором, та результатом взаємодії є стимуляція експресії генів гепатоцитів і макрофагів, відповідальних за синтез білків гострої фази; індукція проліферації гладком’язових волокон судин, експресія молекул адгезії. Іл-6 проявляє свої ефекти не тільки локально, але і системно. Встановлено, що 30 % концентрації циркулюючого в крові ІЛ-6 походить з жирової тканини, переважно з вісцеральної. Іл-6 є аутокринним і паракринним регулятором функції адипоцитів. В жировій тканині концентрація ІЛ-6 прямо пропорційна ступеню ожиріння, порушенню толерантності до глюкози та ІР. ІЛ-6 продукується активованими Т-лімфоцитами та макрофагами, інфільтрацію яких спостерігають у місцях ушкодження стінки артерій, багато авторів вважають найбільш важливими факторами ризику розвитку, що беруть участь у дестабілізації та руйнуванні атеросклеротичної бляшки [162].

Складні механізми, які відповідають за структурні зміни міокарду, у теперішній час розглядаються як потенційні молекулярні мішені для реалізації стратегії лікування хворих із кардіоваскулярною патологією [163 - 165], виходячі з того, що фокусом має бути інтерстицій та його ремоделювання.

**1.5 Терапевтична стратегія корекції дисглікемії у хворих на гіпертонічну хворобу з цукровим діабетом 2-го типу.**

**Глюкометаболічні порушення, такі як тривала ІР, компенсаторна гіперінсулінемія, ГН, ПТГ пов’язані із розитком макросудинних захворювань ще до формування ЦД, який є незалежним фактором ризику розвитку ішемічного інсульту, що виникає у 2,5-3,5 рази частіше, ніж у людей без ЦД. Інтенсивний контроль глюкози в поєднанні з ефективним контролем АТ і ліпідів суттєво позитивно впливає на ризик розвитку серцево-судинних подій у даній категорії пацієнтів [166, 167].**

**Терапевтична стратегія контролю глікемії повинна бути спрямована на запобігання виснаженню** b**-клітин підшлункової залози, створення оптимального балансу глюкози в організмі, профілактику і/або уповільнення прогресування розвитку як мікро-, так і макросудинних ускладнень захворювання, що призводять до інвалідності пацієнтів і ранньої смертності [168].** Забезпечення контролю цільового рівня глюкози в крові за допомогою дотримання здорового способу життя досягається лише у дуже незначної кількості людей з ЦД 2-го типу на декілька місяців. Медикаментозні методи лікування на додаток до немедикаментозних допомагають досягти цільового рівня глюкози в крові. Фактично ЦД 2-го типу без призначення медикаментозної терапії для контролю глікемії не лікується. [169].

Численні дослідження серцево-судинних подій у хворих на ЦД 2 показали, що зниження HbA1c приблизно на 1% асоціюється з 15% зниженням відносного ризику виникнення нефатального ІМ, проте не впливає на ризик розвитку інсульту або смертності від усіх причин [33, 170].

На даний час, рекомендовано визначати цільові значення терапії в індивідуальному порядку та уникати надлишкового лікування пацієнтів у незадовільному стані з підвищеним ризиком, дотримуючись більш суворого контролю гіперглікемії в більш молодих пацієнтів із цукровим діабетом, що розвинувся раніше, відсутністю або незначними судинними ускладненнями та тривалим очікуваним терміном життя (цільове значення HbA1c < 7,0 %), у той же час для пацієнтів у незадовільному стані та з ускладненнями розглядаються менші значення HbA1c 7,5–8,0 % або навіть вище, особливо в літніх пацієнтів із когнітивними порушеннями й обмеженими можливостями для самообслуговування [171, 172].

**Пріоритет повинен бути відданий засобам із мінімальним ризиком гіпоглікемії.** Особливої уваги заслуговує при цьому група осіб високого ризику: пацієнти з тривалістю ЦД 2-го типу понад 10 років, з вираженою макросудинною патологією, відсутністю розпізнавання гіпоглікемії, серйозними супутніми захворюваннями. **Метформін залишається основним препаратом першої лінії в лікуванні ЦД 2-го типу,** найбільш вивченим із точки зору ефективності та безпечності лікарським засобом при монотерапії. Метформін рекомендований пацієнтам з надмірною масою тіла. Максимальна добова доза метформіну становить 3 г (у декілька прийомів), хоча на практиці добові дози понад 2,5 г рідко використовуються [33, 173].

Терапевтичний ефект метформіну пов’язаний з його здатністю збільшувати передачу інсуліну до клітин та інгібувати основні ферменти глюконеогенезу в печінці, що призводить до зниження продукції глюкози. Не менш важливими клініцисти розглядають здатність метформіну позитивно впливати на ліпідний обмін, покращувати функцію ендотелію, поліпшувати мікроциркуляцію, протизапальні ефекти, позитивний вплив на систему гемостазу та реологічні властивості крові, вазопротективні, антигіпертензивні та антиоксидантні ефекти [174, 175].

Здатність метформіну покращувати серцево-судинний прогноз була підтверджена дослідженнями UKPDS (UK Prospective Diabetes Study) [176] і PRESTO (Prevention of REStenosis with Tranilast and its Outcomes) [177, 178]. У дослідженні UKPDS, де було встановлено, що загальна смертність від всіх причин знижувалась на 36%, смертність, що пов’язана з ЦД знизилась на 42%, розвиток інфаркту міокарду знижувався на 39%, а інсульту – на 41%. У дослідженні UKPDS жорсткий глікемічний контроль дозволяв запобігти мікросудинним, але не макросудинним ускладненням, за винятком підгрупи з ожирінням та терапією метформіном. У дослідженні PRESTO було показано, що застосування метформіну у хворих з ЦД 2-го типуі наявністю серцево-судинних факторів ризику або з діагностованою ішемічною хворобою серця знижує відносний ризик розвитку будь-якого серцево-судинного ускладнення більш ніж на 20%, смертельних випадків - на 60%, інфаркту міокарда -на 70%, операції реваскуляризації судин - на 20%. Дані дослідження DPP (Diabetes Prevention Program) [179] дозволяють розглядати метформін як ефективний препарат для первинної профілактики ЦД 2-го типу у пацієнтів з порушеною толерантністю до глюкози (ПТГ) і надмірною масою тіла. Застосування метформіну призводить до зниження ризику розвитку ЦД 2-го типу на 31%, в порівнянні з пацієнтами, які не отримували медикаментозної терапії. Також показано, що терапія метформіном (850 мг двічі на добу) може ефективно і безпечно запобігати розвитку ЦД 2-го типуна 31% у пацієнтів з ПТГ, особливо у пацієнтів з індексом маси тіла більше 25 кг/м², які мають високий ризик розвитку ЦД 2-го типу [180].

Основними гіпоглікемічними механізми дії метформіну є інгібування синтеза глюкози в печінці (зниженням глюконеогенезу і глікогенолізу) та підвищення печінкової і периферичної чутливості тканин до ендогенного інсуліну (підвищується поглинання глюкози печінкою, скелетними м'язами та жировою тканиною), не впливаючи на секрецію інсуліну [181-182]. Слід відзначити, що метформін прямо не впливає на β-клітини підшлункової залози, а опосередковано покращує секрецію інсуліну, за рахунок зниження глюкозотоксичності і рівня вільних жирних кислот, що сприяє зниженню ліпотоксичності.

Додаткові впливи метформіну на вуглеводний обмін пов’язані з такими механізмами, як уповільнення процесу всмоктування вуглеводів в шлунково-кишковому тракті [183], а також встановлена анорексогенна дія метформіну, яку дослідники пов’язують з механізмами впливу метформіну на метаболізм глюконоподобного пептиду та лептину [184].

Важливим ефектом метформіну є зменшення або стабілізація маси тіла, а також зниження відкладення вісцерального жиру [185-186].

Кардіопротектівні ефекти пов'язані з впливом метформіну на ліпідний обмін, ендотеліальну функцію, судинну реактивність, систему гемостазу і реологічні властивості крові [187].

В дослідженнях встановлено гіполіпідемічні та антиатерогенні ефекти метформіну: так встановлено, що на фоні терапії метформіном рівень окислення вільних жирних кислот (ВЖК) знижується на 10-30%, також метформін знижує власно рівень ВЖК на 10-17%, Антиоксидантні властивості метформіну обумовлені гальмуванням клітинних окислювальних реакцій, в тому числі і процесу глікозилювання білків, а вплив на оксидантну систему в свою чергу призводить до покращення чутливісті тканин до інсуліну. [188].

Сприятливий вплив метформіну на ліпідний обмін обумовлює розвиток каскадних механізмів протидії формування атеросклеротичного ураження судин. Ці антиатеросклеротичні ефекти метформіну пов’язані з його здатністю знижувати відкладення ліпідів в судинній стінці, зменшувати проліферацію гладком’язових клітин, порушувати адгезію та трансформацію моноцитів/макрофагів, пригноблювати здатність піністих клітин захоплювати ліпіди, і відповідно метформін активно впливає на ранні стадії формування атеросклерозу. Встановлено, що метформін пригнічує адгезію моноцитів до ендотелію судинта знижує експресію рецепторів, які залучені до процесів внутрішньоклітинного накопичення ліпідів [189], пригнічує процеси диференціації моноцитів в макрофаги зформуванням піністих клітин в субендотелії, а in vitro – уповільнює експресію адгезивних молекул– ICAM-1, VCAM-1 (внутрішньоклітинна молекула адгезії -1, судинно-клітинна молекула адгезії 1) і Е-селектину [190].

Слід зазначити, що у хворих МС метформін надає проективні васкулярні ефекти, пов'язані з впливом на систему гемостазу, реологію крові, функцію ендотелію та судинну реактивність, а самезнижує активність і концентрацію інгібітору активатора плазміногена-1 (ІАП-1), знижує рівень фактору VII, порушує структуру та функції фібрину, знижує рівень С-реактивного протеїну, пригнічує процеси агрегації і адгезії тромбоцитів, зменшує рівень тромбоцитарного фактора 4 і β-тромбоглобуліна, поліпшує капілярний кровотік в м'язовій і жировій тканинах, покращує процеси релаксації судин, пригнічує неоангіогенез, збільшує гемодинамічну відповідь на L-аргінін [191].Таким чином, препарат має здатність не тільки гальмувати агрегацію тромбоцитів, але і знижувати ризик утворення тромбів [192].

Встановлено, що метформін підсилює капілярний кровообіг в ряді органів, включаючи скелетні м'язи і жирову тканину [193]. В експерименті з використанням тварин з гострою ішемією показано антиішемічний ефект метформіну. Так, застосування цього лікарського препарату у щурів призводило до значного зменшення площі некрозу міокарда при ішемії, індукованої тривалою перев'язкою лівої коронарної артерії. Припускають, що даний препарат впливає на систему мікроциркуляції за допомогою збільшення кількості функціонуючих капілярів в ішемізованій тканині.

Вплив метформіну на прозапальний стан у хворих на ЦД 2-го типу має вагоме патогенетичне значення, бо за даними деяких досліджень активація синтезу прозапальних факторів (ІЛ-6, СРП) може розглядатися предиктором прогресування ЦД 2-го типу [194]. У дослідженнях K. Isoda і співавт. показано, що метформін дозозалежно пригнічував вивільнення ІЛ-6, ІЛ-8 в гладком’язових клітинах судин, макрофагах і ендотеліоцитах людини [195]. Автори вважають, що в основі цих процесів лежить зниження транслокації нуклеарного фактора транскрипції (NF-kB), що призводить до пригнічення запальних процесів в судинній стінці та покращує ендотеліальну функцію в умовах прозапальних ефектів цитокінів.

Сприятливий вплив метформіну на ендотеліальну дисфункцію може реалізовуватися через збільшення утворення NO [196]. Так, при інкубації культури ендотеліальних клітин аорти бика з метформіном (50-500 мкмоль/л) спостерігалося залежне від дози підвищення фосфорилювання серину-1179 синтази NO ендотелію. Ці процеси супроводжувалися підвищенням активності NO-синтази ендотелію, а в подальшому і біоактивності NO. Крім того, в умовах високої концентрації глюкози (30 ммоль/л) інкубація культури ендотеліальних клітин аорти бика з метформіном викликала зниження надлишкової експресії молекул адгезії, ендотеліального апоптозу, індукованих гіперглікемією. Результати дослідження показали, що при підвищенні активацію NO-синтази ендотелію опосередковано через АМФ-залежний механізм, метформін покращує ендотеліальну функцію. В іншій експериментальній роботі, що виконана на щурах з надлишковим відкладенням вісцелярного жиру, викликаним їжею, багатою жирами, показано збільшення експресії ендотеліальної NO-синтази на тлі застосування метформіну [197].

Результати експериментальних досліджень показали здатність метформіну ослаблювати ішемію, ремоделювання і розвиток серцевої недостатності. Метформін зменшує рівень глюкози-6-фосфат, послаблює ендоплазматичний стрес, та підвищує скоротливу функцію міокарда [198].

Таким чином слід зазначити, що в даний час раціональна терапія метформіном ЦД 2-го типу та асоційованих з інсулінорезистетністю станів (ожиріння, метаболічний синдром, предіабет) призводить до формування сприятливих фармакологічних ефектів, які в поєднанні з корекцією стилю життя є ефективними способами корекції інсулінорезистентності та гіперглікемії і дозволяє позитивно впливати на якість життя пацієнтів і запобігти виникненню небезпечних для життя серцево-судинних, мікро- та макросудинних ускладнень ЦД 2-го типу [199].

Розділ 2

ОБ’ЄКТ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

**2.1. Клінічна характеристика обстежених пацієнтів.**

У дослідження були включено та обстежено 266 хворих на есенціальну ГХ, віком від 30 до 74 років (середній вік 57,41±0,61 років): чоловіків –   
126 осіб (47,4 %), середній вік – 56,85±0,56 років; жінок – 140 (52,6 %), середній вік – 58,32±0,63 років.

Відповідно до поставленої мети в процесі виконання роботи хворі на есенціальну ГХ були розподілені залежно від коморбідного стану на три групи: 1 група – 92 (34,59 %) хворих на ГХ із супутнім ЦД 2-го типу;   
2 група – 54 (20,30 %) хворих на ГХ, що асоційована із предіабетом; 3 група – 120 (45,11 %) хворих на ГХ без порушень вуглеводного профілю.

Середній вік хворих 1 групи складав 58,9±0,96 років (від 31 до 72 років),   
2 групи – 58,6 ±1,21 років (від 30 до 74 років), 3 групи – 57,6 ± 0,84 років (від 31 до 71 років).

Серед обстежених осіб 1 групи кількість чоловіків становила 43 (46,5 %), жінок – 49 (53,5 %); в 2 групі: чоловіків – 26 (48,5 %), жінок – 28 (51,5 %); в 3 групі: чоловіків – 57 (47,5 %), жінок – 63 (52,5 %).

Подальший аналіз вікових та гендерних особливостей у хворих на ГХ   
(табл. 2.1.) показав превалювання ГХ у осіб зрілого працездатного віку, що засвідчує важливе соціально-економічне значення ГХ.

Звертає увагу, що у віковій та гендерній структурі ГХ чоловіки вагомо переважали тільки до 40 років χ2 = 6,02, р=0,04. У подальшому ця різниця нівелювалась, що можна пояснити більшою тривалістю життя жінок в Україні.

Таблиця 2.1

**Розподіл обстежених хворих за віком та статтю [200]**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| *Показник*  *Група* | *Зрілий вік (n-абс/%)* | | *Похилий вік (n-абс/%)* | |
| Ч  (22-60 років) | Ж  (21-55 років) | Ч  (61–74 років) | Ж  (56–74 років) |
| Хворі на ГХ з ЦД 2-го типу,  n=92 | 18/19,5 | 21/23 | 25/27 | 28/30,5 |
| Хворі на ГХ з предіабетом  n=54 | 12/22,5 | 17/31 | 14/26 | 11/20,5 |
| Хворі на ГХ,  n=120 | 36/30 | 27/22,5 | 21/17,5 | 36/30 |
| Контрольна група, n=30 | 7/23,5 | 7/23,5 | 6/20 | 10/33 |

Аналіз тривалості ГХ у пацієнтів показав середню давність захворювання 10,22±0,50 років, та коливався в межах від 6 місяців до 20 років (табл. 2.2).

Таблиця 2.2

**Анамнестичні дані тривалості ГХ в групах хворих, залежно від наявності порушень вуглеводного обміну**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Показник  Група | Тривалість ГХ | | |
| < 5 рр. | 5 – 10 рр. | > 10 рр. |
| n-абс. /% | n-абс. /% | n-абс. /% |
| Хворі на ГХ з ЦД 2-го типу, n=92 | 5/5,5 | 47/51 | 40/43,5 |
| Хворі на  ГХ з предіабетом, n=54 | 7/13 | 35/65 | 12/22 |
| Хворі на ГХ, n=120 | 30/25 | 64/53,5 | 26/21,5 |

У хворих на ГХ з супутнім ЦД 2-го типу тривалість ГХ перевищувала анамнез ЦД 2-го типу, та в середньому становила 4,54±0,37 років. Анамнез ЦД 2-го типу до 5 років виявлений у 42 (45,5 %) хворих на ГХ, та становив у середньому 2,59±0,24 років. У 37 (59,5 %) пацієнтів з ГХ тривалість ЦД 2-го типу становила від 5 до 10 років, та складала 6,07±0,25 років. Лише у 14 % (n=13) хворих на ГХ анамнез ЦД 2-го типу становив більше 10 років.

Серед факторів ризику (табл. 2.3 – 2.6), що входять до глобального кардіометаболічного ризику у хворих на ГХ з різними типами дисглікемії враховували паління, малорухливий спосіб життя, часті психоемоційні стреси, обтяжена спадковість (наявнясть ГХ та/або ЦД 2-го типу у родичів першої лінії спорідненості).

Таблиця 2.3

**Розподіл обстежених залежно від фізичної активності**

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Група  Показник | | Хворі на ГХ з ЦД 2-го типу, n=92 | Хворі на ГХ з предіабетом, n=54 | Хворі на ГХ, n=120 | Контрольна група,  n=30 |
| n-абс. /% | n-абс. /% | n-абс. /% | n-абс. /% |
| Фізична активність | знижена | 33/36 | 25/46 | 36/26,5 | 0/0 |
| помірна | 48/52 | 29/54 | 62/52 | 15/50 |
| підвищена | 11/12 | 0/0 | 22/18,5 | 15/50 |

У хворих на ГХ з ЦД 2-го типу паління виявлено у 15 хворих (16,3 %), в групі пацієнтів з ГХ та предіабетом – у 7 випадках (12,9 %), та у 11 (9,1 %) хворих на ГХ без дисглікемії.

Таблиця 2.4

**Розподіл обстежених залежно від частоти психоемоційних стресів**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Група  Показник | Хворі на ГХ з ЦД 2-го типу, n=92 | Хворі на ГХ з предіабетом, n=54 | Хворі на ГХ, n=120 | Контрольна група,  n=30 |
| n-абс. /% | n-абс. /% | n-абс. /% | n-абс. /% |
| Стреси відсутні | 42/46 | 28/52 | 62/52 | 13/43 |
| Стреси відмічають | 50/54 | 26/48 | 58/48 | 17/57 |

У 59,4 % обстежених хворих на ГХ загальної виборки встановлено обтяжену спадковість за ГХ.

Таблиця 2.5

**Сімейний анамнез обстежених за наявністю обтяженої спадковості за ГХ**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Група  Спадковість | Хворі на ГХ з ЦД 2-го типу, n=92 | Хворі на ГХ з предіабетом, n=54 | Хворі на ГХ, n=120 | Контрольна група,  n=30 |
| n-абс. /% | n-абс. /% | n-абс. /% | n-абс. /% |
| обтяжена за ГХ | 58/63 | 26/48 | 74/61,5 | 10/33,5 |
| не обтяжена за ГХ | 34/37 | 28/52 | 46/38,5 | 20/66,5 |

У хворих на ГХ загальної виборки обтяжену спадковість за ЦД 2-го типу встановлено у 24 % випадків.

Таблиця 2.6

**Сімейний анамнез обстежених за наявністю обтяженої спадковості за ЦД 2-го типу**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Група  Спадковість | Хворі на ГХ з ЦД 2-го типу, n=92 | Хворі на ГХ з предіабетом, n=54 | Хворі на ГХ, n=120 | Контрольна група,  n=30 |
| n-абс. /% | n-абс. /% | n-абс. /% | n-абс. /% |
| обтяжена за ЦД 2 | 26/28,2 | 14/25,9 | 24/21 | 13/43 |
| не обтяжена | 66/71,8 | 36/74,1 | 94/79 | 17/57 |

Таким чином, у хворих з супутнім ЦД 2-го типу та предіабетом в більшості випадків у порівнянні з пацієнтами з ГХ без дисглікемії встановлено знижену фізичну активність, психоемоційне перевантаження, обтяжену спадковість за ГХ та ЦД 2-го типу.

Опитування хворих загальної виборки (табл. 2.7) показало наявність церебральних скарг у 232 пацієнтів, що становило 87,2 %: головного болю – у 228 (85,7 %), запаморочення – у 198 (74,4 %), шуму у вухах – у 102   
(38,3 %), „мушки” перед очима – у 96 (36,0 %). Скарги кардіального характеру виявлені у 208 пацієнтів (78,1 %): періодичний біль у ділянці серця – у 184 (69,17 %), серцебиття при звичайному фізичному навантаженні –   
у 102 (38, 3 %), серцебиття при незначному фізичному навантаженні – у 58 (21,8 %), серцебиття у стані спокою або при будь-якому фізичному навантаженні – у 4 (1,5 %), задуха при звичайному фізичному навантаженні – у 108 (40,6 %), задуха при незначному фізичному навантаженні – у 95   
(35,7 %), задуха у стані спокою або при будь-якому фізичному навантаженні – у 5 (1,8 %). Периферичні набряки або пастозність гомілок виявлено   
у 119 пацієнтів (44,7 %). Скарги астено-невротичного характеру спостерігалися у 142 випадках (53,3 %): стомлюванність при звичайному фізичному навантаженні – у 79 (55,6 %), стомлюванність при незначному фізичному навантаженні – у 57 (40,2 %), стомлюванність у стані спокою або при будь-якому фізичному навантаженні – у 6 (4,2 %).

У 23 хворіють на ГХ брати та/чи сестри

У 30 пацієнтів обтяжена спадковість по батьківській лінії

Таблиця 2.7

**Частота виявлення скарг у обстежених пацієнтів**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Група  Скарги | Хворі з ГХ та ЦД 2-го типу, n=92 | Хворі на ГХ з предіабетом, n=54 | Хворі з ГХ,  n=120 |
| n-абс. /% | n-абс. /% | n-абс. /% |
| Церебральні | 86/93,4 | 34/62,9 | 112/93,3 |
| Кардіальні | 84/91,3 | 22/40,7 | 102/85 |
| Астено-невротичного характеру | 45/48,9 | 15/27,7 | 82/68,3 |

Для хворих на ГХ з супутнім ЦД 2-го типу характерна більш виражена клінічна симптоматика захворювання.

Маса тіла у хворих на ГХ загальної вибірки коливалась від 50 кг до   
138 кг, середній показник складав 83,79±1,08 кг. У хворих на ГХ з супутнім ЦД 2-го типу середнє значення показника маси тіла – 86,95±1,52 кг (від 56 до 132 кг), у пацієнтів з ГХ та супутнім предіабетом – 88,90±2,02 кг (від 68 до 115 кг), у хворих на ГХ – 80,55±2,04 кг (від 52 кг до 138 кг), у осіб контрольної групи – 64,79±1,91 кг (від 50 кг до 88 кг).

Наявність та ступінь ожиріння оцінювали за значенням ІМТ, середнє значення якого в загальній виборці обстежених (M±m) становило   
30,78±0,35 кг/м2, у жінок – 31,22±0,42 кг/м2, у чоловіків ІМТ –   
29,84±0,63 кг/м2, але різниця недостовірна (р>0,05). Нормальну масу тіла мали 69 (25,94 %) хворих, ІМТ яких складав 24,36±0,74 кг/м2, надмірна маса тіла виявлена у 55 (20,68 %) хворих – ІМТ – 27,72±0,23 кг/м2. Більша частина хворих на ГХ (53,38 %) – 142 особи мали ожиріння, середнє значення ІМТ складало 36,09±0,45 кг/м2. Серед них з ожирінням 1 ступеня (Ож1ст.) –   
94 хворих (35,33 %), ІМТ яких дорівнював 32,06±0,25 кг/м2, з ожирінням   
2 ступеня (Ож2ст.) – 54 хворих (20,30 %), ІМТ яких становив   
36,97±0,23 кг/м2.

Розподіл хворих на ГХ з супутнім ЦД 2-го типу та предіабетом згідно наяності та ступеню ожиріння представлений в таблиці 2.8.

Таким чином, в нашій виборці простежується тенденція до переважання відсоткової частини хворих з ожирінням, та в групі хворих на ГХ з супутнім ЦД 2-го типу цей відсотковий показник найвищий.

Показник співвідношення талії до стегон (ОТ/ОС), що характеризує тип розподілу жирової тканини у хворих на ГХ в загальній виборці складав 0,91±0,001 (від 0,69 до 1,32 см). Абдомінальний тип розподілу жиру, згідно показника ОТ/ОС було діагностовано в 86,4 % випадків (231 особа), серед них чоловіків – 89 (38,52 %) – (0,98±0,01), у жінок – 142 (61,48 %) – (0,92±0,001). Інші 35 (13,6 %) осіб мали гіноїдний тип розподілу жиру або ОТ/ОС у межах фізіологічної норми (0,82±0,001). У хворих на ГХ з ЦД 2-го типу значенння ОТ/ОС складало 0,92±0,009 (від 0,75 до 1,32), у хворих на ГХ з предіабетом – 0,93±0,01(0,76 - 1,20), у хворих на ГХ (група порівняння) - 0,89±0,009 (0,69 - 1,09), а у групі контролю 0,80±0,01 (0,70 - 0,91).

Таблиця 2.8

**Частота виявлення надмірної маси тіла та ожиріння у обстежених хворих**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Група  Показник | Хворі з ГХ та ЦД 2-го типу, n=92 | Хворі на ГХ з предіабетом, n=54 | Хворі з ГХ,  n=120 | Загальна кількість |
| n-абс. /% | n-абс. /% | n-абс. /% | n-абс. /% |
| Нормальна маса тіла | 24/26,09 | 15/27,80 | 30/33,4 | 69/25,94 |
| Надмірна маса тіла | 22/23,91 | 13/18,5 | 30/25,0 | 55/20,68 |
| Ожиріння  1 ст. | 26/28,26 | 16/37,0 | 35/20,8 | 87/30,50 |
| Ожиріння  2 ст | 20/21,74 | 10/18,5 | 25/15,0 | 55/20,30 |

Показники периферійної гемодинаміки: систолічний артеріальний тиск (САТ), діастолічнй артеріальний тиск (ДАТ), частота серцевих скорочень (ЧСС) в групах хворих на ГХ представлені у таблиці 2.9.

Таблиця 2.9

**Порівняльна характеристика середнього рівня показників периферійної гемодинаміки у хворих на ГХ з супутнім ЦД 2, предіабетом, ГХ без дисглікемії, М±m**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Група  Показники | Хворі на ГХ та ЦД 2-го типу, n=92 | Хворі на ГХ з предіабетом, n=54 | Хворі на ГХ,  n=120 |
| САТ,  мм рт. ст. | 170,18±1,84 | 171,70±5,18 | 165,35±1,79 |
| ДАТ,  мм рт. ст. | 95,10±0,86 | 98,55±3,35 | 91,13±1,06 |
| ЧСС,  уд/хв | 82,28±1,33 | 80,69±2,30 | 79,69±1,44 |

Проведення електрокардіографічного дослідження показало наявність ознак гіпертрофії міокарду ЛШ у 142 (53,38 %) пацієнтів загальної виборки; порушення серцевого ритму (табл. 2.10) – у 68 (25,56 %), серед яких: синусова тахікардія – у 31 (11,65 %), синусова брадикардія – 13 (4,88 %), екстрасистолія – 14 (5,26 %) та порушення внутрішлуночкової провідності спостерігалися у 10 пацієнтів (3,75 %).

Таблиця 2.10

**Результати ЕКГ дослідження у обстежених осіб**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| ЕКГ ознаки | Хворі на ГХ та ЦД 2-го типу, n=92 | Хворі на ГХ з предіабетом,  n=54 | Хворі на ГХ,  n=120 |
| n-абс. /% | n-абс. /% | n-абс. /% |
| ГЛШ | 54/58,7 | 27/50 | 39/32,5 |
| Синусова тахікардія | 12/13,0 | 5/9,25 | 13/10,8 |
| Синусова брадикардія | 2/2,1 | 0/0 | 11/9,1 |
| Екстрасистолія | 5/5,4 | 2/3,7 | 7/5,8 |
| Порушення внутрішлуночкової провідності | 4/4,3 | 0/0 | 6/5 |

За даними ехокардіографічного дослідження (Ехо-КГ) у хворих на ГХ гіпертрофія міокарду ЛШ виявлена у 188 пацієнтів (73,15 %) загальної виборки. У хворих на ГХ з ЦД 2-го типу маса міокарда лівого шлуночка (ММЛШ) складала 222,52±9,79 г (від 118,31 до 369,12 г), відносна товщина стінок лівого шлуночка (ВТСЛШ) – 0,48 см (від 0,31 до 0,79 см), фракція викиду (ФВ) – 64,24±1,21 % (51,69 – 78,48 %). У хворих на ГХ з предіабетом значення ММЛШ становило 219,75±7,08 г (128,01 – 328,78 г), ВТСЛШ – 0,45±0,29 см (0,29-0,60 см), ФВ – 63,88±1,40 (40-77 %). У хворих на ГХ без дисглікемії ММЛШ встановлено на рівні 213,64±6,95 г (107,53-352,46 г), ВТСЛШ – 0,46±0,01 см (0,29-0,62 см), ФВ – 66,87±1,95 % (49,67-86,90 %).

Наявність ангіопатії сітківки за гіпертензивним типом за результатами дослідження стану очного дна встановлено у 154 пацієнтів (57,89 %) загальної виборки. Після неврологічного обстеження встановлено наявність дисциркуляторної енцефалопатії за гіпертензивним типом I ступеня у   
36 хворих (13,5 %), II ступеня – у 122 (45,86 %), з астено-невротичим синдромом у 76 випадках (48,1 %), вестибуло-атактичним – у 47 (29,7 %),   
з лікворною гіпертензією – 35 (22,2 %).

За результатами проведення перорального тесту толерантності до глюкози (ПТТГ) в групі хворих на ГХ з супутнім предіабетом, наявність гіперглікемії натще (ГН) мали у 41 пацієнт (75,92 %), порушення толерантності до глюкози (ПТГ) – 13 пацієнтів (24,08 %).

Згідно показників глікованого гемоглобіну відсоток пацієнтів з ГХ та супутнім ЦД 2-го типу в стадії компенсації становив 13 % (12 хворих, HbA1c   
– 5,14±0,19 мкмоль ф-зи/г), субкомпенсації – 87 % (80 пацієнтів, HbA1c   
– 7,06±0,09 мкмоль ф-зи/г), .

В залежності від ступеня підвищення АТ, хворі були розподілені наступним чином: у 20 пацієнтів (7,6 %) було діагностовано АГ 1 ступеня, при цьому середні цифри АТ становили: САТ – 149,28±0,23 мм рт. ст.; ДАТ   
– 92,21±0,36 мм рт. ст.; АГ 2 ступеня спостерігалася у 106 хворих (39,8 %) при середніх значеннях САТ – 165,38±0,37 мм рт. ст. та ДАТ   
– 101,42±0,52 мм рт. ст.; АГ 3 ступеня – у 140 (52,6 %) при САТ   
– 189,62±1,02 мм рт. ст. та ДАТ – 106,86±0,91 мм рт. ст.

В залежності від ступеня ураження органів-мішеней, АГ I стадії встановлена у 12,5 %; II стадії – у 87,5 %. При розподілі хворих за ступенем та стадією ГХ в групах у залежності від порушень вуглеводного обміну (табл. 2.11), встановлено ГХ ІІ ступеню у всіх хворих з супутнім предіабетом та ЦД 2-го типу, та превалювання ГХ 2 та 3 ступеню у пацієнтів з дисглікемією.

При аналізі наявності та ступеня серцевої недостатності встановлено, що у 247 хворих (92,8 %) перебіг АГ було ускладнено серцевою недостатністю (СН). 19 пацієнтів (7,14 %) не мали ознак СН. У 86 хворих (32,33 %) встановлено СН I ступеня, у 157 (59,0 %) – СН IIА ступеня.

Таблиця 2.11

**Розподіл хворих в групах за стадією та ступенем ГХ**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Група  Показник | | Пацієнти з ГХ та ЦД 2-го типу, n=92 | Пацієнти з ГХ та предіабетом, n=54 | Пацієнти з ГХ, n=120 |
| n-абс. /% | n-абс. /% | n-абс. /% |
| Стадія ГХ | І | 0/0 | 0/0 | 15/12,5 |
| ІІ | 92/100 | 54/100 | 105/87,5 |
| Ступінь ГХ | 1 | 10/10,9 | 0/0 | 10/8,4 |
| 2 | 22/23,9 | 16/29,6 | 68/56,6 |
| 3 | 60/65,2 | 38/70,4 | 42/35 |

При цьому для хворихї на ГХ з дисглікемією характерна наявнясть СН ІІ А у більшості випадків (табл. 2.12). Але усі випадки розвитку серцевої недостатності супроводжувалися збереженою систолічною функцією лівого шлуночку (ФВ >40%). У більшості пацієнтів – 202 (81,78 %) мав місце діастолічний варіант СН (ФВ≥50%), лише у 45 (18,21 %) показник ФВ   
був >40%, але <50%.

В нашому дослідженні розподіл за функціональним класом (NYHA) показав наявність I ФК у 84 (31,57 %) пацієнтів, II ФК – у більшості хворих – 123 (46,25 %), III ФК – у 59 (22,18 %) пацієнтів з ГХ. В групі хворих на ГХ   
з супутнім ЦД 2-го типу відсоток пацієнтів з ІІ та ІІІ ФК значно переважав групи зворих на ГХ х супутнім предіабетом, а також ГХ без дисглікемії (табл. 2.12).

У 9% (4 пацієнтів) групи І ГХ була асоційована із супутньою ІХС: дифузний кардіосклероз чи атеросклеротичне ураження аорти. У обстежених групи ІІ супутня ІХС була діагностована у 6 % (2 пацієнтів) і була представлена дифузним кардіосклерозом. У обстежених групи ІІІ супутня ІХС була діагностована у 30 % (9 пацієнтів) і була представлена дифузним кардіосклерозом чи атеросклеротичним ураженням аорти.

Таблиця 2.12

**Розподіл хворих залежно від наявності, ступеня та ФК ХСН**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Група  Показник | | Пацієнти з ГХ та ЦД 2-го типу, n=92 | Пацієнти з ГХ та предіабетом, n=54 | Пацієнти з ГХ, n=120 |
| n-абс. /% | n-абс. /% | n-абс. /% |
| Стадія ХСН | СН 0 | 0/0 | 0/0 | 19/15,9 |
| СН І | 19/20,6 | 24/44,5 | 43/35,9 |
| СН ІІА | 73/79,4 | 30/55,5 | 58/48,2 |
| ФК ХСН | І ФК | 21/22,8 | 24/44,5 | 39/32,5 |
| ІI ФК | 61/66,3 | 20/37,0 | 42/35 |
| ІII ФК | 10/10,9 | 10/18,5 | 39/32,5 |

Супутній діагноз ішемічної хвороби серця (ІХС) спостерігався у   
85 хворих (31,95 %). Слід зазначити що у 76 хворого (89,4 %) спостерігався дифузний кардіосклероз, та у 9 пацієнтів зафіксоване атеросклеротичне ураження аорти (10,60 %).

У дослідженні приймали участь 30 практично здорових волонтерів без кардіоваскулярного, ниркового та ендокринного анамнезу, репрезентативних за віком та статтю (р>0,05 у порівнянні із хворими основної групи), які склали контрольну групу. Середній вік здорових осіб склав 54,38±1,21 років. Характеристика контрольної групи наведена у табл. 2.13

Всім хворим на ГХ призначена терапія іАПФ шляхом титрування дози раміприлом (5-10 мг/доб) в комбінації з амлодипіном (5-10 мг/доб). Після   
3 місяців прийому оцінювали ефективність лікування. Використання даної стратегії лікування дозволило досягти цільових рівней АТ у 198 (74,43 %) обстежених пацієнтів. У 25,57 % при недосягненні цільових цифр АТ, лікувальна стратегія змінювалась, пацієнтам шляхом титрування призначено олмесартан в дозі 20-40 мг/добу з індапамідом (2,5 мг/доб.).

Таблиця 2.13

**Загальна характеристика контрольної групи**

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  | Стать | Вік,  роки | САТ, мм  рт.ст | ДАТ, мм рт. ст | ІМТ, кг/м2 | ОТ,см |
| Кон-троль n=24 | Чол. (n=10)  (41,66 %) | 50,32±3,90 | 121,42±0,91 | 81,42±0,92 | 24,66±0,76 | 77,71±1,12 |
| Жін. (n=14)  (58,34%) | 56,42±2,51 | 120,0±0,52 | 80,35±0,63 | 22,45±0,49 | 71,50±1,66 |

Поряд з антигіпертензивною терапією пацієнтам, які належать до групи високого та дуже високого кардіоваскулярного ризику, призначали аторвастатин у дозі 20 мг/доб., ацетилсаліцилову кислоту у дозі 75 мг на добу, згідно з рекомендаціями по лікуванню ІХС [201].

Пацієнти з ГХ та супутнім ЦД 2-го типу постійно отримували в якості пероральної медикаментозної корекції гіперглкемії препарат класу бігуанідів – метформін, який є препаратом першої лінії для лікування ЦД 2-го типу, особливо у пацієнтів з надмірною масою тіла та ожирінням згідно наказу МОЗ України № 1118 від 21. 12. 2012 «Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при цукровому діабеті 2 типу» [202]. Середня добова доза метформіну становила 1000-2000 мг, яку добирали індивідуально з урахуванням дослідження глікемічного профілю і глікозильованого гемоглобіну. При недосягенні цільових рівней глюкози натще та НbА1с до метформіну додатково призначали препарати сульфонілмочевини (гліклазид).

Враховуючи на те, що в Україні препарат метформін не дозволений до застосовання для лікування хворих на предіабет, пацієнтам цієї групи призначали лише антигіпертензивну терапію та надавали рекомендації щодо корекції харчування, фізичних навантажень.

Для оцінки терапевтичного потенціалу метформіну: вивчення його впливу на показники вуглеводного, ліпідного профілів, значення апеліну, онкостатину М, інтерлейкіну - 6, судинного ендотеліального фактору росту, параметри вазоактивного пулу оксиду азоту, відібрані 60 хворих на ГХ з супутнім ЦД 2-го типу, які отримували цукрознижувальну монотерапію метформіном. Групу порівння склали 30 хворих ГХ ІІ стадії 2-го ступеню з предіабетом та 30 хворих на ГХ без супутніх порушень вуглеводного обміну. Базова антигіпертензивна терапія в групах хворих не відрізнялась (раміприл 5-10 мг/доб та амлодипін 10 – 20 мг/доб). Аналіз антропометрії, клінічного та біохімічного дослідження крові та сечі, імуноферментних досліджень, а також результатів ЕКГ, ЕхоКГ проводився до лікування та через 3 місяці терапії.

Антигіпертензивна терапія вважалася ефективною при досягненні у кінці періоду спостереження цільового рівню АТ ≤ 140/85 мм рт.ст. що визнано цільовим для даної когорти хворих із сполученням ГХ та ЦД 2-го типу. Пероральна цукрознижувальна терапія мала цільові рівні глікованого гемоглобіну ≤ 7 % [33].

**2.2 Методи дослідження.**

Відповідно до мети та задач дослідження, проведено комплексне обстеження 266 осіб, 146 (54,88 %) з яких пацієнти з коморбідною патологією: 92 пацієнти з ГХ та супутнім ЦД 2 т, 54 хворих на ГХ з предіабетом. Група порівняння представлена 120 хворими на ГХ без порушень вуглеводного обміну. 30 практично здорових волонтерів склали контрольну групу. Дослідження проводилось в міському центрі діагностики та лікування артеріальної гіпертензії на базі комунального закладу охорони здоров’я «Харківська міська клінічна лікарня № 11», що є клінічною базою кафедри пропедевтики внутрішньої медицини № 1, основ біоетики та біобезпеки за період 2010 – 2015 рр.

При виконанні керувались загальноприйнятними світовими та вітчизняними директивними документами: основними положеннями   
GCP (1996 р.), Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину (від 04. 04. 1997 р.), Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації про етичні принципи проведення наукових медичних досліджень за участю людини (1994 – 2000 р.р.), і наказу МОЗ України № 66 від 13. 02. 2006 р. про затвердження Порядку проведення клінічних випробувань лікарських засобів та експертизи матеріалів клінічних випробувань і типового положення про комісію з питань етики.

Дослідження виконане з мінімальними психологічними втратами з боку пацієнтів, також вони повністю інформовані про методи та об'єм досліджень. Перед початком дослідження усі 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 у іншого лікаря. Карта досліджень і формуляр інформованої згоди пацієнта були схвалені комісією з питань біомедичної етики Харківського національного медичного університету МОЗ України   
(м. Харків).

Протокол дослідження включав наступні періоди: скринінг пацієнтів відповідно до критеріїв включення та виключення; проведення клінічного, лабораторного, інструментального досліджень; виявлення осіб із супутнім предіабетом; лікування пацієнтів протягом 3 місяців; повторне вивчення показників клінічних, лабораторних, інструментальних досліджень.

Усім хворим у перші дні перебування в стаціонарі проводилися обов’язкові скринінгові методи дослідження (наказ №247 МОЗ України, “Виявлення осіб з підвищеним АТ і принципи їх ведення”, Наказ МОЗ України від 24.05.2012 № 384 "Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при артеріальній гіпертензії", Наказ МОЗ України від 21.12.2012 № 1118 "Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при цукровому діабеті 2 типу") які включали: визначення клінічного АТ на обох верхніх кінцівках у стані спокою за методом Короткова з кратністю не менш ніж 3 вимірювання з інтервалом 5 хвилин і подальшим обчисленням середніх результатів; вимірювання АТ на нижніх кінцівках (у осіб молодше 45 років); аускультація серця і судин шиї; визначення зросту та маси пацієнтів з обчисленням індексу маси тіла; загальний аналіз крові та сечі; аналіз крові та сечі на вміст цукру; біохімічний аналіз крові; аналіз сечі по Зимницькому та Нечипоренко; ЕКГ у 12 відведеннях; рентгенографія органів грудної порожнини; УЗД; офтальмоскопія; оцінка неврологічного статусу; консультація ендокринолога. У разі підозри на наявність симптоматичного характеру АГ проводилися додаткові дослідження згідно з вищезгаданими рекомендаціями.

Опитування хворих проводилось за загальноприйнятою схемою. Середнє значення офісного АТ у хворих на ГХ, що вимірювалось згідно до вимог Європейського товариства гіпертензії / Європейського товариства кардіології, та перевищувало 140/90 мм. рт. ст. але було менше за 220/120 мм рт.ст. [203]. Верифікацію діагнозу ГХ, визначення стадії та ступеня ГХ проводили згідно рекомендацій Європейського товариства гіпертензії (ESH) по веденню артеріальної гіпертензії та рекомендацій робочої групи з артеріальної гіпертензії Української асоціації кардіологів [203, 204].

Наявність хронічної серцевої недостатності (ХСН) встановлювали за класифікацією Робочої групи з серцевої недостатності Українського наукового товариства кардіологів, а функціональний клас (ФК) оцінювали відповідно критеріїв Нью-Йоркської асоціації серця (New York Heart Association – NYHA) [205, 206].

Верифікацію діагнозу ЦД 2-го типу проводили за критеріями Європейської асоціації з вивчення цукрового діабету та уніфікованого протоколу надання медичної допомоги «Цукровий діабет», МОЗ України [202, 207]. Хворі із вперше виявленим ЦД 2-го типу у дослідження не залучались.

Критеріями включення включення в дослідження були: вік від 30 до 80 років; ессенціальна ГХ І-ІІ стадії, рівень офісного АТ на момент включення >140 але <220 мм рт.ст та ДАТ >90 але <120 мм рт.ст.; наявність супутнього предіабету, ЦД 2 т середньої важкості, субкомпенсованого (встановлена тривалість захворювання ГХ > анамнезу ЦД 2-го типу); хронічна серцева недостатність (ХСН) 0–ІІІ функціонального класу (ФК); нормальна швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ); нормокреатинінемія; відсутність протеїнурії (допустима лише мікроальбумінурія); фракція викиду (ФВ) > 50%; нерегулярний прийом антигіпертензивних та цукрознижуючих препаратів.

Критеріями виключення хворих із дослідження були: симптоматична АГ; суб- та декомпенсовані захворювання печінки (АСТ, АЛТ вище за норму у 3 рази); захворювання нирок (рівень креатинину сироватки крові 200 мкмоль/л і вище; супутні аутоімунні, інфекційні, онкологічні захворювання; гострий інфаркту міокарду чи інсульт протягом пів року; гостра ліво- чи правошлуночкова недостатність; фібриляція передсердь; набуті вади серця; хронічна серцева недостатність більше ніж ІІ Б стадії та ІІI функціонального класу (NYHA); супутня ендокринна патологія, окрім ЦД 2-го типу; травматичні ушкодження центральної нервової системи; супутні психічні захворювання, алкоголізм, наркоманія; дифузні захворювання сполучної тканини; лікування кортикостероїдами, оральними контрацептивами, інсуліном; загострення хронічних запальних процесів чи наявність гострих запальних захворювань; період вагітності чи лактації; небажання дати добровільну інформовану згоду на участь у дослідженні, або порушення його протоколу, а також особи, які не є громадянами України. Згідно анамнезу, встановлювали наявність алергічних реакцій на антигіпертензивні, гіполіпідемічні та цукрознижувальні лікарські засоби.

**Антропометричні дослідження**

Антропометричні вимірювання включали визначення росту, маси тіла, площі поверхні тіла, окружності талії (ОТ), окружності стегон (ОС) із розрахунком співвідношення ОТ до ОС.

Масу тіла визначали стандартизованими медичними вагами натще, без взуття та у білизні, зріст вимірювали медичним ростоміром.

Індекс маси тіла (ІМТ) або індекс Кетле, розраховували за формулою:

ІМТ (кг/м2) = маса тіла (кг)/зріст (м2)  *(2.1)*

Наявності та ступінь ожиріння визначали згідно величини ІМТ (табл. 2.14).

Таблиця 2.14

**Визначення наявності та ступеня ожиріння за показником ІМТ** [208]

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Діагностичне значення | | | ІМТ (кг/м2) |
| Маса тіла | недостатня | | <18,5 |
| нормальнаа | | 18,5 – 24,9 |
| надмірна | | 25,0 – 29,9 |
| Ожиріння, ступінь | | 1 | 30,0 – 34,9 |
| 2 | 35,0 – 39,9 |
| 3 | > 40,0 |

Площу поверхні тіла (ППТ) розраховували за формулою Дюбуа [209].

ППТ (м2) = 0,00718 х маса (кг)0,425 х зріст (см) 0,725 *(2.2)*

Для визначення типу розподілу жирової тканини в положенні стоячи проводили вимірювання окружності талії (ОТ) на середині відстані від нижнього краю реберної дуги до гребня клубкової кістки. Область тіла пацієнта, що залучена до вимірювань була вільна від одягу. У якості вимірювального приладу використовувалась маркірована сантиметрова стрічка.

Ознакою абдомінального типу ожиріння вважалося значення ОТ > 94 см у чоловіків, ОТ > 80 см у жінок [210].

Співвідношення окружності талії до окружності стегон (індекс ОТ/ОС) використовувалося як додатковий критерій, що характеризує тип розподілу жирової тканини. Розраховувався цей показник за формулою [211]:

Індекс ОТ/ОС=,  *(2.3)*

де: ОТ – окружність талії (см),

ОС – окружність стегон (см).

Значення цього показника в межах 0,8 – 0,9 означало проміжний тип розподілу жирової тканини, < 0,8 – гіноїдний (периферичний) тип розподілу жирової тканини; > 0,9 у чоловіків і > 0,85 у жінок – вважалося ознакою андроїдного (центрального, вісцерального або абдомінального типу розподілу жирової тканини.

З метою ранньої діагностики та профілактики порушень вуглеводного обміну використовували шкалу FINDRISС (FINnish Diabetes Risk SCore) (табл. 2.15) [212].

**Таблиця 2.15**

**Шкала FІNDRІSK для оцінки ризику розвитку ЦД 2-го типу**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Вік |  | | бали |
| До 45 | | 0 |
| 45-54 | | 2 |
| 55-64 | | 3 |
| Старше 64 років | | 4 |
| ІМТ, кг/м2 | Менше 25 | | 0 |
| 25-30 | | 1 |
| Більше 30 | | 3 |
| Окружність талії у см, (вимірюють нижче ребер, звичайно на рівні пупка) | чоловіки | жінки |  |
| < 94 | < 80 | 0 |
| 94-102 | 80-88 | 3 |
| >102 | >88 | 4 |
| Чи приділяєте ви увагу фізичній активності щодня як мінімум 30 хв на роботі та під час дозвілля (включаючи звичайну повсякденну активність)? | Так | | 0 |
|  | Ні | | 2 |

Продовження таблиці 2.15

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Як часто ви вживаєте овочі, фрукти або ягоди? | | Щодня | 0 |
| Не щодня | 1 |
| Чи приймали ви будь-коли регулярно антигіпертензивні засоби? | | Ні | 0 |
| Так | 2 |
| Чи виявляли у вас будь-коли підвищений рівень глюкози в крові (наприклад, при диспансерному обстеженні, під час хвороби, у період вагітності)? | | Ні | 0 |
| Так | 5 |
| Чи страждає будь-хто з членів вашої родини або найближчих родичів на ЦД 1 або 2 типу? | | Ні | 0 |
| Так: дід, бабуся, тітка, дядько або кузени (але не батьки, брати, сестри або діти) | 3 |
| Так: батьки, брати, сестри або діти | 5 |
| Сума балів | | | |
| Оцінка сумарного ризику розвитку ЦД 2-го типу протягом наступних 10 років | | | |
| Сума балів | Очікуваний ризик | | |
| <7 | Низький: розвиток ЦД можливий в 1 випадку зі 100 | | |
| 7-11 | Незначно підвищений: розвиток ЦД можливий в 1 випадку з 25 | | |
| 12-14 | Помірний: розвиток ЦД можливий в 1 випадку з 6 | | |
| 15-20 | Високий: розвиток ЦД можливий у кожному третьому випадку | | |
| >20 | Дуже високий: розвиток ЦД можливий у кожному другому випадку | | |

Ця шкала дозволяє прогнозувати 10-річний ризик розвитку ЦД 2-го типу з 85 % ймовірністю із врахуванням віку, статі, індексу маси тіла, окружності талії, фізичної активності, особливостей харчування, наявності артеріальної гіпертензії, наявності антигіпертензивної терапії, гіперглікемії в анамнезі та сімейного анамнезу ЦД.

**Лабораторні методи дослідження**

Забір крові для лабораторних досліджень проводився в перші дні перебування хворих у стаціонарі в ранкові часи (8-9 годин ранку). Кров на біохімічні та імуноферментні дослідження забирали із ліктьової вени вранці натще, не раніше, ніж після 12-годинного голодування. При цьому усі хворі знаходилися в умовах однакової фізичної активності, не приймали антигіпертензивних препаратів. З метою співставлення впливу системи генерації оксиду азоту на профіль артеріального тиску, активність адипокінів, цитокінів, хворі не приймали препаратів, що містять нітрати, а також дотримувалися дієти. Забір крові здійснювали венопункцією у поліетиленові пробірки, з подальшим центрифугуванням при швидкості 3000 обертів/хвилину для отримання сироватки. Цільну кров та плазму крові направляли на біохімічні дослідження, частину сироватки видаляли та заморожували t ≤ -20°С з подальшим лабораторним аналізом за допомогою імуноферментних наборів. Забір крові у деякої части пацієнтів проводили двічі – до обстеження та після курсу лікування. Клініко-гемодинамічну ефективність лікарських засобів оцінювали через 12 тижнів (амбулаторно).

**Діагностика порушень вуглеводного обміну** проводилася на основі визначення рівня глюкози натще ензиматичним колориметричним методом з депротеінізацією (Ольвекс діагностикум, Росія). Реакцію оцінювали за ступенем забарвлення хіноніміном рідини, інтенсивність якої пропорційна створеному при окисленні глюкози глюкооксидазою пероксиду водороду.

Пероральний тест толерантності до глюкози (ПТТГ) проводили після нічного голодування. Під час тесту здійснювали забір крові із кубітальної вени натще та через 120 хвилин після стандартного перорального навантаження 75 г глюкози, розчиненої у 200 мл води [33, 207]. Хворим на ЦД 2-го типу ПТТГ не проводили.

Рівень глюкози в плазмі венозної крові натще >4,0 та <6,1 ммоль/л вважали нормою; ≥6,1 ммоль/л та < 7 ммоль/л - порушення глікемії натще; ≥7 ммоль/л - ЦД, підтверджений повторним тестом в інший день. За результатами ПТТГ (через 2 години після прийому 75 г глюкози) рівень глюкози <7,8 ммоль/л вважали за норму; ≥7,8 ммоль/л та <11.1 ммоль/л - порушення толерантності до глюкози; ≥11,1 ммоль/л - ЦД, підтверджений повторним тестом в інший день [33, 207].

Як інформативний метод характеристики довгострокового глікемічного контролю використовували визначення глікірованого гемоглобіну (HbA1c) відповідно до реакції з тіобарбітуровою кислотою.

Принцип реакції. Еритроцити відмиваються від білків плазми і глюкози: глікозільований гемоглобін, що в них міститься гідролізується нагріванням з щавелевою кислотою, при цьому із залишків моносахариду утворюється 5-оксіметілфурфурол, кількість якого визначається по кольоровій реакції з тіобарбітуровою кислотою. Одночасно визначають концентрацію гемоглобіну в гемолізаті, результати виражають відсотками молекул гемоглобіну, що глікозильовані та розраховуються за формулою:

HbA1с%= (2.4)

де глі-Нb - зміст оксіметілфурфуролу у гемолізаті (ммоль/л); Нb - зміст гемоглобіну в гемолізаті (г/л).

Глікозильований гемоглобін HbA1c ≥6,5% ЦД, підтверджений повторним тестом в інший день. Рівень Hb1Ac в межах 5,7- 6,4% вважався ознакою предіабету, та є ознакою високого КМР [213]. Критерії компенсації цукрового діабету наведені в таблиці 2. 16

Таблиця 2.16

**Критерії компенсації ЦД 2-го типу за рівнем глікемії натще та HbA1с**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Критерій | Компенсований | Субкомпенсований | Декомпенсований |
| Глікемія натще | 4,4-6,1 | 6,2-7,8 | >7,8 |
| HbA1с | <6,5% | 6,5%≤HbA1с<7,5% | ≥ 7,5% |

Визначення концентрації інсуліну натще та після ПГТТ проведено з використанням набору реактивів DRG® Інсулін, (DRG Instruments GmbH, Німеччина, Марбург) у відділі центральної науково-дослідницької лабораторії ХНМУ. В основі методу лежить принцип твердофазного міченого ферментом імунсорбентного аналізу (ELISA) заснованого на принципі сэндвича. За критерій гіперінсулінемії було взято величину концентрації інсуліну натще, яка перевищувала 12,2 мкОД/мл. При дослідженні здорових нормоглікемічних осіб у віці 25–68 років, ця величина асоціювалася зі зниженням чутливості до інсуліну за даними “золотого стандарту” щодо виявлення інсулінорезистентності – гіперінсулінемічного еуглікемічного клемп-тесту [214].

У якості кількісного критерію інсулінорезистентності використовували гомеостатичну модель HOMA (Homeostasis model assessment). Індекс чутливості до інсуліну (HOMA-IR) за методом НОМА суттєво корелює з результатами гіперінсулінемічного еуглікемічного клемп-тесту (r=0,88, p<0,0001) та широко використовується для оцінки ІР [215]:

*HOMA-IR = концентрація інсуліну (мкОД/мл) х глюкоза| (ммоль/л) /22,5 (2.5)*

Величина НОМА, що перевищує 2,77 свідчать про наявність ІР.

У якості показника активності в-клітин підшлункової залози використовувалася формула HOMA-FB, за нормальну активність приймали значення 180 – 200 % [215, 216].

*HOMA-FB = (20 х інсулін натще (мкОД/мл))/(глікемія натще (ммоль/л) – 3,5) (2.6)*

**Діагностика порушень ліпідного обміну.** Біохімічне дослідження ліпідів включало визначення рівня загального холестерину (ЗХС), триглицеридів (ТГ), холестерину ліпіпротеїнів низької (ХС ЛПНЩ), дуже низької (ХС ЛПДНЩ) та високої щільності (ХС ЛПВЩ) визначали у плазмі венозної крові натще після 12-годинного нічного голодування ферментативним колориметричним методом з використанням стандартних наборів реактивів (Ольвекс діагностикум, Росія) в біохімічному відділі центральної наукoво-дослідницької лабораторії ХНМУ.

Принцип методу визначення ЗХС заключається в тім, що ефіри ХС разщепляються ХС-естеразою, потім ХС закислюється ХС-оксидазою з утворенням 4-холестенона і Н2О2, яка зазнає забарвлення. Інтенсивність забарвлення отриманого продукту ферментативного розщеплення прямо пропорційна концентрації холестеролу в дослідному зразку.

Визначення ТГ включає розщеплення їх ліпазою з утворенням гліцерину і жирних кислот. Гліцерин, шляхом участі у ферментативній реакції із послідуючим утворенням перекису водню призводить до забарвлення реакційної середи у присутності хінонімінового барвника, пропорційного до вмісту триглицеридів у зразку, що вимірюється фотометрично.

ХС ЛПВЩ отримували шляхом додавання до проби фосфорновольфрамової кислоти та Мn2+ для осадження хіломікронів, ЛПНЩ та ЛПДНЩ, з послідуючим центрифугуванням. В супернатанті визначали ХС ЛПВЩ фотометричним методом.

Вміст холестерину ліпопротеїнів низької щільності (ХСЛПНЩ) розраховували за формулою W.T.Friedewald:

ХСЛПНЩ=ЗХС – (ХСЛПВЩ + ТГ/2,22) (2.7),

де ТГ/2,22 – це вміст холестерину у складі ліпопротеїдів дуже низької щільності (ХСЛПДНЩ). [217].

Коефіцієнт атерогенності (КА) обчислювали за формулою Ф.М.Климова:

КА=(ЗХС – ХСЛПВЩ)/ХСЛПВЩ (2.8)

Фенотип дисліпоротеїдемії (ДЛП) встановлювали за класифікацією D.S.Fredrickson з сучасними доповненнями [218].

З метою встановлення СС ризику використовували визначення відношення ЗХC/ХС ЛПВЩ, значення якого < 4,5 означало бажаний рівень, 4,5 - 6,0 – помірний ризик, а більше 6,0 – високий СС ризик. Додатково визначали співвідношення ТГ/ХС ЛПВЩ як маркеру ДЛП та ІР (референтні значення <1,32).

У відповідності з рекомендаціями Європейських рекомендацій ESC, ESH [203] та Української асоціації кардіологів [204] за нормальні показники приймали: ЗХС < 4,5 ммоль/л; ХС ЛПНЩ < 2,5 ммоль/л; ХС ЛПВЩ у чоловіків >1,0 ммоль/л; у жінок > 1,2 ммоль/л; ТГ < 1,7 ммоль/л; КА < 3,0. Факторами ризику, котрі впливають на прогноз пацієнтів на АГ, відповідно Європейських критеріїв, вважали: AT > 140/90 мм рт.ст., вік жінок > 65 років, чоловіків > 55 років; куріння, 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, чи ТГ > 1,7 ммоль/л; глюкоза плазми натще > 6,9 ммоль/л; абдомінальне ожиріння за обсягом талії для чоловіків > 94 см, для жінок > 80 см; сімейний анамнез за серцево-судинними захворюваннями, що з'явились у батька до 65 років, у матері - до 55 років; наявність ЦД 2-го типу.

**Оцінку стану системи оксиду азоту**. Враховуючи, що оксид азоту (NO) є нестабільною молекулою із терміном напіврозпаду до 5 секунд, вивчення функціонального стану ендотелію і його здатності продукувати та забезпечувати фізіологічні ефекти NO проводили по вмісту в плазмі його стабільних метаболітів (нітратів/нітритів), ступеню депонування NO, активаності синтаз оксиду азоту.

Визначення метаболітів NO (нітратів (NO3) та нітритів (NO2)) проводилося біохімічним методом із застосуванням реактиву Griess, розчину ванадію хлориду із послідуючою депротеінізацією та вимірюваням оптичної щільності розчинів на спектрофлюорометрі при довжині хвилі 540 нм.

Знаходили кількість нітритів (NO2) у мкмолях по калібрувальній кривій, побудованій зі стандартним розчином NaNO2; лінійність кривій зберігалася в діапазоні концентрацій нітрит-іона від 5 до 320 мкМ. Це сумарні метаболіти NO. Для визначення концентрації нітритів сироватку інкубували з реактивом Гріса без додавання VCl3. Концентрацію нітратів знаходили шляхом вираховування кількості нітритів із сумарної кількості метаболітів.

Визначення активності NO-синтази в плазмі крові із застосуванням інкубаційного середовища №1: 50 mMNa-фосфатний буфер (pH7,0), 1mMMgCl2, 2mMкальцію хлористого (СаCl2), 1 mM НАДФН2, 2 mML-аргініну; інкубаційного середовища №2:50 mMNa-фосфатний буфер (pH7,0), 1mMMgCl2, 1 mM НАДФН2, 2,2 mML-аргініну, 4 mM ЕДТА; визначенням білка уніфікованим методом по біуретовій реакції; спектрофотометрією.

Принцип методу: у дослідній пробі концентрації NO2та NO3 зростали у співставленні з контрольною, так як NO-синтаза каталізує перетворення L-аргініну у цитрулін та NO. Оксид азоту перетворюється в NO2 та NO3. Вміст останніх визначали за методом L. Green за допомогою реактиву Griess. Вміст нітритів пропорційний активності NO-синтази.

*Сумарна активність NO-синтази (NOSсумм) = (2.9)*

*[нітритів] дослід 1 – [нітритів] контрольна проба*

*білок (в г/л) \* 15*

*Активність індуцибельної NO-синтази (і- NOS) = (2.10)*

*[нітритів] дослід 2 – [нітритів] контрольна проба*

*білок (в г/л) \* 15*

*Активність ендотеліальної NO-синтази(е- NOS) = NOSсумм – і- NOS. (2.11)*

З метою комплексної оцінки стану системи оксиду азота ми визначали ступінь депонування NO на підставі визначення рівня S-нітрозотіолу. Цей показник відображує також інтенсивність протікання процесів вільнорадікального окислення.

На підставі властивості NO окислювати з’єднання, що містять групи SH- запропоновано спектрофотометричний метод, оснований на вимірюванні вмісту 5,5-дітіобі(2-нітробензойної) кислоти – продукту окислення тіолових груп 5-тіо-2-нітробензойної кислоти оксидом азота.

Розрахунок вели по калібрувальній кривій, побудованій із використанням різних концентрацій відновленого глютатіону (50 мкл від 0,15 до 10,0 мкмоль/л відновленого глютатіону в 1 МHCl). У приготовлені зразки додавали по 50 мкл розчину NaNO210мкмоль/л, інкубували 2 години при кімнатній температурі в темряві (утворення нітрозоглютатіону), потім додавали 50 мкл 100 мкМ амонію сульфату (осадження NO2). далі обробляли як дослідну пробу. Вимірювали флюоресценцію при довжині хвилі – 360/450 нм.

**Визначення рівня онкостатину М** проводилося з використанням набору реагентів RayBio® Human Oncostatin M ELISA Kit (ELH-OSM-001), RayBiotech, Inc., що призначений для кількісного визначення онкостатину М людини в плазмі, сироватці і культуральних рідинах. Метод визначення заснований на твердофазном «сэндвич» – варіанті імуноферментного аналізу. Специфічними реагентами набору є моноклональні антитіла до онкостатину М.

**Для визначення рівня ІЛ-6** був застосований набір реагентів ІНТЕРЛЕЙКІН-6-ІФА-БЕСТ (А-8768), («Вектор-Бест» Росія, Новосибірськ), що призначений для кількісного визначення ІЛ-6 людини в плазмі, сироватці і культуральних рідинах. Метод визначення заснований на твердофазному «сэндвич» – варіанті імуноферментного аналізу. Специфічними реагентами набору є моноклональні антитіла до ІЛ-6. Рівень ІЛ-6 в плазмі крові здорових осіб коливається від 1 до 2 пг/мл.

**Визначення концентрації апеліну-12** в сироватці крові пацієнтів проводили за допомогою набору реагентів Phoenix Pharmaceuticals Inc. Human/Mouse/Rat/Bovine Apelin-12 Enzyme Immunoassay Kit. (США), що заснований на принципі конкурентного імуноферментного аналізу. Лунки мікропланшету вкриті вторинними антитілами до апеліну. Після блокування та інкубування з антиапеліновими антитілами, обидва - і біотинилірований апелін, і апелін стандарту або зразка - конкурентно взаємодіють з апеліновими антитілами. Зв'язаний біотин з апеліном реагують з стрептавидин-пероксидазою хрону (SA-HRP) - кон'югатом, що каталізує реакцію. Інтенсивність забарвлення розчину прямо пропорційна кількості комплексу біотинилірованого пептиду - SA-HRP та зворотньопропорційна кількості апеліну у стандартах або зразках. Концентрації зразків розраховують за калібрувальним графіком, що побудований за стандартними розчинами з відомими концентраціямиапеліну. Чутливість аналізу   
– 0,07 нг/мл).

**При визначенні рівнів судинного ендотеліального фактору росту** (VEGF) використовували набір реагентів для імуноферментного визначення концентрації VEGF людини в біологічних рідинах людини та культуральних рідинах VEGF-ІФА-БЕСТ, («Вектор-Бест» Росія, Новосибірськ). Метод визначення заснований на твердофазному «сэндвич» – варіанті імуноферментного аналізу. Стандартні розчини, контроль та зразки крові пацієнтів інкубували у мікротитраційних лунках, що вкриті імобілізованими антитілами. До лунок додавали антитіла до VEGF людини з біотином. Після додавання кон'югата – стрептавідину з пероксидазою хрону, що реагує з субстратом тетраметілбензидином, та зупинки реакції вимірювалася оптична щільність в лунках при довжині хвилі 450 нм, що пропорційна концентрації VEGF в біологічних зразках. Діапазон концентрацій, що вимірюються 0-2000 пг/мл, чутливість аналізу – 10 пг/мл. Середня концентрація здорових осіб 20-50 років в середньому складає 319 пг/мл.

**Інструментальні методи дослідження.** Відповідно до мети даного наукового дослідження, особлива увага приділялася виявленню ремоделювання лівого шлуночка, й аналізу параметрів гемодинаміки.

Дослідження функціонального стану серця, його структурно-геометричних показників проводили за допомогою неінвазивного методу діагностики ремоделювання міокарда - ехокардіографії (ЕхоКГ), який включен до переліку обов’язкових методів дослідження у хворих на ГХ [203].

Морфофункціональні показники серця оцінювали за даними двовимірної трансторакальної ЕхоКГ на медичному автоматизованому діагностичному комплексі “Radmir” (модель ТИ 628А) за загальновизнаною методикою в М- і В-режимах ехолокації з використанням фазованого датчика, відповідно до рекомендацій Європейської, Американської, Української асоціацій ехокардіографів [136, 220, 221]. Вимірювання здійснювалося у 3 послідовних серцевих циклах з подальшим усередненням отриманих даних. На основі результатів ЕхоКГ дослідження аналізували структурно-функціональний стан міокарда ЛШ та визначали характер його ремоделювання відповідно до маси міокарда ЛШ, розмірів його порожнини та товщини стінок.

У першій стандартній позиції М-режимі ехолокації, на рівні хорд мітрального клапану, що таким чином забезпечує загальну оцінку ЛШ, що скорочується симетрично, та дозволяє оцінити регіональну функцію базального відділу ЛШ за наявності порушень регіональної скоротливості, вимірювали наступні лінійні показники лівого шлуночку:

- кінцеводіастолічний розмір ЛШ (КДР, см);

- кінцевосистолічний розмір ЛШ (КСР, см);

- товщину міжшлуночкової перетинки (ТМШП, см);

- товщину задньої стінки ЛШ (ТЗСЛШ, см).

На підставі безпосередніх вимірювань розраховували низку показників внутрішньосерцевої гемодинаміки:

кінцевий діастолічний об’єм (КДО, мл):

; (2.12)

кінцевий систолічний об’єм (КСО, мл):

; (2.13)

ударний об’єм (УО, мл):

; (2.14)

фракцію викиду (ФВ):

; (2.15)

Вважаючи на те, що більшість хворих у виборці є пацієнти з надмірною масою тіла, з ціллю встановлення впливу розмірів тіла наотримані об’ємні показники (КДО, КСО, УО), значення проіндексували по відношенню до площини поверхні тіла.

Площина поверхні тіла (ППТ) розраховувалась за формулою [222]:

, (2.16)



Отримані об’ємні показники (КДО, КСО, УО) індексували по відношенню до ППТ (м2).

Серцевий індекс (СІ, л/м2/хв) обчислювали по відношенню до ППТ за формулою:

; (2.17)



Референтні значення СІ знаходяться у межах 2,5 – 4,0 л/м2/хв.

Щодо розрахунку показників, що відображують систолічну функцію ЛШ, згідно Європейських рекомендацій ехокардіографів по дослідженню та вимірюванню порожнин серця, розрахунок фракції викиду ЛШ є важливим, але методи, що використовуються раніше для розрахунку ФВ ЛШ з лінійних розмірів ЛШ, можуть призводити до неточних вимірювань у результаті наявних порушень геометрії ЛШ, тому що ФВ ЛШ, отримана з лінійних розмірів, є проекцією лінійних розмірів на тривимірну структуру. Відповідно, використання лінійних вимірів для розрахунку ФВ ЛШ не рекомендоване у клінічній практиці. Хоча лінійні виміри функції ЛШ не є вірогідними за наявності виражених регіональних порушень сегментарної скоротливості, у пацієнтів із неускладненою гіпертензією, ожирінням чи клапанною патологією такі порушення регіональної скоротливості є рідкими за умов відсутності клінічно визнаного ІМ. Таким чином, фракційне скорочення та його взаємозв’язок із кінцево-систолічним напруженням часто дає корисну інформацію в клінічних дослідженнях [220, 221].

Скорочення м'язових волокон у середньому шарі стінки ЛШ може кращє відображати внутрішню скоротливість, ніж скорочення субендокардіального шару міокарда. Розрахування саме меридіанного показника скоротливості – фракції скорочення середнього шару (ФССШ) у порівнянні з субендокардіальним скороченням, є у більшій мірі важливим у виявленні систолічної дисфункції в умовах формування концентричної гіпертрофії [223]. ФССШ можливо розрахувати з лінійних вимірів діастолічного та систолічного розміру порожнини ЛШ та товщини стінок ЛШ на основі математичних моделей.

Внутрішня порожнина ЛШ (ВПЛШ) розраховується за наступною формулою:

ВПЛШ= (2.18)



ФССШ = (2.19)



Меридіанний ендокардіальний стрес ЛШ (МС), (meridional endocardial systolic stress, (mESS)) характеризує силу натяжіння волокон міокарду на одиницю поперечного січіння стінки ЛШ та являється кількісним відображенням величини пред- та пост навантаження ЛШ. В кінці діастоли він відображує преднавантаження, в кінці систоли – постнавантаження [223, 224]. Відрізняють меридіанний, циркулярний та регіональний меридіанні стреси.

МС (г/см2) розраховувався за формулою:

МСсист= 0,334 • АТсист• КСР/ТЗС ЛШсист• (1 + (ТЗ ЛШсист/КСР)) (2.20),

МСдіаст = 0,334•АТдіаст • КДР/ТЗС ЛШдіаст • (1 + (ТЗ ЛШ діаст /КДР)) (2.21)

З метою виключення впливу постнавантаження та скоротливу функцію міокарда ЛШ обчислювали циркулярний кінцевосистолічний стрес відображає величину на рівні середнього шару скоротливих волокон, та розраховується за формулою:

цКСМС = { [САТ х (КСР/2) 2] х [1 + (КСР/2 + ЛШ – ЗСс) 2/ (КСР/2 + ЛШ – ЗСс/2) 2]}/ {(КСР/2 + ЛШ – ЗСс) 2 – (КСР/2) 2} (2,22),

де: САТ – систолічний артеріальний тиск; цКСМС – циркулярний кінцево-систолічний міокардіальний стрес.

Рефернтні значенні цКСМС складає 17-21 %.

Враховуючи, що обчислення фракції скорочення середнього шару відбувається не локально, тож у хворих з різними типами ремоделювання використання цього методу обмежено.

Також розраховували показники, що повґязують скоротливу функцію ЛШ з геометрією: відношення МСЛШ до індоксованного КСО – МСЛШ/іКСО; відношення ФВ до МСЛШ – ФВ/МСЛШ [225].

Розрахунок маси міокарда ЛШ (ММЛШ). У клінічній практиці розміри камери ЛШ часто використовуються для розрахунку показників систолічної функції ЛШ, у той час як в епідеміологічних дослідженнях та клінічних випробуваннях єдиним великим застосуванням ЕхоКГ був розрахунок маси міокарда ЛШ та її зміни під час антигіпертензивної терапії. Всі алгоритми розрахунку маси ЛШ базуються на вирахуванні об’єму порожнини ЛЖ з об’єму, що обмежує епікард для визначення об’єму міокарда ЛШ. Даний об’єм після цього конвертується в масу шляхом множення на щільність міокарда.

Сьогодні більшість розрахунків маси ЛШ виконується із застосуванням лінійних вимірів у М-режимі під В-режим контролем чи більш часто останнім часом — у В-режимі. Формула для розрахунку маси ЛШ за допомогою лінійних розмірів, що рекомендована Американським товариством з ехокардіографії (ASE) (кореляція з даними автопсії r = 0,90,   
p < 0,001), базується на моделі ЛШ як витягнутого еліпса [221, 226]:

ММЛШ (г) = 0,8·(1,04·([КДР+ТМЗСЛШ+ТМШП]3-[КДР]3)+0,6 (2.23),

Референтні значення ММЛШ різні для жінок та чоловіків, та становлять – 67-162 гр та 88-224 гр. відповідно.

Згідно даних літератури, у хворих з надмірною масою тіла, з ціллю співвідношення ММЛШ до розмірів тіла та нівелювання недостатньої діагностики ГЛШ, пропонуються різні варіанти індексації ММЛШ до алометричних співвідношень зросту [227, 228]. Масштабування ГЛШ до зросту у ступіні 2,7 може призвести до переоцінки ГЛШ у невисоких пацієнтів та недооцінити у високих [227].

Тому, зважаючи на значну залежність ММЛШ від маси тіла, зросту та статі, для більш адекватної оцінки наявності ГЛШ та її ступеня в даному дослідженні використовувалася індексована площиною поверхні тіла величина ММЛШ та індексація до росту з алометричною силою 1,7:

, (2.24),



В нашому дослідженні, згідно критеріїв ESH/ESC та Европейської й Американської асоціацій ехокардіографів, ГЛШ діагностували при значенні ІММЛШ, що перебільшує 115 г/м2для чоловіків, та 95г/м2 для жінок [221].

Зміни ММЛШ, що проіндексовані до розмірів тіла або зросту, відображують ГЛШ, а відносна товщина стінки або співвідношення до радіусу застосовують для визначення геометрії ЛШ.

Важливий для виявлення типів ремоделювання серця показник відносної товщини стінок ЛШ (ВТСЛШ) обчислювався за формулою [229]:

(2.25)



В нормі ВТСЛШ не перебільшує 0,42, причому критерієм гіпертрофії міокарду ЛШ являється значення цього показника більше за 0,42, тоді як ділатація ЛШ характеризується суттєвим зменшенням ВТСЛШ.

Також розраховували окремо величини відносної товщини задньої стінки ЛШ та між шлункової перетинки, що дозволяє виявити асиметричний характер гіпертрофії ЛШ за формулами:

відносна товщина задньої стінки лівого шлуночку (ВТЗСЛШ):

; (2.26)



відносна товщина міжшлуночкової перетинки (ВТМШП):

. (2.27),



В даному дослідженні, визначення типів геометричного ремоделювання міокарду ЛШ проводилося за найбільш поширеною класифікацією геометричного ремоделювання лівого шлуночка при АГ, що була запропонована групою дослідників під керівництвом Ganau A. та DevereuxR.B., яка базується на визначенні величини ІММЛШ та ВТСЛШ. Згідно з цією класифікацією виділяють 4 основні геометричні моделі лівого шлуночка рис. 2.1. [221, 230], та встановлено, що найбільш несприятливий прогноз має концентрична ГЛШ [231]



Рис. 2.1 Схематичне зображення розподілу типів геометріїї ЛШ згідно показників ІММЛШ та ВТСЛШ.

Так, пацієнти з нормальною ММЛШ можуть мати концентричне ре моделювання (нормальна ММЛШ при збільшенні ВТСЛШ > 0,42) чи нормальну геометрію (ВТСЛШ < 0,42) при номальній ММЛШ. Пацієнти зі збільшеною ММЛШ можуть мати концентричну (ВТСЛШ > 0,42) чи ексцентричну (ВТСЛШ < 0,42) гіпертрофію.

Крім того, сред пацієнтів з ексцентричною гіпертрофією,згідно показника іКДР, виділяли підгрупи з дилатацією порожнини ЛШ (іКДР > 3,1 см/м2 у чоловіків, та іКДР > 3,2 см/м2 у жінок) чи відсутністю дилатації порожнини ЛШ (іКДР < 3,1 см/м2 у чоловіків, та іКДР < 3,2 см/м2 у жінок).

Зміни у показниках, що вимірювались лінійним методом, та розраховувались за допомогою математичних моделей можливо класифікувати не тільки за референтними значеннями, але й за ступенем виразності порушень (табл 2.17).

Таблиця 2.17

**Ехокардіографічні показники за рефернтними значеннями та ступенем виразності змін [221]**

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Показник | Жінки | | | | Чоловіки | | | |
| Референтні значення | Незначні зміни | Помірні зміни | Виразні зміни | Референтні значення | Незначні зміни | Помірні зміни | Виразні зміни |
| КДО (мл) | 56-104 | 105-117 | 118-130 | ≥131 | 67-155 | 156-178 | 179-201 | ≥201 |
| **КДО/ППТ (мл/м2)** | 35-75 | 76-86 | 87-96 | ≥97 | 35-75 | 76-86 | 87-96 | ≥97 |
| КСО (мл) | 19-49 | 50-59 | 60-69 | ≥70 | 22-58 | 59-70 | 71-82 | ≥83 |
| **КСО/ППТ (мл/м2)** | 12-30 | 31-36 | 37-42 | ≥43 | 12-30 | 31-36 | 37-42 | ≥43 |
| ММЛШ (гр) | 67-162 | 163-186 | 187-210 | ≥211 | 88-224 | 225-258 | 259-292 | ≥293 |
| **ІММЛШ/ППТ (гр/м2)** | 43-95 | 96-108 | 109-121 | ≥122 | 49-115 | 116-131 | 132-148 | ≥149 |
| **ІИММЛШ/рост2,7 (гр/м)** | 18-44 | 45-51 | 52-58 | ≥59 | 20-48 | 49-55 | 56-63 | ≥64 |
| ВТС (см) | 0,22-0,42 | 0,43-0,47 | 0,48-0,52 | ≥0,53 | 0,24-0,42 | 0,43-0,46 | 0,47-0,51 | ≥0,52 |
| **ТМШП (см)** | 0,6-0,9 | 1,0-1,2 | 1,3-1,5 | ≥1,6 | 0,6-1,0 | 1,1-1,3 | 1,4-1,6 | ≥1,7 |
| **ТЗСЛШ (см)** | 0,6-0,9 | 1,0-1,2 | 1,3-1,5 | ≥1,6 | 0,6-1,0 | 1,1-1,3 | 1,4-1,6 | ≥1,7 |
| ФССШ (%) | 15-23 | 13-14 | 11-12 | ≤10 | 14-22 | 12-13 | 10-11 | ≤10 |
| **ФВ (%)** | ≥55 | 45-54 | 30-44 | <30 | ≥55 | 45-54 | 30-44 | <30 |

Референтні значення для лінійних вимірів ЛШ, були отримані від етнічно гетерогенної популяції з 510 дорослих нормотензивних індивідів без зайвої ваги та без цукрового діабету білої, негроїдної та монголоїдної рас без доведеної серцево-судинної патології.

Дані волюмометричних вимірів також були отримані в осіб дорослої здорової популяції. Так, значення розмірів ЛШ (КДР, КСР а також їх індексація до ППТ), маси міокарда та геометрії ЛШ (ММЛШ, ИММЛШ, ВТС, ТЗСЛШ), фукціонального стану ЛШ (МС та ФВ) класифікують поза референтними значеннями як незначні, помірні та виразні порушення.

Функціональний стан ЛШ при різних геометричних моделях оцінювали за відношенням КДО ЛШ до ММЛШ.

**Методи статистичного аналізу даних.** Усі дані, що були отримані в результаті дослідження оброблено на персональному комп’ютері за допомогою Microsoft Excel та професійного пакету програм обробки даних загального призначення Statistica for Windows, версії 8.0 з використанням параметричних та непараметричних методів аналізу. Результати представлені як (M±SE), де М – середнє значення показника, SE – стандартна похибка. Отримані дескриптивні (описові) данні статистики для показників, що вимірюються в кількісній шкалі. Такі характеристики, як медіана і середнє значення, як показники положення; стандартне відхилення і квартилі, як показники розсіювання; мінімальні і максимальні значення, як показники розмаху вибірки. Перевірка на нормальність розподілу даних в виборці та характер розподілу здійснювався на підставі візуальної оцінки категорізованих гістограм, тестів Колмогорова-Смірнова, Ліллієфорса та Шапіро-Вілкса. Для опису якісної варіації традиційно використовували частоту зустрічаємості ознаки. Достовірність відмінностей між групами, які представлені альтернативною варіацією вивчалися за допомогою точного методу Фішера.

Статистична обробка даних проводилась з використанням методу ANOVA. Кореляційний аналіз у разі нормального розподілу даних проводився з використанням коефіцієнту кореляції Пірсона (r), у разі невідповідності нормальному розподілу – з визначенням величини рангової кореляції Спірмена (R). Перевірка гіпотези про рівність середніх величин у досліджених вибірках у разі нормального розподілу проводився за допомогою t-критерію Стюдента, у разі ненормального - U тесту Манна-Уітні. Розбіжності між порівнювальними показниками та групами визнавалися достовірними при значенні довірливого інтервалу більш чи рівному 95% (p<0,05).

У роботі застосовувалася кластеризація методом k-середніх, що була реалізована в блоці розвідувального аналізу даних програмного продукту STATISTICA 8.0.

Для визначення прогностичних маркерів формування кардіометаболічного ризику у зворих на ГХ використовували дискримінантний аналіз (SPSS 17.0). Перевірку гіпотез на однорідність дисперсій проводили з використанням тесту Левене. Параметричні та рангові показники порівнювали за допомогою критеріїв Піллая, λ-Уілкса, Хоттелінга та максимального характеристичного корня за методом Роя. Оцінку прогностичних властивостей досліджуваних ознак здійснювали за допомогою неоднорідної процедури Вальда. Згідно з процедурою всі ознаки розподілялися на градації з наступним обчисленням діагностичних коефіцієнтів. Інформативність градації ознаки встановлювалась за формулою Кульбака.

Розділ 3

АДИПОКІН АПЕЛІН ЯК ФАКТОР РОЗВИТКУ ГЛЮКОМЕТАБОЛІЧНИХ ПОРУШЕНЬ У ХВОРИХ НА ГІПЕРТОНІЧНУ ХВОРОБУ З ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ 2 ТИПУ

**3.1 Взаємозв'язки адипокіну апеліну з порушеннями вуглеводного та ліпідного обмінів у хворих на гіпертонічну хворобу: вікові та гендерні аспекти.**

Значимість ГХ важко переоцінити зважаючи на широку поширеність, високий ступень інвалідизації та смертності населення. Наявність коморбідності – ЦД 2-го типу, значно погіршує прогноз ГХ. Співіснування ГХ та ЦД 2-го типу підвищує ризик судинних катастроф до 10 разів. Граничні порушення вуглеводного обміну, як порушення толерантності до глюкози і гіперглікемія натще значно підвищують ризик розвитку ЦД 2-го типу, кардіоваскулярних захворювань та серцево-судинних катастроф. Ключову роль у патогенезі серцево-судинних ускладнень відводять глюко-метаболічним порушенням, адже токсична дія високих концентрацій глюкози на судинну стінку, метаболізм ліпопротеїдів, білків, призводить до розвитку мікро- і макроангіопатій.

Прогностично важливим напрямком сучасної науки є вивчення метаболічних активних речовин, що впливають на вуглеводний обмін. До таких відноситься вазоактивний пептид апелін, біологічні ефекти якого інтенсивно вивчаються, а до основних ефектів належить позитивний вплив на вуглеводний обмін.

Для виявлення взаємозв'язків адипокіну апеліну з порушеннями вуглеводного та ліпідного обмінів у хворих на ГХ в аспекті вікових та гендерних особливостей, обстежено 116 хворих на ГХ І та ІІ стадії, 1-3 ступеню, серед яких - 64 жінки (55,2 %), та 52 чоловіки (44,8 %), у віці від 32 до 74 років. Контрольна група представлена 18 практично здоровими волонтерами, співставленими за віком та статтю.

У загальній виборці хворих на ГХ рівень апеліну достовірно перевищував показники групи контролю: 0,35±0,02 нг/мл проти 0,13±0,01 нг/мл, p<0,01. Звертає увагу великий розкид значень апеліну у виборці хворих: від 0,09 до 1,42 нг/мл.

Вивчення гендерних особливостей загальної вибірки показало вищий рівень пептиду у жінок з ГХ (0,38±0,30 нг/мл) за чоловіків (0,32±0,22 нг/мл, p<0,05). Аналіз активності апеліну в залежності від віку показав, що у хворих на ГХ зрілого віку рівень пептиду дещо нижчий (0,32±0,26 нг/мл) за показники похилого віку (0,40±0,27 нг/мл, p<0,05).

Більш детальний аналіз активності адипокіну за віком та статтю показав, що у жінок рівень апеліну підвищується з віком, а у чоловіків – навпаки (рис 3.1).

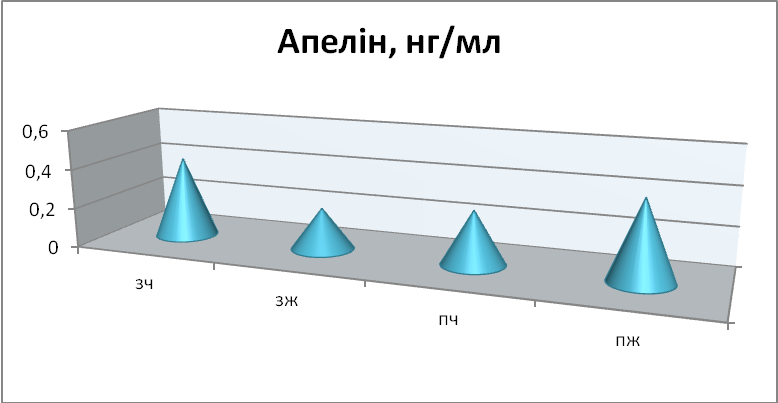


Рис. 3.1 Активність апеліну у чоловіків та жінок зрілого та похилого віку з ГХ.

Особливості ліпідного та вуглеводного обмінів у хворих на ГХ різних вікових груп наведені в таблиці 3.1. Встановлено зміни ліпідного обміну із високим КА, підвищення рівню глюкози, інсуліну натще та після ПТТГ. Найбільша тривалість ГХ, рівень апеліну, КА, інсулін після ПТТГ виявлені у чоловіків зрілого віку та жінок – похилого.

Таблиця 3.1

**Порівняльна характеристика активності апеліну, показників вуглеводного та ліпідного обміну у хворих на ГХ загальної вибірки, залежно від віку та статі (M±SD).**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Групи  Показник | Зрілий вік | | Похилий вік | |
| ч (n=32) | ж (n=29) | ч (n=20) | ж (n=35) |
| Вік, роки | 51,5±7,45 | 49,4±5,92 | 64,9±3,59 | 64,7±4,69 |
| Тривалість ГХ, роки | 7,6±4,82 | 7,1±5,02 | 5,6±6,51 | 9,5±6,68 |
| САТ, мм.рт.ст. | 159,5±18,39 | 153,6±18,02 | 161,2±23,15 | 157,2±18,09 |
| ДАТ, мм.рт.ст. | 96,8±11,11 | 92,3±7,75 | 94,5±15,46 | 92,3±9,64 |
| ІМТ, кг/м2 | 29,5±5,15 | 30,3±5,41 | 30,1±4,02 | 31,3±4,98 |
| Апелін, нг/мл | 0,41±,26\* | 0,21±0,11\* | 0,27±0,13\* | 0,40±0,29\* |
| ХС, ммоль/л | 5,95±1,62 | 5,35±0,97 | 5,92±1,35 | 5,43±1,08 |
| ТГ, ммоль/л | 2,48±0,75 | 1,82±0,82 | 1,91±1,04 | 1,71±0,78 |
| ХС ЛПВЩ, ммоль/л | 1,08±0,33 | 0,87±0,29 | 1,08±0,30 | 0,98±0,32 |
| ХС ЛПНЩ, ммоль/л | 3,76±1,36 | 3,65±1,06 | 4,01±1,03 | 3,56±1,23 |
| ХС ЛПДНЩ, ммоль/л | 1,12±0,34 | 0,82±0,37 | 0,86±0,48 | 0,78±0,37 |
| КА | 4,90±2,07 | 5,85±2,72 | 4,77±1,80 | 5,35±3,32 |
| Глюкоза натще, ммоль/л | 6,66±4,50 | 7,13±3,49 | 6,69±2,49 | 7,37±3,72 |
| Глюкоза після ПТТГ, ммоль/л | 6,52±1,14 | 6,26±1,27 | 15,39±29,06 | 6,66±1,23 |
| Інсулін натще, мкОД/мл | 17,40±9,58 | 22,59±11,78 | 20,64±7,39 | 20,85±9,06 |
| Інсулін після ПТТГ, мкОД/мл | 51,23±20,47 | 55,78±20,70 | 46,26±16,24 | 55,95±23,40 |
| НОМА | 6,08±8,90 | 7,54±6,74 | 6,76±3,60 | 7,02±5,79 |
| Індекс Caro | 0,41±0,19 | 0,36±0,21 | 0,32±0,12 | 0,37±0,15 |

\* - відмінності достовірні (p<0,05): між чоловіками зрілого та похилого віку; жінками зрілого та похилого віку; чоловіками та жінками зрілого віку; чоловіками та жінками похилого віку;

Встановлені достовірні кореляційні зв’язки рівня апеліну з показниками ліпідного обміну в групі хворих похилого віку. Плазмові рівні апеліну позитивно корелювали із глюкозою та інсуліном після ПТТГ (R=0,77 та R=0,66, p<0,05), та негативно корелювали із рівнем ХС, ХСЛПНЩ та КА (R=-0,34, R=-0,50, R=-0,46, p<0,05 відповідно). Достовірна залежність пептиду апеліну від параметрів ліпідного профілю винайдена у хворих зрілого віку (ТГ/ХС ЛПВЩ (R=0,85), ХС ЛПДНЩ (R=0,87), КА (R=0,72), p<0,05)

При аналізі кореляційних зв’язків в групі зрілого віку у жінок активність апеліну зростала пропорційно віку (R=0,70, p<0,05), також рівень пептиду позитивно корелював із глюкозою та інсуліном натще (R=0,55 та , R=0,55, p<0,05), індексом НОМА (R=0,57, p<0,05), ХСЛПНЩ (R=0,46, p<0,05), та негативно корелював із рівнем ХСЛПВЩ (R=-0,46, p<0,05).   
У жінок похилого віку встановлено підвищення рівня пептиду пропорційно глюкозі після ПТТГ (R=0,79, p<0,05) та зворотно індексу ІР Caro (R=-0,35, p<0,05) .У чоловіків зрілого віку апелін зростав пропорційно віку (R=0,44, p<0,05), глюкози та інсуліну натще (R=0,55 та, R=0,57, p<0,05), ХСЛПНЩ (R=0,49, p<0,05). В групі чоловіків похилого віку винайдена достовірна пряма залежність активності апеліну від віку та глюкози натще (R=0,69, R=0,61, p<0,05 відповідно). Багато експериментальних та клінічних досліджень показали характерні для ГХ зміни у ліпідному спектрі. Враховуючи чисельність та достовірність кореляційних зв'язків апеліну із компонентами ліпідного спектру, можливо зробити висновок,що активність пептиду знижується при розвитку та прогресуванні дислипідемії у хворих на ГХ.

Розподіл хворих в залежності від стадії ГХ, дозволив встановити більш високі рівні апеліну у хворих ІІ стадії, ніж у пацієнтів із ГХ І стадії (0,37±0,27 нг/мл та 0,18±0,15 нг/мл відповідно, p<0,05). В групі хворих із ГХ І стадії активність адипокіну негативно залежала від ІР (R=-0,99, p<0,05).

Дослідження плазмових рівней апеліну згідно ступеню ГХ показало, що найнижчі показники мали хворі із ГХ 1 ступеню (0,22±0,08 нг/мл). Пацієнти із 2 та 3 ступенем ГХ мали достовірні більші показники активності апеліну у порівнянні із хворими на ГХ 1 ступеню (0,36±0,28 та 0,42±0,29 нг/мл відповідно, p<0,05 у порівнянні із хворими на ГХ 1 ступеню).

Аналіз гендерних особливостей показав, що більші рівні апеліну мали жінки, ніж чоловіки. Так у жінок з ГХ 1 ступеню активність пептиду 0,25±0,29 нг/мл, а у чоловіків – 0,16±0,07 нг/мл. У хворих жіночої статі із ГХ 2 ступеню – 0,42±0,32 нг/мл, чоловічої статі - 0,24±0,09 нг/мл. У пацієнтів із ГХ 3 ступеню гендерних відмінностей не встановлено (0,42±0,32 нг/мл у жінок, проти 0,40±0,25 нг/мл у чоловіків). Показники апеліну негативно корелювали із індексом ІР Caro у жінок з ГХ 2 ступеню (R=-0,46, p<0,05); позитивно з рівнем глюкози після ПТТГ у жінок з ГХ 3 ступеню (R=0,70, p<0,05).

З метою визначення активності апеліну залежно від тривалості ГХ, хворі розподілені на групи згідно анамнестичних даних. Звертає на себе увагу те, що незалежно від тривалості захворювання, плазмові рівні апеліну у жінок були вищими за чоловіків. Встановлено найнижчі показники у хворих на ГХ із тривалістю хвороби до 5 років – 0,27±0,16 нг/мл (ч – 0,26±0,22 нг/мл, ж – 0,27±0,14 нг/мл, p>0,05). Найвища активність пептиду у хворих із ГХ від 5 до 10 років – 0,44±0,27 нг/мл (ч – 0,32±0,19, ж – 0,44±0,40 нг/мл, p<0,05), та дещо менша за попередню групу - у хворих з ГХ більше 10 років – 0,40±0,33 нг/мл (ч – 0,35±0,23 нг/мл, ж – 0,51±0,29 нг/мл, p<0,05). В той же час аналіз вікових особливостей показав підвищення плазмових рівнів апеліну у хворих похилого віку більше ніж зрілого віку в кожній групі. Так, в групі хворих із тривалістю хвороби до 5 років активність апеліну складала – 0,33±0,14 нг/мл похилого віку проти 0,23±0,17 нг/мл зрілого, p<0,05. Давність ГХ 5-10 років – 0,44±0,34 нг/мл у хворих похилого віку та 0,37±0,34 нг/мл зрілого, p<0,05. У пацієнтів похилого віку з ГХ більше 10 років – 0,46±0,28 нг/мл, зрілого – 0,41±0,27 нг/мл, p>0,05.

Аналіз активності апеліну в залежності від стадії СН (рис. 3.2) показав достовірну різницю пептиду між класами СН та найвищі рівні адипокіну у хворих з СН ІІа (0,40±0,26 нг/мл, p<0,05). У хворих з СН0 рівень апеліну становив 0,21±0,08 нг/мл, а пацієнти із СН І мали рівень циркулюючого пептиду 0,32±0,24 нг/мл.

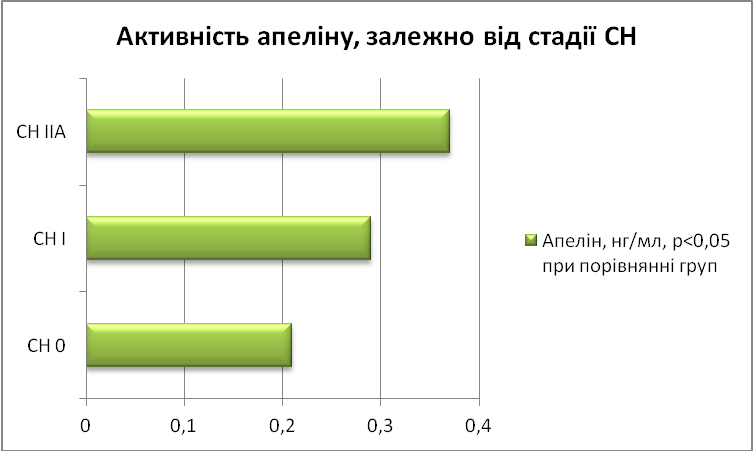


Рис. 3.2 – активність адипокіну апеліну у хворих загальної вибірки, залежно від стадії СН.

Таким чином, у хворих на ГХ загальної вибірки встановлено вищий рівень експресії пептиду у чоловіків зрілого віку та жінок похилого віку. Плазмові рівні апеліну у хворих на ГХ ІІ стадії вищі за пацієнтів з ГХ І стадії незалежно від статі та віку. У жінок із 2 та 3 ступенем ГХ рівень експресії адипокіну вищий за показники чоловіків. При розподілі хворих за тривалістю хвороби встановлено більш виражене підвищення апеліну у жінок ніж у чоловіків при тривалості хвороби більше ніж 5 років. Найвищі показники пептиду при розподілі згідно СН встановлені у хворих із ІІа класом.

Враховуючи наявність достовірних кореляційних взаємозв’язків апеліну з параметрами вуглеводного обміну у хворих на ГХ загальної вибірки, проаналізовано активність пептиду у хворих на ГХ залежно від наявності супутнього предіабету та ЦД 2-го типу.

40 (34,46%) хворих на ГХ в якості коморбідного стану мали ЦД 2-го типу. У 37 (31,92%) пацієнтів з ГХ встановлений супутній предіабет. Хворі розділені на 3 групи: 1-а група - 40 (34,46%) хворих на ГХ з ЦД 2-го типу (жінок - 24 (60,00%), чоловіків - 16 (40,00%), медіана віку становила 62,21 років), 2-а група - 37 (31,92%) хворих з ГХ із супутнім предіабетом (19 (51,35%) чоловіків і 18 (48,65%) жінок, медіана віку становила 56,25 років). Третя група – 39 (33,62%) хворих на ГХ без супутніх порушень вуглеводного обміну (21 (53,85%) жінка і 18 (46,15%) чоловіків, вік обстежених хворих становив у середньому 57,52 року). Порівняльна характеристика показників вуглеводного обміну представлена в таблиці 3.2.

Таблиця 3.2

**Порівняльна характеристика показників вуглеводного профілю у хворих ГБ з предіабетом і ЦД 2-го типу, Ме (Q25-Q75)**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Группа  Показник | 1 група  n=40 | 2 група  n=37 | 3 група  n=39 | р (Kruskal-Wallis ANOVA) |
| Глюкоза натще, ммоль/л | 7,80  (6,44-10,60) | 6,09  (5,13-6,90) | 4,79  (4,26-5,16) | <0,001 |
| Глюкоза через 2 год після ПТТГ, ммоль/л | - | 7,11  (6,85-8,00) | 5,58  (6,00-6,34) | >0,05 |
| Інсулин натще, мкОД/мл | 23,86  (19,57-30,24) | 23,22  (13,37-29,32) | 13,59  (9,13-19,67) | <0,001 |
| Інсулин через 2 год після ПТТГ, мкОД/мл | \_ | 67,84  (61,34-80,29) | 41,42  (30,00-57,46) | <0,001 |
| НОMA – ІР | 8,02 (5,52-14,94) | 6,07 (2,34-8,02) | 2,82 (1,74-3,74) | <0,001 |
| HbA1c, % | 7,90 (6,50-9,50) | 6,00 (5,10-7,80) | 5,30 (4,70-6,97) | <0,001 |

Аналіз глікемічного профілю, компонентів вуглеводного обміну, індексів інсулінорезистентності (ІР) показав достовірні відмінності у значеннях глюкози та інсуліну натще, і після ПГТТ, індексах НОМА, серед груп пацієнтів зі значним збільшенням показників у разі коморбідних станів.

Виявлення предіабету у хворих на ГХ має важливе соціальне значення, тому що більшість таких хворих є працездатного віку, а підвищення вмісту HbA1с на 1% викликає збільшення частоти розвитку мікросудинних ускладнень на 37%, а зростання частоти розвитку всіх мікро- і макросудинних ускладнень ЦД – на 21%, смертність при ЦД – на 21% [3].

Гіперглікемія викликає зниження чутливості периферичних тканин до інсуліну, у відповідь на це збільшується секреція інсуліну β-клітинами підшлункової залози, формується гіперінсулінемія. Підвищення індексу ІР НОМА зафіксовано у 38, 4% хворих 3-ї групи і у 75,6% пацієнтів 2-ї групи, що підкреслює несприятливий прогноз захворювання, тому що ІР асоціюється з атеросклеротичним ураженням як коронарних, так і периферичних судин, є незалежним фактором ризику судинних катастроф.

Аналіз значень пептиду залежно від наявності порушень вуглеводного обміну, показав максимальний рівень апеліну в групі пацієнтів з ГХ і ЦД 2-го типу 0,42 (0,09-1,42) нг/мл, р <0,001 (Краскела-Уолліса ANOVA) порівняно з групою контролю (Рис. 3.3). Менша активність апеліна в порівнянні з 1 групою зафіксована в групі хворих ГХ з предіабетом - 0,32 (0,11-0,86) нг/мл, р <0,001 (Краскела-Уолліса ANOVA) в порівнянні з групою контролю і р> 0,05 у порівнянні з третьою групою.

Помірна експресія адипокіни виявлена у хворих на ГХ без порушень вуглеводного обміну - 0,29 (0,11-1,0) нг/мл, р <0,001 (Краскела-Уолліса ANOVA) в порівнянні з групою контролю і показниками хворих 1-ї групи.

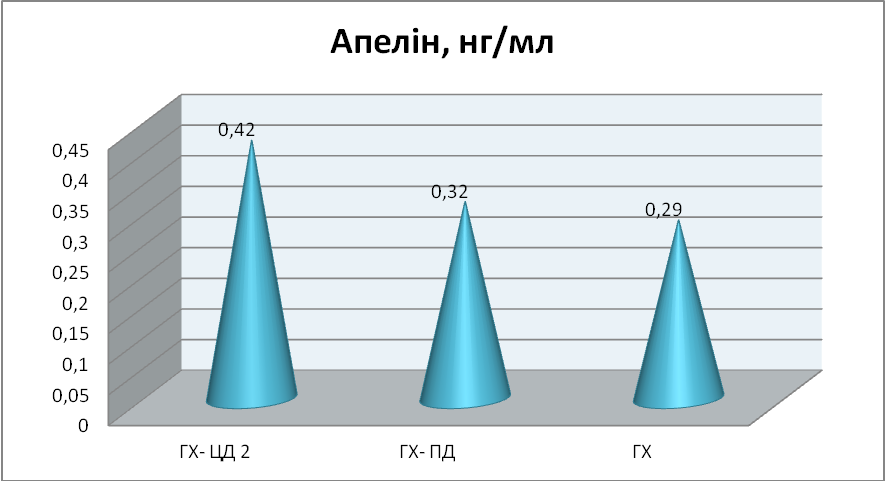


Рис. 3.3. Плазматичний рівень апеліну у хворих на ГХ з порушеннями вуглеводного обміну

Проведений кореляційний аналіз показав множинні достовірні взаємозв'язки пептиду апеліна з компонентами вуглеводного обміну. У 1-й групі хворих з ГБ і ЦД 2-го типу встановлено достовірний кореляційний взаємозв'язок апеліна з рівнем інсуліну натще (г = 0,33; р <0,05). У 2-й групі виявлено достовірний зв'язок апеліна з рівнем глюкози і інсуліну після проведення ПГТТ (г = 0,77 та г = 0,66, р <0,05).В групі хворих на ГХ без порушень вуглеводного обміну встановлено пряму достовірну залежність активності адипокіну від рівня HbA1c (г = 0,52; р <0,05).

Проаналізовано гендерні особливості показників вуглеводного, ліпідного профілів у кожній групі хворих на ГХ. Результати порівняльної характеристики 1 групи хворих на ГХ з супутнім ЦД 2-го типу представлено у таблиці 3.3.

Таблиця 3.3

**Гендерні відмінності гемодинамічних, антропометричних показників, рівня апеліну, параметрів глікемічного і ліпідного профілю хворих на ГХ з супутнім ЦД 2-го типу, (M±SD).**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Показники | 1 група -  Пацієнти з ГХ та ЦД 2-го типу | | p |
| Чоловіки  (n=16) | Жінки  (n=24) |
| Вік, роки | 57,66±11,15 | 60,10±9,06 | p>0,05 |
| Тривалість ГХ, роки | 9,07±5,76 | 11,91±6,33 | p<0,05 |
| Тривалість ЦД 2-го типу, роки | 3,30±1,93 | 5,34±3,70 | p<0,05 |
| |  | | --- | | САТ, мм рт.ст. | | 172,38±12,61 | 176,35±12,26 | p>0,05 |
| |  | | --- | | ДАТ, мм рт.ст. | | 96,53±6,31 | 95,18±5,10 | p>0,05 |
| |  | | --- | | ЧСС, уд/хв | | 81,71±6,82 | 83,02±8,08 | p>0,05 |
| |  | | --- | | ІМТ, кг/м2 | | 31,78±3,45 | 29,74±3,65 | p>0,05 |
| |  | | --- | | ОТ, см | | 107,26±11,28 | 97,89±13,33 | p<0,05 |
| |  | | --- | | Апелін, нг/мл | | 0,28±0,15 | 0,45±0,32 | p<0,05 |
| |  | | --- | | Глюкоза натще, ммоль/л | | 7,90±2,11 | 9,10±3,09 | p<0,05 |
| |  | | --- | | Інсулін натще, мкОд/мл | | 25,97±7,49 | 23,53±8,44 | p>0,05 |
| |  | | --- | | Індекс Caro | | 0,33±0,12 | 0,37±0,17 | p>0,05 |
| |  | | --- | | HOMA-IR | | 9,46±4,78 | 8,28±3,63 | p<0,05 |
| |  | | --- | | HbA1c, % | | 8,00±1,04 | 8,02±1,37 | p>0,05 |
| |  | | --- | | ЗХС, ммоль/л | | 5,76±0,83 | 5,41±0,70 | p>0,05 |
| |  | | --- | | ТГ, ммоль/л | | 2,93±0,22 | 2,53±0,13 | p<0,05 |
| |  | | --- | | ХС ЛПВЩ, ммоль/л | | 1,01±0,23 | 1,01±0,32 | p>0,05 |
| |  | | --- | | ХС ЛПНЩ, ммоль/л | | 4,08±0,62 | 3,58±0,73 | p<0,05 |
| |  | | --- | | ХС ЛПДНЩ, ммоль/л | | 1,09±0,10 | 1,04±0,06 | p>0,05 |
| |  | | --- | | КА | | 5,01±0,38 | 4,21±1,09 | p<0,05 |

Пацієнти даної групи суттєво не відрізнялися за віком, рівнем САТ, ДАД, ЧСС (p>0,05 у всіх випадках). Показники ІМТ та ОТ чоловіків з ГХ та ЦД 2-го типу були вищими за антропометричні показники жінок (p<0,05 для ОТ). Показники інсуліну, індексів ІР у пацієнтів чоловічої статі були вищими за хворих жіночної статі. Аналіз параметрів ліпідного профілю показав характерні дисліпідемічні зміни з тенденцією більш високих параметрів у чоловіків, ніж у жінок, але достовірної гендерної різниці не встановлено.

При аналізі плазматичної активності апеліну встановлено достовірно вищий рівень пептиду у жінок ніж у чоловіків.

У чоловіків з ГХ та ЦД 2-го типу виявлено пряму кореляційну залежність рівня апеліну від інсуліну натще (r=0,41, p<0,05), САТ (r=0,56, p<0,05). У жінок даної групи встановлено статистично достовірний кореляційний взаємозв’язок позитивного напрямку між рівнем апеліну та тривалістю ГХ (r=0,36, p<0,05), рівнем інсуліну натще (r=0,41, p<0,05). Зворотний напрямок мав достовірний взаємозв’язок між рівнем апеліну та індексу Caro (r=-0,48; p<0,05). Достовірних кореляційних залежностей активності апеліну від параметрів ліпідного профілю не винайдено.

Вивчення гендерних відмінностей у 2 групі хворих на ГХ з предіабетом показало (Табл. 3.4), що пацієнти різної статі достовірно не відрізнялися за віком. Тривалість ГХ, рівень САТ, ЧСС у чоловіків були дещо вищими, але достовірно не відрізнялись (p>0,05).

Таблиця 3.4

**Гендерні відмінності гемодинамічних, антропометричних показників, рівня апеліну, параметрів глікемічного і ліпідного профілю хворих на ГХ з супутнім предіабетом, (M±SD).**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Показники | 2 група -  Пацієнти з ГХ та предіабетом | | p |
| Чоловіки  (n=16) | Жінки  (n=24) |
| Вік, роки | 57,12±9,10 | 56,20±9,09 | p>0,05 |
| Тривалість ГХ, роки | 8,40±6,38 | 10,87±7,64 | p<0,05 |
| |  | | --- | | САТ, мм рт.ст. | | 170,33±10,21 | 163,63±10,16 | p<0,05 |
| |  | | --- | | ДАТ, мм рт.ст. | | 97,33±5,04 | 96,36±7,32 | p>0,05 |
| |  | | --- | | ЧСС, уд/хв | | 89,30±10,56 | 76,54±9,10 | p<0,05 |
| |  | | --- | | ІМТ, кг/м2 | | 30,95±1,52 | 32,38±3,26 | p>0,05 |
| |  | | --- | | ОТ, см | | 102,50±9,20 | 112,85±10,65 | p<0,05 |
| |  | | --- | | Апелін, нг/мл | | 0,25±0,15 | 0,33±0,27 | p<0,05 |
| |  | | --- | | Глюкоза натще, ммоль/л | | 6,40±1,28 | 6,00±1,09 | p>0,05 |
| |  | | --- | | Глюкоза після ПТТГ, ммоль/л | | 8,15±1,16 | 7,66±1,40 | p>0,05 |

Продовження таблиці 3.4

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| 1 | 2 | 3 | 4 |
| |  | | --- | | Інсулін натще, мкОд/мл | | 22,97±9,46 | 20,00±7,09 | p>0,05 |
| |  | | --- | | Інсулін після ПТТГ, мкОд/мл | | 72,15±15,27 | 79,98±14,05 | p>0,05 |
| |  | | --- | | Індекс Caro | | 0,33±0,12 | 0,37±0,17 | p>0,05 |
| |  | | --- | | HOMA-IR | | 6,85±3,54 | 5,28±2,27 | p<0,05 |
| |  | | --- | | HbA1c, % | | 6,45±1,58 | 6,61±1,48 | p>0,05 |
| |  | | --- | | ЗХС, ммоль/л | | 5,71±1,03 | 5,24±0,90 | p>0,05 |
| |  | | --- | | ТГ, ммоль/л | | 2,50±0,87 | 1,92±0,85 | p<0,05 |
| |  | | --- | | ХС ЛПВЩ, ммоль/л | | 1,01±0,25 | 0,86±0,29 | p>0,05 |
| |  | | --- | | ХС ЛПНЩ, ммоль/л | | 3,56±0,76 | 3,49±0,83 | p>0,05 |
| |  | | --- | | ХС ЛПДНЩ, ммоль/л | | 1,13±0,23 | 0,87±0,36 | p>0,05 |
| |  | | --- | | КА | | 5,16±1,44 | 5,87±1,93 | p>0,05 |

Пацієнти 2 групи за віком не відрізнялись. Тривалість ГХ, параметри периферичної гемодинаміки були достовірно вищі у чоловіків, ніж у жінок. ІМТ у пацієнтів жіночої статі був вищим за чоловіків, а ОТ – навпаки. Рівень глюкози та інсуліну натще, глюкози після ПТТГ, індекс ІР HOMA та переважна кількість показників ліпідного профілю у чоловіків перевищували подібні параметри жінок цієї групи.

Аналіз плазматичного рівня апеліну у жінок достовірно (p<0,05) перевищував рівень пептиду у чоловіків даної групи.

При проведенні кореляційного аналізу у жінок 2 групи виявлено наявність достовірного зв’язку між рівнем апеліну та ІМТ (r=0,57, p<0,05), рівнем венозної глюкози та інсуліну після ПТТГ (r=0,66, та r=0,77, p<0,05), що мав позитивний напрямок. У чоловіків даної групи хворих встановлено наявність достовірного взаємозв’язку між плазматичним рівнем апеліну та ДАТ (r=0,86, p<0,05), рівнем ТГ (r=-0,83, p<0,05), ХС ЛПДНЩ (r=-0,81, p<0,05). У всіх інших випадках кореляційні взаємозв’язки між показниками, що вивчалися були недостовірними.

Порівняльну характеристику гендерних відмінностей показників у 3 групі хворих на ГХ (групи порівняння) наведено у таблиці 3.5.

Таблиця 3.5

**Гендерні відмінності гемодинамічних, антропометричних показників, рівня апеліну, параметрів глікемічного і ліпідного профілю хворих на ГХ без порушень вуглеводного обміну, (M±SD).**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Показники | 2 група -  Хворі на ГХ | | p |
| Чоловіки  (n=16) | Жінки  (n=24) |
| Вік, роки | 57,30±8,56 | 56,07±7,91 | p>0,05 |
| Тривалість ГХ, роки | 8,40±6,38 | 10,87±7,64 | p>0,05 |
| |  | | --- | | САТ, мм рт.ст. | | 171,60±13,21 | 157,91±12,02 | p<0,05 |
| |  | | --- | | ДАТ, мм рт.ст. | | 94,46±5,04 | 92,24±7,32 | p>0,05 |
| |  | | --- | | ЧСС, уд/хв | | 79,33±10,32 | 78,24±9,18 | p>0,05 |
| |  | | --- | | ІМТ, кг/м2 | | 27,26±4,37 | 30,34±5,28 | p>0,05 |
| |  | | --- | | ОТ, см | | 97,60±16,21 | 98,94±13,75 | p<0,05 |
| |  | | --- | | Апелін, нг/мл | | 0,31±0,30 | 0,20±0,10 | p<0,05 |
| |  | | --- | | Глюкоза натще, ммоль/л | | 4,98±0,58 | 4,87±0,66 | p>0,05 |
| |  | | --- | | Глюкоза після ПТТГ, ммоль/л | | 6,52±0,69 | 6,43±0,61 | p>0,05 |
| |  | | --- | | Інсулін натще, мкОд/мл | | 16,48±8,85 | 16,50±8,47 | p>0,05 |
| |  | | --- | | Інсулін після ПТТГ, мкОд/мл | | 45,74±14,62 | 59,43±20,46 | p<0,05 |
| |  | | --- | | Індекс Caro | | 0,33±0,12 | 0,37±0,17 | p>0,05 |
| |  | | --- | | HOMA-IR | | 3,75±2,47 | 3,82±2,42 | p>0,05 |
| |  | | --- | | HbA1c, % | | 6,05±2,25 | 5,86±1,52 | p>0,05 |
| |  | | --- | | ЗХС, ммоль/л | | 6,10±1,01 | 5,20±0,80 | p<0,05 |
| |  | | --- | | ТГ, ммоль/л | | 2,99±0,49 | 2,39±0,33 | p<0,05 |
| |  | | --- | | ХС ЛПВЩ, ммоль/л | | 1,07±0,31 | 1,03±0,28 | p>0,05 |
| |  | | --- | | ХС ЛПНЩ, ммоль/л | | 3,64±0,96 | 3,11±0,71 | p>0,05 |
| |  | | --- | | ХС ЛПДНЩ, ммоль/л | | 1,36±0,22 | 1,17±0,15 | p>0,05 |
| |  | | --- | | КА | | 4,77±1,47 | 4,50±1,63 | p>0,05 |

Пацієнти групи порівняння не відрізнялися достовірно за віком, тривалістю ГХ, ЧСС. Середня величина САТ, ДАТ була достовірно вищою у чоловіків порівняно з жінками. ІМТ та ОТ дещо вищий у осіб жіночої статі ніж у чоловічої. Аналіз параметрів вуглеводного профілю достовірної гендерної різниці не показав.

Серед показників ліпідного профілю, у чоловіків даної групи достовірно перевищував рівень ЗХС, ТГ, а інші мали тенденцію до перевищення у порівнянні з особами жіночої статі.

Плазматичний вміст апеліну у чоловіків недостовірно перевищував вміст пептиду у жінок групи ГХ без порушень вуглеводного обміну.

При проведенні кореляційного аналізу у жінок даної групи виявлено наявність достовірного прямого зв’язку між рівнем апеліну та ДАТ (r=0,68, p<0,05), рівнем HbA1c (r=0,65, p<0,05). У чоловіків 3 групи встановлено наявність достовірного взаємозв’язку між плазматичним рівнем апеліну та ДАТ (r=0,68, p<0,05).

Таким чином, нами виявлено, що рівень апеліна в цілому у вибірці хворих на гіпертонічну хворобу достовірно перевищує показники групи контролю. Дослідження циркулюючого рівня апеліну у хворих на гіпертонічну хворобу дозволило встановити підвищену активність пептиду у чоловіків зрілого віку та жінок похилого віку загальної вибірки. У пацієнтів з ГХ жіночої статі, рівень апеліну достовірно перевищував показники осіб чоловічої статі незалежно від наявності супутнього предіабету чи ЦД 2-го типу. Найвищі показники апеліну у жінок в групах характеризувалися меншими змінами ліпідного профілю у порівнянні з чоловіками Супутні виразні атерогенні зміни ліпідного профілю призводять до зменшення рівня апеліна в плазмі крові. Пацієнти з ГХ та супутньою коморбідною патологією характеризувались більшими рівнями апеліну, та експресія пептиду залежала від рівня глюкози, інсуліна натще та після ПТТГ. Максимальна активність апеліна виявлена в групі хворих на ГХ із супутнім ЦД 2-го типу. Кореляційні зв'язки активності апеліна з глікозильованим гемоглобіном, рівнем глюкози та інсуліну натще і після проведення тесту толерантності до глюкози свідчить про участь пептиду у розвитку глюко-метаболічних порушень при гіпертонічній хворобі.

**3.2. Експресія адипокіну апеліну та глюкометаболічні порушення у хворих на гіпертонічну хворобу з ожирінням.**

Збільшення маси тіла розглядається як шостий з найбільш вагомих факторів, що погіршують якість і прогноз життя у всьому світі. Ожиріння, саме по собі, розглядається як важливий фактор ризику розвитку артеріальної гіпертензії та її прогресування [232]. ГХ в осіб з ожирінням в більш, ніж   
у 60 % випадків асоційоване з глюкометаболічними порушеннями, такими   
як ІР, порушення толерантності до глюкози. Більш того, щорічно,   
в 2% випадків, ЦД розвивається у осіб з ГХ які отримують терапію.

Фремінгемське дослідження показало, що до збільшення маси тіла особи з ГХ значно більш схильні в порівнянні з нормотензивними волонтерами, припускаючи, що пацієнти з ГХ і нормальною масою тіла належать до групи високого ризику розвитку ожиріння [233].

Встановлено, що поєднання ГХ і ожиріння є поліетіологічним порушенням. Але, механізми, що приводять до підвищення маси тіла у хворих ГБ достовірно невідомі. Ймовірно, що ожиріння, ГХ і метаболічні порушення взаємно потенціюють індивідуальний внесок у формування кардіоваскулярного ризику. Зважаючи на відсутність єдиного домінуючого механізму розвитку кардіоваскулярного ризику в осіб з ГХ і ожирінням, адипокіни можуть відігравати ключову роль.

Для досягнення зазначеної мети, обстежено 96 пацієнтів на ГХ. Середні значення ІМТ і апеліна в загальній вибірці пацієнтів з ГХ (n = 96) - 30,47 (27,70; 33,70) кг/м2 і 0,28 (0,16; 0,48) нг/мл відповідно. 93 % хворих на ГХ мали підвищену масу тіла. Дані значення статистично перевищували показники контрольної групи: ІМТ - 21,23 (18,96; 23,12) кг/м2 і апелін - 0,12 (0,10; 0,15) нг/мл. Для вивчення взаємозв'язку підвищеної маси тіла з експресією адипокіна апеліна всі пацієнти розподілені на 4 кластери (рис. 3.4).

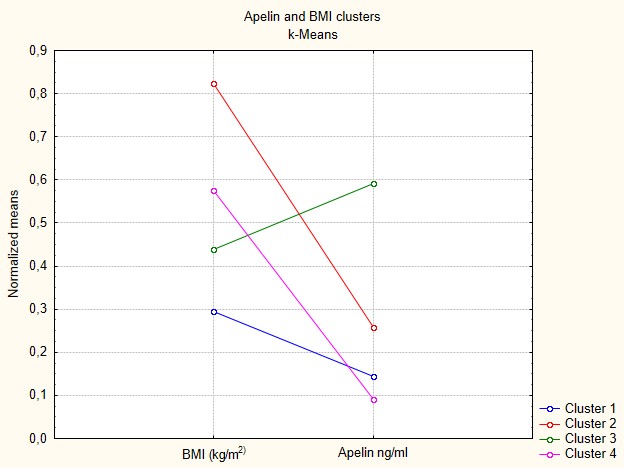


Рис 3.4 – результати кластеризації по апеліну і ІМТ.

У 1 кластері було 23 пацієнта з ГХ, віком від 40 до 71 років, медіана віку складала 63,0 років; 13 жінок та 10 чоловіків. У 2 кластері - 22 хворих на ГХ, віком від 35 до 72 років, Me - 60,5 років; 12 жінок та 10 чоловіків. 3 кластер складали 14 хворих на ГХ, від 54 до 74 років, Me - 61,5 років; 8 жінок та 6 чоловіків. У 4 кластері - 37 пацієнтів з ГХ від 30 до 72 років, медіана віку - 58,0 років.

Дані тривалості захворювання, САТ і ДАТ, параметри вуглеводного та ліпідного профілів представлені в таблиці 3.3.

Таблиця 3.6

**Анамнестичні дані, результати лабораторного обстеження хворих на ГХ згідно розподілу по кластерах, Me (Q25-Q75).**

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Групи  Показнки | Кластер 1 | Кластер 2 | Кластер 3 | Кластер 4 | Kruskal-Wallis, медіанний тест |
| Тривалість ГХ, роки | 8,0 (5,0;12,0) | 10,0 (6,0;13,0) | 11,5 (5,0; 13,0 | 12,0 (6,0; 17,0) | p>0,05 |
| САТ, мм рт.ст. | 160 (150;180) | 180 (160;185) | 166 (160;180) | 160 (150;165) | p<0,05 |
| ДАТ, ммрт.ст. | 90 (90;100) | 100 (90;100) | 99 (89;100) | 95 (90;100) | p>0,05 |
| ІМТ, кг/м2 | 26,09 (25,15;27,15) | 35,82 (34,92;37,12) | 29,50 (26,00;30,40) | 31,21 (29,70;32,89) | p<0,05 |

Продовження таблиці 3.6

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| ОТ, см | 88,00 (84,10;96,00) | 111,20 (106,10;120,20) | 100,50 (95,00;106,40) | 102,00 (94,00;112,50) | p<0,05 |
| ЗХС, ммоль/л | 5,21 (4,63; 5,60) | 4,95 (4,02; 4,90) | 5,47 (4,29; 6,00) | 5,49 (4,98; 6,30) | p<0,05 |
| TГ, ммоль/л | 1,52 (1,11; 2,67) | 1,45 (0,83; 2,39) | 1,12 (0,80; 1,98) | 1,62 (1,11; 2,73) | p>0,05 |
| ХС ЛПВЩ, ммоль/л | 1,23 (0,88; 1,28) | 1,20 (0,74; 1,35) | 1,12 (0,69; 1,33) | 0,76 (0,73; 1,05) | p<0,05 |
| ХС ЛПНЩ, моль/л | 3,29 (2,29; 3,61) | 2,89 (1,91; 3,57) | 3,41 (2,51; 4,91) | 3,70 (3,44; 4,74) | p<0,05 |
| ХС ЛПДНЩ, ммоль/л | 0,66 (0.50; 1,21) | 0,58 (0,38; 1,09) | 0,50 (0,36; 0,89) | 0,77 (0,50; 1,24) | p>0,05 |
| КA | 3,24 (2,70; 5,64) | 3,32 (2,27; 5,54) | 2,80 (2,28; 7,24) | 5,31 (4,15; 7,02) | p<0,01 |
| Глюкоза натще, ммоль/л | 5,51 (4,73; 6,65) | 5,21 (4,90; 7,20) | 6,51 (5,62; 9,55) | 6,90 (5,99; 8,25) | p<0,05 |
| Глюкоза ПТТГ, ммоль/л | 5,96 (5,66; 6,59) | 6,48 (6,32; 7,09) | 5,57 (5,42; 5,72) | 7,13 (6,48; 8,04) | p<0,05 |
| Інсулін натще, ммоль/л | 20,58 (12,47; 26,18) | 19,78 (11,74; 23,22) | 26,5 (18,96; 34,03) | 24,62 (14,10; 29,87) | p>0,05 |
| Інсулін ПТТГ, ммоль/л | 55,65 (43,68; 59,38) | 67,69 (57,14; 69,18) | 42,87 (40,22; 45,53) | 68,81 (54,48; 80,29) | p<0,01 |
| HOMA | 5,09 (2,19; 6,90) | 4,65 (2,66; 6,65) | 7,38 (4,44; 13,65) | 7,02 (4,51; 9,53) | p<0,05 |
| HbA1c | 7,00 (4,90; 8,00) | 7,15 (6,90; 7,90) | 5,70 (4,77; 9,20) | 7,35 (5,30; 8,10) | p>0,05 |
| ІЛ-6, пкг/мл | 13,35 (8,77; 19,63) | 9,81 (8,79; 11,82) | 8,95 (7,62; 26,00) | 13,47 (10,00; 15,64) | p>0,05 |
| Aпелін, нг/мл | 0,29 (0,16; 0,38) | 0,37 (0,23; 0,64) | 0,87 (0,68; 1,00) | 0,18 (0,14; 0,25) | p<0,01 |

Пацієнти 1 і 2 кластерів характеризувалися достовірно різними значеннями ІМТ. У хворих 1 кластера, з найбільш низьким ІМТ виявлений найменший анамнез ГБ. Помірні зміни в ліпідному, вуглеводному обміні супроводжувалися помірною експресією цитокінів. Пацієнти 2 кластера відрізнялися найбільш високим значенням ІМТ, САТ, ДАТ. У порівнянні з хворими 1 кластера, у пацієнтів 2 кластера виявлений більш тривалий анамнез захворювання, більш виражені дисглікемія, дисліпідемія, гіперцітокінемія, які супроводжувалися підвищенням рівня апеліна.

Незважаючи на незначні відмінності в ІМТ пацієнтів 3 і 4 кластерів, виявлені протилежні значення апеліна. У хворих 4 кластера встановлено найменшу у всій вибірці активність апеліна, у пацієнтів 3 - найбільшу. Рівень пептиду у хворих 3 кластера в 3 рази перевищував середні значення інших груп. У пацієнтів 3 і 4 кластерів тривалість захворювання найбільша серед всіх пацієнтів. Аналіз лабораторних та інструментальних досліджень показав більш високі показники САТ і ДАТ у хворих 3 групи в порівнянні з 4. У хворих 4 кластера, на тлі найнижчого рівня апеліна в цілій вибірці, відзначено достовірно високі рівні холестерину, тригліцеридів, ХСЛПНЩ і ХСЛПОНП; низький рівень ХСЛПВЩ і значне підвищення КА, практично в 2 рази перевищують показники ліпідного профілю інших пацієнтів в кластерах. Найбільш виражені зміни вуглеводного обміну виявлені у хворих 4 кластера. Значення глюкози, інсуліну натще і після ПГТТ, а також HbA1c, індекс HOMA у хворих 4 кластера перевищували такі в інших групах. Значна гіперцітокінемія з переважанням прозапального ІЛ-6 також встановлена у хворих 4 кластера. Ймовірно, що активність апеліна залежить не тільки від стану вуглеводного обміну, а й від вираженості дисліпідемії, рівня прозапальних цитокінів, що відображають ступінь атерогенності.

Існує думка, що хронічне субклінічне запалення є ключовою ланкою в розвитку інсулінорезистентності, цукрового діабету 2 типу та кардіоваскулярних захворювань, пов'язаних з ожирінням [73]. Циркулюючі рівні фактора некрозу-α та ІЛ-6 прямо корелюють зі ступенем ожиріння та інсулінорезистентністю [58]. З іншого боку ІЛ-6 підвищує стимульовану глюкозою секрецію інсуліну [234].

Можливо, що ступінь ожиріння може впливати на рівень плазматичної активності адипокіну апеліну. Проаналізовано кількість хворих на ГХ в кластерних групах. Більшість хворих на ГХ з нормальною масою тіла віднесено до 1 кластеру при розподілі даних за ІМТ та апеліном (рис. 3.5.) Так, в 1 кластері 21,7% пацієнтів з нормальною масою тіла. Підвищену масу тіла, але не ожиріння у більшості випадків віднесено також до першого кластеру. 78% пацієнтів 1 кластера мали надмірну масу тіла. Більшість хворих на ГХ з ожирінням 1 ст. віднесено до 4 кластеру та склали 70,3% пацієнтів усього 4 кластеру. 50% хворих 3 кластера мали ожиріння 1 ступеня та 45% - предожіріння. Всі особи з ожирінням 2 ступеня віднесено до 2 кластера, та склали 59,1% пацієнтів другого кластеру.

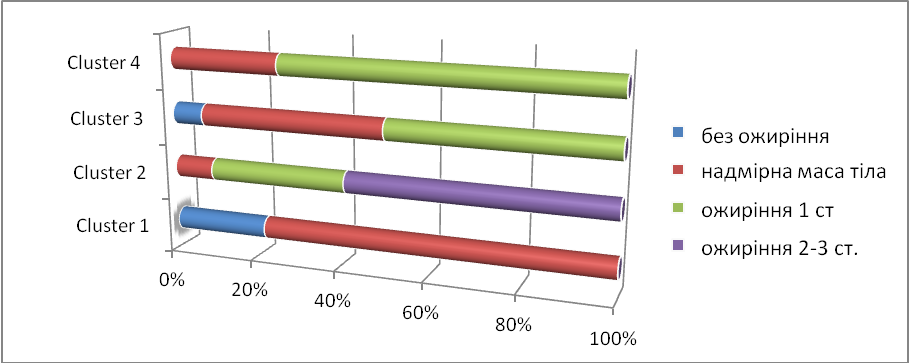


Рис 3.5. - розподіл хворих на ГХ за масою тіла в кластерах за рівнем апеліна і ІМТ.

Відповідно до отриманих даних ми проаналізували кількість пацієнтів з дисглікемію в кожному кластері (рис. 3.6). Так, найменший відсоток супутніх порушень вуглеводного обміну, 60,8%, виявлений у пацієнтів 1 кластера. У 2 кластері встановлено 68,4% осіб з ГХ і дисглікемію. У хворих 3 і 4 кластерів супутні порушення вуглеводного обміну діагностовані в 85,6% і 91,8% випадків відповідно, при чому найбільша кількість хворих на ГХ з супутнім предіабетом складала 3 групу.

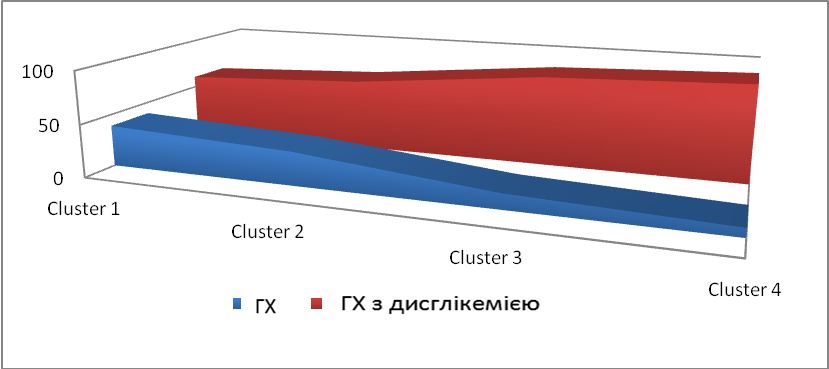


Рисунок 3.6 - Розподіл хворих з ГХ в кластерах відповідно наявності супутніх порушень вуглеводного обміну.

Проведений аналіз в кластерах показав зв'язок ожиріння, рівня апеліна і вуглеводних порушень (табл. 3.7) показав численні взаємозв’язки адипокіну апеліну як з антропометричними показниками, так і з параметрами вуглеводного профілю позитивної направленості.

Таблиця 3.7

**Кореляційна матриця взаємозв’язків апеліну у виборці хворих на ГХ.**

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Показник | ІМТ (кг/м2) | ОТ, см | Глюкоза натще, ммоль/л | Глюкоза ПТТГ, ммоль/л | Інсуліннатще, мкОд/мл | Інсулін ПТТГ, мкОд/мл | НОМА | HbA1c, |
| ІМТ (кг/м2) | н/д | 0,77 | 0,37 | 0,63 | 0,51 | 0,64 | 0,48 | 0,36 |
| ОТ, см | 0,77 | н/д | 0,32 | 0,65 | 0,46 | 0,68 | 0,43 | 0,32 |
| Глюкоза натще, ммоль/л | 0,37 | 0,32 | н/д | 0,55 | 0,73 | 0,35 | 0,87 | 0,36 |
| Глюкоза ПТТГ, ммоль/л | 0,63 | 0,65 | 0,55 | н/д | 0,63 | 0,81 | 0,64 | 0,29 |
| Інсулін, мкОд/мл | 0,51 | 0,46 | 0,73 | 0,63 | н/д | 0,67 | 0,94 | 0,36 |
| Інсулін ПТТГ, мкОд/мл | 0,64 | 0,68 | 0,35 | 0,81 | 0,67 | н/д | 0,65 | 0,24 |
| НОМА | 0,48 | 0,43 | 0,87 | 0,64 | 0,94 | 0,65 | н/д | 0,34 |
| HbA1c, | 0,36 | 0,32 | 0,36 | 0,29 | 0,36 | 0,24 | 0,34 | н/д |
| Aпелін нг/мл | н/д | 0,23 | н/д | 0,39 | 0,29 | 0,41 | 0,24 | 0,24 |

У загальній вибірці пацієнтів з ГХ кореляційний аналіз показав достовірні взаємозв'язки активності апеліна з параметрами вуглеводного обміну. Виявлено численні прямі кореляції апеліна з рівнем інсуліну натще (R = 0,29, p <0,05), глюкози та інсуліну після ПГТТ (R = 0,39 і R = 0,41 відповідно, p <0,05), - індексом HOMA (R = 0,24, p <0,05), HbA1 c (R = 0,24, p <0,05). У пацієнтів 1 кластера встановлена позитивна кореляція апеліна з HbA1 c (R = 0,53, p <0,05). У хворих 4 кластеру виявлені достовірні зворотні кореляції апеліну з ЗХС та КА (R = -0,33 й R = -0,44 відповідно, p <0,05).

Таким чином, наше дослідження показало підвищення рівня пептиду апеліну у хворих на ГХ з ожирінням, та більшою мірою активність апеліну залежить від вираженості супутньої дисглікемії. Наявність супутнього предіабету, ЦД 2-го типу з помірними порушеннями ліпідного і вуглеводного обмінів асоціюється з адаптивною високою активністю апеліну у хворих на ГХ. Значна дисліпідемія з високим індексом атерогенності у хворих на ГХ з супутнім ЦД 2-го типу, дисглікемію, гіперінсулінемією, гіперцітокінемією супроводжувалася виснаженням компенсаторних можливостей апеліну, зниженням активності пептиду, порівняно з пацієнтами ГХ без супутніх порушень вуглеводного обміну.

**3.3. Апелін як маркер інсулінорезистентності у хворих на гіпертонічну хворобу з коморбідністю.**

У розвитку і прогресуванні ГХ велика роль приділяється порушенням вуглеводного обміну. Відомо, що ІР при ГХ формується в результаті дефектів рецепторів до інсуліну, порушення транспорту глюкози на пострецепторному рівні та зміни внутрішньоклітинного метаболізму глюкози. ІР розвивається в скелетних м'язах, жировій тканині й печінці. Зниження чутливості периферичних тканин до інсуліну викликає гіперглікемію, у відповідь збільшується секреція інсуліну β-клітинами підшлункової залози, формується гіперінсулінемія (ГІ). ГІ сприяє прискоренню реабсорбції катіона натрію. Так само інсулін впливає на активність Na, K-АТФази, Ca, Mg-АТФази. Наслідком ІР може бути збільшення рівня внутрішньоклітинного натрію і калію. У результаті накопичення цих катіонів, посилюється чутливість судинної стінки до пресорних ефектів норадреналіну та АТ ІІ. Крім того, активація симпатичної нервової системи призводить до збільшення серцевого викиду і констрикції периферичних кровоносних судин [235].

Інсулінорезистентність (ІР) розглядається як предиктор розвитку таких патологічних станів і захворювань, як ожиріння, ЦД 2-го типу, атеросклероз [236]. ІР є незалежним фактором ризику судинних катастроф, і додатковим чинником, що погіршує перебіг і прогноз ГХ. Тривають інтенсивні дослідження механізму розвитку ІР і можливостей корекції при ГХ.

Одним з важливих прогностичних ефектів апеліна є вплив на вуглеводний метаболізм, тому ідентифікація апеліна як адипокіна призвела до висновку про зв'язок апеліна з інсуліновим сигнальним шляхом.

Зв'язок апеліна з глюкометаболічними порушеннями підтверджена у лабораторних умовах декількома групами дослідників. [237, 65].

Boucher et al. продемонстрували, що інсулін безпосередньо залучений в механізм регуляції синтезу апеліну на моделі мишей in vivo і in vitro. Але статистично значущою взаємозв'язку адіпоцітарной експресії транскрипції гена апеліна і глюкози не виявлено [65].

Враховуючи ряд дискутабельних питань щодо взаємозв'язку апеліна з показниками вуглеводного, ліпідного обмінів, метаболічними порушеннями, тому вирішено дослідити рівень апеліну в плазмі крові хворих на ГХ залежно від наявності ІР.

Обстежено 94 пацієнта з ГХ. Середній вік обстежених хворих ГБ склав 58,16 ± 0,66 років; чоловіків - n = 42, 59,57 ± 1,16 років; жінок - n = 52, 60,64 ± 1,53 років. У 57 пацієнтів з ГХ виявлена ГІ (60,0% випадків), що підтверджує факт про високий ступінь поширеності гіперінсулінемії у осіб з кардіоваскулярної патологією.

Хворі на ГХ були розділені на 2 групи залежно від рівня НОМА-IR.

1-а група 57 хворих на ГХ з рівнем НОМА-IR понад 2,77, вік 58,0 (51,5; 65,0) років, з яких 21 чоловіків, 36 жінок.

2-я група: 37 хворих на ГХ з рівнем НОМА-IR менше 2,77, вік 59,5 (49,0; 63,0) років, з яких 19 чоловіків і 18 жінок.

Пацієнти в групах достовірно не відрізнялися за віком, порівняні за статтю. Слід зазначити, що більшість хворих працездатного віку, що підкреслює соціальну важливість даної проблеми.

При графічному відображенні рівня інсуліну натще у хворих на ГХ (рис. 3.7), звертає увагу розкид даних в групі з показниками НОМА-IR понад 2,77, що може бути пов'язано з тривалістю захворювання, ступенем вираженості супутніх глюкометаболічних порушень. У 2-й групі рівень інсуліну достовірно корелював з вагою (r = 0,30; <0,05), ІМТ (r = 0,38; <0,05), ОТ (r = 0,29; <0,05 ), ОБ (r = 0,29; <0,05), що узгоджується з даними літератури щодо прогностичної ролі інсуліну в розвитку ожиріння.



Рис. 3.7 – показники інсуліну натще в групах: 0 – хворі на ГХ без ІР; 1 – пацієнти з ГХ та ІР.

Анамнестичні дані, показники периферичної гемодинаміки, лабораторного обстеження представлені в таблиці 3.8.

У хворих з ГІ зафіксований більш тривалий анамнез ГХ, що може свідчити про поступовий розвиток синдрому ІР в міру прогресування ГХ. У хворих з ПД достовірно більш тривалий анамнез ГХ. Аналізуючи показники периферичної гемодинаміки, виявлено достовірно більш високі показники САД в групі хворих з ІР, та у хворих з супутним ПД та ГІ встановлено навищі показники САТ та ДАТ.

Таблиця 3.8

**Порівняльна характеристика анамнестичних даних, показників периферичної гемодинаміки, антропометрії у хворих на ГХ, залежно від наявності інсулінорезистентності.**

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Показники | Хворі на ГХ з ПД | | Хворі на ГХ | | | р (Kruskal-Wallis ANOVA) |
| З ІР | Без ІР | | З ІР | Без ІР |
| Вік, роки | 58,02±2,22 | 57,33±2,96 | | 55,43±1,28 | 56,90±0,97 | >0,05 |
| Анамнез ГХ, роки | 11,70±1,77 | 11,28±2,51 | | 8,44±0,88 | 7,38±0,97 | <0,05 |
| САТ, мм.рт.ст. | 174,66±6,60 | 170,85±4,64 | | 165,71±2,40 | 164,85±2,82 | <0,05 |
| ДАТ, мм.рт.ст. | 99,35±4,63 | 96,66±3,33 | | 96,38±1,61 | 95,78±1,21 | >0,05 |
| FINDRISС, бали | 14,46±1,07 | 12,40±1,56 | | 11,26±0,68 | 9,50±0,67 | <0,05 |
| ІМТ, кг/м2 | 34,74±0,61 | 31,22±0,99 | | 28,53±0,74 | 28,46±1,10 | <0,05 |
| ОТ, см | 107,33±2,37 | 100,46±3,08 | | 98,28±2,40 | 92,35±2,39 | <0,05 |

Аналіз антропометричних даних показав достовірне збільшення маси і ІМТ у групі хворих на ГХ з ІР. Так само для пацієнтів з ГХ з ІР був характерний абдомінальний тип розподілу ожиріння, показники ОТ достовірно перевищували такі в групі хворих на ГХ без ІР. У хворих на ГХ з супутнім ПД встановлено достовірно вищі показники ІМТ та ОТ у порівнянні з хворими на ГХ без супутніх порушень вуглеводного обміну. Також у пацієнтів з ГІ обох груп показники антропометрії домтовірно перевищували значення ІМТ та ОТ хворих без ГІ. Як відомо, абдомінальне ожиріння є незалежним чинником ризику розвитку ЦД 2-го типу та предиктором серцево-судинних ускладнень.

Результати опитування за шкалою FINDRISK показали, що пацієнти з ІР набрали більшу кількість балів (рис. 3.8). Це свідчить про достовірно більш високий ризик розвитку ЦД 2-го типу протягом наступних 10 років у даної категорії хворих.



Рис. 3.8 Кількість балів за результатами опитування анкети FINDRISK у хворих залежно від наявності інсулінорезистентності.

Встановлена високодостовірна різниця у балах FINDRISС при порівнянні хворих на ГХ з супутнім ПД та пацієнтов з ГХ без порушень вуглеводного профілю. В той же час виявлено достовірно більші бали шкали у хворих з ГІ обох груп. Достовірні кореляційні взаємозв'язки антропометричних показників, параметрів вуглеводного профілю і балів FINDRISС дозволяють зробити висновок щодо прогностичної валідності опитувальника FINDRISС для виявлення груп підвищеного ризику розвитку ЦД 2-го типу. Так, в групі хворих на ГХ без ІР виявлена позитивна кореляція балів FINDRISС з віком (r = 0,37; <0,05), масою (r = 0,33; <0,05), ІМТ (r = 0,51; < 0,05), ОТ (r = 0,55; <0,05), ОС (r = 0,48; <0,05). У пацієнтів з ГХ і ІР виявлені взаємозв'язки позитивної направленості балів FINDRISK з віком (r = 0,35; <0,05); масою (r = 0,41; <0,05); ІМТ (r = 0,49; <0,05); ОТ (r = 0,39; <0,05); ОС (r = 0,50; <0,05), інсуліном ПТТГ (r = 0,45; <0,05), глюкозою натще (r = 0,41; <0,05). Враховуючи кореляційні взаємозв'язки балів FINDRISС з антропометричними показниками, можна зробити висновок про патогенетичну роль ожиріння в розвитку ЦД 2-го типу.

Аналіз даних лабораторного обстеження показав виражені глюко-метаболічні зміни у хворих на ГХ. Детальний аналіз показників вуглеводного та ліпідного обмінів у хворих ГБ залежно від наявності ІР представлені в таблиці 3.9.

Таблиця 3.9

**Параметри вуглеводного, ліпідного профілів, плазматичний рівень апеліна, показники ІР у хворих на ГХ залежно від наявності ІР.**

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Показники | Хворі на ГХ з ПД | | Хворі на ГХ | | р (Kruskal-Wallis ANOVA) |
| З ІР | Без ІР | З ІР | Без ІР |
| Глюкоза натще, ммоль/л | 6,68±0,26 | 5,80±0,59 | 5,75±0,26 | 4,49±0,22 | <0,05 |
| Глюкоза ПТТГ,ммоль/л | 9,76±0,25 | 7,47±0,19 | 6,23±0,10 | 6,08±0,13 | <0,05 |
| Інсулін, натще мкОд/мл | 25,05±1,09 | 10,30±0,38 | 21,52±1,23 | 9,27±0,54 | >0,05 |
| Інсулін, ПТТГ мкОд/мл | 93,89±4,26 | 66,28±3,99 | 52,27±2,81 | 44,80±3,97 | <0,05 |
| НОМА-IR | 7,35±0,39 | 1,33±0,54 | 5,03±0,35 | 1,52±0,06 | <0,05 |
| НОМА-FB | 182,34±16,91 | 151,76±12,05 | 285,75±19,33 | 218,47±21,85 | <0,05 |
| Апелин, нг/мл | 0,37±0,06 | 0,29±0,06 | 0,32±0,06 | 0,29±0,07 | <0,05 |
| ЗХС, ммоль/л | 5,96±0,28 | 5,47±0,23 | 6,22±0,21 | 5,59±0,29 | >0,05 |

Продовження таблиці 3.9

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| ХС ЛПВЩ, моль/л | 0,90±0,09 | 0,93±0,06 | 1,10±0,06 | 1,06±0,04 | <0,05 |
| ХС ЛПНЩ, моль/л | 3,63±0,23 | 3,48±0,52 | 3,84±0,17 | 3,49±0,24 | >0,05 |
| КА | 6,49±0,98 | 5,38±0,44 | 5,15±0,25 | 4,40±0,09 | <0,05 |

При порівнянні показників глюкози, інсуліну натще і після проведення ПТТГ у хворих на ГХ з ІР достовірно перевищували такі у пацієнтів з ГХ без ІР в групах, та у хворих на ГХ з ПД значення вуглеводного профілю достовірно перевищують показники групи ГХ без коморбідності. Індекси ІР достовірно відрізнялися між групами. Встановлено достовірну різницю індексу функціонального стану підшлункової залози як при порівнянні хворих з ІР в групах, так і при порівнянні хворих з ПД та без коморбідності. Тривала ІР поряд з дисглікемію призводять до прогресуючої втрати активності ß-клітин підшлункової залози у хворих з коморюідністю ГХ та ПД. Виявлено типові дисліпідемічні зміни у хворих з ГБ, але при порівнянні параметрів ліпідного обміну між групами залежно від наявності ІР, встановлено достовірно більш виражені зміни ліпідограми з більш високим індексом атерогенності в осіб з ГХ та супутньою ІР.

Кореляційний аналіз в групах показав як прямий, так і зворотний взаємозв'язок параметрів ліпідного та вуглеводного обміну. Так, в групі хворих на ГХ без ІР простежується достовірний взаємозв'язок індексів ІР з параметрами ліпідограми: НОМА - ХСЛПНЩ (r = 0,35, <0,05); Caro-ТГ (r = -0,40; <0,05). У групі осіб з ГБ і ІР рівень глікозильованого гемоглобіну корелював з антропометричними показниками: -ІМТ (r = 0,52; <0,05); - ОТ (r = 0,37; <0,05); - НОМА (r = 0,30; <0,05).

Аналіз рівней апеліну у хворих на ГХ з предіабетом та пацієнтів з ГХ без порушень вуглеводного профілю в залежності від ГІ показав достовірне превалювання активності адипокіну у хворих з ГІ у обох групах. Активність пептиду у хворих без ІР між групами не відрізнялась.

Аналіз рівня апеліна в групах ГБ залежно від наявності синдрому ІР показав більш високий рівень пептиду у осіб з ІР (рис. 3.9). Даний феномен пов'язаний безпосередньо з рівнем інсуліну в крові, що підтверджує безпосередній вплив апеліну на сигнальний шлях інсуліну.



Рис. 3.9 – активність апеліну у хворих на ГХ залежно від наявності синдрому ІР.

Виявлено кореляційні зв'язку апеліну з індексом ІР Caro (r = -0,38; <0,05) і рівнем інсуліну натще (r = 0,49; <0,05). Встановлено, що інсулін контролює в адипоцитах експресію генів, відповідальних за синтез апеліна. Виявлено достовірну позитивну кореляцію адіпоцітарной експресії транскрипції гена апеліна і рівня інсуліну у гризунів. [75]. Групою вчених встановлено, що кореляція апеліна з ІР обумовлена гіперінсулінемією [67].

У групі хворих ГХ без ІР встановлено кореляційний взаємозв'язок рівня апеліна з HbA1c (r = 0,52 <0,05). В експерименті показано, що апелін сприяє засвоєнню глюкози м'язовими клітинами, культивованими скелетними м'язами і жировими клітинами [238]. Введення апеліну мишам призвело до поліпшення чутливості до глюкози на підставі проведеного ПТТГ [239].

Таким чином, на підставі отриманих даних встановлено, що наявність ІР, порушень вуглеводного профілю у хворих на ГХ з супутнім предіабетом асоційована з підвищенням ІМТ, абдомінальним типом ожиріння, супроводжується достовірно більшим плазматичним рівнем пептиду апеліну та значним підвищенням ризику розитку ЦД 2-го типу у порівнянні з хворими на ГХ без коморбідності. Достовірні кореляції апеліну з параметрами вуглеводного профілю демонструють залучення апеліну до регуляції вуглеводного обміну у хворих на ГХ, та дозволяють розглядати активність пептиду в якості маркеру ІР у хворих на ГХ.

**3.4. Роль апеліну у формуванні ендотеліальної дисфункції у хворих на гіпертонічну хворобу з дисглікемією.**

Ендотелій судин, як високоефективний орган, що забезпечує регуляцію тонусу судин, процесів гіпертрофії та проліферації гладком'язових клітин, модуляцію згортання крові та фібринолізу, процеси запалення, водночас є основним органом-мішенню у хворих на ГХ. [240]. Відомо, що із великої кількості біологічно активних субстанцій, що секретуються ендотелієм, саме оксид азоту (NO) регулює активність інших медіаторів, та дисфункція ендотелію, що розвивається при ГХ, пов’язана із зниженням синтезу або біодоступності NO. Метаболічна активність NO модулює окислення ліпідів плазми, деградацію циркулюючих катехлоамінів та кінінів, й тим самим, залучається до процесу атерогенезу. Адипокін апелин сприяє засвоєнню глюкози безпосередньо через АМФ протеїнкіназний шлях та eNOS. [78].

Для встановлення ролі апеліну у розвитку ендотеліальної дисфункції у хворих на ГХ з коморбідністю проведено вивчення синтезу та метаболізму оксиду азоту у хворих на ГХ з предіабетом та ЦД 2-го типу на підставі оцінки активності ендотеліальної (eNOS), індуцибельної синтаз (iNOS) оксиду азоту, встановлення рівнів S-нітрозотиолу, нітратів, нітритів в плазмі крові 116 хворих (табл. 3.2, 3.10) на ГХ І та ІІ стадії, 1-3 ступеню, серед яких - 64 жінки (55,2 %), та 52 чоловіки (44,8 %), у віці від 32 до 74 років. Контрольна група представлена 18 практично здоровими волонтерами, співставленими за віком та статтю.

Дослідження вазоактивного пулу оксиду азоту показало наявність ендотеліальної дисфункції у 89% хворих на ГХ, що проявлялося зниженням рівня eNOS (0,60 ± 0,11 пмоль / хв х мг білка), NO2 (11,72 ± 2,62 мкмоль / л), NO3 (19,11 ± 4, 29 мкмоль / л), p <0,05 у порівнянні з групою контролю (0,72 ± 0,05 пмоль / хв х мг білка, 12,54 ± 2,58 і 23,26 ± 2,71 мкмоль / л відповідно). Так само, у хворих на ГХ значення iNOS (0,36 ± 0,09 пмоль / хв х мг білка) і S-NO (0,42 ± 0,13 ммоль / л) в 2 рази перевищували показники групи контролю: 0,18 ± 0,02 пмоль / хв х мг білка і 0,20 ± 0,02 мкмоль / л відповідно.

При аналізі синтезу оксиду азоту в різних за віком у загальній вибірці хворих на ГХ, суттєвої різниці у активності iNOS, а також рівня   
S-нітрозотіолу не встановлено (S-нітрозотіол - 0,42±0,20 мМ/л, e-NOS 0,761±0,130 пмоль/хв \* мг білка, i-NOS 0,565±0,093 пмоль/хв \* мг білка) у пацієнтів зрілого віку (30-59 років), проти (S-нітрозотіол- 0,38±0,19 мМ/л,   
e-NOS - 0,675±0,098 пмоль/хв \* мг білка, i-NOS 0,547±0,112 пмоль/хв \* мг білка) в групі хворих літнього віку (>60 років); p1-2>0,05), але треба зазначити, що активність e-NOS знижувалась з віком, в той час як активність i-NOS, S-нітрозотіолу підвищувалась.

При розподілі хворих на ГХ за наявністю супутнього предіабету та ЦД 2-го типу (табл. 3.10), встановлено найвиразніші зміни вазоактивного пулу оксиду азоту у хворих із супутнім ЦД 2-го типу, що проявлялось у найменшому показнику нітратів та е-NOS, найвищих рівнях i-NOS та S-нітрозотіолу.

Вищі рівні параметрів вазоактивного пулу оксиду азоту у хворих на ГХ з супутнім предіабетом можливо пов’язані із адаптаційною реакцією організму у відповідь на розвиток ендотеліальної дисфункції.

Напрямок змін метаболітів та синтаз оксиду азоту у хворих на ГХ без супутніх порушень показників вуглеводного профілю співпадають із пацієнтами з коморбідністю, але є менш виразними.

Таблиця 3. 10

**Результати дослідження вазоактивного пулу оксиду азоту у хворих на ГХ та з супутнім предіабетом й ЦД 2-го типу, предіабетом, пацієнтів без коморбідності.**

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Групи  Показники | Пацієнти з ГХ та ЦД 2-го типу | Пацієнти з ГХ та предіабетом | Пацієнти з ГХ | Група контролю | Kruskal-Wallis ANOVA; медианный тест |
| NO2, мкмоль/л | 11,01 (8,15; 12,22) | 12,25 (8,79; 13,32) | 11,76 (8,22; 13,55) | 13,45 (10,12; 15,75) | p<0,05 |
| NO3, мкмоль/л | 18,17 (15,32; 26,11) | 20,48 (13,42; 21,48) | 17,26 (15,90; 20,65) | 23,11 (22,34; 22,11) | p<0,05 |
| S-NO, ммоль/л | 0,41 (0,29; 0,55) | 0,51 (0,37; 0,57) | 0,35 (0,30; 0,47) | 0,23 (0,20; 0,24) | p<0,05 |
| eNOS, пмоль/хв х мг білка | 0,59 (0,51; 0,71) | 0,63 (0,53; 0,74) | 0,61 (0,54; 0,64) | 0,69 (0,68; 0,76) | p<0,05 |
| iNOS, пмоль/хв х мг білка | 0,35 (0,28; 0,41) | 0,34 (0,30; 0,41) | 0,32 (0,28; 0,41) | 0,18 (0,17; 0,20) | p<0,05 |

Вважаючи на достовірні множинні кореляційні взаємозв’язки апеліну із параметрами вуглеводного профілю та ступенем ожиріння, ми продовжили дослідження участі апеліну у розвитку ендотеліальної дисфункціїї в групах, що були кластерізовані за рівнем апеліну та ІМТ; 93% хворих на ГХ мали підвищену масу тіла (рис. 3.4, табл 3.6.).

Результати аналізу параметрів вазоактивного пулу оксиду азоту відображені у таблиці 3.11.

Дослідження взаємозв’язку рівня апеліна з активністю компонентів системи оксиду азоту у хворих на ГХ з ожирінням в кластерних групах показало, залежність розвитку ендотеліальної дисфункції від ожиріння та рівня апеліну.

Таблиця 3.11

**Компоненти системи оксиду азоту у хворих на ГХ при кластерізації за рівнем апеліну та ІМТ.**

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Групи  Показники | Кластер 1 | Кластер 2 | Кластер 3 | Кластер 4 | Kruskal-Wallis; медіанний тест |
| NO2, мкмоль/л | 11, 62 (9,45; 14,11) | 12,11 (10,42; 13,36) | 11,50 (11,40; 12,15) | 11,69 (8,73; 12,75) | p>0,05 |
| NO3, мкмоль/л | 18,16 (15,47; 22,48) | 20,08 (15,32; 20,79) | 17,76 (16,96; 20,25) | 19,22 (13,42; 21,48) | p>0,05 |
| S-NO, ммоль/л | 0,39 (0,28; 0,47) | 0,46 (0,36; 0,55) | 0,37 (0,31; 0,53) | 0,51 (0,37; 0,57) | p<0,05 |
| eNOS, пмоль/хв х мг білка | 0,62 (0,52; 0,71) | 0,58 (0,50; 0,66) | 0,64 (0,59; 0,68) | 0,60 (0,60; 0,70) | p>0,05 |
| iNOS, пмоль/хв х мг білка | 0,33 (0,31; 0,41) | 0,31 (0,28; 0,43) | 0,33 (0,28; 0,40) | 0,34 (0,28; 0,40) | p>0,05 |
| Aпелин, нг/мл | 0,29 (0,16; 0,38) | 0,37 (0,23; 0,64) | 0,87 (0,68; 1,00) | 0,18 (0,14; 0,25) | p<0,01 |

Пацієнти 1 кластеру у 21,7% мали нормальну масу тіла, та 78% - надмірну. Більшість пацієнтів 2 кластера - 59,1% - особи з ожирінням 2 ступеня. 50% хворих 3 кластера були з ожирінням 1 ступеня та 45% - з надмірною масою тіла. У 4 кластері, 70,3% пацієнтів з ГБ були із супутнім ожирінням, й 24, 3% - з надмірною масою тіла.

Пацієнти 1 і 2 кластерів характеризувалися протилежними значеннями ІМТ. У хворих 1 кластера, з найбільш низьким ІМТ виявлений найменший анамнез ГБ. Так само помірні зміни у вуглеводному обміні супроводжувалися невираженими змінами параметрів системи оксиду азоту. Пацієнти 2 кластера відрізнялися найбільш високим значенням ІМТ, САТ, ДАТ. У порівнянні і хворими 1 кластера, у пацієнтів 2 кластера виявлений більш тривалий анамнез захворювання, статистично більш виражена дисглікемія, яка супроводжувалася достовірним зниженням рівня eNOS в порівнянні з групою контролю, достовірно значущим підвищенням рівня S-нітрозотіолу і апеліна порівняно з пацієнтами 1 кластера. Звертає увагу, що саме у 2 кластері, де переважають пацієнти з 2 ступенем ожиріння, рівень eNOS найменший в цілій вибірці.

Незважаючи на незначні відмінності в ІМТ пацієнтів 3 і 4 кластерів, виявлені протилежні значення апеліна. У хворих 4 кластера встановлено найменшу у всій вибірці активність апеліна, у пацієнтів 3 - найбільшу. Рівень пептиду у хворих 3 кластера в 3 рази перевищував середні значення інших груп. У пацієнтів 3 і 4 кластерів тривалість захворювання найбільша серед всіх пацієнтів. Аналіз лабораторних та інструментальних досліджень показав більш високі показники САТ і ДАТ у хворих 3 групи в порівнянні з 4. У хворих 4 кластера, на тлі найнижчого рівня апеліна в цілій вибірці, відзначено достовірно високі рівні S-NO, iNOS і низький рівень eNOS. Найбільш виражені зміни вуглеводного обміну виявлені у хворих 4 кластера. Значення глюкози, інсуліну натще і після ПГТТ, а так само HbA1c, індекс HOMA у хворих 4 кластера перевищували такі в інших групах.

В загальній вибірці хворих на ГХ кореляційний аналіз показав достовірні взаємозвязки активності апеліну із компонентами вазоактивного пулу оксиду азоту. Встановлені залежність рівня апеліна від S-нітрозотіолу (R=-0,26, p<0,05), рівня iNOS (R=0,39, p<0,05), значення eNOS (R=0,27, p<0,05), індекса Caro (R=-0,29, p<0,05).

У пацієнтів 1 кластера встановлена позитивна кореляція апеліна з HbA1c (R = 0,53, p <0,05). У хворих 2 і 4 кластерів виявлені достовірні кореляції апеліна і ІМТ (R = -0,72 і R = -0,41 відповідно, p <0,05), так само як адипокіна з рівнем S-нітрозотіолу (R = 0,60, p <0,05). У пацієнтів 3 кластера рівень пептиду прямо корелював з NO2 (R = 0,64, p <0,05) і NO3 (R = 0,70,   
p <0,05), і так само встановлена зворотна залежність активності апеліна від   
S-нітрозотіолу (R = -0,58, p <0,05).

Таким чином, дослідження показало наявність взаємозв’язку адипокіна апеліна з компонентами ситстеми оксиду азоту. У хворих при кластерізації за апеліном та ІМТ найвищі показники адипокіну асоціювались з підвищенням активності eNOS, що можливо розглядати як адаптаційну реакцію. Дисбаланс в системі вазоактивного пула оксида азота проявлявся у зниженні активності eNOS, та метаболітів оксиду азоту, превалюванні iNOS та S-нітрозотіолу.

Висновки до третього розділу:

- Встановлено достовірне підвищення рівня апеліна у хворих ГХ з супутнім ЦД 2-го типу в порівнянні з пацієнтами з предіабетом, хворими без коморбідного стану та групою контролю.

- У хворих з коморбідністю активність апеліну у жінок вища за чоловіків,та рівень адипокіну підвщується з віком.

- У хворих на ГХ з ЦД 2-го типу та предіабетом встановлені кореляційні зв’язки апеліну з параметрами вуглеводного профілю (інсулін глюкоза натще, інсулін та глюкоза після ПТТГ, HbA1c), що доводить участь апеліну у розвитку глюко-метаболічних порушень у хаорих на ГХ з коморбідністю.

- Виразні зміни вуглеводного, ліпідного обміну, значна гіперцитокінемія призводить до зниження рівню апеліну у хворих з коморбідністю ЦД 2-го типу, що свідчить про втрату протективних влистивостей адипокіну.

- Встановлено взаємозв’язки між зростанням маси тіла та погіршенням таких показників вуглеводного обміну, як рівень глюкози, інсуліну, HbA1c , індексу інсулінорезистентності – НОМА, функціонального стану ß-клітин підшлункової залози у пацієнтів на ГХ з коморбідністю.

- Ожиріння супроводжується експресією пептиду, та більшою мірою активність апеліна залежить від виразності порушень вуглеводного пофілю і ІР.

- Достовірні кореляційні взаємозв'язки антропометричних показників, параметрів вуглеводного профілю і балів FINDRISС дозволяють зробити висновок щодо прогностичної валідності опитувальника FINDRISС для виявлення груп підвищеного ризику розвитку ЦД 2-го типу.

- Дисфкункція ендотелію встановлена в 89% випадків загальної вибірки, та активація окислюваного метаболізму L-аргініну із зміною співвідношення активності ізоформ NO-синтаз в плазмі крові в бік превалювання індуцибельної NO-синтази.

- Наявність супутнього ЦД 2-го типу у хворих на ГХ сприяє розвитку ендотеліальної дисфункціїї з виразним зниженням активності ендотеліальної синтази, підвищенням індуцибельної синтази оксиду азоту та S-нітрозотіолу, втраті протекторних властивостей оксиду азоту.

- Підвищення рівня S-нітрозотіолу в плазмі крові свідчить про оксидантний стрес, надмірне утворення вільних радикалів та зниження біодоступності оксиду азоту.

- У хворих на гіпертонічну хворобу з предіабетом підвищення рівня ендотеліальної синтази оксиду азоту та метаболітів оксиду азоту, можливо, пов’язано із адаптаційними механізмами.

- Кореляційні взаємозвязки рівня апеліну з компонентами вазоактивного пулу оксиду азоту свідчать про залучення пептиду апеліну у розвиток ендотеліальної дисфункціїї, та втраті протективного потенціалу апеліну.

Розділ 4

РОЛЬ СУДИННОГО ЕНДОТЕЛІАЛЬНОГО ФАКТОРУ РОСТУ У ФОРМУВАННІ ДИСГЛІКЕМІЇ, ДИСЛІПІДЕМІЇ, ІМУНОЗАПАЛЕННЯ, ЕНДОТЕЛІАЛЬНОЇ ДИСФУНКЦІЇ У ХВОРИХ НА ГІПЕРТОНІЧНУ ХВОРОБУ З ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ 2 ТИПУ

**4.1. Вікові та гендерні особливості фактору ангіогенезу у пацієнтів з гіпертонічною хворобою, залежно від наявності дисглікемії: взаємозв’язок з параметрами ліпідного та вуглеводного обмінів.**

Коморбідність гіпертонічної хвороби та цукрового діабету 2 типу впливають на швидкість формування атеросклеротичного ураження коронарних та периферичних судин, що стає підґрунтям для виникнення атеротромботичних ускладнень у різних відділах артеріального русла, що суттєво погіршують прогноз життя пацієнтів, підвищують строки інвалідізації та частоту летальних випадків. Головну роль у патогенезі атеросклеротичного ураження артерій відіграє мультифункціональний цитокін – судинний ендотеліальний фактор росту, що продукується різними типами клітин. VEGF сприяє діференціації мононуклеарних клітин-попередників (СD34+) у ендотеліальні клітини. Експериментальні та клінічні дослідження показали, що VEGF сприяє міграції макрофагів, проліферації гладеньком’язових клітин, що є ключовим для прогресування атеросклерозу. В той же час показано, що VEGF має й протекторні властивості, але в досить низькій концентрації. Активно дискутуються питання щодо активності VEGF у різному віці. Багато дослідників в експерименті вивчають ефекти VEGF щодо виразності атеросклеротичних проявів та експресії цього цитокіну.

Метою даного дослідження було вивчення вікових та гендерних особливостей активності VEGF у хворих на гіпертонічну хворобу, залежно від наявності дисглікемії. Обстежено 82 хворих на ГХ ІІ стадії 1- 3-го ступеню. Більшість хворих (70 %) на ГХ мали супутній предіабет 20 (24,3 %) та 39 хворих на ГХ (42,7 %) мали супутній ЦД 2-го типу. Тривалість ГХ перевищувала анамнез ЦД 2-го типу. Групи співставлені за віком та статтю.

Аналіз отриманих даних показав, що рівень VEGF в загальній вибірці був статистично значуще вищим у хворих на ГХ у порівнянні із групою контролю (333,94±16,49 пг/мл та 245,33±8,47 пг/мл відповідно).

У загальній виборці хворих особи похилого віку згідно класифікації ВООЗ (середній вік 63,23±0,49 років) склали 52,7 %, а зрілого віку (середній вік - 50,78±1,07 років) - 47,3%. Показники VEGF в плазмі хворих похилого віку були статистично вищими у порівнянні із хворими зрілого віку (358,00±26,4 проти 305,37±16,98 пг/мл, р<0,05 відповідно). Аналіз рівня VEGF в плазмі хворих на ГХ в залежності від наявності коморбідного стану (рис.4.1) показав достовірно вищі показники VEGF у хворих на ГХ з супутнім ЦД 2-го типу та предіабетом у порівнянні з групою на ГХ без коморбідного стану та у порівнянні з групою контролю.

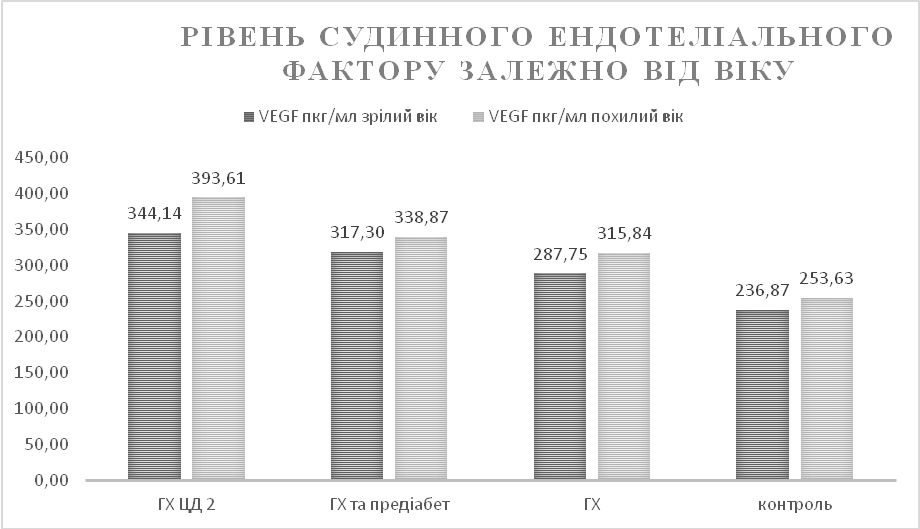


Рис. 4.1 – плазматичний рівень судинного ендотеліального фактору росту у хворих різних вікових категорій в групах пацієнтів з ГХ та коморбідністю.

Встановлено достовірне (р<0,05) превалювання рівнів VEGF у хворих похилого віку у порівнянні з пацієнтами зрілого віку у всіх зазначених групах. У хворих на ГХ з супутнім ЦД 2 рівень VEGF похилого віку перевищував показники зрілого віку (393,61±26,87 vs 344,14±33,04 пг/мл, р<0,05). У пацієнтів із коморбідністю ГХ та предіабету рівень пептиду становив (338,87±33,72 у хворих похилого віку проти 317,30±44,67 пг/мл, р<0,05). В групі порівняння рівень пептиду у пацієнтів старшої вікової групи склав 315,84±26,67 та 287,75±44,32 пг/мл, р<0,05 у пацієнтів зрілого віку). В групі контролю тенденція зберігалася: 253,63±16,81 vs 236,87±13,34 пг/мл, р<0,05.

Винайдені гендерні особливості активності VEGF у хворих на ГХ загальної вибірки. Кількість жінок становила 55,5 %, чоловіків – 45,5 %. Середній вік пацієнтів жіночої статі складав 27,77±1,20 років, а чоловічої статі – 57,23±1,47 років. Активність VEGF жінок вища за чоловіків (348,49±25,83 пг/мл проти 314,54±17,05 пг/мл відповідно, р<0,05). В групі чоловіків встановлений достовірний кореляційний зв’язок VEGF із індексом талія/стегна (R=0,31 p<0,05).

Аналіз гендерних особливостей рівня VEGF у хворих на ГХ, залежно від наявності коморбідного стану показав збереження тенденцій загальної вибірки. Так, у жінок із корбідністю ГХ та ЦД 2-го типу, предіабету показники VEGF (393,67±26,84 пг/мл та 343,33±40,72 пг/мл) достовірно перевищували (р<0,05) рівні пептиду у чоловіків даних груп (316,72±23,53 пг/мл та 301,01±36,27 пг/мл), а також значення VEGF групи на ГХ без коморбідного стану (чоловіки – 344,77±38,93 пг/мл, жінки – 276,53±28,91 пг/мл) та групи контролю (чоловіки – 234,77±18,65 пг/мл, жінки – 242,53±15,25 пг/мл), (рис. 4.2).

Аналіз активності VEGF в залежності від тривалості ГХ показав, що ступінь активності цитокіну підвищувалась пропорційно тривалості хвороби (таб. 4.1).

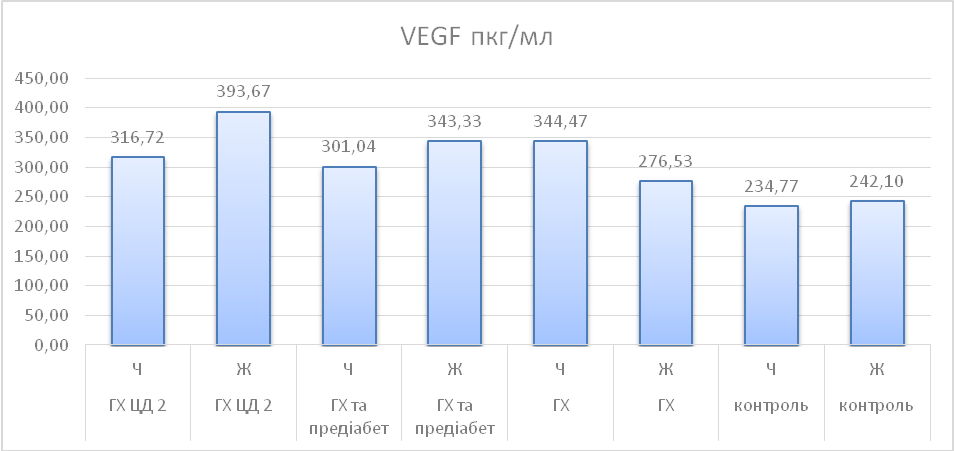


Рис. 4.2 – порівняльний графік значень VEGF у хворих на ГХ, залежно від наявності коморбідного стану та гендерної ознаки.

Таблиця 4.1

**Активність VEGF у хворих загальної вибірки зрілого та похилого віку в залежності від тривалості ГХ.**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Вік за ВООЗ  Тривалість ГХ | Хворі зрілого віку (n=34) | Хворі похилого віку (n=38) |
| до 5 років | 292,83±29,48\* | 334,59±27,63\* |
| 6-10 років | 312,67±24,17 | 324,99±50,23 |
| Більше 10 років | 369,99±40,67\* | 411,96±46,36\* |

Примітка: \* - достовірність р<0,05 при порівнянні груп

У хворих зрілого віку активність VEGF була меншою. Найнижчі показники VEGF виявлені в групі зрілого віку при тривалості хвороби до 5 років (р<0,05), та підвищувались пропорційно тривалості хвороби. В групі хворих похилого віку тенденція до підвищення рівню VEGF зберігалась. Достовірна різниця між показниками активності VEGF виявлена у хворих з анамнезом ГХ більше 10.

Згідно розподілу за ступенем підвищення артеріального тиску, активність VEGF зростала пропорційно до підвищення САТ. Так в групі із 1 ступенем ГХ показники VEGF становили 327,21±39,02 пг/мл, 2-м ступенем – 339,73±41,82 пг/мл, 3-м ступенем – 356,84±20,80 пг/мл. Відмічений достовірний негативний кореляційний зв’зок VEGF із рівнем ендотеліальної синтази оксиду азоту (R=-0,52, p<0,05).

Більш детальний аналіз хворих на ГХ в залежності від віку та статі (таб 4.2) показав, що в групі хворих зрілого віку, активність VEGF у чоловіків достовірно вища за показники жінок, а в групі похилого віку навпаки. Тож можливо даний феномен пов’язаний із гормональним фоном жінок різних вікових категорій. В групі хворих із тривалістю захворювання 6-10 років винайдено кореляційний зв’язок VEGF із рівнем САТ (R=0,59, p<0,05). А в групі хворих із тривалістю ГХ більше 10 років VEGF корелював із рівнем ХС ЛПВЩ (R=-0,62, p<0,05).

Таблиця 4.2

**Дані лабораторного та інструментального обстеження хворих на ГХ загальної вибірки в залежності від віку та статі (M±SE).**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Вік за ВООЗ  Показник | Хворі зрілого віку (n=34) | | Хворі похилого віку (n=38) | |
|  | Ч | Ж | Ч | Ж |
| VEGF, пкг/мл | 326,79±23,80 | 281,08±23,44 | 298,53±24,43 | 388,93±36,90 |
| САТ, мм.рт.ст. | 159,71±3,42 | 150,15±3,89 | 162,00±7,95 | 159,63±4,15 |
| ДАТ, мм.рт.ст. | 95,14±1,84 | 91,53±2,22 | 92,36±3,53 | 94,18±2,11 |
| Вага, кг | 89,78±4,57 | 81,46±3,60 | 93,09±3,58 | 78,68±2,98 |
| ОТ, см | 102,00±4,28 | 99,00±3,14 | 108,81±3,33 | 100,45±2,92 |
| ОБ,см | 105,5714±1,73 | 111,2308±2,47 | 106,8182±2,24 | 110,95±2,40 |
| ОТ/ОБ | 0,96±0,01 | 0,88±0,02 | 1,01±0,02 | 0,90±0,01 |
| ХС, ммоль/л | 5,69±0,42 | 5,01±0,19 | 5,25±0,35 | 4,88±0,15 |
| ТГ, ммоль/л | 2,66±0,17 | 2,26±0,20 | 1,73±0,33 | 1,56±0,17 |
| ХСЛПВЩ, ммоль/л | 1,15±0,08 | 1,15±0,06 | 1,17±0,07 | 1,22±0,05 |
| ХСЛПНЩ, ммоль/л | 3,31±0,33 | 2,83±0,20 | 3,29±0,25 | 2,95±0,14 |
| ХСЛПДНЩ, ммоль/л | 1,21±0,07 | 1,03±0,09 | 0,78±0,15 | 0,71±0,07 |

Підвищення активності VEGF у чоловіків зрілого віку супроводжувалось також більш високими рівнями як САТ, так і ДАТ. Антропометричні дані, такі як вага, об’єм талії та стегон, індекс талія/стегна, також вищі у чоловіків ніж показники жінок тієї ж вікової групи.

У чоловіків зрілого віку експресія VEGF асоціювалась з дисліпопротеідемією та підвищеними рівнями холестерину, тригліцеридів, холестерину низької та дуже низької щільності у порівнянні із жінками цієї вікової групи.

В групі похилого віку, незважаючи на те, що у жінок активність VEGF вища, ніж у чоловіків даної групи, зміни ліпідного обміну більш виражені у чоловіків. Значення САТ та ДАТ вищі також у чоловіків.

В групі хворих на ГХ з супутнім ЦД 2-го типу у осіб жіночої статі встановлено кореляційну залежність VEGF від ОТ: R=0,38 та апеліну VEGF R=-0,60, p<0,05. У хворих даної групи чоловічої статі встановлено зв’язок VEGF з апеліном: R=0,84, p<0,05.

В групі з ГХ та предіабетом у чоловіків встановлено зворотну залежність функціонального стану підшлункової залози від рівня судинного ендотеліального фактору росту: HOMA FB – VEGF R=-0,79, p<0,05. Також у чоловіків з ГХ та предіабетом рівень VEGF залежав від ДАД R=0,92, ОС R=0,73, ОсМ R=-0,90, апеліну R=0,88, p<0,05. У жінок з ГХ та предіабетом встановлено кореляційні взаємозв’язки VEGF з ІМТ - R=0,48, глюкозою ПТТГ - R=0,91, інсуліном ПТТГ - R=0,74, ОсМ R=-0,88, ІЛ-6 R=-0,82, p<0,05.

В групі хворих на ГХ без коморбідного стану чоловічої статі виявлено зв’язок VEGF з апеліном R=0,77, Осм R=-0,82, ІЛ-6 R=-0,68, p<0,05. У жінок групи з ГХ без супутніх порушень вуглеводного профілю встановлено достовірний зв’язок VEGF з апеліном R=0,80, p<0,05.

Таким чином, плазматичні рівні VEGF у хворих на ГХ з коморбідністю ЦД 2-го типу та предіабету статистично достовірно перевищували показники групи на ГХ без коморбідного стану та значення пептиду в групі контролю, й підвищувались пропорційно тривалості хвороби та ступеню ГХ. У хворих зрілого віку рівень VEGF був статистично меншим, ніж в групі хворих похилого віку. Показники VEGF у жінок були вищими за чоловіків, але детальний аналіз показав, що зрілі чоловіки мали достовірно вищу активність VEGF ніж жінки тієї ж вікової категорії, а в групі похилого віку навпаки. При аналізі вікових та гендерних особливостей в групах хворих в залежності від навності дисглікемії, встановлено вплив супутніх змін параметрів ліпідного профілю та ІМТ на плазматичний рівень судинного ендотеліального фактору росту.

**4.2. Судинний ендотеліальний фактор росту як маркер розвитку дисглікемії у хворих на гіпертонічну хворобу.**

Значну роль у прогресуванні ГХ відіграє інсулінорезистентність (ІР), з якою пов’язаний розвиток кардіальних ускладнень. Надмірна кількість інсуліну веде до зростання маси жирової тканини, що разом із десенситізацією інсулінових рецепторів посилює ІР. Гіперінсулінемія викликає дисфункцію ендотелія, що стимулює синтез вазоконстрикторів (ендотелін-1, ангіотензин), знижує секрецію вазодилататорів (простациклін, оксид азоту). При ІР підвищуються синтез й активність ендотеліального фактору росту, інсуліноподібного фактору росту-1, інгібітора активатора плазміногена-1, при чому ці субстрати стимулюють зріст кардіоміоцитів та гліденьком’язових клітин стінки судин, що супроводжується патологічним ремоделюванням серця та судин. ІР потенціює адгезію й агрегацію клітин крові, особливо тромбоцитів, посилює утворення ангіотензиногену-ІІ й активує ангіотензиноген-альдостеронову систему. Підвищує реабсорбцію натрію та калію в нирках із накопиченням в стінці судин, що сенсибілізує судини до вазопресорів. Дестабілізує функцію автономної нервової системи (тонізує симпатичний, й пригнічує парасимпатичний відділи). Тканева симпатікотонія активує ліполіз із підвищенням в крові концентрації вільних жирних кислот й синтезу тригліцеридів у печінці. Гіпертригліцеридемія преципітує ІР й атерогенез, що утворює порочне коло.

Метою дослідження було вивчення плазмового рівню VEGF у хворих на ГХ, залежно від наявності порушень вуглеводного профілю, та встановлення впливу дисглікемії та інсулінорезистентності на показники VEGF зазначених в зазначених групах пацієнтів.

Обстежено 92 хворих на ГХ ІІ стадії 1- 3-го ступеню. 52,17 % хворих (48 хворих) на ГХ з дисглікемією: коморбідність ГХ та ЦД 2-го типу та ГХ та предіабету.

Обстежені пацієнти були співставлені за віком та статтю. Детальна характеристика груп наведена у таблиці 4.3. Показники САТ та ДАТ у хворих із поєднаною патологією перевищували значення групи ГХ. Також звертає на себе увагу підвищення маси тіла та ІМТ у хворих в групі ГХ та у пацієнтів із коморбідним станом із найвищими значеннями у хворих на ГХ з супутнім ЦД 2-го типу. Показники відношення талії до стегон в групі хворих з коморбідним станом із найвищими значеннями в групі хворих із ГХ та ЦД 2-го типу достовірно перевищували показники групи порівняння.

При дослідженні вуглеводного профілю встановлено достовірне підвищення глікозильованого гемоглобіну, глюкози, в групі ГХ з ЦД 2 у порівнянні із групою хворих на ГХ без коморбідності та групою контролю.

Показники глюкози натще та глюкози постпрандіально в групі хворих із ГХ достовірно перевищували значення групи контролю. Також інсулін натще та постпрандіально достовірно відрізнявся в групі з ГХ від групи контролю. У хворих на ГХ з предіабетом показники вуглеводного профілю суттєво відрізнялись від параметрів групи порівняння, але були достовірно меншими за показники хворих із коморбідністю ГХ та ЦД 2-го типу. Індекс ІР змінювався пропорційно порушенням вуглеводного обміну у хворих на ГХ з достовірною різницею при порівнянні пацієнтів з коморбідним станом та групи порівняння.

Таблиця 4.3

**Показники лабораторного та інструментального обстеження хворих, в залежності від супутньої патології, (M±SE).**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Групи  Показник | Хворі на ГХ з ЦД 2-го типу | Хворі на предіабет | Хворі на ГХ | Група контролю |
| Вік, роки | 62,4±0,88 | 53,2±1,54 | 54,5±1,27 | 54,3±3,10 |
| САТ, мм.рт.ст. | 162,51±4,16\* | 160,0±1,82 | 157,63±2,81\* | 118,5±0,02 |
| ДАТ, мм.рт.ст. | 93,03±1,79 | 95,0±1,82 | 93,87±1,59 | 88,2±0,05 |
| Вага, кг | 89,00±2,79\* | 91,87±3,30 | 87,39±2,59\* | 65,5±3,19 |
| ІМТ, кг/м2 | 31,84±0,73\* | 31,64±0,86 | 30,32±0,90\* | 22,04±0,62 |
| ОТ, см | 104,74±2,59\* | 108,50±2,14 | 103,9±2,37\* | 76,10±2,14 |
| ОС,см | 111,25±1,42\* | 114,87±2,31 | 108,24±1,97\* | 92,50±1,80 |
| ОТ/ОС | 0,94±0,01 | 0,94±0,02 | 0,92±0,01 | 0,82±0,02 |
| Глікозильований гемоглобін, % | 7,58±0,14\* | 6,80±1,16 | 6,50±0,30\* | 4,14±0,14 |
| Глюкоза натще, ммоль/л | 6,89±0,36\* | 5,63±0,29 | 5,15±0,17 | 4,65±0,13 |
| Глюкоза ПТТГ, ммоль/л | - | 7,84±0,32 | 6,87±0,23\* | 4,87±0,59 |
| Інсулін натще, мкМОд/мл | 24,33±1,35\* | 21,14±2,22\* | 17,20±1,48\*^ | 7,27±0,60 |
| Інсулін ПТТГ, мкМОд/мл | - | 77,04±3,61\* | 60,72±3,77\* | 13,70±0,71 |
| Індекс НОМА | 7,80±0,76\* | 5,59±0,77\*^ | 4,20±0,48\*^ | 1,51±0,15 |
| VEGF, пг/мл | 378,33±32,2\* | 305,27±28,17^ | 356,241±18,93\* | 245,33±8,47 |

Примітка: \* - достовірність р<0,05 у порівнянні із групою контролю, ^ - достовірність р<0,05 у порівнянні груп ГХ та ЦД 2-го типу.

Найвищі значення індексу НОМА встановлені у хворих на ГХ з ЦД 2-го типу. Рівень VEGF в плазмі хворих на ГХ був значно вищий за показники групи контролю. Найвищі значення цього цитокіну виявлені в групі із коморбідністю ГХ та ЦД 2-го типу. У хворих на предіабет встановлено нижчі показники активності VEGF серед груп, але достовірно вищі за групу контролю.

При подальшому розподілі групи хворих на предіабет на групу із гіперглікемією натще (ГН) та порушеною толерантністю до глюкози (ПТГ), встановлено, що у хворих із ПТГ рівень VEGF достовірно вище за пацієнтів з ГН та становив 385,77±39,07 пг/мл та 283,97±23,01 пг/мл відповідно (рис. 4.3). Також у хворих із ПТГ рівень САТ перевищував показники групи із ГН (166,6±2,10 проти 156,0±1,63 відповідно). Рівень ДАТ у хворих із ПТГ складав 100,0±1,10 мм.рт.ст. проти 92,0±2,49мм.рт.ст. групи ГН.

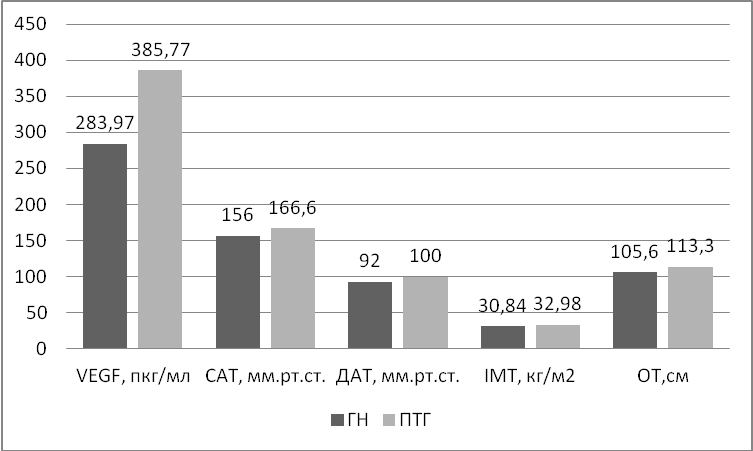


Рис. 4.3. – Показники судинного ендотеліального фактору росту, гемодинаміки, антропометрії у хворих на ГХ з предіабетом: гіперглікемією натще та порушеною толерантністю до глюкози.

Хворі із ПТГ достовірно відрізнялись за вагою від групи із ГН (101,00±4,42 проти 86,40±3,70, р<0,05). ІМТ групи ПТГ недостовірно був вищим за групу ГН (32,98±1,34 й 30,84±1,09 відповідно). У хворих із ПТГ абдомінальне ожиріння більш виражене за групу ГН. ОТ ГН – 105,60±3,44 см, ОТ ПТГ – 113,33±3,10 см. ОС ГН – 113,80±3,31 см, ОС ПТГ – 116,66±2,95 см. За даними дослідження Séverine Ledoux [241] VEGF є незалежним предиктором розвитку атеросклерозу у хворих із метаболічними порушеннями й ожирінням. При аналізі вуглеводного обміну встановлено (рис. 4.4), що рівень глюкози натще в групах був вище у хворих з ГН (6,35±0,20 ммоль/л в групі ГН та 5,87±0,71 ммоль/л в групі ПТГ).

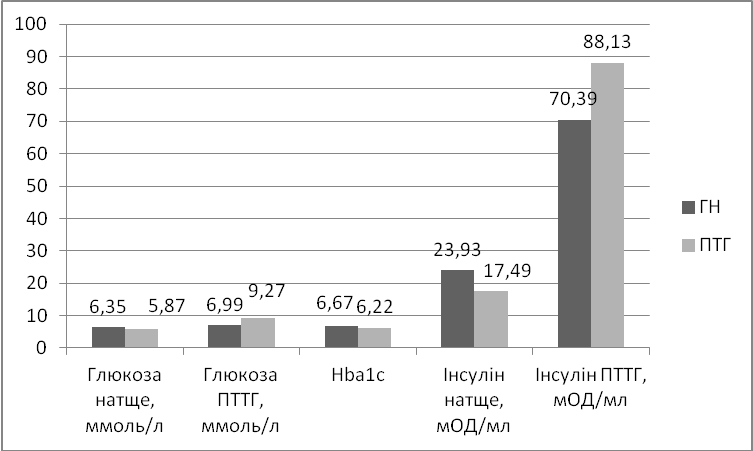


Рис. 4.4. – Показники вуглеводного профілю у хворих на ГХ з предіабетом: гіперглікемією натще та порушеною толерантністю до глюкози.

Рівень глюкози постпрандіально в групі ПТГ достовірно перевищував показники хворих з ГН – 6,99±0,09 ммоль/л в групі ГН та 9,27±1,01 ммоль/л в групі ПТГ. Глікований гемоглобін в групі ГН – 6,67 %, а у хворих з ПТГ – 6,22 %. Показники інсуліну натще вище в групі ГН (23,93±2,46 мкМОд/мл проти 17,49±3,79 мкМОд/мл), інсуліну ППТТГ в групі ПТГ також достовірно перевищували значення групи ГН (70,39±3,57 мкМОд/мл проти 88,13±5,51 мкМОд/мл).

Аналіз взаємозв’язків VEGF показав достовірний вплив САТ на показники пептиду (рис.4.5) R=0,42 (р<0,05) у загальній вибірці хворих на ГХ. У хворих на ГХ з супутнім ЦД 2-го типу встановлено достовірний взаємозв’язок VEGF з ІМТ та індексом ІР: R=0,88 (р<0,05) та R=0,96 (р<0,05) відповідно. У хворих на ГХ з предіабетом при аналізі взаємозв’язків VEGF з компонентами вуглеводного профілю виявлено достовірний вплив глюкози та інсуліну ПТТГ на рівень пептиду R=0,93 (р<0,05) та R=0,71 (р<0,05) відповідно (рис. .4.6, 4.7).



Рис. 4.5. Кореляційні взаємозв'язки між рівнем VEGF та САТ у хворих на ГХ загальної вібірки.



Рис. 4.6. Кореляційні взаємозв'язки між рівнем VEGF та інсуліном ПТТГ у пацієнтів з ГХ та супутнім предіабетом.



Рис. 4.7. Кореляційні взаємозв'язки між рівнем VEGF та глюкозою ПТТГ у пацієнтів з ГХ та супутнім предіабетом.

У хворих із ГН кореляційний зв’язок VEGF встановлений із рівнем глюкози ПТТГ - R=0,70 (р<0,05). Виявлена кореляція інсуліну натще із ІМТ та ОТ (R=0,63 (р<0,05) та R=0,77 (р<0,05) відповідно). Встановлена позитивна кореляція глюкози натще та ОТ - R=0,77 (р<0,05).

В групі хворих із ПТГ кореляційні зв’язки виглядали наступним чином: рівень VEGF із глікозильованим гемоглобіном - R=0,88 (р<0,05), віком - R=0,95 (р<0,05), ІМТ - R=0,93 (р<0,05), ОС - R=0,92 (р<0,05); глюкоза натще й вага - R=0,99 (р<0,05); інсулін натще – ОТ/ОС - R=0,96 (р<0,05); інсулін постпрандіально –ОБ - R=0,81 (р<0,05); глікозильований гемоглобін із ІМТ та САТ (R=0,93 (р<0,05) та R=0,98 (р<0,05) відповідно).

У хворих групи порівняння, низьки рівні VEGF, можливо виявляють проективну дію, про що можна судити на підставі достовірних негативних кореляційних взаємозв’язків рівню VEGF з параметрами ліпідного профілю: ХС та ХС ЛПНЩ (R=-0,59 (р<0,05) та R=-0,55 (р<0,05)).

Таким чином, вивчення взаємозв'язків вуглеводного обміну, антропометричних даних і активації VEGF у хворих на ГХ у сполученні з предіабетом, ЦД 2-го типу дозволило зробити висновок про прямий зв'язок активності фактору ангіогенезу, дисглікемії, підвищенної маси тіла у гіпертензивних пацієнтів залежно від наявності дисглікемії.

**4.3. Взаємозв’язок судинного ендотеліального фактору росту з ожирінням, імунозапаленням, ендотеліальною дисфункцією у хворих на гіпертонічну хворобу з супутнім предіабетом, ЦД 2-го типу.**

Дисфункція ендотелію розглядаться як один із провідних патогенетичних факторів розвитку мікро- й макросудинних ускладнень у хворих на ГХ та ЦД 2-го типу.

Для встановлення зв’язку надмірної маси тіла із ступенем експресії VEGF та розвитком ендотеліальної дисфункції, імунозапалення хворі розподілені згідно ІМТ згідно класифікації ожиріння за ВООЗ. Так, у хворих без ожиріння (n=34), рівень VEGF становив 302,32±22,59 пг/мл, у пацієнтів із надмірною масою тіла (n=30) – 330,47±21,59 пг/мл. В групах із ожирінням 1 (n=20) та 2 (n=12) ступеню рівень цитокіну становив – 348,52±40,18 пг/мл та 374,86±40,49 пг/мл відповідно. Різниця у показниках в групах достовірна (р<0,05). Тож, рівень активності VEGF підвищувався пропорційно до наростання маси тіла. В групі без ожиріння виявлені наступні кореляційні зв’язки: VEGF – тригліцериди – R=0,57 (р<0,05); VEGF – холестерин ліпопротеідів дуже низької щільності - R=0,57 (р<0,05); VEGF – інсулін ПТТГ - R=0,75 (р<0,05); інсулін натще – ОТ - R=0,83 (р<0,05); інсулін натще – ОС - R=0,65 (р<0,05); інсулін натще – ОТ/ОС - R=0,55 (р<0,05); НОМА-ОТ - R=0,68 (р<0,05); НОМА-ОС- R=0,57 (р<0,05); глюкоза натще – загальний холестерин - R=0,56 (р<0,05); інсулін ПТТГ - R=0,75 (р<0,05); інсулін ПТТГ – холестерин ліпопротеїдів високої щільності - R= -0,55 (р<0,05). В групі хворих із ожирінням 2 ступеню рівень VEGF корелював із ОС- R=0,70 (р<0,05).

Для встановлення впливу абдомінального типу ожиріння (АО) на рівень судинного ендотеліального фактору росту, хворі на ГХ з супутнім ЦД 2-го типу, предіабетом розподілено згідно наявності абдомінального типу ожиріння. Абдомінальний тип розподілу жирової тканини діагностоівно у 84,5 % пацієнтів загальної вибірки. Пацієнти в групах співставлені за віком та статтю. Аналіз антропометричних, гемодинамічних параметрів, показників вуглеводного та ліпідного профілю (табл. 4.4) показав достовірне підвищення ОТ, ІМТ, САТ, ДАТ у хворих з АО зазначених груп у порівнянні з хворими без АО відповідних категорій.

Таблиця 4.4

**Антропометричні, гемодинамічні параметри у хворих на ГХ, залежно від наявності дисглікемії та абдомінального ожиріння, (M±SE).**

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Група/Показник | ГХ з ЦД 2-го типу | | ГХ з предіабетом | | ГХ | |
| Без АО | З АО | Без АО | З АО | Без АО | З АО |
| Вік, роки | 56,13±1,58 | 56,05±1,21 | 57,20±1,12 | 58,12±1,31 | 58,45±1,42 | 58,62±1,39 |
| Тривалість ГХ | 9,40±1,19 | 11,90±0,86 | 9,20±0,45 | 10,32±0,54 | 8,00±0,88 | 7,96±1,00 |
| Тривалість ЦД 2-го типу | 4,65±0,44 | 4,12±0,65 | - | - | - | - |
| САТ, мм.рт.ст. | 171,31±4,87 | 175,21±5,32 | 158±5,65 | 170±2,32 | 163,66±3,21 | 166,21±2,65 |
| ДАТ, мм.рт.ст. | 97,54±1,84 | 99,52±2,31 | 96,54±1,21 | 96,22±1,54 | 95,85±1,45 | 96,76±1,57 |
| ІМТ, кг/м2 | 30,73±0,87 | 32,43±0,50 | 30,04±0,42 | 34,00±0,64 | 25,72±0,51 | 31,35±0,98 |
| ОТ, см | 94,00±2,81 | 107,23±1,47 | 86,00±3,58 | 107,20±1,69 | 85,91±1,37 | 105,40±2,16 |
| ОТ/ОС | 0,88±0,01 | 0,95±0,01 | 0,89±0,03 | 0,95±0,01 | 0,87±0,01 | 0,93±0,01 |

Анамнез ГХ в групі хворих на ГХ з ЦД 2 без АО типу суттєво не відрізнявся від інших груп. А в групі з АО у хворих з коморбідністю ГХ та ЦД 2-го типу достовірно перевищувала показники апамнезу хворих інших груп. Тривалість ЦД в групі без АО дещо довша за хворих з АО. У хворих з коморбідним станом показники ОТ, ІМТ, ДАТ, САТ вищі у порівнянні з групою хворих на ГХ без супутніх порушень вуглеводного профілю.

Аналіз параметрів вуглеводного профілю (табл. 4.5) показав достовірні відмінності показників у хворих на ГХ з супутнім ЦД 2-го типу у порівнянні з хворими на ГХ з супутнім предіабетом та пацієнтами без супутніх порушень вуглеводного профілю. Найвищі рівні значення індексу ІР встановлені в групі з коморбідністю ГХ та ЦД 2-го типу, та перевищували значення групи ГХ з предіабетом та без коморбідності. Встановлено внутригрупові відмінності індексу ІР та встановлено достовірно вищі показники у хворих з наявним АО. Рівень інсуліну у хворих на ГХ з коморбіднімстю ЦД 2-го типу та супутнім АО у 1,56 рази перевищував показники хворих на ГХ з АО без коморбідного стану.

Таблиця 4.5

**Параметри вуглеводного профілю у хворих на ГХ, залежно від наявності дисглікемії та абдомінального ожиріння, (M±SE).**

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Група/Показник | ГХ з ЦД 2-го типу | | ГХ з предіабетом | | ГХ | |
| Без АО | З АО | Без АО | З АО | Без АО | З АО |
| Глікозильований гемоглобін, % | 7,87±0,31 | 8,00±0,28 | 4,98±0,54 | 6,54±0,21 | 5,74±0,21 | 5,71±0,20 |
| Глюкоза натще, ммоль/л | 7,99±0,45 | 8,87±0,31 | 6,49±0,12 | 6,62±0,21 | 4,88±0,09 | 4,82±0,11 |
| Глюкоза ПТТГ, ммоль/л | - | - | 6,96±1,12 | 7,90±0,28 | 6,04±0,10 | 6,29±0,12 |

Продовження таблиці 4.5

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Інсулін натще, мкМОд/мл | 24,10±1,22 | 25,08±1,32 | 22,14±1,46 | 22,94±1,35 | 15,88±1,26 | 16,74±1,71 |
| Інсулін ПТТГ, мкМОд/мл | - | - | 46,15±2,12 | 56,81±1,65 | 39,88±3,07 | 57,78±2,88 |
| НОМА-IR | 7,83±1,11 | 10,37±1,07 | 6,12±0,59 | 7,68±1,65 | 3,42±0,34 | 3,85±0,46 |
| HOMA-FB | 144,79±14,37 | 138,55±9,66 | 192,81±26,04 | 177,44±16,25 | 241,78±20,49 | 248,93±21,01 |

Встановлено достовірні відмінності показника HOMA-FB в залежності від наявності коморбідного стану та абдомінального типу ожиріння. Найнижчі показники функціональної активності β-клітин підшлункової залози встановлено в групі з коморбідністю ГХ та ЦД 2-го типу. У пацієнтів з ГХ, ЦД 2-го типу та наявним АО ожиріння індекс HOMA-FB у 1,5 рази менший у порівнянні з пацієнтами з ГХ без АО.

Параметри ліпідного профілю та імунозапалення в групах хворих на ГХ залежали від наявності супутнього АО. Виразна дисліпопротеінемія з гіперхолестеринемією та гіпертригліцеридемією встановлена в групі хворих на ГХ з коморбідністю ЦД 2-го типу та супутнім АО. У пацієнтів з ГХ та супутнім предіабетом рівнь ЛПВЩ у 1,14 рази менший за аналогічну групу хворих без супутньої коморбідності. Наявність АО у хворих з ЦД 2-го типу відзначається у зменшенні ЛПВЩ у 1,35 при порівнянні аналогічної групи хворих на ГХ з АО без порушень вуглеводного профілю.

Детальна характеристика показників ліпідного профілю, значень імунозапальних цитокінів в групах хворих на ГХ в залежності від навності коморбідного стану та абдомінального ожиріння наведена в таблиці 4.6.

Таблиця 4.6

**Параметри ліпідного профілю, імунозапалення у хворих на ГХ, залежно від наявності дисглікемії та абдомінального ожиріння, (M±SE).**

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Група/Показник | ГХ з ЦД 2-го типу | | ГХ з предіабетом | | ГХ | |
| Без АО | З АО | Без АО | З АО | Без АО | З АО |
| ХС, ммоль/л | 5,65±0,16 | 6,42±0,13 | 5,56±0,16 | 6,32±0,21 | 5,53±0,18 | 6,12±0,12 |
| ТГ, ммоль/л | 2,66±0,07 | 2,88±0,11 | 1,75±0,17 | 2,21±0,14 | 1,39±0,08 | 2,02±0,10 |
| ХС ЛПВЩ, ммоль/л | 0,82±0,01 | 0,71±0,02 | 0,88±0,02 | 0,80±0,02 | 1,01±0,01 | 0,96±0,05 |
| ХС ЛПНЩ, ммоль/л | 3,82±0,16 | 4,74±0,34 | 3,38±0,25 | 3,77±0,18 | 3,35±0,14 | 3,39±0,12 |
| ХС ЛПДНЩ, ммоль/л | 1,22±0,13 | 1,27±0,30 | 0,83±0,12 | 0,85±0,10 | 0,88±0,10 | 0,90±0,07 |
| КА | 6,21±0,21 | 7,56±0,53 | 5,65±0,45 | 5,83±0,13 | 5,39±0,24 | 5,35±0,32 |
| ІЛ-6, пг/мл | 15,21±6,79 | 11,89±2,85 | 17,40±2,03 | 15,54±3,54 | 25,94±3,98 | 19,90±2,54 |

Коефіцієнт атерогенності у хворих на ГХ з супутнім ЦД 2-го типу без АО у 1,06 рази перевищував значення КА пацієнтів без АО з супутнім предіабетом та у 1,15 рази показники групи ГХ без АО. Коморбідність ГХ та ЦД 2-го типу з супутнім АО характеризувалась підвищенням КА у 1,41 рази у порівнянні з пацієнтами з ГХ без порушень вуглеводного профілю з АО, та у 1,29 рази у порівнянні з хворими на ГХ з АО та супутнім предіабетом. Внутригрупова відмінність рівню VEGF представлена у таблиці 4.7 та характеризувалась підвищенням рівню маркеру ангіогенезу у хворих на ГХ з АО у кожній групі.

Детальна характеристика показників вазоактивного пулу оксиду азоту, маркеру ангіогенезу в групах хворих на ГХ в залежності від навності коморбідного стану та абдомінального ожиріння наведена в таблиці 4.7.

Таблиця 4.7

**Параметри вазоактивного пулу оксида азоту, рівень судинного ендотеліального фактору росту у хворих на ГХ, залежно від наявності дисглікемії та абдомінального ожиріння, (M±SE).**

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Група/Показник | ГХ з ЦД 2-го типу | | ГХ з предіабетом | | ГХ | |
| Без АО | З АО | Без АО | З АО | Без АО | З АО |
| VEGF, пг/мл | 324,09±30,01 | 392,74±25,12 | 318,80±30,47 | 367,31±26,09 | 278,70±27,01 | 368,62±35,13 |
| eNOS, пмоль/хв × мг білка | 0,581±0,09 | | 0,612±0,10 | | 0,629±0,09 | |
| 0,594±0,02 | 0,571±0,01 | 0,631±0,01 | 0,584±0,01 | 0,615±0,01 | 0,639±0,02 |
| iNOS, пмоль/хв × мг білка | 0,389±0,13 | | 0,354±0,07 | | 0,349±0,10 | |
| 0,381±0,01 | 0,410±0,01 | 0,362±0,01 | 0,375±0,01 | 0,345±0,01 | 0,364±0,01 |
| NO2, мкмоль/л | 10,37±3,53 | | 11,53±2,83 | | 11,26±2,01 | |
| 10,56±0,40 | 10,21±0,51 | 11,40±0,51 | 11,37±0,67 | 11,78±0,40 | 11,60±0,40 |
| NO3, мкмоль/л | 18,43±3,19 | | 19,29±5,84 | | 20,25±6,89 | |
| 19,94±1,52 | 18,45±0,78 | 19,51±1,21 | 20,20±1,62 | 20,31±0,78 | 18,78±1,10 |
| S-нітрозотіол, ммоль/л | 0,44±0,18 | | 0,44±0,16 | | 0,38±0,10 | |
| 0,38±0,02 | 0,44±0,02 | 0,40±0,01 | 0,44±0,05 | 0,40±0,02 | 0,36±0,02 |

У хворих з АО та супутнім ЦД 2-го типу рівень VEGF перевищував показники групи хворих з АО та предіабетом та значення групи з АО без коморбідності у 1,06 рази.

В групі хворих на ГХ з ЦД 2-го типу рівень eNOS у 1,24 рази менше (р<0,05) показників групи контролю (0,724±0,05 пмоль/хв × мг білка), у 1,08 разів менше у порівнянні з хворими на ГХ з предіабетом, та у 1,05 разів у порівнянні з пацієнтами з ГХ без коморбідного стану. У хворих з навністю АО кожної групи рівень eNOS недостовірно менше значень пацієнтів без АО співставленої групи.

Рівень iNOS у хворих на ГХ з ЦД типу в 2,14 рази перевищував показники групи контролю (0,181±0,02 пмоль/хв × мг білка), та відрізнявся від значень групи ГХ з предіабетом у 1,09 рази, та ГХ без коморбідності у 1,12 рази. При порівнянні активності iNOS в групах, залежно від наявності АО встановлена тенденція до підвищення iNOS у хворих з АО кожної групи.

Достовірних відмінностей у рівнях нітратів та нітритів у порівнянні груп, залежно від наявності коморбідного стану та АО не визначено (в групі контролю: NO2, - 12,54±2,67 мкмоль/л; NO3, - 23,26±2,81 мкмоль/л), але встановлено тенденцію до зниження рівня метаболітів у пацієнтів з АО.

При дослідженні рівню S-нітрозотіолу в плазмі крові хворих на ГХ встановлено високо достовірне підвищення в порівнянні із групою контролю (0,20±0,02 ммоль/л). При чому рівень S-нітрозотіолу підвищувався пропорційно до прогресування вуглеводних порушень у хворих на ГХ. У хворих на ГХ з супутнім ЦД 2-го типу та в групі пацієнтів з супутнім предіабетом рівень S-нітрозотіолу у 2,2 рази перевищував показники групи контролю, та у 1,15 – значення групи з ГХ без коморбідного стану. Абдомінальне ожиріння сприяє розвитку дисбалансу в системі оксида азота, що підтверджено більш високими рівнями S-нітрозотіолу у хворих кожної групи з наявним АО.

Дослідження кореляційних взаємозв’язків показало пряму залежність рівня VEGF від апеліна та iNOS (р<0,05), рис. 4.8, 4.9 у хворих загальної вибірки.



Рис. 4.8 – кореляційні взаємозв’язки судинного ендотеліального фактора росту з апеліном у хворих на ГХ загальної вибірки.



Рис. 4.9 – кореляційні взаємозв’язки судинного ендотеліального фактора росту з індуцибельною синтазою оксиду азоту у хворих на ГХ загальної вибірки.

При аналізі достовірних (р<0,05) кореляційних взаємозв’язків в групі хворих на ЦД 2-го типу встановлено вплив абдомінального типу ожиріння на рівень САТ (ОТ-САТ R=0,69), асоціацію ІМТ та ОТ (R=0,53), КА (R=0,67), негативний вплив ІМТ на рівень ХС ЛПВЩ (R=-0,56) в групі без АО, та ІМТ-САТ (R=0,43), ІМТ-ДАТ (R=0,33), ІМТ-ОТ (R=0,51), в групі хворих на ЦД 2-го типу з АО. Тривалий анамнез ГХ та ЦД асоціювався з розвитком ендотеліальної дисфункції у хворих на ГХ з супутнім ЦД 2-го типу без АО: анамнез ГХ (роки) - iNOS (R=0,88), тривалість ЦД 2-го типу (роки) - eNOS (R=-0,73); підвищенням САТ та ДАТ у хворих з асоціацією ГХ, ЦД 2-го типу та АО: тривалість ГХ – САТ (R=0,32), ДАТ (R=0,42), ЦД 2 (R=0,31).

Підвищення маси тіла у хворих на ЦД 2-го типу з АО асоціювалось з активацією iNOS (маса тіла - iNOS R=0,46) та S-нітрозотіола (NO2 R=-0,49;  
 NO3 R=-0,69), та імунозапаленням (маса тіла – ІЛ-6 R=0,46; ОТ – ІЛ-6 R=0,45; ІЛ-6 – КА, R=0,50; ІЛ-6 – ХС, R=0,63; ІЛ-6 – ХС ЛПНЩ, R=0,71). У хворих на ГХ з ЦД 2-го типу без АО підвищення маси тіла, абдомінальний тип ожиріння асоціювався з розвитком дисліпідемії, ендотеліальної дисфункціїї, імунозапалення: маса тіла – КА (R=0,54); маса тіла – ХС ЛПВЩ (R=-0,45); ІМТ – ІЛ-6 (R=0,90); ОТ – ІЛ-6 (R=0,84); ІЛ-6 – КА (R=0,86); NO3 – HbA1c (R=-0,70).

Встановлено взаємозв’язок фактору ангіогенезу з апеліном та компонентами ліпідного профілю у хворих на ГХ з ЦД 2-го типу. VEGF – апелін (R=0,60); VEGF- ТГ (R=0,84); VEGF-ТГ/ХС ЛПВЩ (R=0,85).

В групі хворих на ГХ з предіабетом та супутнім АО тривалість ГХ асоціювалась з підвищенням маси тіла (R=0,58, р<0,05), рівень ДАТ з ХС (R=0,54), НОМА FB (R=-0,53), ІЛ-6 (R=0,62), iNOS (R=0,60). Рівень eNOS залежав від ХС ЛПВЩ (R=0,65), КА (R=-0,81), NO3 (R=0,56), S-нітрозотіола (R=-0,85), НОМА FB (R=-0,65).

Рівень фактору ангіогенезу достовірно корелював з iNOS (R=0,89), NO2 (R=0,91), апеліном (R=0,89). Встановлено достовірні кореляційні взаємозв’язки ІЛ-6 з iNOS (R=0,64), ХСЛПНЩ (R=0,78), ІМТ (R=0,57), ОТ/ОС (R=0,80). Рівень інсуліну натще залежав від ІМТ (R=0,46), NO2 (R=-0,55), ОТ (R=0,42, р<0,05).

У хворих на ГХ з АО без порушень вуглеводного профілю рівень eNOS залежав від тривалості ГХ (роки) - (R=-0,39), маси тіла (R=-0,35), ОТ (R=-0,42). Підвищення S-нітрозотіолу асоціювалось із глікемією натще (R=0,41), та глюкозою ПТТГ (R=0,40), ступенем ІР НОМА (R=0,36). Встановлена достовірна негативна кореляція NO3 із рівнем HbA1c R=-0,37, р<0,05. Виразність імунозапалення була пропорційною дисліпідемії: ІЛ-6 –ТГ (R=0,72), ІЛ-6 – ХС ЛПНЩ (R=0,67, р<0,05).

VEGF у хворих на ГХ без АО та супутніх порушень вуглеводного профілю корелював з рівнем NO3 (R=-0,56). Активність eNOS залежала від ТГ (R=-0,45), ХС ЛПНЩ (R=-0,45). ОТ корелював з iNOS (R=0,40), S-нітрозотіол - з NO3 (R=-0,41) та ТГ (R=0,39). Рівень ІЛ-6 залежав від ДАТ (R=0,43) та ХС (R=0,39).

Таким чином встановлено достовірне підвищення плазматичного рівню фактору ангіогенезу у хворих на ГХ з коморбідним станом з максимальними показниками пептиду хворих на ГХ з супутнім ЦД діабетом 2 типу. Рівень експресії VEGF підвищується з віком, пропорційно тривалості хвороби. Показники VEGF у жінок були вищими за чоловіків, але детальний аналіз показав, що зрілі чоловіки мали достовірно вищу активність VEGF ніж жінки тієї ж вікової категорії, а в групі похилого віку навпаки. При аналізі вікових та гендерних особливостей в групах хворих в залежності від навності дисглікемії, встановлено вплив супутніх змін параметрів ліпідного профілю та ІМТ на плазматичний рівень судинного ендотеліального фактору росту. Встановлено вплив дисглікемії на активність VEGF у хворих на ГХ з супутнім ЦД 2-го типу, що підтверджено кореляційним зв’язком фактору ангіогенезу з глікованим гемоглобіном. У хворих на ГХ з супутнім предіабетом та у пацієнтів на ГХ без коморбідності на плазматичну активність VEGF впливають постпрандіальні рівні інсуліну та глюкози. Наявність АО сприяє підвищенню рівня VEGF у всіх групах хворих, а супутня дисглікемія у хворих з АО підсилює активацію фактору ангіогенезу пропорційно наростанню ІР, маси тіла. Підвищення активності VEGF пов’язане з розвитком ендотеліальної дисфункції, що прогресує при наявності коморбідного стану, та супроводжується зниженням рівня eNOS, активацією iNOS, депонуванням оксиду азоту, що проявляється підвищенням S-нітрозотіолу. У всіх групах хворих на ГХ встановлено високо достовірний кореляційний зв’язок фактору ангіогенезу з плазматичним рівнем апеліна.

Висновки до четвертого розділу:

* У хворих на ГХ з супутнім ЦД 2-го типу встановлено достовірно вищі показники VEGF у порівнянні з хворими на ГХ з предіабетом, пацієнтами з ГХ без коморбідного стану та групою контролю.
* Встановлено вікові та гендерні особливості активності VEGF, та залежать від віку та тривалості хвороби. У пацієнтів жіночої статі гіперпродукція VEGF асоціювались віком, тривалим анамнезом ГХ та ЦД 2-го типу, високим САТ, дисліпідемією, ожирінням.
* Встановлено вплив дисглікемії на активність VEGF у хворих на ГХ з супутнім ЦД 2-го типу, що підтверджено кореляційним зв’язком фактору ангіогенезу з глікованим гемоглобіном. У хворих на ГХ з супутнім предіабетом та у пацієнтів на ГХ без коморбідності на плазматичну активність VEGF впливають постпрандіальні рівні інсуліну та глюкози.
* У 84,5% пацієнтів з ГХ діагностовано АО, що асоціюється з достовірним збільшенням показників вуглеводного профілю (глюкоза, інсулін, HbА1c, НОМА), а також з гіперпродукцією VEGF. Наявність АО та коморбідного стану сприяє підвищенню рівня VEGF.
* Підвищення активності VEGF пов’язане з розвитком ендотеліальної дисфункції, що прогресує при наявності коморбідного стану, та супроводжується зниженням рівня eNOS, активацією iNOS, S-нітрозотіолу. У всіх групах хворих на ГХ встановлено високо достовірний прямий кореляційний зв’язок фактору ангіогенезу з плазматичним рівнем iNOS, апеліном, зворотний – з eNOS.

Розділ 5

РОЛЬ ІМУНОЗАПАЛЕННЯ У ФОРМУВАННІ ПОРУШЕНЬ ЛІПІДНОГО ТА ВУГЛЕВОДНОГО ОБМІНІВ, ВЗАЄМОЗВ’ЯЗОК ОНКОСТАТИНУ М ТА ІНТЕРЛЕЙКІНУ-6 З ПАРАМЕТРАМИ ВАЗОАКТИВНОГО ПУЛУ ОКСИДУ АЗОТУ, ОЖИРІННЯМ, ІНСУЛІНОРЕЗИСТЕНТНІСТЮ

5.1. Вивчення параметрів вуглеводного профілю, показників системи оксиду азоту у взаємозв’язку з активністю онкостатину М та інтерлейкіну-6 у хворих на гіпертонічну хворобу з дисглікемією.

Все більше підтверджень здобуває теорія, згідно з якою провідну роль у розвитку та прогресуванні кардіоваскулярної патології відіграють процеси імунного запалення. Активно вивчаються механізми каскадної активації системи прозапальних цитокінів у патогенезі ГХ, ЦД 2, атеросклерозу та ішемічної хвороби серця, ремоделюванні судин та міокарда, розвитку хронічної серцевої недостатності.

Онкостатин М є представником сімейства прозапального цитокіну – ІЛ-6. Цитокіни цього підкласу реалізовують свій біологічний вплив через гетеродімерний рецептор глікопротеїн 130, здатні активувати внутрішньоклітинний сигнальний механізм у поєднанні з рецептором чинника пригнічення лейкозу, направлений на стимуляцію янус кінази І і ІІ типу, а також тирозинкінази. Біологічні ефекти онкостатину М різноманітні, і включають в себе участь у багатьох фізіологічних і патофізіологічних процесах. [150].

Незважаючи на значний інтерес до цієї проблеми, роботи по вивченню факторів, що впливають на розвиток кардіометаболічних порушень, поки не дають вичерпної інформації з цього питання.

Метою фрагменту було вивчення активності прозапальних цитокінів, параметрів вазоактивного пулу оксиду азоту у хворих на ГХ залежно від наявності супутнього ЦД 2-го типу, предіабету. Обстежено 92 пацієнта на ГХ віком від 30 до 80 років.

Пацієнти розподілені на 3 групи згідно наявності порушень вуглеводного обміну. 1 групу склали – 26 хворих на ГХ хворобу з супутнім ЦД 2-го типу. Середній вік – 58,09±0,96 р., чоловіків – 12, жінок – 14. САТ – 170,18±1,84, ДАТ – 95,10±0,86 мм.рт.ст. 42 пацієнти з ГХ та супутнім предіабетом склали 2 групу. Середній вік – 60,62±1,2 р., чоловіків – 15, жінок – 17. САТ – 171,70±5,18, ДАТ – 95,10±0,86 мм.рт.ст. Пацієнти 2 групи розділені на 2 підгрупи: 2а – 21 пацієнт з ГН; 2Б – 21 хворий з НТГ. 3 група представлена 24 хворими на ГХ без супутніх порушень вуглеводного обміну. Середній вік – 56,18±1,1 р., чоловіків – 15, жінок – 19. САТ – 165,35±1,79, ДАТ – 91,13±1,06 мм.рт.ст. Групи співставлені за віком та статтю.

Вивчення показників периферичної гемодинаміки встановило достовірно вищі (р<0,05) показники САТ та ДАД у 1 та 2 групі у порівнянні із 3 групою. Тривалість ГХ у хворих 1 та 2 групи (11,76±0,72 р. та 11,42±1,2 р. відповідно) достовірно (р<0,05) довша у порівнянні з хворими 3 групи (7,98±0,65 р.). Результати обстеження хворих представлені в табл. 5.1.

Параметри вуглеводного обміну у хворих на ГХ з супутнім ЦД 2-го типу достовірно відрізнялись (р<0,05) від усіх груп. Значення глюкози та інсуліну натще, й після ПТТГ у хворих на ГХ з предіабетом достовірно перевищували показники групи хворих на ГХ без порушень вуглеводного обміну (р<0,05). Значення глюкози та інсуліну натще в групі з ГН достовірно перевищували показники групи ПТГ. А інсулін та глюкоза ПТТГ в групі ПТГ достовірно перевищувала значення групи ГН. Найвищі показники НОМА-IR зафіксовані в групах хворих на ГХ з супутнім ЦД 2-го типу та ГХ з ГН. При аналізі функціонального тану підшлункової залози на підставі вивчення показника НОМА-FB встановлено достовірно нижчі значенні в групах з коморбідним станом. Найменші значення НОМА-FB встановлені а групі хворих на ГХ з супутнім ЦД 2-го типу та у пацієнтів з ГХ та ГН.

Встановлено наявність ендотеліальної дисфункції у 86 % хворих загальної вибірки, що характеризувалось зниженням активності eNOS, підвищенням iNOS та sNO у порівнянні з групою контролю. Найвиразніші зміни у показниках вазоактивного пулу оксиду азоту встановлено у хворих 1 групи із супутнім ЦД 2-го типу. Достовірні відмінності у порівнянні із групою контролю та хворими на ГХ без дисглікемії також встановлені у пацієнтів 2 групи, що підкреслює важливість виявлення предіабету.

Таблиця 5. 1

**Результати лабораторного обстеження хворих на ГХ з дисглікемією.**

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Група  Показники | 1 група, n=26 | 2 група, n=42 | | | 3 група,  n=24 | Контроль,  n=10 |
| 2а група | 2б група | |
| Глюкоза натще ммоль/л | 8,67±0,39\*# | 6,11±0,21\*# | | | 4,86±0,1 | 4,41±0,03 |
| 6,77±0,21\*# | 5,89±0,11\*# | |
| Глюкоза ПТТГ ммоль/л | - | 7,84±0,32\*# | | | 5,72±0,09\* | 5,12±0,08 |
| 6,95±0,02\*# | 9,07±0,07\*# | |
| Hb1Ac, % | 8,33±0,24\*# | 6,33±0,28\*# | | | 5,65±0,17\* | 4,89±0,30 |
| 6,35±0,57\*# | 6,08±0,36\*# | |
| Інсулін натще, мОД/мл | 25,99±1,14\*# | 21,71±1,27\*# | | | 15,19±0,99\* | 5,82±0,48 |
| 21,29±1,96\*# | 17,57±2,45\*# | |
| Інсулін ПТТГ, мОД/мл | - | 77,04±3,98\*# | | | 43,71±2,31\* | 13,79±0,65 |
| 67,38±4,05\*# | 85,27±8,90\*# | |
| НОМА-IR | 8,69±0,94\*# | 5,76±0,43\*# | | | 2,97±0,26\* | 1,27±0,12 |
| 6,06±0,52\*# | 5,51±2,01\*# | |
| НОМА-FB | 121,40±10,98\*# | 143,58±12,57\*# | | | 229,85±14,33\* | 174,92±12,58 |
| 133,02±10,22\*# | | 155,19±15,55\*# |
| eNOS, пмоль/хв \* мг білка | 0,533±0,02\*# | 0,613±0,01\* | | | 0,606±0,01\* | 0,722±0,01 |
| 0,617±0,04\* | 0,703±0,08 | |

Продовження таблиці 5.1.

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| iNOS, пмоль/хв \* мг білка | 0,356±0,01\* | 0,378±0,02\* | | 0,352±0,01\* | 0,183±0,01 |
| 0,282±0,02\*# | 0,438±0,05\*# |
| sNO, мМоль/л | 0,42±0,02\*# | 0,43±0,02\* | | 0,37±0,01\* | 0,21±0,00 |
| 0,45±0,08\*# | 0,54±0,03\*# |
| NO2, мМоль/л | 11,98±0,55 | 11,67±0,41 | | 11,18±0,55 | 12,31±0,76 |
| 8,34±0,42\*# | 13,20±0,45 |
| NO3, мМоль/л | 20,34±1,07\* | 19,54±0,88\* | | 18,82±0,59\* | 23,26±0,66 |
| 12,03±1,38\*# | 21,14±0,33# |
| ОсМ, пг/мл | 13,22±1,79\*# | 24,49±2,24\*# | | 30,59±2,42\* | 7,93±0,06 |
| 31,33±3,65\* | 15,88±1,19\*# |
| ІЛ-6, пг/мл | 10,96±2,02\*# | 15,23±1,13\*# | | 25,04±2,85\* | 2,62±0,03 |
| 13,99±1,65\*# | 11,34±0,86\*# |

**Примітка:** \* – р<0,05 у порівнянні з групою контролю, # - у порівнянні з 3 групою.

Вивчення показників вазоактивного пулу оксиду азоту показало достовірне зниження eNOS у хворих на ГХ у порівнянні з групою контролю. Найнижчі показники встановлено в групах хворих на ГХ з супутнім ЦД 2-го типу та у пацієнтів з ПТГ. Виявлено зниження eNOS з віком у загальній виборці хворих на ГХ (R=-0,33, р<0,05). Значення iNOS та sNO у 1,5 - 2 рази перевищували показники групи контролю.

Напруга зсуву є потужним стимулом для вивільнення оксиду азоту, тому у нашому дослідженні рівні нитратів та нітритів достовірно не відрізнялись при порівнянні груп з коморбідністю. Але в умовах ендотеліальної дисфункції, яка є характерною для ГХ та ЦД 2-го типу, відбувається гіперактивація iNOS та депонування синтезованого NO за рахунок нітрування тірозинових залишків білків, про що свідчать високі рівні sNO. Максимальні рівні sNO встановлені у хворих із супутнім предіабетом та ЦД 2-го типу.

Вивчення кореляційних взаємозв’язків параметрів вазоактивного пулу оксиду азоту із показниками вуглеводного профілю підтвердило участь дисглікемії у розвитку ендотеліальної дисфункції. Так, в 1 групі встановлено залежність iNOS від рівня інсуліну натще та глікозильованого гемоглобіну (R=0,81, R=0,38 відповідно, р<0,05). У пацієнтів 2 групи рівень iNOS підвищувався пропорційно до значення глюкози після ПТТГ (R=0,35, р<0,05). У 3 групі рівень глюкози та інсуліну після ПТТГ залежав від sNO (R=0,26, R=0,28 відповідно, р<0,05).

При аналізі показників імунозапалення встановлено 3–15 кратне перевищення показників ОсМ та ІЛ-6 у хворих загальної вибірки у порівнянні з групою контролю. Активність цитокінів суттєво (р<0,05) відрізнялась в групах, та найвищі значення ОсМ та ІЛ-6 виявлені у хворих на ГХ з ГН та у пацієнтів з ГХ без супутніх порушень вуглеводного профілю.

Можливо, що гемодинамічний стрес є стимулом для підвищення секції ІЛ-6, адже встановлено пряму достовірну (р<0,05) залежність рівня ІЛ-6 від рівня ДАД в групах хворих на ГХ: R=0,46 в групі хворих на ГХ із супутнім предіабетом; R=0,35 – у пацієнтів з ГХ без супутніх порушень вуглеводного обміну. Встановлено достовірні взаємозв’язки ОсМ з інсуліном натще (R=0,21) й після ПТТГ (R=0,37), та рівнем глюкози після ПТТГ (R=0,28). Встановлено односпрямовану активність цитокінів у хворих на ГХ, залежно від наявності порушень вуглеводного профілю, що підтверджено достовірними (р<0,05) кореляційними взаємозв’язками цитокінів у групах: R=0,81 в групі хворих на ГХ з супутнім ЦД 2-го типу; R=0,76 – у пацієнтів з ГХ та предіабетом; R=0,70 – у хворих на ГХ без порушень вуглеводного профілю.

Проаналізовані гендерні особливості імунозапалення у хворих на ГХ, залежно від наявності коморбідного стану. Так в групі хворих на ГХ з супутнім ЦД 2-го типу активність ОсМ та ІЛ-6 у чоловіків достовірно перевищувала рівні цитокінів у жінок: ОсМ пг/мл – 17,05±4,12 vs 10,66±0,62 та ІЛ-6 пг/мл – 15,17±4,81 vs 8,15±0,37, р<0,05. У хворих на ГХ з супутнім предіабетом та у пацієнтів на ГХ без коморбідного стану тенденція до превалювання гіперцитокінемії у чоловіків зберігалась. ОсМ пг/мл – 26,14±5,75 vs 21,62±3,65 та ІЛ-6 пг/мл – 13,03±1,03 vs 11,74±0,70, р<0,05 у хворих на ГХ з предіабетом. ОсМ пг/мл – 35,52±6,46 vs 23,02±4,46 та ІЛ-6 пг/мл – 28,49±7,33 vs 17,17±2,33, р<0,05 у хворих на ГХ без коморбідності.

У хворих на ГХ з супутнім ЦД 2 встановлено залежність імунозапалення від виразності ожиріння, дисліпідемії, ендотеліальної дисфункції, про що свідчать численні достовірні кореляційні взаємозв’язки ОсМ та ІЛ-6 з масою тіла, ОТ, ХС, КА, індуцибельною синтазою оксиду азоту (табл. 5.2).

Таблиця 5.2

**Кореляційні зв’язки онкостатину М та інтерлейкіну-6 у хворих на ГХ з ЦД 2-го типу.**

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Показники | ОсМ,пг/мл | Іл-6, пг/мл | Маса тіла, кг | ОТ, см | ХС, ммоль/л | ХС ЛПНЩ, ммоль/л | КА | iNOS |
| ОсМ,пг/мл | н/д | 0,91 | н/д | 0,46 | 0,70 | 0,70 | 0,35 | 0,55 |
| Іл-6, пг/мл | 0,91 | н/д | 0,49 | 0,53 | 0,66 | 0,83 | 0,53 | 0,55 |

У пацієнтів з ГХ та ГН кореляційні взаємозв’язки параметрів імунозапалення представлені у таблиці 5.3. Встановлено залежність ОсМ та ІЛ-6 від віку, абдомінального типу ожиріння, дисліпідемії, ендотеліальної дисфункції, зворотну залежність цитокінів від рівня VEGF.

Таблиця 5.3

**Кореляційні зв’язки онкостатину М та інтерлейкіну-6 у хворих на ГХ з гіперглікемією натще.**

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Показники | ОсМ,пг/мл | Іл-6, пг/мл | Вік, роки | ОТ/ОС | ХС, ммоль/л | ХС ЛПНЩ, ммоль/л | VEGF | S-NO |
| ОсМ,пг/мл | н/д | 0,93 | 0,76 | 0,75 | 0,65 | н/д | -0,86 | 0,57 |
| Іл-6, пг/мл | 0,93 | н/д | 0,64 | 0,68 | 0,73 | 0,71 | -0,83 | 0,82 |

Встановлені достовірні кореляційні зв’язки цитокінів з параметрами вуглеводного профілю, ожирінням, індексом ІР, S-NO вказують на залучення процесів імунозапалення у розвиток кардіометаболічних порушень у хворих з предіабетом (табл. 5.4). Зворотні кореляційні зв’язки цитокінів з рівнем HOMA-FB та VEGF свідчать про погіршення функціонального стану підшлункової залози при прогресуванні імунозапалення, а також про можливі протективні властивості маркеру ангіогенезу у хворих на ГХ з супутньою ПТГ.

Таблиця 5.4

**Кореляційні зв’язки онкостатину М та інтерлейкіну-6 у хворих на ГХ з порушеною толерантністю до глюкози.**

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Показники | ОсМ,пг/мл | Іл-6, пг/мл | ОТ/ОС | Інсулін натще | Глюкоза натще | HOMA-IR | HOMA-FB | VEGF | S-NO |
| ОсМ,пг/мл | н/д | 0,80 | 0,75 | 0,89 | 0,89 | 0,89 | -0,85 | -0,84 | 0,74 |
| Іл-6, пг/мл | 0,80 | н/д | 0,68 | 0,89 | 0,89 | 0,89 | -0,85 | -0,80 | 0,75 |

У хворих на ГХ без супутніх порушень вуглеводного профілю також встановлено вплив дисліпідемії ГІ, ендотеліальної дисфункції на розвиток імунозапалення, що підтверджено зафіксованими достовірними взаємозв’язками цитокінів з ТГ, інсуліном натще, iNOS (табл. 5.5).

Таблиця 5.5

**Кореляційні зв’язки онкостатину М та інтерлейкіну-6 у хворих на ГХ без порушень вуглеводного профілю.**

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Показники | ОсМ,пг/мл | Іл-6, пг/мл | ТГ | ХС ЛПНЩ | Інсулін натще | iNOS |
| ОсМ,пг/мл | н/д | 0,82 | 0,51 | 0,54 | 0,57 | 0,58 |
| Іл-6, пг/мл | 0,82 | н/д | 0,56 | 0,63 | 0,59 | 0,58 |

Проведено аналіз гендерних та вікових особливостей розвитку імунозапалення у хворих на ГХ, залежно від наявності порушень вуглеводного профілю. Рівень імунозапалення у хворих на ГХ похилого віку перевищував показники цитокінемії пацієнтів зрілого віку. Тенденція зберігалась при розподілі хворих за наявністю коморбідного стану. Так, у хворих на ГХ з супутнім ЦД 2-го типу похилого віку рівень ОсМ та ІЛ-6 пг/млскладав 14,41±2,29 та 12,34±2,61 проти 9,65±0,72 та 6,83±0,46 зрілого віку (р<0,05 при порівнянні показників осіб похилого та зрілого віку). У пацієнтів з ГХ та супутнім предіабетом похилого віку рівень ОсМ та ІЛ-6 пг/мл складав 31,90±6,58 та 18,17±1,71 проти 13,25±1,12 та 11,61±0,63 зрілого віку (р<0,05 при порівнянні показників осіб похилого та зрілого віку). В групі хворих на ГХ без коморбдіного стану тенденція до змін у показниках імунозапалення була протилежною. У пацієнтів зрілого віку рівень ОсМ та ІЛ-6 пг/мл складав 34,36±5,15 та 26,03±5,70 та достовірно (р<0,05) перевищував показники пацієнтів похилого віку 17,12±2,17 та 16,06±1,89.

У таблиці 5.6 представлені дані аналізу показників імунозапалення в групах хворих на в залежності від наявності супутньої патології, які розподілені за віком та статтю. Встановлено достовірні розбіжності у хворих чоловічої та жіночої статі в рамках групи, залежно від коморбідного стану.

Таблиця 5.6

**Порівняльний аналіз гендерних та вікових особливостей показників імунозапалення в групах хворих на ГХ в залежності від наявності коморбідного стану.**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Показник  Група | | | Онкостатин М, пг/мл | ІЛ-6, пг/мл |
| ГХ та ЦД 2-го типу | Похилий вік | Ч | 19,83±5,03\* | 18,13±6,01\* |
| Ж | 10,79±0,82 | 8,47±0,41\* |
| Зрілий вік | Ч | 8,72±1,63 | 6,29±0,70 |
| Ж | 10,27±0,60 | 7,19±0,63 |

Продовження таблиці 5.6

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| ГХ та предіабет | Похилий вік | Ч | 44,32±0,32# | 15,64±0,52# |
| Ж | 25,69±8,35# | 12,06±1,32 |
|  | Зрілий вік | Ч | 17,05±0,34 | 11,73±1,00 |
| Ж | 18,91±2,91 | 11,52±0,88 |
| ГХ | Похилий вік | Ч | 20,37±1,32 | 18,13±1,21 |
| Ж | 16,04±0,98 | 15,37±0,56 |
| Зрілий вік | Ч | 37,41±7,00^ | 29,78±8,18^ |
| Ж | 28,26±6,69^ | 18,52±4,18 |

Примітка: \*, #, ^ – р<0,05 у порівнянні з групою іншого віку.

Достовірне перевищення показників імунозапалення встановлено у хворих чоловічої статі похилого віку показників жіночої статі похилого та зрілого віку в групах хворих на ГХ з супутнім ЦД 2-го типу та у пацієнтів з ГХ та предіабетом. В групі хворих на ГХ без коморбідного стану у хворих чоловічої статі рівень цитокінів вищий за пацієнтів жіночної статі, незалежно від віку. Але достовірно більш виразне імунозапалення характерне для осіб зрілого віку обох статей.

Аналіз кореляційних залежностей в групі хворих на ГХ з супутнім ЦД 2-го типу похилого віку показав розвиток ендотеліальної дисфункції при тривалому перебігу ГХ (S-нітрозотіол – тривалість ГХ R=0,45, р<0,05), пропорційно до дисліпідемії (iNOS – ХС R=0,42; - ХС ЛПНЩ R=0,80; -КА R=0,46; р<0,05) та гіперглікемії (iNOS – глікований гемоглобін R=0,53, р<0,05). Взаємозв’язки ОсМ та ІЛ-6 в даній групі хворих представлені в табл. 5.7, та характеризуються залежністю цитокінів від ожиріння та дисліпідемії.

У хворих на ГХ з супутнім ЦД 2-го типу зрілого віку встановлено залежність ОсМ та ІЛ-6 від інсуліну натще та індексу ІР НОМА: ОсМ - НОМА ІР R=0,90, р<0,05. ІЛ-6 - інсулін натще R=0,94; - НОМА ІР R=0,95, р<0,05. Рівень ендотеліальної синтази оксиду азоту зменшувався пропорційно до гіперглікемії eNOS – глюкоза натще R=-0,90, р<0,05.

Таблиця 5.7

**Кореляційні зв’язки онкостатину М та інтерлейкіну-6 у хворих на ГХ з супутнім ЦД 2-го типу похилого віку.**

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Показники | ОсМ,пг/мл | Іл-6, пг/мл | ОС | ХС | ХС ЛПНЩ | КА |
| ОсМ,пг/мл | н/д | 0,90 | н/д | 0,78 | 0,73 | н/д |
| Іл-6, пг/мл | 0,90 | н/д | 0,65 | 0,86 | -0,59 | 0,52 |

В групі пацієнтів з ГХ та ЦД 2-го типу жіночої статі встановлено залежність ІЛ-6 від САТ R=0,75, та ДАТ R=0,71, р<0,05. У осіб чоловічої статі з ГХ та ЦД 2-го типу виявлено достовірну залежність ІЛ-6 від параметрів ліпідного профілю (ХС R=0,76, ХС ЛПНЩ R=0,90, КА R=0,76) та величини масі тіла R=0,73 та ОС R=0,83, р<0,05. Рівень ОсМ залежав від ХС R=0,79, р<0,05. Встановлена позитивна кореляція ОсМ та ІЛ-6 R=0,91, р<0,05. Активність іNOS зростала пропорційно до глікованого гемоглобіну R=0,78, р<0,05.

У хворих на ГХ з супутнім предіабетом похилого віку виявлено зворотну залежність параметрів вазоактивного пулу оксиду азоту від рівня цитокінів: ОсМ – NO3 R=-0,81; -eNOS R=-0,76, р<0,05.

У жінок з ГХ та предіабетом виявлені достовірні кореляційні зв’язки ІЛ-6 з параметрами ліпідного профілю (ХС R=0,67, ХС ЛПНЩ R=0,71, р<0,05). Зворотний зв’язок апеліну та судинного ендотеліального фактору росту встановлено з ОсМ (R=-0,85, R=-0,65, р<0,05) та ІЛ-6 (R=-0,82, R=-0,66, р<0,05). Рівень іNOS залежав від віку R=0,71, ОТ/ОС R=0,66, глюкози ПТТГ R=0,81, інсуліну ПТТГ R=0,78, HOMA FB R=-0,80, р<0,05. Активність eNOS змінювалась пропорційно до ІМТ R=-0,82 та ОТ R=-0,71, р<0,05.

У чоловіків з ГХ та предіабетом рівень цитокінів зростав з віком: ОсМ R=0,99 та ІЛ-6 R=0,82, р<0,05. Активність ІЛ-6 зростала пропорційно ОТ/ОС R=0,87, глікованого гемоглобіну R=0,86, інсуліну натще R=0,96, р<0,05. Встановлено пряму залежність ОсМ від ХС R=0,82, ТГ R=0,83, глікованого гемоглобіну R=0,88 та зворотну – від судинного ендотеліального фактору росту R=-0,90 та апеліну R=-0,84, р<0,05.

Найбільша кількість кореляційних взаємозв’язків встановлена в групі хворих на ГХ без коморбідного стану. В табл. 5.8 представлені достовірні залежності цитокінів в групі хворих на ГХ без коморбідного стану зрілого віку. Також встановлено достовірну залежність функціонального стану підшлункової залози від рівня ендотеліальної синтази оксиду азоту: eNOS HOMA FB R=0,60, р<0,05; та підвищення iNOS пропорційно до індексу ОТ/ОС R=0,43, р<0,05.

Таблиця 5.8

**Кореляційні зв’язки онкостатину М та інтерлейкіну-6 у хворих на ГХ без коморбідного стану зрілого віку.**

|  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Показники | ХС | ТГ | ХС ЛПНЩ | Глюкоза натще | Інсулін натще | Інсулін ПТТГ | iNOS |
| ОсМ,пг/мл | 0,59 | 0,43 | 0,59 | -0,46 | -0,42 | -0,70 | 0,57 |
| Іл-6, пг/мл | 0,67 | 0,49 | 0,61 | н/д | н/д | -0,69 | 0,56 |

У хворих на ГХ без коморбідного стану похилого віку виявлені достовірні кореляційні залежності ОсМ від ОТ R=0,64, ХС R=0,85, ТГ R=0,74, ХС ЛПНЩ R=0,83, ХСЛПДНЩ R=0,73, КА R=0,67, глюкози натще R=0,87, глікованого гемоглобіну R=0,71, інсуліну натще R=0,92, індексу ІР НОМА R=0,93, апеліну R=-0,82, р<0,05. На рівень ІЛ-6 впливали ТГ/ЛПВЩ R=0,73, КА R=0,67, NO2 R=-0,82, NO3 R=-0,70, апелін R=-0,78, р<0,05. Рівень eNOS залежав від маси тіла R=-0,63, тривалості ГХ R=-0,87, р<0,05.   
На показники iNOS впливали: глюкоза ПТТГ R=0,79, інсулін ПТТГ R=0,72, HOMA FB R=-0,64, р<0,05.

В групі хворих на ГХ без коморбідного стану чоловічої статі рівень   
ІЛ-6 зростав пропорційно ОсМ R=0,80, ХС R=0,63, ХС ЛПНЩ R=0,58, iNOS R=0,71, р<0,05. ОсМ залежав від ХС R=0,67, ТГ R=0,56, VEGF R=-0,60, р<0,05. Встановлено кореляційний зв’язок S-нітрозотіола з ОТ/ОС R=0,61, інсуліном натще R=0,55, р<0,05. Показник функціонального стану підшлункової залози зменшувався пропорційно наростанню маси тіла: HOMA FB – ІМТ R=-0,55, р<0,05.

В групі хворих на ГХ без коморбідного стану жіночої статі рівень   
ІЛ-6 прямо залежав від ХС ЛПНЩ R=0,51 та зворотно від ХС ЛПВЩ   
R=-0,48, р<0,05. Рівень S-нітрозотіолу залежав від ХС ЛПДНЩ R=0,47, глікованого гемоглобіну R=0,66, глюкози ПТТГ R=0,65, р<0,05. Активність еNOS зменшувалась при наростанні маси тіла R=-0,52 та глікованого гемоглобіну R=-0,46 р<0,05. Кореляційний зв’язок iNOS з глісованим гемоглобіном R=0,65, та HOMA FB R=-0,48, р<0,05.

Таким чином у дослідженні встановлено гендерні та вікові особливості розвитку імунозапалення у хворих на ГХ, залежно від наявності коморбідного стану. Виявлено численні достовірні кореляційні взаємозв’язки параметрів імунозапалення з показниками вуглеводного, ліпідного профілю, параметрами вазоактивного пулу оксиду азоту, що вказують та здатність метаболічних детермінант ЦД 2-го типу потенційно запускати цілий патофізіологічний каскад, що призводить до ендотеліальної дисфункції та активації імунозапальних процесів.

5.2. Онкостатин М та інтерлейкін-6 у хворих на гіпертонічну хворобу з коморбідністю та супутнім ожирінням.

Враховуючи численні взаємозв'язки показників імунозапалення з ожирінням, ми проаналізували активність цитокінів в групах хворих на ГХ з порушеннями вуглеводного профілю в залежності від наявності підвищеної маси тіла (ПМТ) та ожиріння (ОЖ). Порівняльна характеристика анамнестичних, антропометричних даних, показників ліпідного, вуглеводного профілів, маркерів імунозапалення, параметрів вазоактивного пулу оксиду азоту в групі хворих на ГХ з супутнім ЦД 2-го типу представлена в табл. 5.9.

Таблиця 5.9

**Дані анкетування, антропометричного, лабораторного обстеження хворих на ГХ з супутнім ЦД 2-го типу в залежності від маси тіла (M±SE).**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Групи  Показник | Пацієнти з ГХ та ЦД 2-го типу | | |
| НМТ | ПМТ | ОЖ |
| Тривалість ГХ, роки | 11,66±2,84 | 12,24±1,09\* | 12,24±1,09\* |
| Тривалість ЦД 2-го типу, роки | 6,5±0,50^ | 5,25±1,03\* | 4,20±0,40\*^ |
| САТ, мм.рт.ст. | 161,32±14,43 | 166,656±6,66 | 174,66±2,57\*^ |
| ДАТ, мм.рт.ст. | 92,75±4,19^ | 98,66±4,66\* | 96,23±1,19 |
| ІМТ, кг/м2 | 24,15±0,12 | 27,32±0,39\* | 34,61±0,47\*^ |
| ОТ, см | 87,50±1,36^ | 97,89±1,70\* | 110,25±2,36\*^ |
| ХС, ммоль/л | 5,34±0,13 | 5,75±0,36 | 6,29±0,21\*^ |
| ТГ, ммоль/л | 2,24±0,65 | 2,25±0,09 | 2,82±0,11^ |
| ХСЛПВЩ, ммоль/л | 0,95±0,11 | 0,90±0,15 | 0,85±0,04 |
| ХСЛПНЩ, ммоль/л | 3,25±0,12 | 3,39±0,35 | 3,87±0,19\* |
| ХСЛПДНЩ, ммоль/л | 1,20±0,22 | 1,21±0,13 | 1,38±0,12\*^ |
| КА | 4,34±1,06 | 3,99±1,30 | 6,26±+0,56\*^ |
| Глюкоза натще, ммоль/л | 8,10±1,65 | 8,63±2,25\* | 8,65±0,52\* |
| Глікований гемоглобін, % | 7,80±0,31 | 7,62±1,39 | 8,03±0,25^ |
| Інсулін натще, ммоль/л | 19,83±6,36 | 21,91±1,27 | 26,03±1,61\*^ |
| HOMA-IR | 8,11±4,77 | 8,19±2,40 | 10,76±1,34\*^ |
| HOMA-FB | 118,87±24,06 | 143,60±41,71\* | 148,17±11,36\* |
| ОсМ, пг/мл | 47,22±2,98^ | 18,47±1,38\* | 15,67±1,91\* |
| ІЛ-6, пг/мл | 48,78±6,45^ | 16,26±0,67\* | 12,91±2,16\* |
| NO2 | 10,43±1,21 | 11,70±1,77 | 11,85±0,67 |
| NO3 | 17,17±2,69 | 19,25±3,56\* | 19,49±1,28\* |
| eNOS | 0,566±0,03^ | 0,639±0,08\* | 0,591±0,02 |
| iNOS | 0,279±0,06^ | 0,449±0,07\* | 0,352±0,02\* |
| S-NO | 0,49±0,02 | 0,53±0,12 | 0,43±0,03 |

Примітка: \* - відмінності достовірні у порівнянні з хворими з НМТ, ^ - відмінності достовірні у порівнянні з групою ПМТ.

Встановлено найвищу тривалість ГХ, найбільші рівні САТ та ДАТ у хворих з ПМТ та ОЖ. Для хворих на ГХ з супутнім ЦД 2-го типу та ПМТ й ОЖ характерний абдомінальний тип ожиріння, дисліпідемія з найбільшими змінами в групі хворих з ОЖ, про що свідчать показники ліпідного профілю та ОТ. Аналіз параметрів вуглеводного профілю показав найвиразніші зміни у хворих з ОЖ. В той же час найменший показник функціонального стану підшлункової залози встановлено у хворих на ГХ з нормальною масою тіла (НМТ). Можливо це пов’язано з перебігом ЦД, адже найтриваліший анамнез ЦД 2-го типу виявлено саме у цих хворих. Також саме у хворих з НМТ встановлено найвищі показники імунозапалення та найменший рівень eNOS, який залежав від ТГ/ХС ЛПВЩ R=-0,55 рівня глюкози та інсуліну натще R=-0,54 та R=-0,65 відповідно, р<0,05. У хворих на ГХ з ЦД 2-го типу з ПМТ встановлено кореляційні зв’язки ОсМ з ІЛ-6 R=0,72, ХС R=0,40, ТГ R=0,47, глюкозою натще R=0,55, інсуліном натще R=0,46, S-нітрозотіолом R=0,46, р<0,05. ІЛ-6 корелював з ДАТ R=0,39, ХС R=0,64, ТГ R=0,54, глюкозою натще R=0,45, р<0,05. У хворих на ГХ з ЦД 2-го типу з ПМТ встановлено підвищення S-нітрозотіолу з віком R=0,36, р<0,05. Виявлено вплив ТГ та ХС ЛПДНЩ на рівень eNOS R=-0,35 та R=-0,36 відповідно, р<0,05. Зворотний зв’язок eNOS з тривалістю ЦД 2-го типу R=-0,86 виявлено у хворих з ПМТ. Ожиріння сприяло розвитку дисліпідемії (ОТ/ОС – ТГ R=0,35, ОТ/ОС – ХС ДНЩ R=0,35, ОТ – КА R=0,36) та підвищенню САТ R=0,32, р<0,05. У хворих на ГХ з ЦД 2-го типу та ОЖ встановлено кореляційні зв’язки ОсМ з ІЛ-6 R=0,81, ХС R=0,56, ХС ЛПДНЩ R=0,50, р<0,05; ІЛ-6 з ХС R=0,60, ХС ЛПДНЩ R=0,70, КА R=0,46, р<0,05.

В таблиці 5.10 представлені дані анамнезу, антропометрії, дослідження ліпідного, вуглеводного профілів, параметрів вазоактивного пулу оксиду азоту. Встановлено підвищення САТ та ДАТ у хворих на ГХ з предіабетом пропорційно ожирінню з максимальними показниками у хворих з супутнім ОЖ. ІМТ та ОТ достовірно відрізнялись в групах, та найвищі зафіксовані у хворих з ОЖ.

Таблиця 5. 10

**Анамнестичні дані, показники антропометрії, лабораторного обстеження хворих на ГХ з супутнім предіабетом в залежності від маси тіла (M±SE).**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Групи  Показник | Пацієнти з ГХ та предіабетом | | |
| НМТ | ПМТ | ОЖ |
| Тривалість ГХ, роки | 11,00±4,0^ | 12,66±5,78\* | 11,15±1,86 |
| САТ, мм.рт.ст. | 152,00±0,90^ | 160,00±2,32\* | 174,23±5,89\*^ |
| ДАТ, мм.рт.ст. | 80,00±1,23^ | 92,00±2,32\* | 96,47±3,78\*^ |
| ІМТ, кг/м2 | 24,25±0,11 | 28,29±0,21\* | 34,64±0,52\*^ |
| ОТ, см | 89,50±3,22^ | 96,00±2,15\* | 109,44±1,93±\*^ |
| ХС, ммоль/л | 5,50±0,21 | 5,85±0,35 | 6,26±0,34\*^ |
| ТГ, ммоль/л | 2,00±0,32 | 2,30±0,25 | 2,32±0,16 |
| ХС ЛПВЩ, ммоль/л | 1,07±0,06^ | 0,87±0,06\* | 0,90±0,05 |
| ХС ЛПНЩ, ммоль/л | 3,77±0,21 | 4,35±0,49 | 3,42±0,28^ |
| ХС ЛПДНЩ, ммоль/л | 0,90±0,11 | 1,04±0,11 | 0,95±0,08 |
| КА | 4,60±1,72^ | 6,41±0,92 | 5,71±0,52^ |
| Глюкоза натще, ммоль/л | 5,85±0,45^ | 6,22±0,56\* | 6,47±0,20\* |
| Глікований гемоглобін, % | 5,10±1,60^ | 5,90±0,28\* | 6,71±0,31\*^ |
| Глюкоза ПТТГ, ммоль/л | 6,97±0,65^ | 8,51±0,31\* | 7,67±0,26\*^ |
| Інсулін натще, ммоль/л | 18,65±1,32 | 20,12±2,12 | 24,45±1,21\*^ |
| Інсулін ПТТГ, ммоль/л | 55,25±3,20 | 58,28±2,70 | 68,86±4,47\*^ |
| HOMA-IR | 3,13±0,21 | 3,56±0,40 | 6,56±0,56\*^ |
| HOMA-FB | 150,56±10,21^ | 139,71±14,21\* | 142,05±12,31 |
| ОсМ, пг/мл | 15,21±2,12 | 27,45±3,10 | 29,42±3,79\* |
| ІЛ-6, пг/мл | 10,12±2,02 | 11,00±2,91 | 16,16±2,29\* |
| NO2 | 12,21±0,65 | 12,02±0,98 | 11,37±0,67 |
| NO3 | 19,65±1,31 | 19,56±1,21 | 20,20±1,62 |
| eNOS | 0,625±0,01^ | 0,585±0,02\* | 0,630±0,02 |
| iNOS | 0,325±0,02 | 0,328±0,02 | 0,378±0,02^ |
| S-NO | 0,36±0,02 | 0,40±0,02 | 0,44±0,04\* |

Примітка: \* - відмінності достовірні у порівнянні з хворими з НМТ, ^ - відмінності достовірні у порівнянні з групою ПМТ.

Дисліпідемію виявлено в усіх групах хворих, та найвищі показники ХС ЛВДНЩ та КА, найменші значення ХС ЛПВЩ встановлено у хворих з ПМТ.

У хворих на ГХ з предіабетом та ПМТ зафіксовані найвищі показники ХС ЛПНЩ, КА, глюкози ПТТГ, найнижчі значення функціонального стану підшлункової залози HOMA-FB, ХС ЛПВЩ, та eNOS, співставлені з групою ОЖ показники ОсМ. В групі хворих на ГХ з супутнім предіабетом та ОЖ виявлені найвищі значення ХС, ТГ, глюкози та інсуліну натще, інсуліну ПТТГ, НОМА ІР, iNOS та S-нітрозотіолу. У хворих з ОЖ встановлено зв’язок ОсМ з ІЛ-6 R=0,77, ОТ/ОС R=0,65, ХС R=0,83, ХС ЛПНЩ R=0,84, р<0,05. Виявлені достовірні взаємозв’язки ІЛ-6 з ДАТ R=0,65, ОТ/ОС R=0,78, ХС R=0,90, ХС ЛПНЩ R=0,84, iNOS R=0,64, р<0,05. Встановлено достовірний вплив абдомінального ожиріння не тільки на виразність імунозапалення, а й на розвиток дисліпідемії ОТ/ОС – ХС R=0,41; -ТГ R=0,44, р<0,05. ІМТ корелював з ДАТ R=0,54 та ТГ R=0,49, р<0,05. У хворих з ПМТ зафіксований достовірний взаємоз’язок ОсМ та HOMA-FB R=-0,39, р<0,05.

Аналіз анкетування хворих на ГХ без коморбідного стану (табл. 5.11) показав найдовший анамнез ГХ в групі хворих на ГХ з ОЖ. В той же час найвищі показники САТ встановлені у хворих з НМТ. ІМТ, ОТ у хворих з ОЖ достовірно перевищували показники пацієнтів з НМТ та ПМТ. Найвищі рівні ХС, ТГ , ХС ЛПНЩ, ХС ЛПДНЩ виявлені у хворих на ГХ з ПМТ, але вони недостовірно відрізнялись від показників ліпідного профілю пацієнтів з НМТ та ОЖ. Всі параметри вуглеводного профілю у хворих на ГХ з ОЖ достовірно відрізнялись від значень пацієнтів з НМТ та ПМТ. Показники ІЛ-6 достовірно не відрізняли при порівнянні груп. Рівень ОсМ найвищий в групі хворих з ОЖ, але значення переважали лише у 1,17 разів показники хворих з ПМТ та у 1,21 рази при порівнянні з пацієнтами з НМТ. Дослідження параметрів вазоактивного пулу оксиду азоту показало недостовірні відмінності показників нітратів, нітритів, ендотеліальної та індуцибельної синтаз оксиду азоту при порівнянні груп. Лише рівень S-нітрозотіолу достовірно перевищував значення хворих з ОЖ.

Таблиця 5.11

**Дані анкетування, антропометричного, лабораторного обстеження хворих на ГХ без коморбідного стану в залежності від маси тіла (M±SE).**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Групи  Показник | Пацієнти з ГХ | | |
| НМТ | ПМТ | ОЖ |
| Тривалість ГХ, роки | 7,93±1,35 | 7,81±0,94 | 8,46±1,25\*^ |
| САТ, мм.рт.ст. | 171,77±3,00^ | 161,58±2,72 | 165,05±3,34\* |
| ДАТ, мм.рт.ст. | 96,16±1,05 | 96,62±1,77 | 96,40±2,35 |
| ІМТ, кг/м2 | 23,11±0,41^ | 27,24±0,33 | 35,31±1,02\*^ |
| ОТ, см | 84,33±2,03^ | 91,72±1,44 | 111,50±3,01\*^ |
| ХС, ммоль/л | 5,74±0,28 | 6,13±0,30 | 5,75±0,25 |
| ТГ, ммоль/л | 2,65±0,10 | 2,74±0,09 | 2,69±0,11 |
| ХСЛПВЩ, ммоль/л | 1,07±0,06 | 1,14±0,06 | 0,98±0,06 |
| ХСЛПНЩ, ммоль/л | 3,46±0,24 | 3,95±0,23 | 3,53±0,23 |
| ХСЛПДНЩ, ммоль/л | 1,20±0,04 | 1,24±0,04 | 1,2±0,51 |
| КА | 4,59±0,39 | 4,73±0,22 | 5,00±0,33 |
| Глюкоза натще, ммоль/л | 4,97±0,14 | 4,72±0,09 | 5,97±0,16\* |
| Глікований гемоглобін, % | 5,01±0,21 | 5,50±0,22 | 6,30±+0,43\* |
| Глюкоза ПТТГ, ммоль/л | 6,04±0,12 | 6,12±0,14 | 6,46±0,13\* |
| Інсулін натще, ммоль/л | 15,10±2,12 | 14,95±1,18 | 19,16±2,30\* |
| Інсулін ПТТГ, ммоль/л | 42,88±4,18 | 46,29±3,70 | 57,90±4,00\* |
| HOMA-IR | 3,45±0,54 | 3,13±0,30 | 4,48±0,66\* |
| HOMA-FB | 226,38±31,49^ | 247,70±19,92 | 293,65±28,21\*^ |
| ОсМ, пг/мл | 28,42±3,90 | 29,21±3,46 | 34,05±4,27\* |
| ІЛ-6, пг/мл | 24,32±4,11 | 21,87±3,76 | 21,41±4,54 |
| NO2 | 12,15±0,38 | 11,65±0,47 | 11,42±0,58 |
| NO3 | 19,23±0,77 | 18,90±0,82 | 18,96±1,25 |
| eNOS | 0,610±0,02 | 0,612±0,02 | 0,620±0,01 |
| iNOS | 0,323±0,02 | 0,371±0,01 | 0,354±0,02 |
| S-NO | 0,35±0,02 | 0,35±0,02 | 0,44±0,03\*^ |

Примітка: \* - відмінності достовірні у порівнянні з хворими з НМТ, ^ - відмінності достовірні у порівнянні з групою ПМТ.

Аналіз кореляційних взаємозв'язків в групі хворих на ГХ без коморбідного стану з ожирінням показав збільшення ОТ пропорційно тривалості ГХ R=0,61, та САТ згідно ОТ R=0,65, р<0,05. Рівень ОсМ корелював з ІЛ-6 R=0,73, ХС R=0,61, ХС ЛПНЩ R=0,62, р<0,05. ІЛ-6 залежав від iNOS R=0,53, ХС R=0,81, ХС ЛПНЩ R=0,76, р<0,05. У хворих з ПМТ рівень ОсМ корелював з ТГ R=0,54, ХС ЛПДНЩ R=0,54, глюкозою натще R=0,55, інсуліном натще R=0,51, індексом ІР НОМА R=0,55, ІЛ-6 R=0,76, S-нітрозотіолом R=0,52, р<0,05. ІЛ-6 залежав від ХС R=0,59, ТГ R=0,57, ХС ЛПДНЩ R=0,57, глюкозою натще R=0,54, р<0,05.

Таким чином, у хворих на ГХ з коморбідністю встановлено підвищення рівнів ОсМ та ІЛ-6 пропорційно масі тіла з максимальними показниками в групах з ОЖ. Виявлено взаємозв’язок імунозапалення з абдомінальним типом ожирінням. Зафіксовано залежність цитокінемії від дисглікемії, дисліпідемії, що підтверджено достовірними кореляційними взаємозв’язками ОсМ, ІЛ-6 з компонентами вуглеводного, ліпідного профілів. Доведено вплив цитокінів на розвиток ендотеліальної дисфункції у хворих на ГХ з коморбідним станом.

5.3. Імунозапалення, дисліпідемія, ендотеліальна дисфункція як фактори високого кардіометаболічного ризику у на гіпертонічну хворобу з дисглікемією.

Дисліпідемія (ДЛП), що розвивається при ГХ, предіабеті, ЦД 2-го типу, асоціюється з підвищеною атерогенністю, та навіть без супутньої ІХС ризик розвитку кардіоваскулярних подій за шкалою SCORE перевищує 10 %. В нашому дослідженні поставлено за мету вивчення особливостей ліпідного, вуглеводного профілю у хворих на ГХ з коморбідністю у залежності від дисліпідемії, та проаналізувати взаємозв’язки імунозапалення, дисліпідеміїї, дисглікемії, функціонального стану вазоактивного пулу оксиду азоту як компонентів високого кардіометаболічного ризику. Дані анамнезу, антропометрії, гемодинаміки у хворих на ГХ з дисліпідемією та коморбідністю представлені в таблиці 5.12. В нашій вибірці хворих на ГХ, незалежно від наявності коморбідності встановлено дисліпідемію у хворих зрілого віку, але різниця при порівнянні з групою старшого віку недостовірна.

Таблиця 5.12

**Анамнестичні, антропометричні дані, показники гемодинаміки у хворих на ГХ в залежності від коморбідного стану та наявності дисліпідемії (M±SE).**

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Група  Показник | ГХ з ЦД 2-го типу | | ГХ з предіабетом | | ГХ | |
| ТГ/ХС ЛПВЩ > 1,32 | ТГ/ХС ЛПВЩ < 1,32 | ТГ/ХС ЛПВЩ > 1,32 | ТГ/ХС ЛПВЩ < 1,32 | ТГ/ХС ЛПВЩ > 1,32 | ТГ/ХС ЛПВЩ < 1,32 |
| Вік, роки | 58,73±  1,16 | 61,25±  1,31 | 58,80±  1,76 | 73,33±  2,66 | 56,04±  1,01 | 61,50±  0,50 |
| Тривалість ГХ, роки | 12,19±  1,68 | 12,41±  1,17 | 12,57±  1,52\* | 6,66±  2,72^ | 10,12±  0,25 \*^ | 7,92±  0,65^ |
| Тривалість ЦД 2-го типу, роки | 4,48±  0,48 | 5,00±  0,42 | - | - | - | - |
| САТ, мм.рт.ст. | 173,12±  2,12\* | 164,33±  3,46 | 168,64±  1,02\*^ | 165,00±  0,90^ | 165,21±  0,59^ | 162,12±  1,28^ |
| ДАТ, мм.рт.ст. | 98,83±  1,43\* | 95,04±  1,11 | 98,38±  3,11\* | 94,23±  1,01^ | 96,27±  1,27\* | 90,00±  1,21^ |
| ІМТ, кг/м2 | 31,95±  0,54 | 30,78±  0,90 | 33,40±0,67 | 31,96±  0,31 | 28,54±  0,65 ^ | 27,23±  3,12^ |
| ОТ, см | 103,65±  2,12 | 102,83±  1,56 | 105,00±  2,12\* | 95,00±  5,00^ | 99,50±2,65\*^ | 65,89±1,64^ |

Примітка: \* - відмінності достовірні у порівнянні з хворими без ДЛП відповідної групи, ^ - відмінності достовірні у порівнянні з хворими на ГХ з ЦД 2 та ДЛП.

Тривалість ГХ в групі з ДЛП з супутнім предіабетом та у хворих на ГХ з ДЛП без коморбідності достовірна вища у порівнянні з хворими відповідних груп без ДЛП. У хворих на ГХ з супутнім ЦД 2-го типу різниця в даних анамнезу ГХ та ЦД 2-го типу недостовірна. У хворих на ГХ з ДЛП всіх груп рівень САТ та ДАТ вищий за показники пацієнтів з ГХ без ДЛП відповідних груп. ІМТ та ОТ у хворих на ГХ з ДЛП вищий у порівнянні з пацієнтами з ГХ без ДЛП.

Порівняльний аналіз показників ліпідного профілю та імунозапалення у хворих на ГХ з коморбідним станом в залежності від ДЛП представлений в таблиці 5.13.

Таблиця 5.13

**Параметри ліпідного профілю, імунозапалення у хворих на ГХ в залежності від коморбідного стану та наявності дисліпідемії (M±SE).**

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Група  Показник | ГХ з ЦД 2-го типу | | ГХ з предіабетом | | ГХ | |
| ТГ/ХС ЛПВЩ > 1,32 | ТГ/ХС ЛПВЩ < 1,32 | ТГ/ХС ЛПВЩ > 1,32 | ТГ/ХС ЛПВЩ < 1,32 | ТГ/ХС ЛПВЩ > 1,32 | ТГ/ХС ЛПВЩ < 1,32 |
| ХС, ммоль/л | 5,58±  1,02\* | 4,74±  0,60 | 5,67±  1,08\* | 5,26±  1,08 | 6,02±0,17\*^ | 5,72±  1,07 |
| ТГ, ммоль/л | 1,84±  0,09\* | 0,90±  0,05 | 2,15±  0,13\*^ | 0,78±  0,05 | 2,74±  0,05\*^ | 1,50±  0,50 |
| ХСЛПВЩ, ммоль/л | 0,77±  0,02\* | 1,22±  0,04 | 0,94±  0,05\*^ | 0,68±  0,07 | 1,07±  0,03\*^ | 1,43±  0,15 |
| ТГ/ХС ЛПВЩ | 2,44±  0,10\* | 0,76±  0,04 | 2,35±  0,14\* | 1,15±  0,05^ | 2,71±  0,09\*^ | 1,01±  0,23^ |
| ХСЛПНЩ, ммоль/л | 4,10±  0,16\* | 3,11±  0,13^ | 3,75±  0,21^ | 3,61±  0,38^ | 3,69±  0,14^ | 3,60±  0,68^ |
| ХСЛПДНЩ, ммоль/л | 0,85±  0,05 | 0,84±  0,11 | 0,97±  0,06\* | 0,36±  0,03^ | 1,24±  0,02\*^ | 0,68±  0,23 |
| КА | 6,67±  0,47\* | 3,37±  0,34^ | 5,65±  0,47\*^ | 6,37±  0,39 | 4,82±  0,17\*^ | 2,95±  0,35^ |
| ОсМ, пг/мл | 19,56±  3,10\* | 10,32±  0,66^ | 27,42±  3,46\*^ | 16,65±  2,41 | 30,78±  2,21\*^ | 18,69±  1,23 |
| ІЛ-6 пг/мл | 17,03±  3,57\* | 8,01±  0,40^ | 15,21±  2,03\* | 10,02±  1,56^ | 22,82±  2,35\*^ | 13,25±  2,02^ |

Примітка: \* - відмінності достовірні у порівнянні з хворими без ДЛП відповідної групи, ^ - відмінності достовірні у порівнянні з хворими на ГХ з ЦД 2 та ДЛП.

У хворих на ГХ з ЦД 2-го типу та ДЛП встановлено достовірно найвищі показники ХС ЛПНЩ, КА та найнижчий рівень ХС ЛПВЩ у порівнянні з хворими з ДЛП інших груп.

В групі хворих на ГХ з ДЛП без коморбідного стану виявлені найбільш виразні порушення ліпідного профілю та значне підвищення маркерів імунозапалення у порівнянні з хворими з ДЛП інших груп. Так, значення ОсМ у хворих на ГХ з ДЛП без порушень вуглеводного обміну перевищували показники групи ГХ з ЦД 2-го типу з ДЛП у 1,57 рази, та у 1,12 рази рівень цитокіну в групі хворих на ГХ з предіабетом та ДЛП (р<0,001). Рівень ІЛ-6 у хворих на ГХ з ДЛП без коморбідного стану у 1,33 рази вище за показник цитокіну у хворих на ГХ з ЦД 2-го типу та ДЛП, та у 1,50 рази вище за рівень ІЛ-6 пацієнтів з ГХ, предіабетом та ДЛП (р<0,001).

При аналізі показників вуглеводного обміну, індексу ІР, значень функціонального стану підшлункової залози в групах хворих в залежності від наявності коморбідного стану та ДЛП (табл. 5.14), встановлено достовірні відмінності у показниках при порівнянні групи хворих на ГХ з ЦД 2-го типу та ДЛП з параметрами пацієнтів з ГХ та предіабетом й ДЛП та з ГХ без коморбідного стану з ДЛП у глюкозі та інсуліні натще. При порівнянні індексів HOMA-IR та HOMA-FB в групах, виявлено достовірно вищі значення ІР у хворих з ДЛП, та достовірні відмінності у функціональному стані підшлункової залози. Найбільш виразні зміни спостерігались у хворих з ГХ, ЦД 2-го типу та ДЛП, що проявлялись у найвищих показниках глюкози та інсуліну натще, виразної ІР та найменшому значенні HOMA-FB. У хворих з предіабетом спостерігались достовірні відмінності у параметрах вуглеводного профілю та індексах НОМА у порівнянні як з пацієнтами з ЦД 2-го типу, так і з хворими на ГХ без коморбідності. У хворих на ГХ групи порівняння встановлено достовірно вищі значення HOMA-FB у порівнянні з іншими групами, та з групою контролю, що можливо розглядати як адаптаційні механізми організму.

Параметри вазоактивного пулу оксиду азоту у хворих на ГХ з коморбідним станом в залежності від наявності ДЛП представлені у таблиці 5.15.

Таблиця 5.14

**Параметри вуглеводного профілю, індексу ІР, функціонального стану підшлункової залози у хворих на ГХ в залежності від коморбідного стану та наявності дисліпідемії (M±SE).**

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Група  Показник | ГХ з ЦД 2-го типу | | ГХ з предіабетом | | ГХ | |
| ТГ/ХС ЛПВЩ > 1,32 | ТГ/ХС ЛПВЩ < 1,32 | ТГ/ХС ЛПВЩ > 1,32 | ТГ/ХС ЛПВЩ < 1,32 | ТГ/ХС ЛПВЩ > 1,32 | ТГ/ХС ЛПВЩ < 1,32 |
| Глюкоза натще, ммоль/л | 8,15±  0,14\* | 7,76±  0,15 | 6,49±  1,08^ | 6,23±  0,32^ | 5,17±  0,21\*^ | 4,89±  0,65^ |
| Глікований гемоглобін, % | 7,95±  0,35\* | 7,76±  0,33 | 6,16±  0,24^ | 6,05±  0,29^ | 5,69±  0,16^ | 5,60±  0,60^ |
| Глюкоза ПТТГ, ммоль/л | - | - | 6,78±  0,61\* | 6,20±  0,60 | 6,07±  0,07\* | 5,59±  0,32 |
| Інсулін натще, ммоль/л | 25,17±  1,38 | 24,02±  0,01 | 23,36±  1,49^ | 23,37±  0,98^ | 16,40±  1,05\*^ | 9,80±  0,68^ |
| Інсулін ПТТГ, ммоль/л | - | - | 71,46±  4,28\* | 51,25±  2,82 | 49,45±  2,37\* | 21,50±  4,72 |
| HOMA-IR | 8,84±  1,10\* | 8,08±  1,21^ | 6,74±  0,52^ | 6,63±  0,75^ | 3,65±  0,27\*^ | 2,25±  0,15^ |
| HOMA-FB | 131,10±  9,88\* | 153,09±  11,61^ | 145,73±  3,65\*^ | 181,53±  16,17^ | 250,26±  15,0\*^ | 220,32±  9,50^ |

Примітка: \* - відмінності достовірні у порівнянні з хворими без ДЛП відповідної групи, ^ - відмінності достовірні у порівнянні з хворими на ГХ з ЦД 2 та ДЛП.

Вивчення функціонального стану ендотелію на підставі визначення показників вазоактивного пулу оксиду азоту показало виразну дисфункцію ендотелію у хворих на ГХ з ЦД 2-го типу з ДЛП, що підтверджено достовірно меншим рівнем ендотеліальної синтази оксиду азоту, вищими рівнями індуцибельної синтази оксиду азоту та рівнем депонування NO, що відображає показник S-нітрозотіолу. Достовірної різниці між рівнями нітратів та нітритів між групами хворих не встановлено, але встановлено тенденція до зменшення метаболітів NO за наявності ДЛП.

Таблиця 5.15

**Показники вазоактивного пулу оксиду азоту у хворих на ГХ в залежності від коморбідного стану та наявності дисліпідемії (M±SE).**

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Група  Показник | ГХ з ЦД 2-го типу | | ГХ з предіабетом | | ГХ | |
| ТГ/ХС ЛПВЩ > 1,32 | ТГ/ХС ЛПВЩ < 1,32 | ТГ/ХС ЛПВЩ > 1,32 | ТГ/ХС ЛПВЩ < 1,32 | ТГ/ХС ЛПВЩ > 1,32 | ТГ/ХС ЛПВЩ < 1,32 |
| NO2 | 11,16±  0,50 | 11,06±  0,25 | 10,99±  0,85 | 11,25±  0,65 | 11,65±  0,21 | 11,75±  0,15 |
| NO3 | 19,40±  1,06 | 20,12±  0,56 | 19,65±  1,21 | 20,32±  0,65 | 18,97±  0,52\* | 20,28±  1,01 |
| eNOS | 0,551±  0,04\* | 0,625±  0,02^ | 0,611±  0,01^ | 0,621±  0,02^ | 0,651±  0,05^ | 0,665±  0,02^ |
| iNOS | 0,365±  0,02 | 0,349±  0,02 | 0,372±  0,01 | 0,351±  0,01 | 0,354±  0,01\* | 0,306±0,01^ |
| S-NO | 0,46±  0,05\* | 0,42±  0,02 | 0,42±  0,02^ | 0,40±  0,21^ | 0,38±  0,0,7^ | 0,36±  0,08^ |

Примітка: \* - відмінності достовірні у порівнянні з хворими без ДЛП відповідної групи, ^ - відмінності достовірні у порівнянні з хворими на ГХ з ЦД 2 та ДЛП.

У хворих на ГХ з супутнім предіабетом та ДЛП встановлена тенденція до зменшення рівня нітратів та нітритів, eNOS та підвищення iNOS та   
S-нітрозотіолу у порівнянні з пацієнтами з ГХ, предіабетом без ДЛП. Така ж сама тенденція встановлена у хворих на ГХ без коморбідного стану. Наявність ДЛП сприяє розвитку дисбалансу в системі оксиду азоту з підвищенням депонування NO, що підтверджено підвищеними рівнями   
S-нітрозотіолу в досліджуваних групах за наявності супутньої ДЛП.

Аналіз кореляційних зв’язків в групі ГХ з ЦД 2-го типу без ДЛП показав залежність ІЛ-6 від маси тіла та ОсМ: R=0,55, R=0,74, р<0,05. Маса тіла впливала на САТ та рівень S-нітрозотіолу (R=0,48, R=0,46, р<0,05). З віком зростав САТ (R=0,43), та нівелювалась ДЛП (вік-ТГ/ХС ЛПВЩ R=-0,50). Абдомінальне ожиріння сприяло розвитку дисліпідемії та порушенням вуглеводного обміну: ОТ-ХС ЛПВЩ R=0,44; ОТ/ОС – глюкоза натще R=0,43; ОТ/ОС – НОМА IR R=0,47.

В групі хворих на ГХ з супутнім ЦД 2-го типу та ДЛП винайдено достовірний взаємозв’язок ОсМ з ІЛ-6 (R=0,92), ХС (R=0,83), ХС ЛПНЩ (R=0,87), р<0,05. ІЛ-6 зростав пропорційно до ОТ (R=0,76) та КА (R=0,74), р<0,05. ІМТ впливав на САТ (R=0,29) та рівень S-нітрозотіолу (R=0,52), р<0,05.ДАТ зростало пропорційно до тривалості ГХ (R=0,44) та ХС ЛПНЩ (R=0,32), р<0,05. Встановлені достовірні взаємозв’язки параметрів ліпідного та вуглеводного профілів: інсулін натще – ХС ЛПВЩ R=-0,30; глюкоза натще – ХС ЛПНЩ R=0,29. КА підвищувався пропорційно глюкозі натще (R=0,28) та індексу ІР НОМА (R=0,35). Функціональний стан підшлункової залози змінювався відповідно до прогресування ДЛП: HOMA-FB – ХС (R=-0,33), - ХС ЛПНЩ (R=-0,36), - КА (R=-0,37), глюкоза натще (R=-0,66). На активність системи пулу оксиду азоту впливала ДЛП та ІР: NO2 – ХС (R=-0,59), - ХС ЛПНЩ (R=-0,58), - КА (R=-0,55); iNOS – інсулін натще - R=0,81, р<0,05.

У пацієнтів з ГХ, предіабетом та ДЛП встановлено зв’язок тривалості ГХ з масою тіла та глюкозою натще: R=0,54 та R=0,50 відповідно, р<0,05. Винайдено фактори впливу на ДАТ: ХС (R=0,51), HOMA-FB (R=-0,53), iNOS (R=0,60), ІМТ (R=0,48), р<0,05. Взаємозв’язки ОсМ та ІЛ-6 в групі хворих на ГХ з предіабетом та ДЛП представлені в табл. 5.16.

Встановлено взаємозв’язки ожиріння, дисліпідемії, дисглікемії, ендотеліальної дисфункції: ОсМ – ІЛ-6 (R=0,79), ОТ - ТГ (R=0,44), ОТ - глікований гемоглобін (R=0,44), eNOS – ХС ЛПВЩ (R=0,65), NO2 – інсулін натще (R=-0,55), ІМТ – інсулін натще (R=0,76), р<0,05.

Таблиця 5.16

**Кореляційні зв’язки онкостатину М та інтерлейкіну-6 у хворих на ГХ з предіабетом та дисліпідемією.**

|  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Показники | Вік | ДАТ | ІМТ | ОТ/ОС | ХС | ХС ЛПНЩ | iNOS |
| ОсМ,пг/мл | 0,79 | н/д | 0,57 | 0,68 | 0,77 | 0,76 | н/д |
| Іл-6, пг/мл | н/д | 0,62 | 0,57 | 0,80 | 0,86 | 0,78 | 0,64 |

У хворих групи порівняння – пацієнти з ГХ без коморбідного стану аналіз взаємозв’язків показав взаємообтяжуючий вплив підвищеної маси тіла, гіперінсулінемії, дисбаланса системи оксиду азоту, дисліпідемії, імунозапалення: ДАТ – глюкоза ПТТГ (R=0,25), КА – інсулін натще (R=0,30), КА – глюкоза натще (R=0,43), ОсМ – ІЛ-6 (R=0,67), HOMA-FB – глюкоза натще (R=-0,45), глікований гемоглобін – маса тіла (R=0,25), ХС ЛПВЩ – інсулін натще (R=-0,24), інсулін натще – КА (R=0,43), інсулін ПТТГ - S-нітрозотіол (R=0,28), eNOS – ТГ (R=-0,29), eNOS – ХС ЛПДНЩ   
(R=-0,29), р<0,05.

Взаємозв’язки ОсМ та ІЛ-6 в групі хворих на ГХ без коморбідного стану з ДЛП відображені у табл. 5.17

Таблиця 5.17

**Кореляційні зв’язки онкостатину М та інтерлейкіну-6 у хворих на ГХ з дисліпідемією без коморбідного стану.**

|  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Показники | САТ | ДАТ | ХС | ТГ | ХС ЛПНЩ | ХС ЛПДНЩ | S-NO |
| ОсМ,пг/мл | н/д | н/д | 0,35 | 0,32 | 0,31 | 0,32 | 0,40 |
| Іл-6, пг/мл | 0,27 | 0,33 | 0,51 | 0,40 | 0,45 | 0,40 | н/д |

Таким чином, у хворих загальної вибірки встановлено більш виразну дисліпідемію у хворих зрілого віку, яка дещо нівелюється у хворих старечого віку. У хворих на ГХ з ЦД 2-го типу та ДЛП виразні зміни у ліпідному профілі характеризувались найвищими показниками ХС ЛПНЩ, КА та найнижчими рівнями ХС ЛПВЩ у порівнянні з хворими з ДЛП інших груп. Достовірно вищі значення параметрів вуглеводного профілю у хворих на ГХ з ЦД 2-го типу та ДЛП супроводжувались низьким рівнем показника функціонального стану підшлункової залози, виразним дисбалансом в системі оксиду азоту зі зниженням ендотеліальної синтази оксиду азоту, підвищенням рівня індуцибельної синтази оксиду азоту та S-нітрозотіолу, помірно виразним імунозапаленням. У хворих на ГХ з предіабетом розвиток ДЛП супроводжувався підвищенням цитокінів, ендотеліальною дисфункцією, які пов’язані з порушеннями вуглеводного профілю. Максимальні рівні онкостатину М та інтерлейкіну-6 зафіксовані в групі з ГХ, ДЛП без коморбідності наряду з виразними порушеннями ліпідного профілю та адаптаційним підвищенням функціонального стану підшлункової залози.

Висновки до п’ятого розділу:

* Активація імунозапалення проявлялась у 3–15 кратному підвищенні показників онкостатину М та Інтерлейкіну-6 у хворих на гіпертонічну хворобу загальної виборки у порівнянні з групою контролю.
* У хворих на ГХ з коморбідним станом рівень прозапальних цитокінів вище у осіб чоловічої статі, та у хворих похилого віку.
* Встановлено підвищення рівня прозапальних цитокінів пропорційно ожирінню, підвищенню АТ, ДЛП. У хворих на ГХ з коморбідністю підвищення рівнів ОсМ та ІЛ-6 відбувалось пропорційно масі тіла з максимальними показниками в групах з ОЖ, що підвтерджено взаємозв’язками імунозапалення з абдомінальним типом ожирінням.
* Ендотеліальна дисфункція характеризувалась зниженням активності ендотеліільної синтази оксиду азоту, підвищенням індуцибельної синтази оксиду азоту та S-нітрозотіолу, найвиразніші зміни виявлено у хворих із супутнім цукровим діабетом 2 типу та ДЛП.
* Наявні достовірні взаємозв’язки параметрів вуглеводного профілю, вазоактивного пулу оксиду азоту, імунозапалення дозволили встановити, що гіперглікемія, інсулінорезистентність, ожиріння є тригерами системного імунозапалення та ендотеліальної дисфункції у хворих на гіпертонічну хворобу з коморбідністю.
* У хворих на ГХ з предіабетом встановлено залежність ОсМ та ІЛ-6 від віку, абдомінального типу ожиріння, дисліпідемії, ендотеліальної дисфункції, зворотну залежність цитокінів від рівня VEGF, що може свідчити про протективні властивості маркеру ангіогенезу.
* Виразна ДЛП характерна для хворих зрілого віку, яка має тенденцію до нівелювання в старечому віці.
* Асоціація порушень вуглеводного та ліпідного профілю призводить до значного підвищення прозапальних цитокінів, погіршенню функціонального стану підшлункової залози, ендотеліальної дисфункції.

Розділ 6

ПОКАЗНИКИ ЕХОКАРДІОГРАФІЧНОГО ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ВЗАЄМОЗВ’ЯЗКИ З ПАРАМЕТРАМИ ВУГЛЕВОДНОГО, ЛІПІДНОГО, АДИПОКІНОВОГО, ЦИТОКІНОВОГО, ВАЗОАКТИВНОГО ПРОФІЛІВ У ХВОРИХ НА ГІПЕРТОНІЧНУ ХВОРОБУ З КОМОРБІДНІСТЮ

**6.1. Особливості структурно-функціональної перебудови міокарду лівого шлуночка у хворих на гіпертонічну хворобу з коморбідністю.**

Ремоделювання міокарду у хворих на ГХ є фактором прогресування та несприятливого перебігу захворювання. Протягом тривалого часу розвиток структурно-функціональної перебудови ЛШ при ГХ розглядали винятково як компенсаторну реакцію серця у відповідь на перевантаження тиском чи об’ємом, що спрямована на підтримку здатності міокарда розвивати достатній внутрішньошлуночковий тиск у систолу шляхом зниження робочого навантаження на одиницю його маси. Проявом цих процесів на клітинному рівні є підвищення контрактильних одиниць кардіоміоцитів, на функціональному – зменшення внутрішньоміокардіального напруження.

На процес формування структурно-функціональних змін міокарду у хворих на ГХ впливає не тільки факт стійкого та тривалого підвищення артеріального тиску (АТ), а й низка інших факторів, таких як порушення вуглеводного обміну, надмірна маса тіла, активація цитокінів, адипокінів, факторів росту, ендотеліальна дисфукція, дисліпідемія. Зголошені фактори кардіометаболічного ризику мають взаємообтяжувальний ефект. У ході численних проспективних спостережень встановлено, що поява гіпертрофії міокарду лівого шлуночка (ГМЛШ) при ГХ є незалежним чинником розвитку гострого коронарного синдрому, фатальних аритмій та хронічної серцевої недостатності.

З метою встановлення особливостей ремоделювання міокарду лівого шлуночка у хворих на ГХ, проведено аналіз показників центральної кардіогемодинаміки за даними ЕхоКГ 266 хворих на ГХ загальної вибірки та 30 осіб групи контролю. Результати обстеження загальної вибірки хворих та порівняння з групою контролю наведено у таблиці 6.1.

Таблиця 6.1.

**Показники центральної кардіогемодинаміки у хворих на ГХ у порівнянні з групою контролю**

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Показник | Хворі на ГХ загальної вибірки  n=266 | | | Група контролю  n=30 | | |
| M±m | Min | Max | M±m | Min | Max |
| КДР (см) | 4,92±0,03 | 3,4 | 5,8 | 4,90±0,04 | 4,7 | 5,3 |
| іКДР (см/м2) | 2,60±0,02\* | 2,05 | 3,53 | 2,82±0,05 | 2,34 | 3,40 |
| КДО (мл) | 115,49±1,98 | 47,4 | 167,0 | 114,48±2,51 | 102,36 | 135,0 |
| іКДО (мл/м2) | 60,88±1,01 | 29,66 | 98,57 | 65,63±1,94 | 52,62 | 84,83 |
| КСР (см) | 3,15±0,03 | 1,8 | 4,50 | 3,33±0,04 | 3,10 | 3,70 |
| КСО (мл) | 40,95±1,18 | 9,72 | 92,00 | 45,62±1,42 | 37,92 | 58,13 |
| іКСО (мл/м2) | 21,58±0,61\* | 5,52 | 51,62 | 26,18±1,03 | 20,65 | 38,07 |
| УО (мл) | 74,50±1,38 | 29,32 | 119,00 | 68,86±1,45 | 63,39 | 87,90 |
| СІ (мл/м2) | 27,07±0,51\* | 12,36 | 44,86 | 23,99±0,60 | 18,32 | 30,77 |
| ТЗСЛШ (см) | 1,14±0,01\* | 0,80 | 1,93 | 0,95±0,01 | 0,85 | 1,01 |
| ТМШП (см) | 1,14±0,01\* | 0,70 | 1,80 | 0,95±0,01 | 0,85 | 1,01 |
| ТМШП/ТЗЛШ | 0,99±0,00 | 0,66 | 1,15 | 1,00±0,00 | 1,00 | 1,00 |
| ММЛШ (г) | 215,99±4,45\* | 118,31 | 369,21 | 167,29±5,48 | 132,33 | 203,06 |
| ІММЛШ (г/м2) | 113,35±2,05\* | 69,29 | 202,08 | 95,90±3,64 | 72,07 | 128,87 |
| ВТС (см) | 0,46±0,00\* | 0,29 | 0,79 | 0,38±0,00 | 0,36 | 0,42 |
| ВТЗСЛШ (см) | 0,47±0,00\* | 0,31 | 0,85 | 0,38±0,00 | 0,36 | 0,42 |
| ВТМШП (см) | 0,46±0,00\* | 0,25 | 0,79 | 0,38±0,00 | 0,36 | 0,42 |
| ФВ (%) | 64,89±0,70\* | 37,58 | 86,90 | 66,25±0,60 | 55,11 | 64,94 |
| ФССШ (%) | 15,22±0,19 | 10,00 | 22,26 | 15,93±0,21 | 14,52 | 17,38 |
| МС (г/см2) | 87,21±2,08 | 34,90 | 166,29 | 84,36±1,80 | 79,77 | 89,69 |
| цКСМС, % | 18,62±0,469 | 5,79 | 37,22 | 19,86±0,46 | 17,33 | 23,08 |
| МС/іКДО | 1,44±0,22 | 0,67 | 2,11 | 1,36±0,04 | 1,24 | 1,51 |
| ФВ/МС | 0,81±0,02 | 0,23 | 2,49 | 0,70±0,02 | 0,61 | 0,77 |

Примітка: \* - відмінності достовірні (р<0,05) у порівнянні з групою контролю.

При порівнянні показників хворих на ГХ із значеннями групи контролю встановлено вірогідні відмінності у об'ємних параметрах – індекси КДР, КДО, УО вищі за аналогічні контрольної групи, параметри товщини стінок ЛШ, а також маси міокарду ЛШ достовірно перевищували показники здорових волонтерів. Достовірних відмінностей між показниками міокардіального стресу та фракційного скорочення не винайдено.

Значення УО, СІ, ТЗСЛШ, ТМШП, ММЛШ, ВПЛШ у хворих на ГХ з обтяженою спадковістю перевищували (M±m, р<0,05) показники хворих без анамнестичних особливостей. Дані представлені відповідно до вище згаданого: УО - 75,74±18,35 – 68,67±12,72; СІ – 28,03±7,14 – 24,73±4,70; ТЗСЛШ – 1,06±0,20 – 1,08±0,15; ТМШП – 1,15±0,18 – 1,06±0,16; ММЛШ – 195,87±48,36 – 221,13±58,48; ВПЛШ – 1,79±0,30 – 2,00±0,32. Розподіл хворих згідно тривалості захворювання, показав достовірне перевищення (р<0,05) показників розмірів ЛШ, товщини стінок та маси міокарду ЛШ, міокадіального стресу серед хворих з анамнезом ГХ до 10 років, та більше 10 років (КДО 110,79±2,82 см проти 119,34±3,89 см; іКДО 59,31±1,49 – 62,23±2,10 відповідно; УО 71,51±2,10 та 78,14±2,66; ТЗСЛШ 1,13±0,02 та 1,16±0,02; ТМШП 1,13±0,02 та 1,16±0,02 відповідно; ММЛШ 205,60±6,58 та 226,53±7,91; ІММЛШ 111,91±2,95 та 117,45±3,63; МС 85,48±3,08 та 89,06±3,77 відповідно).

При аналізі показників кардіогемодинаміки згідно ступеню ГХ, вірогідні відмінності знайдені при порівнюванні значень хворих 2 та 3 ступеню ГХ. Так, у пацієнтів з ГХ 3 ступеню ТЗСЛШ, ТМШП, ММЛШ, ІММЛШ та ВПЛШ достовірно (M±m, р<0,05) перевищували величини хворих на ГХ 2 ступеню (ТЗСЛШ 1,11±0,01 та 1,17±0,01; ТМШП 1,10±0,02 та 1,18±0,16 відповідно; ММЛШ 208,64±6,52 та 228,37±5,91; ИММЛШ 109,74±2,95 та 118,45±2,58 відповідно), що підтверджує розвиток гіпертрофії міокарду ЛШ у відповідь на перевантаження тиском.

Значення іКДО, іКСО, іКДР, УО у хворих з ГХ та СН І й ІІ а класу достовірно (M±m, р<0,05) перевищували показники групи хворих на ГХ без СН. У пацієнтів з ГХ без СН – іКДО– 61,16±,09, СНІ – 58,23±,10, СН ІІ – 58,51±1,19; іКСО: 22,18±1,49, 19,91±1,34, 19,74±0,70 відповідно; іКДР: 2,66±0,09, 2,57±0,04, 2,52±0,02; УО 71,39±6,36, 72,21±3,10 та 75,50±1,73 відповідно. Показники товщини стінок ЛШ та маси міокарда ЛШ пацієнтів з ГХ та СН І й ІІ а класу також достовірно (M±m, р<0,05) перевищували показники групи хворих на ГХ без СН.У хворих з ГХ без СН – ТЗСЛШ становило 1,03±0,03, 1,15±0,02 та 1,22±0,01; ТМШП – 1,03±0,03, 1,15±0,02 та 1,24±0,01 відповідно; ОТС – 0,42±0,01, 0,48±0,01 та 0,50±0,00; ММЛШ 185,62±15,60, 212,39±9,05 та 237,12±5,89; ІММЛШ – 100,81±7,77, 112,92±4,48 та 121,57±2,59 відповідно. При аналізі показників, що відображують функціональний стан міокарду ЛШ, встановлено, що параметр фракційного скорочення достовірно знижується пропорційно до прогресу СН. У пацієнтів з ГХ без СН ФССШ становило 15,77±0,78 %, СН І – 15,01±0,38 %, СН ІІ а – 14,78±0,23 %, р<0,05. Значення міокардіального стресу та відношення МС до іКДО також було менше у хворих із СН І та ІІа класу у порівнянні із пацієнтами на ГХ без СН. МС (mESS) в групі ГХ без СН становив 94,30±3,22, СН І – 78,94±3,74, СН ІІа – 79,64±2,07, цКСМС, % – 21,76±1,44, 17,07±0,59 та 16,18±0,40 відповідно. МС/іКДО – 1,59±0,11, 1,36±0,05 та 1,38±0,02 відповідно.

Відповідно до рекомендацій Європейської та Української асоціації ехокардіографів, проведено розподіл та аналіз показників ультразвукового дослідження серця згідно тяжкості порушень центральної кардіогемодинаміки – від незначних до виразних. З метою встановлення особливостей ремоделювання міокарду ЛШ, хворі розподілені відповідно до класифікації за ВТСЛШ (табл. 6.2.). Найбільша кількість пацієнтів мала незначні зміни ВТСЛШ. Враховуючи те, що хворі на ГХ в даній виборці мали першу та другу стадію гіпертонічної хвороби, найменша група пацієнтів складала групу з виразними змінами ВТСЛШ.

Таблиця 6.2

**Розподіл хворих на ГХ за значенням ВТСЛШ згідно виразності порушень**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Ступінь виразності порушень  Показник | Хворі на ГХ загальної вибірки (M±m) | | | |
| 0  Відсутні | 1  Незначні | 2  Помірні | 3  Виразні |
| КДР (см) | 5,09±0,04 | 4,95±0,06 | 4,89±0,05\* | 4,55±0,08\*# |
| іКДР (см/м2) | 2,81±0,03 | 2,62±0,04\* | 2,51±0,03\*^ | 2,38±0,03\*# |
| КДО (мл) | 124,52±2,57 | 116,53±3,70\* | 113,15±3,07\* | 96,47±4,24\*# |
| іКДО (мл/м2) | 68,60±1,41 | 61,22±1,46\* | 57,88±1,33\* | 50,03±1,85\*# |
| КСР (см) | 3,38±0,04 | 3,20±0,07\* | 3,14±0,05\* | 2,74±0,08\*# |
| КСО (мл) | 47,64±1,58 | 41,82±2,17\* | 40,03±1,74\* | 29,38±2,29\*# |
| іКСО (мл/м2) | 26,27±0,88 | 21,90±0,99\* | 20,50±0,84\* | 15,15±1,06\*# |
| УО (мл) | 76,85±2,05 | 74,66±2,54 | 73,12±2,34 | 67,07±3,10\* |
| СІ (мл/м2) | 42,31±1,10 | 39,29±1,13# | 37,37±1,04 | 34,87±1,52\* |
| ТЗСЛШ (см) | 0,97±0,01 | 1,12±0,01\* | 1,22±0,08\*^ | 1,32±0,03\*# |
| ТМШП (см) | 0,96±0,01 | 1,11±0,01\* | 1,22±0,01\*^ | 1,31±0,02\*# |
| ТМШП/ТЗЛШ | 0,99±0,00 | 0,99±0,00 | 1,00±0,00 | 1,00±0,01 |
| ММЛШ (г) | 182,86±4,59 | 212,72±8,24\* | 236,15±8,20\* | 237,98±12,42\* |
| ІММЛШ (г/м2) | 100,64±2,50 | 111,46±3,29\* | 120,55±3,55\* | 123,75±5,98\* |
| ВТС (см) | 0,38±0,00 | 0,45±0,00\* | 0,50±0,00\*^ | 0,58±0,06\*# |
| ВТЗСЛШ (см) | 0,38±0,00 | 0,45±0,00\* | 0,50±0,00\*^ | 0,58±0,07\*# |
| ВТМШП (см) | 0,38±0,00 | 0,45±0,00\* | 0,50±0,00\*^ | 0,58±0,01\*# |
| ФВ (%) | 61,69±0,94 | 64,33±1,30 | 64,61±1,14 | 69,78±1,67# |
| ФССШ | 16,47±0,29 | 15,36±0,29\*# | 14,40±0,25\*^ | 13,82±0,36\* |
| МС (mESS) (Па) | 103,73±3,40 | 89,91±2,50\* | 81,74±2,41\*^ | 62,96±2,50\*# |
| цКСМС, % | 16,99±0,80 | 19,02±0,57\* | 16,33±0,53\*^ | 13,72±0,48\* |
| МС/іКДО | 1,52±0,04 | 1,48±0,05# | 1,42±0,04\* | 1,30±0,05\* |
| ФВ/МС | 0,63±0,02 | 0,74±0,03\* | 0,82±0,03\* | 1,16±0,07\*# |

Примітка: \* - відмінності достовірні (р<0,05) у порівнянні з групою 0; ^- відмінності достовірні (р<0,05) у порівнянні з груп 1 та 2; # - відмінності достовірні (р<0,05) у порівнянні з групою 3;

При порівнянні отриманих даних хворих з незначними порушенням з показниками пацієнтів, що є у межах референтних значень, встановлено достовірні відмінності лінійних показників центральної гемодинаміки а також їх індексів, товщини стінок ЛШ, також МС, цКСМС, та ФВ/МС. Так, що більш виразні зміни товщини стінок ЛШ спостерігались, то більш значні відмінності кардіогемодинаміки були виявлені. Зменшення таких параметрів, як кінцеві систолічні та діастолічні розміри та об'єми, УО, СІ, ФССШ та МС, цМСКС, відбувались пропорційно до потовщення стінок ЛШ, а також ММЛШ. Тож, перевантаження тиском та об'ємом, у хворих на ГХ компенсується гіпертрофією міокарду ЛШ та підвищенням ФВ, що дозволяє підтримати УО та знизити силу скорочення та розтягнення міокарду. Підтверджують даний висновок численні кореляційні зв’язки ФССШ (р<0,05) з лінійними показниками систолічного та діастолічного розмірів (іКДР – r=0,34), що є логічним, адже вони застосовувались при розрахунку показника фракційного скорочення. Також встановлено позитивний достовірний зв’язок ФССШ з УО (r=0,68), СІ (r=0,74), цКСМС(r=0,48); негативний – ТЗСЛШ (r=-0,50), ММЛШ (r=-0,24), ВТСЛШ (r=-0,56). Пряма залежність показника функціонального стану міокарду ЛШ – меридіанного стресу від КДР складала 0,58, р<0,05. Зворотний достовірний кореляційний зв’язок МС встановлено з ВТСЛШ (r=-0,76), ТЗСЛШ (r=-0,51), ТМШП (r=-0,60).

Встановлено, що найбільший відсоток хворих з помірними та виразними змінами ВТСЛШ складали хворі на ГХ з супутнім ЦД 2-го типу – 59,78 % (n=55). У більше ніж половини (55,55 %, n=30) пацієнтів з ГХ та супутнім предіабетом зміни ВТСЛШ також помірні та виразні. Найменший відсоток значних змін ВТСЛШ мали хворі групи порівняння (45,00 %, n=54).

Порівняльна характеристика показників центральної гемодинаміки у хворих в залежності від коморбідного стану представлена таблиці 6.3.

При порівнянні показників центральної гемодинаміки у хворих на ГХ в залежності від коморбідного стану, відмінною рисою хворих на ГХ з ЦД 2-го типу було достовірне підвищення показників, що відображують ремоделювання міокарду ЛШ (ТЗСЛШ, ТМШП, ММЛШ, ІММЛШ), достовірне зниження фракції скорочення середнього шару міокарду ЛШ, ФВ у порівнянні з групою хворих на ГХ з предіабетом, так і у співставленні з показниками хворих на ГХ без коморбідності. Встановлено достовірне підвищення іКДО, іКСО, меридіанного та циркулярного міокардіального стресу у хворих з супутнім предіабетом у порівнянні з пацієнтами з ГХ без коморбідності.

Таблиця 6.3.

**Показники центральної кардіогемодинаміки у хворих на ГХ в залежності від наявності коморбідного стану**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Групи  Показник | 1 група  ГХ з ЦД 2-го типу | 2 група  ГХ з предіабетом | 3 група  ГХ |
| іКДР (см/м2) | 2,56±0,03 | 2,61±0,05 | 2,61±0,03 |
| іКДО (мл/м2) | 59,92±1,78^ | 63,08±2,52 | 60,15±1,54^ |
| КСР (см) | 3,14±0,06 | 3,30±0,09 | 3,08±0,05^ |
| іКСО (мл/м2) | 21,13±1,02\*^ | 23,80±1,86 | 20,52±0,77^ |
| УО (мл) | 74,81±2,65^ | 76,47±3,04 | 73,79±2,01^ |
| СІ (мл/м2) | 38,75±1,27 | 39,27±1,44 | 39,61±1,13 |
| ТЗСЛШ (см) | 1,18±0,02\*^ | 1,12±0,02 | 1,14±0,08 |
| ТМШП (см) | 1,17±0,02^ | 1,09±0,03 | 1,16±0,01 |
| ММЛШ (г) | 224,96±8,81\*^ | 213,44±8,48 | 214,51±6,35 |
| ІММЛШ (г/м2) | 116,80±4,39\*^ | 109,16±3,18 | 114,13±2,79 |
| ІММЛШ (г/м2,7) | 59,36±2,38\*^ | 55,13±2,07 | 53,26±1,53 |
| ВТС (см) | 0,48±0,01 | 0,44±0,01 | 0,47±0,01 |
| ФВ (%) | 62,05±1,20 | 63,08±1,94 | 64,27±0,99 |
| ФССШ | 14,98±0,38 | 15,33±0,46 | 15,29±0,27 |
| МС (mESS) | 86,91±3,14\*^ | 98,32±6,17\* | 82,33±2,50^ |
| цКСМС, % | 18,60±0,83\*^ | 20,09±1,20\* | 17,77±0,59^ |
| МС/іКДО | 1,49±0,04\* | 1,53±0,05\* | 1,38±0,03 |
| ФВ/МС | 0,80±0,04 | 0,73±0,05 | 0,86±0,04 |

Примітка: \* - відмінності достовірні (р<0,05) у порівнянні з групою 3; ^- відмінності достовірні (р<0,05) у порівнянні з групою 2;

Незважаючи на включення у дослідження пацієнтів зі збереженою систолічною функцією лівого шлуночка (ЛШ), аналіз ФВ – основного показника скоротливої функції серця показав достовірно (р<0,05) нижчі значення у хворих на ГХ з предіабетом (63,08±1,94 %) та без коморбідності (64,13527 ± 0,99 %), ніж у контрольній групі (66,56 ± 0,12 %), при достовірно (р<0,01) нижчих її рівнях за наявності ЦД 2-го типу (62,05±1,20 %).

Подальший аналіз виразності ремоделювання міокарду ЛШ показав, що обстежені хворі в групах за віком достовірно не відрізнялись (табл. 6.4.). Встановлено кореляційну залежність ІММЛШ від віку (r=0,44, р<0,05). Звертає увагу підвищення показників САТ, ДАТ пропорційно потовщенню ВТСЛШ, що підтверджує компенсаторний механізм розвитку ремоделювання міокарду у відповідь на перевантаження тиском. У підтримку даного висновку виступають кореляційні зв’язки САТ (р<0,05) з ТЗСЛШ (r=0,77), ТМШП (r=0,78), ММЛШ (r=0,71), ІММЛШ (r=0,68), ВТСЛШ (r=0,44), ВСТЗСЛШ (r=0,62), цКСМС (r=-0,40).

Таблиця 6.4

**Анамнестичні дані та показники периферійної гемодинаміки у хворих на ГХ згідно розподілу за значенням ВТСЛШ**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Ступінь виразності порушень  Показник | Хворі на ГХ (M±m) | | | |
| 0  Відсутні | 1  Незначні | 2  Помірні | 3  Виразні |
| Вік (роки) | 55,15±1,35 | 55,75±1,46 | 59,41±1,26 | 59,20±1,63 |
| Тривалість ГХ (роки) | 6,06±1,01 | 9,70±1,53\* | 10,75±0,99\* | 12,14±1,25\* |
| САТ (мм.рт.ст.) | 158,35±3,83 | 167,62±2,70\* | 170,44±3,11\* | 172,82±3,28\* |
| ДАТ (мм.рт.ст.) | 94,25±1,82 | 95,45±1,97 | 97,11±1,91\* | 97,35±1,48\* |
| ЧСС (уд/хв) | 78,57±1,88 | 78,03±1,80 | 81,99±2,12 | 82,42±1,82\* |

Примітка: \* - відмінності достовірні (р<0,05) у порівнянні з групою 0;

Пряма залежність ДАТ (р<0,05) винайдена з ММЛШ (r=0,71), ІММЛШ (r=0,71), ВТСЛШ (r=0,64), ТМШП (r=0,78). Тривалість ГХ була найменшою в групі з ВТСЛШ у межах референтних значень, й достовірно відрізнялась від показників інших груп. Тож, зростання ВТСЛШ відбувається пропорційно тривалості хвороби, що підтверджує наявність кореляційної залежності з ММЛШ (r=0,62, р<0,05).

Проаналізовано результати антропометричного обстеження та параметри вуглеводного обміну у хворих, залежно від товщини ВТСЛШ (табл. 6.5).

Таблиця 6.5

**Антропометричні дані та показники вуглеводного профілю у хворих на ГХ згідно розподілу за значенням ВТСЛШ**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Ступінь виразності порушень  Показник | Хворі на ГХ (M±m) | | | |
| 0  Відсутні  ( | 1  Незначні | 2  Помірні | 3  Виразні |
| Маса (кг) | 73,81±1,64 | 84,00±3,46\* | 86,58±2,27\* | 85,68±1,82\* |
| Зріст (м) | 1,67±0,01 | 1,65±0,01 | 1,67±0,01 | 1,64±0,01 |
| ІМТ (кг/м2) | 29,71±0,61 | 30,77±1,15 | 31,62±0,82 | 31,38±1,12 |
| ОТ (см) | 95,32±2,04 | 104,64±3,22\* | 103,40±1,88\* | 101,24±2,36 |
| ОБ (см) | 106,71±1,76 | 112,28±2,39\* | 109,37±1,60 | 102,93±2,02 |
| Глюкоза (ммоль/л) | 7,13±0,56 | 6,73±0,76 | 6,26±0,44\* | 6,83±0,45\* |
| Інсулін (мкОД/мл) | 21,88±1,71 | 20,41±2,23 | 21,04±1,77 | 22,93±1,75 |
| НОМА | 7,46±1,16 | 6,45±1,29 | 6,02±1,06\* | 7,05±0,01\* |
| HbA1C, % | 7,06±0,33 | 6,81±0,38 | 6,79±0,49 | 6,82±0,48 |

Примітка: \* - відмінності достовірні (р<0,05) у порівнянні з групою 0;

Встановлено, що при недостовірних відмінностях у зрості, хворі на ГХ з потовщенням ВТСЛШ достовірно відрізнялись за масою тіла. Наявність надмірною маси тіла та абдомінального ожиріння у хворих на ГХ супроводжувалась змінами товщини міокарду. Показники ОБ групи з незначними порушеннями достовірно перевищували значення в групі з відсутніми змінами. ОТ в групах з наявністю потовщення ВТСЛШ достовірно перевищувала показники групи хворих на ГХ з ВТСЛШ в межах референтних значень. Звертає увагу, що в групі з відсутністю потовщення ВТСЛШ встановлені найвищі показники глюкози та індекса ІР – НОМА, але тривалість хвороби в даній групі є найменшою. Встановлено кореляційні зв’язки (р<0,05) маси тіла з іКДО (r=-0,57), УО (r=0,29), ТЗСЛШ (r=0,37), ТМШП (r=0,36), ММЛШ (r=0,50), цКСМС (r=-0,25).

Абдомінальне ожиріння впливає на розвиток ремоделюванням міокарду, встановлено пряму кореляційну залежність (р<0,05) ОТ з ТЗСЛШ (r=0,30), ТМШП (r=0,31), ММЛШ (r=0,37). Наявність глюко-метаболічних порушень асоційоване з підвищенням показника МС про що свідчить позитивна кореляція глюкози натще з МС (r=0,18, р<0,05) та інсуліну натще з МС (r=0,21, р<0,05).

Встановлено в групі з відсутністю змін ВТС ЛШ найвищі значення глюкози натще, НОМА ІР, HbA1C у порівнянні з іншими групами. Наявні зміни можливо пояснити з позиції розвитку певних типів ремоделювання міокарду ЛШ. Так, одним із несприятливих типів ремоделювання є ексцентричний тип, для якого характерно збільшення маси міокарду та нормальна ВТС ЛШ.

Характерні для ГХ зміни ліпідного профілю спостерігались у всіх групах (табл. 6.6.). Аналогічно до змін вуглеводного профілю, найбільші рівні ТГ встановлені в групі з виразними змінами міокарду, в групі хворих на ГХ з відсутністю потовщення ВТСЛШ, виявлені максимальні рівні ХС, ХС ЛПНЩ, КА з найнижчим рівнем ХС ЛПВЩ. Підвищення атерогенності пропорційно до гіпертрофічних змін міокарда ЛШ та зворотно до міокардіального стресу. Так, встановлено достовірну (р<0,05) кореляційну залежність ТГ з ІЛ-6 (r=0,57), ТЗСЛШ (r=0,45), ТМШП (r=0,54), ММЛШ (r=0,40), ВТСЛШ (r=0,48), МС (r=-0,35). Рівень ХС ЛПДНЩ корелював з ММЛШ (r=0,40), ВТСЛШ (r=0,48), МС(r=-0,35).

Таблиця 6.6

**Показники ліпідного профілю та цитокінової активності у хворих на ГХ згідно розподілу за значенням ВТСЛШ**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Ступінь виразності порушень  Показник | Хворі на ГХ (M±m) | | | |
| 0  Відсутні | 1  Незначні | 2  Помірні | 3  Виразні |
| ХС, ммоль/л | 5,64±0,15 | 5,44±0,24 | 5,59±0,24 | 5,30±0,26 |
| ТГ, ммоль/л | 1,97±0,13 | 2,20±0,16 | 2,21±0,16 | 2,03±0,15 |
| ХС ЛПВЩ, ммоль/л | 0,83±0,04 | 1,00±0,05 | 1,09±0,05\* | 1,19±0,04\* |
| ХС ЛПНЩ, ммоль/л | 3,91±0,15 | 3,44±0,27 | 3,49±0,19 | 2,95±0,25\* |
| ХС ЛПДНЩ, ммоль/л | 0,89±0,06 | 1,00±0,07 | 1,00±0,06 | 0,86±0,08 |
| КА | 6,40±0,40 | 4,99±0,48\* | 4,46±0,28\* | 3,58±0,24\* |
| Онкостатин М, пг/мл | 20,00±3,44 | 34,54±3,93\* | 27,53±2,43\* | 22,05±3,82 |
| ІЛ6, пг/мл | 15,28±1,68 | 20,76±4,49 | 17,01±1,61 | 22,25±4,51 |

Примітка: \* - відмінності достовірні (р<0,05) у порівнянні з групою 0;

Рівень онкостатину М набагато перевищував (р<0,01) показники групи контролю (7,90±0,13 пг/мл). Найбільша активність онкостатину М встановлена в групах хворих з незначним та помірним потовщенням ВТСЛШ. В загальній виборці хворих на ГХ встановлений кореляційний зв’язок онкостатину М та ІЛ-6 (r=0,74, р<0,05). Винайдена пряма залежність (р<0,05) рівня онкостатину М від дисліпідемії – ХС (r=0,58), ТГ (r=0,58), ХС ЛПНЩ (r=0,49), ХС ЛПДНЩ (r=0,58), КА (r=0,30). Також, підвищення рівня цитокіну асоційоване із збільшенням ФССШ (r=0,55) та у хворих з виразним потовщенням ВТСЛШ гіперцитокінемія корелює з ТМШП/ТЗСЛШ (r=0,48, р<0,05). Рівень ІЛ-6 в групах хворих на ГХ майже в 10 перевищував показники групи контролю (2,58±0,13 пг/мл, р<0,01). Найбільша активність цитокіну спостерігалась в групі хворих з виразними порушеннями. В загальній групі пацієнтів з ГХ рівень ІЛ-6 (р<0,05) корелював з ДАТ (r=0,25)., рівнем ХС (r=0,53), ТГ (r=0,45), ХСЛПВЩ (r=0,25), ХСЛПНЩ (r=0,44), ХСЛПДНЩ (r=0,45). В групі хворих на ГХ з незначним потовщенням ВТСЛШ рівень ІЛ-6 корелював з ММЛШ (r=0,45, р<0,05).

При дослідженні вазоактивного пулу азоту (табл. 6.7.), достовірні відмінності між групами встановлені у показниках нітриту, S-нітрозотіолу та індуцибельної синтази оксиду азоту. Дисбаланс в системі оксиду відбувався з превалюванням депонування NO, активації iNOS. Найбільш виражена ендотеліальна дисфункція спостерігались в групах з помірними та виразними змінами ВТСЛШ. В загальній виборці хворих на ГХ рівень S-нітрозотіолу корелював з величиною ТМШП/ТЗСЛШ (r=0,48, р<0,05). Активність iNOS зростала пропорційно до ТЗСЛШ (r=0,48), ТМШП (r=0,56), ВТС (r=0,64, р<0,05). В групі хворих на ГХ без потовщення ВТСЛШ винайдено пряму залежність активності iNOS та S-нітрозотіолу й онкостатину М (r=0,65 та   
r =0,63, р<0,05 відповідно). Оборотний кореляційний зв’язок eNOS з ТМШП та ТЗСЛШ встановлено в групі з незначним збільшенням ВТСЛШ (r=-0,65 та r=-0,63, р<0,05 відповідно).

Відмічено зростання фактору проліферації – судинного фактора росту пропорційно до ступеню потовщення ВТСЛШ, що підтверджують встановлені в цілій виборці хворих позитивні кореляції (р<0,05) VEGF з ВТС (r=0,54), ВТМШП (r=0,52), ВТЗСЛШ (r=0,56). В загальній виборці пацієнтів рівень VEGF корелював з активністю апеліну (r=0,85, р<0,05). У загальній виборці пацієнтів з ГХ винайдені достовірні (р<0,05) зворотні кореляції VEGF з лінійними показниками ЕхоКГ: КДР (r=-0,42), КСР (r=-0,39), КДО (r=-0,42). В групі з відсутнім потовщенням ВТСЛШ встановлено взаємозв’язок рівню судинного фактора росту з міокардіальним стресом цКСМС (r=0,67, р<0,05). У хворих на ГХ з помірним потовщенням ВТСЛШ VEGF корелював з УО (r=-0,56, р<0,05), та СІ (r=-0,61, р<0,05). Максимальні показники судинного фактора росту зафіксовані в групі з виразними змінами ВТСЛШ та встановлено позитивну кореляцію з САТ (r=0,50, р<0,05).

Таблиця 6.7

**Параметри вазоактивного пулу оксида азоту, активність адипокіну та фактора росту у хворих на ГХ згідно розподілу за значенням ВТСЛШ**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Ступінь виразності порушень  Показник | Хворі на ГХ (M±m) | | | |
| 0  Відсутні | 1  Незначні | 2  Помірні | 3  Виразні |
| NO2 | 11,77±0,58 | 12,90±0,48 | 11,21±0,63 | 12,06±0,47 |
| NO3 | 17,71±1,13 | 20,17±0,87\* | 19,93±1,30\* | 19,67±0,90 |
| sNO | 0,39±0,03 | 0,40±0,02 | 0,39±0,03 | 0,44±0,03\* |
| eNOS | 0,600±0,02 | 0,626±0,02 | 0,615±0,02 | 0,588±0,02 |
| iNOS | 0,311±0,02 | 0,381±0,01\* | 0,355±0,02\* | 0,355±0,01\* |
| VEGF, пг/мл | 304,72±26,85 | 313,23±34,71 | 343,51±30,18\* | 363,36±31,62\* |
| Апелин, нг/мл | 0,28±0,05 | 0,35±0,07\* | 0,30±0,04 | 0,51±0,07\* |

Примітка: \* - відмінності достовірні (р<0,05) у порівнянні з групою 0;

При аналізі активності адипокіну апеліну встановлено, що найвищий рівень пептиду мали пацієнти з ГХ та виразними змінами ВТСЛШ, а найменші – з відсутнім потовщенням міокарду. В загальній виборці хворих на ГХ встановлено зворотні кореляційні зв’язки (р<0,05) пептиду з лінійними показниками, що були проіндексовані до ППТ, що підтверджує залежність активності адипокіну від маси тіла. Апелін – іКДО (r=-0,48), іКДР (r=-0,41), іКСО (r=-0,41). Позитивні достовірні кореляції апеліну з показниками товщини стінок ЛШ підкреслюють залучення пептиду до процесів ремоделювання ЛШ. Апелін – ВТС (r=0,62), ВТМШП (r=0,2), ВТЗСЛШ (r=0,60), р<0,05. Також встановлено зворотний достовірний зв’язок апеліну з показником МС (r=-0,41, р<0,05), що вказує на компенсаторне підвищення пептиду у відповідь на процеси ремоделювання міокарду ЛШ.

Таким чином, у хворих на ГХ зміни центральної кардіогемодинаміки, що супроводжуються структурно-функціональними перебудовами міокарду відбуваються пропорційно тривалості захворювання, стадії та ступеню ГХ. Більш виразні порушення встановлені у пацієнтів з обтяженою спадковістю. Відсоткова частина гіпертрофічних типів ремоделювання превалювала над негіпертрофічними варіантами ремоделювання міокарду ЛШ. Встановлено превалювання помірних та виразних змін ВТСЛШ у хворих на ГХ з супутнім ЦД 2-го типу, що складала 59,78 %. У хворих на ГХ з супутнім предіабетом у 55,55 % випадків виявлені помірні та виразні зміни ВТСЛШ. В групі порівняння у 45,00 % хворих винайдені помірні та виразні зміни ВТСЛШ.

**6.2 Стан ліпідного, вуглеводного обмінів, цитокінової та адипокінової, ендотеліальної активності у хворих на гіпертонічну хворобу з глюкометаболічними порушеннями, залежно від наявності гіпертрофії лівого шлуночка.**

Встановлено, що гіпертрофію міокарда ЛШ (ГМЛШ) мали 188 хворих на ГХ (73,15 %). Асиметричної ГМЛШ (ТМШП/ТМЗС ≥ 1,3) в даній виборці хворих не виявлено. Ізольована гіпертрофія МШП (ВТМШП > 0,42; ВТСЛШ < 0,42) встановлена у 7 пацієнтів з ГХ (4,63 %). Ізольовану гіпертрофію міокарду ЗСЛШ (ВТМЗС > 0,42; ВТСЛШ < 0,42) мали 2 хворих (1,31 %).

В групі хворих на ГХ з супутнім ЦД 2-го типу лише 11 (12 %) хворих мали нормальну масу міокарда ЛШ (НММЛШ), а 81 (88 %) – гіпертрофію ЛШ (ГЛШ) (рис. 6.1). У пацієнтів з предіабетом розподіл хворих виглядав наступним чином: НММЛШ – 16 (29,62 %) , ГЛШ – 38 (70,38 %). У хворих без коморбідності групу НММЛШ склали 42 (37,83 %) пацієнта, а ГЛШ – 69 (62,17 %) особи.

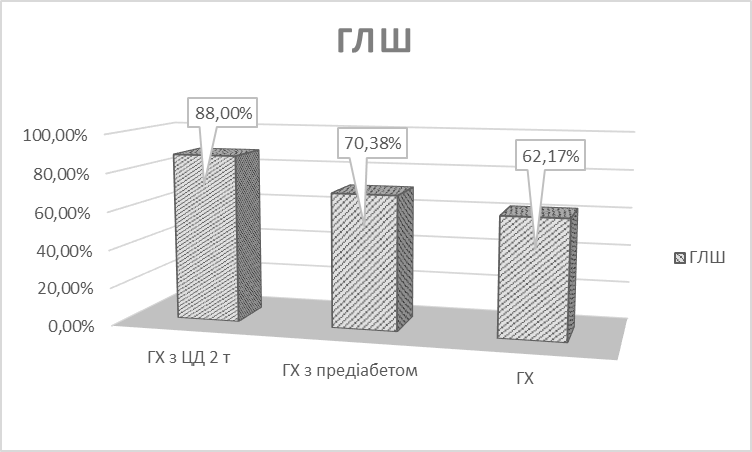


Рис. 6.1 – виявлення ГЛШ у хворих на ГХ в залежності від наявності коморбідного стану.

Проаналізовано лінійні показники гемодинаміки, параметри ремоделювання ЛШ, функціональний стан ЛШ тощо в залежності від наявності гіпертрофії міокарду ЛШ за показником ММЛШ. В таблиці 6.8. представлені порівняльні дані анамнезу, показників ЕхоКГ пацієнтів з ГХ та супутньою коморбідністю.

Таблиця 6.8

**Анамнестичні дані, показники функціонального стану ЛШ та параметри ремоделювання ЛШ у хворих на ГХ з коморбідністю, залежно від показника ММЛШ**

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Показ  ник | ГХ з ЦД 2 т  n=92 | | ГХ з предіабетом  n=54 | | | ГХ  n=111 | | |
| НММЛШ  n=11 | ГЛШ  n=81 | | НММЛШ  n=16 | ГЛШ  n=38 | | НММЛШ  n=42 | ГЛШ  n=69 |
| Трива  лість ГХ (роки) | 11,72±2,40^ | 11,54±1,23^ | | 6,00±0,94 | 10,31±1,49^ | | 6,76±1,08 | 8,78±0,92 |
| Трива  лість ЦД ІІ (роки) | 3,90±0,74 | 4,56±0,76\* | | - | - | | - | - |
| САТ (мм.рт.ст.) | 165,28±5,73 | 174,00±2,53\*^ | | 168,23±2,32 | 170,23±5,86^ | | 166,37±3,36 | 165,02±2,37 |
| ДАТ (мм.рт.ст) | 92,00±2,38 | 96,53±1,27\*^ | | 92,02±1,65 | 94,41±2,67\* | | 92,21±2,05 | 94,03±1,39\* |

Продовження таблиці 6.8

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| ЧСС (уд/хв) | | 79,36±1,31 | | 83,54±2,04\*^ | | 79,36±2,84 | | 81,10±2,94 | | 79,13±2,33 | | 82,04±2,01\* |
| КДР (см) | | 4,47±0,15 | | 5,03±0,17\* | | 4,93±0,17 | | 5,04±0,07 | | 4,55±0,07 | | 5,00±0,05\* |
| іКДР (см/м2) | | 2,41±0,07 | | 2,60±0,03\* | | 2,57±0,08 | | 2,62±0,06 | | 2,49±0,06 | | 2,67±0,04\* |
| КДО (мл) | | 92,74±6,98 | | 122,64±3,87\*^ | | 115,65±9,92 | | 124,22±4,88\* | | 95,91±3,71 | | 119,13±3,16\* |
| іКДО (мл/м2) | | 49,36±2,86 | | 63,07±1,84\* | | 60,11±4,63 | | 63,85±2,59\* | | 52,25±1,93 | | 63,50±1,80\* |
| КСР (см) | | 2,83±0,11 | | 3,23±0,07\* | | 3,40±0,07 | | 3,27±0,12 | | 2,94±0,09 | | 3,14±0,06\* |
| КСО (мл) | | 31,28±2,88 | | 43,63±2,44\*^ | | 47,48±2,49 | | 45,57±4,23^ | | 34,34±2,51 | | 40,12±1,78\* |
| іКСО (мл/м2) | | 16,93±1,72 | | 22,35±1,18\* | | 24,67±0,99 | | 23,58±2,34^ | | 18,74±1,38 | | 21,258±0,92\* |
| УО (мл) | | 61,45±6,01 | | 78,95±2,66\* | | 68,14±8,56 | | 78,64±3,07\* | | 61,57±2,87 | | 78,98±2,13\* |
| СІ (мл/м2) | | 22,73±1,65 | | 29,23±0,98\* | | 23,10±2,65 | | 29,34±1,10\* | | 21,61±0,89 | | 28,40±0,84\* |
| ТЗСЛШ (см) | | 1,03±0,03 | | 1,23±0,03\*^ | | 1,01±0,06 | | 1,14±0,03\* | | 1,06±0,02 | | 1,10±0,02\* |
| ТМШП (см) | | 1,02±0,04 | | 1,22±0,02\* | | 0,98±0,07 | | 1,19±0,04\* | | 1,06±0,02 | | 1,19±0,02\* |
| ММЛШ (г) | | 178,22±9,47 | | 246,60±8,67\*^ | | 177,13±13,86 | | 222,54±6,84\*^ | | 172,09±6,65\* | | 232,54±6,84\* |
| ІММЛШ (г/м2) | | 94,36±2,87 | | 127,32±4,54\*^ | | 92,03±6,41 | | 113,62±3,07\* | | 93,24±2,45 | | 123,00±2,85\* |
| ІММЛШ (г/м2,7) | 42,04±1,57 | | 64,98±2,49\*^ | | 41,16±2,61 | | 58,77±1,89\* | | 41,95±1,41 | | 58,07±1,56\* | |
| ВТС (см) | 0,46±0,02 | | 0,49±0,01^ | | 0,40±0,03 | | 0,45±0,01 | | 0,47±0,01 | | 0,47±0,01 | |
| ФВ (%) | 64,22±2,69 | | 63,03±1,35^ | | 64,36±2,31 | | 64,16±2,01 | | 64,38±2,00 | | 66,65±1,14 | |
| ФССШ (%) | 15,54±0,98 | | 14,80±0,39^ | | 15,11±1,32 | | 15,36±0,49 | | 15,66±0,51 | | 15,43±0,32 | |
| МС (г/см2) | 86,01±6,29 | | 87,20±3,67 | | 111,39±7,33 | | 95,48±7,27\* | | 87,23±4,32 | | 88,09±3,07 | |
| цКСМС, % | 20,79±1,85 | | 17,24±0,83\*^ | | 23,79±2,17 | | 19,29±1,33\*^ | | 22,56±1,03 | | 18,57±0,63\* | |
| МС/  іКДО | 1,74±0,08 | | 1,41±0,04\* | | 1,86±0,06 | | 1,46±0,06\* | | 1,63±0,06 | | 1,28±0,03\* | |

Примітка: \* - відмінності достовірні (р<0,05) у порівнянні з хворими з НММЛШ тієї ж групи. ^ - різниця достовірна у порівнянні з групою на ГХ без коморбідності;

Встановлено найдовший анамнез ГХ в групі хворих з ГХ, супутнім ЦД 2-го типу та ГЛШ, що достовірно перевищує показники інших груп. Рівень САТ та ДАТ в групах з ГЛШ, незалежно від наявності коморбідності достовірно перевищував показники АТ пацієнтів з НММЛШ.

Встановлено достовірну різницю у лінійних показниках об’ємів ЛШ у пацієнтів з ГЛШ в групі ГХ з ЦД 2-го типу та ГЛШ, як у порівнянні з підгрупою з ГХ, ЦД 2-го типу з НММЛШ, так і з групою ГХ з предіабетом, і з хворими на ГХ без коморбідності НММЛШ. Наявні зміни в групі з НММЛШ пов’язані із поступовим ремоделюванням міокарду ЛШ у відповідь на перевантаження тиском. Серед показників, що відображують процеси ремоделювання серця в групі хворих на ГЛШ, встановлені достовірні відмінності в значеннях товщини стінок та маси міокарду у порівнянні з контролем та з хворими з НММЛШ. У хворих на ГХ з ЦД 2-го типу з ГЛШ виявлено тенденцію до зниження ФВ, але різниця не достовірна. Серед показників, що відображують функціональний стан міокарду ЛШ, наявна тенденція до зниження фракційного скорочення, меридіанного стресу. Встановлено достовірну відмінність показника циркулярного скорочення міокарду ЛШ та відношення МС/іКДО у хворих на ГХ з ЦД 2-го типу у порівнянні з пацієнтами з ГХ та предіабетом, та з хворими на ГХ без коморбідності.

Встановлено кореляційні залежності САТ та ДАТ від параметрів ремоделювання міокарду ЛШ. Так, рівень ДАТ позитивно корелював з ТЗСЛШ (r=0,42), ТМШП (r=0,42), ІММЛШ(r=0,45), р<0,05. Винайдено позитивний зв’язок рівню САТ від ТЗСЛШ (r=0,49), ТМШП (r=0,48), ММЛШ (r=0,40), ІММЛШ (r=0,39), а також ФССШ (r=-0,44), р<0,05. Окрім того, величина показнику фракційного скорочення ФССШ залежала від ЧСС   
(r=-0,49) та ДАТ (r=-0,44), р<0,05.

Аналіз показників антропометричних вимірювань та вуглеводного профілю показав достовірну різницю в масі тіла та ІМТ в групах з ГХ та ГЛШ у порівнянні з пацієнтами з НММЛШ (табл. 6.9.).

Таблиця 6.9

**Антропометричні дані та показники вуглеводного профілю у хворих на ГХ з коморбідністю згідно розподілу за ММЛШ**

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Показ  ник | ГХ з ЦД 2 т  n=92 | | ГХ з предіабетом  n=54 | | ГХ  n=111 | |
| НММЛШ  n=11 | ГЛШ  n=81 | НММЛШ  n=16 | ГЛШ  n=38 | НММЛШ  n=42 | ГЛШ  n=69 |
| ІМТ (кг/м2) | 31,07±1,17^ | 32,58±0,67\*^ | 34,71±1,89^ | 33,42±0,73^ | 26,43±1,37 | 28,71±0,84\* |
| ОТ (см) | 99,25±4,17 | 106,86±2,08\*^ | 103,20±4,27^ | 107,00±2,32\*^ | 92,52±3,18 | 96,35±2,05\* |
| Глюкоза (ммоль/л) | 7,82±0,95^ | 7,95±0,10^ | 7,09±0,25^ | 6,18±0,22^ | 4,78±0,15 | 4,89±0,10 |
| Глюкоза ПГТТ (ммоль/л) | - | - | 7,00±0,10^ | 8,03±0,30\*^ | 6,11±0,11 | 6,22±0,12 |
| Інсулін (мкОД/мл) | 24,23±2,23^ | 26,28±2,21\*^ | 22,71±0,72^ | 24,65±1,95\*^ | 14,67±2,30 | 16,06±1,18\* |
| Інсулін ПГТТ (мкОД/мл) | - | - | 56,32±2,32^ | 74,07±4,96\*^ | 43,34±3,30 | 52,57±3,53\* |
| НОМА-IR | 8,41±1,20^ | 8,98±1,10\*^ | 7,26±0,38^ | 6,07±0,81\*^ | 3,30±0,59 | 3,53±0,32 |
| НОМА-FB | 155,80±16,19^ | 152±8,98^ | 136,40±11,46^ | 207,51±17,09\*^ | 237,26±33,78 | 265,55±20,24\* |
| HbA1C % | 7,75±0,02^ | 8,02±0,06\*^ | 6,63±0,26 | 6,33±0,21 | 5,39±0,45 | 5,89±0,54\* |

Примітка: \* - відмінності достовірні (р<0,05) у порівнянні з хворими з НММЛШ тієї ж групи. ^ - різниця достовірна у порівнянні з групою на ГХ без коморбідності;

Для хворих з ГЛШ характерний абдомінальний тип ожиріння в усіх групах на ГХ. У хворих на ГХ з ЦД 2 типом виявлені характерні зміни глюкози, інсуліну натще, які були достовірно вищими за хворих інших груп. Наявність ГЛШ в групі з коморбідністю ГХ з ЦД 2-го типу відзначалась достовірно більшими значеннями ІМТ, глюкози, інсуліну, HbA1C, НОМА-IR. У хворих на ГХ з предіабетом та НММЛШ виявлено найвищі показники ІМТ, НОМА-IR, HbA1C, та нижчі показники НОМА-FB, але достовірної різниці у порівнянні з групою ГХ з ЦД 2-го типу не встановлено. Встановлено тенденцію до перевищення параметрів вуглеводного профілю у хворих з ГХ без коморбідності ГЛШ у порівнянні з пацієнтами НММЛШ.

В групі з НММЛШ встановлено взаємозв’язки лінійних показників та параметрів ремоделювання ЛШ від результатів антропометричних вимірювань та показників вуглеводного обміну. Винайдено взаємозв’язок маси тіла з показниками КДР (r=0,41), КДО (r=0,41), УО (r=0,41), ТЗСЛШ (r=0,63), ММЛШ (r=0,63), ІММЛШ (r=0,34), р<0,05; ІМТ з ММЛШ (r=0,40), р<0,05. В групі з ГЛШ встановлено численні кореляційні зв’язки параметрів ремоделювання міокарду ЛШ з масою тіла, об’ємом талії, показниками вуглеводного обміну (табл. 6.10). Тож, винайдені залежності підтверджують факт впливу ожиріння, дисглікемії на розвиток гіпертрофії міокарду ЛШ у хворих з ГХ.

Таблиця 6.10

**Значення кореляційних взаємозв’язків у хворих на ГХ з ГЛШ**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Показники | ТЗСЛШ | ТМШП | ММЛШ | ОТС |
| Маса тіла | 0,39 | 0,40 | 0,45 | 0,24 |
| ІМТ | 0,37 | 0,35 | 0,37 | 0,29 |
| ОТ | 0,34 | 0,37 | 0,39 | 0,27 |
| ОБ | 0,34 | 0,29 | 0,29 | 0,20 |
| Глюкоза натще | 0,19 | н/д | 0,22 | н/д |
| Глюкоза після ПГТТ | 0,44 | 0,54 | 0,38 | 0,44 |
| Інсулін | 0,21 | н/д | 0,27 | н/д |
| Інсулін після ПГТТ | 0,54 | 0,59 | 0,46 | 0,52 |

Примітка: рівень достовірності - р<0,05;

Визначення ліпідного профілю показало більш виразне підвищення рівню ХС, ТГ, ХС ЛПНЩ, ХС ЛПДНЩ та КА в групах з НММЛШ у порівнянні з пацієнтами з ГЛШ в групах хворих (табл. 6.11).

Таблиця 6.11

**Показники ліпідного профілю та цитокінової активності у хворих на ГХ з коморбідністю згідно розподілу за значенням ММЛШ**

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Показ  ник | ГХ з ЦД 2 т  n=92 | | ГХ з предіабетом  n=54 | | ГХ  n=111 | |
| НММЛШ  n=11 | ГЛШ  n=81 | НММЛШ  n=16 | ГЛШ  n=38 | НММЛШ  n=42 | ГЛШ  n=69 |
| ХС, ммоль/л | 5,60±0,26^ | 5,09±0,16\*^ | 6,65±1,86 | 5,29±0,17\* | 6,30±0,41 | 5,77±0,21\* |
| ТГ, ммоль/л | 1,46±0,20^ | 1,84±0,13\*^ | 1,86±0,48^ | 2,20±0,15\* | 2,89±0,09 | 2,64±0,07 |
| ХС ЛПВЩ, ммоль/л | 0,83±0,09 | 0,94±0,04 | 0,89±0,15 | 0,95±0,06 | 1,07±0,08 | 1,09±0,04 |
| ТГ/ХС ЛПВЩ | 1,89±0,28^ | 2,11±0,17\*^ | 1,96±0,29^ | 2,42±0,19\* | 2,89±0,21 | 2,59±0,31 |
| ХС ЛПНЩ, ммоль/л | 4,40±0,43^ | 3,26±0,19\* | 4,91±0,26 | 3,04±0,29\* | 3,80±0,34 | 3,48±0,16 |
| ХС ЛПДНЩ, ммоль/л | 0,91±0,14^ | 0,81±0,07^ | 0,84±0,22^ | 0,91±0,08^ | 1,31±0,04 | 1,20±0,03 |
| КА | 6,43±0,93^ | 4,61±0,40\* | 6,99±0,73^ | 5,32±0,63\* | 5,02±0,42 | 4,50±0,20\* |
| Онкостатин М, пг/мл | 16,52±3,60^ | 15,39±2,41^ | 42,16±3,23^ | 23,84±2,93\*^ | 36,48±5,22 | 29,48±2,67 |
| ІЛ6, пг/мл | 15,56±6,19^ | 12,49±2,63\*^ | 30,15±5,32 | 12,32±0,62\*^ | 29,63±5,23 | 20,13±3,05 |

Примітка: \* - відмінності достовірні (р<0,05) у порівнянні з хворими з НММЛШ тієї ж групи. ^ - різниця достовірна у порівнянні з групою на ГХ без коморбідності;

Достовірно вищі рівні ХС, ХС ЛПНЩ та КА встановлені в групі з НММЛШ, що можливо, пов’язане з тим, що гіперглікемія, ІР, дисліпідемія сприяє прогресуванню не гіпертрофічних типів ремоделювання міокарду ЛШ до гіпертрофічних, адже до групи НММЛШ відносяться не тільки пацієнти з нормальною геометрією ЛШ, а також з концентричним ремоделюванням. Встановлено залежність показників, що відображають структурно-функціональний стан ЛШ від рівня ТГ та ХС ЛПДНЩ в групі з НММЛШ. ТЗСЛШ - r=0,40 та r=0,40; ТМШП - r=0,40 та r=0,40; ММЛШ - r=0,34 та r=0,30; ІММЛШ - r=0,41 та r=0,40; р<0,05. В групі хворих з ГЛШ лінійні показники ЕхоКГ зворотно залежали від рівню ТГ: КСР (r=-0,21), КСО (r=-0,22),р<0,05. Товщина МШП позитивно корелювала із ТГ (r=0,20), ХС ЛПДШЩ (r=0,28), р<0,05. Зменшення МС відбувалось пропорційно до зростання ТГ (r=-0,20),р<0,05.

Серед хворих з коморбідністю, активация імунозапалення більш виражена в групах хворих з НММЛШ ГХ та ЦД 2-го типу й ГХ з предіабетом. Гіперцитокінемія пов’язана із вираженістю дислипідемії, адже онкостатин М, як і ІЛ-6 корелював із показниками ліпідного профілю. Онкостатин М: - ХС (r=0,56), ТГ (r=0,46), ХС ЛПНЩ (r=0,63), ХС ЛПДНЩ (r=0,60), р<0,05. ІЛ-6: - ХС (r=0,41), ТГ (r=0,53), ХС ЛПДНЩ (r=0,54), р<0,05. Саме в цих групах негативний вплив гіперцитокінемії а також участь ІЛ-6 та онкостатину М у розвитку ремоделювання серця підтверджують кореляційні зв’язки ММЛШ та ІММЛШ з рівнем онкостатину М в групі хворих з НММЛШ: (r=0,45) та (r=0,48), р<0,05 відповідно. У хворих з ГЛШ встановлені позитивні кореляційні зв’язки ТМШП, ТЗСЛШ, ІММЛШ з ІЛ-6 (r=0,45, r=0,48, r=0,49, р<0,05 відповідно).

Аналіз вазоактивного пулу оксиду азоту як показника функціонального стану ендотелію (табл. 6.12) в групі хворих на ГХ з ЦД 2-го типу показав недостовірне зниження рівню нітратів, нітритів, eNOS з достовірним підвищенням рівню апеліну та маркеру ангіогенезу в групі хворих з ГЛШ у порівнянні з групою НММЛШ та з іншими групами.

Таблиця 6.12

**Параметри вазоактивного пулу оксида азоту, активність адипокіну апеліну та ендотеліального фактору росту у хворих на ГХ згідно розподілу за значенням ММЛШ**

|  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Показ  ник | ГХ з ЦД 2 т  n=92 | | ГХ з предіабетом  n=54 | | | ГХ  n=111 | |
| НММЛШ  n=11 | ГЛШ  n=81 | НММЛШ  n=16 | ГЛШ  n=38 | НММЛШ  n=42 | | ГЛШ  n=69 |
| NO2 | 12,67±1,75 | 12,06±0,79 | 12,27±0,78 | 10,85±0,72\* | 12,10±0,53 | | 11,89±0,37\* |
| NO3 | 20,13±3,45 | 19,62±1,44\* | 20,16±1,02 | 18,11±1,43\* | 19,69±1,01 | | 19,30±0,72 |
| sNO | 0,44±0,10^ | 0,44±0,03^ | 0,34±0,03^ | 0,59±0,39\*^ | 0,38±0,03 | | 0,37±0,02 |
| eNOS | 0,594±0,05 | 0,550±0,04 | 0,625±0,02 | 0,608±0,33 | 0,595±0,36 | | 0,627±0,34\* |
| iNOS | 0,357±0,04 | 0,339±0,02 | 0,397±0,02^ | 0,337±0,02 | 0,362±0,02 | | 0,345±0,01 |
| VEGF, пг/мл | 329,03±30,12^ | 365,14±24,64\* | 283,86±52,23 | 351,13±33,56\* | 253,31±26,10 | | 373,69±64,89\* |
| Апе  лин, нг/мл | 0,38±0,01 | 0,42±0,02\*^ | 0,28±0,11 | 0,37±0,08\*^ | 0,39±0,20 | | 0,26±0,06\* |

Примітка: \* - відмінності достовірні (р<0,05) у порівнянні з хворими з НММЛШ тієї ж групи. ^ - різниця достовірна у порівнянні з групою на ГХ без коморбідності;

Подібні тенденції встановлені в групі хворих на ГХ з супутнім предіабетом. У хворих на ГХ з предіабетом та ГЛШ виявлені максимальні значення sNO та iNOS в групі з НММЛШ у порівнянні з іншими групами, що є ознакою високого ступеню депонування NO в умовах його синтезу індуцибельною синтазою. У хворих на ГХ без коморбідності більш виразні зміни вазоактивного пулу оксиду азоту встановлені у хворих з ГЛШ.

Вивчення кореляційних зв’язків в групі НММЛШ дозволило встановити негативний вплив iNOS на структурні параметри ЛШ: iNOS – ТЗСЛШ (r=0,64), – ТМШП (r=0,60), ММЛШ – (r=0,69), ІММЛШ – (r=0,52), р<0,05. В групі хворих на ГХ з ГЛШ виявлено позитивний вплив на структурно-функціональний стан ЛШ нітратів, нітритів, еNOS, та негативний – з боку sNO, iNOS (табл. 6.13). Винайдено зворотну кореляційну залежність лінійних показників ЕхоКГ від рівня sNO: – іКДР (r=-0,36), КСР (r=-0,28), КСО (r=-0,29);та iNOS – іКДР (r=-0,45), – КСР (r=-0,34), іКДО (r=-0,42),   
КСО (r=-0,33), р<0,05.

Таблиця 6.13

**Кореляційні взаємозв’язки вазоактивного пулу оксиду азоту та структурно-функціональних параметрів ЛШ.**

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Показник | NO2 | NO3 | sNO | еNOS | iNOS |
| СІ | -0,24 | -0,31 | 0,46 | -0,24 | н/д |
| ТЗСЛШ | -0,22 | н/д | 0,34 | -0,29 | 0,29 |
| ТМШП | н/д | -0,24 | 0,41 | -0,31 | 0,34 |
| ММЛШ | -0,27 | -0,30 | 0,36 | -0,32 | н/д |
| ІММЛШ | -0,24 | -0,27 | н/д | -0,30 | н/д |
| ВТС | н/д | н/д | 0,28 | н/д | 0,37 |

Зростання маси міокарду ЛШ відбувається пропорційно до зростання sNO та iNOS, й супроводжується зменшенням активності еNOS, рівней NO2 та NO3 в плазмі крові.

Винайдена достовірна кореляція апеліна з VEGF (r=0,85, р<0,05). У хворих на ГХ з НММЛШ встановлен позитивний кореляційний зв’язок VEGF з ФВ (r=0,61, р<0,05), та апеліна з ММЛШ (r=-0,34, р<0,05).

У хворих на ГХ з коморбідністю ЦД 2-го типу з ГЛШ протективні властивості апеліну підтверджені наявністю множинних кореляційних взаємозв’язків адипокіну з КДР (r=-0,48), КСР (r=-0,58), КДО (r=-0,54), КСО (r=-0,60), ММЛШ (r=-0,40), ФВ (r=0,57), ХС ЛПВЩ (r=0,47), глюкоза натще (r=-0,48), НОМА-FB (r=0,60), VEGF (r=-0,63). В той же час у хворих на ГХ з ЦД 2-го типу з НММЛШ ці взаємозв’язки втрачені, що може свідчити про рівень апеліну, недостатній для реалізації протективних властивостей. Виявлено негативну кореляційну залежність СІ від VEGF (r=-0,63, р<0,05), та співвідношення МС/іКДО від рівня VEGF (r=-0,28, р<0,05) в загальній вибірці хворих. У хворих на ГХ з ЦД 2-го типу з НММЛШ судинний ендотеліальний фактор росту негативно впливав на НОМА-FB (r=-0,64), ФВ (r=-0,40). В групі ГХ з ГЛШ без коморбідного стану виявлено негативний вплив VEGF на ФВ r=-0,60 та ФССШ r=-0,65, р<0,05.

Таким чином, на структурно-функціональні перебудови міокарда ЛШ у хворих на ГХ з коморбідністю негативно впливає гіперглікемія, що супроводжується інсулінорезистентністю, гіперцитокінемією, дисбалансом вазоактивного пулу оксиду азоту з превалюванням депонування NO, активацією цитокінів, адипокінів та фактору росту. Ендотеліальна дисфункція є сполучною ланкою між глюко-метаболічними порушеннями і кардіоваскулярним ремоделюванням.

**6.3 Дослідження ремоделювання міокарду лівого шлуночка у взаємозв’язку зі змінами профілю ліпідів, вуглеводів, цитокінів, адипокінів, стану вазоактивного пулу оксиду азоту у хворих на гіпертонічну хворобу, залежно від наявності коморбідності та типів ремоделювання міокарду ЛШ.**

Для подальшого аналізу, хворих розподілено за типами ремоделювання ЛШ. Так, серед хворих без гіпертрофії міокарду ЛШ, нормальна геометрія міокарду ЛШ (НГЛШ) виявлена у 27 хворих (10,50 %), 4 з яких мали ізольовану гіпертрофію МШП. Концентричне ремоделювання ЛШ (КРЛШ) встановлено у 42 пацієнтів (16,34 %), 2 з яких мали ізольовану гіпертрофію МШП.

Серед хворих на ГХ з ГМЛШ, концентрична гіпертрофія ЛШ (КГЛШ) встановлена у 157 (61,10 %) хворих, а ексцентрична гіпертрофія ЛШ (ЕГЛШ) – у 31 (12,06 %) пацієнтів. Також в групі з ЕГЛШ виділена підгрупа з дилатацією порожнини ЛШ – 6 хворих, рис.6.2.

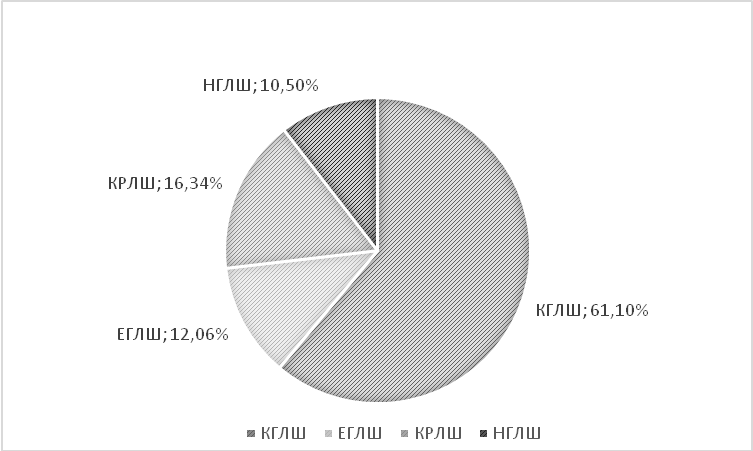


Рис. 6.2. Розподіл хворих на геометричні моделі ремоделювання ЛШ.

Згідно рисунку 6.2, у виборці хворих з ГХ, більшість пацієнтів   
(73,16 %) мала гіпертрофічні зміни міокарду ЛШ, що представлено концентричним та ексцентричним типом гіпертрофії міокарду ЛШ.

Оцінка типів ремоделювання ЛШ у пацієнтів з ГХ в залежності від навності коморбідності показала, що у переважної більшості хворих на ЦД 2-го типу (73,92 %) і більше половини пацієнтів з ГХ з предіабетом (57,40 %), 58 (52,25 %) хворих на ГХ без коморбідності мала місце концентрична гіпертрофія ЛШ (КГЛШ), яка не була присутня у групі контролю (рис. 6.3). Ексцентрична гіпертрофія ЛШ (ЕГЛШ), як і КГЛШ розцінюється як прогностично несприятливий тип ремоделювання [242], встановлена у 13 (14,13 %) хворих на ГХ з ЦД 2-го типу, 7 (12,97 %) хворих з ГХ та предіабетом, 11 (9,91 %) хворих на ГХ без коморбідності. Концентричне ремоделювання ЛШ (КРЛШ) встановлено у 9 (9,78 %) хворих на ГХ з супутнім ЦД 2-го типу, 9 (16,66 %) осіб з ГХ та предіабетом, 24 (21,62 %) пацієнтів з ГХ без коморбідного стану. Нормальну геометрію ЛШ мали 2 (2,17 %) пацієнти з ГХ і супутнім ЦД 2-го типу, 7 пацієнтів (12,97 %) з ГХ та предіабетом, тоді як в групі ГХ без коморбідності й в контрольній групі нормальна геометрія ЛШ встановлена у 13,22 % та 83,33 % пацієнтів відповідно.

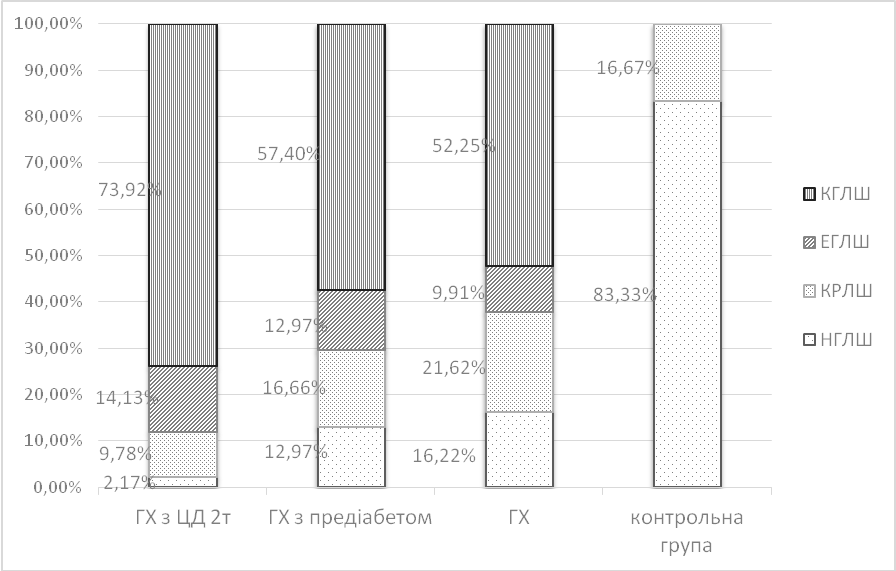


Рис. 6.3 – типи ремоделювання міокарду ЛШ у обстежених хворих.

Проаналізовано лінійні показники гемодинаміки, параметри ремоделювання ЛШ, функціональний стан ЛШ тощо в залежності від типу гіпертрофії міокарду ЛШ. В таблиці 6.14 представлені дані із рівнем достовірності.

Таблиця 6.14

**Дані анамнезу та показники ЕхоКГ дослідження ЛШ у хворих на ГХ, залежно від типу ремоделювання ЛШ (M±m)**

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Група  Показник | | НГЛШ | | КРЛШ | КГЛШ | | ЕГЛШ | |
| Вік (роки) | | 55,93±3,46 | | 57,68±1,42 | 58,17±0,94 | | 54,96±2,23 | |
| Тривалість ГХ (роки) | | 5,76±1,07 | | 10,08±1,26\* | 10,48±0,82\* | | 9,73±1,85\* | |
| Тривалість ЦД ІІ (роки) | | 3,66±1,73 | | 4,41±0,76\* | 4,00±0,48\* | | 6,60±4,08 | |
| Кількість хворих на ЦД ІІ (абс./%) | | 2/2,17 % | | 9/9,78 % | 68/73,92 % | | 13/14,13% | |
| САТ (мм.рт.ст.) | | 167,00±7,11 | | 166,91±3,05 | 170,84±2,01 | | 167,91±4,49\* | |
| ДАТ (мм.рт.ст.) | | 95,33±5,95 | | 97,70±2,52 | 96,48 ±1,03 | | 93,75±1,25 | |
| ЧСС (уд/хв) | | 75,86±0,94 | | 85,00±1,70\* | 78,83±1,30 | | 80,96±4,17 | |
| КДР (см) | | 4,97±0,11 | | 4,58±0,06\* | 4,93±0,04 | | 5,34±0,05\* | |
| іКДР (см/м2) | | 2,70±0,04 | | 2,37±0,03\* | 2,59±0,02 | | 3,00±0,05 | |
| КДО (мл) | | 117,99±6,50 | | 97,38±2,87\* | 115,69±2,29 | | 138,26±3,06\* | |
| іКДО (мл/м2) | | 63,44±2,33 | | 50,27±1,25\* | 60,45±1,01 | | 77,64±1,80\* | |
| КСР (см) | | 3,29±0,11 | | 3,00±0,06 | 3,10±0,04 | | 3,51±0,07 | |
| КСО (мл) | | 45,11±3,91 | | 36,08±1,76\* | 39,21±1,46 | | 52,29±2,89\* | |
| іКСО (мл/м2) | | 24,25±1,85 | | 18,67±0,88\* | 20,43±0,71 | | 29,42±1,64 | |
| УО (мл) | 72,93±5,16 | | 61,27±1,92\* | | | 76,46±1,54 | | 85,89±1,81\* |
| СІ (мл/м2) | 25,71±1,42 | | 21,12±0,54\* | | | 28,17±0,52 | | 32,11±1,19\* |
| ТЗСЛШ (см) | 0,91±0,01 | | 1,09±0,01 | | | 1,24±0,01\* | | 1,01±0,01 |
| ТМШП (см) | 0,86±0,02 | | 1,10±0,01 | | | 1,24±0,01\* | | 1,01±0,01 |
| ММЛШ (г) | 156,05±7,91 | | 181,20±4,70\* | | | 244,05±5,97\* | | 208,12±4,99\* |
| ІММЛШ (г/м2) | 84,00±2,66 | | 93,60±1,76\* | | | 127,09±2,55\* | | 116,70±2,69\* |
| ВТС (см) | 0,36±0,01 | | 0,46±0,01\* | | | 0,50±0,00\* | | 0,38±0,00 |
| ВТЗСЛШ (см) | 0,37±0,00 | | 0,48±0,01\* | | | 0,50±0,00\* | | 0,38±0,00 |
| ВТМШП (см) | 0,35±0,01 | | 0,48±0,01\* | | | 0,50±0,00\* | | 0,38±0,00 |
| ФВ (%) | 61,69±2,49 | | 63,27±1,25 | | | 66,51±0,90\* | | 62,36±1,74 |
| ФССШ (%) | 17,03±0,81 | | 14,61±0,27\* | | | 14,72±0,20\* | | 16,68±0,51 |
| МС (г/см2) | 114,05±4,62 | | 81,00±3,38\* | | | 78,79±1,98\* | | 107,78±6,38\* |
| цКСМС, % | 28,20±0,98 | | 18,59±0,62\* | | | 15,78±0,39\* | | 22,17±1,27\* |
| МС/іКДО | 1,80±0,05 | | 1,64±0,05 | | | 1,31±0,02\* | | 1,38±0,06\* |

Примітка: \* - відмінності достовірні (р<0,05) у порівнянні з групою НГЛШ.

Хворі за віком не відрізнялись, найменша тривалість ГХ встановлена в групі з НГЛШ, анамнез хвороби у пацієнтів інших груп достовірно перевищував показники групи НГЛШ. Найбільша кількість пацієнтів з коморбідністю (ГХ з ЦД 2-го типу) виявлена в групах з КГЛШ та ЕГЛШ, що є найбільш несприятливими типами ремоделювання за прогностичною ознакою. В той же час, встановлено, що найбільший анамнез ЦД 2-го типу мали хворі з ЕГЛШ, то ж, можливо, що тривалість захворювання впливає на розвиток певних типів ремоделювання. За показниками периферичного АТ групи майже не відрізнялись. Відповідно до типових змін у геометрії ЛШ винайдені відмінності у показниках лінійних вимірів в групах хворих з КРЛШ та ЕГЛШ. КДР, КДО, КСО, УО та їх проіндексовані значення в групі хворих з ЕГЛШ достовірно перевищували показники хворих з НГЛШ, а в групі з КРЛШ – були менші за показники групи НГЛШ. Зазвичай, концентричний тип гіпертрофії міокарду ЛШ асоціюється з високим систолічним АТ та великим індексом периферичного опору. В свою чергу для ексцентричної гіпертрофії ЛШ характерне нормальне значення периферичного опору та високий СІ, що виникає у наслідок надмірного об'єму циркулюючої крові. Розвиток концентричного ремоделювання ЛШ супроводжується високим периферичним судинним опором, низьким СІ та підвищеною жорсткістю артерій.

Вимірювання товщини задньої стінки ЛШ, міжшлуночкової перетинки, розрахунок відносної товщини стінок показав достовірне перевищення показників в група КГЛШ та тенденцію до перевищення в групі КРЛШ у порівнянні з пацієнтами з НГЛШ. При співставленні значень маси міокарду ЛШ у хворих з ремоделюванням ЛШ показники достовірно відрізнялись від значень пацієнтів з НГЛШ.

Скорочення м'язових волокон середнього шару стінки ЛШ краще відображає власне функцію скоротливості міокарду у порівнянні з скороченням ендокарду. Врахування фракції скорочення волокон середнього шару у порівнянні із оцінкою фракції скорочення ендокарду є більш інформативною у виявленні систолічної дисфункції у хворих з ексцентричною гіпертрофією міокарду ЛШ. Показники фракційного скорочення та міокардіального стресу, що відображують скоротливу функцію ЛШ в групах з КРЛШ та КГЛШ достовірно нижчі за групу з НГЛШ, що з однієї сторони, зумовлено компенсаторним потовщенням стінок у відповідь на перевантаження тиском, а з іншої сторони – прогресуванням СН.

В результаті антропометрії встановлено достовірне перевищення маси тіла у хворих в групах з КРЛШ та КГЛШ у порівнянні з групою НГЛШ (табл. 6.15). Вимірювання ОТ показало достовірно вищі показники хворих з КРЛШ, КГЛШ, та ЕГЛШ у порівнянні із пацієнтами з нормальною геометрією ЛШ. При дослідженні вуглеводного обміну встановлено вищі значення глюкози натще та глікозильованого гемоглобіну у хворих з ремоделюванням серця у порівнянні з групою НГЛШ. Доведено, що гіперінсулінемія є фактором, що негативно впливає на розвиток та прогресування ГХ й ремоделювання ЛШ. В нашому дослідженні, значне підвищення інсуліну натще та після проведення ПГТТ встановлено не тільки у хворих з гіпертрофічними типами структурно-функціональної перебудови ЛШ, навіть з НГЛШ, що, можливо пояснити розвитком коморбідної патології – предіабету.

Таблиця 6.15

**Результати антропометрії та показники вуглеводного профілю у хворих на ГХ,залежно від типу ремоделювання ЛШ (M±m)**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Група  Показник | НГЛШ | КРЛШ | КГЛШ | ЕГЛШ |
| Маса (кг) | 76,13±3,89 | 82,47±2,46\* | 85,26±1,96\* | 79,29±2,63 |
| Зріст (м) | 1,67±0,01 | 1,69±0,01 | 1,64±0,00 | 1,63±0,01 |
| ІМТ (кг/м2) | 28,72±1,17 | 29,06±0,94 | 31,31±0,66 | 29,68±0,99 |
| ОТ (см) | 89,57±2,65 | 97,00±2,24\* | 103,11±1,68\* | 99,16±3,28\* |
| ОБ (см) | 102,06±2,23 | 105,19±1,40 | 111,39 ±1,39\* | 110,05±1,44\* |
| Глюкоза натще (ммоль/л) | 4,34±0,19 | 6,81±0,61\* | 6,17±0,27\* | 6,71±0,19 |
| Глюкоза після ПГТТ (ммоль/л) | 6,23±0,29 | 6,11±0,30 | 6,59±0,17 | 6,48±0,29\* |

Продовження таблиці 6.16

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Інсулін натще (мкОД/мл) | 24,03±2,69 | 16,90±1,85\* | 19,71±1,24\* | 20,22±2,37\* |
| Інсулін після ПГТТ (мкОД/мл) | 53,91±7,78 | 37,44±5,04\* | 58,98±3,06 | 42,90±5,04\* |
| НОМА | 7,41±2,48 | 4,95±0,87\* | 5,38±0,63\* | 6,02±0,98\* |
| HbA1Cмкмоль/г | 5,79±0,47 | 6,32±0,34\* | 6,86±0,31\* | 6,70±0,43 |

Примітка: \* - відмінності достовірні (р<0,05) у порівнянні з групою НГЛШ;

Дисліпідемія в групах хворих на ГХ характеризувалась підвищенням рівню ХС, ТГ, ХС ЛПНЩ, ХС ЛПДНЩ, зниженням ХС ЛПВЩ (табл. 6.16). Розрахунок індексу атерогенності показав достовірне підвищення в групі з НГЛШ у порівнянні з іншими групами, що, можливо пов'язано з розвитком коморбідної патології.

Таблиця 6.16

**Показники ліпідного та цитокінового профілів у хворих на ГХ, залежно від типу ремоделювання ЛШ (M±m)**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Група  Показник | НГЛШ | КРЛШ | КГЛШ | ЕГЛШ |
| ХС, ммоль/л | 5,64±0,20 | 5,61±0,24 | 5,33±0,15 | 5,65±0,18 |
| ТГ, ммоль/л | 1,62±0,21 | 1,96±0,17\* | 2,12±0,09\* | 2,34±0,16\* |
| ХС ЛПВЩ, ммоль/л | 0,70±0,05 | 1,13±0,05\* | 1,08±0,03\* | 0,89±0,05 |
| ХС ЛПНЩ, ммоль/л | 4,19±0,18 | 3,63±0,21\* | 3,18±0,14\* | 3,63±0,19\* |
| ХС ЛПДНЩ, ммоль/л | 0,73±0,09 | 0,89±0,07 | 0,93 ±0,04\* | 1,06±0,07\* |
| КА | 7,30±0,47 | 4,29±0,36\* | 4,29±0,22\* | 5,85±0,08\* |
| Онкостатин М, пг/мл | 22,09±4,09 | 25,96±3,77 | 27,51±2,15\* | 15,66±1,62\* |
| ІЛ-6, пг/мл | 18,89±2,61 | 19,62±3,95 | 18,01±2,84 | 15,69±7,67\* |

Примітка: \* - відмінності достовірні (р<0,05) у порівнянні з групою НГЛШ;

Встановлено достовірне підвищення рівню ОсМ в групах КРЛШ та КГЛШ у порівнянні із групою з НГЛШ. Вважаючи на те, що ОсМ є відомим чинником ангіогенезу, маркером атеросклерозу, можливо оцінити темпи розвитку атеросклеротичного ураження серця у хворих на ГХ. В той же час, аналіз рівня ІЛ-6 показав недостовірну різницю активності в групах з НГЛШ, КРЛШ, КГЛШ. Показники ОсМ та ІЛ-6 в групі з ЕГЛШ є достовірно нижчими у порівнянні з НГЛШ, що може бути пов'язаним із різною афінністю рецепторів ОсМ.

Аналіз стану вазоактивного пулу оксиду азоту у хворих з різними типами ремоделювання (табл. 6.17) показав незначні відмінності у рівні NO2, NO3, та eNOS. Показники sNO в групах з концентричними та ексцентричним типами ремоделювання міокарду ЛШ достовірно перевищували значення групи хворих на ГХ з НГЛШ. Активність iNOS в групах з КГЛШ та КРЛШ була достовірно вищою за показники хворих з НГЛШ та ЕГЛШ.

Таблиця 6.17

**Активність системи оксиду азоту, адипокіну апеліну та ендотеліального фактору росту у хворих на ГХ, залежно від типу ремоделювання ЛШ (M±m)**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Група  Показник | НГЛШ | КРЛШ | КГЛШ | ЕГЛШ |
| NO2 | 13,72±0,95 | 12,03±0,47 | 11,67±0,33 | 11,31±0,72 |
| NO3 | 22,07±2,68 | 21,77±1,10 | 19,34±0,58\* | 15,63±1,37\* |
| sNO | 0,26±0,06 | 0,31±0,03\* | 0,42±0,01\* | 0,44±0,03\* |
| eNOS | 0,598±0,07 | 0,664±0,02 | 0,599±0,01 | 0,600±0,02 |
| iNOS | 0,301±0,05 | 0,339±0,02\* | 0,347 ±0,01\* | 0,301±0,02 |
| VEGF, пг/мл | 337,47±40,42 | 326,77±36,79\* | 328,85±18,67 | 323,81±29,88\* |
| Апелин, нг/мл | 0,36±0,09 | 0,34±0,07 | 0,36±0,04 | 0,28±0,08\* |

Примітка: \* - відмінності достовірні (р<0,05) у порівнянні з групою НГЛШ;

Таким чином, встановлено наявність гіпертрофічних змін міокарду ЛШ у 73,16 % хворих загальної вибірки. Розвиток гіпертрофічних типів ремоделювання міокарду ЛШ асоціювався з тривалим анамнезом ЦД 2-го типу, абдомінальним ожирінням, значним підвищенням САТ, ДАТ, достовірно вищими параметрами товщини стінок ЛШ та маси міокарду ЛШ, зниженням скоротливості середнього шару міокарду ЛШ (р<0,05) у порівнянні з групою НГЛШ. У переважної більшості хворих на ЦД 2-го типу (73,92 %), 57,40 % пацієнтів з ГХ з предіабетом, 52,25 % хворих на ГХ без коморбідності встановлено концентричний тип гіпертрофії міокарду ЛШ. У хворих на ГХ з ЦД 2-го типу виявлено більшу частоту розвитку ЕГЛШ (14,13 %) у порівнянні з хворими на ГХ з предіабетом (12,97 %), та ГХ без коморбідності (9,91 %). Найбільший відсоток КРЛШ мали пацієнти з ГХ без коморбідності.

Висновки до шостого розділу:

- Аналіз параметрів центральної гемодинаміки у хворих на ГХ загальної вибірки при порівнянні з групою контролю показав достовірні відмінності у об'ємних параметрах ЛШ з підвищенням значень товщини стінок та маси міокарду ЛШ зі зменшенням ФВ пропорційно тривалості захворювання.

- Розподіл хворих за виразністю потовщення ВТС ЛШ показав, що гіперглікемія сприяє розвитку помірних та значних змін ВТС ЛШ: 59,78 % у хворих на ГХ з ЦД 2-го типу; 55,55 % у пацієнтів з ГХ та супутнім предіабетом; 45,00 % у хворих на ГХ без коморбідного стану.

- У 88 % хворих на ГХ з супутнім ЦД 2 встановлено гіпертрофію ЛШ що супроводжувалось достовірне зниження циркулярного скорочення міокарду ЛШ у порівнянні з пацієнтами з предіабетом (70,38 % ГМЛШ), та хворими без коморбідності (62,17 % ГМЛШ).

- Гіпертрофічні варіанти ремоделювання міокарді ЛШ встановлено у абсолютної більшості хворих на ЦД 2-го типу (73,92 % КГЛШ, 14,13 % ЕГЛШ) і переважної кількості пацієнтів з ГХ з предіабетом (57,40 % КГЛШ, 12,97 % ЕГЛШ), в той час як хворих на ГХ без коморбідності 21,62 % КРЛШ, 13,22 % НГЛШ, 52,25 % КГЛШ, 9,91 % ЕГЛШ.

- Відмінною рисою хворих на ГХ з ЦД 2-го типу було достовірне підвищення показників, що відображують ремоделювання міокарду ЛШ (ТЗСЛШ, ТМШП, ММЛШ, ІММЛШ), достовірне зниження фракції скорочення середнього шару міокарду ЛШ, ФВ у порівнянні з групою хворих на ГХ з предіабетом, так і у співставленні з показниками хворих на ГХ без коморбідності.

- Наявність супутнього ЦД 2-го типу, предіабету сприяє підвищенню об’ємів ЛШ, змінам меридіанного та циркулярного міокардіального стресу у порівнянні з пацієнтами з ГХ без коморбідності.

- Встановлено нижчі (р<0,05) значення ФВ у хворих на ГХ з предіабетом (63,08±1,94 %) та без коморбідності (64,13527 ± 0,99 %), ніж у контрольній групі (66,56 ± 0,12 %), при достовірно (р<0,01) нижчих її рівнях за наявності ЦД 2-го типу (62,05±1,20 %).

- Підвищення показників САТ, ДАТ пропорційно потовщенню ВТСЛШ, що підтверджує компенсаторний механізм розвитку ремоделювання міокарду у відповідь на перевантаження тиском: САТ (р<0,05) - ТЗСЛШ (r=0,77), ТМШП (r=0,78), ММЛШ (r=0,71), ІММЛШ (r=0,68), ВТСЛШ (r=0,44), ВСТЗСЛШ (r=0,62), цКСМС (r=-0,40); ДАТ (р<0,05) - ММЛШ (r=0,71), ІММЛШ (r=0,71), ВТСЛШ (r=0,64), ТМШП (r=0,78).

- Надмірна маса тіла, абдомінальний тип ожиріння сприяє розвитку гіпертрофічних змін міокарду ЛШ зі збільшенням розмірів ЛШ, внаслідок перевантаження об’ємом, підвищенням маси міокарду ЛШ із розвитком систолічної дисфункції та прогностично несприятливих типів ремоделювання міокарду ЛШ: маса тіла - іКДО (r=0,57), ТЗСЛШ (r=0,37), ТМШП (r=0,36), ММЛШ (r=0,50), цКСМС (r=-0,25); ОТ - ТЗСЛШ (r=0,30), ТМШП (r=0,31), ММЛШ (r=0,37), (р<0,05 в усіх випадках).

- Дисліпідемія з підвищенням коефіцієнта атерогенності асоціюється з імунозапаленням, зростанням параметрів товщини стінок та зниженням скоротливої здатності міокарду ЛШ: ТГ з ІЛ-6 (r=0,57), ТЗСЛШ (r=0,45), ТМШП (r=0,54), ММЛШ (r=0,40), ВТСЛШ (r=0,48), МС (r=-0,35); ХС ЛПДНЩ - ММЛШ (r=0,40), ВТСЛШ (r=0,48), МС(r=-0,35).

- Онкостатин М залучений до розвитку ремоделювання міокарду ЛШ: ММЛШ (r=0,45) та ІММЛШ (r=0,48), р<0,05; ІЛ-6 - ТМШП, ТЗСЛШ, ІММЛШ з (r=0,45, r=0,48, r=0,49, р<0,05 відповідно).

- Ендотеліальна дисфункція є сполучною ланкою глюко-метаболічних порушень та ремоделювання міокарду ЛШ: iNOS - ТЗСЛШ (r=0,48), ТМШП (r=0,56), ВТС (r=0,64, р<0,05); eNOS - ТМШП та ТЗСЛШ (r=-0,65 та r=-0,63, р<0,05 відповідно).

- Судинний ендотеліальний фактор росту максимальний у хворих з виразними змінами ВТС ЛШ (ВТС (r=0,54), ВТМШП (r=0,52), ВТЗСЛШ (r=0,56)), зростає пропорційно до САТ (r=0,50, р<0,05), негативно впливає на структурно-функціональні показники ЛШ (VEGF - КДР (r=-0,42), КСР (r=-0,39), КДО (r=-0,42), ФВ (r=-0,40)), пропорційний активності апеліну (r=0,85, р<0,05).

- Кардіопротективні властивості апеліну у хворих з ЦД 2-го типу, ГМЛШ, асоційованої з підвищенням ІМТ, підтверджені наявністю множинних кореляційних взаємозв’язків адипокіну з КДР (r=-0,48), КСР (r=-0,58), КДО (r=-0,54), КСО (r=-0,60), ММЛШ (r=-0,40), ФВ (r=0,57).

Розділ 7

ТЕРАПЕВТИЧНИЙ ПОТЕНЦІАЛ МЕТФОРМІНУ: ВПЛИВ НА ЛІПІДНИЙ, ВУГЛЕВОДНИЙ, АДИПОКІНОВИЙ ПРОФІЛІ, ПАРАМЕТРИ ВАЗОАКТИВНОГО ПУЛУ ОКСИДУ АЗОТУ, ІМУНОЗАПАЛЕННЯ, АНГІОГЕНЕЗ, РЕМОДЕЛЮВАННЯ МІОКАРДА ЛШ У ХВОРИХ НА ГІПЕРТОНІЧНУ ХВОРОБУ З ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ 2 ТИПУ

**7.1. Визначення ефективності терапії метформіном у хворих на гіпертонічну хворобу з цукровим діабетом 2 типу: вплив на вуглеводний профіль, функцію ендотелію, активність апеліну.**

В патогенезі макро- та мікросудинних ускладнень при ЦД 2-го типу центральне місце займає хронічна гіперглікемія, і досягнення компенсації вуглеводного обміну залишається найбільш важливим у профілактиці прогресування ускладнень ЦД. Вивчення метаболічних ефектів цукрознижуючої терапії має не менше значення, ніж оцінка її основної дії. Під метаболічними ефектами розуміють вплив цих препаратів на ендогенні фактори ризику, що можуть бути скореговані. При ЦД 2-го типу до цих факторів відносять: порушення ліпідного обміну, ІР, імунозапалення, ендотеліальна дисфункція, які формують кардіометаболічний ризик у хворих на ГХ з ЦД 2-го типу. Тривала корекція кардіометаболічного ризику у хворих на ГХ з ЦД 2-го типу може впливати на тривалість та якість життя даної категорії пацієнтів, суттєво підвищуючи ефективність профілактики серцево-судинних ускладнень.

Метформін, представник класу бігуанідів, рекомендований Американською діабетичною асоціацією та Європейською асоціацією з вивчення цукрового діабету, украінським протоклом надання медичної допомоги як препарат першої лінії вибору для хворих з ЦД 2-го типу [243]. Доведена його ефективність при лікуванні станів, що супроводжуються інсулінорезистентністю. Втім, аналіз призначень метформіну в Україні залишається на низькому рівні і складає до 15%, притому що в США 54% лікарських призначень пов’язані з призначенням препаратів класу бігуанідів.

Серед механізмів патогенезу мікро- та макроангіопатій, на які впливає метформін, крім гіперглікемії, інсулінорезистентності та гіперінсулінемії, виділяють також дисфункцію ендотелію, оксидативний стрес, порушення коагуляції, глікіювання білків, дисліпідемію і прозапальний стан. Залишається безліч питань щодо ролі вазоактивного пулу оксиду азоту, механізмах його впливу на формування і розвиток макро- й мікроангіопатії й хворих з ГХ й ЦД 2-го типу. Важливу роль у розвитку ангіопатій при співіснуванні ГХ та ЦД 2-го типу відводять дисфункції ендотелію та порушенню регуляції судинного тонусу. Ендотеліальні клітини утворюють важливий «орган» - ендотелій, площею більше 100 м2, що реагує на зміни об’єму та швидкості кровотоку, вазоконстрікцію та -релаксацію, біоактивність медіаторів, що циркулюють в крові, насамперед трансмітерів запалення (про- та протизапальні цитокіни), виділяє регулятори росту і вазоактивні речовини, такі як оксид азоту, простагландини, тромбоксан, ендотелін та інші. Особливу увагу викликає оксид азоту (NO) – вільний радикал, що викликає ендотелійзалежну вазорелаксацію, приймає участь в інгібіюванні агрегації тромбоцитів, адгезії лейкоцитів до ендотелію та проліферації гладеньком’язових клітин судинної стінки. Літературні дані вказують на залучення NO у процесах утилізації глюкози та реалізації проведення сигналу інсуліну. В експериментальних моделях гризунів з метаболічним синдромом, блокада NO-синтаз (нейрональної NOS та ендотеліальної NOS) призводить до зменшення накопичення глікогену у м’язах під впливом інсуліну. Розчинний донор NO – нітропруссид, стимулює поглинання глюкози м’язами пацієнтів з ЦД 2-го типу [244].

Проаналізовано ефекти лікування метформіном «Сіофор» Berlin Chemie AG 60 хворих на ГХ ІІ стадії 2-го ступеню із супутнім ЦД 2-го типу средньої тяжкості в стадії субкомпенсації, що проводилось протягом 3 місяців у порівнянні із 30 хворими ГХ ІІ стадії 2-го ступеню з предіабетом, та 30 хворими на ГХ без коморбідності, співставлених за статтю та віком, яким були призначені тільки гіпотензивні препарати. Лікування метформіном починалось з дозировки 500-850 мг, що приймають ввечері або на ніч. Надалі доза препарату збільшувалась на 500-850 мг кожні 1-2 тижні. Доза метформіну добиралась шляхом титрування під контролем лабораторних показників вуглеводного обміну до досягнення оптимальної (1700-2000 мг на добу). Метформін абсорбується в основному в тонкому кишківнику, практично не метаболізується в організмі і повністю виводиться нирками в незміненому вигляді (період напіввиведення 1,5-4,9 год). Побічні ефекти: нудота, підвищення кратності стулу виявлені в 2 випадках, які не потребували відміни препарату, шляхом корекції дози препарату досягли зникнення симптомів. Базова терапія всіх хворих з ГХ складалась із призначення інгібіторів АПФ (раміприл 10 мг/добу), антагоністів кальцію (амлодипін 5-10 мг/добу) та аторвастатину 20 мг/добу, ацетилсаліцилової кислоти 75 мг/добу.

Середній вік хворих основної групи складав – 61,7±5,2 років, груп порівняння – 57,3±7,1 та 60,21±5,8 років. Середня тривалість ГХ в основній групі складала 11 ± 2 роки, в групах порівняння – 8 ± 2 та 10 ± 2 роки. Середня тривалість ЦД складала 5 ± 1 років. Детальна характеристика хворих, яких розподілено відносно порушень вуглеводного обміну представлена у таблиці 7.1.

На початок дослідження хворі з коморбідністю мали надмірну масу тіла та ожиріння, здебільшого з абдомінальним типом розподілу жирової тканини. Так, у хворих із предіабетом, ЦД 2-го типу зафіксовано більш виражене підвищення САТ та ДАТ, ІМТ, ОТ у порівнянні із хворими на ГХ без коморбідності. До початку дослідження у 62,5 % пацієнтів з ГХ та ЦД 2-го типу рівень гликованого гемоглобіну перевищував 7,0%, 37,5 % хворих мали значення менше 7,0 %, але більше 6,5 %. Звертає на себе увагу, що у більшості хворих на ГХ виявлена ІР. Достовірні зміни індексів ІР встановлені в групах із предіабетом та ЦД 2-го типу.

Таблиця 7.1

**Порівняльна характеристика вуглеводного профілю пацієнтів з ГХ, залежно від наявності коморбідності, Me±SD.**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Група  Показник | Паціенти з ГХ | Паціенти з ГХ та предіабетом | Паціенти з ГХ та ЦД 2-го типу | р (Kruskal-Wallis ANOVA) |
| САТ | 154,88± | 162,16±11,03 | 165,35±23,81 | >0,05 |
| ДАТ | 93,55±10,45 | 95,16±14,58 | 93,52±8,61 | >0,05 |
| ІМТ | 28,35±5,50 | 31,44±4,59 | 31,76±2,98 | >0,05 |
| ОТ, см | 98,56±3,21 | 101,13±2,64 | 104,61±3,45 | <0,05 |
| Глюкоза натще, ммоль/л | 4,85 ±0,54 | 5,91±1,02 | 7,80 ±0,65 | <0,001 |
| Глюкоза через 2 години після ПТТГ, ммоль/л | 6,00 ±0,57 | 7,56 ±1,29 | - | >0,05 |
| HbA1c % | 5,40 ±1,71 | 6,01±1,48 | 7,27±1,62 | <0,001 |
| Інсулін натще, мкОД/мл | 16,42±16,03 | 23,85±8,13 | 82,36±33,16 | <0,001 |
| Інсулін через 2 години після ПТТГ, мкОД/мл | 41,10±18,30 | 69,80±18,94 | \_ | <0,001 |
| НОMA | 3,09±1,71 | 6,41±2,63 | 11,14±2,38 | <0,001 |

Тривала і стійка ІР передує клінічному прояву ЦД 2-го типу. Втрата   
β-клітинами здатності до гіперсекреції інсуліну сприяє розвитку порушеної толерантності до глюкози, а потім і клінічним ЦД. Ризик розвитку ЦД 2-го типу у пацієнтів з метаболічним синдромом підвищується в 7-9 разів в порівнянні з індивідами, що не мають МС [245].

Показники активності вазоактивного пулу оксиду азоту у обстежених хворих представлені в таблиці 7.2.

Рівень eNOS достовірно знижувався по мірі прогресування порушень вуглеводного обміну. Встановлено достовірне зниження eNOS також в групі ГХ (р<0,05). При цукровому діабеті на фоні гіперглікемії зміст еNOS знижено, що сприяє прогресуванню атеросклеротичних процесів, розвитку діабетичної ангіопатії.

Таблиця 7.2

**Активність вазоактивного пулу оксиду азоту та апеліну у обстежених хворих, Me±SD.**

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Група  Показник | Група контролю | Пацієнти з ГХ | Пацієнти з ГХ та предіабетом | Пацієнти з ГХ та ЦД 2-го типу | р (Kruskal-Wallis ANOVA) |
| eNOS, пмоль/хв × мг білка | 0,724±0,05 | 0,581±0,09 | 0,612±0,10 | 0,629±0,09 | <0,05 |
| iNOS, пмоль/хв × мг білка | 0,181±0,02 | 0,354±0,07 | 0,359±0,13 | 0,359±0,10 | <0,001 |
| NO2, мкмоль/л | 12,54±2,67 | 11,26±2,01 | 11,53±2,83 | 12,37±3,53 | >0,05 |
| NO3, мкмоль/л | 23,26±2,81 | 18,23±3,19 | 19,29±5,84 | 21,25±6,89 | >0,05 |
| S-нітрозотіол, ммоль/л | 0,20±0,02 | 0,38±0,10 | 0,44±0,16 | 0,44±0,18 | <0,001 |
| Апелін, нг/мл | 0,12±0,10 | 0,25±0,11 | 0,29±0,21 | 0,36±0,20 | <0,001 |

Рівень iNOS у хворих на ГХ майже в два рази перевищував показники групи контролю. Але при аналізі активності iNOS в групах в залежності від порушень вуглеводного обміну статистичних відмінностей не виявлено.

При дослідженні рівню S-нітрозотіолу в плазмі крові хворих на ГХ встановлено високо достовірне підвищення в порівнянні із групою контролю. При чому рівень S-нітрозотіолу підвищувався пропорційно до прогресування вуглеводних порушень у хворих на ГХ.

При аналізі метаболітів оксиду азоту у обстежених хворих нами не виявлену достовірних змін між групами. Кількість нітритів в плазмі людини незначне, та знаходиться на рівні чутливості основного методу, що застосовується – методу Гріса. Тому, зазвичай, дослідження проводяться з розрахунком того, що сума нітратів та нітритів адекватно відображає біохімічні процеси. Для цього нітрати відновлюють до нітритів, та методом Гріса оцінюють їх значення. Експериментальні і клінічні дані свідчать про вплив гіперглкемії, дисліпідемії, підвищення АТ, ожиріння на концентрації метаболітів оксиду азоту. Але процес метпаболізування може йти декільками шляхами. По-перше, це окислення NO гемових груп білків до нітрату при достатній кількості глутатіона. Інше – пряме оксилення NO киснем до нітриту, а також утворення NO із супероксид аніон радикалу пероксинітриту, що характеризує інтенсивність протікання окислювалбного стресу в организмі. Продемонстровано, що пероксинітрит розпадається з утворенням нітратів та нітритів. Тому, відсутність змін в метаболітах NO, можливо, пов’язана саме із активністю пероксинітриту, адже рівні синтаз NO у хворих в групах знижені.

На тлі проведеного антигіпертензивного лікування рівень САТ та ДАТ достовірно знизився у порівнянні із початковим до цільових рівней. Розбіжності між групами недостовірні.

Аналіз антропометричних параметрів у хворих на ГХ з ЦД 2-го типу після лікування показав зниження ІМТ на 5,54 % (30,01±1,64 кг/м2) відповідно (р>0,05). При цьому важливо зазначити перерозподіл відкладення жиру в бік зменшення вісцерального ожиріння, про що свідчить достовірне зменшення ОТ, на 3,5 % (з 104,61±3,45 см до 100,94±2,35 см, р<0,05). Враховуючи, що саме вісцеральний жир є джерелом високої концентрації ТГ і вільних жирних кислот, відповідальних за формування ІР, зменшення кількості вісцерального жиру, на тлі застосування метформіну поліпшує чутливість тканин до інсуліну. При при порівнянні зазначених показників в групах ГХ з предіабетом та пацієнтів з ГХ без коморбідності статистично значимих відмінностей не встановлено. В середньому, по результатам інших досліджень, встановлено позитивний вплив 6 місячної терапії метформіном на зменшення як загальної маси тіла так і відсотку вісцерального жиру (на 3,3 кг та 15,7% відповідно) [246].

Важливим ефектом метформіну є зменшення або стабілізація маси тіла, а також зниження відкладення вісцерального жиру [247].

Додаткові впливи метформіну на вуглеводний обмін пов’язані з такими механізмами, як уповільнення процесу всмоктування вуглеводів в шлунково-кишковому тракті, а також встановлена анорексигенна дія метформіну, яку дослідники пов’язують з механізмами впливу метформіну на метаболізм глюкагоноподібного пептиду та лептину [248].

Результати дослідження параметрів вуглеводного профілю хворих після лікування наведені в таблиці 7. 3.

В процесі 12 тижневого лікування метформіном відзначалося клінічно значуще і статистично вірогідне поліпшення показників вуглеводного обміну. Констатовано зменшення глікемії натще на 21,79 %, рівня глікозильованого гемоглобіну на 17,05 %, індексу інсулінорезистентності НОMA на 26,84 % (р<0,001 в усіх випадках). Стан вуглеводного обміну у хворих на ГХ з предіабетом та ГХ без коморбідності достовірно не змінився, що свідчить про нейтральність антигіпертензивної терапії щодо вуглеводного профілю.

Таблиця 7.3

**Динаміка глюкометаболічних порушень у хворих на ГХ із ЦД 2-го типу під впливом лікування метформіном у порівнянні з групою хворих на ГХ з предіабетом та ГХ без коморбідності.**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Показник  Група | Глюкоза натще, ммоль/л | HbA1c % | Інсулін натще, мкОД/мл | НОMA |
| Пацієнти з ГХ | 4,68 ±0,62 | 5,55 ±1,32 | 17,88±8,25 | 3,11±1,21 |
| Пацієнти з ГХ та предіабетом | 5,97±1,22 | 6,08±1,21 | 25,52±8,62 | 6,70±2,02 |
| Пацієнти з ГХ та ЦД 2-го типу | 6,10 ±0,12\* | 6,03±0,50\* | 56,23±25,05\* | 8,15±2,58\* |
| р (Kruskal-Wallis ANOVA) | >0,05 | >0,05 | <0,001 | <0,001 |

\*- р <0,001 (Wilcoxon test), порівняно із показниками до лікування (див. таб.7.1)

Основним гіпоглікемічними механізми дії метформіну є інгібування синтеза глюкози в печінці (зниженням глюконеогенезу і глікогенолізу) та підвищення печінкової і периферичної чутливості тканин до ендогенного інсуліну (підвищується поглинання глюкози печінкою, скелетними м'язами та жировою тканиною), не впливаючи на секрецію інсуліну [249]. Слід відзначити, що метформін прямо не впливає на β-клітини підшлункової залози, а опосередковано покращує секрецію інсуліну, за рахунок зниження глюкозотоксичності і рівня вільних жирних кислот, що сприяє зниженню ліпотоксічності.

Результати динамічного дослідження вазоактивного пулу оксиду азоту у хворих із поєднаною патологією на тлі лікування метформіном представлені в таблиці 7.4.

Якщо до початку лікування в сироватці крові пацієнтів спостерігалось зниження активності синтаз оксида азоту, підвищення S-нітрозотіолу, тенденція до зменшення рівня нітратів та нітритів, що можливо бути зумовлене невистачанням субстрату NО-синтаз – аргиніну, або кофактору NО-синтаз – тетрагідробіоптерину, в результаті чого NО-синтаза опосекредкує синтез супероксид аніон радікалу, а синтезований оксид азоту депонується, про що свідчить рівень S-нітрозотіолу, то після 12 тижнів лікування метформіном встановлено достовірне зростання рівня нітратів 2,42 %, нітритів 5,64 %, ендотеліальної синтази оксиду азоту на 8,43 %, зменшення активності індуцибельної синтази оксиду азоту на 20,62 %, та S-нітрозотіолу на 36,36 %.

Таблиця 7.4

**Динаміка показників вазоактивного пулу оксиду азоту у хворих на ГХ із ЦД 2-го типу під впливом лікування метформіном у порівнянні з групою хворих на ГХ з предіабетом та ГХ без коморбідності.**

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Показник  Група | eNOS, пмоль/хв × мг білка | iNOS, пмоль/хв × мг білка | NO2, мкмоль/л | NO3, мкмоль/л | S-нітрозотіол, ммоль/л |
| Паціенти з ГХ | 0,602±0,12 | 0,281±0,11 | 11,64±1,67 | 18,54±2,54 | 0,25±0,12 |
| Паціенти з ГХ та предіабетом | 0,610±0,10 | 0,302±0,18 | 11,58±2,12 | 19,92±6,04 | 0,34±0,10 |
| Паціенти з ГХ та ЦД 2-го типу | 0,682±0,10 \* | 0,285±0,09 \* | 12,40±1,12 | 20,05±3,65 | 0,28±0,11 \* |
| р (Kruskal-Wallis ANOVA) | <0,001 | >0,05 | >0,05 | >0,05 | >0,05 |

\*- р <0,001 (Wilcoxon test), порівняно із показниками до лікування, (див. таб. 7.2)

В групі хворих на ГХ з предіабетом та пацієнтів з ГХ без коморбідності наявні зміни вазоактивного пулу оксиду азоту менш значимі у порівнянні з хворими на ГХ з ЦД 2-го типу, що можливо пояснити плейотропними ефектами препаратів базисної терапії.

В експериментальних дослідженнях встановлено, що метформін також може впливати на метаболічні процеси шляхом фосфорилювання NО-синтаз, що опосередкує стимулювання транспорту глюкози та окислення жирних кислот за рахунок інгібіювання аденозинмонофосфат-активованої кінази [250, 251]. У зв’язку з важливою роллю аденілциклазної системи в модуляції різних судинних функцій, включно проліферацію клітин, судинний тонус і реактивність, можна припустити, що порушення сигнальних механізмів цієї системи відповідальне за судинні ускладнення ЦД.

Також в експерименті продемонстровано можливість прямого утворення NО з метформіну [252]

У дослідженнях Matsumoto T. проведено аналіз швидкої та тривалої терапії метформіном щодо поліпшення балансу вазодилататорних та вазоконстрикторних медіаторів в мезентеріальних судинах щурів з ожирінням та ЦД 2-го типу (лінія OLETF). І встановлено, що при лікуванні метформіном 300 мг/добу протягом 4 тижнів поліпшується продукція NO, знижується синтез вазоконстрикторних простагландинів, зменшується вивільнення супероксиду. Ці ефекти, дозволяють припустити, що метформін покращує ендотеліальну функцію, насамперед, за рахунок гальмування синтезу судинозвужувальних простаноїдів та пригнічення механізмів оксидативного стресу. При цьому автори дослідження акцентують увагу на тому, що метформін покращує функцію ендотелію саме за рахунок прямої дії, а не за рахунок поліпшення метаболічних порушень [253].

Динаміка активності апеліну показала зниження рівня адипокіну після курсу лікування на 33,33 % (0,24±0,01 пг/мл) у хворих на ГХ з ЦД 2-го типу, в той час як в інших групах зміни апеліну були також достовірними, але менш виразними: 12,00 % (0,22±0,02 пг/мл) у хворих на ГХ без коморбідності, та 10,34 % (0,26±0,01 пг/мл) у зворих на ГХ з предіабетом.(рис. 7.1). Менш значні зміни у хворих на ГХ з предіабетом у порівнянні з хворими на ГХ з ЦД 2 типом та пацієнтами з ГХ без коморбідності свідчать про потребу більш агресивної терапії із впливом на вуглеводний обмін тощо.

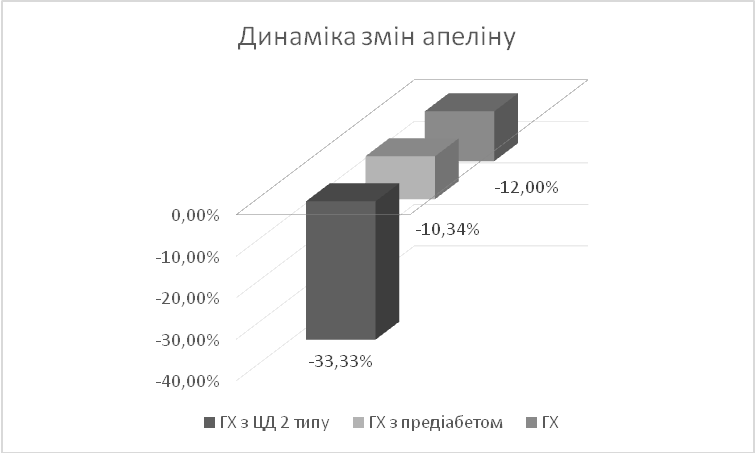


Рис. 7.1 – динаміка змін активності адипокіну апеліну у хворих на ГХ, залежно від наявності коморбідностію.

Слід зазначити, що у хворих з метаболічним синдромом метформін надає протективні васкулярні ефекти, пов'язані з впливом на систему гемостазу, реологію крові, функцію ендотелію та судинну реактивність, а саме знижує активність і концентрацію інгібітору активатору плазміногену-1 (ІАП-1), знижує рівень фактору VII, впливає на структуру та функції фібрину, знижує рівень С-реактивного протеїну, пригнічує процеси агрегації і адгезії тромбоцитів, зменшує рівень тромбоцитарного фактора 4 і β-тромбоглобуліна, поліпшує капілярний кровотік в м'язовій і жировій тканинах, покращує процеси релаксації судин, пригнічує неоангіогенез, збільшує гемодинамічну відповідь на L-аргінін. Таким чином, препарат має здатність не тільки гальмувати агрегацію тромбоцитів, але і знижувати ризик утворення тромбів [192, 254].

Таким чином, метформін не тільки сприяє поліпшенню чутливості тканин до інсуліну, але також володіє цілим рядом сприятливих метаболічних, ангіо-і кардіопротективних ефектів, що обумовлює високу ефективність його застосування і відповідає основній меті лікування - максимальному зниженню серцево-судинної захворюваності та смертності у хворих на АГ з метаболічними порушеннями.

**7.2 Терапевтичний потенціал метформіну у хворих на гіпертонічну хворобу з цукровим діабетом 2-го типу: вплив на ліпідний та цитокіновий профілі, фактор ангіогенезу.**

Останніми роками отримано дані, що свідчать про можливість залучення цитокінів до патогенеза не тільки ГХ, а й ЦД 2-го типу. Так, показано, що гіперцитокінемія здатна сприяти формуванню інсулінорезистентності, що в свою чергу сприяє гіперінсулінемії. Супутнє ЦД 2-го типу абдомінальне ожиріння сприяє підвищенню секреції прозапальних цитокінів, вивчення різноманітних ефектів котрих показало, що вони залучені до всіх системних реакцій організму: регуляції імунної відповіді, гемопоезу, запалення, проліферації, диференціювання та апоптозу більшості типів клітин [255].

Метою даного фрагменту дослідження було вивчення терапевтичного потенціалу метформіну та його впливу на ліпідний, цитокіновий профілі, активність фактору ангіогенезу у хворих на гіпертонічну хворобу у поєднанні з цукровим діабетом 2 типу.

Результати дослідження вуглеводного, ліпідного та цитокінового профілів наведено у таблиці 7.1, 7.5, залежно від ступеня порушення вуглеводного обміну. Звертає увагу наявність підвищеної маси тіла у хворих на ГХ із різним ступенем метаболічних порушень. Маса тіла збільшувалась пропорційно погіршенню вуглеводного обміну. За даними літератури кількість хворих із ЦД 2-го типу зростає по мірі старіння та розвитку ожиріння. Так, у пацієнтів із ожирінням 1 ступеню ризик розвитку порушень вуглеводного обміну та ЦД 2-го типу зростає в 2-5 разів, при ожирінні 2 типу – в 10 разів, при ожирінні 3 ступеня – в 30-40 разів.

Таблиця 7.5

**Порівняльна характеристика ліпідного, цитокінового профілів у пацієнтів з ГХ, залежно від коморбідного стану, Me±SD.**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Група  Показник | Пацієнти з ГХ | Пацієнти з ГХ та предіабетом | Пацієнти з ГХ та ЦД 2-го типу | р (Kruskal-Wallis ANOVA) |
| Інтерлейкін-6, пг/мл | 19,11±7,54 | 14,65±5,87 | 9,10±7,28 | <0,001 |
| Онкостатин М, пг/мл | 28,59±2,31 | 20,12±2,49 | 15,55±3,12 | <0,001 |
| Судинний ендотеліаль  ний фактор росту, пг/мл | 320,41±23,15 | 325,50±18,21 | 370,21±25,12 | <0,05 |
| ЗХС, ммоль/л | 6,30±1,58 | 5,62±1,09 | 5,89±0,94 | <0,001 |
| ТГ, ммоль/л | 2,77±0,49 | 2,75±0,39 | 2,31±2,78 | <0,001 |
| ХС ЛПВЩ, ммоль/л | 1,16±0,32 | 1,02±0,25 | 0,95±0,14 | <0,001 |
| ХС ЛПНЩ, ммоль/л | 3,86±1,25 | 3,34±1,02 | 3,13±0,74 | <0,05 |

Розвиток дисліпідемії у хворих на ГХ пов'язаний із ІР та посиленим ліполізом, що є однією із ланок формування атеросклеротичного ураження органів-мішеней, про що свідчить підвищення індексу атерогенності у обстежених хворих. Враховуючи наявність інсулінорезистентності у хворих із ГХ доцільно було б призначення метформіну, але в Україні такий протокол не затверджено.

Рівень глюкометаболічних порушень тісно пов'язаний із дисфункцією жирової тканини, а також пропорційний ступеню активації маркерів запалення. Можливо, хронічний гемодинамічний стрес, обумовлений підвищеним рівнем АТ є більш потужним стимулом гіперсекреції ІЛ-6, про що свідчить більш значне підвищення рівню цих цитокінів у групі хворих на ГХ в порівнянні з хворими групи з супутнім предіабетом та групи з ЦД 2-го типу.

У найбільшому дослідженні DPP (Diabetes Prevention Program, 2002) було переконливо показано, що терапія метформіном (850 мг двічі на добу) може ефективно і безпечно запобігати розвитку ЦД 2-го типу на 31% у пацієнтів з НТГ, особливо у пацієнтів з ІМТ більше 25 кг/м², які мають високий ризик розвитку ЦД 2-го типу.

Через 12 тижнів лікування відзначали зниження ЗХС та ХС ЛПНЩ на 6,9 та у хворих на ГХ з предіабетом, та на 3,1% у хворих на ГХ без коморбідності. Динаміка цих показників у хворих на ГХ з ЦД 2-го типу була більш виражена: ЗХС та ХС ЛПНЩ знизилися на 15,1 та 14,3% відповідно. У хворих на ГХ з ЦД 2-го типу ТГ зменшились на 7 %, а рівень ХС ЛПВЩ зріс на 3 %. Динаміка рівнів ТГ була зіставна у хворих з ГЗ та предіабетом (5,9 %), та у хворих на ГХ без коморбідності (6 %) як і рівні ХС ЛПВЩ, що мали тенденцію до підвищення цього показника в кінці дослідження (2,1 % та   
2,5 % відповідно), (табл. 7.6). Відсутність вірогідних відмінностей ХС ЛПВЩ, можливо, пов’язана з недостатньо тривалим періодом застосування терапії, оскільки, за літературними даними, впродовж перших 3–6 місяців застосування метформіну на фоні терапії статинами відбувається стабілізація рівня ЛПВЩ, а впродовж подальших 1,5 року їх рівень продовжує підвищуватися. Після 3 місяців лікування у пацієнтів ГХ без коморбідності спостерігали зниження частоти виявлення комбінованої дисліпідемії на 20% (6 осіб), гіперхолестеринемії - на 8,33 % (5 осіб), гіпертригліцеридемії - на 10% (3 особи). В групі хворих на ГХ з предіабетом відповідно – 10 % (n=3), 8,33 % (n=5), 10 % (n=3). У пацієнтів з ГХ та ЦД 2-го типу відзначали більш суттєві зміни ліпідного профілю, в результаті чого наприкінці дослідження виявлено зменшення частки пацієнтів із комбінованою дисліпідемією на 35 % (21 особа), гіперхолестеринемією - на 20% (12 осіб) і гіпертригліцеридемією - на 15% (9 осіб).

Таблиця 7.6

**Динаміка показників ліпідного профілю у хворих на ГХ із ЦД 2-го типу під впливом лікування метформіном у порівнянні з групою хворих на ГХ з предіабетом та ГХ без коморбідності.**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Показник  Група | ЗХС, ммоль/л | ТГ, ммоль/л | ХС ЛПВЩ, ммоль/л | ХС ЛПНЩ, ммоль/л |
| Паціенти з ГХ | 6,12±2,03 | 2,60±1,12 | 1,18±0,53 | 3,66±1,12 |
| Паціенти з ГХ та предіабетом | 5,71±2,42 | 2,58±0,12 | 1,04±0,23 | 3,32±1,21 |
| Паціенти з ГХ та ЦД 2-го типу | 5,01±0,12\* | 2,14±2,41 | 0,97 ±0,97 | 2,68±0,45\* |
| р (Kruskal-Wallis ANOVA) | <0,001 | >0,05 | >0,05 | <0,05 |

\*- р <0,001 (Wilcoxon test), порівняно із показниками до лікування

Наявні зміни ліпідного профілю в групах порівняння можна пояснити ефектом застосування статинів. В групі хворих на ГХ з ЦД 2-го типу, у яких, окрім стандартної терапії, застосовували метформін, більш позитивну динаміку зниження рівнів ХС ЛПНЩ, можна пояснити нормалізацією функції клітинних мембран, що зумовлює краще зв’язування ЛПНЩ із рецепторами аполіпротеїну В.

Метформін володіє і низкою метаболічних ефектів, включаючи і вплив на жировий обмін. В даних дослідженнях встановлено гіполіпідемічні та антиатерогенні ефекти метформіну: так встановлено, що на фоні терапії метформіном рівень окислення ВЖК знижується на 10-30%, також метформін знижує власно рівень ВЖК на 10-17%, що покращує чутливість тканин до інсуліну і сприяє корекції порушеної секреції інсуліну [256].

У чисельних дослідженнях встановлено здатність метформіну знижувати атерогенний пул ліпідів (ЗХС, ТГ, ХСЛПНЩ) та підвищувати рівень антиатерогенної фракції ХСЛПВЩ у хворих на ЦД 2-го типу з ожирінням, порівняно з групою плацебо та групою, що отримували глібенкламід та інсулін [257, 258].

Сприятливий вплив метформіну на ліпідний обмін обумовлює розвиток каскадних механізмів протидії формування атеросклеротичного ураження судин. Ці антиатеросклеротичні ефекти метформіну пов’язані з його здатністю знижувати відкладення ліпідів в судинній стінці, зменшувати проліферацію гладком’язових клітин, порушувати адгезію та трансформацію моноцитів/макрофагів, пригнічувати здатність пінистих клітин захоплювати ліпіди, і відповідно метформін активно впливає на ранні стадії формування атеросклерозу.

В нашому дослідженні повторний аналіз активності фактору ангіогенезу та прозапальних цитокінів (табл. 7.7) показав достовірне зниження експресії судинного ендотеліального фактора росту на 11 % у хворих на ГХ з предіабетом, на 14 % у пацієнтів з ГХ без коморбідності з максимальним зниженням у хворих на ГХ з ЦД 2-го типу на 22 %.

Зміни ІЛ - 6 та онкостатину М в групі хворих з ЦД 2-го типу найвиразніші, та складали 15 % та 18 % відповідно (рис. 7.2).

Вазопротективні ефекти метформіну полягають в нормалізації циклу спазму та релаксації артеріол, зменшення проникності судинної стінки і гальмуванні процесів неоангіогенезу. Крім того, встановлено що метформін має антиоксидантну активність, що обумовлена гальмуванням клітинних окислювальних реакцій, в тому числі і окисного глікозилювання білків, а вплив на оксидантну ситему може покращувати чутливість тканин до інсуліну.

Таблиця 7.7

**Рівень прозапального цитокіну ІЛ-6 в сироватці крові у хворих на ГХ із ЦД 2-го типу під впливом лікування метформіном у порівнянні з групою хворих на ГХ з предіабетом та ГХ без коморбідності.**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Показник  Група | Судинний ендотеліальний фактор росту, пг/мл | ІЛ-6, пг/мл | ОсМ, пг/мл |
| Паціенти з ГХ | 275,55±20,13 | 17,19±4,12 | 24,87±3,21 |
| Паціенти з ГХ та предіабетом | 289,69±18,54 | 13,47±3,50 | 18,10±2,02 |
| Паціенти з ГХ та ЦД 2-го типу | 288,76±15,65 | 7,73±5,68 | 12,83±2,54 |
| р (Wilcoxon test), порівняно із показниками до лікування | <0,001 | <0,001 | <0,001 |
| р (Kruskal-Wallis ANOVA) | >0,05 | <0,05 | <0,05 |

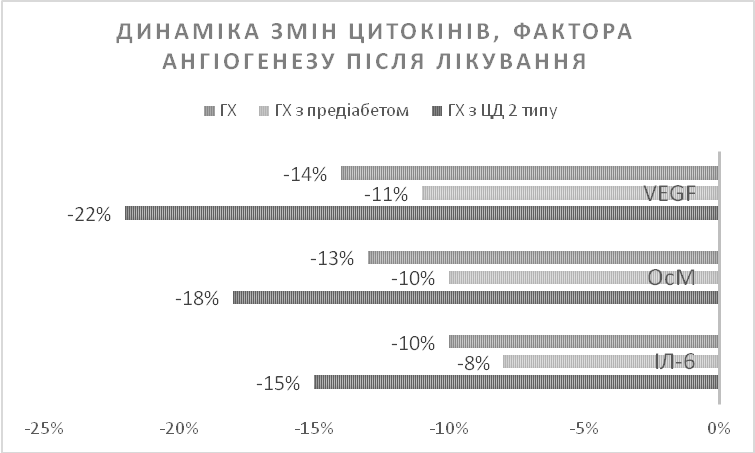


Рис. 7.2 – динаміка змін цитокінів та фактора ангіогенезу.

Встановлено, що метформін пригнічує адгезію моноцитів до ендотелію судин: знижує експресію рецепторів, які залучені до процесів внутрішньоклітинного накопичення ліпідів [189]; пригнічує процеси диференціації моноцитів в макрофаги зформуванням піністих клітин е субендотелії судин, in vitro було подавляє експресію на поверхні ендотелію адгезивних молекул – ICAM-1, VCAM-1 (внутрішньоклітинна молекула адгезії -1, судинно-клітинна молекула адгезії-1) і Е-селектин [259].

Ряд експериментальних робіт свідчить про активне втручання метформіну в метаболізм ліпідів судинної стінки. Так, препарат прискорює катаболізм ЛПНЩ, сприяючи їх конверсії в ЛПВЩ, знижує акумуляцію ефірів холестерину в аорті, збільшує вміст фосфоліпідів. Дослідження in vivo і in vitro показали, що метформін послаблює формування атеросклеротичних бляшок у кроликів і пацюків, що одержували їжу з високим вмістом жиру та зменшує проліферацію гладком'язових клітин судин. [260].

У дослідженнях K. Isoda і співавт. показано, що метформін дозозалежно пригнічував вивільнення ІЛ-6, ІЛ-8 в гладком’язових клітинах судин, макрофагах і ендотеліоцитах людини [195]. Автори вважають, що в основі цих процесів лежить зниження транслокації нуклеарного фактора транскрипції (NF-kB), що призводить до пригнічення запальних процесів в судинній стінці та покращує ендотеліальну функцію в умовах прозапальних ефектів цитокінів.

Вплив метформіну на прозапальний стан у хворих на ЦД 2-го типу має вагоме патогенетичне значення, бо за даними деяких досліджень активація синтезу прозапальних факторів (ІЛ-6, СРП) може розглядатися предиктором формування ІР та прогресування ЦД 2-го типу [261, 262].

Таким чином слід зазначити, що в даний час раціональна терапія метформіном (ЦД 2-го типу та асоційованих з інсулінорезистетністю станів (ожиріння, МС, предіабет - порушення толерантності до глюкози) призводить до формування сприятливих фармакологічних ефектів, що проявляються зменшенням ліпотоксичності, імунозапалення, ангіогенеза, які в поєднанні з корекцією стилю життя є ефективними способами корекції ІР і дозволяє істотно вплинути на якість життя пацієнтів і запобігти виникненню небезпечних для життя серцево-судинних ускладнень і ЦД 2-го типу.

**7.3 Вплив метформіну на структурно-функціональні параметри міокарда лівого шлуночка.**

В останні роки з'явилося багато даних про кардіоваскулярних ефектів метформіну, які свідчать про значущу роль препарату в профілактиці та уповільнення прогресування серцево-судинних захворювань. Уперше позитивний вплив метформіну на частоту розвитку серцево-судинних захворювань у хворих з ЦД 2-го типу та ожирінням було зафіксовано в дослідженні UKPDS, де було встановлено, що загальна смертність від всіх причин знижувалась на 36%, смертність, що пов’язана з ЦД знизилась на 42%, розвиток інфаркту міокарду знижувався на 39%, а інсульту – на 41% [263].

Наукові дослідження встановили, що кардіопротектівні ефекти пов'язані з впливом метформіну на ліпідний обмін, ендотеліальну функцію, судинну реактивність, систему гемостазу і реологічні властивості крові [264, 265].

Метою даного фрагменту дослідження було вивчення впливу метформіну на структурно-функціональні параметри міокарда лівого шлуночка у хворих на гіпертонічну хворобу у поєднанні з цукровим діабетом 2 типу.

Результати дослідження структурно-функціональних параметрів міокарда лівого шлуночка, залежно від ступеня порушення вуглеводного обміну наведено у таблиці 7.8. Звертає увагу тенденція до підвищення лінійних розмірів ЛШ у хворих з коморбідною патологією у порівнянні з хворими на ГХ без коморбідності. Окрім цього, у хворих на ГХ з ЦД 2-го типу товщина міокарду та маса міокарду ЛШ достовірно перевищувала показники хворих інших груп.

Протягом 12 тижнів лікування встановлено достовірну позитивну динаміку у показниках вуглеводного та ліпідного обмінів, поліпшення ендотеліальної функції та зменшення імунозапалення, що підтвердило, що терапія метформіном дозволяє зберегти секреторну здатність ß-клітин підшлункової залози і запобігти її прогресуючому погіршенню за рахунок усунення впливу на них багатьох патологічних чинників (глюкозотоксичність, ліпотоксичність, гіперцитокінемія, ендотеліальна дисфункція).

Таблиця 7.8

**Структурно-функціональні параметри лівого шлуночка у пацієнтів з ГХ, задежно від коморбідності, Me±SЕ.**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Група  Показник | Пацієнти з ГХ | Пацієнти з ГХ та предіабетом | Пацієнти з ГХ та ЦД 2-го типу | р (Kruskal-Wallis ANOVA) |
| КДР, см | 4,86±0,05 | 5,05±0,07 | 4,91±0,07 | >0,05 |
| КСР, см | 3,08±0,05 | 3,30±0,05 | 3,14±0,06 | >0,05 |
| КДО, мл | 112,21±2,84 | 122,44±4,34 | 115,70±3,80 | >0,05 |
| КСО, мл | 38,39±1,48 | 45,96±3,37 | 40,82±2,08 | >0,05 |
| ТЗСЛШ, см | 1,14±0,01 | 1,12±0,02 | 1,18±0,02 | <0,05 |
| ММЛШ, г | 214,51±6,35 | 213,44±8,48 | 224,96±8,81 | <0,05 |

При ехокардіографії через 12 тижнів у хворих на ГХ з ЦД 2-го типу спостерігалося вірогідне зниження ММЛШ на 6,1 %, товщини стінки ЛШ — на 2,3 %. Кінцевий діастолічний об’єм ЛШ вірогідно знизився, що вказувало на зменшення навантаження. У хворих інших груп встановлено позитивну динаміку показників ММЛШ, ТЗС ЛШ, КДО, але різниці з показниками до лікування недостовірна. Більш значимі зміни у пацієнтів з ГХ та ЦД 2-го типу пов’язані з позитивним впливом антигіпертензивного лікування та з плейотропними ефектами метформіну.

Позитивна динаміка показників серцево-судинної системи може бути наслідком як зменшення безпосереднього впливу глікемії, гіперінсулінемії і надлишку вільних жирних кислот на міокард, так і пригнічення активності симпатичної нервової системи і ренін-ангіотензинової системи.

Таблиця 7.9

**Динаміка структурно-функціональних параметрів лівого шлуночка хворих на ГХ із ЦД 2-го типу під впливом лікування метформіном у порівнянні з групою хворих на ГХ з предіабетом та ГХ без коморбідності.**

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Показник  Група | КДР, см | КСР, см | КДО, мл | КСО, мл | ТЗСЛШ, см | ММЛШ, г |
| Паціенти з ГХ | 4,66±  0,05 | 3,04±  0,05 | 109,96±1,95 | 37,92±  2,02 | 1,11±  0,02 | 211,21±  5,85 |
| Паціенти з ГХ та предіабетом | 5,01±  0,02 | 3,25±  0,05 | 120,99±3,12 | 45,06±  2,65 | 1,11±  0,02 | 210,30±  6,02 |
| Паціенти з ГХ та ЦД 2-го типу | 4,78±  0,05 | 3,10±  0,02 | 112,80±2,65\* | 40,78±2,01 | 1,15±  0,02\* | 211,46±  5,41\* |
| р (Kruskal-Wallis ANOVA) | >0,05 | >0,05 | <0,05 | >0,05 | >0,05 | <0,05 |

\*- р <0,001 (Wilcoxon test), порівняно із показниками до лікування

На тлі терапії метформіном поліпшується ендотелійзалежна вазодилатація, транспорт глюкози в ендотеліоцитах, гладком'язових клітинах судин, а також в міокарді. При аналізі результатів обстеження хворих після лікування, встановлено достовірне зниження іNOS та рівня S-нітрозотіолу, підвищення активності eNOS. Метформін має структурну схожість з L-аргініном, попередником оксиду азоту. Згідно даних досліджень, частково, ангіопротектівний ефект метформіну може бути обумовлений його стимулюючим впливом на продукцію eNOS в ендотелії. [193].

Серед різноманітних ефектів метформіну з точки зору профілактики кардіоваскулярних захворювань важливе значення має вплив на кровотік. Відомо, що метформін підсилює капілярний кровообіг в ряді органів, включаючи скелетні м'язи і жирову тканину.

В експерименті з використанням тварин моделей гострої ішемії показано антиішемічний дію метформіну. Так, застосування цього лікарського речовини у щурів призводило до значного зменшення площі некрозу міокарда при ішемії, індукованої тривалої перев'язкою лівої коронарної артерії. Мабуть, препарат впливає на систему мікроциркуляції за допомогою збільшення кількості функціонуючих капілярів в ішемізованої тканини.

Таким чином, встановлено позитивний вплив метформіну на структурно-функціональні параметри лівого шлуночка хворих на ГХ із ЦД 2-го типу, що характеризувалось вірогідним зменшенням КДО, що відображує навантаження на ЛШ, та регресом гіпертрофічних змін ЛШ.

Висновки до сьомого розділу:

* Позитивні фармакологічні ефекти метформіну пов'язані із зниженням глікемії натще на 21,79 %, рівня глікозильованого гемоглобіну на 17,05 %, інсулінорезистентності на 26,84 %.
* Терапія метформіном хворих на ГХ з ЦД 2-го типу привела до зниження ІМТ на 5,54 % з перерозподілом відкладення жиру в бік зменшення вісцерального ожиріння, про що свідчить достовірне зменшення ОТ, на 3,5 % (з 104,61±3,45 см до 100,94±2,35 см, р<0,05).
* Лікування метформіном протягом 12 тижнів позитивно впливає на стан вазоактивного пулу оксиду азоту у хворих на гіпертонічну хворобу у поєднанні з цукровим діабетом 2 типу, що проявляється зростанням нітратів 2,42 %, нітритів 5,64 %, ендотеліальної синтази оксиду азоту на 8,43 %, зменшенням активності індуцибельної синтази оксиду азоту на 20,62 %, та поліпшенням біодоступності оксиду азоту, про що свідчить зменшення S-нітрозотіолу на 36,36 %.
* Метформін, як препарат першої лінії для лікування хворих із гіпертонічною хворобою у поєднанні із цукровим діабетом 2 типу не спричиняє суттєвих побічних ефектів, що потребують припинення лікування.
* Лікування метформіном протягом 12 тижнів призводить до поліпшення чутливості до інсуліну на 26,84 % із зменшенням активності апеліну на 33,33 % у хворих на гіпертонічну хворобу у поєднанні з цукровим діабетом 2 типу.
* Встановлено зменшення активності патологічного ангіогенезу, що проявляється в зменшення судинного ендотеліального фактору росту у хворих на ГХ з ЦД 2-го типу під впливом 12 тижневої терапії метформіном.
* Статистично невірогідні зміни у хворих на ГХ з предіабетом у порівнянні з хворими на ГХ з ЦД 2 т та пацієнтами з ГХ без коморбідності свідчать про потребу більш агресивної терапії із впливом на вуглеводний обмін тощо.
* Терапія метформіном призводить до достовірного покращення ліпідного обміну у хворих із поєднаною патологією, про що свідчить зменшення ЗХС на 15,1 % та ХС ЛПНЩ на 14,3%, ТГ на 7 %, зростання ХС ЛПВЩ на 3 %.
* У пацієнтів з ГХ та ЦД 2-го типу наприкінці дослідження виявлено зменшення частки пацієнтів із комбінованою дисліпідемією на 35 %, гіперхолестеринемією - на 20% і гіпертригліцеридемією - на 15%.
* Лікування метформіном хворих на ГХ з ЦД 2-го типу протягом 12 тижнів призвела до вірогідного зниження судинного ендотеліального фактору росту на 22,0 %, що свідчить про зменшення активності патологічного ангіогенезу.
* Метаболічні властивості метформіну сприяють зниженню імунозапалення, про що свідчить зменшення рівня прозапального маркеру інтерлейкіну-6 на 15 %, онкостатину М на 18 % в сироватці крові хворих із гіпертонічною хворобою у поєднанні із цукровим діабетом 2 типу.
* Плейотропні ефекти метформіну сприяють зменшенню навантаженню на ЛШ (зменшення КДО на 2,5 %) та регресу гіпертрофічних змін ЛШ (зменшення ММЛШ на 6,1 % та ТЗСЛШ на 2,3 %) у хворих на ГХ з ЦД 2-го типу.

## Розділ 8

## ПРОГНОЗУВАННЯ РОЗВИТКУ ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ 2 ТИПУ У ХВОРИХ НА ГІПЕРТОНІЧНУ ХВОРОБУ НА ПІДСТАВІ ВИЗНАЧЕННЯ ПРОГНОСТИЧНИХ МАРКЕРІВ КАРДІОМЕТАБОЛІЧНИХ ПОРУШЕНЬ

**8.1 Визначення інформативних прогностичних маркерів кардіометаболічних порушень у хворих на ГХ: вплив коморбідності.**

За даними ВООЗ, вірогідне зростання ЦД 2-го типу до 2035 р. на 55%, та досягне 592 млн. осіб. Для зупинення росту розповсюдження ЦД необхідні первинна профілактика та діагностика ранніх порушень вуглеводного обміну. Важливим є виявлення осіб з високим ризиком розвитку гіперглікемії із застосуванням недорогих та доступних методик. Альтернативою інвазивному визначенню глікемії є шкали ризику. За даними літератури налічується більше десяти шкал та ведуться подальші дослідження з розробки та адаптації до різних популяції. Використання моделей прогнозування ЦД дозволяє виявити пацієнтів з високим ризиком та планувати необхідні профілактичні заходи. Актуальна валідізація існуючих шкал для української популяції.

Шкала FINDRISС дозволяє прогнозувати 10-річний ризик розвитку ЦД 2-го типу на підставі таких факторів ризику, як вік, стать, індекс маси тіла, об'єм талії, фізична активність, харчування, наявність артеріальної гіпертонії, а також застосування антигіпертензивної терапії, гіперглікемія в анамнезі і сімейний анамнез ЦД. Проаналізовано ризик розвитку ЦД 2-го типу у хворих на ГХ з предіабетом, та у пацієнтів з ГХ без коморбідності за даними опитувальника «FІNDRІSС».

Результати оцінки ризику розвитку ЦД 2-го типу протягом 10 років з використанням шкали для неінвазивного визначення ризику «FІNDRІSС» представлені в таблиці 8.1.

За даними анкетування встановлено, що серед хворих на ГХ переважали пацієнти з незначно підвищеним 10-річним ризиком розвитку ЦД 2-го типу – 37 %, осіб з низьким ризиком виявилось 14 %, з дуже високим ризиком лише 7,5 %.

Серед хворих на ГХ з супутнім предіабетом також переважали пацієнти з незначно підвищеним ризиком, та склали 34 %, але пацієнтів з помірним ризиком було 37 %, пацієнтів з низьким ризиком не виявлено, з дуже високим ризиком зареєстровано 9 %. В групі контролю встановлено абсолютну більшість осіб з низьким ризиком, та 5 осіб з незначно підвищеним ризиком.

Таблиця 8.1

**Розподіл обстежених за ризиком розвитку ЦД 2-го типу**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Група  Очікуваний ризик | Хворі на ГХ,  n=120  n-абс. /% | Хворі на ГХ з предіабетом,  n=54  n-абс. /% | Контрольна група, n=10  n-абс. /% |
| низький | 17/14,0 | 0/0 | 25/75 |
| незначно підвищений | 44/37,0 | 18/34,0 | 5/25 |
| помірний | 35/29,0 | 20/37,0 | 0/0 |
| високий | 15/12,5 | 11/20,0 | 0/0 |
| дуже високий | 9/7,5 | 5/9,0 | 0/0 |

Згідно аналізу даних, до груп з високим та дуже високим ризиком розвитку ЦД 2-го типу за шкалою FІNDRІSС належали пацієнти з анамнезом ГХ більше 10 років, САТ >175 мм.рт.ст., АО, що асоціювались з проатерогенною дисліпідемією (ХС > 5,7 ммоль/л, ТГ > 2,2 ммоль/л, ХС ЛПВЩ < 1,01 ммоль/л, КА > 4,5), дисглікемією (глюкоза натще > 5,6 ммоль/л, гглюкоза ПТТГ > 6,8 ммоль/л), інсулінемією натще > 18,2 мкОд/мл, інсулном ПТТГ > 52,6 мкОд/мл, ІР, HOMA-FB > 220, імунозапаленням (ОсМ > 20 пг/мл, ІЛ-6 > 11,0 пг/мл), дисбалансом в системі оксиду азоту   
(S-нітрозотіол >0,40 ммоль/л, eNOS < 0,600 пмоль/хв х мг білка, iNOS > 0,320 пмоль/хв х мг білка), апелін > 0,30 нг/мл, VEGF > 320,0 пг/мл, ремоделюванням міокарду ЛШ (цКСМС < 16,5, ММЛЖ > 218 г).

Таким чином, нами встановлено асоціацію змін біомаркерів глюко-метаболічних порушень з параметрами структурно-функціональної перебудови міокарді ЛШ з підвищенням ризику розвитку ЦД 2-го типу у хворих на ГХ. Високий ризик у хворих на ГХ з супутнім предіабетом за даними шкали FІNDRІSС представляє кожний другий випадок розвитку ЦД 2-го типу для осіб з дуже високим ризиком, кожний третій випадок для пацієнтів з високим ризиком, 1 випадок з 6 для хворих на ГХ з предіабетом з групи помірного ризику, у порівнянні з хворими на ГХ без коморбідності, де розвиток ЦД можливий в 1 випадку з 25 для осіб з незначно підвищеним ризиком, та 1 зі 100 для групи з низьким ризиком розвитку ЦД 2-го типу.

Шкала ризику FINDRISС використовується в наукових цілях для виявлення груп ризику для проведення більш повного обстеження хворих для діагностики ЦД 2-го типу. Актуальна валідізація існуючих шкал та пошук нових додаткових факторів ризику ЦД 2-го типу для поліпшення чутливості та специфічності фінської шкали для української популяції. Оцінка ризику ЦД 2-го типу є прикладом прогностичної моделі, ціллю якої є інформування населення о ризику хвороби.

Вивчення взаємозв‘язків основних клінічних параметрів та їх комбінацій є однією з важливих задач теоретичної та практичної медицини. Статистичне моделювання основних життєвих функцій в умовах норми та патології має суттєве теоретичне та практичне значення. Створення математичної моделі дозволяє пояснити сутність патологічного процесу, що дозволяє адекватно оцінити прогноз захворювання та розробити ефективні лікувально-профілактичні заходи.

В нашому дослідженні ми спробували виявити валідні інформативні маркери кардіометаболічних порушень у хворих на ГХ з коморбідністю, розробити математичну модель прогнозування розвитку предіабету / ЦД 2-го типу з урахуванням загального кардіометаболічного ризику з використанням дискримінантного аналізу.

За допомогою дискримінантного аналізу ми спробували проаналізувати вплив коморбідності – ГХ з ЦД 2-го типу, ГХ з предіабетом у порівнянні з ГХ без коморбідності (незалежна змінна) на 86 показників (залежні змінні), які досліджувались, а саме антропометричні показники, параметри периферичної гемодинаміки, показники ліпідного та вуглеводного спектрів, значення профілю адипокінів, параметри імунозапалення, ангіогенезу, ендотеліальної функції що були встановлені за допомогою клінічних, біохімічних та імуноферментних методик. В даному випадку незалежна похідна приймає тільки дискретні значення і відноситься до номінальної шкали (змінна «стан» може приймати одне з трьох значень: 1 – ГХ без коморбідності; 2 – ГХ з супутнім предіабетом; 3 – ГХ з ЦД 2-го типу.

Для виявлення інформативних параметрів кардіометаболічних порушень, значимих для діагностики підмножини ознак ми використовували метод дискримінантних функцій. Дискримінантний аналіз володіє низкою переваг, а саме поряд з розгляданням сукупності ознак, враховується їх варіабельність, що дозволяє визначити коефіцієнти, які відображають питому вагу дисглікемії, інсулінорезистентності, дисліпідемії, ендотеліальної дисфункціїї, імунозапалення, ангіогенезу, ожиріня, у формуванні стадій патологічного процесу, тобто фактично встановлюється діагностична інформативність тієї чи іншої ознаки.

Перед проведенням дискримінантного аналізу попередньо був розрахований оптимальний об’єм вибірки для побудови адекватної математичної моделі. Так, за даними нашого дослідження було відомо, що серед обстежених пацієнтів, хворих на ГХ з предіабетом було 24,6 % (*ω* = 32/130 = 0,2461), при рівні значущості *γ*=0,95 та значенні граничної похибки вибірки Δω=5-6%, необхідний об’єм вибірки складає:

 пацієнтів,

де - стандартизований коефіцієнт Стьюдента



З математичної точки зору всі пацієнти розглядались як сукупність об’єктів зі змінними кількісними та якісними показниками.

В подальшому, для визначення суттєвих для діагностики кардіометаболічних порушень ознак ми використовували карту кодування для 86 діагностичних ознак. Ці ознаки, що в різному ступені відповідали ГХ без коморбідності, ГХ з предіабетом, ГХ з ЦД 2-го типу, поставили у відповідність 86-мірному вектору, що враховував наявність та величину кожної ознаки. У 86-мерному просторі при діагностиці трьох станів ми отримали 4 області: 1 – крапки, що властиві тільки ГХ без коморбідності, 2 – тільки ГХ з супутнім предіабетом, 3 – тільки ГХ з ЦД 2-го типу, 4 – проміжна область.

Розрахунок значень діагностичних коефіцієнтів методом дискримінантних функцій дозволив встановити 9 інформативних ознак для прогнозування ЦД 2-го типу у хворих на ГХ: *х*1 - апелін, пг/мл; *х*2 - судинний ендотеліальний фактор росту, пг/мл; *х*3 - онкостатин М, пг/мл; *х*4 - S-нітрозотіол, ммоль/л; *х*5 - ІМТ, кг/м2; *х*6 – НОМА; *х*7 - ТГ / ХСЛПВЩ; *х*8 - ТЗСЛШ, см; *х*9 - тривалість ГХ.

Для встановлення вагомих коефіцієнтів у дискримінантному аналізі, необхідні максимально різні значення дискримінантної функції, для чого ми встановлювали ступінь залежності значень (табл. 8.2)

Таблиця 8.2

**Загальна внутригрупова кореляційна матриця інформативних показників.**

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  | Х1 | Х2 | Х3 | Х4 | Х5 | Х6 | Х7 | Х8 | Х9 |
| Х1 | 0,055 | 19,028 | -0,482 | 0,001 | -0,048 | 0,009 | -0,020 | 0,003 | 0,053 |
| Х2 | 19,028 | 15723,917 | -222,181 | -0,781 | -70,573 | -17,406 | -6,167 | 0,952 | -16,784 |
| Х3 | -0,482 | -222,181 | 154,926 | 0,331 | 10,430 | 3,718 | -0,045 | 0,300 | -3,345 |
| Х4 | 0,001 | -0,781 | 0,331 | 0,016 | 0,041 | -0,102 | -0,013 | 0,004 | -0,003 |
| Х5 | -0,048 | -70,573 | 10,430 | 0,041 | 18,688 | -1,468 | -0,252 | 0,202 | -0222 |
| Х6 | 0,009 | -17,406 | 3,718 | -0,102 | -1,468 | 9,156 | 0,536 | 0,014 | 0,209 |
| Х7 | -0,020 | -6,167 | -0,045 | -0,013 | -0,252 | 0,536 | 0,597 | -0,023 | -1,105 |
| Х8 | 0,003 | 0,952 | 0,300 | 0,004 | 0,202 | 0,014 | -0,023 | 0,025 | 0,111 |
| Х9 | 0,053 | -16,784 | -3,345 | -0,003 | -0,222 | 0,209 | -1,105 | 0,111 | 29,405 |

В таблиці представлена внутрігрупова матриця, що складається з відповідних середніх значень кореляційних матриць для рівня залежної змінної. Найбільша відмінність значень дискримінантної функції виникає у випадку максимального відношення між групової суми квадратів до внутрігрупової сумі квадратів дискримінант них показників. В таблиці 8.3. представлена групова коваріаційна матриця *R*, що представляє відокремлені коваріаційні матриці для кожного рівня залежної змінної.

Для кращого розподілу спостережень на групи, необхідно підібрати коефіцієнти дискримінаційної функції із розрахунку максимізації відношення між групової матриці розсіяння до внутрігрупової матриці розсіяння, що представлені в табл.. 8.2 та 8.3. за умов ортогональності дискримінантних площин. В такому випадку пошук коефіцієнтів дискримінантних функцій відбувається виходячи із значень та векторів.

Таблиця 8.3

**Групова коваріаційна матриця хворих на ГХ, залежно від наявності коморбідного стану.**

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Група |  | Х1 | Х2 | Х3 | Х4 | Х5 | Х6 | Х7 | Х8 | Х9 |
| ГХ | Х1 | ,030 | 9,365 | -0,098 | -0,001 | -0,061 | -1,858E-005 | 0,008 | 0,004 | 0,086 |
| Х2 | 9,365 | 7453,664 | 47,967 | 0,462 | -122,879 | 5,880 | -0,022 | 0,547 | -10,265 |
| Х3 | -,098 | 47,967 | 264,096 | 0,688 | 2,298 | 3,535 | -0,622 | 0,450 | -2,314 |
| Х4 | -0,001 | 0,462 | 0,688 | 0,011 | -0,004 | 0,011 | -0,009 | 0,002 | -0,102 |
| Х5 | -,061 | -122,879 | 2,298 | -0,004 | 16,818 | 0,043 | 0,565 | 0,095 | -1,458 |
| Х6 | -1,858E-005 | 5,880 | 3,535 | 0,011 | 0,043 | 2,398 | 0,110 | 0,043 | 1,540 |
| Х7 | 0,008 | -0,022 | -0,622 | -0,009 | 0,565 | 0,110 | 0,577 | -0,012 | -0,598 |
| Х8 | 0,004 | 0,547 | 0,450 | 0,002 | 0,095 | 0,043 | -0,012 | 0,014 | 0,089 |
| Х9 | 0,086 | -10,265 | -2,314 | -0,102 | -1,458 | 1,540 | -0,598 | 0,089 | 26,892 |
| ГХ з предіабетом | Х1 | 0,035 | 13,895 | -0,970 | 0,007 | 0,238 | -0,174 | -0,066 | 0,009 | 0,101 |
| Х2 | 13,895 | 9256,218 | -644,445 | -1,205 | 61,945 | -85,643 | -31,395 | 6,152 | 116,204 |
| Х3 | -0,970 | -644,445 | 151,898 | 0,045 | 27,397 | 10,090 | -1,269 | 0,169 | 2,924 |
| Х4 | ,007 | -1,205 | 0,045 | 0,020 | 0,141 | -0,106 | 0,001 | 0,004 | -0,098 |
|  | Х5 | ,238 | 61,945 | 27,397 | 0,141 | 28,901 | -2,911 | -2,126 | 0,436 | -2,376 |
| Х6 | -0,174 | -85,643 | 10,090 | -0,106 | -2,911 | 5,228 | 0,445 | -0,085 | 0,378 |
|  | Х7 | -0,066 | -31,395 | -1,269 | 0,001 | -2,126 | 0,445 | 0,756 | -0,069 | -1,875 |
| Х8 | ,009 | 6,152 | 0,169 | 0,004 | 0,436 | -0,085 | -0,069 | 0,022 | 0,343 |
| Х9 | ,101 | 116,204 | 2,924 | -0,098 | -2,376 | 0,378 | -1,875 | 0,343 | 33,999 |
| ГХ з ЦД 2-го типу | Х1 | ,091 | 31,544 | -,541 | 0,001 | -0,217 | 0,134 | -0,018 | -0,002 | -0,008 |
| Х2 | 31,544 | 27748,418 | -214,157 | -1,705 | -104,239 | 3,429 | 3,899 | -1,948 | -107,171 |
| Х3 | -0,541 | -214,157 | 52,128 | 0,170 | 7,497 | -,138 | 1,283 | 0,239 | -8,300 |
| Х4 | 0,001 | -1,705 | 0,170 | 0,018 | 0,021 | -0,207 | -0,025 | 0,006 | 0152 |
| Х5 | -,217 | -104,239 | 7,497 | 0,021 | 14,022 | -2,006 | 0,151 | 0,158 | 2,327 |
| Х6 | ,134 | 3,429 | -0,138 | -0,207 | -2,006 | 18,124 | 1,002 | 0,049 | -1,173 |
| Х7 | -,018 | 3,899 | 1,283 | -0,025 | 0,151 | 1,002 | 0,515 | -0,006 | -1,104 |
| Х8 | -,002 | -1,948 | 0,239 | 0,006 | 0,158 | 0,049 | -0,006 | 0,038 | -0,014 |
| Х9 | -,008 | -107,171 | -8,300 | 0,152 | 2,327 | -1,173 | -1,104 | -0,014 | 28,910 |

При цьому дискримінантні функції можливо отримати з нестандартизованими та стандартизованими коефіцієнтами. Для спів падання начала координат з головним центроїдом, необхідно нормувати компоненти власного вектора. Таким чином, отримані нормовані коефіцієнти за не стандартизованими вихідними даними, що називаються не стандартизованими. Нормовані коефіцієнти призводять до дискримінантних значень, одиницею вимірювання яких стандартне квадратичне відхилення. За таким підходом, кожна вісь у видозміненому просторі зменшується, або розтягується таким чином, що відповідне дискримінант не число для даного об’єкта є числом стандартних відхилень від точки головного центроїду.

У випадку диференціації трьох станів ГХ, залежно від наявності предіабету / ЦД 2-го типу / без коморбідності необхідні дві дискримінантні функції. Результати визначення канонічних коефіцієнтів дискримінантних функцій для значимих показників при прогнозування розвитку ЦД 2-го типу у хворих на ГХ наведено в таблиці 8.4.

Таблиця 8.4

**Канонічні коефіцієнти дискримінантних функцій**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Показник | Змінна | Канонічні коефіцієнти, | |
| 1-ша дискримінантна функція | 2-га дискримінантна функція |
| Апелін, пг/мл | *х*1 | - 0,447 | - 0,615 |
| Судинний ендотеліальний фактор росту, пг/мл | *х*2 | 0,002 | 0, 001 |
| Онкостатин М, пг/мл | *х*3 | - 0,045 | - 0, 008 |
| S-нітрозотіол, ммоль/л | *х*4 | 3,244 | 2,848 |
| ІМТ, кг/м2 | *х*5 | 0,105 | 0,188 |
| НОМА | *х*6 | 0,286 | 0,024 |
| ТГ / ХСЛПВЩ | *х*7 | -0,684 | 0,818 |

Продовження таблиці 8.4

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| ТЗСЛШ, см | *х*8 | - 1,542 | - 0,813 |
| Тривалість ГХ | *х*9 | 0,015 | 0,014 |
| Константа | | - 2,427 | - 7,534 |

Використовуючи отримані коефіцієнти, дискримінантні функції можна записати наступним чином:

DF1= – 0,447·*х*1 + 0,002·*х*2 – 0,045·*х*3 + 3,244·*х*4 + 0,105·*х*5 + 0,286·*х*6 – 0,684·*х*7 – 1,542·*х*8 +0,015·*х*9 – 2,427,

DF2= – 0,615·*х*1 + 0, 001·*х*2 – 0, 008·*х*3 + 2,848·*х*4 + 0,188·*х*5 + 0,024·*х*6 + 0,818·*х*7 – 0,813·*х*8 +0,014·*х*9 – 7,534

Нестантартизовані коефіцієнти і константи дискримінантного рівняння відображають лінійну регресійну множину відповідних показників, що мають найбільший вплив на розвиток та прогресування коморбідної патології у хворих на ГХ. Зазначенні рівняння дозволяють за відомими значеннями предикторів (тривалість ГХ, наявність ожиріння, порушення ліпідного обміну, ІР, рівень гормонів жирової тканини, фактору ангіогенезу, S-нітрозотіолу) прогнозувати предіабет / ЦД 2-го типу у хворих на ГХ. Значення канонічних коефіцієнтів дискримінантних функцій відображають загальний вклад показника в сумарний ризик формування та прогресування ЦД 2-го типу у хворих на ГХ на визначенні сукупності прогностичних маркерів кардіометаболічного ризику.

Для вигідності визначення приналежності пацієнта до групи ГХ без коморбідності, або ГХ з предіабетом, або ГХ з супутнім ЦД 2-го типу була побудована територіальна карта (рис.8.1.), на якій показано розподіл на області, що означають приналежність до групи. У границях відповідної області, вірогідність віднесення до групи вище, ніж для інших груп. При цьому, на границях областей вірогідність для граничних груп однакова.

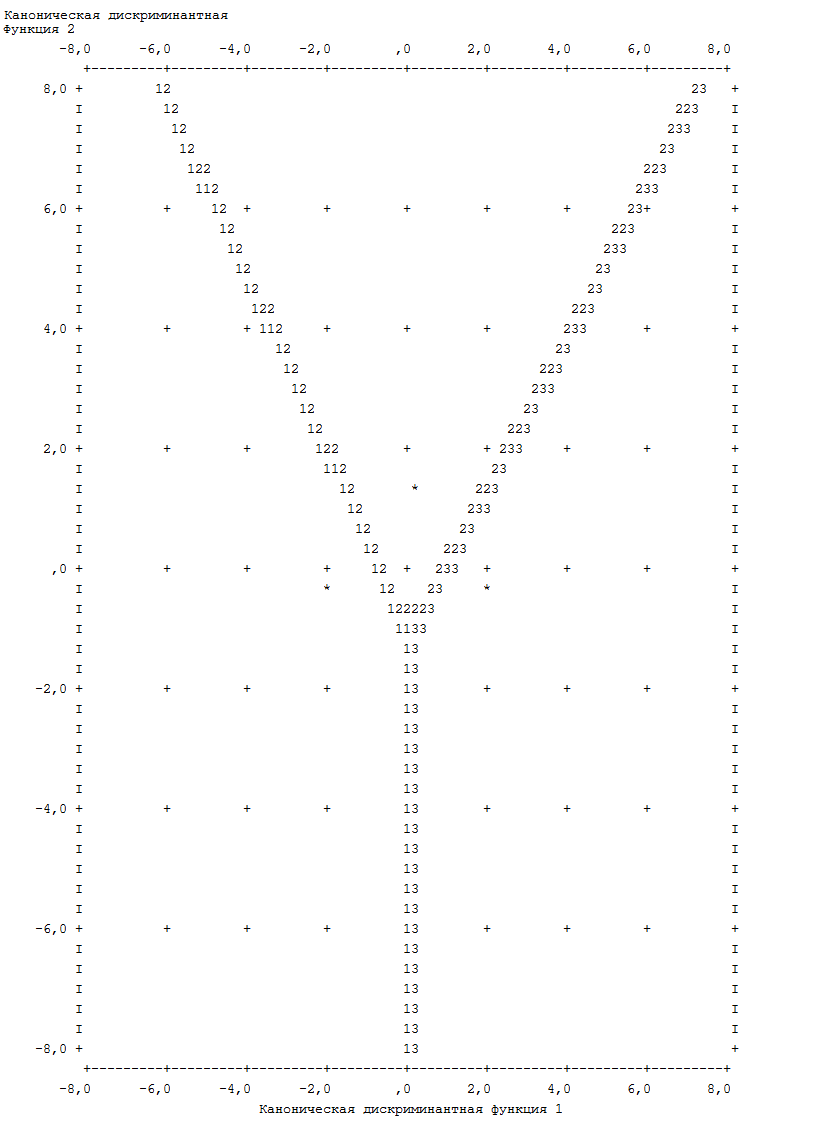


Рис. 8.1. Територіальна карта: 1 – ГХ без коморбідності, 2 – ГХ з супутнім предіабетом, 3 – ГХ з ЦД 2-го типу, \* - центроїд групи

Інформація про фактичну групу, та групу, що прогнозується для кожного пацієнта, відповідні розрахункові значення дискримінантних функцій представлени в таблиці 8.5. Для пацієнтів, що відмічені \*\*, фактична та прогнозована група не співпали. Всього таких пацієнтів в нашому дослідженні 11 з 160, що склало 6,87 %, а показник відповідності фактичної групи до прогнозу склав 93,1 % (149 пацієнтів з 160).

Таблиця 8.5

**Індивідуальні данні про фактичну та прогнозовану групу для кожного об’єкту та значення дискримінантних функцій**

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Номер  пацієнта | Факти-  чна група | Вірогідна група | | | Друга вірогідна група | | | | Значення дискримінантних  Функцій | |
| Прогнозо-  вана група | P(G=g | D=d) | Квадрат  відстані  Махалано  биса  до центроїда | Група | P(G=g | D=d) | | Квадрат  відстані  Махала-  нобиса  до центроїда |
| Функція 1 | Функція 2 |
| **1** | **2** | **3** | **4** | **5** | **6** | **7** | | **8** | **9** | **10** |
|  | 1 | 1 | ,982 | 1,730 | 2 | ,017 | 9,787 | | -2,960 | ,661 |
|  | 1 | 1 | ,998 | 1,213 | 2 | ,002 | 13,736 | | -3,045 | -,726 |
|  | 1 | 1 | ,978 | ,516 | 2 | ,021 | 8,191 | | -1,774 | -,945 |
|  | 1 | 1 | ,944 | 2,007 | 2 | ,056 | 7,648 | | -2,637 | 1,006 |
|  | 1 | 1 | ,887 | 1,000 | 2 | ,113 | 5,129 | | -2,092 | ,721 |
|  | 1 | 1 | ,839 | 1,266 | 2 | ,146 | 4,759 | | -,988 | -,679 |
|  | 1 | 1 | ,999 | 2,173 | 2 | ,001 | 16,538 | | -3,414 | -,810 |
|  | 1 | 1 | ,845 | 1,065 | 2 | ,144 | 4,611 | | -1,057 | -,595 |
|  | 1 | 1 | ,893 | 2,547 | 2 | ,107 | 6,794 | | -2,484 | 1,255 |
|  | 1 | 1 | 1,000 | 2,968 | 2 | ,000 | 18,799 | | -3,364 | -1,380 |
|  | 1 | 1 | ,857 | ,502 | 2 | ,139 | 4,141 | | -1,333 | -,224 |
|  | 1 | 1 | ,947 | 2,678 | 2 | ,039 | 9,058 | | -1,043 | -1,576 |
|  | 1 | 1 | ,698 | 1,441 | 2 | ,301 | 3,124 | | -1,610 | ,843 |
|  | 1 | 1 | ,954 | ,971 | 2 | ,043 | 7,183 | | -1,387 | -1,016 |
|  | 1 | 1 | ,999 | 4,622 | 2 | ,001 | 19,549 | | -4,158 | ,088 |

Продовження таблиці 8.5

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  | 1 | 1 | ,971 | 1,589 | 2 | ,025 | 8,877 | -1,398 | -1,363 |
|  | 1 | 1 | ,588 | 4,377 | 2 | ,412 | 5,092 | -2,050 | 1,814 |
|  | 1 | 1 | ,858 | 1,772 | 2 | ,120 | 5,706 | -,897 | -,961 |
|  | 1 | 1 | ,972 | ,720 | 2 | ,028 | 7,835 | -2,559 | ,393 |
|  | 1 | 2\*\* | ,826 | ,722 | 1 | ,166 | 3,926 | -,728 | 1,208 |
|  | 1 | 1 | ,992 | ,640 | 2 | ,007 | 10,426 | -2,180 | -1,065 |
|  | 1 | 1 | ,782 | ,830 | 2 | ,217 | 3,393 | -1,588 | ,514 |
|  | 1 | 1 | ,946 | ,195 | 2 | ,053 | 5,947 | -1,647 | -,480 |
|  | 1 | 2\*\* | ,731 | ,822 | 1 | ,253 | 2,940 | -,662 | ,744 |
|  | 1 | 1 | ,633 | 6,483 | 2 | ,367 | 7,577 | -2,427 | 2,238 |
|  | 1 | 1 | ,999 | 1,774 | 2 | ,001 | 15,427 | -2,947 | -1,252 |
|  | 1 | 1 | ,986 | ,800 | 2 | ,014 | 9,309 | -2,773 | ,234 |
|  | 1 | 1 | ,910 | ,894 | 2 | ,084 | 5,671 | -1,227 | -,763 |
|  | 1 | 1 | 1,000 | 4,423 | 2 | ,000 | 21,522 | -3,221 | -2,017 |
|  | 1 | 1 | ,806 | ,736 | 2 | ,193 | 3,598 | -1,633 | ,478 |
|  | 1 | 1 | ,657 | 1,538 | 2 | ,318 | 2,985 | -,799 | -,263 |
|  | 1 | 1 | ,999 | 1,819 | 2 | ,001 | 15,315 | -3,344 | -,619 |
|  | 1 | 1 | ,997 | ,947 | 2 | ,003 | 12,374 | -2,519 | -1,124 |
|  | 1 | 1 | ,817 | ,744 | 2 | ,177 | 3,806 | -1,177 | -,257 |
|  | 1 | 1 | ,997 | 1,085 | 2 | ,003 | 12,526 | -3,080 | -,309 |
|  | 1 | 1 | ,983 | ,074 | 2 | ,017 | 8,232 | -2,185 | -,508 |
|  | 1 | 1 | ,901 | ,653 | 2 | ,095 | 5,159 | -1,290 | -,580 |
|  | 1 | 1 | ,998 | 2,328 | 2 | ,002 | 14,944 | -2,352 | -1,771 |
|  | 1 | 1 | ,999 | 1,597 | 2 | ,001 | 14,972 | -3,186 | -,808 |
|  | 1 | 2\*\* | ,456 | 2,886 | 1 | ,422 | 3,039 | -,304 | -,445 |
|  | 1 | 1 | ,994 | 1,426 | 2 | ,006 | 11,752 | -3,148 | ,167 |
|  | 1 | 1 | ,999 | 2,388 | 2 | ,001 | 16,861 | -2,949 | -1,527 |
|  | 1 | 1 | ,998 | 3,609 | 2 | ,001 | 16,684 | -2,184 | -2,172 |
|  | 1 | 2\*\* | ,685 | 4,522 | 1 | ,315 | 6,076 | -1,769 | 2,172 |
|  | 1 | 1 | ,994 | ,451 | 2 | ,006 | 10,703 | -2,671 | -,505 |
|  | 1 | 1 | ,788 | 4,473 | 2 | ,212 | 7,101 | -2,477 | 1,791 |
|  | 1 | 1 | ,974 | ,946 | 2 | ,024 | 8,348 | -1,580 | -1,136 |
|  | 1 | 1 | ,515 | 2,723 | 2 | ,388 | 3,288 | -,409 | -,534 |
|  | 2 | 2 | ,932 | ,597 | 1 | ,061 | 6,055 | -,508 | 1,648 |

Продовження таблиці 8.5

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  | 2 | 3\*\* | ,854 | ,282 | 2 | ,145 | 3,826 | 1,755 | ,124 |
|  | 2 | 2 | ,995 | 3,697 | 1 | ,003 | 15,021 | -,145 | 3,104 |
|  | 2 | 2 | ,976 | 2,115 | 1 | ,023 | 9,648 | -,588 | 2,469 |
|  | 2 | 1\*\* | ,846 | ,870 | 2 | ,146 | 4,389 | -1,129 | -,481 |
|  | 2 | 2 | ,930 | 2,910 | 3 | ,070 | 8,096 | 1,307 | 2,426 |
|  | 2 | 2 | ,757 | ,773 | 1 | ,231 | 3,146 | -,699 | ,885 |
|  | 2 | 2 | ,902 | ,203 | 3 | ,088 | 4,850 | ,559 | 1,305 |
|  | 2 | 2 | ,845 | ,316 | 1 | ,105 | 4,486 | -,171 | ,719 |
|  | 2 | 2 | ,995 | 3,855 | 1 | ,004 | 14,967 | -,215 | 3,134 |
|  | 2 | 2 | ,837 | ,432 | 1 | ,145 | 3,945 | -,495 | ,972 |
|  | 2 | 2 | ,654 | 1,166 | 1 | ,337 | 2,488 | -,877 | ,789 |
|  | 2 | 2 | ,826 | ,601 | 1 | ,163 | 3,851 | -,648 | 1,106 |
|  | 2 | 2 | ,959 | ,589 | 1 | ,033 | 7,341 | -,327 | 1,822 |
|  | 2 | 2 | ,737 | ,684 | 3 | ,256 | 2,801 | ,888 | ,890 |
|  | 2 | 3\*\* | ,445 | 3,393 | 2 | ,390 | 3,658 | ,241 | -,709 |
|  | 2 | 2 | ,620 | 1,710 | 3 | ,265 | 3,414 | ,207 | -,106 |
|  | 2 | 2 | ,561 | 1,390 | 3 | ,436 | 1,895 | 1,226 | ,786 |
|  | 2 | 2 | ,581 | 1,257 | 3 | ,401 | 1,999 | ,763 | ,280 |
|  | 2 | 2 | ,735 | ,714 | 3 | ,259 | 2,803 | ,918 | ,919 |
|  | 2 | 2 | ,787 | 1,317 | 3 | ,211 | 3,947 | 1,232 | 1,491 |
|  | 2 | 2 | ,793 | 1,082 | 3 | ,204 | 3,794 | 1,141 | 1,404 |
|  | 2 | 2 | ,750 | ,647 | 3 | ,215 | 3,150 | ,452 | ,466 |
|  | 2 | 2 | ,736 | ,821 | 1 | ,250 | 2,979 | -,692 | ,801 |
|  | 2 | 2 | ,935 | 2,121 | 3 | ,065 | 7,467 | 1,128 | 2,252 |
|  | 2 | 2 | ,835 | 1,224 | 3 | ,164 | 4,480 | 1,153 | 1,598 |
|  | 2 | 2 | ,930 | 1,145 | 1 | ,067 | 6,411 | -,707 | 1,876 |
|  | 2 | 2 | ,942 | 1,130 | 1 | ,055 | 6,828 | -,647 | 1,934 |
|  | 2 | 2 | ,974 | 2,100 | 1 | ,024 | 9,526 | -,603 | 2,454 |
|  | 2 | 1\*\* | ,880 | 1,014 | 2 | ,111 | 5,157 | -1,125 | -,699 |
|  | 2 | 2 | ,868 | ,417 | 1 | ,119 | 4,398 | -,524 | 1,172 |
|  | 2 | 2 | ,858 | ,929 | 3 | ,140 | 4,560 | 1,019 | 1,552 |
|  | 3 | 3 | 1,000 | 8,667 | 2 | ,000 | 29,049 | 4,497 | -1,947 |
|  | 3 | 2\*\* | ,769 | ,601 | 3 | ,188 | 3,413 | ,371 | ,466 |
|  | 3 | 3 | ,997 | 1,232 | 2 | ,003 | 12,661 | 2,855 | -1,079 |

Продовження таблиці 8.5

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  | 3 | 3 | | ,990 | ,480 | 2 | ,010 | 9,684 | 2,409 | -,910 |
|  | 3 | 3 | | ,973 | ,060 | 2 | ,027 | 7,203 | 2,274 | -,403 |
|  | 3 | 3 | ,733 | | ,684 | 2 | ,265 | 2,716 | 1,508 | ,308 |
|  | 3 | 3 | ,852 | | 4,549 | 1 | ,079 | 9,299 | ,566 | -1,862 |
|  | 3 | 3 | 1,000 | | 4,753 | 2 | ,000 | 20,455 | 3,024 | -2,269 |
|  | 3 | 3 | ,787 | | 1,441 | 2 | ,212 | 4,061 | 2,110 | ,876 |
|  | 3 | 3 | ,843 | | ,385 | 2 | ,154 | 3,783 | 1,427 | -,243 |
|  | 3 | 3 | ,875 | | ,746 | 2 | ,124 | 4,648 | 2,171 | ,532 |
|  | 3 | 3 | ,934 | | ,118 | 2 | ,065 | 5,448 | 1,739 | -,483 |
|  | 3 | 3 | 1,000 | | 4,076 | 2 | ,000 | 19,973 | 3,592 | -1,616 |
|  | 3 | 3 | ,733 | | 3,488 | 2 | ,163 | 6,500 | ,467 | -1,326 |
|  | 3 | 3 | ,924 | | 4,955 | 1 | ,041 | 11,186 | ,745 | -2,131 |
|  | 3 | 3 | ,986 | | 2,598 | 2 | ,014 | 11,083 | 3,389 | ,563 |
|  | 3 | 3 | ,876 | | 6,918 | 2 | ,124 | 10,825 | 3,318 | 1,977 |
|  | 3 | 3 | ,960 | | ,431 | 2 | ,039 | 6,835 | 1,701 | -,884 |
|  | 3 | 3 | ,562 | | 1,353 | 2 | ,427 | 1,903 | ,960 | ,104 |
|  | 3 | 3 | ,997 | | 1,176 | 2 | ,003 | 12,496 | 2,879 | -1,012 |
|  | 3 | 3 | ,957 | | ,190 | 2 | ,042 | 6,419 | 1,809 | -,690 |
|  | 3 | 3 | ,928 | | 1,564 | 2 | ,072 | 6,669 | 2,666 | ,761 |
|  | 3 | 3 | ,671 | | 1,881 | 2 | ,329 | 3,305 | 1,933 | 1,044 |
|  | 3 | 3 | ,979 | | 1,405 | 2 | ,020 | 9,139 | 3,021 | ,346 |
|  | 3 | 3 | ,934 | | 2,155 | 2 | ,055 | 7,818 | 1,077 | -1,428 |
|  | 3 | 3 | ,997 | | 1,681 | 2 | ,003 | 13,083 | 3,330 | -,470 |
|  | 3 | 3 | ,974 | | ,292 | 2 | ,026 | 7,568 | 2,540 | -,112 |
|  | 3 | 3 | ,985 | | ,248 | 2 | ,014 | 8,692 | 2,442 | -,619 |
|  | 3 | 3 | ,865 | | 1,063 | 2 | ,126 | 4,907 | 1,118 | -,779 |
|  | 3 | 3 | ,958 | | 2,605 | 2 | ,034 | 9,298 | 1,154 | -1,670 |
|  | 3 | 3 | ,997 | | 2,431 | 2 | ,003 | 13,746 | 3,588 | -,116 |
|  | 3 | 3 | 1,000 | | 5,709 | 2 | ,000 | 23,153 | 4,190 | -1,370 |
|  | 3 | 2\*\* | ,507 | | 1,923 | 1 | ,456 | 2,135 | -,609 | ,021 |
|  | 3 | 3 | ,903 | | ,164 | 2 | ,097 | 4,633 | 1,955 | ,073 |
|  | 3 | 3 | ,933 | | ,583 | 2 | ,067 | 5,848 | 2,389 | ,358 |
|  | 3 | 3 | ,957 | | ,002 | 2 | ,043 | 6,228 | 2,075 | -,354 |
|  | 3 | 3 | ,871 | | ,587 | 2 | ,125 | 4,469 | 1,310 | -,549 |

Продовження таблиці 8.5

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  | 3 | 3 | ,424 | 5,520 | 1 | ,398 | 5,649 | ,004 | -1,492 |
|  | 3 | 3 | ,714 | ,761 | 2 | ,285 | 2,600 | 1,498 | ,359 |
|  | 3 | 3 | ,889 | 1,229 | 2 | ,102 | 5,550 | 1,118 | -,935 |
|  | 3 | 3 | ,998 | 1,971 | 2 | ,002 | 14,357 | 3,389 | -,719 |
|  | 3 | 3 | ,895 | 1,573 | 2 | ,105 | 5,862 | 2,516 | ,839 |
|  | 3 | 3 | ,918 | 1,317 | 2 | ,075 | 6,320 | 1,181 | -1,080 |
|  | 3 | 2\*\* | ,921 | ,491 | 1 | ,071 | 5,623 | -,499 | 1,525 |
|  | 3 | 3 | ,987 | 3,820 | 2 | ,013 | 12,407 | 3,624 | ,825 |
|  | 3 | 3 | ,813 | ,411 | 2 | ,186 | 3,362 | 1,647 | ,182 |
|  | 3 | 3 | ,719 | ,734 | 2 | ,280 | 2,621 | 1,488 | ,331 |
|  | 3 | 3 | ,672 | 2,356 | 2 | ,267 | 4,207 | ,583 | -,799 |
|  | 3 | 3 | ,733 | 1,113 | 2 | ,266 | 3,138 | 1,824 | ,710 |
|  | 3 | 3 | ,944 | ,268 | 2 | ,055 | 5,972 | 1,675 | -,687 |
|  | 3 | 3 | ,990 | ,480 | 2 | ,010 | 9,684 | 2,409 | -,910 |
|  | 3 | 3 | ,973 | ,060 | 2 | ,027 | 7,203 | 2,274 | -,403 |
|  | 3 | 3 | ,733 | ,684 | 2 | ,265 | 2,716 | 1,508 | ,308 |
|  | 3 | 3 | 1,000 | 4,753 | 2 | ,000 | 20,455 | 3,024 | -2,269 |
|  | 3 | 3 | ,787 | 1,441 | 2 | ,212 | 4,061 | 2,110 | ,876 |
|  | 3 | 3 | ,843 | ,385 | 2 | ,154 | 3,783 | 1,427 | -,243 |
|  | 3 | 3 | ,875 | ,746 | 2 | ,124 | 4,648 | 2,171 | ,532 |
|  | 3 | 3 | ,934 | ,118 | 2 | ,065 | 5,448 | 1,739 | -,483 |
|  | 3 | 3 | 1,000 | 4,076 | 2 | ,000 | 19,973 | 3,592 | -1,616 |
|  | 3 | 3 | ,986 | 2,598 | 2 | ,014 | 11,083 | 3,389 | ,563 |
|  | 3 | 3 | ,876 | 6,918 | 2 | ,124 | 10,825 | 3,318 | 1,977 |
|  | 3 | 3 | ,960 | ,431 | 2 | ,039 | 6,835 | 1,701 | -,884 |
|  | 1 | 1 | ,982 | 1,730 | 2 | ,017 | 9,787 | -2,960 | ,661 |
|  | 1 | 1 | ,998 | 1,213 | 2 | ,002 | 13,736 | -3,045 | -,726 |
|  | 1 | 1 | ,978 | ,516 | 2 | ,021 | 8,191 | -1,774 | -,945 |
|  | 1 | 1 | ,944 | 2,007 | 2 | ,056 | 7,648 | -2,637 | 1,006 |
|  | 1 | 1 | ,887 | 1,000 | 2 | ,113 | 5,129 | -2,092 | ,721 |
|  | 1 | 1 | ,839 | 1,266 | 2 | ,146 | 4,759 | -,988 | -,679 |
|  | 1 | 1 | ,999 | 2,173 | 2 | ,001 | 16,538 | -3,414 | -,810 |
|  | 1 | 1 | ,893 | 2,547 | 2 | ,107 | 6,794 | -2,484 | 1,255 |
|  | 1 | 1 | 1,000 | 2,968 | 2 | ,000 | 18,799 | -3,364 | -1,380 |

Продовження таблиці 8.5

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  | 1 | 1 | ,857 | ,502 | | 2 | | ,139 | | 4,141 | | -1,333 | | -,224 |
|  | 1 | 1 | ,954 | ,971 | | 2 | | ,043 | | 7,183 | | -1,387 | | -1,016 |
|  | 1 | 1 | ,999 | 4,622 | | 2 | | ,001 | | 19,549 | | -4,158 | | ,088 |
|  | 1 | 1 | ,515 | 2,723 | | 2 | | ,388 | | 3,288 | | -,409 | | -,534 |
|  | 1 | 1 | ,657 | 1,538 | | 2 | | ,318 | | 2,985 | | -,799 | | -,263 |
|  | 1 | 1 | ,858 | 1,772 | | 2 | | ,120 | | 5,706 | | -,897 | | -,961 |
|  | 1 | 1 | ,947 | 2,678 | 2 | | ,039 | | 9,058 | | -1,043 | | -1,576 | |
|  | 1 | 1 | ,845 | 1,065 | 2 | | ,144 | | 4,611 | | -1,057 | | -,595 | |
|  | 3 | 3 | ,903 | ,164 | 2 | | ,097 | | 4,633 | | 1,955 | | ,073 | |

Де P(G=g | D=d) – вірогідність значення, що спостерігається дискримінантної функції DF, якщо задана приналежність об’єкта до групи G.

В колонці «Вірогідна група» вказана група, що має найбільшу прогнозовану вірогідність включення даного пацієнта. В колонці «Друга вірогідна група» - група, що має другу за величиною вірогідність (після прогнозованої).

В колонці «Фактична група», відображена група, до якої фактично належить пацієнт. В наступних трьох колонках знаходиться інформація щодо приналежності до групи, яка основана на даних дискримінантного аналізу. P(G=g | D=d) є мірою приналежності до однієї з трьох груп, тобто це вірогідність того, що пацієнт належить до групи, що прогнозується, яка розрахована на основі підстановки в дискримінантну функцію значень набору змінних, що належать до даного пацієнта. (Наприклад, вірогідність того, що пацієнт №4 належить до групи №1 дорівнює 0,944, вірогідність що цей пацієнт належить до другої групи дорівнює 0,056, то за значенням вірогідності 94,4% можна достовірно віднести пацієнта до групи з ГБ без коморбідності.) В колонці «Квадрат відстані Махалонобиса до центроїда» наводиться показник до середнього значення групи значень дискримінантної функції. В колонці значення дискримінантних функцій наводяться величини, що отримані при підстановці значень змінних пацієнта в рівняння дискримінантних функцій. Таким чином, якщо відобразити стан пацієнтів з ГХ, залежно від наявності коморбідного стану на координатній площині (DF1, 0, DF2) згідно розрахованих значень дискримінантних функцій утворюється три дискримінантні класи (рис.8.2).



Рис. 8.2. Розподіл хворих на ГХ, залежно від наявності коморбідного стану на 3 категорії.

Якість прогнозування представлена в таблиці 8.6. Де в колонці «Усього» наведена загальна кількість випадків, що фактично відносяться до відповідної групи: 65 пацієнтів з ГХ без коморбідності, 32 – хворі на ГХ з супутнім пердіабетом, 63 – пацієнти з ГХ з ЦД 2-го типу. В колонці «Прогнозована приналежність» вказана фактична кількість випадків, що відноситься до кожної групи. Так, до другої стадії було помилково віднесено 2 пацієнта другої групи; до 2 групи помилково віднесено 4 пацієнти першої групи, та 3 пацієнти третьої групи; до 3 групи помилково віднесено 2 пацієнтів 2 групи.

Аналіз результатів класифікації продемонстрував, що прогноз розвитку предіабету / ЦД 2-го типу у хворих на ГХ зроблено вірно та коректно, що підтверджено коректною класифікацією 93,1 % всіх обстежених.

Таблиця 8.6

**Класифікаційні результати**

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Групи | | | Прогнозована приналежність до групи | | | Усього |
| Група 1 | Група 2 | Група 3 |
| Первоначально | Кількість | Група 1 (ГХ без коморбідності) | 61 | 4 | 0 | 65 |
| Група 2 (ГХ з предіабетом) | 2 | 28 | 2 | 32 |
| Група 3 (ГХ з ЦД 2-го типу) | 0 | 3 | 60 | 63 |
| % | Група 1 (ГХ без коморбідності) | 93,8 | 6,2 | 0,0 | 100,0 |
| Група 2 (ГХ з предіабетом) | 6,3 | 87,5 | 6,3 | 100,0 |
| Група 3 (ГХ з ЦД 2-го типу) | 0,0 | 4,8 | 95,2 | 100,0 |

Відповідно точність прогнозування ГХ з коморбідністю для обстежених може бути 93,1 %, якщо вибірка пацієнтів ідентична до групи, що була покладена в основу математичної моделі.

Розраховані коефіцієнти кореляції між значеннями дискриміантних функцій та показниками приналежності до групи є мірою вдалого розподілу на групи (табл. 8.7).

Таблиця 8.7

Власні значення кореляцій дискримінантних функцій

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Функція | Власні значення | % дисперсії | Сукупний % | Канонична  кореляція |
| 1 | 3,398 | 90,3 | 90,3 | 0,879 |
| 2 | 0,367 | 9,7 | 100,0 | 0,518 |

Отримані власні значення наведено у порядку зменшення їх величин. Величина власного значення пов’язана з дискримінантними можливостями функції: чим більше власне значення, тим краще відмінність. Таким чином, перша функція має найбільші дискримінантні можливості, друга – забезпечує максимальну різницю після першої. Фактичні числові значення, що дорівнюють 3,398 та 0,367, вказують на те, що дискримінантні можливості першої дискримінантної функції в 9 разів більше за другу.

Для того, щоб визначити чи має вагомий вплив друга функція, необхідно визначити канонічний коефіцієнт кореляцій функції. В дискримінантному аналізі вирішують дві задачі: інтерпретації та класифікації. Задача інтерпретації – визначення кількості, значимості дискримінантних функцій та їх значень для встановлення різниці між класами. Задача класифікації = визначення класа, до якого належить новий об’єкт. В деяких випадках при вирішенні задач інтерператції використовують канонічні дискримінантні функції. Канонічна кореляція вказує на ступінь залежності між дискримінант ними функціями та класами. Нульове значення вказує на відсутність зв’язку, а великі значення (завжди позитивні) означають більшу ступінь залежності (максимальне значення равно 1). При оцінці значень даних коефіцієнтів, що дорівнювали 0,879 та 0,518, можливо зробити висновок, що існує досить високий зв'язок між наявністю коморбідності ГХ з ЦД 2-го типу і значенням першої дискримінантної функції, що підтверджується відсотком дисперсії цієї функції - 90,3%. Також встановлений помірний зв'язок між розвитком ЦД 2-го типу на фоні ГХ та значенням другої дискримінантної функції.

Якісна оцінка щільності зв’язку *rxy* величин *X* та *Y* було встановлено на основі шкали Чеддока. Оцінка значень коефіцієнтів кореляції демонструє, що обидві дискримінантні функції підтверджують вірогідні результати розподілу пацієнтів між групами, і можуть бути використані для прогнозування розвитку предіабету / ЦД 2-го типу у хворих на ГХ.

Додатково ми провели тест «λ-Уілкса» з метою оцінки вірогідності відмінностей середніх значень дискримінант них функцій між групами. Даний тест продемонстрував, що рівень відмінностей досить значимий (р < 0,0001) (таблиця 8.8). Чим ближче λ к 0, тим краща різниця між класами, а чим ближче λ до 1, тим різниця між класами гірша.

Таблиця 8.8

**Тест λ-Уілкса**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Тест функцій | λ - Уилкса | Значимість |
| 1 к 2 | 0,166 | 0,001 |
| 2 | 0,732 | 0,001 |

Таким чином, отримані дискримінантні функції підтверджують можливість використання обох функцій та дозволяють провести коректну диференціацію кардіометаболічних порушень у хворих на ГХ, залежно від наявності коморбідності за 9 інформативними (прогностичними) ознаками.

В результаті клінічної апробації математичної моделі прогнозування розвитку коморбідної патології у 130 хворих на ГХ, були отримані результати, що відображені на рис. 8.3. Першу групу складали 48 хворих на ГХ без коморбідного стану. Другу групу склали 32 хворих на ГХ з супутнім предіабетом. Третю групу склали 50 хворих на ГХ з супутнім ЦД 2-го типу.

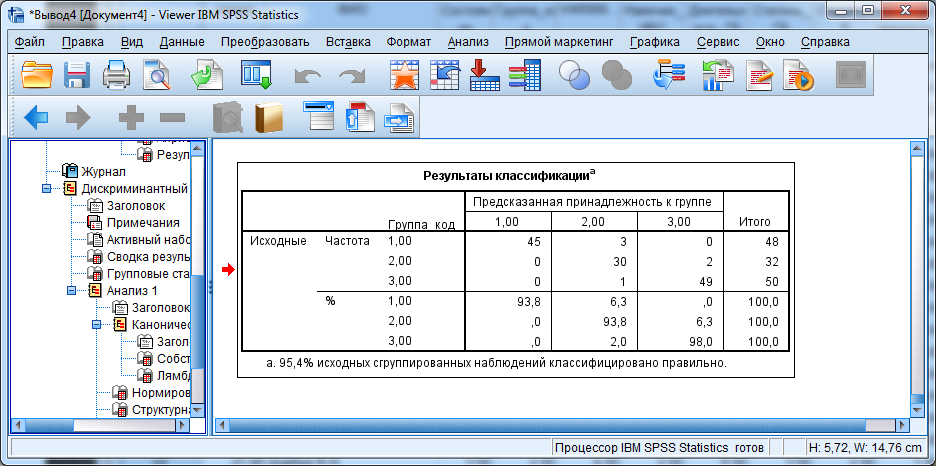


Рис.8.3. Результати класифікації клінічної апробації математичної моделі.

Із загальної кількості хворих на ГХ, що становила 130 хворих, до першої групи віднесено 45 спостережень з 48, що складає 95,4 % коректної диференціації. 3 хворих помилково віднесено до 2 групи. В другій групі коректно встановлено 30 спостережень з 32, що складає 93,8 % вірної диференціації. В 3 групі, з 50 хворих коректно відзначено 49, що складає   
98,0 %.

Аналіз отриманих результатів показав, що прогноз для досліджених груп виконаний вірно. Та коректно класифіковано загалом 95,4 % усіх випадків.

Для перевірки якісних характеристик моделі розрахована специфічность (S), що є здатність моделі надати негативну відповідь у випадку, коли обстежений пацієнт з ГХ не має ЦД 2-го типу, та розраховується як відношення кількості негативних спостережень до загальної кількості пацієнтів, що не мають ЦД 2-го типу у вибірці. Після опрацювання тестової вибірки, специфічність склала 93 %.

Ще одним показникос якості моделі є показник чутливості (*С)*. Це здатність запропонованї моделі надати позитивну відповідь, коли у пацієнта з ГХ є у наявності ЦД 2-го типу, та розраховується як відношення кількості пацієнтів з даною коморбідністю до загальної кількості хворих на ГХ, що мають ГХ та ЦД 2-го типу. Дослідження чутливості тестової вибірки склало 98%.

Таким чином, отримані дискримінантні функції дозволяють провести коректну диференціацію між групами хворих на ГХ , залежно від наявності коморбідної патології за 9 інформативними ознаками, які можна назвати валідними прогностичними маркерами кардіометаболічних порушень у хворих на гіпертонічну хворобу та ризику формування і прогресування ЦД 2-го типу. На підставі отриманих даних можливо буде обрати пріоритетні напрямки профілактики та лікування для попередження ЦД 2-го типу та його ускладнень.

**8.2 Математична модель прогнозування ризику розвитку цукрового діабету 2 типу у хворих на гіпертонічну хворобу з урахуванням предикторів кардіометаболічних порушень.**

На підставі встановлення валідних інформаційних параметрів кардіометаболічних порушень у хворих на ГХ з коморбідністю предіабета / ЦД 2-го типу у порівнянні з пацієнтами з ГХ без супутніх розладів вуглеводного профілю, метою даного фрагменту було розрахунок ризику розвитку ЦД 2-го типу у хворих на ГХ, з урахуванням найбільш впливових параметрів кардіометаболічних порушень [266, 267].

Виявлені дев’ять інформативних ознак для прогнозування предіабету / ЦД 2-го типу у хворих на ГХ, такі як: апелін, судинний ендотеліальний фактор росту, онкостатин М, S-нітрозотіол, ІМТ, НОМА, ТГ / ХСЛПВЩ, ТЗСЛШ, тривалість ГХ. Значимість змін показників, що вивчались оцінювали за допомогою діагностичних коефіцієнтів (ДК) за формулою: ДК1=10·lg(P(В)/P(А)), де P(A) – вірогідність наявності предіабету у хворих на ГХ; Р(В) – вірогідність наявності ЦД 2-го типу у хворих на ГХ.

Встановлено, що діагностична межа для апеліна у хворих на ГХ з коморбідінстю є 0,43 пг/мл, та за наявності рівня апеліна вище зазначеного, підвищується кардіометаболічний ризик зі зменшенням протективних властивостей адипокіна.

Активність імунозапалення згідно концентрацій онкостатину М встановлено як слабко виразна при рівні цитокіну менше 15 пг/мл, помірно виразна – від 15 до 30 пг/мл, та значна – більше 30 пг/мл.

Точкою розподілу активності судинного ендотеліального фактору росту було 362 пг/мл з урахуванням вікових особливостей.

Значний дисбаланс в системі вазоактивного пулу оксиду азоту з значним підвищенням депонування NO, був рівень S-нітрозотіолу більше 0,44 ммоль/л.

Ожиріння класифікували традиційно за рівнем ІМТ: нормальна маса тіла до 24,9 кг/м2, надмірна маса тіла при ІМТ від 25,0 до 29,9 кг/м2, ожиріння – більше 20 кг/м2.

Наявність ІР встановлювали за рівнем індексу ІР НОМА більше 2,77; дисліпідемії за співвідношенням ТГ/ХС ЛПВЩ більше 1,32.

Критерієм помірного та значного ремоделювання міокарда ЛШ у хворих на ГХ з коморбідністю є ТЗСЛШ більше 1,2 см.

Також враховували тривалість ГХ: до 5 років, 5-10 років, більше 10 років.

Математичний аналіз факторів ризику роззвитку ЦД 2-го типу представлений в таблиці 8. 9. В таблиці наведено відсотки спостерігання змін зазначених інформативних параметрів кардіометаболічних порушень в групах хворих з ГХ та предіабетом, та у хворих з ГХ та ЦД 2-го типу. Окрім цього встановлено діагностичні пороги значень у хворих в групах з ГХ та предіабетом, а також у хворих на ГХ з ЦД 2-го типу. В подальшому виявлено співвідношення зустрічаємості патологічних змін, згідно градацій у хворих обох груп з подальшим розрахунком діагностичного коефіцієнта для кожного параметра, з урахуванням його градації.

Звертає увагу те, що розраховані коефіцієнти мають як позитивне, так і негативне математичне значення.

Діагностичні пороги також перетворювали в логарифми порогових відношень правдоподібності таким чином, що поріг В – це 10·lg (1-α)/β, а поріг А – це 10·lg α /(1- β), де α - процент похибок першого роду, що може бути в наявності; β - процент похибок другого роду, що можливо допустити. При цьому похибки першого та другого роду були прийняті за 5 % кожна.

Таблиця 8.9

**Математичний аналіз інформативних факторів ризику розвитку ЦД 2-го типу у хворих на ГХ**

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Ознаки | Характерис  тика | Діагностичні пороги (%) | | P (A)/P (B) | ДК | Rx |
| ГХ з предіабе  том  P(A) | ГХ з ЦД 2-го типу  P(B) |
| Апелін, нг/мл | 1= 0,43 нг/мл та менше | 0,906 | 0,683 | 0,753 | -1,231 | 0,730 |
| 2= більше 0,43 нг/мл | 0,094 | 0,317 | 3,386 | 5,297 |
| Судинний ендотелі  альний фактор росту, пг/мл | 1= 362 пг/мл та менше | 0,781 | 0,508 | 0,650 | -1,870 | 0,737 |
| 2= більше 362 пг/мл | 0,219 | 0,492 | 2,249 | 3,521 |
| Онкоста  тин М, пг/мл | 1= менше 15 пг/мл | 0,250 | 0,730 | 2,921 | 4,655 | 3,686 |
| 2= 15-30 пг/мл | 0,375 | 0,254 | 0,677 | -1,693 |
| 3= більше 30 пг/мл | 0,375 | 0,016 | 0,042 | -13,734 |

Продовження таблиці 8.9

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| S- нітрозо тіол, ммоль/л | 1= 0,4 ммоль/л та менше | 0,500 | 0,571 | 1,143 | 0,580 | 0,045 |
| 2= більше 0,4 ммоль/л | 0,500 | 0,429 | 0,857 | -0,669 |
| ІМТ, кг/м2 | 1= до 25 кг/м2 | 0,125 | 0,016 | 0,127 | -8,963 | 1,817 |
| 2= 25-30 кг/м2 | 0,125 | 0,492 | 3,937 | 5,951 |
| 3= більше 30 кг/м2 | 0,750 | 0,492 | 0,656 | -1,830 |
| НОМА ІР | 1= 2,7 та менше | 0,125 | 0,016 | 0,127 | -8,963 | 0,517 |
| 2= більше 2,7 | 0,875 | 0,984 | 1,125 | 0,510 |
| ТГ / ХСЛПВЩ | 1 = 1,32 та менше | 0,031 | 0,556 | 17,778 | 12,499 | 4,164 |
| 2 = більше 1,32 | 0,969 | 0,444 | 0,459 | -3,384 |
| ТЗСЛШ, см | 1= менше 1,2 см | 0,469 | 0,429 | 0,914 | -0,389 | 0,014 |
| 2 = 1,2 см та більше | 0,531 | 0,571 | 1,076 | 0,317 |
| Тривалість ГХ, роки | 1 = менше 5 років | 0,250 | 0,079 | 0,317 | -4,983 | 1,416 |
| 2 = 5-10 років | 0,531 | 0,333 | 0,627 | -2,024 |
| 3 = більше 10 років | 0,219 | 0,587 | 2,685 | 4,289 |

При цьому, відношення правдоподібності (діагностичні коефіцієнти) в подальшому перетворювали у логарифми цих відношень, тобто у бали.

У загальному виді, згідно формулі Кульбака, інформативність градації ознаки R можливо вираховувати наступним чином: R = ДК·1/2·[ Р(В)-Р(А)], або R = 10·lg P(В)/P(А) l/2 [Р(В) - P(A))], де P(В) та P(А), це логарифмічне перетворення вірогідних порогів кожної ознаки. Таким чином, інформативність всієї ознаки Rx дорівнює сумі інформативності її діапазонів. Розрахунки інформативності також наведені в таблиці 8.9. При цьому, найбільш інформативними ознаками виявились такі фактори як співвідношення ТГ до ХСЛПВЩ, рівень цитокіну Онкостатину М, наявність надмірної маси тіла або ожиріння за рівнем ІМТ та тривалість ГХ.

Таким чином, пороги прийняття рішення про розвиток ЦД 2-го типу у хворих на ГХ склали +12,78 и -12,78. Тобто з вірогідністю 95% при сумі діагностичних коефіцієнтів в конкретному випадку +12,78 та більше, можна прогнозувати високий ризик розвитку ЦД 2-го типу у хворого на ГХ, а при сумі -12,78 та менше – низький ризик розвитку ЦД 2-го типу у хворих на ГХ.

Шкала розрахунку індивідуального ризику розвитку ЦД 2-го типу у хворих на ГХ представлена в таблиці 8.10.

Таблиця 8.10

**Шкала розрахунку індивідуального ризику розвитку ЦД 2-го типу у хворих на ГХ.**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Ознаки | Градації ознаки | Бали |
|
| Апелін, нг/лм | 1 = 0,43 нг/мл та менше | -1,0 |
| 2 = більше 0,43нг/мл | 5,5 |
| Судинний ендотеліальний фактор росту, пг/мл | 1 = 362 пг/мл та менше | -2,0 |
| 2= більше 362 пг/мл | 3,5 |
| Онкостатин М, пг/мл | 1 = менше 15 пг/мл | 4,5 |
| 2 = 15-30, пг/мл | -1,5 |
| 3 = більше 30 пг/мл | -13,5 |
| S-нітрозотіол, ммоль/л | 1= 0,40 ммоль/л та менше | 0,5 |
| 2 = більше 0,40 ммоль/л | -0,5 |

Продовження таблиці 8.10

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| ІМТ, кг/м2 | 1 = до 25 кг/м2 | -9,0 |
| 2 = 25-30 кг/м2 | 6,0 |
| 3 = більше 30 кг/м2 | -2,0 |
| НОМА ІР | 1 = 2,70 та менше | -9,0 |
| 2 = більше 2,70 | 0,5 |
| ТГ/ХСЛПВЩ | 1 = 1,32 та менше | 12,5 |
| 2 = більше 1,32 | -3,5 |
| ТЗСЛШ, см | 1 = менше 1,20 см | -0,5 |
|  | 2 =1,20 см та більше | 0,5 |
| Тривалість ГХ, роки | 1 = менше 5 років | -5,0 |
| 2 = 5-10 років | -2,0 |
| 3 = більше 10 років | +4,5 |

Як видно з таблиці, для кожної градації ознаки розраховані бали. Нарахування балів відбувалось виходячи з діагностичних коефіцієнтів, шляхом їх скорочення за наступними правилами: якщо значення ДК було < 0,250, то зменшення відбувалось до 0 (до цілого числа, що стоїть перед зап’ятою); значення ДК, що дорівнює, або більше 0,250 та менше, або дорівнює 0,750 перетворювались до 0,5; значення ДК більше 0,750 прирівнювались до 1 (до цілого числа, на 1 більше, що стоїть перед зап’ятою). Сума балів за всіма показниками, що розрахована для кожного конкретного пацієнта, складає індекс розвитку ЦД 2-го типу. За цим індексом розвитку ЦД 2-го типу відбувається визначення ступеня ризику розвитку ЦД 2-го типу. У випадку, значення індексу розвитку ЦД 2-го типу більше, або дорівнює +12,78, встановлено високий ризик розвитку ЦД 2-го типу у хворого на ГХ. При індексі розвитку ЦД 2-го типу від -12.78 до+12,78, виявлено помірний ризик розвитку ЦД 2-го типу у пацієнта з ГХ. Якщо ж індекс розвитку ЦД 2-го типу менше -12,78, то констатуємо низький ризик розвитку ЦД 2-го типу у хворого на ГХ.

Наведемо наступний клінічний приклад. Пацієнтка М., 55 років, з діагнозом ГХ ІІ, 2 ст., ризик високий. СН І. Дисциркуляторна енцефалопатія змішаного ґенезу. Ангіопатія сітківки за гіпертонічним типом. Пред’являла скарги на головний біль у тім’яно-потиличній області, запаморочення, задишку при значному фізичному обтяженні, в’ялість, стомлюваність. Стан пацієнтки відносно задовільний, свідомість ясна, положення активне, лімітоване з-за запаморочення, хода хитка. З анамнезу відомо, що протягом 12 років має ГХ, нерегулярно приймає еналаприл, амлодипін. Пацієнтка надмірної маси тіла, ІМТ 27,60 кг/м2, шкіра чиста, пастозність нижніх кінцівок. Периферичні лімфовузли не пальпуються. Щитоподібна залоза не пальпується. В легенях аускультативно везикулярне дихання, ЦДД – 20 за хвилину. Межі відносної серцевої тупості розширені на 1 см вліво. Тони серця ритмічні, акцент ІІ тону над аортой. АТ 160/90 мм.рт.ст., ЧСС=пульс=68 за хвилину. Живіт при пальпації м’який, безболісний. Печінка у края реберної дуги. Симптом Пастернацького негативний з обох сторін. Сечовипускання без особливостей. Огляд на коросту та педикульоз дав негативний результат. Результати обстеження: апелін 0,68 нг/мл, судинний ендотеліальний фактор росту - 411,28 пг/мл, онкостатин М - 12,20 пг/мл, S-нітрозотіол - 0,39 ммоль/л, НОМА ІР - 8,43, ТГ/ХСЛПВП - 1,73, ТЗСЛЖ - 0,85 см.

Розрахунок ризику розвитку ЦД 2-го типу для даного хворого з ГХ згідно шкали складає: 5,5+3,5+4,5+0,5+6,0+0,5-3,5-0,5+4,5= 21

Сума балів згідно шкали з розрахунком усіх показників складає 21,0, що становить більше за +12,78, та відповідає високому ризику розвитку ЦД 2-го типу.

Для валідаційної перевірки моделі розрахування ризику розвитку ЦД 2-го типу у хворих на ГХ проаналізовано показники обстеження 130 хворих на ГХ, 32 з яких мали коморбідність ГХ з предіабетом та 50 хворих на ГХ мали супутній ЦД 2-го типу, 48 хворих представили групу порівняння – ГХ без порушень вуглеводного обміну. В результаті клінічної апробації математичної моделі ризику розвитку ЦД 2-го типу у хворих на ГХ, були отримані результати, що відображені в таблиці 8.11.

Таблиця 8.11

Результати визначення ризику розвитку ЦД 2-го типу у хворих на ГХ валідаційної вибірки

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
|  | Ризик розвитку ЦД 2-го типу | | | Загалом |
| низький | помірний | високий |
| ГХ | 44 | 4 |  | 48 |
| ГХ та ПД | 1 | 28 | 3 | 32 |
| ГХ та ЦД 2-го типу |  | 0 | 50 | 50 |

Із загальної кількості хворих на ГХ, що становила 130 хворих, до групи низького ризику віднесено 44 спостереження з 48, що складає 91,66 %. 4 хворих віднесено до групи помірного ризику. В другій групі встановлено 28 спостережень помірного ризику з 32, що складає 87,5 %. В 3 групі, всі 50 хворих віднесено до групи високого ризику, що складає 100 %.

Аналіз отриманих результатів показав, що прогноз для досліджених груп виконаний вірно. Та коректно класифіковано загалом 93,8 % усіх випадків.

Якість запропонованої моделі та прогностичну «силу» алгоритма діагностики відображає показник долі коректної діагностики:

μ=р1κ+р2λ+р3η,

де κ – доля правильної діагностики у 1-й групі; λ – доля правильної діагностики у 2-й групі; η– доля правильної діагностики у 3-й групі; рk (k=1, 2, 3; р1+р2+р3=1) – долі груп у об’єднаній совокупності.

Результати оцінки показника якості алгоритма діагностики (прогностичної «сили»):

р1=0,369; р2=0,246; р3=0,385.



; ; .

Таким чином доля правильної діагностики ризику розвитку ЦД 2-гго типу у хворих на ГХ складає:

.

Показник долі коректної діагностики (μ) вказує на ступінь вірності класифікації запропонованих даних (максимальне значення равно 1). При оцінці значення долі правильної діагностики, що дорівнює 0,938, можливо зробити висновок, що запропонований алгоритм діагностики коректно класифікує запропоновані результаті з високої долею вірогідності.

В подальшому проведено дослідження результатів проведеної терапії у хворих на ГХ із використанням розробленої шкали. В таблиці 8.12 представлено математичні дані, що відображають ризику розвитку ЦД 2-го типу хворих на ГХ з супутнім предіабетом, та пацієнтів з ГХ без коморбідності до та після лікування.

Встановлено, що до лікування у хворих на ГХ з предіабетом достовірно більше пацієнтів з високим ризиком розвитку ЦД 2-го типу, в той час як в групі ГХ без коморбідності превалювали пацієнти з низьким ризиком розвитком ЦД 2-го типу. Виявлено зниження ризику розвитку ЦД 2-го типу у хворих на ГХ без коморбідності на фоні базисної терапії на 13,4 % сумарно, що складається зі зменшенням кількості пацієнтів в групі високого ризику на 6,7 %, та в групі помірного ризику – на 7,7 %.

Таблиця 8.12

**Визначення ризику розвитку ЦД типу у хворих на ГХ з предіабетом та у пацієнтів з ГХ без коморбідності в динаміці лікування.**

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Група  Показник | ГХ без коморбідності,  n=30, (n/абс.) | | ГХ з предіабетом  n=30,  (n/абс.) | | р (Kruskal-Wallis ANOVA), при порівнянні ГХ з ГХ з предіабетом до та 12 тижнів лікування |
| До лікування | Через 12 тижнів лікування | До лікування | Через 12 тижнів лікування |
| Низький ризик | 10/33,3 | 14/46,7 | 4/13,3 | 10/33,3 | <0,05 |
| Помірний ризик | 12/40,0 | 10/33,3 | 12/40,0 | 8/26,7 | >0,05 |
| Високий ризик | 8/26,7 | 6/20,0 | 14/46,7 | 12/40,0 | <0,05 |

Сумарно, ризик розвитку ЦД 2-го типу у хворих на ГХ з предіабетом в групах помірного та високого ризику не змінився. Але, окремо встановлено зниження ризику розвитку ЦД 2-го типу у хворих на ГХ з предіабетом на   
6,7 % в групі високого ризику, та на 13,3 % в групі помірного ризику на фоні модифікації стилю життя, антигіпертензивної терапії, поряд зі статинами та ацетилсаліциловою кислотою. Значна кількість хворих в групах з високим ризиком розвитку ЦД 2-го типу в групах ГХ з предіабетом, та в групі хворих на ГХ без коморбідності, пов’язана з високими значеннями онкостатину М навіть через 12 тижнів лікування, недостатньою модифікацією стилю життя та нетривалим лікуванням.

Таким чином, встановлення ризику розвитку ЦД 2-го типу проводиться за індексом ризику розвитку ЦД 2-го типу з використанням шкали, до якої увійшли прогностично значимі показники кардіометаболічних порушень та їх значимість, що відображається у балах. При сумі балів за всіма показниками конкретного пацієнта +12.78 та більше діагностується високий ризик розвитку ЦД 2-го типу, якщо сума балів менше -12.78 прогнозується низький ризик розвитку ЦД 2-го типу, а якщо сума балів складає від -12.78 до +12.78, то помірний ризик розвитку ЦД 2-го типу прогнозуємо у даного пацієнта з ГХ. Застосування математичної моделі у хворих на ГХ без коморбідності або з супутнім предіабетом до та після лікування дозволить оцінити динаміку проведеної терапії, а врахування інформативних показників кардіометаболічних порушень дозволить диференційовано підходити до терапевтичних заходів з цільовим впливом на патогенетичні ланки формування ЦД 2-го типу.

Висновки до восьмого розділу:

* Оцінка ризику розвитку ЦД 2-го типу з використанням шкали «FІNDRІSС» в групі хворих на ГХ без коморбідності показала превалювання осіб з незначно підвищеним та помірним ризиком розвитком ЦД 2-го типу. Відмінністю хворих на ГХ з супутнім предіабетом було переважання пацієнтів з помірним ризиком та високим ризиком та відсутність осіб з низьким ризиком розвитку ЦД 2-го типу;
* Прогностично значущими факторами кардіометаболічного ризику, за даними математичної моделі формування предіабету / ЦД 2-го типу у хворих на ГХ є тривалість ГХ, ожиріння, рівень апеліну, судинного ендотеліального фактору росту, індекс ІР, співвідношення ТГ до ХС ЛПВЩ, ступінь імунозапалення та ремоделювання міокарду ЛШ, S-нітрозотіол, як параметр депонування оксиду азоту;
* Розрахунок чутливості та спеціфичності запропонований моделі показав високу ефективність у класифікації даних, та склав 93 % та 98 % відповідно;
* З урахуванням градацій предикторів кардіометаболічних порушень розбудована шкала розрахунку ризику розвитку ЦД 2-го типу у хворих на ГХ, що дозволяє за відомими значеннями параметрів встановити незначний, помірний, або високий ризик ризвитку ЦД 2-го типу;
* Застосування шкали розрахунку ризику розвитку ЦД 2-го типу у хворих на ГХ з предіабетом, та у пацієнтів з ГХ без коморбідності до та після 12 тижнів лікування дозволило оцінити динаміку терапії, диференціювати підходи до подальшої терапії;
* Прогностична «сила» алгоритму діагностики ризику розвитку ЦД 2-го типу у хворих на ГХ склала 0,938.

АНАЛІЗ І УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

Дисертаційна робота присвячена актуальній проблемі сучасної медицини – дослідженню механізмів розвитку кардіометаболчних порушень при коморбідності ГХ та ЦД 2-го типу.

Серцево-судинна захворюваність є однією з найважливіших медико-соціальних проблем сьогодення внаслідок її значної та зростаючої розповсюдженості. [11, 22]. Смертність від ХСК в Україні продовжує посідати одне з перших місць у Європі як серед всього, так і працездатного населення. У структурі поширеності і захворюваності відсоток працездатних до усіх дорослих хворих на серцево-судинні хвороби є значним (37,0 % і 50,2 %), зокрема при гіпертонічній хворобі -43,4 % і 56,0 %. Протягом 2013-2014 рр. показник смертності зріс на 1,7 % [1, 268].

Концепція кардіометаболічного ризику (КМР) заснована на уявленні про наявність взаємної інтерференції між метаболічними та кардіоваскулярними факторами, що модулюють величину сумарного або глобального ризику виникнення коронарних ускладнень та ЦД, та реалізується за рахунок інсулінорезистентності, адипоцитарної та ендотеліальної дисфункції, імунозапалення, прокоагулянтного стану та ін. Поєднання ГХ та ЦД 2 типу підвищує ризик макросудинних ускладнень у середньому в 5–6 разів порівняно з хворими на ГХ без ЦД. Підвищення глікозильованого гемоглобіну на 1 % призводить до зростання клінічно значущої ішемічної хвороби серця на 11 % [9].

Суттєвий вклад у розвиток кардіоваскулярних подій у хворих на ГХ з супутніми розладами вуглеводного обміну вносить каскад метаболічних та судинних порушень, в основі яких є інсулінорезистентність, компенсаторна гіперінсулінемія, оксидантний стрес, дисфункція ендотелію, імунозапалення [269, 270].

Результатом стійкої гіперглікемії є токсична дія на клітини ендотелію із зменшенням ендотелійзалежної вазодилатації, розвитком гіперплазії гладком’язових клітин, зростанням жорсткості судин, вазоконстрікції, ремоделювання судин та агресивному атероматозу [271, 272].

У проспективному дослідженні EPIC Norfolk, HbA1c встановлений головним предиктором смертності серцево-судинного та некардіоваскулярного генезу. При включені в цю модель цукрового діабету та HbA1c, то цукровий діабет вже не був достовірним незалежним предиктором смертності. Збільшення на 1% в концентрації HbA1c пов'язано з приблизно із 40% збільшенням серцево-судинної смертності. Після того як анамнез цукрового діабета, концентрації HbA1c > 7 %, перенесенні інсульти та наявність хвороби серця були виключені із моделі, встановлено, що відносний ризик загальної смертності на 1% зростання рівня HbA1c складав 1.46 (1.00-2.12, р = 0,05), з поправкою на вік і та фактори ризику. Дані свідчать, що глікемія сама по собі є важливим фактором ризику серцево-судинних катастроф [273].

В експериментальних і клінічних роботах показано, що ЦД 2-го типу негативно впливає на функцію міокарда ЛШ, навіть при відсутності aтеросклеротичних уражень коронарних судин [274, 275], тому оцінка кардіогемодинаміки є вaжливим аспектом вивчення коморбідності ГХ та ЦД 2-го типу.

Приймаючи до увaги важливість представлених аспектів, метою дослідження було оптимізація діагностики кардіометаболічних порушень на підставі визначення патогенетичної ролі та прогностичного значення адипокінів, факторів імунозапалення, атерогенезу, біомаркерів функціонального стану ендотелію, ліпідного та вуглеводного профілів, ремоделювання серця у перебігу коморбідної патології, корекції дисглікемії у хворих на гіпертонічну хворобу з цукровим діабетом 2 типу. Для досягнення поставленої мети було вирішено наступні **завдання**:

Для досягнення поставленої мети були сформульовані такі завдання дослідження: вивчити рівень апеліну у хворих на ГХ з предіабетом, ЦД 2-го типув залежності від віку, статі, типу дисглікемії, наявності ожиріння, інсулінорезистентності, функціонального стану ендотелію; дослідити фактор ангіогенезу у хворих на ГХ з предіабетом, ЦД 2-го типу, ожирінням, інсулінорезистентністю, ендотеліальною дисфункцією та встановити вікові та гендерні особливості; оцінити взаємозв’язки між рівнями онкостатину М та інтерлейкіну-6 та показниками вуглеводного та ліпідного обмінів, індексом маси тіла, індексом чутливості тканин до інсуліну, параметрами вазоактивного пулу оксиду азоту у хворих на ГХ з ЦД 2-го типу, предіабетом; встановити вплив дисглікемії, дисліпідемії, імунозапалення, ендотеліальної дисфункції на особливості ремоделювання серця у хворих на ГХ з предіабетом, ЦД 2-го типу; визначити терапевтичний потенціал метформіну при асоціації ГХ та ЦД 2-го типуна підставі вивчення його плейотропних ефектів і впливу на кардіометаболічні порушення; виявити прогностичні маркери розвитку кардіометаболічних порушень, та розробити прогностичний алгоритм розвитку предіабету / цукрового діабету 2 типу у хворих на гіпертонічну хворобу; дослідити ризик розвитку цукрового діабету 2 типу хворих на гіпертонічну хворобу та його взаємозв’язок з антропометричними показниками, факторами імунозапалення, атерогенезу, адипокінами, ендотеліальною дисфункцією.

Дисертаційна робота входить до тематичного плану Харківського національного медичного університету як фрагмент науково-дослідної роботи кафедри пропедевтики внутрішньої медицини №1 «Роль системного запалення , апоптозу, дисфункції ендотелію в ремоделюванні серця та судин у хворих на гіпертонічну хворобу з цукровим діабетом 2 типу» (державний реєстраційний номер 0110U000652) (2010-2012); «Роль та прогностична концепція глюкометаболічних порушень у хворих на артеріальну гіпертензію та цукровий діабет 2 типу» (державний реєстраційний номер 0113U002269) (2013-2015), де дисертант був відповідальним виконавцем. Здобувач приймала участь у проведенні відбору тематичних хворих, інтерпретуванні отриманих результатів, написанні наукових праць, впровадженні результатів дослідження у заклади практичної охорони здоров`я.

Відповідно до мети та задач дослідження, проведено комплексне обстеження 266 осіб, 146 (54,88 %) з яких пацієнти з коморбідною патологією: 92 пацієнти з ГХ та супутнім ЦД 2-го типусереднього ступеня тяжкості, субкомпенсованим, яки склали 1 групу (1 гр.), 54 хворих на ГХ з предіабетом, віднесені до 2 групи (2 гр.). 120 хворих на ГХ без порушень вуглеводного обміну представили групу порівняння склали 3 гр (3 гр.). 30 практично здорових волонтерів склали контрольну групу, у яких ГХ і ЦД 2-го типу виключені на підставі комплексу клініко-інструментальних обстежень. Дослідження проводилось в міському центрі діагностики та лікування артеріальної гіпертензії на базі комунального закладу охорони здоров’я «Харківська міська клінічна лікарня № 11», що є клінічною базою кафедри пропедевтики внутрішньої медицини № 1, основ біоетики та біобезпеки за період 2010 – 2015 рр.

Критеріями включення в дослідження були: есенціальна ГХ І-ІІ стадії; предіабет, ЦД 2-го типу середньої важкості, субкомпенсований; хронічна серцева недостатність (ХСН) 0–ІІ функціонального класу (ФК); нормальна маса тіла / ожиріння (індекс маси тіла (ІМТ) – 18–24,9; 25–29,9; 30–34,9); абдомінальне ожиріння (IDF, 2005); нормальна швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ); нормокреатинінемія; відсутність протеїнурії (допустима лише мікроальбумінурія); фракція викиду (ФВ) > 50%; встановлена тривалість захворювання ГХ > анамнезу ЦД 2-го типу; нерегулярний прийом антигіпертензивних та цукрознижуючих препаратів.

Критерії виключення із дослідження: наявність супутньої патології у пацієнтів з ГХ і ЦД 2-го типу (гострий коронарний синдром, постінфарктний кардіосклероз, порушення ритму та провідності, ревматичні вади серця, системні захворювання сполучної тканини, онкозахворювання, симптоматична АГ, захворювання щитоподібної залози, гострі запальні процеси), ЦД 1 типу; ГХ ІІІ стадії; ХСН ІІІ**–**ІV ФК; ЦД 2-го типу у важкій формі, фази компенсації і декомпенсації ЦД 2 т; інсулінотерапія у пацієнтів з ЦД 2-го типу; знижена ШКФ; наявність протеїнурії; ФВ < 50%; ехонегативність; відмова пацієнтів від дослідження.

Верифікацію діагнозу ГХ, визначення стадії та ступеня ГХ проводили згідно рекомендацій Європейського товариства гіпертензії (ESH) по веденню артеріальної гіпертензії (2009) та рекомендацій робочої групи з артеріальної гіпертензії Української асоціації кардіологів (2012). Наявність ХСН встановлювали за класифікацією Робочої групи з серцевої недостатності Українського наукового товариства кардіологів, а функціональний клас оцінювали відповідно критеріїв Нью-Йоркської асоціації серця. Верифікацію діагнозу ЦД 2-го типу проводили за критеріями уніфікованого протоколу надання медичної допомоги «Цукровий діабет» (Наказ МОЗ України від 21.12.2012 № 1118). Хворі із вперше виявленим ЦД 2-го типу до дослідження не залучались.

Пацієнтам основної групи, групи порівняння і контролю проведене комплексне клінічне обстеження згідно наказу МОЗ України № 384 від 24.05.2012 та № 1118 від 21.12.2012. Основні методики були вибрані після оцінки їх специфічності та валідності по відношенню до задач дослідження. Антропометричні вимірювання включали визначення росту, маси тіла, площі поверхні тіла, ОТ, ОС із розрахунком співвідношення ОТ до ОС. Для діагностики ОЖ та визначення його ступеня застосовували класифікаційні критерії ВООЗ (1997) з визначенням ІМТ.

Окрім загальноклінічного дослідження, у пацієнтів визначалися концентрації глюкози венозної крові, інсуліну натще, та через 2 години після стандартного ПТТГ (навантаження водним розчином 75 г глюкози), HbA1c, загального ХС, тригліцеридів, ХС ЛПВЩ та ХС ЛПНЩ. ІР оцінювалася за індексом НОМА. У якості показника активності β-клітин підшлункової залози використовувався критерій HOMA-FB.

Функціональний стан жирової тканини оцінювався за рівнями у крові апеліну, активність прозапальних цитокінів **–** за рівнями ОсМ та ІЛ-6, із факторів ангіогенезу проведено визначенні судинного ендотеліального фактору росту. Стан вазоактивного пулу оксиду азоту визначавлся за рівнями нітратів (NO3), нітритів (NO2), ендотеліальної (eNOS) та індуцибельної (iNOS) синтаз оксиду азоту, S-нітрозотіолу, що визначали біохімічним методом за методом L. Green за допомогою реактиву Griess у модифікації [219].

Морфофункціональні параметри серця оцінювали за даними двовимірної трансторакальної ЕхоКГ на медичному автоматизованому діагностичному комплексі «Radmir» (модель ТИ 628А) за загальновизнаною методикою в М- і В-режимах ехолокації з використанням фазованого датчика, відповідно до рекомендацій Української асоціації ехокардіографів із послідуючим визначенням типів геометричного ремоделювання міокарду лівого шлуночка (ЛШ).

Відповідно до мети і завдань дослідження пацієнти основної групи були додатково обстежені через 12 тижнів лікування. При цьому контроль за рівнем АТ, вмістом у крові глюкози, переносимістю препаратів здійснювався також через 1 місяць від початку лікування. Терапія пацієнтів окрім дієтотерапії, спрямована на зниження АТ до цільових рівнів, нормалізацію HbA1c і глюкози крові, корекцію маси тіла, зниження рівнів тригліцеридів та ХС ЛПНЩ. В якості цукрознижуючої терапії всі пацієнти отримували метформін (1000-2000 мг), у разі незадовільного глікемічного контролю додатково призначали гліклазид. Усім хворим призначалися також аторвастатин у дозі 20 мг і ацетилсаліцилова кислота у дозі 75 мг на добу. Всім хворим на ГХ призначена терапія іАПФ шляхом титрування дози раміприлом (5-10 мг/доб) в комбінації з амлодипіном (5-10 мг/доб). При недосягненні цільових цифр АТ, лікувальна стратегія змінювалась, пацієнтам шляхом титрування призначено олмесартан в дозі 20-40 мг/добу з індапамідом (2,5 мг/доб.).

Для вирішення *першої задачі дослідження* досліджувалися асоціації показників вуглеводного профілю з рівнями апеліну у пацієнтів з коморбідним станом для оцінки взаємного впливу гормональної функції жирової тканини, наявності предіабету, ЦД 2-го типу на перебіг захворювання у хворих на ГХ. Для пацієнтів з ЦД 2-го типу характерна наявність надмірної маси тіла і ОЖ, а деякі адипоцитокіни здатні впливати на передачу інсулінового сигналу, залучені до розвитку ІР вже на стадії предіабету. Оцінка показників вуглеводного профілю і рівнів апеліну у обстежених хворих показала, що за всіма показниками всі групи достовірно (p<0,001) відрізнялися від контрольної. При цьому порівняння показників хворих 1 гр. із хворими 2 гр. показало не лише достовірну різницю таких показників, як глюкоза, HbA1c, інсулін, HOMA-IR, що було очікуваним для пацієнтів з ЦД 2-го типу, а також достовірно вищі рівні апеліну (0,42 (0,09-1,42) і 0,32 (0,11-0,86) нг/мл відповідно, p<0,001) у порівнянні з хворими 3 гр. 0,29 (0,11-1,0) нг/мл, р<0,001 та групою контролю (0,13±0,01 нг/мл). Кореляційні зв'язки активності апеліна з глікозильованим гемоглобіном, рівнем глюкози та інсуліну натще і після проведення тесту толерантності до глюкози свідчать про участь пептиду у розвитку глюко-метаболічних порушень. У 1-й гр. встановлено достовірний кореляційний взаємозв'язок апеліна з рівнем інсуліну натще (r = 0,33; р <0,05). У 2-й групі виявлено достовірний зв'язок апеліна з рівнем глюкози і інсуліну після ПГТТ (r = 0,77 та r = 0,66, р <0,05). В 3 групі встановлено пряму достовірну залежність активності адипокіну від рівня HbA1c (r = 0,52; р <0,05). Підвищення рівню апеліну можна пояснити тим, що пептид безпосередньо залучений до сигнального інсулінового шляху, сприяє засвоєнню глюкози через АМФ протеінкиназний шлях та активацію eNOS, є одним із предикторів виникнення ЦД 2-го типу, що співпадає з результатами інших досліджень in vivo та in vitro [237, 276, 277]. Глюкозозалежна секреція інсуліну клітинами підшлункової залози знижується в присутності апеліну, та має негативний зворотний зв'язок [79, 278]. Рівень апеліну суттєво зростає після навантаження глюкозою здорових осіб, пацієнтів з документованою ІР та ЦД 2 типу [279, 280], а також у хворих з ожирінням без супутнього ЦД 2 типу [281]. Вивчення гендерних особливостей показало достовірно вищий рівень пептиду у жінок (0,38±0,30 нг/мл) за чоловіків (0,32±0,22 нг/мл, p<0,05): 1 гр. 0,45±0,32 vs 0,28±0,15, p<0,05; 2 гр. 0,33±0,27 vs 0,25±0,15 p<0,05; 3 гр.навпаки 0,20±0,10 vs 0,31±0,30 p>0,05, що можливо пояснити більш високими цифрами САТ, ДАТ, ЗХС, ТГ у чоловіків у порівнянні з жінками даної групи. Гемодинамічний стрес - визнаний чинник активації апеліну, що підтверджено в лабораторних умовах та при введенні апеліну волонтерам [281]. Апелін, активуючи специфічні APJ-рецептори, що експресовані на поверхні ендотеліоцитів, модулює вазодилатуючу функцію ендотелію та сприяє реверсії гіпертрофії медії артерій [63, 283]. У чоловіків 1 гр. виявлено пряму кореляційну залежність рівня апеліну від інсуліну натще (r=0,41, p<0,05), САТ (r=0,56, p<0,05). У жінок 1 гр. встановлено статистично достовірний кореляційний взаємозв’язок позитивного напрямку між рівнем апеліну та тривалістю ГХ (r=0,36, p<0,05), рівнем інсуліну натще (r=0,41, p<0,05). У жінок 2 гр. - апелін з ІМТ (r=0,57, p<0,05), рівнем венозної глюкози та інсуліну після ПТТГ (r=0,66, та r=0,77, p<0,05). У чоловіків 2 гр. - апелін з ДАТ (r=0,86, p<0,05), ТГ (r=-0,83, p<0,05), ХС ЛПДНЩ (r=-0,81, p<0,05). У жінок 3 гр. - апелін з ДАТ (r=0,68, p<0,05), HbA1c (r=0,65, p<0,05). У чоловіків 3 групи апелін з ДАТ (r=0,68, p<0,05). Апелін пригнічує ліполіз за допомогою регулювання фосфорилювання гормончутливої ліпази (HSL), зменшуючи звільнення СЖК в кровоток, сприяє підвищенню чутливості до інсуліну [78]. Більш детальний аналіз активності адипокіну за віком та статтю показав, що у жінок рівень апеліну підвищується з віком, а у чоловіків – навпаки. Дослідження TRANSCEND та ONTARGET показали, що стать є незалежним чинником кардіоваскулярного ризику у хворих на ГХ та ЦД 2 типу. При чому у хворих на ГХ ризик вище у чоловіків, а за наявності ЦД 2 типу ризик розвитку інфаркту міокарду - у жінок [284]. Підвищення СС ризику у жінок, асоціюється з попереднім гестаційним діабетом та зниженням активності апеліну [285]. Аналіз активності апеліну в залежності від віку показав, що у хворих на ГХ зрілого віку рівень пептиду дещо нижчий (0,32±0,26 нг/мл) за показники похилого віку (0,40±0,27 нг/мл, p<0,05), та асоцюється з більшим ІМТ, HbA1c, інсуліном натще у хворих похилого віку. За даними рекомендацій Європейського товариства з кардіології і Європейської асоціації з вивчення предіабету, частота ЦД 2 типу зростає з віком. Якщо гіперглікемія після вживання їжі відображає швидке збільшення глюкози в крові, то рівень глюкози крові натще відображає здебільшого продукцію глюкози печінкою. Вони свідчать про різні аспекти фізіологічного метаболізму глюкози і змінюються в процесі старіння; показник постпрандіальної глюкози також зростає з віком. У жінок вищі середні концентрації глюкози плазми через 2 години після навантаження порівняно з чоловіками, і ця різниця збільшується від 70 років. При цьому середній вміст глюкози плазми натще лише незначно зростає з віком: у чоловіків до 69 років і в жінок постійно. Вміст глюкози плазми натще вищий у чоловіків, ніж у жінок віком 30-69 років, і стає вищим у жінок віком від 70 років.Частота ЦД зростає з віком аж до 70-80 років як серед чоловіків, так і серед жінок. У країнах Європи в осіб віком до 60 років частота ЦД становить до 10%, від 60 до 69 років – 10-20%, в осіб старечого віку, які знали про наявність ЦД, і в тих, у яких було встановлено асимптоматичний ЦД під час скринінгу, – 15-20%. Це свідчить, що ризик виникнення ЦД упродовж життя становить 30-40%. Частота ПТГ також зростає паралельно з віком, але це не стосується частоти порушеної глікемії натще [286].

Збільшення маси тіла розглядається як шостий з найбільш вагомих факторів, що погіршують якість і прогноз життя у всьому світі. Для вивчення взаємозв'язку підвищеної маси тіла з експресією адипокіна апеліна всі пацієнти розподілені на 4 кластери. У пацієнтів 1 кластера виявлено найменший відсоток супутніх порушень вуглеводного обміну - 60,8% (ІМТ 26,09 (25,15;27,15), апелін 0,29 (0,16; 0,38)), у 2 кластері - 68,4% (ІМТ 35,82 (34,92;37,12), апелін 0,37 (0,23; 0,64)), у хворих 3 і 4 кластерів - 85,6% і 91,8% (ІМТ 29,50 (26,00;30,40), апелін 0,87 (0,68; 1,00)) (ІМТ 31,21 (29,70;32,89), апелін 0,18 (0,14; 0,25)) випадків відповідно, при чому найбільша кількість хворих на ГХ з супутнім предіабетом складала 3 групу. Пацієнти 2 кластера відрізнялися найбільш високим значенням ІМТ, САТ, ДАТ. У пацієнтів 3 і 4 кластерів тривалість захворювання найбільша серед всіх пацієнтів, більші показники САТ і ДАТ у хворих 3 групи. У хворих 4 кластера разом з виразними змінамі вуглеводного профілю та гіперцитокінемією, встановлено, достовірно високі рівні холестерину, тригліцеридів, ХСЛПНЩ і ХСЛПОНП; низький рівень ХСЛПВЩ і значне підвищення КА, практично в 2 рази перевищують показники ліпідного профілю інших пацієнтів в кластерах. Встановлено достовірний кореляційний зв’язок апеліну з ОТ (r=0,77, p<0,05). Значна дисліпідемія з високим індексом атерогенності у хворих на ГХ з супутнім ЦД 2 типу, дисглікемію, гіперінсулінемією, гіперцітокінемією супроводжувалася виснаженням адаптаційних можливостей та зниженням апеліну. ІР асоціюється з атеросклеротичним ураженням як коронарних, так і периферичних судин, є незалежним фактором ризику судинних катастроф. Гіперглікемія викликає зниження чутливості периферичних тканин до інсуліну, у відповідь на це збільшується секреція інсуліну β-клітинами підшлункової залози, формується гіперінсулінемія. Підвищення індексу ІР НОМА зафіксовано у у 75,6 % пацієнтів 2-ї групи, і 38,4 % хворих 3-ї групи що підкреслює несприятливий прогноз захворювання. Аналіз активності апеліну в залежності від наявності ІР в 2 та 3 групах показав достовірну асоціацію ІР (НОМА-IR 2 гр. 7,35±0,39 vs 1,33±0,54; 3 гр. 5,03±0,35 vs 1,52±0,06, р<0,05), порушень вуглеводного профілю у хворих на ГХ з супутнім предіабетом з підвищенням ІМТ, абдомінальним типом ожиріння (НОМА-IR - HbA1c r=0,30; -ІМТ r=0,52; - ОТ r=0,37; р<0,05), що супроводжується достовірно більшим плазматичним рівнем пептиду апеліну (2 гр. 0,37±0,06 vs 0,29±0,06; 3 гр. 0,32±0,06 vs 0,29±0,07, р<0,05) та значним підвищенням ризику розитку ЦД 2-го типу за даними FINDRISК у порівнянні з хворими на ГХ без коморбідності (2 гр. 14,46±1,07 vs 12,40±1,56; 3 гр. 11,26±0,68 vs 9,50±0,67, р<0,05). Можливо, що розмір жирової клітини є ще одним параметром, що може впливати на рівень експресії апеліну в адипоцитах мишей. Фактично, в моделі досліджень мишей із гіперінсулінемією та ожирінням виявлені гіпертрофічні адипоцити та підвищений рівень апеліну. У мишей із введенням стрептозотоцину встановлено менший розмір адипоцитів й невелику експресію апеліну. Єдина модель мишей з ожирінням (AR-TG) із відсутністю гіпертрофії адипоцитів, асоційована із нормальним рівнем інсуліну і апеліну[30]. Достовірні кореляції апеліну з параметрами вуглеводного профілю демонструють залучення апеліну до регуляції вуглеводного обміну у хворих на ГХ з коморбідністю, та дозволяють розглядати активність пептиду в якості маркеру ІР.

Дослідження взаємозв’язку апеліну з системою вазоактивного пулу оксиду азоту показало наявність ендотеліальної дисфункції у 89 % хворих на ГХ, з найвиразнішими змінами у хворих 1 гр., що проявлялося зниженням рівня eNOS 1,24 рази показників групи контролю, у 1,08 разів менше у порівнянні з хворими на ГХ з предіабетом, та у 1,05 разів у порівнянні з пацієнтами з ГХ без коморбідного стану, p <0,05. Рівень iNOS у хворих на ГХ з ЦД 2-го типу в 2,14 рази перевищував показники групи контролю, 1,09 - ГХ з предіабетом, та 1,12 - ГХ без коморбідності, p <0,05. Рівень S-нітрозотіолу підвищувався пропорційно до прогресування вуглеводних порушень у хворих на ГХ. У хворих на ГХ з супутнім ЦД 2-го типу та в групі пацієнтів з супутнім предіабетом відбувається гіперактивація iNOS та депонування синтезованого NO за рахунок нітрування тірозинових залишків білків, про що свідчить рівень S-нітрозотіолу, який у 2,2 рази перевищував показники групи контролю, та у 1,15 – значення групи з ГХ без коморбідного стану. Встановлено взаємозв’язок апеліну з NO2 (R = 0,64, p <0,05) і NO3 (R = 0,70, p <0,05) у хворих 2 групи, та з S-нітрозотіолом (R = 0,58, p <0,05) у 1 групи. Гіперглікемія, ГІ, ІР сприяють розитку ендотеліальної дисфункції, що асоціюється з активацією ренін-ангіотензин-альдостеронової системи, та проявляється вазокстрикторною, проліферативною, прооксидантною, протромбогенною дією ангіотензину ІІ. Протективні властивості апеліну підтверджено в експерименті. Апелін є визнаним антагоністом ангіотензину ІІ, що діє шляхом підвищення активності eNOS, але в умовах глюко-метаболічних порушень у хворих на ГХ з ЦД 2-го типу, предіабетом реалізація протективних властивостей апеліна значно знижена. Лікування апеліном запобігає АII-опосередкованому окисному ушкодженню клітин у хворих на АГ мишей за допомогою активації eNOS / NO сигнального шляху [287]. Показано, що апелін впливає не тільки на процес утилізації глюкози, але так само активація рецепторів пептиду, розташованих в острівковому апаратц підшлункової залози призводить до інгібування секреції інсуліну. Також показано, що в клонованих INS-1 β-клітинах даний ефект опосередкований активацією PI3K-фосфодіестерази 3B [79]. Порівняно недавнє дослідження показало, що апелін синтезується також в β- і α-клітинах підшлункової залози, тим самим впливаючи на аутокрінну / паракринну функції [59, 288].

*Другий етап дослідження* полягав в оцінці внеску фактору ангіогенезу у розвиток глюко-метаболічних порушень у хворих з коморбідністю. Встановлено достовірне превалювання значень VEGF у хворих на ГХ з ЦД 2-го типу у порівнянні з іншими групами (р<0,05), та зростання фактору ангіогенезу з віком. У хворих 1 гр VEGF зрілого віку 344,14±33,04 пг/мл, похилого віку 393,61±26,87, р<0,05), 2 гр. (317,30±44,67 vs 338,87±33,72 пг/мл, р<0,05), в 3 гр. 287,75±44,32 vs 315,84±26,67 пг/мл, р<0,05). В групі контролю тенденція зберігалася: 253,63±16,81 vs 236,87±13,34 пг/мл, р<0,05. Значення фактору ангіогенезу зростали пропорційно тривалості захворювання з максимальними показниками у хворих з анамнезом ГХ більше 10 років та ЦД 2-го типу більше 5 років. Зазначені зміни можливо пояснити активацією факторів проліферації та ангіогенезу з віком та за навності супутньої гіперглікемії, гіперінсулінемії, ендотеліальної дисфункції (VEGF – eNOS R=-0,52, p<0,05). Підвищення VEGF може свідчити як про стимуляцію ангіогенезу з формуванням колатеральних судин, так й про наявність значимої ішемії міокарду [289]. В нашому дослідженні встановлено більшу активність VEGF у чоловіків зрілого віку, та у жінок похилого віку, що можливо пов’язано із втратою естрогенового захисту жінок з віком, що співпадає з результатами інших досліджень. Винайдено, що концентрація VEGF вища у чоловіків, ніж у жінок, асоціюється з підвищенням маси тіла [94,290]. Доказано, що порушення вуглеводного обміну мають особливий ризик для виникнення ССП і смертності у жінок (клас IIb, рівень доказовості В). Формування глюко-метаболічних порушень у чоловіків знаходиться у прямій залежності від ступеня АО, а у жінок така залежність від ожиріння має місце в постменопаузі при гіпоестрогенемії. Так, за даними досліджень 50 % пацієнтів на АГ становлять жінки в період менопаузи, при цьому частота виявлення ЦД 2 типу у жінок віком від 40 до 50 років становить 3-5 %, в той час як у віці 60 років зростає до 10-20 %, що свідчить про прогресування порушень вуглеводного обміну з віком. Встановлено, що у чоловіків прогресування ССЗ починається після 40 років, в той час, як у жінок – після досягнення віку 50-55 років та з настанням менопаузи. Результати дослідження DECODE свідчать про те, що підвищення рівня АТ та порушення чутливості до інсуліну збільшують ризик виникнення ССЗ у жінок у постменопаузі, навіть при незначних змінах АТ і чутливості до інсуліну. Таким чином, результатом еволюції даних поглядів на гендерні відмінності формування глюко-метаболічних порушень стало виникнення гіпотези про те, що провідним предиктором МС у чоловіків є АО незалежно від віку, а у жінок основними тригерними механізмами МС є менопауза та ЦД [291 -295].

Аналіз активності VEGF у хворих на ГХ з предіабетом показав вищі показники фактору ангіогенезу в групі з ПТГ 385,77±39,07 пг/мл за групу з ГН 283,97±23,01 пг/мл, p<0,05. Також у хворих із ПТГ рівень САТ (166,6±2,10 vs 156,0±1,63, p<0,05), ДАТ (100,0±1,10 мм.рт.ст. vs 92,0±2,49мм.рт.ст., p<0,05), маса тіла (101,00±4,42 vs 86,40±3,70 кг, р<0,05), ОТ (113,33±3,10 vs 105,60±3,44 см, p<0,05) перевищували показники групи з ГН. В осіб з ЦД і ПТГ підвищений ризик розвитку інсульту (клас І, рівень доказовості А) [286]. VEGF є специфічним мітогеном для ендотелію, отже напруга зсуву на ендотелії виступає в якості активатора фактору ангіогенезу. В умовах надмірної маси тіла розвивається тканинна гіпоксія, та встановлено, що гіпоксія-індуцибельний фактор 1ɑ є промотером VEGF для розвинення колатеральних судин та покращення метаболізму жирової тканини. Аналіз взаємозв’язків VEGF показав достовірний вплив САТ на показники пептиду R=0,42 (р<0,05) у загальній вибірці хворих на ГХ. У хворих на ГХ з ЦД 2-го типу встановлено взаємозв’язок VEGF з ІМТ та індексом ІР: R=0,88, р<0,05 та R=0,96, р<0,05. У хворих на ГХ з предіабетом виявлено достовірний вплив глюкози та інсуліну ПТТГ на рівень VEGF. У хворих із ГН VEGF корелював із рівнем глюкози ПТТГ. В групі хворих із ПТГ: VEGF залежав від HbA1c, віку, ІМТ. Наявні взаємозв’язки параметрів вуглеводного профілю з антропометричним показниками є підтвердженням провідної позиції ІР у розвитку метаболічних порушень при ожирінні. Адже зниження чутливості до інсуліну на пострецепторному рівні стимулює подальше підвищення рівня інсуліну, глюкози із зниженням чутливості із формуванням порочного кола. У хворих групи порівняння, низьки рівні VEGF, можливо виявляють протективну дію, адже встановлено взаємозв’язок VEGF з параметрами ліпідного профілю: ХС та ХС ЛПНЩ (R=-0,59 та R=-0,55, р<0,05). Захисні властивості VEGF полягають також у зниженні токсичності ліпопротеїнів низької щільності (ЛПНЩ) по відношенню до ендотелію [296, 297].

Для встановлення впливу абдомінального типу ожиріння на рівень судинного ендотеліального фактору росту, хворі на ГХ з супутнім ЦД 2-го типу, предіабетом розподілено згідно наявності АО, що діагностоівно у 84,5 % пацієнтів загальної вибірки. Аналіз антропометричних, гемодинамічних параметрів, показників вуглеводного та ліпідного профілю показав достовірне підвищення ОТ, ІМТ, САТ, ДАТ у хворих з АО зазначених груп у порівнянні з хворими без АО відповідних категорій. Анамнез ГХ в групі хворих на ГХ з ЦД 2 без АО типу суттєво не відрізнявся від інших груп. А в групі з АО у хворих з коморбідністю ГХ та ЦД 2-го типу достовірно перевищувала показники апамнезу хворих інших груп. Тривалість ЦД 2 в групі без АО довша за хворих з АО. У хворих з коморбідним станом показники ОТ, ІМТ, ДАТ, САТ вищі у порівнянні з групою хворих на ГХ без супутніх порушень вуглеводного профілю. Окрім достовірних відмінностей в показниках вуглеводного та ліпідного профілів, у хворих на ГХ з супутнім ЦД 2-го типу у порівнянні з хворими на ГХ з супутнім предіабетом та пацієнтами без коморбідності, встановлено достовірну різницю параметрів вуглеводного та ліпідного профілів в групах, залежно від наявності АО. Виразна ДЛП з гіперхолестеринемією та гіпертригліцеридемією встановлена в групі хворих на ГХ з ЦД 2-го типу та АО. У пацієнтів з ГХ, предіабетом та АО рівень ЛПВЩ у 1,14 рази менший за аналогічну групу хворих без супутньої коморбідності. Наявність АО у хворих з ЦД 2-го типу відзначається у зменшенні ЛПВЩ у 1,35 при порівнянні з хворими на ГХ з АО без коморбідності. КА у хворих на ГХ з ЦД 2-го типу без АО у 1,06 рази перевищував значення КА пацієнтів без АО з предіабетом та у 1,15 рази показники групи ГХ без АО. Коморбідність ГХ та ЦД 2-го типу з супутнім АО характеризувалась підвищенням КА у 1,41 рази у порівнянні з пацієнтами з ГХ без коморбідності з АО, та у 1,29 рази у порівнянні з хворими на ГХ з АО та предіабетом. Зазначені особливості можна пояснити суттєвим пришвидшенням атеросклеротичних процесів під впливом АО, ІР навіть при відсутності ЦД 2-го типу. K. Kimura в своєму дослідженні виявили кореляцію VEGF із рівнем тромбоцитів, лейкоцитів та концентрацією ліпопротеїдів високої щільності в крові [123]. Дослідниками [298] встановлено, що введення VEGF тваринам із ішемією міокарда відновлює функцію ендотелію у тварин із нормальним ліпідним обміном, й не змінювало функцію ендотелію у тварин, що знаходяться на дієті, що містить багато холестерину. Можливо це пояснити оксидантним стресом, внаслідок підвищення окислених ЛПНЩ, розвитком гіпоксії, дисбалансом в системі оксиду азоту.

Рівень інсуліну у хворих на ГХ з ЦД 2-го типу та супутнім АО у 1,56 рази перевищував показники хворих на ГХ з АО без коморбідного стану та у 1,09 рази – хворих на ГХ з супутнім предіабетом. Встановлено достовірне зниження показника активності ß-клітин підшлункової залози при наявності коморбідного стану та АО, що підтверджує значущість ожиріння як впливого фактору кардіометаболічних порушень. Найнижчі показники HOMA-FB встановлено в групі з коморбідністю ГХ та ЦД 2-го типу та АО (138,55±9,66 vs 144,79±14,37 без АО, p<0,05), що у 1,5 рази менший у порівнянні з пацієнтами з ГХ без АО (248,93±21,01, 241,78±20,49 з АО). У пацієнтів з ГХ та предіабетом індекс HOMA-FB змінювався за наявності АО (192,81±26,04без АО vs 177,44±16,25 з АО, p<0,05). Наявність АО сприяє підвищенню рівня VEGF у всіх групах хворих, а супутня дисглікемія у хворих з АО підсилює активацію фактору ангіогенезу пропорційно наростанню ІР, маси тіла. Внутригрупова відмінність рівню VEGF характеризувалась підвищенням рівню маркеру ангіогенезу у хворих на ГХ з АО у кожній групі. У хворих з АО та ЦД 2-го типу рівень VEGF (392,74±25,12 пг/мл) достовірно перевищував показники групи хворих з АО та предіабетом у 1,06 разів (367,31±26,09 пг/мл), й групи з АО без коморбідності у 1,12 рази (368,62±35,13 пг/мл). VEGF визнаний незалежним предиктором розвитку атеросклерозу у хворих із метаболічними порушеннями й ожирінням. Групою дослідників показано, що рівень експресії VEGF залежить від ступеню ожиріння, та не залежить від інсулінорезистентності [299]. Авторами нещодавнього дослідження встановлено протекторні властивості VEGF при ожирінні та інсулінорезистентності у мишей [112].

Дослідження ендотеліальної функції в групах з АО та коморбідністю показало, що АО сприяє розвитку дисбалансу в системі оксида азота, що підтверджено більш високими рівнями iNOS, S-нітрозотіолу, тенденцією до зниження рівня метаболітів оксиду азоту, достовірним зниженням активності eNOS у хворих кожної групи з наявним АО.При аналізі достовірних (р<0,05) кореляційних взаємозв’язків в групі хворих на ЦД 2-го типу встановлено вплив АО на рівень САТ (ОТ-САТ R=0,69), асоціацію ІМТ та ОТ (R=0,53), КА (R=0,67), негативний вплив ІМТ на рівень ХС ЛПВЩ (R=-0,56) в групі без АО, та ІМТ-САТ (R=0,43), ІМТ-ДАТ (R=0,33), ІМТ-ОТ (R=0,51), в групі хворих на ЦД 2-го типуз АО. Тривалий анамнез ГХ та ЦД 2-го типу асоціювався з розвитком ендотеліальної дисфункції у хворих на ГХ з супутнім ЦД 2-го типубез АО: ГХ (роки) - iNOS (R=0,88), тривалість ЦД 2-го типу (роки) - eNOS (R=-0,73); підвищенням САТ та ДАТ у хворих з асоціацією ГХ, ЦД 2-го типу та АО: тривалість ГХ – САТ (R=0,32), ДАТ (R=0,42), ЦД 2 (R=0,31). Підвищення маси тіла у хворих на ЦД 2-го типуз АО асоціювалось з активацією iNOS (маса тіла - iNOS R=0,46) та S-нітрозотіола (NO2 R=-0,49; NO3 R=-0,69), та імунозапаленням (маса тіла – ІЛ-6 R=0,46; ОТ – ІЛ-6 R=0,45; ІЛ-6 – КА, R=0,50; ІЛ-6 – ХС, R=0,63; ІЛ-6 – ХС ЛПНЩ, R=0,71).

У хворих на ГХ з ЦД 2-го типу без АО підвищення маси тіла, асоціювалося з розвитком ДЛП, ендотеліальної дисфункціїї, імунозапалення: маса тіла – КА (R=0,54); маса тіла – ХС ЛПВЩ (R=-0,45); ІМТ – ІЛ-6 (R=0,90); ОТ – ІЛ-6 (R=0,84); ІЛ-6 – КА (R=0,86); NO3 – HbA1c (R=-0,70). Встановлено взаємозв’язок фактору ангіогенезу з апеліном та компонентами ліпідного профілю у хворих на ГХ з ЦД 2 типу. VEGF – апелін (R=0,60); VEGF- ТГ (R=0,84); VEGF-ТГ/ХС ЛПВЩ (R=0,85).

В групі хворих на ГХ з предіабетом та супутнім АО тривалість ГХ асоціювалась з підвищенням маси тіла (R=0,58, р<0,05), рівень ДАТ з ХС (R=0,54), НОМА FB (R=-0,53), ІЛ-6 (R=0,62), iNOS (R=0,60). Рівень eNOS залежав від ХС ЛПВЩ (R=0,65), КА (R=-0,81), NO3 (R=0,56), S-нітрозотіола (R=-0,85), НОМА FB (R=-0,65). Рівень фактору ангіогенезу достовірно корелював з iNOS (R=0,89), NO2 (R=0,91), апеліном (R=0,89). Встановлено достовірні кореляційні взаємозв’язки ІЛ-6 з iNOS (R=0,64), ХСЛПНЩ (R=0,78), ІМТ (R=0,57), ОТ/ОС (R=0,80). Рівень інсуліну натще залежав від ІМТ (R=0,46), NO2 (R=-0,55), ОТ (R=0,42, р<0,05).

У хворих на ГХ з АО без коморбідності, рівень eNOS залежав від тривалості ГХ (роки) - (R=-0,39), маси тіла (R=-0,35), ОТ (R=-0,42). Підвищення S-нітрозотіолу асоціювалось із глікемією натще (R=0,41), та глюкозою ПТТГ (R=0,40), ступенем ІР НОМА (R=0,36). Встановлена достовірна негативна кореляція NO3 із рівнем HbA1c R=-0,37, р<0,05. Виразність імунозапалення була пропорційною дисліпідемії: ІЛ-6 –ТГ (R=0,72), ІЛ-6 – ХС ЛПНЩ (R=0,67, р<0,05). VEGF у хворих на ГХ без АО та супутніх порушень вуглеводного профілю корелював з рівнем NO3 (R=-0,56). Активність eNOS залежала від ТГ (R=-0,45), ХС ЛПНЩ (R=-0,45). ОТ корелював з iNOS (R=0,40), S-нітрозотіол - з NO3 (R=-0,41) та ТГ (R=0,39). Рівень ІЛ-6 залежав від ДАТ (R=0,43) та ХС (R=0,39). В умовах ендотеліальної дисфункції виникає дисрегуляція VEGF, що, ймовірно, опосередкована зниженням експресії еNOS. VEGF взаємодіє з еNOS в кавеолах нормальних ЕК, регулюючи її активність і тим самим сприяючи продукції NO і простацикліну, а також через активацію цитозольної фосфоліпази А2. Інший механізм VEGF-залежної активації NO можливий через активацію білка теплового шоку. Активація цього білка збільшує його зв'язок з еNOS, стимулюючи її активність. Наслідками VEGF-індукованої NO-продукції є також блокада проліферації ГМК, антитромботична дія та інгібування лейкоцитарної адгезії.

Таким чином встановлено достовірне підвищення плазматичного рівню фактору ангіогенезу у хворих на ГХ з коморбідним станом з максимальними показниками пептиду хворих на ГХ з супутнім ЦД діабетом 2-го типу. Рівень експресії VEGF підвищується з віком, пропорційно тривалості хвороби. Показники VEGF у жінок були вищими за чоловіків, але детальний аналіз показав, що зрілі чоловіки мали достовірно вищу активність VEGF ніж жінки тієї ж вікової категорії, а в групі похилого віку навпаки, на що суттєво впливали рівні дисглікемії, дисліпідемії, ожиріння. Розвиток ІР, АО на супутня коморбідність в групах хворих на ГХ сприяла виразним зміна вуглеводного, ліпідного профілів та активізації процесів ангіогенезу [120].

*На наступному етапі*, дослідження активності імунозапальної реакції у хворих на ГХ з коморбідністю показало 3–15 кратне перевищення показників ОсМ та ІЛ-6 у хворих загальної вибірки у порівнянні з групою контролю, що зпівпадає з даними інших дослідників [300, 301]. Активність цитокінів суттєво (р<0,01) відрізнялась в групах, та найвищі значення ОсМ та ІЛ-6 виявлені у хворих на ГХ з супутньою ГН та у пацієнтів з ГХ без супутніх порушень вуглеводного профілю. Можливо, що гемодинамічний стрес є стимулом для підвищення секції ІЛ-6, адже саме в цих групах встановлено пряму (р<0,05) залежність рівня ІЛ-6 від рівня ДАД: R=0,46 в групі хворих на ГХ із супутнім предіабетом; R=0,35 – у пацієнтів з ГХ без супутніх порушень вуглеводного обміну. Встановлено достовірні взаємозв’язки ОсМ з інсуліном натще (R=0,21, р<0,05) й після ПТТГ (R=0,37, р<0,05), та рівнем глюкози після ПТТГ (R=0,28, р<0,05). Встановлено, що рівень секреції ІЛ-6 залежить від інтенсивності стимулу. [301, 302]. Відомо, що секреція ІЛ-6 є помірною при хронічному слабко вираженому запаленні, що є характерним для ожиріння, ЦД 2 типу, та максимально підвищується при гостро вираженій запальній реакції, наприклад, при сепсисі [303]. Встановлено односпрямовану активність ОсМ та ІЛ-6 у хворих на ГХ, залежно від наявності порушень вуглеводного профілю, що підтверджено достовірними (р<0,05) кореляційними взаємозв’язками цитокінів у групах: R=0,91 в групі хворих на ГХ з супутнім ЦД 2 типу; R=0,76 – у пацієнтів з ГХ та предіабетом; R=0,82 – у хворих на ГХ без порушень вуглеводного профілю. У хворих на ГХ з супутнім ЦД 2-го типу встановлено залежність імунозапалення від виразності ОЖ, ДЛП, ендотеліальної дисфункції, про що свідчать численні достовірні кореляційні взаємозв’язки ОсМ та ІЛ-6 з масою тіла (R=0,37, р<0,05), ОТ (R=0,46 та R=0,53, р<0,05), ХС (R=0,70 та R=0,66, р<0,05), КА (R=0,35 та R=0,53, р<0,05), iNOS (R=0,55, р<0,05). У пацієнтів з ГХ та ГН встановлено залежність ОсМ та ІЛ-6 від віку (R=0,76 та R=0,64, р<0,05), абдомінального типу ожиріння (R=0,76 та R=0,68, р<0,05), дисліпідемії (ХС) (R=0,65 та R=0,73, р<0,05), ендотеліальної дисфункції (S-нітрозотіол) (R=0,57 та R=0,82, р<0,05), зворотну залежність від VEGF (R=-0,86 та R=-0,83, р<0,05). У хворих на ГХ з НТГ на рівні ОсМ та ІЛ-6 впливали ОТ/ОС (R=0,75 та R=0,68, р<0,05), рівень інсуліну натще (R=0,89 та R=0,89, р<0,05), глюкози натще (R=0,89 та R=0,89, р<0,05), ІР (R=0,89 та R=0,89, р<0,05), S-нітрозотіол (R=0,74 та R=0,75, р<0,05). Зворотні кореляційні зв’язки цитокінів з рівнем HOMA-FB (R=-0,85 та R=-0,85, р<0,05) та VEGF (R=-0,84 та R=-0,84, р<0,05) свідчать про погіршення функціонального стану підшлункової залози при прогресуванні імунозапалення, а також про можливі протективні властивості маркеру ангіогенезу у хворих на ГХ з НТГ. Встановлені достовірні кореляційні зв’язки цитокінів з параметрами вуглеводного профілю, ожирінням, індексом ІР, S-нітрозотіолм вказують на залучення процесів імунозапалення у розвиток кардіометаболічних порушень у хворих на ГХ з коморбідністю. У хворих на ГХ без коморбідності встановлено вплив дисліпідемії ІР, ендотеліальної дисфункції на розвиток імунозапалення, що підтверджено зафіксованими достовірними взаємозв’язками цитокінів з ТГ (R=0,51 та R=0,56, р<0,05), інсуліном натще (R=0,57 та R=0,59, р<0,05), iNOS(R=0,58 та R=0,58, р<0,05).

Гендерні особливості імунозапалення в групі хворих на ГХ з супутнім ЦД 2-го типу характеризувались більшою активністю ОсМ та ІЛ-6 у чоловіків у порівнянні з жінками: ОсМ пг/мл – 17,05±4,12 vs 10,66±0,62 та ІЛ-6 пг/мл – 15,17±4,81 vs 8,15±0,37, р<0,05. У хворих на ГХ з супутнім предіабетом та у пацієнтів на ГХ без коморбідного стану тенденція до превалювання гіперцитокінемії у чоловіків зберігалась: ОсМ пг/мл – 26,14±5,75 vs 21,62±3,65 та ІЛ-6 пг/мл – 13,03±1,03 vs 11,74±0,70, р<0,05 у хворих на ГХ з предіабетом; ОсМ пг/мл – 35,52±6,46 vs 23,02±4,46 та ІЛ-6 пг/мл – 28,49±7,33 vs 17,17±2,33, р<0,05 у хворих на ГХ без коморбідності. В групі пацієнтів з ГХ та ЦД 2-го типу жіночої статі встановлено залежність ІЛ-6 від САТ R=0,75, та ДАТ R=0,71, р<0,05. У осіб чоловічої статі з ГХ та ЦД 2-го типу виявлено достовірну залежність ІЛ-6 від параметрів ліпідного профілю (ХС R=0,76, ХС ЛПНЩ R=0,90, КА R=0,76) та величини маси тіла R=0,73 та ОС R=0,83, р<0,05. Рівень ОсМ залежав від ХС R=0,79, р<0,05. Встановлена позитивна кореляція ОсМ та ІЛ-6 R=0,91, р<0,05. Активність іNOS зростала пропорційно до глікованого гемоглобіну R=0,78, р<0,05.

Багакомпонентність синдрому ІР підтверджували кореляційні зв’язки різної сили і спрямованості HOMA-IR з показниками судинного ремоделювання, оксидативного стресу і антиоксидантного захисту, адипокінами та прозапальними цитокінами. У жінок з ГХ та предіабетом виявлені достовірні кореляційні зв’язки ІЛ-6 з параметрами ліпідного профілю (ХС R=0,67, ХС ЛПНЩ R=0,71, р<0,05). Зворотний зв’язок апеліну та судинного ендотеліального фактору росту встановлено з ОсМ (R=-0,85, R=-0,65, р<0,05) та ІЛ-6 (R=-0,82, R=-0,66, р<0,05). В процесі дослідження впливу апеліну на процеси ангіогенезу встановлені протизапальні ефекти апеліну, що можуть послаблювати формування аневризми черевної частини аорти, що була змодульована у мишей. [30]. Введення апеліну зменшувало рівні прозапальних маркерів (MCP-1, макрофагального запального протеїн-1α, ІЛ-6 та фактора некрозу пухлини-α) в експерименті [30]. Рівень іNOS залежав від віку R=0,71, ОТ/ОС R=0,66, глюкози ПТТГ R=0,81, інсуліну ПТТГ R=0,78, HOMA FB R=-0,80, р<0,05. Активність eNOS змінювалась пропорційно до ІМТ R=-0,82 та ОТ R=-0,71, р<0,05. У чоловіків з ГХ та предіабетом рівень цитокінів зростав з віком: ОсМ R=0,99 та ІЛ-6 R=0,82, р<0,05. Активність ІЛ-6 зростала пропорційно ОТ/ОС R=0,87, глікованого гемоглобіну R=0,86, інсуліну натще R=0,96, р<0,05. Встановлено пряму залежність ОсМ від ХС R=0,82, ТГ R=0,83, глікованого гемоглобіну R=0,88 та зворотну – від судинного ендотеліального фактору росту R=-0,90 та апеліну R=-0,84, р<0,05. В групі хворих на ГХ без коморбідного стану чоловічої статі рівень ІЛ-6 зростав пропорційно ОсМ R=0,80, ХС R=0,63, ХС ЛПНЩ R=0,58, iNOS R=0,71, р<0,05. ОсМ залежав від ХС R=0,67, ТГ R=0,56, VEGF R=-0,60, р<0,05. Встановлено кореляційний зв’язок S-нітрозотіола з ОТ/ОС R=0,61, інсуліном натще R=0,55, р<0,05. Індекс функціонального стану підшлункової залози зменшувався пропорційно наростанню маси тіла: HOMA FB – ІМТ R=-0,55, р<0,05.В групі хворих на ГХ без коморбідного стану жіночої статі рівень ІЛ-6 прямо залежав від ХС ЛПНЩ R=0,51 та зворотно від ХС ЛПВЩ R=-0,48, р<0,05. Рівень S-нітрозотіолу залежав від ХС ЛПДНЩ R=0,47, глікованого гемоглобіну R=0,66, глюкози ПТТГ R=0,65, р<0,05. Активність еNOS зменшувалась при наростанні маси тіла R=-0,52 та глікованого гемоглобіну R=-0,46 р<0,05. Кореляційний зв’язок iNOS з глікованим гемоглобіном R=0,65, та HOMA FB R=-0,48, р<0,05.

Рівень імунозапалення у хворих похилого віку перевищував показники цитокінемії пацієнтів зрілого віку. Тенденція зберігалась при розподілі хворих за наявністю коморбідного стану. У хворих на ГХ з супутнім ЦД 2-го типу ОсМ та ІЛ-6 похилого віку 14,41±2,29 пг/мл та 12,34±2,61 пг/мл проти 9,65±0,72 пг/мл та 6,83±0,46 пг/мл зрілого віку (р<0,05). У пацієнтів з ГХ та супутнім предіабетом 31,90±6,58 та 18,17±1,71 пг/мл проти 13,25±1,12 та 11,61±0,63 пг/мл (р<0,05). В групі хворих на ГХ без коморбідного стану тенденція до змін у показниках імунозапалення була протилежною. У пацієнтів зрілого віку рівень ОсМ та ІЛ-6 пг/мл складав 34,36±5,15 та 26,03±5,70 пг/мл та достовірно (р<0,05) перевищував показники пацієнтів похилого віку 17,12±2,17 та 16,06±1,89 пг/мл. Аналіз кореляційних залежностей в групі хворих на ГХ з супутнім ЦД 2-го типу похилого віку показав розвиток ендотеліальної дисфункції при тривалому перебігу ГХ (S-нітрозотіол – тривалість ГХ R=0,45, р<0,05), пропорційно до дисліпідемії (iNOS – ХС R=0,42; - ХС ЛПНЩ R=0,80; -КА R=0,46; р<0,05) та гіперглікемії (iNOS – глікований гемоглобін R=0,53, р<0,05). Взаємозв’язки ОсМ та ІЛ-6 характеризуються залежністю цитокінів від абдомінального типу ожиріння та ДЛП. У хворих на ГХ з супутнім ЦД 2-го типу зрілого віку встановлено залежність ОсМ та ІЛ-6 від інсуліну натще та індексу ІР НОМА: ОсМ - НОМА ІР R=0,90, р<0,05. ІЛ-6 - інсулін натще R=0,94; - НОМА ІР R=0,95, р<0,05. Рівень ендотеліальної синтази оксиду азоту зменшувався пропорційно до гіперглікемії :eNOS – глюкоза натще R=-0,90, р<0,05. У хворих на ГХ з супутнім предіабетом похилого віку виявлено зворотну залежність параметрів вазоактивного пулу оксиду азоту від рівня цитокінів: ОсМ – NO3 R=-0,81; ОсМ - eNOS R=-0,76, р<0,05.

У хворих на ГХ без коморбідного стану похилого віку виявлені достовірні кореляційні залежності ОсМ від ОТ R=0,64, ХС R=0,85, ТГ R=0,74, ХС ЛПНЩ R=0,83, ХСЛПДНЩ R=0,73, КА R=0,67, глюкози натще R=0,87, глікованого гемоглобіну R=0,71, інсуліну натще R=0,92, індексу ІР НОМА R=0,93, апеліну R=-0,82, р<0,05. На рівень ІЛ-6 впливали ТГ/ЛПВЩ R=0,73, КА R=0,67, NO2 R=-0,82, NO3 R=-0,70, апелін R=-0,78, р<0,05. Рівень eNOS залежав від маси тіла R=-0,63, тривалості ГХ R=-0,87, р<0,05. Взаємовплив iNOS: з глюкозою ПТТГ R=0,79, інсуліном ПТТГ R=0,72, HOMA FB R=-0,64, р<0,05.

Таким чином у дослідженні встановлено гендерні та вікові особливості розвитку імунозапалення у хворих на ГХ, залежно від наявності коморбідного стану. Виявлено численні достовірні кореляційні взаємозв’язки параметрів імунозапалення з показниками вуглеводного, ліпідного профілю, параметрами вазоактивного пулу оксиду азоту, що вказують та здатність метаболічних детермінант ЦД 2-го типу потенційно запускати цілий патофізіологічний каскад, що призводить до ендотеліальної дисфункції та активації імунозапальних процесів.

Враховуючи численні взаємозв'язки показників імунозапалення з ожирінням, ми проаналізували активність цитокінів в групах хворих на ГХ з порушеннями вуглеводного профілю в залежності від наявності підвищеної маси тіла (ПМТ) та ожиріння (ОЖ). Порівняльна характеристика анамнестичних, антропометричних даних, показників ліпідного, вуглеводного профілів, маркерів імунозапалення, параметрів вазоактивного пулу оксиду азоту показала достовірний вплив ЦД 2-го типу та ожиріння на виразність глюко-метаболічних порушень, що проявлялися у достовірно вищих значеннях САТ, глюкози та інсуліну, ХС, ТГ, КА, що підтверджено кореляційними зв’язками ОсМ з ІЛ-6 R=0,81, ХС R=0,56, ХС ЛПДНЩ R=0,50, р<0,05; ІЛ-6 з ХС R=0,60, ХС ЛПДНЩ R=0,70, КА R=0,46, р<0,05. У хворих на ГХ з ЦД 2-го типу з ПМТ встановлено кореляційні зв’язки ОсМ з ІЛ-6 R=0,72, ХС R=0,40, ТГ R=0,47, глюкозою натще R=0,55, інсуліном натще R=0,46, S-нітрозотіолом R=0,46, р<0,05. ІЛ-6 корелював з ДАТ R=0,39, ХС R=0,64, ТГ R=0,54, глюкозою натще R=0,45, р<0,05. В той же час найменший індекс функціонального стану підшлункової залози встановлено у хворих на ГХ з нормальною масою тіла (НМТ). Можливо це пов’язано з перебігом ЦД, адже найтриваліший анамнез ЦД 2-го типу виявлено саме у цих хворих. Також саме у хворих з НМТ встановлено найвищі показники імунозапалення та найменший рівень eNOS, який залежав від ТГ/ХС ЛПВЩ R=-0,55 рівня глюкози та інсуліну натще R=-0,54 та R=-0,65 відповідно, р<0,05. Зростання жирової тканини супроводжується інтенсивною васкуляризацією із підвищеною кількістю фібробластів, та макрофагів. Біла жирова тканина вважається потенційним джерелом запальних інтерлейкінів, а також інших цитокінів, більшість яких секретується не адипоцитарними клітинами [303, 304].

Встановлено підвищення САТ та ДАТ у хворих на ГХ з предіабетом пропорційно ожирінню з максимальними показниками у хворих з супутнім ОЖ. У хворих з ОЖ встановлено зв’язок ОсМ з ІЛ-6 R=0,77, ОТ/ОС R=0,65, ХС R=0,83, ХС ЛПНЩ R=0,84, р<0,05. Виявлені достовірні взаємозв’язки ІЛ-6 з ДАТ R=0,65, ОТ/ОС R=0,78, ХС R=0,90, ХС ЛПНЩ R=0,84, iNOS R=0,64, р<0,05. Встановлено достовірний вплив ожиріння не тільки на виразність імунозапалення, а й на розвиток ДЛП: ОТ/ОС – ХС R=0,41; -ТГ R=0,44, р<0,05. ІМТ корелював з ДАТ R=0,54 та ТГ R=0,49, р<0,05. У хворих з ПМТ зафіксований достовірний взаємоз’язок ОсМ та HOMA-FB R=-0,39, р<0,05.

У хворих на ГХ без коморбідного стану найвищі рівні ХС, ТГ , ХС ЛПНЩ, ХС ЛПДНЩ виявлені у хворих на ГХ з ПМТ, але вони недостовірно відрізнялись від показників ліпідного профілю пацієнтів з НМТ та ОЖ. Всі параметри вуглеводного профілю у хворих на ГХ з ОЖ достовірно відрізнялись від значень пацієнтів з НМТ та ПМТ. Показники ІЛ-6 достовірно не відрізнялись при порівнянні груп. Рівень ОсМ найвищий в групі хворих з ОЖ, але значення переважали лише у 1,17 разів показники хворих з ПМТ та у 1,21 рази при порівнянні з пацієнтами з НМТ. Аналіз кореляційних взаємозв'язків залежність цитокінів від параметрів ліпідного профілю. ОТ - тривалість ГХ R=0,61, та САТ - ОТ R=0,65, р<0,05. ОсМ - з ІЛ-6 R=0,73, ХС R=0,61, ХС ЛПНЩ R=0,62, р<0,05. ІЛ-6 залежав від iNOS R=0,53, ХС R=0,81, ХС ЛПНЩ R=0,76, р<0,05.

Таким чином, виявлено взаємозв’язок імунозапалення з ожирінням та зафіксовано залежність цитокінемії від тривалості ЦД 2 т, глікемії, гіперхолестеринемії, та вплив на ендотеліальну функцію у хворих на ГХ з коморбідним станом. Залучення показників імунозапалення до розвитку глюкометаболічних порушень підтверджують наявні достовірні взаємозв’язки ОсМ з інсуліном натще, після ПТТГ та рівнем глюкози після ПТТГ. Проспективне дослідження EPIC (European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition), що було проведене у Потсдамі, продемонструвало, що вплив на рівень циркулюючих імунозапальних цитокінів здатен модифікувати ризик розвитку ЦД 2 типу. Рівні ІЛ-1 та ІЛ-6 незалежно асоціювались з підвищеним рівнем ЦД 2 типу, підтверджуючи роль субклінічного запалення у патогенезі ЦД 2 типу [304]. ОсМ та Іл-6 належать до одного сімейства цитокіну ІЛ-6, та в нашому дослідженні встановлено їх односпрямовану активність у хворих на ГХ, залежно від наявності порушень вуглеводного профілю, що підтверджено достовірними кореляційними взаємозв’язками.

Поряд зі змінами вуглеводного обміну провідне місце при ЦД займає порушення ліпідного обміну. Так, у осіб з предіабетом розвивається дісліпідемія, що характеризується гіпертрігліцерідеміею, наявністю атерогенних ліпопротеідів низької щільності [305]. Епідеміологічні дослідження показують сильну лінійну залежність між кількістю дрібних щільних ЛПНЩ й ризиком несприятливих клінічних подій. ДЛП, що розвивається при ГХ, предіабеті, ЦД 2-го типу, асоціюється з підвищеною атерогенністю, та навіть без супутньої ІХС ризик розвитку кардіоваскулярних подій за шкалою SCORE перевищує 10 %. [306]. Проаналізовано активність цитокінів у хворих на ГХ з коморбідністю в залежності від наявності ДЛП (коефіцієнта ТГ/ХС ЛПВЩ). В дослідженій вибірці хворих на ГХ, незалежно від наявності коморбідності встановлено проатерогенну дисліпідемію у хворих зрілого віку, але різниця при порівнянні з групою старшого віку недостовірна. Гіпертригліцеридемія є сильним предиктором коронарної хвороби серця. Перспективні дослідження, такі як МRFIT дослідження показують, що скоригований ризик фатального або нефатального ІХС більше у пацієнтів з тригліцеридів (TG) рівень ≥ 200 мг / дл. Це не залежить від того, піддослідні підтримували дієту, чи ні [307]. Відмінністю хворих на ГХ з ЦД 2-го типу та ДЛП були достовірно вищі показники ХС ЛПНЩ, КА та нижчий рівень ХС ЛПВЩ й HOMA-FB у порівнянні з хворими з ДЛП інших груп. У хворих з предіабетом спостерігались достовірні відмінності у параметрах вуглеводного профілю та індексах НОМА у порівнянні як з пацієнтами з ЦД 2-го типу, так і з хворими на ГХ без коморбідності. У хворих на ГХ групи порівняння встановлено достовірно вищі значення HOMA-FB у порівнянні з іншими групами, та з групою контролю, що можливо розглядати як адаптаційні механізми організму. В групі хворих на ГХ з ДЛП без коморбідного стану виявлені найбільш виразні порушення ліпідного профілю та значне підвищення маркерів імунозапалення у порівнянні з хворими з ДЛП інших груп. Так, значення ОсМ у хворих на ГХ з ДЛП без порушень вуглеводного обміну перевищували показники групи ГХ з ЦД 2-го типу з ДЛП у 1,57 рази, та у 1,12 рази рівень цитокіну в групі хворих на ГХ з предіабетом та ДЛП (р<0,001). Рівень ІЛ-6 у хворих на ГХ з ДЛП без коморбідного стану у 1,33 рази вище за показник цитокіну у хворих на ГХ з ЦД 2-го типу та ДЛП, та у 1,50 рази вище за рівень ІЛ-6 пацієнтів з ГХ, предіабетом та ДЛП (р<0,001). Зазначені зміни можна пояснити тим, що секреція ОсМ та ІЛ-6 визначається інтенсивністю стимулу, та помірно підвищується при активній діяльності скелетних м’язів, при хронічному слабко вираженому запальному процесі, що є характерним для ожиріння, метаболічного синдрому, ЦД 2-го типу, та максимально стимульована при гостро вираженій запальній реакції. Можливо, гемодинамічний стрес є подібним інтенсивним стимулом, що здатен спричиняти гіперпродукцію ІЛ-6. Більш того, експериментальні роботи продемонстрували здатність ОсМ модулювати ліпідний метаболізм, впливаючи на експресію ХС ЛПНЩ у печінці. Дисліпідемія є однми із основних факторів розвитку та прогресування ССЗ у пацієнтів з ЦД. Поряд із ІР виникає підвищення ТГ, зростання рівнів малих щільних часточок ХС ЛПНЩ і зниження рівню ХС ЛПВП. Низький рівень останнього є незалежним фактором ризику ССЗ, навіть якщ рівень ХС ЛПНЩ не підвищений [286].

Вивчення функціонального стану ендотелію на підставі визначення показників вазоактивного пулу оксиду азоту показало виразну дисфункцію ендотелію у хворих на ГХ з ЦД 2-го типу з ДЛП, що підтверджено достовірно меншим рівнем eNOS, вищими рівнями iNOS, S-нітрозотіолу. Достовірної різниці між рівнями нітратів та нітритів між групами хворих не встановлено, але виявлено тенденцію до зменшення метаболітів NO за наявності ДЛП. Наявність ДЛП сприяє розвитку дисбалансу в системі оксиду азоту з підвищенням депонування NO, що підтверджено підвищеними рівнями S-нітрозотіолу в досліджуваних групах за наявності супутньої ДЛП. Ще одним можливим механізмом ендотеліальної дисфункції у хворих з ІР та цукровим діабетом дослідники вважають те, що гіперінсулінемія є фактором, що провокує підвищений синтез ангіотензину ІІ та ендотеліну-1, які є головними вазоконстрикторними факторами, і сприяють формуванню та прогресуванню гіпертонічної хвороби [308].

В групі хворих на ГХ з супутнім ЦД 2-го типу та ДЛП винайдено достовірний взаємозв’язок ОсМ з ІЛ-6 (R=0,92), ХС (R=0,83), ХС ЛПНЩ (R=0,87), р<0,05. ІЛ-6 зростав пропорційно до ОТ (R=0,76) та КА (R=0,74), р<0,05. ДАТ зростало пропорційно до тривалості ГХ (R=0,44) та ХС ЛПНЩ (R=0,32), р<0,05. Встановлені достовірні взаємозв’язки параметрів ліпідного та вуглеводного профілів: інсулін натще – ХС ЛПВЩ R=-0,30; глюкоза натще – ХС ЛПНЩ R=0,29. КА підвищувався пропорційно глюкозі натще (R=0,28) та індексу ІР НОМА (R=0,35). Функціональний стан підшлункової залози змінювався відповідно до прогресування ДЛП: HOMA-FB – ХС (R=-0,33), - ХС ЛПНЩ (R=-0,36), - КА (R=-0,37), глюкоза натще (R=-0,66). На активність системи пулу оксиду азоту впливала ДЛП та ІР: NO2 – ХС (R=-0,59), - ХС ЛПНЩ (R=-0,58), - КА (R=-0,55); iNOS – інсулін натще - R=0,81, р<0,05. В групі ГХ з ЦД 2-го типу без ДЛП з віком зростав САТ (R=0,43), та нівелювалась ДЛП (вік-ТГ/ХС ЛПВЩ R=-0,50). Абдомінальне ожиріння сприяло розвитку дисліпідемії та порушенням вуглеводного обміну: ОТ-ХС ЛПВЩ R=0,44; ОТ/ОС – глюкоза натще R=0,43; ОТ/ОС – НОМА IR R=0,47.

У пацієнтів з ГХ, предіабетом та ДЛП винайдено фактори впливу на ДАТ: ХС (R=0,51), HOMA-FB (R=-0,53), iNOS (R=0,60), ІМТ (R=0,48), р<0,05. Встановлено взаємозв’язки ожиріння, дисліпідемії, дисглікемії, ендотеліальної дисфункції: ОсМ – ІЛ-6 (R=0,79), ОТ - ТГ (R=0,44), ОТ - глікований гемоглобін (R=0,44), eNOS – ХС ЛПВЩ (R=0,65), NO2 – інсулін натще (R=-0,55), ІМТ – інсулін натще (R=0,76), р<0,05.

В групі пацієнтів з ГХ без коморбідного стану аналіз взаємозв’язків показав взаємообтяжуючий вплив ПМТ, ГІ, дисбаланса системи оксиду азоту, ДЛП, імунозапалення: ДАТ – глюкоза ПТТГ (R=0,25), КА – інсулін натще (R=0,30), КА – глюкоза натще (R=0,43), ОсМ – ІЛ-6 (R=0,67), HOMA-FB – глюкоза натще (R=-0,45), глікований гемоглобін – маса тіла (R=0,25), ХС ЛПВЩ – інсулін натще (R=-0,24), інсулін натще – КА (R=0,43), інсулін ПТТГ - S-нітрозотіол (R=0,28), eNOS – ТГ (R=-0,29), eNOS – ХС ЛПДНЩ (R=-0,29), р<0,05.

Таким чином, встановлено більш виразну дисліпідемію у хворих зрілого віку, яка нівелюється у хворих старечого віку. Достовірно вищі значення параметрів вуглеводного профілю у хворих на ГХ з ЦД 2-го типу та ДЛП супроводжувались низьким рівнем показника функціонального стану підшлункової залози, виразним дисбалансом в системі оксиду азоту, помірно виразним імунозапаленням. У хворих на ГХ з предіабетом розвиток ДЛП супроводжувався підвищенням цитокінів, ендотеліальною дисфункцією, які пов’язані з порушеннями вуглеводного профілю. Максимальні рівні онкостатину М та інтерлейкіну-6 зафіксовані в групі з ГХ, ДЛП без коморбідності наряду з виразними порушеннями ліпідного профілю та адаптаційним підвищенням функціонального стану підшлункової залози.

У Фремінгемському дослідженні було вперше показано, що гіпертрофія ЛШ, незалежно від рівня АТ, є фактором ризику раптової смерті, застійної серцевої недостатності, аритмій, ІХС, інфаркту міокарду, а також смертності від ССЗ. Підвищенння маси міокарду на 50 г/м2 підвищує ризик ССЗ у 1,73 раза у чоловіків та у 2,12 рази у жінок. Відносний ризик смерті при підвищенні маси міокарду на 100 г зростає у 2,1 рази. Смертність від ССЗ у хворих на АГ за наявності ГЛШ у 25 разів выща (15%), ніж при ії відсутності (0,6%) [309]. Дослідження показників структурно-функціонального стану серця у хворих на ГХ з коморбідністю показало, достовірне превалювання товщини стінок міокарда ЛШ над значеннями контрольної групи з підвищенням ударного об’єму (УО). Розподіл хворих згідно тривалості захворювання, показав достовірну різницю (р<0,05) в показниках розмірів ЛШ, товщини стінок та маси міокарду ЛШ, міокардіального стресу серед хворих з анамнезом ГХ до 10 років, та більше 10 років (КДО 110,79±2,82 см проти 119,34±3,89 см; іКДО 59,31±1,49 – 62,23±2,10 відповідно;УО 71,51±2,10 та 78,14±2,66; ТЗСЛШ 1,13±0,02 та 1,16±0,02; ТМШП 1,13±0,02 та 1,16±0,02 відповідно; ММЛШ 205,60±6,58 та 226,53±7,91; ІММЛШ 111,91±2,95 та 117,45±3,63; МС 85,48±3,08 та 89,06±3,77 відповідно).

Незважаючи на включення у дослідження пацієнтів зі збереженою систолічною функцією ЛШ, аналіз ФВ – основного показника скоротливої функції серця показав достовірно (р<0,05) нижчі значення у хворих на ГХ з предіабетом (63,08±1,94 %) та без коморбідності (64,13527 ± 0,99 %), ніж у контрольній групі (66,56 ± 0,12 %), при достовірно (р<0,01) нижчих її рівнях за наявності ЦД 2-го типу (62,05±1,20 %). Відмінною рисою хворих на ГХ з ЦД 2-го типу було достовірне підвищення показників, що відображують ремоделювання міокарду ЛШ (товщина задньої стінки ЛШ (ТЗСЛШ), товщина міжшлуночкової перетинки (ТМШП), відносна товщина стінки (ВТС), маса міокарда ЛШ (ММЛШ) та індекс ММЛШ (ІММЛШ)), достовірне зниження фракції скорочення середнього шару (ФССШ) міокарду ЛШ, ФВ у порівнянні з групою хворих на ГХ з предіабетом, так і у співставленні з показниками хворих на ГХ без коморбідності. Встановлено достовірне підвищення іКДО, іКСО, МС та циркулярного міокардіального (цКСМС) стресу у хворих з супутнім предіабетом у порівнянні з пацієнтами з ГХ без коморбідності. Розвиток ремоделювання серця у хворих на ЦД 2 пов’язують із хронічною активацією та виснаженням пулу протеїнкінази-В. [310, 311]

До підвищення систолічної напруги стінок ЛШ, що зумовлює кількість саркомерів в міокарді, призводить у першу чергу підвищення АТ. Птовщення інтіма-медіа сприяє підвищенню периферичного опору судин та післянавантаження на серце. При ожирінні зростаючий об’єм ЛШ призводить до підвищення ударного викиду та розитку ексцентричнї ГЛШ. У випадку коморбідності АГ та ожиріння спостерігається взаємне обтяженняя гемодинамічних процесів із зростанням як переднавантаженням, так і післянавантаження з виразною нейро-гуморальною активацією симпатичної та ренін-ангіотензинової систем. Вплив гіперінсулінемії / ІР може реалізовуватися як через прямі гіпертрофічні ефекти інсліну на м’язову тканину, так і опосередковано [312].

Аналіз показників згідно розподілу за виразністю потовщення відносної товщини стінок (ВТС) ЛШ показав, що найбільший відсоток хворих з помірними та виразними змінами ВТСЛШ складали хворі на ГХ з супутнім ЦД 2-го типу – 59,78 %. У 55,55 %, пацієнтів з ГХ та супутнім предіабетом помірні та виразні зміни ВТСЛШ. Найменший відсоток значних змін ВТСЛШ мали хворі групи порівняння (45,00 %). Звертає увагу підвищення показників САТ, ДАТ пропорційно потовщенню ВТСЛШ, що підтверджує компенсаторний механізм розвитку ремоделювання міокарду у відповідь на перевантаження тиском. У підтримку даного висновку виступають кореляційні зв’язки САТ (р<0,05) з ТЗСЛШ (r=0,77), ТМШП (r=0,78), ММЛШ (r=0,71), ІММЛШ (r=0,68), ВТСЛШ (r=0,44), ВСТЗСЛШ (r=0,62), цКСМС (r=-0,40). Пряма залежність ДАТ (р<0,05) винайдена з ММЛШ (r=0,71), ІММЛШ (r=0,71), ВТСЛШ (r=0,64), ТМШП (r=0,78). Тривалість ГХ була найменшою в групі з ВТСЛШ у межах референтних значень, й достовірно відрізнялась від показників інших груп. Тож, зростання ВТСЛШ відбувається пропорційно тривалості хвороби, що підтверджує наявність кореляційної залежності з ММЛШ (r=0,62, р<0,05). Гіпертрофічні зміни міокарду розвивались ЛШ пропорційно до ДЛП зі зростанням атерогенних фракцій ліпідів та зворотні до величини МС. Так, встановлено достовірну (р<0,05) кореляційну залежність ТГ з ІЛ-6 (r=0,57), ТЗСЛШ (r=0,45), ТМШП (r=0,54), ММЛШ (r=0,40), ВТСЛШ (r=0,48), МС (r=-0,35). Найбільша активність онкостатину М встановлена в групах хворих з незначним та помірним потовщенням ВТСЛШ, та підвищення рівня цитокіну асоційоване із збільшенням ФССШ (r=0,55), у хворих з виразним потовщенням ВТСЛШ ОсМ корелює з ТМШП/ТЗСЛШ (r=0,48, р<0,05), що підтверджує залучення цитокіну до розвитку ремоделювання ЛШ. Найбільш виражена ендотеліальна дисфункція спостерігались в групах з помірними та виразними змінами ВТСЛШ. Рівень S-нітрозотіолу корелював з ТМШП/ТЗСЛШ (r=0,48, р<0,05). Активність iNOS зростала пропорційно до ТЗСЛШ (r=0,48), ТМШП (r=0,56), ВТС (r=0,64, р<0,05). В групі хворих на ГХ без потовщення ВТСЛШ винайдено пряму залежність активності iNOS від S-нітрозотіолу й ОсМ (r=0,65,r =0,63, р<0,05). Оборотний кореляційний зв’язок eNOS з ТМШП та ТЗСЛШ встановлено в групі з незначним збільшенням ВТСЛШ (r=-0,65 та r=-0,63, р<0,05 відповідно). Зв'язок між ремоделюванням міокарда та ендотеліальною дисфункцією може пояснюватися зменшенням синтезу NO. Результатом є індукція проліферативних процесів у серці та судинах і формування переважно концентричної ГЛШ у відповідь на підвищення загального периферичного опору судин та ударного об'єму. Якщо синтез NO залишається підвищеним, то наслідком антипроліферативних властивостей NO є відсутність потовщення стінок ЛШ, що поряд із дилатацією камер серця є передумовою формування ексцентричної ГЛШ. Існують дані, що підвищення продукції iNOS у хворих з ГХ супроводжується вираженим ростом рівня NO в міокарді та розвитком кардіодепресивного ефекту. Механізми, за допомогою яких активація iNOS призводить до апоптозу супроводжуються початково збільшеною кількістю NO, супероксиданіону (O2-), пероксинітриту (ONOOH), що викликає нітрацію протеїнів, інгібує синтез та ушкоджують ДНК, знижують репаративні властивості, інактивують ДНК-лігази, та обумовлюють депресивну дію на кардіоміоцити. ONOOH є потужним окислювачем, що необоротно інактивує ріанодинові рецептори, що призводить до підвищення викиду Ca2+ із саркоплазматичного ретикулуму кардіомиоцитів, зросту рівня Ca2+ в цитоплазмі та порушенню дихальної функції мітохондрій, та, як наслідок, порушенню скорочувальної функції міокарду. Треба зауважити, що поряд із негативними ефектами також є й позитивні ефекти активації iNOS, що супроводжуються низькими рівнями NO [313]. Позитивна роль активації iNOS при захворюваннях серцево-судинної системи є в механізмах неспецифічного захисту організму проти інородних клітин, при адаптації до факторів оточуючого середовища, ішемічного ушкодження, у антиатрогенних, антиоксидантних, антиапоптичних, протизапальних та цитопротекторних ефектах.

В той же час, втрата протекторних антитромбицитарних та антипроліферативних ефектів, що пов’язані із зниженням активності iNOS, може обусловлювати розвиток ремоделювання серця та судин у вигляді атеросклерозу, виникнення ішемічної хвороби серця. Розвиток цих макросудинних ускладнень, можливо, є критичним моментом у прогресуванні захворювання із подальшим погіршенням ендотеліальної дисфункції, зростання дисбалансу між NO та вазоконстрикторами [314].

Відмічено зростання фактору ангіогенезу пропорційно до ступеню потовщення ВТСЛШ, що підтверджують встановлені в цілій виборці хворих позитивні кореляції (р<0,05) VEGF з ВТС (r=0,54), ВТМШП (r=0,52), ВТЗСЛШ (r=0,56). Максимальні показники VEGF зафіксовані в групі з виразними змінами ВТСЛШ та встановлено позитивну кореляцію з САТ (r=0,50, р<0,05). Рівень апеліну підвищувався пропорційно до змін товщини ЛШ з максимальними показниками у хворих з виразними змінами ВТСЛШ.

Встановлено гіпертрофію міокарда ЛШ (ГЛШ) у 188 хворих на ГХ (73,15 %) загальної вибірки. Асиметричної ГЛШ (ТМШП/ТМЗС ≥ 1,3) в даній виборці хворих не виявлено. Ізольована гіпертрофія МШП (ВТМШП > 0,42; ВТСЛШ < 0,42) встановлена у 7 пацієнтів з ГХ (4,63 %). Ізольовану гіпертрофію міокарду ЗСЛШ (ВТМЗС > 0,42; ВТСЛШ < 0,42) мали 2 хворих (1,31 %). В групі хворих на ГХ з супутнім ЦД 2-го типу лише 12 % хворих мали нормальну масу міокарда ЛШ (НММЛШ), а 88 % – ГЛШ. У пацієнтів з предіабетом розподіл хворих виглядав наступним чином: НММЛШ – 16, ГЛШ – 38. У хворих без коморбідності групу НММЛШ склали 42 пацієнта, а ГЛШ – 69 особи. Встановлено достовірну різницю у лінійних показниках об’ємів ЛШ у пацієнтів з ГЛШ в групі ГХ з ЦД 2-го типу та ГЛШ, у порівнянні з іншими групами, а також достовірну відмінність показника цКСМС ЛШ та відношення МС/іКДО у хворих на ГХ з ЦД 2-го типу (17,24±0,83 % та 1,41±0,04, р<0,05) у порівнянні з пацієнтами з ГХ та предіабетом з ГЛШ (19,29±1,33 % та 1,46±0,06), та з хворими на ГХ без коморбідності з ГЛШ (18,57±0,63% та 1,28±0,03). Наявність ГЛШ в групі з коморбідністю ГХ з ЦД 2-го типу відзначалась достовірно більшими значеннями ІМТ, глюкози, інсуліну, HbA1C, НОМА-IR у порівнянні з хворими з ГХ, ЦД 2 т та НММЛШ та іншими групами (р<0,05) та залученням ОсМ та ІЛ-6 до процесів ремоделювання ЛШ (ІЛ-6 - ТМШП (r=0,45), ТЗСЛШ (r=0,48), ІММЛШ (r=0,49, р<0,05 всі зазначені). У хворих на ГХ з предіабетом та НММЛШ виявлено найвищі показники ІМТ, НОМА-IR, HbA1C, та нижчі показники НОМА-FB, але достовірної різниці у порівнянні з групою ГХ з ЦД 2-го типу не встановлено. У хворих на ГХ з коморбідінстю, активация імунозапалення більш виражена в групах хворих з НММЛШ ГХ з ЦД 2-го типу та ГХ з предіабетом. Гіперцитокінемія пов’язана із вираженістю ДЛП: ОсМ: - ХС (r=0,56), ТГ (r=0,46), ХС ЛПНЩ (r=0,63), ХС ЛПДНЩ (r=0,60), р<0,05; ІЛ-6: - ХС (r=0,41), ТГ (r=0,53), ХС ЛПДНЩ (r=0,54), р<0,05. Саме в цих групах негативний вплив гіперцитокінемії а також участь ІЛ-6 та ОсМ у розвитку ремоделювання серця підтверджують кореляційні зв’язки ММЛШ та ІММЛШ з рівнем ОсМ в групі хворих з НММЛШ: (r=0,45) та (r=0,48), р<0,05 відповідно. В результаті активації внутріклітинних сигнальних систем (Akt-STAT2, мітогенактивуючої кінази, р36-кінази) та підвищення транскріпціонного потенціалу ядерных факторів (NF-kB), формується ГЛШ, що асоціюється з підвищенням його «жорсткості», а порушення фосфорилювання структурного протеїну тітіну призодить до погіршення релаксаційної властивості міокарду, виникненню механічної дизсинергії та міжвентрикулярної дисоціації. Клінічним еквівалентом цього процесу є ХСН зі збереженою ФВ ЛШ [315]. Pöling et al. показав, що блокування сигнального шляху ОсМ сприяло зменшенню прогресування фомування кардіоміопатії, пов’язаної із запаленням [316]. В той же час підвищення ОсМ сприяє експресії VEGF, що супроводжувалось повноцінним ангіогенезом та зменшенням апоптозу кардіоміоцитів [317 -319].

Дисбаланс в системі вазоактивного пулу оксиду азоту більш виразний у хворих з ГЛШ, та встановлено негативний вплив на структурно-функціональний стан ЛШ sNO: іКДР (r=-0,36), КСР (r=-0,28), КСО (r=-0,29); та iNOS – іКДР (r=-0,45), – КСР (r=-0,34), іКДО (r=-0,42), КСО (r=-0,33), р<0,05. В групі НММЛШ негативний вплив iNOS на структурні параметри ЛШ: iNOS – ТЗСЛШ (r=0,64), – ТМШП (r=0,60), ММЛШ – (r=0,69), ІММЛШ – (r=0,52), р<0,05. Рівні апеліну та VEGF у пацієнтів з ГМЛШ вище за хворих з НММЛШ. В групі ГХ з коморбідністю ЦД 2-го типу з ГЛШ протективні властивості апеліну підтверджені наявністю множинних кореляційних взаємозв’язків адипокіну з КДР (r=-0,48), КСР (r=-0,58), КДО (r=-0,54), КСО (r=-0,60), ММЛШ (r=-0,40), ФВ (r=0,57), ХС ЛПВЩ (r=0,47), глюкоза натще (r=-0,48), НОМА-FB (r=0,60), VEGF (r=-0,63). У хворих на ГХ з ЦД 2-го типу з НММЛШ судинний ендотеліальний фактор росту негативно впливав на НОМА-FB (r=-0,64), ФВ (r=-0,40). В групі ГХ з ГЛШ без коморбідного стану виявлено негативний вплив VEGF на ФВ (r=-0,60) та ФССШ (r=-0,65, р<0,05). Показано, що апеліну інгібує активність NF-kB шляхом взаємодії APJ та рецепторами АІІ 1 типу [64], що призводить до зменшенню TNF-α-залежної ІР. Дослідження ефектів апеліну на інсулінзалежне поглинання глюкози підтвердило цю ідею [320]. Апелін призводить до зменшення продукції прозапальних цитокінів (ІЛ-6), реактивних форм кисню та MCP1 (monocyte chemoattractant protein-1) [321]. Таким чином, структурно-функціональні перебудови міокарда ЛШ у хворих на ГХ з коморбідністю асоціюються з гіперглікемією, інсулінорезистентністю, гіперцитокінемією, дисбалансом вазоактивного пулу оксиду азоту з превалюванням депонування NO, активацією цитокінів, адипокінів та фактору росту.

Надмірна маса тіла, абдомінальний тип ожиріння сприяє розвитку гіпертрофічних змін міокарду ЛШ зі збільшенням розмірів ЛШ, внаслідок перевантаження об’ємом, підвищенням маси міокарду ЛШ із розвитком систолічної дисфункції: маса тіла - іКДО (r=0,57), ТЗСЛШ (r=0,37), ТМШП (r=0,36), ММЛШ (r=0,50), цКСМС (r=-0,25), (р<0,05 в усіх випадках).

Встановлено наявність гіпертрофічних змін міокарду ЛШ у 73,16 % хворих загальної вибірки. Розвиток гіпертрофічних типів ремоделювання міокарду ЛШ асоціювався з тривалим анамнезом ЦД 2-го типу, АО, значним підвищенням САТ, ДАТ, достовірно вищими параметрами товщини стінок ЛШ та маси міокарду ЛШ, зниженням скоротливості середнього шару міокарду ЛШ (р<0,05) у порівнянні з групою НГЛШ. Оцінка типів ремоделювання серця показала, що при збереженій систолічній функції ЛШ для хворих з коморбідністю характерний розвиток прогностично несприятливих варіантів ремоделювання міокарда ЛШ. У абсолютної більшості хворих на ЦД 2 т (73,92 %), 57,40 % пацієнтів з ГХ з предіабетом, 52,25 % хворих на ГХ без коморбідності встановлено концентричний тип гіпертрофії міокарду ЛШ. У хворих на ГХ з ЦД 2-го типу виявлено більшу частоту розвитку ЕГЛШ (14,13 %) у порівнянні з хворими на ГХ з предіабетом (12,97 %), та ГХ без коморбідності (9,91 %). Найбільший відсоток КРЛШ мали пацієнти з ГХ без коморбідності.

*На наступному етапі* встановлено, що на тлі проведеного антигіпертензивного лікування рівень САТ та ДАТ достовірно знизився у порівнянні із початковим до цільових рівней. В процесі 12 тижневого лікування метформіном відзначалося клінічно значуще і статистично вірогідне поліпшення показників вуглеводного обміну. Констатовано зменшення глікемії натще на 21,79 %, рівня глікозильованого гемоглобіну на 17,05 %, індексу інсулінорезистентності НОMA на 26,84 % (р<0,001 в усіх випадках). Стан вуглеводного обміну у хворих на ГХ з предіабетом та ГХ без коморбідності достовірно не змінився, що свідчить про нейтральність антигіпертензивної терапії щодо вуглеводного профілю. Здатність метформіну позитивно впливати на серцево-судинний прогноз була підтверджена дослідженнями UKPDS (UK Prospective Diabetes Study) і PRESTO (Prevention of REStenosis with Tranilast and its Outcomes). Так, в дослідженні PRESTO було показано, що застосування метформіну у хворих з ЦД 2-го типу з наявністю серцево-судинних факторів ризику або з діагностованою ІХС знижує відносний ризик розвитку будь-якого серцево-судинного ускладненнь більш ніж на 20%, смертельних випадків на 60%, інфаркту міокарда приблизно на 70%, операції реваскуляризації судин на 20%. Дані дослідження DPP (Diabetes Prevention Program) дозволяють розглядати метформін як ефективний препарат для первинної профілактики ЦД 2-го типу: у пацієнтів з порушеною толерантністю до глюкози і надмірною масою тіла на тлі застосування метформіну відзначалося зниження ризику розвитку ЦД 2 на 31%, в порівнянні з пацієнтами, які не отримували медикаментозної терапії. Але в Україні застосування метформіну дозволено лише у категорії пацієнтів з ЦД 2 типу [168, 197].

Аналіз антропометричних параметрів у хворих на ГХ з ЦД 2-го типу після лікування показав зниження ІМТ на 5,54 % (30,01±1,64 кг/м2) відповідно (р>0,05). При цьому важливо зазначити перерозподіл відкладення жиру в бік зменшення вісцерального ожиріння, про що свідчить достовірне зменшення ОТ, на 3,5 % (з 104,61±3,45 см до 100,94±2,35 см, р<0,05). Враховуючи, що саме вісцеральний жир є джерелом високої концентрації ТГ і вільних жирних кислот, відповідальних за формування ІР, зменшення кількості вісцерального жиру, на тлі застосування метформіну поліпшує чутливість тканин до інсуліну. При при порівнянні зазначених показників в групах ГХ з предіабетом та пацієнтів з ГХ без коморбідності статистично значимих відмінностей не встановлено. У різних дослідженнях встановлено, що залежно від тривалості прийому метформіну зниження маси тіла у хворих з ожирінням та метаболічним синдромом складає від 0,5 до 4,5 кг [322]. Згідно з результатами експериментальних досліджень на тваринах анорексогенний ефект метформіну пов'язаний з центральним дією препарату на модуляцію експресіїнейропептида Y, що призводить до зниженню маси тіла [323]. Також встановлено позитивний вплив 6 місячної терапії метформіном на зменшення як загальної маси тіла так і відсотку вісцерального жиру (на 3,3 кг та 15,7% відповідно) [324].

Згідно отриманих даних до початку лікування в сироватці крові пацієнтів спостерігалось зниження активності синтаз оксида азоту, підвищення S-нітрозотіолу, тенденція до зменшення рівня нітратів та нітритів, що можливо бути зумовлене невистачанням субстрату NО-синтаз – аргиніну, або кофактору NО-синтаз – тетрагідробіоптерину, в результаті чого NО-синтаза опосекредкує синтез супероксид аніон радікалу, а синтезований оксид азоту депонується, про що свідчить рівень S-нітрозотіолу, то після 12 тижнів лікування метформіном встановлено достовірне зростання рівня нітратів 2,42 %, нітритів 5,64 %, ендотеліальної синтази оксиду азоту на 8,43 %, зменшення активності індуцибельної синтази оксиду азоту на 20,62 %, та S-нітрозотіолу на 36,36 %.

В експерименті, при інкубації культури ендотеліальних клітин аорти бика з метформіном (50-500 мкмоль/л) спостерігалося дозозалежне підвищення фосфорилювання серину-1179 синтази NO ендотелію eNOS [264]. Ці процеси супроводжувалися підвищенням активності eNOS, а в подальшому і біоактивності NO. Крім того, в умовах високої концентрації глюкози (30 ммоль/л) інкубація культури ендотеліальних клітин аорти бика з метформіном викликала зниження надмірної експресії молекул адгезії, ендотеліального апоптозу, індукованих гіперглікемією. Результати дослідження показали, що, підвищуючи активацію eNOS опосередковано через АМФ-залежний механізм, метформін покращує ендотеліальну функцію. В іншій експериментальної роботи, виконаної на щурах з надлишковим відкладенням вісцерального жиру, викликаним їжею, багатою жирами, показано збільшення експресії eNOS на тлі застосування метформіну [256]. Більш того, механізм, за рахунок якого метформін активізує АМФ кіназу було досліджено в клітинах ізольованих скелетних м'язів. Було встановлено, що інгібіювання дихального ланцюга мітохондрій займає центральне місце в механізмі позитивного впливу метформіну на біорегуляцію клітин [325- 328].

Гіперглікемія сприяє підвищенню синтезу вільних радикалів та розвитку ендотеліальної дисфункції, що пов’язана з ГІ, ІР, асоціюється з активацією РААС, що проявляється вазокстрикторною, проліферативною, прооксидантною, протромбогенною дією ангіотензину ІІ. Добре відомо, що метформін підвищує активність АМФ протеїнкіназу [329] Важливість цього полягає в тому, що активоване окислення АМФ протеїнкінази стимулює окислення жирних кислот, споживання глюкози і неокислювальний метаболізм, що в свою чергу, призводить до зниження ліпогенезу і глюконеогенезу, а зменшення глюконеогенезу сприяє зниженню печінкового вивільнення глюкози, швидкості окислення жирних кислот, і більш низькому рівню глюкози в крові. Механізм, за допомогою якого метформін інгібує глюконеогенез у печінці був запропонований Birnbaum [181] і його співробітниками, який включає інгібування аденілатциклази АМФ протеїнкіназою, зменшення впливу глюкагону на цАМФ і протеїнкіназу A, таким чином, знижуючи здатність останньої стимулювати глюконеогенез.

Динаміка активності апеліну показала зниження рівня адипокіну після курсу лікування метформіном на 33,33 % (до 0,24±0,01 пг/мл) у хворих на ГХ з ЦД 2-го типу, в той час як в інших групах зміни апеліну були також достовірними, але менш виразними: 12,00 % (0,22±0,02 пг/мл) у хворих на ГХ без коморбідності, та 10,34 % (0,26±0,01 пг/мл) у зворих на ГХ з предіабетом. Менш значні зміни у хворих на ГХ з предіабетом у порівнянні з хворими на ГХ з ЦД 2-го типу та пацієнтами з ГХ без коморбідності свідчать про потребу більш агресивної терапії із впливом на вуглеводний обмін тощо. Систематичні інфузії (Pyr (1) апеліну-13 (від 30 до 300 нмоль / хв) призводять до підвищення серцевого викиду, зниження середнього артеріального тиску та периферичного судинного опору у хворих на СН і в групі контролю. Внутрішньокоронарний болюс апеліну призводить до збільшення коронарного кровотоку та зменшення пікового і кінцевого діастолічного тиску ЛШ. [330]. Введення апеліну щурам із ішемічною СН значно послаблює діастолічну дисфункцію. Вважається, що кардіопротективні властивості апеліну в умовах ішемії пов'язані із модулюванням низького парціального тиску кисню та залежать від експресії фактора гіпоксії 1α [63].

Дослідження культивованих кардіоміоцитів щурів показало, що антиоксидантні властивості апеліну пов’язані із інгібіюванням реактивних форм пероксиду, активності малональдегіда і лактат дегідрогенази, а також попередженням деградації супероксиддисмутази й підтримкою ефективного кровотоку шляхом стимуляції NO-залежної вазодилатації як незалежно, так і завдяки активації внутріклітинних кіназних систем PI3K/Akt та P70S6. [331]

Через 12 тижнів лікування відзначали зниження ЗХС та ХС ЛПНЩ на 6,9 % та у хворих на ГХ з предіабетом, та на 3,1% у хворих на ГХ без коморбідності. Динаміка цих показників у хворих на ГХ з ЦД 2-го типу була більш виражена: ЗХС та ХС ЛПНЩ знизилися на 15,1 % та 14,3% відповідно. У хворих на ГХ з ЦД 2-го типу ТГ зменшились на 7 %, а рівень ХС ЛПВЩ зріс на 3 %. Динаміка рівнів ТГ була зіставна у хворих з ГЗ та предіабетом (5,9 %), та у хворих на ГХ без коморбідності (6 %) як і рівні ХС ЛПВЩ, що мали тенденцію до підвищення цього показника в кінці дослідження (2,1 % та 2,5 % відповідно). Відсутність вірогідних відмінностей ХС ЛПВЩ, можливо, пов’язана з недостатньо тривалим періодом застосування терапії, оскільки, за літературними даними, впродовж перших 3–6 місяців застосування метформіну на фоні терапії статинами відбувається стабілізація рівня ЛПВЩ, а впродовж подальших 1,5 року їх рівень продовжує підвищуватися. У пацієнтів з ГХ та ЦД 2-го типу наприкінці дослідження виявлено зменшення частки пацієнтів із комбінованою дисліпідемією на 35 %, гіперхолестеринемією - на 20% і гіпертригліцеридемією - на 15%. У чисельних дослідженнях встановлено здатність метформіну знижувати атерогенний пул ліпідів (загальний холестерин, тригліцериди, ліпопротеїди низької щільності) та підвищувати рівень антиатерогенної фракції (ліпопротеїди високої щільності) у хворих на ЦД 2 типу з ожирінням, порівняно з групою плацебо та групою, що отримували глібенкламід та інсулін [258]. Ряд експериментальних робіт свідчить про активне втручання метформіну в метаболізм ліпідів судинної стінки: препарат прискорює катаболізм ЛПНЩ, сприяючи їх конверсії в ліпопротеїди високої щільності, знижує акумуляцію ефірів холестерину в аорті, збільшує вміст фосфоліпідів. Дослідження in vivo і in vitro показали, що метформін послаблює формування атеросклеротичних бляшок у кроликів і щурів, що одержували їжу з високим вмістом жиру та зменшує проліферацію гладком'язових клітин судин [260, 332].

Аналіз активності фактору ангіогенезу та прозапальних цитокінів показав достовірне зниження експресії судинного ендотеліального фактора росту на 11 % у хворих на ГХ з предіабетом, на 14 % у пацієнтів з ГХ без коморбідності з максимальним зниженням у хворих на ГХ з ЦД 2-го типу на 22 %. Зміни ІЛ - 6 та онкостатину М в групі хворих з ЦД 2-го типу найвиразніші, та складали 15 % та 18 % відповідно. Зазаначені зміни вказують на здатність метформіну впливати на імунозапалення та патологічний ангіогенез. В експерименті за участю щурів показаний потужний протизапальний ефект метформіну та його властивості значно знижувати синтез трансформуючого фактору росту -1, й, таким чином, знижувати інтенсивність фіброзування міокарду [333]. У рекомендаціях ADA 2013 року зазначено позитивний вплив анти VEGF терапії згідно досліджень RISE и RIDE, та зниження потреби у лазерній корекції зору у хворих з макулярним набряком (рівень доказовості А). Існує думка, що зниження плазмового рівню VEGF після лікування є маркер покращення стану вуглеводного обміну й функції ендотелію, та моніторинг данного цитокіну можливо використовувати для оцінки ефективності лікування хворих із предіабетом та ЦД 2 типу [334].

При ехокардіографії через 12 тижнів у хворих на ГХ з ЦД 2-го типу спостерігалося вірогідне зниження ММЛШ на 6,1 %, товщини стінки ЛШ — на 2,3 %. КДО ЛШ вірогідно знизився, що вказувало на зменшення навантаження. У хворих інших груп встановлено позитивну динаміку показників ММЛШ, ТЗС ЛШ, КДО, але різниці з показниками до лікування недостовірна. Позитивна динаміка показників ЕхоКГ може бути наслідком як зменшення безпосереднього впливу глікемії, гіперінсулінемії і надлишку вільних жирних кислот на міокард, так і пригнічення активності симпатичної нервової системи і ренін-ангіотензинової системи. Клінічні дослідження свідчать, що зниженя рівня глюкози натще гіпоглікемічними засобами має й кардіопротективний ефект [335, 336].

Більш значимі зміни у пацієнтів з ГХ та ЦД-го типу пов’язані з позитивним впливом антигіпертензивного лікування з аторвастатином, та з плейотропними ефектами метформіну. Установлено, що застосування метформіну й аторвастатину вірогідно покращує показники вуглеводного й ліпідного обміну, знижує гіперінсулінемію й супутню їй інсулінорезистентність. Використання метформіну й аторвастатину покращує діастолічну функцію міокарда в 56,3 %, зменшує рівень мікроальбумінурії. [337]. Через 16 тижнів терапії метформіном відзначалося зменшення ступеня вираженості гіпертрофії ЛШ і поліпшення його діастолічної функції [338].

У недавньому дослідженні [339], показано позитивний вплив метформіну на ремоделювання міокарда. Метформін активує фермент 5-AMФ кіназу, eNOS, коактиватор g-рецептора проліферації пероксисом 1а, який є регулятором клітинного метаболізму. Метформін знижує експресію колагену, позитивно впливає на мітохондріальну дисфункцію міокарду [340]. Іінсулін сприяє ремоделюванню серця [341]. Метформін обмежує розвиток фіброзу міокарду на моделях серцевої недостатності, що викликана швидкою надмірною стимуляцією та перевантаженням тиском, щляхом зниження рівню трансформуючого фактору росту-1β. [342 - 344]

Таким чином слід зазначити, що раціональна терапія метформіном ЦД 2-го типу призводить до формування сприятливих фармакологічних ефектів: контроль глікемії, підвищення чутливості до інсулину, зменшення імунозапалення, патологічного ангіогенезу, поліпшення функції ендотелію, які в поєднанні з корекцією стилю життя є ефективними способами корекції ІР і дозволяє істотно вплинути на якість життя пацієнтів і запобігти виникненню небезпечних для життя серцево-судинних ускладнень ЦД 2-го типу.

Порушення вуглеводного обміну мають особливий ризик для виникнення серцево-судинних подій і смертності. Фремінгемське дослідження показало, що коморбідність АГ та ЦД підвищує ризик будь-яких серцево-судинних ускладнень на 57 %, й на 72 % - ризик смерті від будь-яких причин. Таким чином, пацієнти з ГХ та ЦД 2-го типу потребують не тільки у ефективному зниженні АТ, а й органопротекції для зниження смертності з урахуванням індівідуального ризику СС подій. До осіб з підвищеним кардіометаболічним ризиком належать хворі з метаболічним синдромом, який тісно пов'язаний з патогенезом цукрового діабету ІІ типу, та є симптомокомплексом поєднаних між собою патологічних станів – ІР, ожиріння, ДЛП, АГ, а також гіперурікемії, мікроальбумінурії, порушення гемостазу, активації функції симпатичної нервової системи, ГЛШ, гіперандрогенії у жінок. Основними ланками патогенезу метаболічного синдрому є генетична схильність, інсулінорезистентність, хронічне запалення, гіперлептінемія, збільшений вміст цитокінів, особливо ІЛ-6 та ФНП. Синдром не вважається окремим діагнозом або нозологічною формою, але має важливе значення для прогнозу та терапії основного захворювання. Очевидно, що складові метаболічного синдрому є загальновизнаними факторами ризику серцево-судинних ускладнень і за відсутності своєчасного втручання практично завжди призводять до розвитку атеросклерозу, ЦД 2-го типу. СС ризик найчастіше вираховують за фремінгемською шкалою, або SCORE. Шкала SCORE не враховує ЦД у пацієнта, а згідно фремінгемської шкали, наявність ЦД 2-го типу є приводом для віднесення даної категорії хворих до групи з високим та дуже високим ризиком СС подій. Більш того, у хворих ЦД 2-го типу, ризик СС ускладнень зумовлений не тільки рівнем АТ та наявністю традиційних факторів ризику, а й контролем глікемії, навністю аритмій, мікросудинних ускладнень.

На заключному етапі дослідження за допомогою дискримінантного аналізу встановлено вплив коморбідності ГХ з ЦД 2-го типу, ГХ з предіабетом у порівнянні з ГХ без коморбідності (незалежна змінна) на 86 показників (залежні змінні), які досліджувались, а саме антропометричні показники, параметри периферичної гемодинаміки, показники ліпідного та вуглеводного спектрів, значення профілю адипокінів, параметри імунозапалення, ангіогенезу, ендотеліальної функції що були встановлені за допомогою клінічних, біохімічних та імуноферментних методик.

Розрахунок значень діагностичних коефіцієнтів методом дискримінантних функцій дозволив встановити 9 предикторів кардіометаболічних порушень у хворих на ГХ. Для моделі прогнозу розвитку коморбідної патології отримані наступні дискримінантні функції:

DF1= – 0,447·*х*1 + 0,002·*х*2 – 0,045·*х*3 + 3,244·*х*4 + 0,105·*х*5 + 0,286·*х*6 – 0,684·*х*7 – 1,542·*х*8 +0,015·*х*9 – 2,427,

DF2= – 0,615·*х*1 + 0, 001·*х*2 – 0, 008·*х*3 + 2,848·*х*4 + 0,188·*х*5 + 0,024·*х*6 + 0,818·*х*7 – 0,813·*х*8 +0,014·*х*9 – 7,534

де *х*1 - апелін, пг/мл; *х*2 - судинний ендотеліальний фактор росту, пг/мл; *х*3 - онкостатин М, пг/мл; *х*4 - S-нітрозотіол, ммоль/л; *х*5 - ІМТ, кг/м2; *х*6 – НОМА; *х*7 - ТГ / ХСЛПВЩ; *х*8 - ТЗСЛШ, см; *х*9 - тривалість ГХ.

Нестантартизовані коефіцієнти і константи дискримінантного рівняння відображають лінійну регресійну множину відповідних показників, що мають найбільший вплив на розвиток та прогресування коморбідної патології у хворих на ГХ. Зазначенні рівняння дозволяють за відомими значеннями предикторів (тривалість ГХ, наявність ожиріння, порушення ліпідного обміну, ІР, рівень гормонів жирової тканини, фактору ангіогенезу, S-нітрозотіолу) прогнозувати предіабет / ЦД 2-го типу у хворих на ГХ. Значення канонічних коефіцієнтів дискримінантних функцій відображають загальний вклад показника в сумарний ризик формування та прогресування ЦД 2-го типу у хворих на ГХ на визначенні сукупності прогностичних маркерів кардіометаболічного ризику. Розрахунок чутливості та спеціфичності запропонований моделі показав високу ефективність у класифікації даних, та склав 93 % та 98 % відповідно.

Встановлення ризику розвитку ЦД 2-го типу на підставі математичного припущення щодо незмінності тенденцій в майбутньому, проводиться за індексом ризику розвитку ЦД 2-го типу з використанням шкали, до якої увійшли прогностично значимі показники кардіометаболічних порушень та їх значимість, що відображається у балах. При сумі балів за всіма показниками конкретного пацієнта +12.78 та більше діагностується високий ризик розвитку ЦД 2-го типу, якщо сума балів менше -12.78 прогнозується низький ризик розвитку ЦД 2-го типу, а якщо сума балів складає від -12.78 до +12.78, то прогнозуємо помірний ризик розвитку ЦД 2-го типу у даного пацієнта з ГХ. Прогностична «сила» алгоритму діагностики ризику розвитку ЦД 2-го типу у хворих на ГХ склала 0,938.

Однією з відомих шкал оцінки ризику розвитку ЦД 2-го типу протягом 10 років, є шкала DRS (Diabetes Risk Score), що враховує вік, зріст, ІМТ, окружність талії, антигіпертензивну терапію, наявність гіперглікемії в анамнезі, рівень фізичної активності протягом тижня, наявність овочів і фруктів у щоденному раціоні. При сумі балів < 9 - ризик низький, ≥ 9 - високий. IRIS-II — шкала прогнозування судинних ускладнень на тлі маніфестного ЦД, яка враховує ІМТ, рівні АТ, глюкози плазми крові натще, ТГ та ХС ЛПВЩ. При сумі балів < 70 - ризик ускладнень низький, ≥ 70 - високий [345]. На відміну від зазначених шкал, застосування математичної моделі у хворих на ГХ без коморбідності або з супутнім предіабетом до та в процесі лікування дозволяє оцінити динаміку проведеної терапії, а врахування інформативних показників кардіометаболічних порушень - диференційовано підходити до терапевтичних заходів з цільовим впливом на патогенетичні ланки формування ЦД 2-го типу.

ВИСНОВКИ

1. У дисертаційній роботі наведено нове вирішення сучасної проблеми внутрішніх хвороб: розроблені нові підходи, спрямовані на оптимізацію діагностики кардіометаболічного ризику та корекції гіперглікемії у хворих на гіпертонічну хворобу з цукровим діабетом 2 типу на підставі встановлення патогенетичної ролі та прогностичного значення адипокінів, факторів імунозапалення, атерогенезу, біомаркерів функціонального стану ендотелію, ліпідного та вуглеводного профілів, ремоделювання серця у розвитку зазначеної коморбідної патології.
2. При коморбідності гіпертонічної хвороби і цукрового діабету 2 типу має місце значиме підвищення апеліну (0,42 (0,09-1,42) нг/мл, рконтроль<0,05), що залежить від рівня інсуліну, глюкози натще, абдомінального ожиріння, рівня систолічного артеріального тиску, при гіпертонічній хворобі з предіабетом високі показники апеліну (0,32 (0,11-0,86) нг/мл, рконтроль<0,05) асоціюються з інсулінорезистентністю, постпрандіальними рівнями глюкози та інсуліну, підвищенням індексу маси тіла та артеріального тиску, зростанням ризику розвитку цукрового діабету 2 типу.
3. У хворих на гіпертонічну хворобу з цукровим діабетом 2-го типу рівень судинного ендотеліального фактору росту перевищує (378,33±32,2 пг/мл, р<0,05) показники хворих на гіпертонічну хворобу з супутнім предіабетом (305,27±28,17 пг/мл), пацієнтів з гіпертонічною хворобою без коморбідності (356,241±18,93 пг/мл), та осіб групи контролю (245,33±8,47 пг/мл); на показник фактору ангіогенезу при коморбідності гіпертонічної хвороби та цукрового діабету 2 типу впливає вік, тривалість хвороби, абдомінальне ожиріння, гіперглікемія, ендотеліальна дисфункція, а у пацієнтів з гіпертонічною хворобою з супутнім предіабетом - постпрандіальна глікемія та інсулінемія, інсулінорезистентність, гіпертригліцеридемія.
4. Для пацієнтів з гіпертонічною хворобою і супутнім цукровим діабетом 2 типу характерна активація імунозапальної реакції, що проявляється у 3-15 кратному підвищенні рівнів онкостатину М та інтерлейкіну-6 у хворих досліджуваних груп (рконтроль<0,05), ступінь вираженості якої залежить від індексу маси тіла, супутньої глікемії, інсулінорезистентності, дисліпідемії, і гіперцитокінемія негативно впливає на стан вазоактивного пулу оксиду азоту та значення індексу НОМА-FB.
5. У 88 % хворих на гіпертонічну хворобу з супутнім цукровим діабетом 2 типу при збереженій систолічній функції ЛШ спостерігаються прогностично несприятливі гіпертрофічні варіанти ремоделювання ЛШ **–** концентрична (73,92 %) і ексцентрична (14,13 %) типи гіпертрофії ЛШ, що більше за пацієнтів з ГХ та предіабетом (57,40 % концентрична гіпертрофія, 12,97 % ексцентрична гіпертрофія, р<0,05), та хворих на ГХ без коморбідності (52,25 % концентрична гіпертрофія, 9,91 % ексцентрична гіпертрофія, р<0,05), та супроводжується змінами циркулярного міокардіального стресу. Гіперглікемія сприяє розвитку помірних та значних змін товщини стінок лівого шлуночка у 59,78 % хворих на гіпертонічну хворобу з супутнім цукровим діабетом 2 типу та 55,55 % пацієнтів з гіпертонічною хворобою та супутнім предіабетом.
6. У хворих на гіпертонічну хворобу з супутнім цукровим діабетом 2 типу, метформін поряд зі зменшенням глікемії натще, сприяє зростанню рівня ендотеліальної синтази оксиду азоту на 8,43 %, апеліну на 33,33 %, зменшенню активності індуцибельної синтази оксиду азоту на 20,62 %, та S-нітрозотіолу на 36,36 %, зниженню загального холестерину 15,1 % та холестерину ліпопротеїдів низької щільності на 14,3%, ТГ на 7 %, зростанню холестерину ліпопротеїдів високої щільності на 3 %, зменшенню фактору ангіогенезу на 22 % та імунозапалення - на 15 % інтерлекіну-6, та 18 % - онкостатину М, регресу гіпертрофічних змін міокарда лівого шлуночка зі зниженням маси міокарда лівого шлуночка на 6,1 %, товщини задньої стінки лівого шлуночка на 2,3 %, кінцевого діастолічного об’єму на 2,5 %.
7. Основними детермінантами кардіометаболічних порушень, за даними сформованої математичної моделі перебігу предіабету / цукрового діабету 2-го типу у хворих на ГХ є апелін, судинний ендотеліальний фактор росту, онкостатин М, індекс маси тіла, тривалість гіпертонічної хвороби, відношення тригліцеридів до холестерину ліпопротеїдів високої щільності та товщина задньої стінки лівого шлуночка і рівень S-нітрозотіолу.
8. Розроблена математична модель ризику розвитку цукрового діабету 2 типу у хворих на гіпертонічну хворобу з використанням градацій предикторів кардіометаболічних порушень дозволяє за відомими значеннями параметрів встановити незначний, помірний, або високий ризик розвитку цукрового діабету 2 типу.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Для оптимізації прогнозу загального кардіоваскулярного ризику у хворих на гіпертонічну хворобу з предіабетом / цукровим діабетом 2 типу рекомендується визначення рівня апеліну у взаємозв’язку з рівнем судинного ендотеліального фактора росту та онкостатину М, дисбаланс яких сприяє високому кардіометаболічному ризику.
2. Для комплексної оцінки функціонального стану серця пацієнтам з гіпертонічною хворобою і супутнім цукровим діабетом 2 типу рекомендовано визначати концентрації судинного ендотеліального фактору росту та параметрів вазоактивного пулу оксиду азоту; при цьому зростання вмісту фактору ангіогенезу більше 362 пг/мл, S-нітрозотіолу - 0,40 ммоль/ла слід розцінювати як ендотеліальну дисфункцію з активізацією патологічного ангіогенезу.
3. З урахуванням негативного впливу підвищеного рівня онкостатину М на процеси ремоделювання міокарда лівого шлуночка рекомендується визначати рівень даного адипокіна у хворих на гіпертонічну хворобу з предіабетом / цукровим діабетом 2 типу.
4. Рекомендовано проведення у хворих на ГХ з предіабетом / ЦД 2-го типу визначення ендотеліальної функції за показниками нітратів, нітритів, рівнів ендотеліальної, індуцибельної синтаз оксиду азоту, S-нітрозотіолу для прогнозування перебігу коморбідної патології і оцінки ефективності проведеної терапії.
5. При виборі пероральних засобів цукрознижуючої терапії у хворих при асоціації гіпертонічної хвороби з цукровим діабетом 2 типу рекомендується надавати перевагу препарату класу бігуанідів метформіну, який окрім корекції гіперглікемії, позитивно впливає на ліпідний та вуглеводний профілі, поліпшує функцію ендотелію, зменшує імунозапалення, сприяє регресу гіпертрофії міокарда лівого шлуночка.
6. Прогнозування розвитку предіабету / цукрового діабету 2 типу у хворих на гіпертонічну хворобу рекомендується проводити з урахуванням апеліну, судинного ендотеліального фактору росту, онкостатину М, відношення тригліцеридів до холестерину ліпопротеїдів високої щільності, S-нітрозотіолу, товщини стінок лівого шлуночка, індексу маси тіла, тривалості гіпертонічної хвороби.
7. Оцінку ризику розвитку цукрового діабету 2 типу у хворих на гіпертонічну хворобу рекомендовано проводити із застосуванням розробленої математичної моделі з використанням градацій предикторів кардіометаболічних порушень.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Дорогой, А. П. Стрес і хвороби системи кровообігу : посіб. / А. П. Дорогой, А. Г. Кириченко та співавт. – К., 2015. – 354 с.
2. The clinical burden of type 2 diabetes in patients with acute coronary syndromes: Prognosis and implications for short-and long-term management / P. Katz, L. A. Leiter, L. Mellbin, L. Rydén // Diabetes and Vascular Disease Research. – 2014. – 11. – Р. 395–409. – Doi : 10.1177/1479164114546854
3. Shaw, J. E. Global estimates of the prevalence of diabetes for 2010 and 2030 / J. E. Shaw, R. A. Sicree, P. Z. Zimmet // Diabetes Res. Clin. Pract. – 2010. – 87. – Р. 4–14.
4. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas. 6th ed. Brussels, Belgium: International Diabetes Federation. – 2013. http : // www.idf.org/diabetesatlas.
5. Протокол Цукровий діабет 2012. – http : // www.moz. gov.ua.
6. Effect of early intensive multifactorial therapy on 5-year cardiovascular outcomes in individuals with type 2 diabetes detected by screening (ADDITION-Europe): a cluster-randomised trial / S. J. Griffin, K. Borch-Johnsen, M. J. Davies et al. // Lancet. – 2011. – 378. – Р. 156–167.
7. Cardiovascular disease, chronic kidney disease, and diabetes mortality burden of cardiometabolic risk factors from 1980 to 2010: a comparative risk assessment / K. Eguchi, D. M. Lloyd-Jones, D. Goodarz, L. Yuan // The Lancet Diabetes & Endocrinology. – 2010. – 2(8). – Р. 634–647.
8. Nolan, C. J. Type 2 diabetes across generations: from pathophysiology to prevention and management / C. J. Nolan, P. Damm, M. Prentki // Lancet. – 2011. – 378. – Р. 169–181.
9. Glycated hemoglobin, diabetes, and cardiovascular risk in nondiabetic adults / E. Selvin, M. W. Steffes, H. Zhu et al. // N. Engl. J. Med. –2010. – 362. – Р. 800–811.
10. Biomarkers of Cardiometabolic Risk, Inﬂammation and Disease / F. Palavra, F. Reis, D. Marado, A. Sena // Springer International Publishing. – Switzerland, 2015. – 165 с.
11. Біомаркери кардіоваскулярного ризику при артеріальній гіпертензії: монографія / О. М. Ковальова, Т. М. Амбросова, Т. В. Ащеулова, Г. В. Демиденко, О. А. Кочубей, О. В. Гончарь. – Харків : Планета-принт, 2014. – 165 с.
12. Регіональні медико-соціальні проблеми хвороб системи кровообігу. Динаміка та аналіз / під ред. В. М. Коваленка, В. М. Корнацького. – Київ, 2013. – 234 с.
13. Основні показники інвалідності та діяльності медико-соціальних експертних комісій України за 2014 рік / А. В. Іпатов, О. М. Мороз, В. А. Голик та співав. // Аналітино-інформаційний довідник. – Дніпропетровськ : Роял-Принт, 2015. – 167 с.
14. De Maria, A. N. The Worldwide State of Cardiovascular Disease / A. N. De Maria // J. Am. Coll. Cardiol. – 2013. – 61(11). – Р. 1205–1206. – Doi : 10.1016/j.jacc.2013.02.004
15. Хвороби системи кровообігу як медико-соціальна і суспільно-політична проблема / В. М. Коваленко, В. М. Корнацький та співавт. // Аналітично-статистичний посібник. – К., 2014. – 280 с.
16. Metabolic control and cardiovascular risk factors in type 2 diabetes mellitus patients according to diabetes duration / Primary care Group for the study of Diabetes, J. F. Nadal, P. Roura-Olmeda, B. Benito-Badorrey, A. Rodriguez-Poncelas, G. Coll-de-Tuero, M. Mata-Cases // Family Practice. – 2015. – 32(1). – Р. 27–34.
17. Сахарный диабет 2 типа: скрининг и факторы риска : монография / Н. А. Кравчун, А. В. Казаков, Ю. И. Караченцев, И. М. Ильина, О. А. Гончарова. – Х. : Новое слово, 2010. – 256 с.
18. International Diabetes Federation 2011. Global Burden: Prevalence and Projections, 2011 and 2030. www.diabetesatlas.org/content/diabetes-and-impairedglucose-tolerance
19. Relationships among insulin resistance, obesity, diagnosis of the metabolic syndrome and cardiometabolic risk / M. Salazar, H. Carbajal, W. Espeche et al. // Diabetes & Vascular Disease Research. – 2011. – 8. – P. 109–116.
20. Ковалева, О. Н. Предиабет – диагностические критерии и клиническая значимость в кардиологии / О. Н. Ковалева // Здоров’я України. – 2012. – 12. – С. 24–25. – http : // health-ua.com/ pics/pdf/ ZU\_2012\_Cardio\_6/24-25.pdf
21. Паньків, В. І. Цукровий діабет 2-го типу: як уникнути помилок і підвищити ефективність лікування / В. І. Паньків // Международный эндокринологический журнал. – 2013. – 4(52). – С. 1–6.
22. Серцево-судинний ризик: стратифікація, патогенез, прогноз : монографія / О. М. Ковальова, Т. В. Ащеулова, Г. В. Демиденко, І. В. Ситіна. – Харків : Раритети України. – 2011. – 224 с.
23. Global prevalence of diabetes. Estimates for the year 2000 and projections for 2030 / S. Wild, A. Roglic, R. Sickee et al. // Diabetes Care. – 2008. – 28(1). – P. 555–560.
24. Annual incidence and relative risk of diabetes with various categories of dysglycemia: a systematic overview and meta-analysis of prospective studies / H. C. Gerstein, P. Santaquida, P. Raina et al. // Diabetes Res. Clin. Pract. – 2007. – 78. – P. 305–312.
25. Impaired fasting glucose and impaired glucose tolerance: implication for care / D. M. Narthan, M. B. Davidson, R. A. De Fronzo et al. // Diabetes Care. – 2007. – 30. – P. 753–759.
26. Identification of individuals with insulin resistance using routine measurements / S. E. Stern, K. Williams, E. Ferranini et al. // Diabetes. – 2005. – 54. – P. 333–339.
27. Ford, E. S. Pre-diabetes and the risk for cardiovascular disease: a systemic review of the evidence / E. S. Ford, G. Zhao, C. Li // J. Am. Coll. Cardiol. – 2010. – 55. – P. 1310–1317.
28. Профилактика сердечно-сосудистых заболеваний: популяционная стратегия и индивидуализированные программы (на основе Европейских рекомендаций по профилактике сердечно-сосудистых заболеваний в клинической практике, 2012). – К. : Морион, 2013. – 96 с.
29. Classification and diagnosis of diabetes mellitus and other categories of glucose intolerance / National Diabetes Data Group // Diabetes. – 1979. – 28. – P. 1039–1057.
30. Diagnosis and classification of diabetes mellitus / American Diabetes Associations // Diabetes Care. – 2010. – 1. – S. 62–69.
31. Harmonizing the metabolic syndrome: a Joint Interim Statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity / K. Alberti, R. Eckel, S. Grundy et al. // Circulation. – 2009. – 120. – P. 1640–1645.
32. Glycemic thresholds for diabetes-specific retinopathy: implications for diagnostic criteria for diabetes / S. Colagiuri, C. M. Lee, T. Y. Wong et al. // Diabetes Care. – 2011. – 34. – Р. 145–150.
33. Цукровий діабет, предіабет і серцево-судинні захворювання: методичні рекомендації Робочої групи Асоціації кардіологів України та Асоціації ендокринологів України з метаболічного синдрому, діабету, предіабету і серцево-судинних захворювань. – К. : Асоціація кардіологів України, 2014.– 40 с.
34. Elevated carotid artery intimamedia thickness levels in individuals who subsequently develop type 2 diabetes / K. J. Huht, R. Willian, D. Revera et al. // Ahteroscler. Tromb. Vasc. Biol. – 2003. – 23. – P. 1845–1850.
35. Glucose tolerance and mortality: comparison of WHO and American Diabetes Association diagnostic criteria / The DECODE study group. European Diabetes Epidemiology Group. Diabetes Epidemiology : Collaborative analysis Of Diagnostic criteria in Europe // Lancet. – 1999. – 354. – Р. 617–621.
36. Is the current definition for diabetes relevant to mortality risk from all causes and cardiovascular and noncardiovascular diseases? / The DECODE Study Group // Diabetes Care. – 2003. – 26. – Р. 688–696.
37. Cardiovascular disease mortality in Europeans in relation to fasting and 2-h plasma glucose levels within a normoglycemic range / F. Ning, J. Tuomilehto, K. Pyorala et al. // Diabetes Care. – 2010. – 33. – Р. 2211–2216.
38. Metabolically healthy severe obesity and cardiovascular disease risk: a 6-year longitudinal prospective study / C. Wei, L. Ranson, L. Davidson et al. // J. Am. Coll. Cardiol. – 2014. – 63(12\_S). – Doi : 10.1016/S0735-1097(14)61353-X
39. Coronary Artery calcification in type 2 Diabetes an Insulin Resistance / J. B. Meijs, M. G. Larson, B. R. D'Agostino et al. // Diabetes Care. – 2002. – 25. – P. 1313–1319.
40. Kannel, W. B. The epidemiology of impaired glucose tolerance and hypertension / W. B. Kannel, P. W. Wilson, T. J. Zhang // Am. Heart J. – 1991. – 21. – Р. 1268–1273.
41. GAMI (Glucose Tolerance in Patients with Myocardial Infaction Glucose tolerance and cardiovascular mortality): comprarising of fasting and 2-hour diagnostic arteria // Arch. Intern. Med. – 2001. – 161. – P. 397–405.
42. De Fronzo, R. A. Insulin resistance, lipotoxicity, type 2 diabetes and atherosclerosis: the missing links / R. A. De Fronzo // Diabetology. – 2010. – 53. – P. 1270–1287.
43. Nakamura, Kazuto. A link between obesity and cardiovascular disease / K. Nakamura, J. J. Fuster, K. Walsh // Adipokines. – 2014. – 3(9). – Р. 242–248.
44. Body mass index and mortality in heart failure: a meta-analysis / A. Oreopoulos, R. Padwal, K. Kalantar-Zadeh, G. C. Fonarow, C. M. Norris, F. A. McAlister // Am. Heart. J. – 2008. – 156. – Р. 13–22.
45. Body Mass Index and Mortality in Acutely Decompensated Heart Failure Across the World: A Global Obesity Paradox / R. Shah, E. Gayat, J. L. Januzzi et al. // J. Am. Coll. Cardiol. – 2014. – 63(8). – Р. 778–785. – Doi : 10.1016/j.jacc.2013.09.072
46. Clark, A. L. The obesity paradox in men versus women with systolic heart failure / A. L. Clark, J. Chyu, T. B. Horwich // Am. J. Cardiol. – 2012. – 110. – Р. 77–82.
47. Associations of visceral and subcutaneous adipose tissue mass with markers of cardiometabolic risk in obese adults: observations from the Dallas heart study / I. Neeland, C. R. Ayers, A. Rohatgi et al. // J. Am. Coll. Cardiol. – 2012. – 59(13s1). – Р. е1786. – Doi : 10.1016/S0735-1097(12)61787-2
48. Abdominal subcutaneous and visceral adipose tissue and insulin resistance in the Framingham Heart Study / S. R. Preis, J. M. Massaro, S. J. Robins et al. // Obesity – 2010. – 18(11). – Р. 2191–2198.
49. Dysfunctional Adiposity and the Risk of Prediabetes and Type 2 Diabetes in Obese Adults / I. J. Neeland, A. T. Turer, C. R. Ayers et al. // JAMA. – 2012. – 308(11). – Р. 1150–1159. – Doi : 10.1001/2012.jama.11132.
50. Abdominal Obesity and the Metabolic Syndrome: Contribution to Global Cardiometabolic Risk / J. P. Després, I. Lemieux, J. Bergeron, P. Pibarot, P. Mathieu, E. Larose, J. R.Cabau, O. F. Bertrand, P. Poirier // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. – 2008. – 28. – Р. 1039–1049.
51. Insulin Status and Vascular Responses to Weight Loss in Obesity / S. J. Bigornia, M. G. Farb, S. Tiwari et al. // J. Am. Coll. Cardiol. – 2013. – 62(24). – Р. 2297–2305. – Doi : 10.1016/j.jacc.2013.07.078
52. Thomas, M. C. Assessment and management of hypertension in patients with type 2 diabetes / M. C. Thomas, R. Atkins // Intern. Med. J. – 2009. – 39(3). – Р. 143–149.
53. Apelin, diabetes, and obesity / I. Castan-Laurell, C. Dray, C. Attané et al. // Endocrine. – 2011. – 40(1). – P. 1–9.
54. Structure–Activity Relationship Studies toward the Discovery of Selective Apelin Receptor Agonists / J. F. Margathe, X. Iturrioz, R. Alvear-Perez et al. // Journal of Medicinal Chemistry. – 2014. – 57(7). – P. 2908–2919.
55. Liquid chromatography/tandem mass spectrometry assay for the absolute quantification of the expected circulating apelin peptides in human plasma / C. Mesmin, M. Dubois, F. Becher et al. // Rapid. Commun. Mass Spectrom. – 2010. – 24(19). – P. 2875–2884.
56. Structural insight into G-protein coupled receptor binding by apelin / D. N. Langelaan, E. M. Bebbington, T. Reddy, J. K. Rainey // Biochemistry. – 2009. – 48. – P. 537–548.
57. Ontogeny of apelin and its receptor in the rodent gastrointestinal tract / G. Wang, R. Kundu, S. Han et al. // Regul. Pept. – 2009. – 158(1–3). – P. 32–39.
58. Apelin is necessary for the maintenance of insulin sensitivity / P. Yue, H. Jin, M. Aillaud-Manzanera et al. // Amer. J. Physiol. Endocrinol. Metab. – 2009. – 298. – P. 59–67.
59. Apelin is a novel islet peptide / C. Ringstroem, M. D. Nitert, H. Bennet et al. // Reg. Peptides. – 2010. – 162. – P. 44–51.
60. Apelin inhibits diet-induced obesity by enhancing lymphatic and blood vessel integrity / M. [Sawane](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Sawane%20M%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=23378608), K. [Kajiya](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Kajiya%20K%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=23378608), H. [Kidoya](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Kidoya%20H%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=23378608) et al. // Diabetes. – 2013. – 62(6). – P. 1970–1980.
61. Vascular effects of apelin in vivo in man / A. G. Japp, N. L. Cruden, D. A. Amer et al. // J. Am. Coll. Cardiol. – 2008. – 52. – P. 908–913.
62. Apelin serum levels are not associated with early atherosclerosis or fat distribution in young subjects with increased risk for type 2 diabetes / K. Rittig, U. Hildebrandt, C. Thamer et al. // J. Exper. and Clin. Endocrinol. and Diabetes. – 2011. – 119(6). – P. 358–361.
63. Barnes, G. Translational promise of the apeline – APJ system / G. Barnes, A. G. Japp, D. E. Newby // Heart. – 2010. – 96. – P. 1011–1016.
64. Apelin signaling antagonizes Ang II effects in mouse models of atherosclerosis / H. J. Chun, Z. A. Ali, Y. Kojima et al. // J. Clin. Invest. – 2008. – 118(10). – Р. 3343–3354.
65. А Newly Identified Adipokine Up-Regulated by Insulin and Obesity / J. Boucher, B. Masri, D. le Daviaud, S. Gesta, C. Guigne', A. Mazzucotelli, I. Castan -Laurell, I. Tack, B. Knibiehler, C. Carpe'ne', Y. Audigier, J. Saulnier-Blache, P. Valet Apelin // Endocrinology. – 2005. – 146(4). – Р. 1764–1771.
66. Than, A. Apelin Attenuates Oxidative Stress in Human adipocytes / A. Than, X. Zhang, M. Khee-Shing Leow // Biol. Chem. – 2014. – 289. – P. 3763–3774.
67. [Xu](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Xu%20S%5Bauth%5D), S. Apelin and insulinresistance: another arrow for the quiver? / [S. Xu](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Xu%20S%5Bauth%5D), P. S. [Tsao](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Tsao%20PS%5Bauth%5D), P. [Yue](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Yue%20P%5Bauth%5D) // [J. Diabetes. – 2011. – 3(3). – Р. 225–231.](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/eutils/elink.fcgi?dbfrom=pubmed&retmode=ref&cmd=prlinks&id=21631898)
68. Identification and characterization of apelin peptides in bovine colostrum and milk by liquid chromatography-mass spectrometry / C. Mesmin, F. Fenaille, F. Becher et al. // J. Proteome Res. – 2011. – 10(11). – P. 5222–5231.
69. Sgourakis, N. G. Prediction of the coupling specificity of GPCRs to four families of G-proteins using hidden Markov models and artificial neural networks / N. G. Sgourakis, P. G. Bagos, S. J. Hamodrakas // Bioinformatics. – 2005. – 21(22). – P. 4101–4106.
70. Steinberg, G. R. AMPK in Health and Disease / G. R. Steinberg, B. E. Kemp // Physiol. Rev. – 2009. – 89(3). – P. 1025–1078.
71. Apelin alleviates diabetes-associated endoplasmic reticulum stress in the pancreas of akita mice / H. Chen, C. Zheng, X. Zhang et al. – Peptides. – 2011. – 32(8). – P. 1634–1639.
72. Apelin stimulates glucose utilization in normal and obese insulin-resistant mice / C. Dray, C. Knauf, D. Daviaud et al. // Cell. Metab. – 2008. – 8. – P. 437–445.
73. Adipokines in inflammation and metabolic disease. / N. Ouchi, J. L. Parker, J. J. Lugus, K. Walsh // Nat. Rewiews. Immunology. – 2011. – 11. – P. 85–97.
74. Apelin protects myocardial injury induced by isoproterenol in rats / Y. X. Jia, C. S. Pan, J. Zhang et al. // Regul.Pept. – 2006. – 15(133(1–3)). – P. 147–154.
75. Apelin prevents aortic aneurysm formation by inhibiting macrophage inflammation / N. J. Leeper, M. M. Tedesco, Y. Kojima et al. // Am. J. Physiol. Heart. Circ. Physiol. – 2009. – 296(5). – Р. 1329–1335.
76. Kleinz, M. J. Emerging roles of apelin in biology and medicine / M. J. Kleinz, A. P. Davenport // Pharmacol. Ther. – 2005. – 107(2). – P. 198–211.
77. Changes and relations of circulating visfatin, apelin, and resistin levels in normal, impaired glucose tolerance, and type 2 diabetic subjects / L. Li, G. Yang, Q. Li et al. // Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes. – 2006. – 114. – P. 544–548.
78. Apelin decreases lipolysis via G(q), G(i), and AMPK-Dependent Mechanisms / P. Yue, H. Jin, S. Xu et al. // Endocrinology. – 2011. – 152(1). – P. 59–68.
79. Apelin inhibits insulin secretion in pancreatic β-cells by activation of PI3-kinase-phosphodiesterase 3B / L. Guo, Q. Li, W. Wang, Р. Yu et al. // Endocrine research. – 2009. – 34. – P. 142–154.
80. Targeting the ACE2 and Apelin Pathways Are Novel Therapies for Heart Failure: Opportunities and Challenges / M. R. Seyyed, Kazemi-Bajestani, B. Vaibhav et al. // Cardiology Research and Practice. – 2012. – 2012. – P. 1–11.
81. Apelin levels are increased in morbidly obese subjects with type 2 diabetes mellitus / F. Soriguer, L. Garrido-Sanchez, S. G. Serrano et al. // Obesity Surgery. – 2009. – 19(11). – P. 1574–1580.
82. Central apelin controls glucose homeostasis via a nitric oxide-dependent pathway in mice / T. Duparc, A. Colom, P. D. Cani et al. // Antioxidants and Redox Signaling. – 2011. – 6(15). – P. 1477–1496.
83. The apelin receptor APJ: journey from an orphan to a multifaceted regulator of homeostasisj / A. M. O'Carroll, S. J. Lolait, L. E. Harris, G. R. Рope // Endocrinol. – 219(1) – Р. R13–35. – Doi : 10.1530/JOE-13-0227
84. Low Plasma Apelin Levels in Newly Diagnosed Type 2 Diabetes Mellitus / G. Erdem, T. Dogru, I. Tasci et al. // Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes. – 2008. – 116(5). – Р. 289–292.
85. Colosia, Ann D. Prevalence of Hypertension and Obesity in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus in Observational Studies: A Systematic Literature Review / A. D. Colosia, R. Palencia, S. Khan // Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity: Targets and Therapy. – 2013. – 6 – Р. 327–338.
86. Rosen, E. D. What we talk about when we talk about fat / E. D. Rosen, B. M. Spiegelman // Cell. – 2014. – 156. – Р. 20–44. – Doi : 10.1016/j.cell.2013.12.012
87. High Prevalence of Glucose Intolerance and Diabetes in Patients with Coronary Artery Disease / S. Varol, V. Sansoy, O. Abacı, M. Kalyoncuoglu // J. Am. Coll. Cardiol. – 2013. – 62(18\_S2). – Р. C213–214. – Doi : 10.1016/j.jacc.2013.08.606
88. Masuo, Kazuko. Hypertension and Diabetes in Obesity / K. Masuo, M. L. Tuck, G. W. Lambert // International Journal of Hypertension. – 2011. –Р. 11-12, Doi : 10.4061/2011/695869
89. Vascular Endothelial Growth Factors: Biology and Current Status of Clinical Applications in Cardiovascular Medicine / S. Ylä-Herttuala, T. T. Rissanen, I. Vajanto, J. Hartikainen // J. Am. Coll. Cardiol. – 2007. – 49(10). – Р. 1015–1026. – Doi : 10.1016/j.jacc.2006.09.053.
90. Gerhardt, H. VEGF and endothelial guidance in angiogenic sprouting / H. Gerhardt // Organogenesis. – 2008. – 4(4). – Р. 241–246.
91. Mechanisms of coronary angiogenesis in response to stretch: role of VEGF and TGFb / W. Zheng, E. A. Seftor, C. J. Meininger et al. // Amer. J. Phisiol. Heart Circ. Phisiol. – 2001. – 280. – P. 909–917.
92. Vascular endothelial growth factor receptor-1 is deposited in the extracellular matrix by endothelial cells and is a ligand for the alpha 5 beta 1 integrin / A. Orecchia, P. M. Lacal, C. Schietroma et al. // J. Cell. Sci. – 2003. – 116. – Р. 3479–3489.
93. Vascular endothelial growth factor enchances glomerular capillary repair and accelerates resolution of experimentally induced glomerulonephritis / Y. Masuda, A. Shimizu, T. Mori et al. // Am. J. Pathol. – 2001. – 159. – P. 599–608.
94. Vascular endothelial growth factor, its soluble receptor, and hepatocyte growth factor: clinical and genetic correlates and association with vascular function / W. Lieb, R. Safa, E. J. Benjamin et al. // Eur. Heart J. – 2009. – 30. – P. 1121–1127.
95. Vascular protection: a novel nonangiogenic cardiovascular role for VEGF / I. Zachary, A. Mathur, S. Yla-Herttuala, J. Martin // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. – 2000. – 20. – P. 1512–1520.
96. Tsutsumi, Y. Double face of VEGF / Y. Tsutsumi, D. W. Losordo // Circulation. – 2005. – 112. – P. 1248–1250.
97. Testa, U. Vascular endothelial growth factors in cardiovascular medicine / U. Testa, G. Pannitteri, G. L. Condorelli // J. Cardiovasc. Med. – 2008. – 9. – Р. 1190–1221.
98. Ferrara, N. Molecular and biological properties of VEGF / N. Ferrara // J. Mol. Med. – 1999. – 77. – P. 527–543.
99. Takahashi, H. The vascular endothelial growth factor (VEGF)/VEGF receptor system and its role under physiological and pathological conditions / H. Takahashi, M. Shibuya // Clin. Sci. – 2005. – 109. – Р. 227–241.
100. Ferrara, N. The biology of VEGF and its receptors / N. Ferrara, H. P. Gerber, J. le Couter // Nat. Med. – 2003. – 9. – Р. 669–676.
101. Березин, A. E. Васкулярный эндотелиальный фактор роста 1 как предиктор неблагоприятных кардиоваскулярных событий у пациентов с гипертонической болезнью III стадии. Результаты одногодичного наблюдения. Часть I / A. E. Березин, O. A. Лисовая // Международный неврологический журнал. – 2014. – 1(63). – С. 61–67.
102. Hermann, D. M. Implications of vascular endothelial growth factor for post ischemic neurovascular remodeling / D. M. Hermann, A. Zechariah // J. Cereb. Blood Flow. Metab. – 2009. – 29. – Р. 1620–1643.
103. Trayhurn, P. Hypoxia and adipocyte physiology: implications for adipose tissue dysfunction in obesity / P. Trayhurn // Annu. Rev. Nutr. – 2014. – 34. – Р. 207–236. – Doi : 10.1146/ annurev-nutr-071812-161156
104. Goossens, G. H. Adipose tissue oxygen tension: implications for chronic metabolic and inflammatory diseases / G. H. Goossens, E. E. Blaak // Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care. – 2012. – 15. – Р. 539–546. – Doi : 10.1097/MCO.0b013e328358fa87
105. Metabolic signatures of human adipose tissue hypoxia in obesity / L. Hodson, S. M. Humphreys, F. Karpe, K. N. Frayn // Diabetes. – 2013. – 62. – Р. 1417–1425. – Doi : 10.2337/ db12-1032
106. Goossens, G.H. Adipose tissue dysfunction and impaired metabolic health in human obesity: a matter of oxygen? / G. H. Goossens, E. E. Blaak // Front. Endocrinol. – 2015. – 6. – Р. 55.
107. Bluher M. Adipose tissue dysfunction contributes to obesity related metabolic diseases / M. Bluher // Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab. – 2013. – 27. – Р. 163–177. – Doi : 10.1016/j. beem.2013.02.005
108. Ten nights of moderate hypoxia improves insulin sensitivity in obese humans / G. H. Goossens, C. Lecoultre et al. // Diabetes Care. – 2014. – 37. – Р. e155–156. – Doi : 10.2337/dc14-0097.
109. Ye, J. Adipose Tissue Vascularization: Its Role in Chronic Inflammation / J. Ye // Current diabetes reports. – 2011. – 11(3). – Р. 203–210. – Doi : 10.1007/s11892-011-0183-1
110. Takayoshi S. Adipose tissue inflammation and ectopic lipid accumulation / T Suganami, M. Tanaka, Y. Ogawa // Endocrine Journal. – 2012. – 10(59). – Р. 849–857.
111. Adipocyte mitochondrial function is reduced in human obesity independent of fat cell size / X. Yin, I. R. Lanza, J. M. Swain, M. G. Sarr, K. S. Nair, M. D. Jensen // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2014. – 99. – Р. е209–216. – Doi : 10.1210/jc.2013-3042
112. Adipose Tissue Overexpression of Vascular Endothelial Growth Factor Protects Against Diet-Induced Obesity and Insulin Resistance / I. Elias, S. Franckhauser, T. Ferré, L. Vilà, S. Tafuro, S. Muñoz, F. Bosch // Diabetes. – 2012. – 61(7). – Р. 1801–1813 – Doi : 10.2337/db11-0832
113. Vascular endothelial growth factor Bcontrols endothelial fatty acid uptake / C. E. Hagberg, A. Falkevall, X. Wang, et al. // Nature. – 2010. – 464. – Р. 917–921.
114. Vascular endothelial growth factor-B as a therapeutic target to prevent ectopic fat deposition / H., Tetsuya, S. Nomura, F. Kazuhiro, A. Ogawa, S. Wataru / J. Diabetes Invest. – 2013. – 4(6). – Р. 525–527.
115. Targeting VEGF-B as a novel treatment for insulin resistance and type 2 diabetes / C. E. Hagberg, A. Mehlem, A. Falkevall et al. // Nature. – 2012. – 490. – Р. 426–430.
116. Obesity-associated insulinresistance is correlated to adipose tissue vascular endothelial growth factors and metalloproteinase levels / F. J. Tinahon, L. Coin-Araguez, M. D. Mayas et al. // BMC Physiol. – 2012. – 4(12). – Р. 265–269.
117. Lu, X. Resistance to obesity by repression of VEGF gene expression through induction of brown-like adipocyte differentiation / X. Lu, Y. Ji, L. Zhang et al. // Endocrinology. – 2012. – 153. – Р. 3123–3132.
118. Impaired insulin signaling in endothelial cells reduces insulin-induced glucose uptake by skeletal muscle / T. Kubota, N. Kubota, H. Kumagai et al. // Cell Metab. – 2011. – 13. – Р. 294–307.
119. Effects of weight loss after bariatric surgery for morbid obesity on vascular endothelial growth factor-A, adipocytokines, and insulin / N. García de la Torre, M. A. Rubio, E. Bordiú, L. Cabrerizo, E. Aparicio, C. Hernández, A. Sánchez-Pernaute, L. Díez-Valladares, A. J. Torres, M. Puente, A. L. Charro // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2008. – 93(11). – Р. 4276–4281.
120. Soluble VEGF receptor-2 is increased in sera of subjects with metabolic syndrome in association with insulin resistance / H. Wada, N. Satoh, S. Kitaoka, K. Ono, T. Morimoto, T. Kawamura, T. Nakano, M. Fujita, T. Kita, A. Shimatsu, K. Hasegawa // Atherosclerosis. – 2010. – 208(2). – Р. 512–517.
121. Evidence for a Relationship between VEGF and BMI Independent of Insulin Sensitivity by Glucose Clamp Procedure in a Homogenous Group Healthy Young Men / M. Loebig, J. Klement, A. Schmoller, S. Betz, N. Heuck, U. Schweiger, K. M. Oltmanns // PLoS ONE. – 2010. – 5(9). – Р. e12610. – Doi : 10.1371/journal.pone.0012610
122. Angiogenic factors are elevated in overweight and obese individuals / J. V. Silha, M. Krsek, P. Sucharda, L. J. Murphy // Int. J. Obes. (Lond). – 2005. – 29(11). – Р. 1308–1314.
123. Serum VEGF – as a prognostic factor of atherosclerosis / K. Kimura, T. Hashiguchi, T. Deguchi, S. Horinouchi, T. Uto, H. Oku, S. Setoyama, I. Maruyama, M. Osame, K. Arimura // Atherosclerosis. – 2007. – 194(1). – Р. 182–188.
124. Glucose turnover and intima media thickness of internal carotid artery in type 2 diabetes offspring / C. Anderwald, G. Pfeiler, P. Nowotny, M. Anderwald-Stadler, M. Krebs, M. G. Bischof, M. Kozakova, A. Luger, G. Pacini, M. Roden, W. Waldhäusl // Eur. J. Clin. Invest. – 2008. – 38(4). – Р. 227–237.
125. Growth hormone replacement decreases plasma levels of matrix metalloproteinases (2 and 9) and vascular endothelial growth factor in growth hormone-deficient individuals / H. S. Randeva, K. C. Lewandowski, J. Komorowski, R. D. Murray, C. J. O'Callaghan, E. W. Hillhouse, H. Stepien, S. M. Shalet // Circulation. – 2004. – 109(20). – Р. 2405–2410.
126. Apelin is a crucial factor for hypoxia-induced retinal angiogenesis / A. Kasai, Y. Ishimaru, T. Kinjo, T. Satooka, N. Matsumoto, Y. Yoshioka et al. // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. – 2010. – 30. – Р. 2182–2187.
127. Kidoya, H. Biology of the apelin-APJ axis in vascular formation / H. Kidoya, N. Takakura // J. Biochem. – 2012. – 152(2). – Р. 125–131.
128. Apelin suppresses apoptosis of human vascular smooth muscle cells via APJ/PI3-K/Akt signaling pathways / R. R. Cui, D. A. Mao, L. Yi, C. Wang, X. X. Zhang, H. Xie et al. // Amino Acids. – 2010. – 39. – Р. 1193–1200.
129. Hypoxia-induced apelin expression regulates endothelial cell proliferation and regenerative angiogenesis. / M. Eyries, G. Siegfried, M. Ciumas, K. Montagne, M. Agrapart, F. Lebrin et al. // Circ. Res. – 2008. – 103. – Р. 432–440.
130. Apelin: a novel marker for the patients with first ST-elevation myocardial infarction / A. M. Kuklinska, B. Sobkowicz, R. Sawicki et al. // Heart and Vessels. – 2010. – 25(5). – Р. 363–367.
131. Li, L. Apelin-13 increases myocardial progenitor cells and improves repair postmyocardial infarction / L. Li, H. Zeng, J. X. Chen // Amer. J. of Physiology Heart. Circ. Physiol. – 2012. – 303(5). – Р. 605–618.
132. Prognostic implications of echocardiographically determined left ventricular mass in the Framingham Heart Study / D. Levy, R. J. Garrison, D. D. Savage et al. // New Engl. J. Med. – 1990. – 322. – P. 1561–1566.
133. Molecular imaging of the cardiac extracellular matrix / H. J. de Haas, E. Arbustini, V. Fuster et al. // Circ. Res. – 2014. – 114(5). – Р. 903–915.
134. Ouzounian, M. Diastolic heart failure: mechanisms and controversies / M. Ouzounian, D. S. Lee, P. P. Liu // Nat. Clin. Pract. Cardiovasc. Med. – 2008. – 5. – Р. 375–386.
135. Extracellular matrix turnover biomarkers predict long-term left ventricular remodeling after myocardial infarction: insights from the REVE-2 study / R. Eschalier, M. Fertin, R. Fay et al. // Circ. Heart Fail. – 2013. – 6(6). – Р. 1199–1205.
136. Кількісна ехокардіографічна оцінка порожнин серця: проект рекомендацій робочої групи з функціональної діагностики Асоціації кардіологів України та Всеукраїнської громадської організації «Асоціація фахівців з ехокардіографії» / В. М. Коваленко, Ю. А. Іванів, М. М. Долженко, С. І. Деяк, С. В. Поташев, Н. М. Носенко // Новости медицины и фармации (Кардиология). – 2011. – 39 с.
137. Paulus, W. J. A novel paradigm for heart failure with preserved ejection fraction: comorbidities drive myocardial dysfunction and remodeling through coronary microvascular endothelial inflammation / W. J. Paulus, C. Tschöpe // J. Am. Coll. Cardiol. – 2013. – 62(4). – Р. 263–271.
138. Vascular effects of apelin in vivo in man / A. G. Japp, N. L. Cruden, D. A. Amer, et al. // J. Am. Coll. Cardiol. – 2008. – 52. – P. 908–913.
139. In vivo genetic profiling and cellular localization of apelin reveals a hypoxia-sensitive, endothelial-centered pathway activated in ischemic heart failure / A. Y. Sheikh, H. J. Chun, A. J. Glassford et al. // Amer. J. Physiol. Heart Circ. Physiol. – 2008. – 294. – P. 88–98.
140. The apelin-APJ pathway exists in cardiomyogenic cells derived from mesenchymal stem cells in vitro and in vivo / L. R. Gao, N. K. Zhang, J. Bai et al. // Cell Transplantation. – 2010. – 19(8). – Р. 949–958.
141. Apelin: a novel marker for the patients with first ST-elevation myocardial infarction / M. Agnieszka, M. Kuklinska, B. Sobkowicz, R. Sawicki, W. J. Musial, E. Waszkiewicz, S. Bolinska, J. Małyszko // Heart and Vessels. – 2010. – 25(5). – Р. 363–367.
142. Direct effects of apelin on cardiomyocyte contractility and electrophysiology / K. Farkasfalvi, M. A. Stagg, S. R. Coppen et al. // Biochem. And Biophys. Res. Commun. – 2007. – 357(4). – Р. 889–895.
143. Modulation of the apelin/APJ system in heart failure and atherosclerosis in man / S. L. Pitkin, J. J. Maguire, R. E. Kuc, A. P. Davenport // British. J. of Pharmacol. – 2010. – 160(7). – Р. 1785–1795.
144. Sasso, F. C. Increased vascular endothelial growth factor mRNA expression in the heart of streptozotocin-induced diabetic rats / F. C. Sasso, O. Carbonara, E. Persico // Metabolism. – 2003 – 52. – Р. 675–678.
145. Marfella, R. Expression of angiogenic factors during acute coronary syndromes in human type 2 diabetes / R. Marfella, K. Esposito, F. Nappo // Diabetes. – 2004 – 53. – Р. 2383–2391.
146. Increased Vascular Endothelial Growth Factor Expression But Impaired Vascular Endothelial Growth Factor Receptor Signaling in the Myocardium of Type 2 Diabetic Patients With Chronic Coronary Heart Disease / F. Sasso, D. Torella, O. Carbonara et al. // J. Am. Coll. Cardiol. – 2005. – 46(5). – Р. 827–834. – Doi : 10.1016/j.jacc.2005.06.007
147. Features of cardiac remodeling, associated with blood pressure and fibrosis biomarkers, are frequent in subjects with abdominal obesity / R. Eschalier, P. Rossignol, A. Kearney-Schwartz et al. // Hypertension. – 2014. – 63(4). – Р. 740–746.
148. van Linthout, S. Crosstalk between fibroblasts and inflammatory cells / S. van Linthout, K. Miteva, C. Tschöpe // Cardiovasc. Res. – 2014. – 102(2). – Р. 258–269.
149. Mathis, S. Immunometabolism: an emerging frontier / S. Mathis, S. E. Shoelson // Nat. Rev. Immunol. – 2011. – 11. – P. 81
150. [Kubin](javascript:void(0);), T. Oncostatin M is a major mediator of cardiomyocyte dedifferentiation and remodeling / [T. Kubin](javascript:void(0);), [J. Pling](javascript:void(0);), [S. Kostin](javascript:void(0);) // Cell Stem. Cell. – 2011. – 9. – P. 420–432.
151. Signaling network of Oncostatin M pathway / [G. Dey](http://link.springer.com/search?facet-creator=%22Gourav+Dey%22), [A. Radhakrishnan](http://link.springer.com/search?facet-creator=%22Aneesha+Radhakrishnan%22), [N. Syed](http://link.springer.com/search?facet-creator=%22Nazia+Syed%22), [J. K. Thomas](http://link.springer.com/search?facet-creator=%22Joji+Kurian+Thomas%22), [A. Nadig](http://link.springer.com/search?facet-creator=%22Arpitha+Nadig%22), [K. Srikumar](http://link.springer.com/search?facet-creator=%22Kotteazeth+Srikumar%22), [P. P. Mathur](http://link.springer.com/search?facet-creator=%22Premendu+Prakash+Mathur%22), [A. Pandey](http://link.springer.com/search?facet-creator=%22Akhilesh+Pandey%22), [S. K. Lin](http://link.springer.com/search?facet-creator=%22Sze-Kwan+Lin%22), [R. Raju](http://link.springer.com/search?facet-creator=%22Rajesh+Raju%22), [T. S. Keshava-Prasad](http://link.springer.com/search?facet-creator=%22T.+S.+Keshava+Prasad%22) // Journal of Cell Communication and Signaling. – 2013. – 7(2). – Р. 103–108.
152. Net Path: a public resource of curated signal transduction pathways / K. Kandasamy, S. S. Mohan, R. Raju, S. Keerthikumar, G. S. Kumar, A. K. Venugopal, D. Telikicherla et al. // Genome Biol. – 2010. – 11. – Р. R3. – Doi : 10.1186/gb-2010-11-1-r3
153. CP690,550 inhibits oncostatin M-induced JAK/STAT signaling pathway in rheumatoid synoviocytes / K. Migita, A. Komori, T. Torigoshi, Y. Maeda, Y. Izumi, Y. Jiuchi, T. Miyashita, M. Nakamura, S. Motokawa, H. Ishibashi // Arthritis. Res. Ther. – 2011. – 13. – Р. R72. – Doi : 10.1186/ar3333
154. Oncostatin M promotes STAT3 activation, VEGF production, and invasion in osteosarcoma cell lines / S. L. Fossey, M. D. Bear, W. C. Kisseberth, M. Pennell, C. A. London // BMC Cancer. – 2011. – 11. – Р. 125. – Doi : 10.1186/1471-2407-11-125
155. Enhancement of placenta growth factor expression by oncostatin M in human rheumatoid arthritis synovial fibroblasts / H. J. Tu, T. H. Lin, Y. C. Chiu, C. H. Tang, R. S. Yang, W. M. Fu // J. Cell Physiol. – 2012. – 9. – Р. 325–329.
156. Oncostatin M is a novel inhibitor of TGF-beta1-induced matricellular protein expression / R. Sarkozi, C. Hauser, S. J. Noppert, A. Kronbichler, M. Pirklbauer, V. M. Haller, J. Grillari, R. Grillari-Voglauer, G. Mayer, H. Schramek // Am. J. Physiol. Renal. Physiol. – 2011. – 301. – Р. 1014–1025. – Doi : 10.1152/ajprenal.00123.2011
157. OSM Enhances Angiogenesis and Improves Cardiac Function after Myocardial Infarction / X. Zhang, D. Zhu, L. Wei et al. // Bio. Med. Research International. – 2015. – 2(15). – 10 p. – Doi : 10.1155/2015/317905
158. Opposing roles of STAT-1 and STAT-3 in regulating vascular endothelial growth factor expression in vascular smooth muscle cells / A. Albasanz-Puig, J. Murray, M. Namekata, E. S. Wijelath // Biochem. Biophys. Res. Commun. – 2012. – 428(1). – Р. 179–184. – Doi : 10.1016/j.bbrc.2012.10.037
159. The inflammatory mediator oncostatin M induces angiopoietin 2 expression in endothelial cells in vitro and in vivo / K. Rychli, C. Kaun, P. J. Hohensinner et al. // Journal of Thrombosis and Haemostasis. – 2010. – 3(8). – Р. 596–604.
160. Richard, A. J. The role of JAK-STAT signaling in adipose tissue function / A. J. Richard, J. M. Stephens // Biochim. Biophys. Acta. – 2014. – 1842. – P. 431–439.
161. Harmancey, R. Adaptation and maladaptation of the heart in obesity / R. Harmancey, C. R. Wilson, H. Taegtmeyer // Hypertension. – 2008. – 52(2). – P. 181–187.
162. Type 2 diabetes mellitus: From a metabolic disorder to an inflammatory condition / I. Hameed, S. R. Masoodi, S. A. Mir, M. Nabi, K. Ghazanfar, B. A. Ganai // World Journal of Diabetes. – 2015. – 6(4). – Р. 598–612.
163. Myocardial extracellular volume fraction quantified by cardiovascular magnetic resonance is increased in diabetes and associated with mortality and incident heart failure admission / T. C. Wong, K. M. Piehler, I. A. Kang et al. // Eur. Heart J. – 2014. – 35(10). – Р. 657–664.
164. Therapeutic targets in heart failure: refocusing on the myocardial interstitium / E. B. Schelbert, G. C. Fonarow, R. O. Bonow et al. // J. Am. Coll. Cardiol. – 2014. – Р. S0735-1097(14)01397-7
165. Jarolim, P. Overview of cardiac markers in heart disease / P. Jarolim // Clin. Lab. Med. – 2014. – 34(1). – Р. 1–14.
166. Ezzati M. Cardiovascular disease, chronic kidney disease, and diabetes mortality burden of cardiometabolic risk factors from 1980 to 2010: a comparative risk assessment. The Global Burden of Metabolic Risk Factors for Chronic Diseases Collaboration / M. Ezzati // Lancet Diabetes Endocrinol. – 2014. – 2. – Р. 634–647.
167. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010 / R. Lozano, M. Naghavi, K. Foreman et al. // Lancet. – 2012. – 380. – Р. 2095–2128.
168. Long-termeffects of the Diabetes Prevention Program interventions on cardiovascular risk factors: a reportfrom theDPP Outcomes Study / Diabetes Prevention Program Outcomes Study Research Group, T. J. Orchard, M. Temprosa, E. Barrett-Connor, S. E. Foyler et al. // Diabet Med. – 2013. – 30. – Р. 46–55.
169. Ferrannini E. The Target of Metformin in Type 2 Diabetes / E. Ferrannini // N. Engl. J. Med. – 2014. – 371(16). – P. 1547–1548.
170. Паньків, В. І. Цукровий діабет 2-го типу: як уникнути помилок і підвищити ефективність лікування / В. І. Паньків // Международный эндокринологический журнал. – 2013. – 4(52). – С. 4–8.
171. Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes: A Patient-Centered Approach: Position Statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD) / S. E. Inzucchi, R. M. Bergenstal, J. B. Buse, M. Diamant, E. Ferrannini, M. Nauck, A. L. Peters, A. Tsapas, R. Wender, D. R. Matthews // Diabetes Care. – 2012. – 35(6). – Р. 1364–1379. – Doi : 10.2337/dc12-0413
172. Grant, J. S. An Overview of Metformin and Implications in the Workplace / J. S. Grant, L. A. Steadman // Workplace Health Saf. – 2015. – 63. – Р. 424–426.
173. Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2015: A Patient-Centered Approach: Update to a Position Statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes / S. E. Inzucchi, R. M. Bergenstal, J. B. Buse, M. Diamant, E. Ferrannini, M. Nauck, A. L. Peters, A. Tsapas, R. Wender, D. R. Matthews // Diabetes Care. – 2015. – 38(1). – Р. 140–149. – Doi : 10.2337/dc14-2441
174. Metformin Pharmacogenomics: Current Status and Future Directions / A. C. Pawlyk, K. M. Giacomini, C. McKeon, A. R. Shuldiner, J. C. Florez // Diabetes. – 2014. – 63(8). – Р. 2590–2599. – Doi : 10.2337/db13-1367
175. Радченко, А. Н. Применеие метформина у больных сахарным диабетом: взгляд кардиолога / А. Н. Радченко // Артериальная гипертензия. – 2011. – 3. – С. 50–63.
176. GoDARTS and UKPDS Diabetes Pharmacogenetics Study Group, Wellcome Trust Case Control Consortium 2, MAGIC Investigators. Common variants near ATM are associated with glycemic response to metformin in type 2 diabetes / K. Zhou, C. Bellenguez, C. C. Spencer et al. // Nat. Genet. – 2011. – 43. – Р. 117–120.
177. Holman, R. R. Cardiovascular outcome trials of glucose-lowering drugs or strategies in type 2 diabetes / R. R. Holman, H. Sourij, R. M. Califf // Lancet. – 2014. – 383. – Р. 2008–2017.
178. Effect of metformin on cardiovascular events and mortality: a meta-analysis of randomized clinical trials / C. Lamanna, M. Monami, N. Marchionni, E. Mannucci // Diabetes, Obesity and Metabolism – 2011. – 13. – Р. 221–228.
179. Improving diabetes prevention with benefit based tailored treatment: risk based reanalysis of Diabetes Prevention Program / J. B. Sussman, D. M. Kent, J. P. Nelson, R. A. Hayward // BMJ. – 2015. – 350. – Р. 454. – Doi : 10.1136/bmj.h454
180. Effects of 1-year treatment with metformin on metabolic and cardiovascular risk factors in non-diabetic upper-body obese subjects with mild glucose anomalies:apost-hoc analysis of the BIGPRO 1 trial / A. Fontbonne, I. Diouf, M. Baccara-Dinet, E. Eschwege, M. A. Charles // Diabetes Metab. – 2009. – 35. – Р. 385–391.
181. Biguanides suppress hepatic glucagon signalling by decreasing production of cyclic AMP / R. A. Miller, Q. Chu, J. Xie, M. Foretz, B. Viollet, M. J. Birnbaum // Nature. – 2013. – 494. – Р. 256–260.
182. Metformin inhibits hepatic gluconeogenesis in mice independently of the LKB1/AMPK pathway via a decrease in hepatic energy state / M. Foretz, S. Hébrard, J. Leclerc et al. // J. Clin. Invest. – 2010. – 120. – Р. 2355–2369.
183. Zolk, O. Disposition of metformin: variability due to polymorphisms of organic cation transporters / O. Zolk // Ann. Med. – 2012. – 44. – Р. 119–129.
184. Metformin pathways: pharmacokinetics and pharmacodynamics / L. Gong, S. Goswami, K. M. Giacomini, R. B. Altman, T. E. Klein // Pharmacogenet Genomics. – 2012. – 22. – Р. 820–827.
185. 10-year follow-up of diabetes incidence and weight loss in the Diabetes Prevention Program Outcomes Study / Diabetes Prevention Program Research Group, W. C. Knowler, S. E. Fowler, R. F. Hamman, C. A. Christophi et al. // Lancet. – 2009. – 374. – Р. 1677–1686.
186. Long-term safety, tolerability, and weight loss associated with metformin in the Diabetes Prevention Program Outcomes Study / W. C. Knowler, W. C. Fowler, R. F. Hamman et al. ; Diabetes Prevention Program Research Group // Diabetes Care. – 2012. – 35. – Р. 731–737.
187. Effects of metformin on the regulation of free fatty acids in insulin resistance: a double-blind, placebo-controlled study / M. Castro Cabezas, J. P. van Wijk, J. W. Elte, B. Klop // J. Nutr. Metab. – 2012. – 9(3). – Р. 462–463.
188. A clinical trial to maintain glycemic control in youth with type 2 diabetes / P. Zeitler, K. Hirst, L. Pyle et al. // N. Engl. J. Med. – 2012. – 366. – Р. 2247–2256.
189. Metformin reduces endothelial cell expression of both the receptor for advanced glycation end products and lectin–like oxidized receptor 1 / N. Ouslimani, M. Mahrouf, J. Peynet et al. // Metabolism. – 2007. – 56(3). – P. 308–313.
190. Rena, G. Molecular action and pharmacogenetics of metformin: current understanding of an old drug / G. Rena, E. R. Pearson, K. Sakamoto // Diabetes Management. – 2012. – 2. – Р. 439–452.
191. Shah, D. D. Metformin therapy and outcomes in patients with advanced systolic heart failure and diabetes / D. D. Shah, G. C. Fonarow, T. B. Horwich // J. Cardiac Failure – 2010. – 16. – Р. 200–206.
192. Fay, W. P. Vascular functions of the plasminogen activation system / W. P. Fay, N. Garg, M. Sunkar // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. – 2007. – 27(6). – P. 1231–1237.
193. Metformin restores the penile expression of nitric oxide synthase in high fat–fed obese rats / Y. W. Kim, S. Y. Park, J. Y. Kim, J. Y. Huh // J. Androl. – 2007. – 26(3). – P. 34–38.
194. Cardiovascular safety of anti-diabetic drugs / R. Kumar, D. M. Kerins, T. Walther // European Heart Journal. Cardiovascular Pharmacotherapy. – 2015. – Р. 202–208. – Doi : 10.1093/ehjcvp/pvv035
195. Metformin inhibits proinflammatory responses and nuclear factor–(Nf-kb) in human vascular wall cells / K. Isoda, J. L. Young, A. Zirlik et al // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. – 2006. – 26(3). – P. 611–617.
196. Long-term effects of metformin on endothelial function in type 2 diabetes: a randomized controlled trial / J. de Jager, A. Kooy, C. Schalkwijk, J. van der Kolk, P. Lehert, D. Bets, M. G. Wulffelé, A. J. Donker, C. D. Stehouwer // J. Intern. Med. – 2014. – 275. – Р. 59–70.
197. Kamenova, P. Metformin Reduces Cardiometabolic Risk Factors in People at High Risk for Development of Type 2 Diabetes and Cardiovascular Disease / P. Kamenova, I. Atanasova, G. Kirilov // J. Diabetes Metab. – 2014. – 5. – Р. 470.
198. Glucose regulation of load-induced mTOR signaling and ER stress in mammalian heart / S. Sen, B. K. Kundu, H. C. Wu, S. S. Hashmi, P. Guthrie, L. W. Locke, R. J. Roy, G. P. Matherne, S. S. Berr, M. Terwelp et al. // J. Am. Heart Assoc. – 2013. – 2(3). – Р. 796.
199. Sulfonylurea versus metformin monotherapy in patients with type 2 diabetes: a cochrane systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials and trial sequential analysis / B. Hemmingsen, J. B. Schroll, J. Wetterslev, C. Gluud, A. Vaag, D. P. Sonne, L. H. Lundstrоm, T. Almdal // CMAJ Open. – 2014. – 2. – Р. 162–175.
200. Хрисанфова, Е. Н. Антропология : учеб. / Е. Н. Хрисанфова, И. В. Перевозчиков. – М. : Изд-во МГУ, 1991. – 319 с.
201. Уніфікований клінічний протокол медичної допомоги «Ішемічна хвороба серця» МОЗ України. – 2011. – 41 с.
202. Наказ МОЗ України № 1118 від 21. 12. 2012 «Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при цукровому діабеті 2 типу». – <https://www.moz.gov.ua/ua/portal/dn_20121221_1118.html>.
203. Reappraisal of European guidelines on hypertension management : a European Society of Hypertension Task Force document / G. Mancia, S. Laurent, E. Agabiti-Rosei et al. // J. Hypertension. – 2009. – 27. – P. 2121–2158.
204. Артеріальна гіпертензія. Оновлена та адаптована клінічна настанова, заснована на доказах (2012 рік) / Робоча група з артеріальної гіпертензії Української асоціації кардіологів // Артеріальна гіпертензія. – 2012. – 1(21). – С. 96–152.
205. Рекомендації асоціації кардіологів України з діагностики, лікування та профілактики хронічної серцевої недостатності у дорослих / Л. Г. Воронкова, К. М. Амосова та ін. – К., 2010. – 48 с.
206. Guideline Update for the Diagnosis and Management of Chronic Heart Failure in the Adult: A report of the American College of Cardiology / American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Update the 2001 Guidelines for the Evaluation and Management of Heart Failure / S. A. Hunt, W. T. Abraham, M. H. Chin et al. // Circulation. – 2005. – 112. – P. 154–235.
207. Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases: executive summary. The Task Force on Diabetes and Cardiovascular Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for the Study of Diabetes (EASD) / L. Rydén et al. // Eur. Heart. J. – 2007. – 28. – P. 88–136.
208. Obesity: preventing and managing the global epidemic: report of a WHO consultation / WHO. − Geneva : WHO, 2000. – 894. – 253 p.
209. Du Bois, D. A formula to estimate the approximate surface area if height and weight be known / D. Du Bois, E. Du Bois // Arch. Intern. Med. – 1916. – 17. – P. 863–871.
210. Alberti, K. G. The metabolic syndrome – a new worldwide definition / K. G. Alberti, P. Zimmet, J. Shaw // Lancet. – 2005. – 366. – P. 1059–1062.
211. Waist Circumference and Waist–Hip Ratio: report of a WHO Expert Consultation / WHO. – Geneva : WHO, 2008. – 39 p.
212. Lindström, J. The diabetes risk score: a practical tool to predict type 2 diabetes risk / J. Lindström, J. Tuomilehto // Diabetes Care. – 2003. – 26. – P. 725–371.
213. [Identifying adults at high risk for diabetes and cardiovascular disease using hemoglobin A1c / R. T. Ackerman et al. // Am. J. Prev. Med. – 2011. – 40(1). – Р. 11–17.](http://www.ajpm-online.net/article/S0749-3797(10)00538-6/abstract)
214. Diagnosing insulin resistance in the general population / K. A. McAuley et al. // Diabetes Care. – 2001. – 24. – P. 460–464.
215. Homeostasis model assessment: insulin resistance and b-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man / D. R. Matthews, J. P. Hosker, A. S. Rudenski et al. // Diabetologia. – 1985. – 28. – P. 412–419.
216. Insulin Sensitivity and Insulin Secretion Determined by Homeostasis Model Assessment (HOMA) and Risk of Diabetes in a Multiethnic Cohort of Women: The Women’s Health Initiative Observational Study / Y. Song, J. E. Manson, L. Tinker et al. // Diabetes Care. – 2007. – 30(7). – Р. 1747–1752.
217. Friedewald-Estimated Versus Directly Measured Low-Density Lipoprotein Cholesterol and Treatment Implications / S. S. Martin, M. J. Blaha, M. B. Elshazly et al. // J. Am. Coll. Cardiol. – 2013. – 62(8). – Р. 732–739.
218. Лутай, М. І. Дисліпопротеїдемії: клінічне значення та класифікації / М. І. Лутай // Нова медицина. – 2003. – 4(9). – С.16–21.
219. Ковальова, О. М. Діагностика ендотеліальної функції – оцінка вазоактивного пулу оксиду азота: метод. рекомендації / О. М. Ковальова, Г. В. Демиденко, Т. В. Горбач. – Київ. – 2007. – 19 с.
220. American Society of Echocardiography recommendations foruse of echocardiography in clinical trials / J. S. Gottdiener, J. Bednarz, R. Devereux et al. // J. Am. Soc. Echocardiogr. – 2004. – 17. – P. 1086–1119.
221. Recommendations for chamber quantiﬁcation / R. M. Lang, M. Bierig, R. B. Devereux, F. A. Flachskampf, E. Foster, P. A. Pellikka, M. H. Picard, M. J. Roman, J. Seward, J. Shanewise, S. Solomon, K. T. Spencer, M. St. J. Sutton, W. Stewart // Eur. J. Echocardiography. – 2006. – 7. – Р. 79–108.
222. Du Bois, D. A formula to estimate the approximate surface area if height and weight be known / D. Du Bois, E. Du Bois // Arch. Intern. Med. – 1916. – 17. – P. 863–871.
223. Assessment of left ventricular function by the midwall fractional shortening/end-systolicstress relation in human hypertension / G. de Simone, R. B. Devereux, M. J. Roman, A. Ganau, P. S. Saba, M. H. Alderman et al. // J. Am. Coll. Cardiol. – 1994. – 23. – Р. 1444–1451.
224. Midwall left ventricular mechanics. An independent predictor of cardiovascular risk in arterial hypertension / G. de Simone, R. B. Devereux, M. J. Koren, G. A. Mensah, P. N. Casale, J. H. Laragh // Circulation. – 1996. – 93. – Р. 259–265.
225. Left ventricular myocardial remodeling and contractile state in chronic aortic regurgitation / K. Tanguchi, T. Kawamoto, S. Kuki еt al. // Clin. Cardiol. – 2000. – 23. – P. 608–614.
226. Recommendations for chamber quantification: a report from the American society of Echocardiography’s Guidelines and Standards Committee and the Chamber Quantification Writing Group, developed in conjunction with European Association of Echocardiography, a branch of the European Society of Cardiology / R. M. Lang, M. Bierig, R. B. Devereux et al. // J. Am. Soc. Echocardiogr. – 2005. – 18. – P. 1440–1463.
227. Left ventricular mass: allometric scaling, normative values, effect of obesity and prognostic performance / J. A. Chirinos, P. Segers, M. L. De Buyzere, R. A. Kronmal, M. W. Raja, D. De Bacquer et al. // Hypertension. – 2010. – 56. – Р. 91–98.
228. LV mass assessed by echocardiography and CMR, cardiovascular outcomes and medical practice / A. C. Armstrong, S. Gidding, O. Gjesdal, C. Wu, D. A. Bluemke, J. A. Lima // JACCCardiovasc. Imaging. – 2012. – 5. – Р. 837–848.
229. Cross-sectional multiplane transesophageal echocardiographic measurements: comparisonwith standard transthoracic values obtained in the samesetting / P. C. Colombo, A. Municino, A. Brofferio, L. Kholdarova, M. Nanna, A. Ilercil // Echocardiography. – 2002. – 19. – Р. 383–390.
230. Patterns of left ventricular hypertrophy and geometric remodeling in essential hypertension / A. Ganau, R. B. Devereux, M. J. Roman et al. // J. Am. Coll. Cardiol. – 1992. – 19. – Р. 1550–1558.
231. Left ventricular concentric geometry during treatment adversely affects cardiovascular prognosis in hypertensive patients / M. L. Muiesan, M. Salvetti, C. Monteduro, B. Bonzi, A. Paini, S. Viola et al. // Hypertension. – 2004. – 43. – Р. 731–738.
232. Piya, M. K. Adipokine inflammation and insulin resistance: the role of glucose, lipids and endotoxin / M. K. Piya, P. G. McTernan, S. Kumar // J. of Endocrinology. – 2013. – 216. – Р. 1–15.
233. Julius, S. Overweight and hypertension: a 2-way street? / S. Julius, M. Valentini, P. Palatini // Hypertension. – 2000. – 35. – Р. 807–813.
234. Interleukin-6 enchances glucose-stimulated insulin secretion from pancreatic β -cells: potential involvement of the PLC-IP3-dependent pathway / T. Suzuki, J. Imai, T. Yamada, Y. Ishigaki, K. Kaneko, K. Uno, Y. Hasegawa // Diabetes. – 2011. – 60. – Р. 537–547.
235. Ferrannini, E. Insulin and Blood Pressure: Connected on a Circumference? / E. Ferrannini // Hypertension. – 2005. – 45. – Р. 347–348.
236. Impaired fasting glucose, blood pressure and cardiovascular disease mortality / P. Henry, F. Thomas, A. Benetos et al. // Hypertension. – 2002. – 40. – P. 458–463.
237. HIF-1 regulates hypoxia- and insulin-induced expression of apelin in adipocytes / A. J. Glassford, P. Yue, A. Y. Sheikh et al. // Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab. – 2007. – 293(6). – Р. 1590–1596.
238. Apelin stimulates glucose uptake but not lipolysis in human adipose tissue ex vivo / C. Attane, D. Daviaud, C. Dray et al. // J. Mol. Endocrinol. – 2011. – 46(1). – Р. 21–28.
239. General and abdominal adiposity and risk of death in Europe / T. Pischon, H. Boeing, K. Hoffmann, M. Bergmann, M. B. Schulze, K. Overvad, Y. T. van der Schouw, E. Spencer, K. G. Moons, A. Tjоnneland // New England Journal of Medicine. – 2008. – 359. – P. 2105–2120.
240. Endothelial dysfunction as a target for prevention of cardiovascular disease / D. Versari, E. Daghini, A. Virdis, L. Ghiadoni, S. Taddei // Diabetes Care. – 2009. – 32. – P. S314–321.
241. Angiogenesis Associated With Visceral and Subcutaneous Adipose Tissue in Severe Human Obesity / S. Ledoux, I. Queguiner, S. Msika et al. // Diabetes. – 2008. – 57(12). – Р. 3247–3257.
242. 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.
243. New ADA/EASD Concensus recommends metformin at diagnosis of type 2 diabetes / Diabetes Care. – 2006. – 29(8). – P.1963 – 1972.
244. Effects of the nitric oxide donors, sodium nitroprusside, on resting leg glucose uptake in patients with type 2 diabetes / D. C. Henstridge, B. A. Kingwell, M. F. Formoza, et al. // Diabetologia. – 2005. – 48. – P. 2602-2608.
245. Laaksonen D.F Metabolic syndrome and development of diabetes mellitus: application and validation of recently suggested definition of the metabolic syndrome in a prospective cohort stady. / D. F. Laaksonen, H. M. Laaka, L. K. Niskanen et al // Am. J. Epidemiol. –2002. – 156. – P.1070–1077.
246. Kurukulasuriya R. Selective decreased in visceral fat is associated with weight loss during metformin treatment in African Americans with type 2 diabetes / R. Kurukulasuriya, M. Banerij, R. Chaiken, H. Lebovitz // Diabetes. – 1999. – 48. – P.A315.
247. Daskalopoulou S.S. Prevention and treatment of the metabolic syndrome / S. S. Daskalopoulou, D. P. Mikhailidis, M. Elisaf // Angiology. – 2004. –Vol.55(6). –P.3145–3152.
248. Mannucci E. Effect of metformin on glucagon–like peptide 1 (GLP–1) and leptin levels in obese nondiabetic subjects / E. Mannucci, A. Ognibene, F.Cremasco et al. // Diabetes Care. – 2001. – 24(3). –P.489–494.
249. Kirpichnikov D. Metformin. An Update / D. Kirpichnikov, S. I. McFarlane, J. R. Sowers // Ann. Intern. Med. – 2002. – 137. –P. 25–33.
250. Hawley S.A. The antidiabetic drug metformin activates the AMP-activated protein kinase cascade via an adenine nucleotide-independent mechanism / S. A. Hawley, A. E. Gadalla, G. S. Olsen, D. G. Hardie // Diabetes. – 2002. – 51. – P.2420–2425.
251. Lee W. J. Alpha-lipoic acid prevents endothelial dysfunction in obese rats via activation of AMP-activated protein kinase / W. J. Lee, I. K. Lee, H. S. Kim et al. // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. – 2005. – 25. – P.2488–2494.
252. Antidiabetes drug metformin is a donor of nitric oxide: ESR measurement of efficiency / V.F. Serezhenkov, I. S. Kuznetsov, T. I. Romantsova, M. I. Kuznetsova el.al. // Biophysics/ - 2011. – 56(6). – Р. 1088-1095.
253. Matsumoto T. Metformin normalizes endothelial function by suppressing vasoconstrictor prostanoids in mesenteric arteries from OLETF rats, a model of type 2 diabetes / T. Matsumoto,E. Noguchi, K. Ishida et al. // Am. J. Physiol. Heart. Circ. Physiol. – 2008. – 295(3). – P.1165 – 1176.
254. Effects of metformin on microvascular function and exercise tolerance in women with angina and normal coronary arteries: a randomized, double–blind, placebo–controlled study / S. Jadhav, W. Ferrell, I. A. Greer et al. // J.Am.Coll.Cardiol. – 2006. – 48 (5). – P.956–963.
255. Rega G. Inflammatory Cytokines Interleukin-6 and Oncostatin M Induce Plasminogen Activator Inhibitor-1 in Human Adipose Tissue **/** G. Rega, C. Kaun, T.W. Weiss // Circulation. – 2005. – Vol.111. – P.1938-1945.
256. Mamputu J.C. Antiatherogenic properties of metformin: the experimental evidence / J. C. Mamputu, N. F. Wiernsperger, G. A. Renier // Diabetes Metab. – 2003. – 29 (6). – P.71–76.
257. Scarpello J.H. Improving survival with metformin: the evidence base today. / J. H. Scarpello // Diabetes Metab. – 2003. –Vol. 29(6). –P.36–43.
258. Tzou W.S. Increased subclinical atherosclerosis in young adults with metabolic syndrome: The Bogalusa Heart Study / W.S. Tzou, P.S. Douglas, S.R. Srinivasan et al. // J. Am. Coll. Cardiol. – 2005. – Vol. 46 (3). – P.457– 463.
259. Grand P.J. Beneficial effects of metformin on hemostasis and vascular function in max / P.J. Grand //Diabetes Metab. – 2003. –Vol. 29(6). – P.45–52.
260. Hong Y. Metabolic syndrome, its preeminent clusters, incident coronary heart disease and all–cause mortality – results of prospective analysis for the Atherosclerosis Risk in Communities study / Y. Hong, X. Jin, J. Mo // J.Intern.Med. – 2007. –Vol. 262(1). – P.113–123.
261. Rega G. **Vascular endothelial growth factor is induced by the inflammatory cytokines interleukin-6 and oncostatin m in human adipose tissue in vitro and in murine adipose tissue in vivo /** G. Rega, C. Kaun, S. Demyanets [et al.] **//** Arterioscler.Thromb.Vasc.Biol. – 2007. – Vol. 27(7). – P. 1587 – 1595.
262. Rexrode K.M. Relationship of total and abdominal adiposity with CRP and IL-6 in women / K.M. Rexrode, A. Pradhan, J.E. Manson [et al.] // Ann. Epidemiol. – 2003. – Vol.13. – P.674–682.
263. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complication in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34) / UK Prospective Diabetes Stydy (UKPDS) Group // Lancet. – 1998. – 352. – P. 854–865.
264. Davis B.J. Activation of the AMP–activated kinase by antidiabetes drug metformin stimulates nitric oxide synthesis in vivo by promoting the association of heat shock protein 90 and endothelial nitric oxide synthase / B.J.Davis, Z.Xie, B.Viollet, M.H.Zou // Diabetes. – 2006. – Vol.55 (2). –P.496–450.
265. De Aquiar L.G. Metformin improves endothelial vascular reactivity in first–degree relatives of type diabetic patient with metabolic syndrome and normal glucose tolerance / L.G De Aquiar., L.R.Bahia N., Villela // Diabetes Care. – 2006. – Vol. 29 (5). –P.1083–1089.
266. Гублер, Е. В. Вычислительные методы анализа и распознавания патологических процессов / Е. В. Гублер // Л.: Медицина, 1978. – 274. с.
267. Минцер О.П. Кибернетическое прогнозирование в пульмонологии / О. П. Минцер, В. Н. Молотков // М.: Медицина. – 1983. – с.54.
268. Сиренко Ю. Н. Стандарты медицинской помощи при сахарном диабете (американская ассоциация сахарного диабета, 2015) / Ю. Н. Сиренко // Артериальная гипертензия. – 2015. – № 4 (42). – С. 95–99.
269. Diabetes mellitus and vascular endothelial dysfunction: current perspectives / D. Tousoulis, A. M. Kampoli, C. Stefanadis et al. // Curr. Vasc. Pharmacol. – 2012. – 10. – С. 19-32.
270. Маньковский Б. Н. Новое руководство по лечению сахарного диабета 2 типа – что изменилось, в чем значение для клинической практики? / Б. Н. Маньковский // Диабет. Ожирение. Метаболический синдром. – 2012. – № 1. – С. 31–36.
271. Diabetes Mellitus-Associated Vascular Impairment: Novel Circulating Biomarkers and Therapeutic Approaches / D. Tousoulis, N. Papageorgiou, E. Androulakis et al. // J. Am. Coll. Cardiol. – 2013. – 62(8). – С. 667-676.
272. Свищенко Е. П. Коморбидность артериальной гипертензии и сахарного диабета 2 типа / Е. П. Свищенко, Б. Н. Маньковский, Д. Д. Иванов // Здоровье Украины. – 2013.– № 1 (302). – С. 14–15.
273. Diabetes and cardiovascular disease in older adults: current status and future directions / J. B. Halter, N. Musi, H. F. McFarland, J. P. Crandall, A. Goldberg // Diabetes. – 2014. – 63. – Р. 2578 - 2589.
274. Ogawa, S. The heart as an endocrine organ / S. Ogawa, A. J. de Bold // Endocr Connect. – 2014. – 3(2). – P. R31–R44. – Doi : 10.1530/EC-14-0012.
275. Metabolic syndrome: is equine disease comparable to what we know in humans? / A. Ertelt, A.-K. Barton, R. R. Schmitz, H. Gehlen // Endocr. Connect. – 2014. – 3(3). – P. R81–R93. – Doi : 10.1530/EC-14-0038.
276. Study of serum apelin and its relation to obesity-associated hypertension / S. N. Assaad, A. A. El-Aghoury, E. M. El-Sharkawy et al. // Egypt J Obes Diabetes Endocrinol. – 2015. – 1. – Р. 28-35.
277. Apelin, a newly identified adipokine up-regulated by insulin and obesity / J. Boucher, B. Masri, D. Daviaud. – Endocrinology. – 2005. – 146(4). – Р. 1764–1771.
278. The apj receptor is expressed in pancreatic islets and its ligand, apelin, inhibits insulin secretion in mice / M. Sorhede Winzell, C. Magnusson, B. Ahren. – Regul. Pept. – 2005. – 131(1–3). – Р. 12–17.
279. Plasma apelin: A novel biomarker for predicting diabetes / W. Y. Ma, T.Y. Yu, J. N. Wei // Clin Chim Acta. – 2014. – 3. – 456-462.
280. Changes and relations of circulating visfatin, apelin, and resistin levels in normal, impaired glucose tolerance, and type 2 diabetic subjects / L. Li, G. Yang, Q. Li et al. // Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes. – 2006. – 114. – P. 544–548.
281. Adipose tissue dysregulation in patients with metabolic syndrome / A. A. Bremer, S. Devaraj, A. Afify, I. Jialal // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2011. – 96(11). – P. е1782–1788.
282. Reciprocal regulation of plasma apelin and vasopressin by osmotic stimuli / M. Azizi, X. Iturrioz, A. Blanchard et al. // J. Amer. Soc. Nephrol. – 2008. – 19. – P. 1015–1024.
283. Retardation of retinal vascular development in apelin-deficient mice / A. Kasai, N. Shintani, H. Kato et al. // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. – 2008. – 28(10). – P. 1717–1722.
284. Impact of sex on cardiovascular outcome in patients at high cardiovascular risk: analysis of the Telmisartan Randomized Assessment Study in ACE-Intolerant Subjects With Cardiovascular Disease (TRANSCEND) and the Ongoing Telmisartan Alone and in Combination With Ramipril Global End Point Trial (ONTARGET) / K. Kappert, M. Böhm, R. Schmieder et al. // Circulation. – 2012. – 126(8). – Р. 934–941.
285. Circulating apelin levels are associated with cardiometabolic risk factors in women with previous gestational diabetes / B. Akinci, A. Celtik, S. Tunali // [Archives of Gynecology and Obstetrics](http://link.springer.com/journal/404). – 2014. – 4(289). – Р. 787–739.
286. Diabetes, Pre-Diabetes and Cardiovascular Diseases developed with the EASD. ESC Clinical Practice Guidelines // Eur. Heart. J. – 2013. – 34. – С. 3035–3087.
287. GW25-e4356 Apelin Treatment Prevents Hippocampal Inflammation and Oxidative Stress in Hypertensive Mice via Activation of the BDNF/eNOS/NO Signaling / H. Jin, W. Jin, Y. Xu et al. // J. Am. Coll. Cardiol. – 2014. – 64(16\_S). – Doi : 10.1016/j.jacc.2014.06.340
288. The Relationship between Serum Apelin Concentration and Selected Anthropometric Parameters, Serum Lipids and Carotid Intima-Media Thickness in Young Subjects with Primary Arterial Hypertension / A. Strażyńska, K. Hoffmann, W. Bryl, I. Zaporowska-Stachowiak, M. Kostrzewska et al. // J. Metabolic. Synd. – 2015. – 4(185). – Doi : 10.4172/2167-0943.1000185Х
289. Vascular endothelial growth factor and monocyte chemoattractant protein-1 levels unaltered in symptomatic atherosclerotic carotid plaque patients from north India / D. Khurana, D. Mathur, S. Prabhakar et al. // Front. Neurol. – 2013. – 4. – Р. 27.
290. Body mass index is directly associated with biomarkers of angiogenesis and inflammation in children and adolescents et al. / M. Siervo, D. Ruggiero, R. Sorice et al. // Nutrition. – 2011. – 22. – P. 142–151.
291. Діагностика і лікування метаболічного синдрому, цукрового діабету, предіабету і серцево-судинних захворювань: методичні рекомендації Робочої групи з проблем метаболічного синдрому, цукрового діабету, предіабету та серцево-судинних захворювань Української асоціації кардіологів і Української асоціації ендокринологів / O. І. Мітченко, В. В. Корпачев, А. Е. Багрій та ін. – К., 2009. – 40 с.
292. Sahib, A. K. Prediabetes and hypertension / A. K. Sahib, S. K. Sahu, K. N. Reddy // J. Indian. Med. Assoc. – 2007. – 105(1). – P. 25–28.
293. Sex differences in diabetes and risk of incident coronary artery disease in healthy young and middle-aged adults / R. R. Kalyani, M. Laza, P. Ouyang et al. // Diabetes Care. – 2014. – 37. – P. 830–838.
294. Diabetes abrogates sex differences and aggravates cardiometabolic risk in postmenopausal women / F. Mascarenhas-Melo, D. Marado, F. Palavra et al. // Cardiovascular Diabetology. – 2013. – 12. – P. 61.
295. DECODE Study Group. Glucose tolerance and cardiovascular mortality: comparison of fasting and 2-hour diagnostic criteria // Arch. Intern. Med. – 2001. – 161. – P. 397–405.
296. VEGF protects against oxidized LDL toxicity to endothelial cells by an intracellular glutathione-dependent mechanism through the KDR receptor / M. Kuzuya, M. A. Ramos, S. Kanda et al. // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. – 2001. – 21. – P. 765–770.
297. Vascular Endothelial Growth Factors: Biology and Current Status of Clinical Applications in Cardiovascular Medicine / S. Ylä-Herttuala, T. T. Rissanen, I. Vajanto, J. Hartikainen // J. Am. Coll. Cardiol. – 2007. – 49(10). – Р. 1015–1026. – Doi : 10.1016/j.jacc.2006.09.053
298. Distinct characteristics of circulating vascular endothelial growth factor-a and C levels in human subjects / H. Wada, S. Ura, S. Kitaoka et al. // PLoS One. – 2011. – 6(12). – 6 р.
299. Obesity-associated insulin resistance is correlated to adipose tissue vascular endothelial growth factors and metalloproteinase levels / F. J. Tinahones, L. Coín-Aragüez, M. D. Mayas et al. // BMC Physiology. – 2012. – 12(4). – Р. 221–229.
300. Oncostatin M (OSM) protects against cardiac ischaemia/reperfusion injury in diabetic mice by regulating apoptosis, mitochondrial biogenesis and insulin sensitivity / D. Sun, S. Li, H. Wu, M. Zhang, X. Zhang, L. Wei, E. Gao // J. of Cell. and Molec. Med. – 2015. – 19(6). – Р. 1296–1307.
301. Circulating Metabolite Predictors of Glycemia in Middle-Aged Men and Women / P. Würtz, M. Tiainen, V. Mäkinen et al // Diabetes Care. – 2012. – 35(8). – P. 1749–1756.
302. Endothelial dysfunction: The contribution of diabetes mellitus to the risk factor burden in a high risk population / M. Ketete, R. Cherqaoui, A. R. Maqbool et al. // J. Biomed. Sc. and Engineering. – 2013. – 6. – P. 593–597.
303. Dual role of interleukin-6 in regulating insulin sensivity in murine skeletal muscle / I. Nieto-Vazquez, S. Fernandez-Veledo, C. De Alvaro, M. Lorenzo // Diabetes. – 2008. – 57. – P. 3211–3221.
304. Fève, B. The role of interleukins in insulin resistance and type 2 diabetes mellitus / B. Fève, J. Bastard // Nat. Rev. Endocrinol. – 2009. – 5. – P. 305–311.
305. Metabolic dyslipidemia and risk of future coronary heart disease in apparently healthy man and women: the EPIC Norfolk prospective population study / J. S. Rana, M. E. Visser, B. J. Arsencult et al. // Int. J. Cardiol. – 2010. – 143. – P. 399–404.
306. Small, dense low-density lipoprotein particles as a predictor of the risk of ischemic heart disease in men: prospective results from the Quebec cardiovascular study / B. A. Lamarche, S. Tchernof, B. Moorjani et al. // Circulation. – 1997. – 95. – Р. 69–75.
307. Eberly, L. E. Relation of triglyceride levels, fasting and nonfasting, to fatal and nonfatal coronary heart disease / L. E. Eberly, J. Stamler, J. D. Neaton. // Arch. Intern. Med. – 2003. – 163. – Р. 1077–1083.
308. Epigenetic mechanisms of endothelial dysfunction in type 2 diabetes / **F. Prattichizzo**, **A. Giuliani**, **A. Ceka** et al. *//* Clinical Epigenetics. – 2015. – **7. – P**. 56.
309. Relation of left ventricular mass and geometry to morbidity and mortality in uncomplicated essential hypertension / M. Koren, R. B. Devereux, P. N. Casale, D. D. Savage et al. // Ann. Intern. Med. – 2001. – 114. – P. 345–352.
310. Cardioprotection in the aging, diabetic heart: The loss of protective Akt signalling / H. J. Whittington, I. Harding, C. I. Stephenson, R. Bell, D. J. Hausenloy, M. M. Mocanu, D. M. Yellon // Cardiovasc. Res. – 2013. – Р. 268.
311. Impact of obesity and the obesity paradox on prevalence and prognosis in heart failure / C. J. Lavie, M. A. Alpert, R. Arena, M. R. Mehra, R. V. Milani, H. O. Ventura // J. Am. Coll. Cardiol. HF. – 2013. – 1(2). – Р. 93–102.
312. Сіренко, Ю. М. Aртерiальна гіпертензія та супутня патологія / Ю. М. Сіренко. – Донецьк : Видавець Заславський О. Ю., 2010. – 384 с.
313. Colwell, J. A. Type 2 Diabetes, Pre-Diabetes, and the Metabolic Syndrome / J. A. Colwell. // JAMA. – 2011. – 306(2). – P. 215–225.
314. Feihl, F. The macrocirculation and microcirculation of hypertension / F. Feihl, L. Liaudet, B. Waeber // Cur. Hypert. Rep. – 2011. – 11(3). – P. 182–189.
315. Oncostatin M Induces FGF23 Expression in Cardiomyocytes / M. Richter, V. Polyakova, P. Gajawada, J. Pöling, H. Warnecke et al. // J. Clin. Exp. Cardiolog. – 2012. – Р. S9–003. – Doi : 10.4172/2155-9880
316. Therapeutic targeting of the oncostatin M receptor-β prevents inflammatory heart failure / J. Pöling, P. Gajawada, M. Richter et al. // Basic Res. in Cardiology. – 2014. – 109(1). – Р. 396.
317. Oncostatin M mediates STAT3-dependent intestinal epithelial restitution via increased cell proliferation, decreased apoptosis and upregulation of SERPIN family members / F. Beigel, M. Friedrich, C. Probst et al. // PLoS ONE. – 2014. – 9 (4). – Р. 115.
318. Remodeling and dedifferentiation of adult cardiomyocytes during disease and regeneration / M. [Szibor](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Szibor%20M%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=24322910), J. [Pöling](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=P%C3%B6ling%20J%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=24322910), H. [Warnecke](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Warnecke%20H%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=24322910), T. [Kubin](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Kubin%20T%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=24322910), T. [Braun](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Braun%20T%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=24322910) // [Cell. Mol. Life Sci.](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24322910) – 2014. – 71(10). – Р. 1907–1916.
319. Oncostatin M (OSM) protects against cardiac ischaemia/reperfusion injury in diabetic mice by regulating apoptosis, mitochondrial biogenesis and insulin sensitivity / D. [Sun](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Sun%20D%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=25752217), S [Li](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Li%20S%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=25752217), H. [Wu](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Wu%20H%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=25752217), M. [Zhang](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Zhang%20M%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=25752217), X. [Zhang](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Zhang%20X%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=25752217), L. [Wei](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Wei%20L%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=25752217), X. [Qin](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Qin%20X%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=25752217), E. [Gao](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Gao%20E%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=25752217) // [J. Cell. Mol. Med.](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25752217) – 2015. – 19(6). – Р. 1296–1307. – Doi : 10.1111/jcmm.12501
320. Apelin stimulates glucose uptake through the PI3K/Akt pathway and improves insulin resistance in 3T3-L1 adipocytes / S. Zhu, F. Sun, W. Li et al. // Mol. Cell. Biochem. – 2011. – 353(1–2). – Р. 305–313.
321. Activation of catalase by apelin prevents oxidative stress-linked cardiac hypertrophy / C. [Foussal](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Foussal%20C%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=20398658), O. [Lairez](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Lairez%20O%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=20398658), D. [Calise](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Calise%20D%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=20398658), A. [Pathak](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Pathak%20A%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=20398658), C. [Guilbeau-Frugier](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Guilbeau-Frugier%20C%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=20398658), P. [Valet](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Valet%20P%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=20398658), A. [Parini](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Parini%20A%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=20398658), O. [Kunduzova](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Kunduzova%20O%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=20398658) // [FEBS Lett.](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20398658) – 2010. – 584(11). – Р. 2363–2370. – Doi : 10.1016/j.febslet.2010.04.025
322. Effects of weight change and metformin on fibrolysis and the von Willebrand factor in obese nondiabetic subjects. The BIGPRO1 Study / M. A.Charles, P. Morange, E. Eschwege et al. // Diabetes Care. – 1998. – 21. – P.1967–1975.
323. Metformin inhibits adenosine 5’–monophosphate–activated kinase activation and prevents increases in neuropeptide y expression in cultured hypothalamic neurons / C. Chau–Van, M. Gamba, R. Salvi et al. // Endocrinology. – 2007. – 148(2). – P. 507–511.
324. The effect of metformin on insulin resistance and exercise parameters in patients with heart failure / A. K. Wong, R. Symon, M. A. Alzadjali et al. // Eur. J. Heart. Fail. – 2012. – 14 (11.) – Р. 1303–1310.
325. Fryer, L. G. The anti-diabetic drugs rosiglitazone and metformin stimulate AMP-activated protein kinase through distinct signaling pathways / L. G. Fryer, A. Parbu-Patel, D. Carling / J. Biol. Chem. – 2002. – 277. – P. 25226–25232.
326. Cicero, A. F. Metformin and its clinical use: new insights for an old drug in clinical practice / A. F. Cicero, E. Tartagni, S. Ertek // Arch. Med. Sci. – 2012. – 8(5). – Р. 907–917.
327. Ussher, J. R. The impact of current and novel anti-diabetic therapies on cardiovascular risk / J. R. Ussher, G. Sutendra, J. S. Jaswal // Future Cardiol. – 2012. – 8(6). – Р. 895–912.
328. Metformin protects skeletal muscle from cardiotoxin induced degeneration / F. Langone, S. Cannata, C. Fuoco, D. Lettieri Barbato, S. Testa, A. P. Nardozza et al. // PLoS One. – 2014. – 9(12). – Р. 1371.
329. Hardie, G. AMPK: A target for drugs and natural products with effects on both diabetes and cancer / G. Hardie // Diabetes. – 2013. – 62(7). – Р. 2164–2172.
330. Acute cardiovascular effects of apelin in humans: potential role in patients with chronic heart failure / A. G. Japp, N. L. Cruden, G. Barnes et al. // Circulation. – 2010. – 121(16). – Р. 1818–1827.
331. Zeng, X. J. Apelin protects heart against ischemia/reperfusion injury in rat / X. J. Zeng, L. K. Zhang, H. X. Wangetal // Peptides. – 2009. – 30. – P. 1144–1152.
332. Papanas, N. Metformin and heart failure: never say never again / N. Papanas, E. Maltezos, D. P. Mikhailidis // Expert. Opin. Pharmacother. – 2012. – 13(1). – Р. 1–8.
333. Metformin attenuates cardiac fibrosis by inhibiting the TGF-Pl-Smad3 signalling pathway / H. Xiao, X. Ma, W. Feng et al. // Cardiovascular Research. – 2010. – 37. – P. 504–513.
334. Elshal, M. F. Influence of defatted flaxseed diet on insulin sensitivity, vascular permeability and lipid profile in a rat model of type 2 diabetes mellitus / M. F. Elshal, T. A Kumosani, K. O. Abulnaja // J. of Med. Plants Res. – 2012. – 6(11). – Р. 2188–2193.
335. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes / R. R. Holman, S. K. Paul, M. A. Bethel, D. R. Matthews, H. A. Neil // N. Engl. J. Med. – 2008. – 359. – Р. 1577–1589.
336. The cardioprotective effects of metformin / S. El Messaoudi, G. A. Rongen, R. A. de Boer et al. // Curr. Opin. Lipidol. – 2012. – 22(No. 6). – Р. 445–453.
337. Паньків, В. І. Ефективність метформіну та аторвастатину в корекції показників вуглеводного й ліпідного обміну у хворих на цукровий діабет 2-го типу / В. І. Паньків // Міжнародний ендокринологічний журнал. – № 2(50) – 2013. – С. 41–46.
338. Паньків В. І. Ефективність ранньої комбінованої терапії метформіном і піоглітазоном хворих на цукровий діабет 2-го типу / В. І. Паньків // Міжнародний ендокринологічний журнал. – № 2(42) – 2012. – С. 41–46.
339. Metformin improves cardiac function in a nondiabetic rat model of post-MI heart failure / M. Yin, I. C. van der Horst, J. P. van Melle, C. Qian, W. H. van Gilst, H. H. Sillje, R. A. de Boer // Am. J. Physiol. Heart. Circ. Physiol. – 2011. – 301(2). – Р. 459–468.
340. Activation of AMP-activated protein kinase by metformin improves left ventricular function and survival in heart failure / S. Gundewar, J. W. Calvert, S. Jha, I. Toedt-Pingel, S. Y. Ji, D. Nunez, A. Ramachandran, M. Anaya-Cisneros, R. Tian, D. J. Lefer // Circ. Res. – 2009. – 104(3). – Р. 403–411.
341. Excessive cardiac insulin signaling exacerbates systolic dysfunction induced by pressure overload in rodents / I. Shimizu, T. Minamino, H. Toko, S. Okada, H. Ikeda, N. Yasuda, K. Tateno, J. Moriya, M. Yokoyama, A. Nojima et al. // J. Clin. Invest. – 2010. – 120(5). – Р. 1506–1514.
342. Metformin prevents progression of heart failure in dogs: Role of AMP-activated protein kinase / H. Sasaki, H. Asanuma, M. Fujita, H. Takahama, M. Wakeno, S. Ito, A. Ogai, M. Asakura, J. Kim, T. Minamino et al. // Circulation. – 2009. – 119(19). – Р. 2568–2577.
343. Metformin attenuates cardiac fibrosis by inhibiting the TGFbeta1-SMAD3 signalling pathway / H. Xiao, X. Ma, W. Feng, Y. Fu, Z. Lu, M. Xu, Q. Shen, Y. Zhu, Y. Zhang // Cardiovasc. Res. – 2010. – 87(3). – Р. 504–513.
344. Acute metformin therapy confers cardioprotection against myocardial infarction via AMPK-eNOS-mediated signaling / J. W. Calvert, S. Gundewar, S. Jha, J. J. Greer, W. H. Bestermann, R. Tian, D. J. Lefer // Diabetes. – 2008. – 57(3). – Р. 696–705.
345. Haidelbauch, J. J. Type II diabetes mellitus: a multidisciplinary approach / J. J. Haidelbauch // Elsvier. Inc. – 2014 – 434 p.