МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ`Я УКРАЇНИ

ХАРКІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

Кваліфікаційна наукова праця

на правах рукопису

АЛЬ-ТРАВНЕХ ОЛЕНА ВОЛОДИМИРІВНА

УДК [616.12 – 008.331.1 – 007.6:616.378 – 008.64] – 092 – 078(043.3)

**ДИСЕРТАЦІЯ**

ПАТОГЕНЕТИЧНА ТА ДІАГНОСТИЧНА РОЛЬ ОМЕНТИНУ, ВІСФАТИНУ, ЦИНК-α2-ГЛІКОПРОТЕЇНУ, ГЛІПІКАНУ-4 В СЕРЦЕВО-СУДИННОМУ РЕМОДЕЛЮВАННІ У ХВОРИХ НА ГІПЕРТОНІЧНУ ХВОРОБУ ТА ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ 2 ТИПУ

14.01.02 – внутрішні хвороби

Подається на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук.

Дисертація містить результати власних досліджень.

Використання ідей, результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне джерело О.В. Аль-Травнех

Науковий керівник: Біловол Олександр Миколайович,

академік НАМН України, доктор медичних наук, професор, професор кафедри клінічної фармакології та внутрішньої медицини Харківського національного медичного університету, керівник Північно-Східного наукового центру МОЗ та НАМН України, Заслужений діяч науки і техніки України, Заслужений лікар України

Харків – 2018

**АНОТАЦІЯ**

***Аль-Травнех О.В.* Патогенетична та прогностична роль оментину, вісфатину, цинк-α2-глікопротеїну, гліпікану-4 в серцево-судинному ремоделюванні у хворих на гіпертонічну хворобу та цукровий діабет 2 типу. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.**

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.02 «Внутрішні хвороби». – Харківський національний медичний університет МОЗ України, Харків, 2018.

Захист відбудеться у спеціалізованій вченій раді Харківського національного медичного університета МОЗ України, Харків, 2018.

На сьогодні відомо, що коморбідна патологія, така як гіпертонічна хвороба (ГХ) із супутнім цукровим діабетом (ЦД) 2-го типу характеризується підвищеним ризиком макро- і мікросудинних ускладнень. Інсулінорезистентність (ІР) є одними з факторів, що підвищує чaстоту розвитку серцево-судинних ускладнень у хворих на ГХ та ЦД 2-го типу. Відомо, що на розвиток ІР впливають також гормони жирової тканини, але залишаються дискутивними питання їхнього впливу на серцево-судинне ремоделювання у пацієнтів з коморбідністю ГХ та ЦД 2-го типу.

Упродовж останніх років розглядаються питання впливу однонуклеотидних поліморфіїмів генів на перебіг та вибір раціональної лікувальної тактики у хворих з коморбідністю ГХ та ЦД 2-го типу.

У дослідження було залучено 125 хворих на ГХ. Основна група складалася з 64 хворих на ГХ та ЦД 2-го типу. Група порівняння – 61 хворий на ГХ без ЦД 2-го типу. Своєю чергою кожна група була розподілена на підгрупи залежно від ІМТ (пацієнти з нормальною масою тіла та пацієнти, які мають надмірну вагу та ожиріння І, ІІ ступеня). Контрольна група – 20 умовно здорових осіб.

Під час дослідження структурно-функціональних змін міокарда виявлено, що індекс маси міокарда лівого шлуночка (ІММЛШ) був достовірно більшим у хворих на ГХ та ЦД 2-го типу порівняно з пацієнтами з ГХ без ЦД 2-го типу (p˂0,05).

Фракція викиду (ФВ) була меншою у хворих на ГХ та ЦД 2-го типу, ніж у пацієнтів з ГХ без ЦД 2-го типу (p˂0,05). Пацієнти з коморбідністю характеризувалися розвитком несприятливих типів ремоделювання міокарду концентричної та ексцентричної гіпертрофії (у 67,18% та 18,75% відповідно) тимчасом, як серед пацієнтів з ГХ без ЦД 2-го типу переважали концентричне ремоделювання та концентрична гіпертрофія (у 42,62 % та 52,46 % відповідно).

У хворих на ГХ та ЦД 2-го типу спостерігалися порушення діастолічної функції, яка була представлена у 51,45% хворих порушенням релаксації та у 17,3% - псевдонормальним типом діастолічної фукції.

Показники товщини комплексу інтима-медіа загальної сонної артерії (ТІМ ЗСА) були достовірно більшими у пацієнтів з ГХ та ЦД 2-го типу порівняно з пацієнтами з ГХ без ЦД 2-го типу (0,94 мм та 0,84 мм; відповідно, p˂0,05). Максимальні значення ТІМ ЗСА були визначені у хворих з коморбідністю та порушеннями маси тіла – 0,95 мм.

Аналізуючи ліпідний профіль, можемо відзначити, що у пацієнтів з ГХ та ЦД 2-го типу було визначено вищі рівні загального холестерину (ЗХ), тригліцеридів (ТГ), холестрерину ліпопротеїдів низької щільності (ХС ЛПНЩ) та знижені показники холестерину ліпопортеїдів високої щільності (ХЛ ЛПВЩ) порівняно з хворими на ГХ без ЦД 2-го типу та групою контролю (p˂0,05).

Стан показників вуглеводного обміну: глюкоза крові натщесерце (ГКН), індекс НОМА, глікований гемоглобін, інсулін у хворих з коморбідністю мали очікувано вищі значення, ніж у хворих на ГХ без ЦД 2-го типу та групи контролю (p˂0,05).

У хворих на ГХ та ЦД 2-го типу рівні оментину, Цα2Г та гліпікану-4 сироватки крові були нижчими порівняно з пацієнтами групи порівняння та контролю (p˂0,05), при цьому рівні вісфатину, ФНП-α та СРП характеризувалися достовірним підвищенням показників (p˂0,05). Варто відмітити, що рівні гліпікану-4 у пацієнтів з ГХ без ЦД 2-го типу були достовірно вищими порівняно з показниками групи контрою та пацієнтами з коморбідністю ГХ та ЦД 2-го типу (p˂0,05).

Показники ІМТ мали прямі кореляційні взаємозв’язки із значеннями індекса НОМА, рівнями вісфатину, ФНП-α, СРП у сироватці крові та обернені взаємозв’язки з рівнями гліпікану-4, оментину та Цα2Г (p˂0,05).

Значення індекса НОМА мали позитивні кореляційні взаємозв`язки з рівнями вісфатину, ФНП-α, СРП у сироватці крові та значеннями ММЛШ, ТІМ ЗСА (p˂0,05). Негативні кореляційні взаємозв’язки індексу НОМА встановлені з рівнями оментину , Цα2Г та гліпікану-4 сироватки крові та показниками ММЛШ та ТІМ ЗСА (p˂0,05).

Визначені прямі кореляції між рівнями ФНП-α та СРП у сироватці крові та значеннями ТІМ ЗСА, ІММЛШ, а також рівнями вісфатину (p˂0,05).

У хворих на ГХ із супутнім ЦД 2-го типу та на ГХ без ЦД 2-го типу генотип з алеллю G поліморфного маркера 2350 А/G гена *АСЕ* був визначений у 70,5% та 78,1% хворих, відповідно. Алель А зустічалася у 76,46 % обстежених здорових осіб .

Пацієнти групи з коморбідністю були розподілені на підгрупи залежно від варіанту генотипу: гомозиготні АА, GG та гетерозиготний АG генотипи. Визначено, що пацієнти, які мають у генотипі поліморфного маркера 2350 А/G гена *АСЕ*  G алель, характеризувалися достовірно більш високими рівнями АТ, показниками ІММЛШ, ТІМ ЗСА та нижчими показниками рівнів ХС ЛПВЩ у сироватці крові (p˂0,05).

За аналогічним порядком були розподілені пацієнти з ГХ без діабету, у яких така сама тенденція зберігалася.

Антигіпертензивна терапія складалася з комбінації інгібітора ангіотензин-перетворювального ферменту (лізиноприлу) та бета-блокатора (карведилолу), дозування препаратів титрувалося до досягнення необхідного терапевтичного ефекту, але у більшості випадків (55 хворих 85,93%) средньотерапевтичні дози дорівнювали 10 мг на добу та 25 мг на добу відповідно.

Лікувальна тактика, крім комбінації антигіперетензивних препаратів, включала в себе призначення дієтотерапії, що була спрямована на зниження АТ, нормалізацію глікованого гемоглобіну,глюкози крові, корекцію маси тіла, зниження рівнів ТГ та ХС ЛПНЩ.

Як цукрознижувальну терапію всі пацієнти отримували комбінацію препаратів метформіну й гліклазиду. Також усім хворим призначалися розувастатин у дозі 10 мг та ацетилсаліцилова кислота у дозі 75 мг на добу.

Після лікування в обох групах АТ, як систолічний, так і діастолічний, знизився до цільових рівнів. В обох групах достовірно покращилися показники систолічної функції міокарда (p˂0,05). ІММЛШ, хоча й мав тенденцію до зниження після лікування, але його показники не досягли достовірної різниці.

Визначено достовірне зниження інтегрального показника діастолічної функції Е/е у двох підгрупах після лікування, що можна трактувати, як свідчення зменшення вираженості діастолічної дисфункції (p˂0,05).

Показники ліпідного профілю після лікування характеризувалися статистично значущим зменшенням фракцій атерогенних ліпідів в обох підгрупах хворих (p˂0,05). Також спостерігалося достовірне зниження НвАс1 та індексу НОМА в обох підгрупах хворих на ГХ та ЦД 2-го типу (p˂0,05).

Таким чином, було доведено, що використання у стандартній схемі лікування комбінації препаратів лізиноприлу та карведилолу було однаково ефективним як у підгрупі хворих на ГХ та ЦД 2-го типу із АА генотипом поліморфного маркера 2350 А/G гена *ACE,* так із несприятливими (AG та GG) генотипами.

Ключові слова: гіпертонічна хвороба, оментин, вісфатин, цинк-α2-глікопротеїн, гліпікан-4, поліморфізм гена ангіотензинперетворюючого ферменту, лізиноприл, карведилол, цукровий діабет 2-го типу.

**ANNOTATION**

***Al-Trawneh O.V.* Pathogenetic and prognostic role of omentin, visfatin, zinc-α2-glycoprotein, glypikan-4 in cardiovascular remodeling in patients with hypertensive disease and diabetes mellitus type 2. – Qualifying scientific work as a manuscript.**

Thesis for a candidate degree in medical sciences on the specialty 14.01.02 «Internal diseases» – Kharkiv National Medical University, Ministry of Health of Ukraine, Kharkiv, 2018.

According to present knowledge, comorbid pathology, such as hypertension with concomitant type 2 diabetes mellitus, is characterized by an increased risk of macro- and microvascular complications. Insulin resistance is one of the factors that increase the incidence of cardiovascular complications in patients with hypertension and type 2 diabetes mellitus. It is known that the development of insulin resistance is also influenced by hormones of adipose tissue, but remains a controversial issue of their effect on cardiovascular remodeling in patients with comorbidity of hypertension and type 2 diabetes mellitus.

In recent years, issues of the effects of single-nucleotide polymorphisms of genes on the flow and the choice of rational therapeutic tactics in patients with comorbidity of hypertension and type 2 diabetes mellitus are being considered.

The study included 125 patients with hypertension. The main group consisted of 64 patients with hypertension and type 2 diabetes mellitus. The comparison group included 61 patients with hypertension without type 2 diabetes mellitus. Each group was divided into subgroups depending on the body mass index (patients with normal body weight and overweight patients and with obesity of I, II degree). The control group consisted of 20 conditionally healthy persons.

In the study of structural and functional changes in the myocardium, it was found that the index of left ventricular myocardial mass was significantly higher in patients with hypertension and type 2 diabetes mellitus compared with patients with hypertension without type 2 diabetes mellitus (p<0.05).

The ejection fraction was reduced in patients with hypertension and diabetes mellitus type 2 than in patients with hypertension without type 2 diabetes mellitus (p < 0.05). Patients with comorbidity were characterized by the development of adverse types of myocardial remodeling of concentric and eccentric hypertrophy (67.18% and 18.75% respectively). At that time, concentric remodeling and concentric hypertrophy (42.62% and 52.46% respectively) were prevalent among patients with hypertension without type 2 diabetes mellitus.

In patients with hypertension and type 2 diabetes mellitus, disturbances in diastolic function were observed, which was reported in 51.45% of patients with relaxation disturbances and 17.3% in the pseudonormal type of diastolic function.

Indicators of the thickness of the intima-media complex of the common carotid artery were significantly higher in patients with hypertension and type 2 diabetes mellitus compared with patients with hypertension without type 2 diabetes mellitus (0.94 mm and 0.84 mm, respectively, p < 0,05). The maximum values of the thickness of the intima-media complex of the common carotid artery were determined in patients with comorbidity and body mass impairments – 0.95 mm.

Analyzing the lipid pattern, it should be noted that in patients with hypertension and type 2 diabetes mellitus, higher levels of total cholesterol, triglycerides, low-density lipoprotein cholesterol and lower indicators of high-density lipoprotein cholesterol were determined compared to patients with hypertension without type 2 diabetes mellitus and the control group (p < 0.05).

The state of carbohydrate metabolism parameters: fasting blood glucose, HOMA index, glycated hemoglobin, and insulin in patients with comorbidity were expectedly higher values than in patients with hypertension without type 2 diabetes mellitus and the control group (p < 0.05).

In patients with hypertension and type 2 diabetes mellitus, the levels of omentin, zinc-α2-glycoprotein and glypican-4 blood serum were lower compared with patients of the comparison and control group (p < 0.05), with the levels of visfatin, TNF-α and C-reactive proteins were characterized by a significant increase in indicators (p < 0,05). It should be noted that levels of glypican-4 in patients with hypertension without type 2 diabetes mellitus were significantly higher in comparison with the control group and patients with comorbidity of hypertension and type 2 diabetes mellitus (p < 0.05).

The indicators of the body mass index had direct correlation relations with the values of the HOMA index, the levels of visfatin, TNF-α, C-reactive protein in the blood serum and the inverse relations with the levels of glypican-4, omentin and zinc-α2-glycoprotein (p < 0.05).

The values of the HOMA index had positive correlation relations with the levels of visfatin, TNF-α, C-reactive protein in the blood serum and left ventricular myocardial mass, the thickness of the intima-media complex of the common carotid artery (p < 0.05). Negative correlation relations of the HOMA index were established with the levels of omentin, zinc-α2-glycoprotein and glypican-4, and left ventricular myocardial mass and thickness of the intima-media complex of the common carotid artery (p < 0.05).

Direct correlations between levels of TNF-α and C-reactive protein in blood serum and values of thickness of the intima-media complex of the common carotid artery, left ventricular myocardial mass index, as well as visfatin levels (p<0.05) were determined.

In patients with hypertension with concomitant type 2 diabetes mellitus and hypertension without type 2 diabetes mellitus, genotype with allele in 2350 A/G polymorphic marker of *ACE* gene was determined in 70.5% and 78.1% of patients, respectively. Allel A was noticed in 76.46% of the surveyed healthy individuals.

The patients of the group with the comorbidity were divided into subgroups depending on the variant of the genotype: homozygous AA, GG and heterozygous AG genotypes. It was determined that patients with genotypes of *ACE* G allele 2350 A/G polymorphic marker were characterized by significantly higher blood pressure levels, left ventricular myocardial mass index, thickness of the intima-media complex of the common carotid artery and the lower levels of high-density lipoprotein cholesterol levels in blood serum (p<0,05).

By analogy, patients with hypertension without type 2 diabetes were divided, if the same trend persisted.

Antihypertensive therapy consisted of a combination of an angiotensin converting enzyme (lisinopril) inhibitor and a beta-blocker (carvedilol), the dose of products was titrated until the desired therapeutic effect was achieved, but in most cases (55 patients with 85.93%), the medications were 10 mg per day and 25 mg per day, respectively.

Therapeutic tactics, in addition to the combination of antihypertensive drugs, included the assign of diet therapy aimed at lowering blood pressure, normalizing glycosylated hemoglobin, blood glucose, body weight correction, lowering triglyceride levels, and low-density lipoprotein cholesterol.

As hypoglycemic therapy, all patients received a combination of drugs metformin and glyclazide. Also, all the patients were prescribed rosuvastatin in a dose of 10 mg and acetylsalicylic acid in a dose of 75 mg per day.

After treatment of blood pressure in both groups, both systolic and diastolic kind decreased to target levels. In both groups, the systolic function of the myocardium significantly improved (p<0.05). Although, the left ventricular myocardial mass index tended to decline after treatment, but its rates did not reach a significant difference.

A significant decrease in the integral index of diastolic function E/e in two subgroups after treatment was determined. That can be interpreted as evidence of a decrease in the severity of diastolic dysfunction (p<0.05)

Indicators of lipid pattern after treatment were characterized by a statistically significant decrease in fractions of atherogenic lipids in both subgroups of patients (p < 0.05). There was also a significant decrease in HbAc1 and the HOMA index in both subgroups of patients with hypertension and type 2 diabetes mellitus (p<0.05).

Thus, it has been proved that the use of lisinopril and carvedilol in the standard combination treatment was equally effective in the subgroup of patients with hypertension and type 2 diabetes mellitus with AA genotype of the polymorphic marker 2350 A/G of the *ACE* gene and of the adverse (AG and GG) genotypes.

Key words: hypertension, omentin, visfatin, zinc-α2-glycoprotein, glypican-4, angiotensin-converting enzyme gene polymorphism, lisinopril, carvedilol, type 2 diabetes mellitus.

**Список публікацій здобувача**

1. Аль-Травнех Е.В. Биомаркер инсулинорезистентности у пациентов с предиабетом, сахарным диабетом 2 типа в сочетании с артериальной гипертензией и повышенной массой тела /А.Н. Беловол, Л.Р. Бобронникова, Е.В. Аль-Травнех // Украинский терапевтический журнал. – 2017. - №1. – С.15 – 21 *(здобувачем здійснено обстеження хворих, проведено статистичне опрацювання й аналіз отриманих результатів).*

2. Al-Trawneh O. Dismetabolic disorders in patients with arterial hypertension and diabetes mellitus type 2 / O. Al-Trawneh // Ukrainian terapeutical journal. – 2017.№ 2. – P.62 – 67.

3. Аль-Травнех Е.В. Влияние адипокинового профиля на метаболические нарушения и кардиальное ремоделирование у пациентов с артериальной гипертензией и сахарным диабетом 2 типа/А.Н. Беловол, Л.Р. Бобронникова, Е.В. Аль-Травнех// Проблемы эндокринной патологи. – 2017.№3. – С. 17 – 23 *(здобувачем проведено клінічне обстеження хворих, лабораторне дослідження, статистичне опрацювання отриманих даних, формування висновків).*

4. Аль-Травнех О.В. Оцінка ефективності комбінованої терапії артеріальної гіперетензії коморбідної з цукровим діабетом 2-го типу залежно від генетичного поліморфізму ангіотензин-перетворюючого ферменту / О.М. Білолвол, Л.Р. Боброннікова, О.В. Аль-Травнех // Украинский журнал медицины, биологии и спорта. – 2017. №3. – С. 36 – 42 *(здобувачем проведено анкетування, обстеження хворих, написання статті та підготовка до друку).*

5. Аль-Травнех Е.В. Гормонально-метаболические нарушения у больных с артериальной гипертензией и сахарным диабетом типа 2 / А.Н. Беловол, Л.Р. Бобронникова, Е.В. Аль-Травнех// Врачебное дело. – 2017.№ 5. – 6. – С.44 – 49

*(особисто здобувачем проведено пошук та аналіз літератури, анкетування, обстеження хворих, оцінка та інтерпретація отриманих даних, написання та підготовка статті до друку).*

6. Al-Trawneh O.V. Predictors of the progression of metabolic disorders and insulin resistance in patients with arterial hypertension and diabetes mellitus type 2/ O.M. Bilovol, L.R. Bobronnikova, O.V. Al-Trawneh // Internstional medical scientific journal «Revista Mexicana de Cardiología». – 2017. - №3 (28). – Р. 25 – 30 *(здобувач здійснила обстеження хворих, провела статистичне опрацювання й аналіз отриманих результатів)* (SCOPUS)*.*

7. Al-Trawneh O.V. The issues of comorbidity in relation to body mass index at patients with arterial hypertension and diabetes mellitus/ O.M. Bilovol, L.R. Bobronnikova, O.V. Al-Trawneh // International medical scientific journal, «Medicus». – 2016. - № 5(11). – Р.50–53 *(здобувачем проаналізовано літературні джерела, виконано клінічне дослідження та підготовлено текст до друку)*.

8.Аl-Trawneh O.V. The influence of metabolic disorders on the process of cardiac hemodynamics and remodeling of the vascular wall in patients with hypertension and type 2 diabetes/ O.V. Al-Trawneh, O.M. Bilovol, L.R. Bobronnikova// Jornal «The scientific heritage», Budapest, Hungary. 2017. – N 9 (9). – P.12 – 16 *(здобувачем проаналізовано літературні джерела, підготовлено текст статті до друку)*.

9. Al-Trawneh O.V. The pathogenetic interrelation of metabolic disorders in patients with arterial hypertension and type 2 diabetes mellitus/ L.R. Bobronnikova, O.M. Bilovol, O.V. Al-Trawneh // Scientific journal «European Journal of Biomedical and Life Sciences», № 1, 2017. – Vienna, Austria. – P.14 – 16 *(здобувач здійснила обстеження хворих, провела статистичне опрацювання й аналіз отриманих результатів)*.

10. Аль-Травнех Е.В. Значение оментина в прогрессировании метаболических нарушений у пациентов с артериальной гипертензией в сочетании с сахарным диабетом 2 типа/А.Н. Беловол, Л.Р. Бобронникова, Е.В. Аль-Травнех // Евразийский кардиологический журнал. – 2016. - №3.– С.80 *(здобувач здійснила обстеження хворих, провела статистичне опрацювання й аналіз отриманих результатів)*.

11. Аль-Травнех Е.В. Роль оментина в прогрессировании кардиометаболических нарушений у пациентов с артериальной гиепртензией в сочетании с сахарнім діабетом 2 типа/ Л.Р. Бобронникова, Е.В. Аль-Травнех // Актуальні питання розвитку медичних наук у XXI столітті: збірник матеріалів Міжнародної науково-практичної конференції, Львів, 27 – 28 травня 2016 р. – Львівська медична спільнота. – Львів, 2016. – С. 8 – 10 *(здобувачем узагальнено результати досліджень, підготовлено текст до друку)*.

12. Аль-Травнех Е.В. Роль оментина в кардиоваскулярном ремоделировании и метаболических нарушениях у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и артериальной гипертензией в зависимости от массы тела/ Л.Р. Бобронникова, И.А. Ильченко, Е.В. Аль-Травнех// Терапевтичні читання: сучасні аспекти діагностики та лікування захворювань внутрішніх органів : ІІ Міжнародна науково-практична конференція (присвячена пам’яті академіка НАМН України Є. М. Нейка), Івано-Франківськ. 6 – 7 жовтня 2016 р. – Івано-Фанківськ; Яремче, 2016. – С.20 – 21 *(Здобувач здійснила обстеження хворих, провела статистичне опрацювання й аналіз отриманих результатів)*.

13. Аль-Травнех Е.В. Особенности метаболических нарушений и системного воспаления у пациентов с артериальной гипертензией и сахарным диабетом 2 типа/ Е.В. Аль-Травнех // Сучасна медицина:актуальні питання: матеріали міжнародної науково-практичної конференції, Одеса, 28 – 29 жовтня 2016 р. – Одеса, 2016. – С.6 – 11.

14. Аль-Травнех Е.В. Патогенетическое взаимодействие адипоцитокинов с прогрессированием кардиоваскулярного ремоделирования у пациентов с артериальной гипертензией и сахарным диабетом 2 типа / Е.В. Аль-Травнех// Матеріали науково-практичної конференції молодих вчених з міжнародною участю, «Медицина XXI століття». – 26 листопада 2016 р., м. Харків. – С.3 – 5.

15. Аль-Травнех Е.В. Взаимосвязь метаболических нарушений и кардиоваскулярного ремоделирования с показателями адипокинов у пациентов с артериальной гипертензией и сахарным диабетом 2 типа / Л.Р. Бобронникова, Е.В. Аль-Травнех// Досягнення та перспективи експериментальної і клінічної ендокринології (Шістнадцяті Данілевські читання): матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю, Харків, 2 – 3 березня 2017 р. : збірник тез / ДУ Інститут проблем ендокринної патології ім. В.Я. Данилевського НАМН України, Харківський національний медичний університет, Харківська медична академія післядипломної освіти МОЗ України. – Харків, 2017. – С.25 – 26 *(здобувачем проведено набір груп хворих, статистичне опрацювання отриманих даних, підготовка тез до друку)*.

16. Аль-Травнех Е.В. Адипокины в диагностике метаболических нарушений у пациентов с артериальной гипертензией и сахарным диабетом 2 типа / Е.В. Аль-Травнех // Матеріали науково-практичної конференції з участю міжнародних спеціалістів, присвяченої Дню науки, 19 травня 2017 р., м. Харків. – С.21 – 22.

17. Al-Trawneh O. The role of adipokines in the pathogenesis of hypertension and diabetes mellitus type 2/ O. Al-Trawneh // Abstract book 19 – 21 May, 2017, Istambul, Turkey. – P.79.

18. Аль-Травнех О. В. Оцінити вплив гормональних порушень у прогресуванні кардіоваскулярного ремоделювання у пацієнтів з артеріальною гіпертензією та цукровим діабетом 2 типу / О. В. Аль-Травнех, Л. Р. Боброннікова // Науковий потенціал молоді – прогрес медицини майбутнього : матеріали ХV міжнародної науково-практичної студентської конференції, Ужгород, 26 – 29 квітня 2017 р. – Ужгородський національний університет. – Ужгород, 2017. – C. 167 – 168 *(здобувач здійснила обстеження хворих, провела статистичне опрацювання й аналіз отриманих результатів).*

19. Al-Trawneh O.V. The role of hormonal imbalance in fatty tissues in the progression course and prognosis in patients with hypertension and type 2 diabetes / O. V. Al-Trawneh// Хист. – 2017. – Вип. 19: Матеріали IV Міжнародного медико-фармацевтичного конгресу студентів і молодих вчених. – С. 111.

20. Аль-Травнех Е.В. Патогенетические особенности сочетанного течения артериальной гипертензии и сахарного диабета 2 типа / А.Н.Беловол, Л.Р. Бобронникова, Е.В. Аль-Травнех// **Восточноевропейский журнал внутренней и семейной медицины**. – 2017. - №1 (6).– С.4 – 9 *(здобувачем проведено пошук та аналіз літератури, написання та підготовку статті до друку)*.

**ЗМІСТ**

**АНОТАЦІЯ**…………….……………………………………………..……......2

**ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ**………...…...…………….................18

**ВСТУП** …………………………………...………….……………….………..21

**РОЗДІЛ 1. КОМОРБІДНІСТЬ ГІПЕРТОНІЧНОЇ ХВОРОБИ ТА**

**ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ 2-ГО ТИПУ – СУЧАСНИЙ СТАН ПРОБЛЕМИ**

**(ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ**

* 1. Особливості поєднаного перебігу гіпертонічної хвороби та цукрового

діабету 2-го типу…..………………………………………….….….………..29

* 1. Коморбідні гіпертонічна хвороба та цукровий діабет 2-го типу в структурі метаболічного синдрому…………..……………………………32
  2. Вплив генетичного поліморфізму на розвиток і прогресування інсулінорезистентності………………..…….….....................................36
  3. Методи корекції коморбідних гіпертонічної хвороби та цукрового

діабету 2-го типу…………………………….………...……..………………...37

* + 1. Сучасні уявлення лікувальної тактики, корекції артеріального тиску у хворих на гіпертонічну хворобу та цукровий діабет 2-го типу…...……….38
    2. Лізиноприл у терапії хворих на гіпертонічну хворобу із супутнім

цукровим діабетом 2-го типу………………………..…...................................43

1.4.3. Карведилол у терапії хворих на гіпертонічну хворобу із супутнім цукровим діабетом 2-го типу………………………………..………..............45

**РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ**

2.1. Клінічна характеристика хворих……………….………………….…...52

2.2. Методи дослідження…………………………………………………......64

**РОЗДІЛ 3. РЕЗУЛЬТАТИ ВЛАСНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ**

**3.1.** **СТРУКТУРНО-ФУНКЦІОНАЛЬНІ ЗМІНИ МІОКАРДА ТА СУДИННОЇ СТІНКИ У ХВОРИХ НА ГІПЕРТОНІЧНУ ХВОРОБУ ТА ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ 2-ГО ТИПУ**…………….…...………………............72

**3.2.** **МЕТАБОЛІЧНІ ПОРУШЕННЯ ТА АДИПОКІНОВИЙ ДИСБАЛАНС У ХВОРИХ НА ГІПЕРТОНІЧНУ ХВОРОБУ ТА ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ 2-ГО ТИПУ**

3.2.1. Глюкометаболічні порушення та рівні адипокінів у хворих

з коморбідністю гіпертонічної хвороби та цукрового

діабету 2-го типу…………..…….………………………..…………..............92

3.2.2. Особливості порушення ліпідного обміну хворих на гіпертонічну

хворобу та цукровий діабет 2-го типу………………………………...…...96

3.2.3. Вміст ФНП-α та СРП у хворих на гіпертонічну хворобу та

цукровий діабет 2-го типу…………………………………………….….....100

**3.3. КОРЕЛЯЦІЙНИЙ АНАЛІЗ ВЗАЄМОЗВ`ЯЗКІВ ГЛЮКОМЕТАБОЛІЧНИХ ТА ГОРМОНАЛЬНИХ ПОРУШЕНЬ ІЗ СЕРЦЕВО-СУДИННИМ РЕМОДЕЛЮВАННЯМ**…………..……........105

**3.4. ВНЕСОК ГЕНЕТИЧНОГО ПОЛІМОРФІЗМУ У ФОРМУВАННЯ І ПЕРЕБІГ КОМОРБІДНОЇ ПАТОЛОГІЇ**………………..……………….110

3.4.1. Вплив поліморфізму маркера 2350 А/ G гена *АСЕ*  на розвиток і

перебіг гіпертонічної хвороби із супутнім цукровим діабетом 2-го типу.110

**3.5.** **ЕФЕКТИВНІСТЬ ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА ГІПЕРТОНІЧНУ ХВОРОБУ ТА ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ 2-ГО ТИПУ ЗАЛЕЖНО ВІД ПОЛІМОРФІЗМУ ГЕНА *АСЕ*** ………………..……..................................122

**РОЗДІЛ 4.** **АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ**………………………….………………………………..129

**ВИСНОВКИ**……………...…………………………….…………...…....….140

**ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ**…...………...…………………….……...142

**ПЕРЕЛІК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ**……………………….......…....143

**ДОДАТКИ**………………………………………………………...…...…….164

**ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| АГ | – | артеріальна гіпертензія |
| АПФ | – | ангіотензинперетворюючий фермент |
| АРА ІІ | – | антагоніст рецепторів ангіотензину ІІ |
| АТ | – | артеріальний тиск |
| АТГ | – | ангіотензиноген |
| АТ-II | – | ангіотензин ІІ |
| ВЖК | – | вільні жирні кислоти |
| ВТС | – | відносна товщина стінки лівого шлуночка |
| ГЛШ | – | гіпертрофія лівого шлуночка |
| ГМК | – | гладком'язові клітини |
| ГХ | – | гіпертонічна хвороба |
| ЗХС | – | загальний холестерин |
| ІАПФ | – | інгібітор ангіотензинперетворюючого ферменту |
| ІММЛШ | – | індекс маси міокарда лівого шлуночка |
| ІМТ | – | індекс маси тіла |
| ІР | – | інсулінорезистентність |
| ІХС | – | ішемічна хвороба серця |
| КДД | – | кінцево-діастолічний діаметр |
| КДО | – | кінцево-діастолічний об’єм |
| КСД | – | кінцево-систолічний діаметр |
| КСО | – | кінцево-систолічний об’єм |
| ЛП | – | ліве передсердя |
| ЛП-Д | – | діаметр лівого передсердя |
| ЛПВЩ | – | ліпопротеїди високої щільності |
| ЛПДНЩ | – | ліпопротеїди дуже низької щільності |
| ЛПНЩ | – | ліпопротеїди низької щільності |
| ЛШ | – | лівий шлуночок |
| МАУ | – | мікроальбумінурія |
| ММЛШ | – | маса міокарда лівого шлуночка |
| ПЛР | – | полімеразна ланцюгова реакція |
| ПП | – | праве передсердя |
| РААС | – | ренін-ангіотензин-альдостеронова система |
| СА | – | сонна артерія |
| САТ | – | систолічний артеріальний тиск |
| СН | – | серцева недостатність |
| ССЗ | – | серцево-судинне захворювання |
| ССС | – | серцево-судинна система |
| ССУ | – | серцево-судинне ускладнення |
| ТЗСЛШ | – | товщина задньої стінки лівого шлуночка |
| ТЗСЛШд | – | товщина задньої стінки лівого шлуночка в діастолу |
| ТЗСЛШс | – | товщина задньої стінки лівого шлуночка в систолу |
| ТІМ | – | товщина комплексу інтима-медіа |
| ТМШП | – | товщина міжшлуночкової перетинки |
| ТМШПд | – | товщина міжшлуночкової перетинки в діастолу |
| ТМШПс | – | товщина міжшлуночкової перетинки в систолу |
| ФВ | – | фракція викиду |
| ФК | – | функціональний клас |
| ФНП-α | – | фактор некрозу пухлин-α |
| ФР | – | фактор ризику |
| ХС | – | холестерин |
| ХСН | – | хронічна серцева недостатність |
| Цα2Г | – | цинк-α2-глікопротеїн |
| ЦД 2 типу | – | цукровий діабет 2-го типу |
| ШКФ | – | швидкість клубочкової фільтрації |
| *ACE* | – | ген ангіотензинперетворюючого ферменту |
| DT | – | час уповільнення швидкості раннього діастолічного потоку |
| СРП | – | С-реактивний протеїн |
| HbA1c | – | глікований гемоглобін |
| НОМА-IR | – | індекс НОМА |

**ВСТУП**

**Актуальність теми.** За даними Всесвітньої Ліги гіпертонії (The World Hypertension League (WHL), більше 1,5 мільярда людей у всьому світі страждають на ГХ. За даними статистики, близько 45 відсотків хворих людей не знають, що вони мають високі цифри артеріального тиску. [1] Україна посідає одне з перших місць серед європейських країн за рівнем смертності від хвороб системи кровообігу та інсультів. В Україні за останні 25 років поширеність серцево-судинних захворювань зросла втричі, а рівень смертності від них збільшився на 45%. Найбільш поширеною є гіпертонічна хвороба (ГХ) – 12,3 млн. осіб, у тому числі працездатного віку – 5,3 млн. В Україні на сьогодні налічується більше 13 млн. хворих на ГХ. [2]

За даними епідеміологічних досліджень, проведених співробітниками Національного наукового центру «Інституту кардіології ім. М.Д. Стражеска НАМН України» (Київ), підвищення артеріального тиску (140/90 мм. рт. ст. та вище ) виявлено майже в 40% дорослого населення. [3] Кількість людей, які мають стало підвищений тиск крові, становить третину дорослого населення і постійно зростає, що є причиною збільшення захворюваності на інфаркти та інсульти та смертності від них.

Епідеміологічні дослідження серед пацієнтів з ГХ чітко продемонстрували залежність серцево-судинних ускладнень, які виникають, від рівня артеріального тиску, стану вуглеводного обміну, ліпідного спектра крові. ГХ у людей з цукровим діабетом (ЦД) зустрічається втричі частіше порівняно з особами без діабету і є додатковим фактором ризику розвитку атеросклерозу й серцево-судинних захворювань (ССЗ) [4]. Підвищення артеріального тиску відіграє важливу роль у розвитку макро- і мікросудинних ускладнень при ЦД. При поєднанні ГХ та ЦД ризик розвитку ішемічної хвороби серця зростає в 2-4 рази, інсульту - у 2-3 рази, втрати зору – у 10-25 разів, ниркової недостатності - у 15-20 разів, гангрени нижніх кінцівок - у 20 разів. [5]

Згідно з результатами клінічних багатоцентрових досліджень, ризик, обумовлений підвищенням артеріального тиску, не є незворотним, а навпаки, він знижується при лікуванні ГХ у чоловіків і жінок будь-якого віку. [4] Контроль за АТ антигіпертензивними засобами важливий, але не єдиний крок, що дозволяє знизити ризик розвитку ССУ. Додаткові фактори, такі як порушення толерантності до вуглеводів і ЦД, значно впливають на можливість досягнення цільового рівня АТ і розвиток ССУ. Результати дослідження APCSC (Asia Pacific Cohort Studies Collaboration) у пацієнтів з ЦД показали, що, крім нормалізації систолічного артеріального тиску, на ризик розвитку серцево-судинної смертності впливає концентрація глюкози в крові, а значущі відмінності в досягненні кінцевих точок спостерігаються в групах при нормальних значеннях систолічного артеріального тиску. Виявлено, що при зниженні концентрації глюкози в крові на 1 ммоль/л ризик інсульту та ІХС знижується на 21 і 23% відповідно. [6]

На думку багатьох дослідників, найбільш значущими серед предикторів ГХ та ЦД 2-го типу є саме спадкові фактори ризику. Проте, незважаючи на істотні успіхи науковців, існують досить суперечливі погляди на роль експресії генів та генетичного поліморфізму в розвитку й перебігу захворювань у різних популяціях хворих, а також вплив на ефективність медикаментозної терапії. [7]

Вважається, що на розвиток ІР впливають також гормони жирової тканини. Існують докази, що деякі синтезовані жировою тканиною речовини здатні викликати ІР вже на ранніх етапах, на стадії предіабету. [8] Різноманітні порушення гормональної функції жирової тканини, які привертають велику увагу науковіців, відіграють важливу роль у розвитку ІР та процесів атерогенезу, вивчення яких є необхідним для розуміння патогенезу коморбідності ГХ та ЦД 2-го типу. [9]

Ураховуючи багатокомпонентність порушень у різних системах організму при поєднанні ГХ та ЦД 2-го типу, не викликає сумніву, що зазначені пацієнти представляють собою групу високого ризику розвитку ССУ. Наявність великої кількості хворих ГХ у сполученні з ЦД 2-го типу потребує виділення цієї проблеми в окремий напрямок та її подальшого дослідження. [10, 11]

Таким чином, проблема дослідження різних патогенетичних ланок формування і медикаментозної корекції коморбідної патології потребує подальшого вивчення для отримання відповідей на питання: яка роль генетичного поліморфізму в розвитку й прогресуванні коморбідності в українській популяції хворих, як порушується кардіогемодинаміка та метаболізм при ГХ у сполученні з ЦД 2-го типу, яка тактика для досягнення належного антигіпертензивного ефекту, корекції вуглеводного й ліпідного профілів, відновлення функції ендотелію, та у такий спосіб зниження ризику серцево-судинних катастроф.

**Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами**. Дисертація є фрагментом науково-дослідних робіт кафедри клінічної фармакології та внутрішньої медицини Харківського національного медичного університету МОЗ України «Оптимізувати діагностику ураження органів-мішеней та лікувальну стратегію у пацієнтів з артеріальною гіпертензією молодого віку» (державний реєстраційний №0114U003386, 2014–2016 рр.) та «Оптимізація діагностики і лікування коморбідної патології (гіпертонічної хвороби та цукрового діабету 2-го типу) на підставі оцінки кардіогемодинаміки, метаболізму і фармакогенетичного аналізу» (державний реєстраційний №0118U000923, 2017–2019 рр.). Автор роботи була співвиконавцем зазначеної НДР.

Здобувач брала участь у проведенні відбору тематичних хворих, інтерпретуванні отриманих результатів, написанні наукових праць, упровадженні результатів дослідження в заклади практичної охорони здоров`я.

**Мета дослідження**. Оптимізація діагностики серцево-судинного ремоделювання у хворих на ГХ та ЦД 2-го типу на підставі оцінювання ролі адипокінів (оментину, вісфатину, цинк-α2-глікопротеїну, гліпікану-4) та зміни його показників під впливом лікування.

**Завдання дослідження:**

1. Вивчити структурно-функціональні зміни серця та судинної стінки у хворих на ГХ із супутнім ЦД 2-го типу.
2. Визначити особливості глюкометаболічного й адипокінового дисбалансу у хворих на ГХ із супутнім ЦД го2- типу залежно від маси тіла.
3. Оцінити вплив глюкометаболічних та гормональних порушень на структурно-функціональний стан міокарда та судинної стінки.
4. Визначити асоціації поліморфного маркера 2350 А/G гена *ACE* зі станом кардіогемодинаміки та метаболізму у хворих з коморбідною патологією **–**  ГХ та ЦД 2-го типу.
5. Проаналізувати ефективність терапії комбінацією лізиноприлу та карведилолу на основі змін структурно-функціональних показників міокарда та судинної стінки у хворих з поєднаним перебігом ГХ та ЦД 2-го типу і з урахуванням генетичного поліморфізму гену *ACE*.

*Об'єкт дослідження*: гіпертонічна хвороба в поєднанні з цукровим діабетом 2-го типу.

*Предмет дослідження:* рівні гормонів жирової тканини, рівні прозапального цитокіну ФНП-α, рівні С-реактивного протеїну, визначення інсулінорезистентності (ІР) за індексом НОМА (НОМА-IR), показники індексу маси тіла (ІМТ), ліпідний і вуглеводний спектри крові, показники систолічної і діастолічної функцій серця (за даними ехокардіографії), товщина судинної стінки загальної сонної артерії (за даними ультразвукового дослідження), поліморфізм поліморфного маркера 2350 А/G гена *ACE*.

*Методи дослідження*: антропометричні, клінічні, інструментальні, біохімічні, імуноферментні, спектрофотометричні, молекулярно-генетичні, статистичні.

**Наукова новизна отриманих результатів.** Уперше доведено доцільність визначення рівнів біомаркерів (оментину, вісфатину, Цα2Г та гліпікану-4) у сироватці крові хворих на ГХ та ЦД 2-го типу для діагностики структурно-функціональних змін міокарда та судинної стінки.

Визначено важливу роль впливу дисбалансу адипокінів на розвиток порушень вуглеводного та ліпідного спектрів у хворих на ГХ, а саме: підвищення рівня вісфатину та зниження рівнів оментину, Цα2Г та гліпікану-4 сироватки крові, пов`язаних з більш високими показниками глюкози та загального холестерину.

Доведено, що підвищення рівня гліпікану-4 у сироватці крові хворих на ГХ до 7,4 нг/мл асоціюється з розвитком ІР, а зниження його рівня до 5,6 нг/мл є предиктором розвитку ЦД 2-го типу.

Виявлено поширення генотипів поліморфного маркера 2350 A/G гена *ACE* у хворих на ГХ з ЦД 2-го типу та без нього в українській популяції.

Продемонстровано, що частоти алелей і розподіл генотипів поліморфного маркера 2350 A/G гена *ACE* у пацієнтів з ГХ істотно не відрізняються у пацієнтів із супутнім ЦД 2-го типу та без нього.

Визначено, що для генотипів АG і GG поліморфного маркера 2350 A/G гена *ACE* характерні достовірно вищі рівні офісного артеріального тиску та більш виражені порушення структурно-функціональних показників серця й судинної стінки, ніж при А/А генотипі.

Доведено, що антигіпертензивна терапія комбінацією препаратів лізиноприлу та карведилолу є ефективною незалежно від варіанту поліморфного маркера 2350 А/G гена *АСЕ* у хворих на ГХ та ЦД 2-го типу.

**Практичне значення отриманих результатів.** Виявлені взаємозв’язки між рівнями оментину, вісфатину, Цα2Г, гліпікану-4 у сироватці та розвитком ремоделювання міокарда й судинної стінки дозволяють лікарям-терапевтам, кардіологам, лікарям загальної практики – сімейної медицини оптимізувати ранню діагностику кардіоваскулярних порушень у хворих на ГХ та ЦД 2-го типу.

Визначені закономірності між рівнем гліпікану-4 сироватки крові та розвитком глюкометаболічних порушень дозволяють лікарю практичної ланки охорони здоров`я покращити діагностику та прогнозування інсулінорезистентності у хворих на ГХ, що допоможе вдосконалити первинну профілактику розвитку ЦД 2-го типу.

Запропонований спосіб лікування хворих на ГХ та ЦД 2-го типу із застосуванням комбінації лізиноприлу та карведилолу дозволяє лікарям-терапевтам досягти цільових показників артеріального тиску за відсутності негативного впливу на глюкометаболічні показники.

Результати дослідження впроваджено в роботу ДУ «Національний інститут терапії ім. Л. Т. Малої НАМН України» м. Харкова, КЗОЗ «Нововодолазька ЦРЛ», КЗОЗ «Краснокутська ЦРЛ», КЗОЗ «Богодухівська ЦРЛ», КЗОЗ «Золочівська ЦРЛ», КЗОЗ «Валківська ЦРЛ», КЗОЗ «Дергачівська ЦРЛ», КЗОЗ «Мереф’янська ЦРЛ», «Центр первинної медико-соціальної допомоги Коломацького району».

**Особистий внесок здобувача.** Здобувачем власноруч розроблено дизайн дослідження, здійснено набір і подальше клінічне обстеження пацієнтів, аналіз лабораторних та інструментальних досліджень, призначено терапію та здійснено її корекцію; проаналізовано результати дослідження, підготовлено статистичну базу даних, проведено математичне та статистичне опрацювання результатів. Сформульовано висновки, практичні рекомендації, відібрані дані, які є основою надрукованих статей. Здобувачем особисто було презентовано основні положення результатів на наукових конференціях різних рівнів, забезпечено впровадження результатів дисертаційної роботи у практичну роботу закладів охорони здоров’я.

**Апробація результатів дисертації.** Основні положення роботи обговорювалися та доповідалися на науково-практичній конференції з участю міжнародних спеціалістів, присвяченій Дню науки в Україні «Медична наука та клінічна практика», (м. Харків, 20 травня 2016 р.); науково-практичній конференції молодих вчених з міжнародною участю «Медицина XXI століття», (м. Харків, 24 листопада 2016 р.); міжвузівській конференції молодих вчених та студентів «Медицина третього тисячоліття», (м. Харків, 16–17 січня 2017 р.); всеукраїнській універсіаді з клінічної фармакології (м. Київ, 21–22 березня 2017 р.); науково-практичній конференції з міжнародною участю «Досягнення та перспективи експериментальної та клінічної ендокринології» (Шістнадцяті Данілевські читання), (м. Харків, 2–3 березня 2017 р.); науково-практичній конференції з міжнародною участю спеціалістів, присвяченій Дню науки «Медична наука на перетині спеціальностей: сьогодення і майбутнє: нові перспективи» (м. Харків, 19 травня 2017 р.); ХV науково-практичній міжнародній студентській конференції «Науковий потенціал молоді – прогрес медицини майбутнього» (м.Ужгород, 26–29 квітня 2017 р.); VI International Medical Students' and Young Scientists Research Congress, (м. Стамбул, Туреччина, 19–21 травня, 2017 р.); International Scientific Interdisciplinary Conference (ISIC) for medical students and young scientists, (м. Харків, 24–26 травня, 2017 р.).

**Публікації.** За результатами дисертаційної роботи опубліковано 20 наукових праць (серед яких 10 статей), 5 статей у фахових виданнях та 4 закордонні публікації, 1 з яких входить у наукометричну базу Scopus, 1 оглядова стаття, 10 тез у матеріалах міжнародних та вітчизняних з`їздів, науково-практичних конференцій та конгресів.

**Структура та обсяг дисертації.** Дисертаційна робота викладена на 170 сторінках друкованого тексту і складається з анотації, вступу, клінічної характеристики обстежених хворих та методів дослідження, розділів власних досліджень, аналізу й узагальнення результатів дослідження, висновків, практичних рекомендацій. Список використаної літератури містить 156 джерел, з яких 109 – латиницею, роботу ілюстровано 47 таблицями та 11 рисунками.

**РОЗДІЛ 1. КОМОРБІДНІСТЬ ГІПЕРТОНІЧНОЇ ХВОРОБИ ТА ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ 2-ГО ТИПУ – СУЧАСНИЙ СТАН ПРОБЛЕМИ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)**

* 1. Особливості поєднаного перебігу гіпертонічної хвороби та цукрового діабету 2-го типу

Коморбідні ГХ та ЦД 2-го типу є серйозною проблемою, що пов'язана з більш раннім розвитком уражень органів-мішеней і подальшими серцево-судинними катастрофами. [12] Найважливішу роль у патогенезі ГХ відіграє ренін-ангіотензин-альдостеронова система, яка, за даними низки досліджень, поділяється на циркулюючу й локальну. Безпосередньо локальна ренін-ангіотензин-альдостеронова система бере участь у формуванні характерного для ЦД 2-го типу синдрому гіпоренінемічного гіпоальдостеронізму, при якому низька концентрація реніну й альдостерону в плазмі крові поєднується з високою концентрацією циркулюючого ангіотензину II. [13] До розвитку гіпоренінемії веде висока активність локального ниркового ангіотензину II, концентрація якого в 1000 разів перевищує концентрацію циркулюючого. Крім нирок, настільки висока активність локальної ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС) виявлена при ЦД у серці та ендотелії судин. [14] Надмірне утворення ангіотензину II в нирках веде до внутрішньоклубочкової гіпертензії, потім до склерозу й фіброзу ниркової тканини, у серці – до ремоделювання міокарда, у судинах сприяє розвитку атеросклерозу. [15] Таким чином, порушення функціонування локальної РААС при діабеті спричиняє розвиток ГХ, чому й сприяє характерне для ЦД підвищення чутливості судин до констрикторних впливів. Дослідження останніх років показали, що гіперактивність ренін-ангіотензин-альдостеронової системи відіграє важливу роль у розвитку інсулінорезистентності (ІР), що, своєю чергою, може спричинити ЦД 2-го типу. Про це свідчить той факт, що інгібітор ангіотензинперетворюючого ферменту (іАПФ) обумовлює зниження ІР і може супроводжуватися розвитком гіпоглікемічних станів. [16] Ангіотензин II блокує один з ключових ферментів інсуліну, який бере участь у транспорті глюкози в клітині, NО - синтезі, і водночас активує інші ферменти, відповідальні за мітогенні й проліферативні процеси в судинній стінці. Компоненти локальної ренін-ангіотензин-альдостеронової системи виявлені як в екзокринних протоках, так і в β-клітинах острівців підшлункової залози. Це дозволило пояснити блокуючу дію ангіотензину II на секрецію інсуліну й посилення ІР периферичних тканин при його надмірній секреції. [17]

Гіперглікемія – основна метаболічна ознака ЦД 2-го типу, проте порушення секреції інсуліну розпочинається задовго до моменту встановлення діагнозу – ще при предіабетичному рівні глікемії. Імовірність розвитку фатальних і нефатальних серцево-судинних ускладнень значно зростає не тільки при явному захворюванні, але й на стадії предіабету. Уже на стадії порушення толерантності до глюкози частота ураження коронарних і мозкових артерій атеросклерозом істотно вища, ніж при нормоглікемії. Щорічно приблизно у 10 – 12% осіб з порушенням толерантності до глюкози розвивається ЦД 2-го типу, а глікемія натще більше 5,6 ммоль / л підвищує ризик переходу порушення толерантності до глюкози у ЦД 2-го типу у 3,3 раза. [18]

За результатами проспективного клінічного дослідження Heart Outcomes Prevention Evaluation, спостерігається взаємозв'язок рівня НbA1c з відносним ризиком розвитку ускладнень з огляду на стать і вік обстежуваних, також було виявлено, що хронічна гіперглікемія є фактором ризику розвитку серцево-судинних захворювань у пацієнтів з ЦД 2-го типу. [19]

ІР є ключовою ланкою в патогенезі ЦД 2-го типу, атеросклерозу, ГХ, синдрому склерокістозних яєчників та інших захворювань. ІР – незалежний фактор ризику розвитку дисліпідемії, системного запалення та оксидантного стресу [15]. Опубліковані результати клінічних і експериментальних досліджень свідчать про те, що ІР викликає порушення фізіологічних механізмів вазодилатації. Вплив інсуліну на ендотелій судинної стінки опосередковується його власними рецепторами й реалізується через багатоступеневу систему проведення сигналу, пов'язану з підвищенням синтезу оксиду азоту (NO). У пацієнтів з ГХ і супутнім ЦД 2 типу, в умовах ІР значно знижується індукована NО ендотелійзалежна вазодилатація. [18]

Дані авторів свідчать, що гіперінсулінемія корелює з іншими факторами ризику, такими як підвищений індекс маси тіла (ІМТ), ожиріння абдомінального типу, ГХ, збільшення вмісту тригліцеридів, розвиток серцево-судинних захворювань. [20]

Численні дослідження показують, що інтерлейкіновий дисбаланс у пацієнтів з ГХ та ЦД 2-го типу більшою мірою пов'язаний з підвищеними ризиками кардіометаболічних ускладнень. Перелік відомих інтерлейкінів з року в рік продовжує поповнюватися: прозапальні інтерлейкіни (ІЛ-1, ІЛ-2, ІЛ-6, ІЛ-1β, ІЛ-12), протизапальні (ІЛ-4, ІЛ-10, ІЛ-13), важливим є визначення їхньої ролі в патогенезі розвитку ЦД 2 та АГ. Вважають, що в результаті активності каскаду прозапальних цитокінів спостерігається накопичення жиру в адипоцитах, печінці, м'язах, β-клітинах підшлункової залози одночасно з посиленням ліполізу й розвитком ІР адипоцитів. [21]

За результатами Фремінгемського дослідження було встановлено, що навіть після коригування даних за віком, схильністю до тютюнопаління, рівнем артеріальноготиску і вмістом загального холестерину (ЗХ) у крові наявність ЦД підвищує ризик розвитку ішемічної хвороби серця (ІХС) у чоловіків на 66 %, у жінок – на 23 %. [22]

Дослідження стратифікації ризику у пацієнтів з ГХ та ЦД 2-го типу, проведене в Україні, показало, що майже половина з них мають дуже високий 4-річний ризик кардіоваскулярних ускладнень, які характеризуються підвищеним артеріальним тиском і наявністю супутніх патологічних змін. [23] В експериментальних і клінічних дослідженнях показано, що наявність ЦД 2-го типу негативно впливає на функцію міокарда, навіть за відсутності атероматозних уражень коронарних судин. Кардіальні порушення при ЦД 2-го типу мають перебіг у вигляді серцевої недостатності і субклінічних порушень скорочувальної здатності міокарда. Дані дослідження дали можливість припустити, що ЦД 2-го типу є причиною розвитку специфічної кардіоміопатії. [24]

У звіті експертів Національної освітньої програми з холестерину в США [25] пацієнти з ЦД 2-го типу за ступенем ризику розвитку ускладнень і, відповідно, за стратегією гіполіпідемічної терапії дорівнюються до хворих, які мають ІХС. Це положення внесено і в Європейські рекомендації з профілактики серцево-судинних захворювань. [26]

Оцінка чинників ризику ІХС при ЦД проведена у дослідженні UKPDS (United Kingdom prospective diabetes study) – найбільшому проспективному спостереженні щодо ЦД 2-го типу. Після коригування даних за статтю й віком виявилося, що факторами ризику ІХС при ЦД є (у порядку значущості) підвищення рівня холестерину ліпопротеїнів низької щільності (ЛПНЩ), підвищення артеріального тиску, куріння, низький рівень холестерину ліпопротеїнів високої щільності (ЛПВЩ), підвищення рівня HbA1c. [27]

* 1. Коморбідні гіпертонічна хвороба та цукровий діабет 2-го типу в структурі метаболічного синдрому

ГХ та ЦД 2-го типу є компонентами метаболічного синдрому, тому часто мають перебіг на тлі ожиріння. [28] Дані епідеміологічних досліджень свідчать про те, що у переважної більшості хворих на ЦД 2-го типу відзначається надмірна маса або ожиріння. Так, при ожирінні I ступеня ризик ЦД 2-го типу збільшується вдвічі, II ступеня – у 5 разів, III ступеня – більш ніж у 10 разів. [29]

Давно відомо, що жирова тканина людини поділяється на буру й білу, для кожної з яких властиві певні функції. Бура жирова тканина ідентифікується у шийній, надключичній, паховій і паравертебральній ділянках у дорослих людей і є основним депо термогенезу й витрати енергії. [30] Усі процеси регулювання ліполізу в ній здійснюються під дією симпатичної нервової системи, через активацію β-адренергічних рецепторів і їх сигнальні шляхи. [31]

На даний час біла жирова тканина розглядається як ендокринний орган, що синтезує велику кількість гормонів жирової тканини – адипокінів і біологічно активних речовин, більшість з яких порушують передачу інсулінового сигналу й викликають ІР. Ця сполучна тканина є основним місцем зберігання надлишку енергії, що виформовується з їжі. Білу жирову тканину додатково поділяють відповідно до розподілу в організмі на вісцеральну жирову тканину та підшкірну. [31]

Абдомінальне вісцеральне відкладення жиру пов'язано з порушенням толерантності до глюкози та інсулінорезистентністю незалежно від маси тіла. Останнім часом пошук нових адипоцитокінів та їх метаболічних впливів – основна тема в дослідженні ожиріння. Відомо, що всі адипокіни мають свої індивідуальні ефекти на метаболічні процеси в організмі. [32] (Табл 1.1.)

Таблиця 1.1

Функція адипокінів і їхня роль в обміні речовин

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Адипоцитокіни | Місце синтезу | Метаболічні ефекти |
| Адипонектин | Адипоцити вісцеральної жирової тканини, плацента під час вагітності,  Кардіоміоцити | Регулює енергетичний гомеостаз і надає протизапальний й антиатерогенний ефекти, пригнічуючи адгезію моноцитів до ендотеліальних клітин судин і гальмівний вплив на обумовлену ростовим фактором проліферацію клітин гладких м'язів у судинній стінці. Бере участь у регуляції енергетичного обміну в клітині, унаслідок окиснення жирних кислот. Рівень адипонектину пов'язаний з ІР, а також з ризиком розвитку ЦД 2. Бере участь у регуляції обміну глюкози й жирів. Пригнічує секрецію ФНП-α. [33] |
| Лептин | Адипоцити | Надає анорексигенну дію (пригнічує апетит). Зниження концентрації лептину є причиною розвитку ожиріння. Підвищує чутливість клітин печінки і м'язової тканини до дії інсуліну. Розглядається як один з факторів патогенезу ЦД 2-го типу. [34] |
| Резистин | Адипоцити | Підвищується в плазмі крові осіб, які страждають на ожиріння. Індукує дисфункцію ендотелію, бере участь у патогенезі атеросклерозу. [35] |
| Вісфатин | Адипоцити (вісцеральна жирова тканина) | Зменшує рівні глюкози у крові, діючи як інсуліноподібний гормон. [36] |
| Оментин | Адипоцити (вісцеральна жирова тканина, підшкірна жирова тканина) | Попереджає прогресування атеросклерозу шляхом впливу на ендотелій судин. Зниження рівня оментину асоційоване зі збільшенням ступеня ожиріння й ІР. [37] |
| РЗП-4 | Печінка, адипоцити | Зниження рівня експресії транспортера глюкози GLUT4 призводить до збільшення рівня синтезу РЗП-4 в жировій тканині. Збільшення концентрації РЗП-4 в сироватці крові людини пов'язано з ІР, розвитком ЦД 2 і такими клінічними проявами МС, як ожиріння, непереносимість глюкози, дисліпідемія та АГ. Концентрація РЗП-4 в плазмі крові людини може бути використана як маркер нефропaтії і ССЗ у пацієнтів, які страждають на ЦД 2-го типу. [38] |
| Гліпікан-4 | Адипоцити (вісцеральна жирова тканина, підшкірна жирова тканина) | Регуляція диференціації адипоцитів, дисбаланс у сироватці крові сприяє розвитку інсулінорезистентності. [39] |
| Цα2Г | Адипоцити білої та бурої жирової тканити, легені, печінка, серце | Регуляція ваги та чутливості тканин до інсуліну. [40] |

Визначено, що у вісцеральній жировій тканині спостерігається підвищена секреція біологічно активних пептидів і гормонів, які посилюють ІР, такі як фактор некрозу пухлин-альфа (ФНП-α), резистин, ретинолзв'язуючий протеїн-4 (РЗП-4), вісфатин та ін., але одночасно виникає екскреція гормонів адипонектину, оментину та гліпікану-4, які знижують прояви ІР. [41]

У дослідженнях останніх років виявлено, що прогресування ожиріння сприяє експресії секреції гліпікану-4. [42] Відомо, що в людини гліпікан-4 експресується в підшкірній жировій тканині більшою мірою, ніж у вісцеральній жировій тканині. [43] Доведено сильні кореляційні зв'язки гліпікану-4 з індексом маси тіла (ІМТ). У дослідженні Ussar S. і співавторів (2012) було виявлено, що гліпікан-4 посилює сигнал інсуліну шляхом прямої взаємодії на його рецептор. [44] В експериментальному дослідженні надлишкова експресія гліпікану-4 або додавання рекомбінантного гліпікану-4 сприяло поліпшенню передачі сигналу інсуліну в культивованих адипоцитах, тоді як зниження концентрації гліпікану-4, супроводжувалося зниженням фосфорилювання рецептора інсуліну й подальшої передачі сигналу. В адипоцитах гліпікан-4 відіграє важливу роль для диференціації адипоцитів. [45] У ще одному експериментальному дослідженні було виявлено, що гліпікан-4 бере безпосередню участь в активації Wnt сигнальних шляхів, які пов'язані з ростом кардіоміоцитів як в ембріональному періоді, так і в дорослих. [46]

* 1. Вплив генетичного поліморфізму на розвиток і прогресування інсулінорезистентності

У формуванні інсулінорезистентності виокремлюють два шляхи розвитку: спадковий і набутий . Дані клінічних та експериментальних досліджень свідчать, що одним з ключових факторів розвитку толерантності до глюкози є генетичний однонуклеотидний поліморфізм ряду генів-кандидатів.[47]

Чутливість периферичних тканин до інсуліну визначається наявністю специфічних рецепторів (IRS-1, IRS-2), які опосередковують стимулюючий вплив інсуліну на утилізацію тканинами глюкози за участю глюкозних транспортерів і запускають спектр клітинних реакцій. На сучасному етапі доведено, що поліморфізм IRS-1, IRS-2 та інших генів, відповідальних за синтез білкових молекул, що беруть участь у трансдукції біологічного сигналу інсуліну, супроводжується різним ступенем вираженості рецепторної резистентності. Визначено, що поліморфізм інсулінового рецептора - IRS-2 асоційований з розвитком інсулінорезистентності. [48]

Активно вивчається участь поліморфізму генів адипокінів у розвитку інсулінорезистентності. Так, з’ясовано, що однонуклеотидна заміна T45G (rs2241766) у другому екзоні гена адипонектину (AdipoQ) асоційована з інсулінорезистентністю, порушенням глюкозотолерантності та високим рівнем ліпопротеїдів і загального холестерину в крові. [49] У мишей з інактивованими рецепторами до адипонектину (AdipoR1 і AdipoR2) спостерігали підвищення рівня тригліцеридів і розвиток запалення та окисного стресу. Це спричинювало інсулінорезистентність і несприйнятливість до підвищення концентрації глюкози. [50]

Останнім часом у літературі розглядається вплив генетичного поліморфізму гена *АСЕ* . Так, відомо, що ген *АСЕ* локалізований на хромосомі 17 (17q23) і складається з 26 екзонів та 25 інтронів, має поліморфну структуру в ділянці 16-інтрона, що характеризується наявністю (алель I) або відсутністю (алель D) так званого Alu-повтору (287 пар нуклеотидів). Функціональне значення цього поліморфізму полягає у збільшенні концентрації тканинного ангіотензинперетворюючого ферменту (АПФ) у носіїв алелі D. [51]

Zhu X. і співавтори [52] знайшли ще один поліморфний маркер 2350A/G гена *АСЕ* в екзоні 17, який був пов`язаний зі збільшенням плазматичних рівнів ангіотензинперетворюючого фермента. Також цей деморфізм був пов'язаний із систолічним АТ, який у середньому мав показники на 3,2 мм.рт.ст вищі у пацієнтів, що мали алель G. Після цього Saeed Mahmood і співавт. показали асоціацію 2350A/G поліморфізму гена *АСЕ* з есенціальною АГ і виникненням гіпертензивних кризів. Цей поліморфний маркер може асоціюватися з кількісними показниками АТ у хворих на гіпертензію. [53] Крім того, маркер 2350A/G був пов'язаний з гострим інфарктом міокарда у дослідженнях вчених з Китаю. [54] Також є поодинокі дослідження зв`язку цього поліморфного маркеру з розвитком коморбідної патології есенціальної АГ та ЦД 2-го типу. [55, 56]

З огляду на багатокомпонентність генетичних порушень, які спричняють формування ГХ та інсулінорезистентність, необхідно провести комплексні і багатофакторні дослідження генетичної природи цих патологій, ураховуючи вплив факторів зовнішнього середовища, таких як висококалорійне харчування та низька фізична активність, які сприяють максимальному прояву генетичної схильності до ІР у фенотипі. [57]

1.4. Методи корекції коморбідних гіпертонічної хвороби та цукрового діабету 2-го типу

1.4.1. Сучасні уявлення лікувальної тактики, корекції артеріального тиску у хворих на гіпертонічну хворобу та цукровий діабет 2-го типу.

Зниження артеріального тиску супроводжується помітним зменшенням кількості серцево-судинних подій, що було виявлено в низці досліджень [58]. У великому дослідженні ACCORD не вдалося виявити значне зменшення частоти основних серцево-судинних подій у хворих на ЦД 2-го типу при зниженні систолічного артеріального тиску до середнього рівня 119 мм рт.ст., порівняно з такою при середньому рівні систолічного артеріального тиску САД 133 мм рт. ст. [59]

У загальній популяції чітких доказів переваг від початку антигіпертензивної фармакотерапії при рівнях систолічного артеріального тиску <140мм рт.ст. (високий нормальний АТ) не існує, як немає і доказів переваги при виборі цільових значень артеріального тиску <130 мм рт.ст. Це зумовлено відсутністю досліджень, у яких ці питання вивчалися б належним чином. Залишається також нез’ясованим, чи потрібно починати лікування раніше і вибирати більш низькі цільові значення артеріального тиску за наявності діабетичних мікроангіопатій (нефропатії, ретинопатії, нейропатії). Лікування може відстрочити розвиток або зменшити вираженість мікроальбумінурії, але дослідження у хворих на ЦД 2-го типу, як з нормальним артеріальним тиском, так і з ГХ, не змогли переконливо показати, що зменшення протеїнурії супроводжувалося також зниженням твердих серцево-судинних кінцевих точок. [60] Ні у хворих з нормальним або високим артеріальним тиском у дослідженні активного контролю діабету й судинної патології: контрольована оцінка Претеракса і Діамікрона-МВ (ADVANCE) [61], ні у хворих на ЦД 1-го типу з нормальним артеріальним тиском у дослідженні кандесартану при діабетичній ретинопатії (DIRECT) не було виявлено впливу антигіпертензивної терапії на діабетичну ретинопатію. [62] Нарешті, антигіпертензивні препарати неістотно впливають на нейропатію. [63] Отже, доказові рекомендації полягають у тому, щоб розпочинати медикаментозну антигіпертензивну терапію у всіх хворих на діабет із середнім САТ> 160 мм рт.ст. Терапію також настійно рекомендують хворим на діабет з рівнем САТ>140 мм рт.ст., при цьому, метою повинно бути стійке зниження артеріального тиску до рівня <140 мм рт.ст.

Цільові значення ДАТ нижче 80-85 мм рт.ст. підтверджуються результатами досліджень HOT і Британського проспективного дослідження діабету (UKPDS). [64] Наскільки нижче 140 мм рт. ст. повинно бути цільове значення САТ у хворих на діабет, не зрозуміло, оскільки тільки у двох великих дослідженнях було показано зниження частоти серцево-судинних кінцевих точок при діабеті при зниженні САТ до <140 мм рт.ст. (реально досягнутий середній САТ в них становив 139 мм рт.ст.). [65]

Порівняння зниження частоти серцево-судинних подій у різних дослідженнях свідчить про те, що, при однаковій різниці САТ, користь від більш інтенсивного зниження САТ поступово зменшується, якщо ця різниця в САТ знаходиться біля нижньої межі діапазону 139-130 мм рт.ст. . Антигіпертензивні препарати слід вибирати з урахуванням їхньої ефективності й переносимості. Відповідно до результатів мета-аналізу, можуть використовуватися всі класи антигіпертензивних засобів, [66] проте вибір ліків для конкретного пацієнта повинен ураховувати супутні захворювання, щоб індивідуалізувати терапію.

Оскільки домогтися контролю артеріального тиску при діабеті складно, [67] більшість пацієнтів у всіх дослідженнях отримували комбіновану терапію, і саме комбінована терапія найчастіше буває доцільною при лікуванні хворих на ГХ із супутнім ЦД 2-го типу.

Одними з препаратів вибору є інгібітори ангіотензинперетворюючого ферменту (ІАПФ) препарати здатні відновлювати нейрогуморальну регуляцію в організмі через вплив на ренін-ангіотензин-альдостеронову систему, симпато-адреналовоу та калікреїн-кінінову системи. [68] ІАПФ впливають позитивно на функціональній стан ендотелію судин при АГ, це доведено в декількох багатоцентрових дослідженнях (ALLHAT, BENDICT, HOPE, DETAIL). А такий факт, як наявність мікроальбумінурії у хворого з ЦД 2-го типу потребує призначення цих препаратів навіть на тлі нормального артеріального тиску, оскільки блокатори ренін-ангіотензин-альдостеронової системи чітко підтвердили свої виражені ренопротективні ефекти, незалежно від антигіпертензивної дії. [69]

У нещодавно проведеному дослідженні, у якому вивчали клінічну ефективність фармакотерапії інгібіторами АПФ хворих на артеріальну гіпертензію із супутнім ЦД 2-го типу упродовж двох років, зниження маси міокарда, індексу маси міокарда та ТЗСЛШд було вірогідним для всіх хворих, які приймали інгібітори АПФ, що включені в дослідження (еналаприл, квінаприл, лізиноприл та раміприл, р<0,05). [70]

Також препаратами, що впливають на іншу ланку РААС, є антагоністи рецепторів АТ-2 (АРА-2), які відповідно до ІАПФ, окрім антигіпертензивного впливу, мають також кардіопротективну та ренопротективну дію. У дослідженні ROADMAP доведено, що вони покращують чутливість тканин до інсуліну, впливають на процеси ремоделювання міокарда й здатні коригувати ендотеліальну дисфункцію, зменшують мікроальбумінурію та уповільнюють прогресування нефропатії. [71] У багатоцентровому рандомізованому дослідженні LIFE доведено, що лозартан достовірно знижує ризик розвитку ЦД 2-го типу у пацієнтів з ГХ на 25% порівняно з атенололом. [72] В іншому дослідженні VALUE відмічено, що валсартан зменшує ризик виникнення діабету на 23% порівняно з антагоністом кальцію амлодипіном. [73] БРА не блокують руйнування брадикініну як ІАПФ (не викликають кашлю) і вибірково діють на АТ1 рецептори (не блокують вивільнення NO, PCs). Проте, за останніми даними, як терапію першої лінії у пацієнтів із СД слід використовувати ІАПФ, оскільки вони достовірно знижують показники загальної і кардіо-васкулярної смертності та зменшують ризик розвитку серцево-судинних ускладнень, чого не було доведено для БРА. Слід уникати призначення двох блокаторів РААС одночасно (включаючи інгібітор реніну аліскірен) хворим з групи високого ризику, оскільки це погіршує показники результатів, як показали дослідження ALTITUDE і ONTARGET. [74]

Щоб досягти найбільш ефективного зниження АТ при ЦД 2-го типу необхідним є комбіноване лікування. До препаратів, які можуть бути застосовані в комбінації з ІАПФ або АРА 2 при ЦД 2-го типу, належать блокатори кальцієвих каналів (БКК), діуретики та бета-адреноблокатори (БАБ). [75]

У рекомендації що до раціонального застосування антигіпертензивної терапії, яка використовується у нащій країні, наказ МОЗ України № 1118 від 21.12.2012 р. та у рекомендаціях ESH/ESC від 15.06.2013 р. наголошено, що тіазидні діуретики та БКК можуть бути додані до РААС - блокаторів при недостатньому зниженні АТ на ІАПФ або сартанах. [66,76] Численні багатоцентрові дослідження (ELSA,PREVENT, SHELL, STOP-Hypertension-2) показали, що БКК метаболічно нейтральні, однак при виборі препаратів із цієї групи у хворих на ЦД 2-го типу визначається не лише їхня антигіпертензивна активність, а й здатність до органопротекції. [77]

Призначаючи БАБ пацієнтам із ЦД 2-го типу можна очікувати небажаного впливу на показники вуглеводного обміну за рахунок зниження секреції інсуліну, зменшення периферичного інсулінозалежного захоплення глюкози, підвищення інсулінорезистентності. Однак у багатьох клінічних дослідженнях про застосування селективних БАБ у хворих на ЦД 2-го типу за наявності ХСН доведено зменшення клінічних проявів ХСН. Також дослідження у підгрупах хворих на ЦД 2-го типу, які входили в багатоцентрові дослідження із ХСН, виявили, що БАБ знижують смертність і полегшують симптоматику ХСН такою самою мірою, як і у хворих без діабету (CIBIS,COMET,GEMIMI). [78] Є декілька досліджень, що засвідчують важливість корекції ліпідного профілю в пацієнтів з ГХ та ЦД 2-го типу. Плейотропні ефекти статинів, окрім гіполіпідемічної дії, відіграють важливу роль у покращенні функціонального стану ендотелію, зниженні активності запалення й ремоделювання судинної стінки. [79]

1.4.2. Лізиноприл у терапії хворих на гіпертонічну хворобу із супутнім цукровим діабетом 2-го типу

Тривалий перебіг ГХ та супутнього ЦД 2-го типу, як було вище сказано, основне показання для призначення інгібіторів АПФ взагалі і лізиноприлу зокрема. У рандомізованих дослідженнях подвійним сліпим методом показано, що при курсовому застосуванні лізиноприлу (10-40 мг / доба) знижується артеріальний тиск у середньому на 15-20 / 10-15 мм рт.ст.. Початок антигіпертензивного ефекту – через 1-3 годину після прийому всередину, пік дії - через 6 годин, тривалість дії - 24 години зі стабільною дією через 2-4 тижні лікування. [80] Лізиноприл - найкращий засіб для комбінованої терапії з іншими серцево-судинними засобами, зокрема, серцевими глікозидами, антикоагулянтами, антиаритміками та іншими, оскільки він, не пов'язуючись з білками плазми крові, не змінює фармакокінетику інших препаратів.

За даними контрольованих досліджень, монотерапія лізиноприлом дозволяє отримати хороший клінічний ефект у 50-80% хворих з АГ 1-го або 2-го ступеня тяжкості. [81] За даними дослідження ALLHAT, лізиноприл, який призначається без діуретика, більш ефективний у чоловіків, ніж у жінок. [82] У численних дослідженнях показано, що за антигіпертензивною ефективністю лізиноприл не поступається ні іншим інгібіторам АПФ (еналаприл та ін.), ні тіазидним діуретикам (гідрохлортіазид), b-адреноблокаторам (метопролол, небіволол), антагоністам кальцію (амлодипін, верапаміл-ретард, ніфедипін-ретард, фелодипін-ретард). Лізиноприл дорівнює за антигіпертензивною ефективностю таким блокаторам АТ1-ангіотензинових рецепторів, як валсартан і телмісартан. До того ж, він переносився хворими з ГХ так само добре, як b-адреноблокатор третього покоління небіволол та блокатори АТ1-ангіотензинових рецепторів. [83]

Важливою перевагою лізиноприлу є його здатність при прийомі один раз на добу ефективно знижувати артеріальний тиск протягом більше ніж 24 годин і запобігати підвищенню тиску в ранні ранкові години. Разом з антигіпертензивною дією лізиноприл викликає зворотний розвиток гіпертрофії лівого шлуночка у хворих на ГХ. Регресія гіпертрофії міокарда при лікуванні лізиноприлом настає швидше, ніж при лікуванні ніфедипіном-ретард. Крім того, лізиноприл (на відміну від лозартану) покращує перфузію гіпертрофованого міокарда і збільшує коронарний резерв. Це пояснюють тим, що інгібітор АПФ лізиноприл (на відміну від лозартану) збільшує накопичення в тканинах брадикініну, який чинить судинорозширювальну дію на коронарні артерії й артеріоли. При тривалому призначенні як монотерапія лізиноприл сприятливо впливає на систолічну й діастолічну функції міокарда. [84]

Лізиноприл покращує податливість аорти й великих артерій еластичного типу. При тривалому призначенні він зменшує відношення медіа / просвіт артерій резистивного типу й покращує функцію ендотелію у хворих на АГ, що є доказом наявності у нього не тільки кардіо-, але й вазопротективних властивостей. [85] Лізиноприл має такий самий вплив на функцію нирок, як і інші інгібітори АПФ. Незважаючи на зниження системного артеріального тиску, нирковий кровообіг і швидкість клубочкової фільтрації не знижуються при лікуванні лізиноприлом. Лізиноприл значно зменшує екскрецію альбумінів із сечею як у хворих з есенціальною артеріальною гіпертензією, так і в осіб з нормальним тиском. При тривалій монотерапії лізиноприлом фракція фільтрації не змінюється, нирковий судинний опір зменшується, а нирковий плазмоток і швидкість клубочкової фільтрації мають тенденцію до збільшення. Важливе значення має здатність лізиноприлу зменшувати екскрецію альбумінів із сечею у хворих на ЦД 1-го і 2-го типів, у яких мікроальбумінурія є проявом прихованої нефропатії. У хворих на діабетичну нефропатію має місце підвищення жорсткості й зниження еластичності судинної стінки, більшою мірою при протеїнуричній стадії виявлено пряму залежність між альбумінурією, протеїнурією і жорсткістю артеріального русла у хворих на діабетичну нефропатію. Лізиноприл має коригуючий вплив на порушення структурно-функціональних властивостей судинної стінки у хворих з діабетичною нефропатією. [86] У хворих на артеріальну гіпертензію при діабетичній нефропатії Лізиноприл має більш широкий діапазон дії насамперед на об`єми міокарда та величини м`язової маси та зменшує ступінь діастолічної дисфункції за рахунок покращення релаксації міокарда. [87]

У деяких тривалих дослідженнях показано, що у хворих з ЦД лізиноприл знижує артеріальний тиск тією самою мірою, що й гідрохлортіазид, атенолол, метопролол або ніфедипін-ретард та одночасно достовірно зменшує екскрецію альбумінів із сечею (у середньому на 35-60%). Це є безсумнівним доказом наявності у лізиноприлу ренопротективної дії, незалежної від його антигіпертензивного ефекту. [88]

Таким чином, поряд зі зниженням артеріального тиску інгібітор АПФ лізиноприл сприятливо впливає на ураження основних органів-мішеней у хворих на ГХ - серце, судини й нирки. Як і інші інгібітори АПФ, лізиноприл підвищує чутливість тканин до інсуліну, що робить його препаратом вибору для лікування ГХ у хворих на ЦД 2-го типу або метаболічний синдром. Лізиноприл, як гідрофильна речовина, погано розчиняється в жирах і тому не накопичується в жировій тканині людини. Тому висловлюється думка, що лізиноприл кращий, ніж ліпофільні інгібітори АПФ, для лікування ГХ у хворих з надлишковою масою тіла. [89]

У рандомізованому дослідженні TROPHY [90] показано, що у хворих з надлишковою масою тіла та гіпертензією лізиноприл і гідрохлортіазид однаковою мірою знижують артеріальний тиск, однак інгібітор АПФ набагато рідше викликає такі метаболічні побічні ефекти, як гіперглікемія і гіпокаліємія. Приблизно 20% хворих на ХСН, що брали участь в дослідженні ATLAS, мали ЦД. Як відомо, віддалений прогноз у хворих на цукровий діабет був гіршим, ніж у хворих без нього. Серед хворих з ХСН в поєднанні з ЦД високі дози лізиноприлу покращували виживаність більшою мірою, ніж у хворих без діабету: зниження смертності на 14% у перших і на 6% у других. Кількість днів госпіталізації у зв'язку із СН в підгрупі хворих на ЦД була на 27 % менша серед тих, хто отримували високі дози інгібітора АПФ, ніж серед тих, що отримували низькі дози препарату. Переносимість високих і низьких доз лізиноприлу в цілому була однаковою у хворих з ЦД і без нього, хоча в обох підгрупах хворих відзначалася більш висока частота гіпотонії, запаморочення, дисфункції нирок і гіперкаліємії серед тих, хто отримував високі дози лізиноприлу (особливо у хворих 70 років і старше). Отже, застосування високих доз інгібітора АПФ лізиноприлу дозволяє в першу чергу значно зменшити потребу хворих на ХСН у госпіталізації (на 24%). Меншою мірою вони знижують ризик смерті (у середньому всього на 8%, а у хворих без ЦД - на 6%). Протективна дія високих доз інгібіторів АПФ, мабуть, більш виражена у хворих на ХСН II ФК і особливо у хворих з супутнім ЦД. [91]

1.4.3. Карведилол у терапії хворих на гіпертонічну хворобу із супутнім цукровим діабетом 2-го типу

У значної кількості пацієнтів з ЦД виникає необхідність у включенні до терапевтичної комбінації бета-адреноблокаторів. Це пов'язано з наявністю у хворих супутньої ІХС, СН, тахіаритмій, а також переважанням у цієї групи хворих активації симпатичної нервової системи. Активація симпатичної нервової системи є одним з провідних патогенетичних механізмів підвищення АТ. [92]

Бета-адреноблокатори мають антиатеросклеротичний ефект у хворих з периферичним атеросклерозом, зменшують напругу зсуву на ендотелій і сприяють зменшенню дисфункції ендотелію, мають антиоксидантні властивості. [93] З іншого боку, бета-адреноблокатори можуть викликати збільшення міжвізитної варіабельності артеріального тиску, сприяють збільшенню амплітуди пульсової хвилі й не впливають істотно на рівень центрального тиску, з чим пов'язують відсутність впливу бета-адреноблокаторів на ризик інсульту. Крім того, відомо, що бета-адреноблокаторам властиві деякі несприятливі метаболічні ефекти - можливе підвищення рівня ліпідів, глюкози крові. Несприятливі метаболічні ефекти властиві не всім бета-адреноблокаторам різно мірою. Так, бета-адреноблокатори з вазодилатуючими властивостями (карведилол і небіволол), а також високоселективні бета-адреноблокатори (бісопролол) практично позбавлені цих властивостей, що підтверджено даними клінічних досліджень. [94]

У декількох невеликих дослідженнях продемонстровано відсутність негативних метаболічних ефектів у хворих на ЦД і гіпертензію при використанні високоселективного β1-адреноблокатора бісопрололу [95]. А при терапії високоселективним β1-блокатором з вазодилятуючими властивостями небівололом відзначено поліпшення метаболічних параметрів (зниження інсулінорезистентності та рівнів глікозильованого гемоглобіну) і зменшення мікроальбумінурії. [96] Найбільш переконливі докази метаболічних переваг при діабеті має карведилол - неселективний β-блокатор з α1-блокуючими властивостями. Обумовлена α1-блокадою вазодилатація в скелетній мускулатурі збільшує інсулінопосредоковане надходження глюкози в міоцити і знижує інсулінорезистентність. Зниження інсулінорезистентності не тільки забезпечує зменшення глікемії і тригліцеридів, але також підвищує рівень холестерину ЛПВЩ. До важливих додаткових переваг карведилолу належать його виражені антиоксидантні властивості. [97]

Спільне призначення карведилолу з інгібіторами АПФ спричиняє більший регрес гіпертрофії лівого шлуночка, ніж при лікуванні хворих тільки інгібіторами АПФ. [98] Найбільшим клінічним випробуванням, в якому проводилося порівняння впливу β-блокаторів на метаболічні параметри у хворих на ЦД, стало дослідження GEMINI (The Glycemic Effects in Diabetes Mellitus: Carvedilol-Metoprolol Comparison in Hypertensives). Метою цього випробування було вивчення впливу метопрололу тартрату й карведилолу на контроль глікемії при лікуванні есенціальної артеріальної гіпертензії у хворих на ЦД 2-го типу. До дослідження було залучено одну тисячу двісті тридцять п'ять пацієнтів, 737 з яких отримували метопролол у дозі 50-200 мг двічі на день, а 498 - карведилол у дозі 6,25-25 мг двічі на день протягом 35 тижнів. До включення пацієнтів у дослідження антидіабетична терапія була стабільною протягом 3-х місяців, а гіпотензивна (з обов'язковим використанням інгібіторів АПФ або антагоністів рецепторів ангіотензину II) - протягом 1 місяця. Після 5 місяців спостереження в групі карведилолу середні значення глікозильованого гемоглобіну не змінилися, а в групі метопрололу збільшилися на 0,15% (p <0,001). Чутливість до інсуліну (обумовлена за індексом НОМА-IR) покращилася на тлі прийому карведилолу (індекс знизився на 9,1%, p <0,004), але не метопрололу (- 2,0%, p = 0,48). Карведилол надавав виражену нефропротекторну дію: ризик розвитку мікроальбумінурії при прийомі карведилолу був значно нижчий, ніж у групі метопрололу (6,4 і 10,3% відповідно). [99]

Дослідниками GEMINI був проведений також аналіз ліпідних показників і зміни маси тіла пацієнтів. При оцінюванні впливу карведилолу та метопрололу на показники ліпідного обміну виявилося, що в кінці цього дослідження в групі карведилолу рівні загального холестерину, тригліцеридів і холестерину ЛПВЩ були достовірно нижчими, ніж у пацієнтів, які отримували метопролол. Крім того, у групі метопрололу частіше виникала необхідність первинного призначення статинів або збільшення їхньої дози. [100] При аналізі впливу цих β-блокаторів на вагу пацієнтів було визначено, що терапія метопрололом асоціювалася з достовірним збільшенням маси тіла, тоді як у групі карведилолу значущої зміни ваги пацієнтів не відзначено. [101]

Однією з вторинних точок дослідження GEMINI було порівняння впливу карведилолу та метопрололу на якість життя хворих на ЦД за опитувальником Diabetes Symptom Checklist, в якому оцінювалися симптоми, асоційовані з ЦД, за 6 доменами: психологія (стомлюваність, когнітивний дистрес), нейропатія (біль і чутливість), кардіологія, офтальмологія, гіпер- і гіпоглікемія. Карведилол мав явні переваги перед метопрололом і спричинив достовірно більш виражене зменшення діабет-асоційованих симптомів у цілому і в доменах симптомів гіпер- і гіпоглікемії. Отримані дані однозначно свідчать про поліпшення якості життя хворих на ЦД з гіпертензією при лікуванні карведилолом. [102]

Ще в одному дослідженні при порівнянні чотирьох БАБ (атенолол, карведилол, бісопролол і небіволол) в дослідженні у пацієнтів з метаболічним синдромом та інсулінорезистентністю (індекс НОМА> 3) не мало значення, який БАБ застосовувався, крім атенололу. [244] При прийомі всіх БАБ відбувалося достовірне зниження індексу НОМА. У пацієнтів з клінічними проявами метаболічного синдрому, але без інсулінорезистентності (індекс НОМА<3) ні карведилол, ні бісопролол достовірно не змінювали величину індексу НОМА, а атенолол її достовірно збільшував. Результати дослідження АКОРД підтвердили високу безпеку карведилолу. Показники метаболізму (рівні глюкози і ліпідів) практично не змінювалися на тлі проведеного лікування ні в групі пацієнтів, що приймали препарат, ні в контрольтній групі. Таким чином, не було виявлено негативного впливу карведілолу на метаболічні показники. [103] Є дослідження, в яких показано, що карведилол не зменшував судинну чутливість до інсуліну, у той час як метопролол погіршував. [104]

Також є незначні дослідження, в яких було показано позитивний вплив на ТІМ ЗСА. У рандомізованому дослідженні, що включало 128 пацієнтів з АГ, лікування карведилолом протягом 12 місяців призводило до значного зниження ранкового підвищення АТ. [105] Регрес ТІМ спостерігався у 49% пацієнтів, які отримували карведилол, і лише у 18% хворих, лікованих метопрололом (Р = 0,01). Крім того, матриксні металопротеїнази, що відіграють роль у судинному пошкодженні і прогресуванні атеросклерозу, можуть блокуватися карведилолом як препаратом з антиоксидантними і протизапальними властивостями. [106] Вважається також, що можливо завдяки антиоксидантній та протизапальній дії, карведилол здатний впливати на апоптоз гладком'язових клітин і стабілізувати атеросклеротичні бляшки. [107] Існують свідчення, що карведилол знижує активність ФНП-а, який бере участь в атерогенезі.

Доведено ефективність карведилолу і при лікуванні ХСН у хворих на ЦД. Відповідно до сучасних рекомендацій щодо лікування серцево-судинних захворювань у хворих на ЦД β-блокатори є обов'язковим компонентом лікування ХСН при ЦД. При цьому на основі результатів багатоцентрових досліджень рекомендується використовувати тільки такі β-блокатори: метопролол, бісопролол і карведилол. До сьогодні не проводилося досліджень, спланованих спеціально для лікування хворих на ЦД і ХСН. Рекомендації базуються на аналізі підгруп хворих на ЦД, включених до дослідження MERIT-HF, CIBIS-II, COPERNICUS. У клінічному випробуванні метопрололу сукцинату MERIT-HF виявлена тенденція до зниження загальної смертності у хворих на ЦД, проте це поліпшення було недостовірним [108,109,110]. У дослідженні CIBIS-II бісопролол у хворих на ЦД також сприяв прояву тенденції до зниження ризику смерті, яка не досягала статистичної значущості. [111] І тільки в дослідженнях карведилолу (US carvedilol trials, COPERNICUS) визначено достовірне зниження смертності у підгрупах хворих на ЦД. [112] Цікаво, що в одному з 4 досліджень US carvedilol trials - MOCHA, в якому оцінювалися дозозалежні ефекти карведилолу, зниження смертності та збільшення фракції викиду лівого шлуночка у хворих на ЦД з ХСН встановлено при використанні всіх доз карведилолу, включаючи 6,25 мг. [113]

Вивчення антиремоделюючого ефекту, розпочате в дослідженні CAPRICORN, було продовжено в дослідженні CARMEN, у якому вперше безпосередньо порівнювалися антиремоделюючі ефекти інгібітора АПФ (еналаприлу) і бета-адреноблокатора (карведилолу), а також їхньої комбінації у 572 пацієнтів з ХСН переважно II ФК. Результати цього дослідження перевершили всі очікування. Найбільш ефективною в плані зменшення індексу КСВ ЛШ виявилася, як і слід припускати, комбінація бета-адреноблокатора і інгібітора АПФ. Однак найнесподіванішою виявилася та обставина, що у хворих, які отримують карведилол як ізольовано, так і в комбінації з інгібітором АПФ, спостерігався зворотний розвиток процесу ремоделювання міокарда, чого не відбувалося на тлі монотерапії інгібітором АПФ. [114]

Таким чином, одним із потенційних шляхів поліпшення клінічного прогнозу у пацієнтів, хворих на ГХ із супутнім ЦД 2-го типу, та стабілізація кардіометаболічних порушень може бути застосування β-АБ ІІІ покоління карведилолу. Він має додаткові властивості, здатні поліпшувати порушену ендотеліальну функцію. Переваги цього препарату полягають у периферичній вазодилататорній дії, потенційно сприятливому впливі на ендотеліальну функцію, антиоксидантні властивості, відсутність негативного впливу на показники ліпідного обміну за рахунок α1-адреноблокувального ефекту. [115] Сьогодні карведилол розглядають як ефективний та безпечний засіб для лікування есенціальної артеріальної гіпертензії із супутнім ЦД 2-го типу, що ґрунтується на принципах доказової медицини. Однак можливості сучасних антигіпертензивних лікарських препаратів, таких як корведилол у корекції кардіометаболічних змін, обумовлених дисбалансом адипокінів, залишаються маловивченими. [116]

**Резюме**. Аналізуючи літературні дані, можна зробити висновок про те, що проблема поєднаного перебігу ГХ та ЦД 2-го типу потребує уваги з боку медичної науки. Потрібні нові дослідження для висвітлення нових ланок у патогенезі, перебігу та медикаментозній корекції АТ і метаболічних порушень у хворих на ГХ та ЦД 2-го типу. [117]

**РОЗДІЛ 2**

**матеріали І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ**

2.1. Клінічна характеристика хворих

Дисетаційна робота виконувалася протягом 20152017 років на клінічній базі кафедри клінічної фармакології та внутрішньої медицини Харківського національного медичного університету ДУ «Інститут терапії ім. Л.Т. Малої НАМН України» у відділенні артеріальної гіпертензії та захворювання нирок. Пацієнтів набирали з урахуванням дизайну дослідження.

Обстежено 125 пацієнтів віком від 45 до 60 років (середній вік обстежених становив 52,49±2,56 року). Основна группа – 64 пацієнти з гіпертонічною хворобою (ГХ) II стадії, 2 ступеня та із супутнім ЦД 2-го типу (середнього ступеня тяжкості у стадії субкомпенсації); група порівняння – 61 пацієнт з ГХ II стадії, 2-го ступеня без діабету. Тривалість ГХ становила від 7 до 12 років; тривалість ЦД 2-го типу – від 3 до7 років.

Група пацієнтів з ГХ та ЦД 2-го типу була розподілена на підгрупи залежно від ІМТ: 23 пацієнти з нормальною масою тіла та 41 пацієнт з надлишковою масою тіла та ожирінням І, ІІ ступеня. Група пацієнтів з ГХ була також розподілена на підгрупи з нормальним ІМТ (36 пацієнтів) та підгрупи пацієнтів, що мають надмірну вагу чи ожиріння І, II ступеня (25 пацієнтів).

До контрольної групи залучено 20 практично здорових волонтерів, у яких ГХ та ЦД 2-го типу були виключені на підставі комплексного обстеження (клініко-лабораторного та інструментального).

Включення пацієнтів у дослідження було здійснено за критеріями:

ГХ ІІ стадії, 2-го ступеня;

ЦД 2-го типу середньої тяжкості, субкомпенсований (в анамнезі можливий кетоацидоз, діабетична ретинопатія 1 ст. (непроліферативна), діабетична нефропатія 3 ст. (стадія мікроальбумінурії), діабетична артропатія 1 ст., діабетична ангіопатія нижніх кінцівок 2-3 ст., діабетична дистальна поліневропатія, для досягнення оптимального (цільового) глікемічного контролю використовувалися таблетовані цукрознижувальні препарати; критерії субкомпенсації ЦД 2-го типу:

* ГКН 6,1–6,5 ммоль/л, HbA1c 7,1–7,5%, постпрандіальна глюкоза 8,1–9 ммоль/л.);
* хронічна серцева недостатність (ХСН) з 0 по ІІ функціональний клас

(функціональний клас ХСН визначався за класифікацією Нью-Йоркської Асоціації Кардіологів (New York Heart Association Functional Classification (NYHA): І-пацієнти із захворюванням серця, у яких виконання звичайних фізичних навантажень не викликає задишки, втоми або серцебиття; ІІ-пацієнти із захворюванням серця і помірним обмеженням фізичної активності, задишку, втому, серцебиття відзначають при виконанні звичайних фізичних навантажень [118];

* нормальна маса тіла (індекс маси тіла (ІМТ) – 18–24,9), надмірна вага (ІМТ – 25–29,9), ожиріння І, II ступеня (ІМТ – 30–34,9; ІМТ – 35-39,9); наявність абдомінального ожиріння діагностували при об’ємі талії (ОТ) для чоловіків більше 102 см, а для жінок більше 88 см, за даними Асоціації кардіологів України за 2012 р. [119]
* швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ) у межах норми 90–120 мл/хв/м2 за СKD-ЕPI [120];
* креатинін у межах норми в сироватці крові: (жінки: 44—97 мкмоль/л (5,0-11,0 мг/л); чоловіки: 62—115 мкмоль/л (7,0-13,0 мг/л);
* відсутність протеїнурії у сечовому осаді та наявність мікроальбумінурії (від 30 мг/л до 299 мг/л сечі);
* показники фракції викиду > 50%.

З дослідження вилучалися пацієнти за наявності супутньої патології:

постінфарктного кардіосклерозу, гострого коронарного синдрому, патологічних порушень ритму та провідності, вроджених та набутих вад серця, системних захворювань сполучної тканини, онкозахворювань, симптоматичної АГ, наявності ЦД 1-го типу, наявності хронічної серцевої недостатності ІІІ**,** ІV ФК, захворювань щитоподібної залози, гострих запальних процесів, протеїнурії –якщо вік пацієнтів менше 40 та більше 65 років, фракція викиду < 50% або за відмови пацієнтів від дослідження.

Далі схематично розглянуто дизайн проведеного дослідження.

КОНТРОЛЬНА

n=20

ОБСТЕЖЕНІ ПАЦІЄНТИ

n=125

ГХ без ЦД 2-го типу,

n=61

ГХ та ЦД 2-го типу,

n=64

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| |  | | --- | |  | | |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|  | |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| нормальна маса тіла,  n=23 | |  | надлишкова маса тіла та ожиріння,  n=41 |  | нормальна маса тіла,  n=36 |  | надлишкова маса тіла та ожиріння,  n=25 |  |  |  |  |  |
|  | |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|  | |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|  |

Рисунок 2.1. Дизайн дослідження

На рисунку 2.1. відображено дизайн дослідження. Такий підхід був використаний з метою розширення уявлень про вплив гормонів жирової тканини на розвиток поєднаної патології ГХ та ЦД 2-го типу. Також можна оцінити вплив надмірної маси тіла та ожиріння на розвиток серцево-судинного ремоделювання та глюкометаболічних порушень у хворих з коморбідністю.

Таблиця 2.1

Клінічні показники хворих на ГХ та ЦД 2-го типу

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| № | Показники | | ГХ та ЦД 2-го типу  (нормальна маса тіла),  n= 23 | ГХ та ЦД 2-го типу  (надмірна маса тіла та ожиріння),  n = 41 |
| 1 | 2 |
| 1. | Вік, роки | 52,45 ± 0,29 | | 52,68 ± 0,47 |
| 2. | Стать, (ч/ж) | ч: 12 (52,17%) | | ч: 15 (36,58%) |
| ж: 11 (47,83%) | | ж: 26 (63,42%) |
| 3. | Вага, кг | 69,54 ± 0,86 | | 87,75 ± 0,83\* |
| 4. | ІМТ, кг/м2 | 22,53 ± 0,14 | | 32,34 ± 0,56\* |
| 5. | Тривалість ГХ, роки | 9,07 ± 0,22 | | 9,26 ± 0,17 |
| 6. | Тривалість ЦД 2-го типу, роки | 6,04 ± 0,15 | | 6,25 ± 0,24 |
| 7. | Серцева недостатність, функціональний клас (NYHA) | 0: 9 (39,1%) | | 0: 17 (41,5%) |
| І: 8 (34,8%) | | І: 16 (38,5%) |
| ІІ: 6 (26,1%) | | ІІ: 9 (20,0%) |

Примітка. \* – р<0,05 різниця вірогідності між обстеженими групами

Була визначено, що середній вік обстежених хворих на ГХ та ЦД 2-го типу, що мали нормальну масу тіла дорівнював 52,45 ± 0,29 року та 52,68 ± 0,47 року у хворих з порушеннями маси тіла. В обстежених першої підгрупи переважали чоловіки 12 (52,17%), а у другій підгрупі жінки – 26 (63,42%). Тривалість ГХ у хворих першої та другої підгруп не відрізнялася та становила 9,07 ± 0,22 року і 9,26 ± 0,17 відповідно, тривалість ЦД 2-го типу була близько 6 років в обох групах (6,04 ± 0,15 року і 6,25 ± 0,24 року, відповідно) Функціональний клас серцевої недостатності розподілився практично однаково в обох підгрупах (Табл. 2.1).

Таблиця 2.2

Дані скарг та клінічного обстеження хворих на ГХ та ЦД 2-го типу залежно від маси тіла

|  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| № | Показники | | | | | ГХ та ЦД 2-го типу  (нормальна маса тіла),  n= 23 | ГХ та ЦД 2-го типу  (надмірна маси тіла та ожиріння),  n = 41 |
| 1 | 2 |
| 1. | Запаморочення | Немає | | | | 13 (56,52%) | 25 (60,97%)\* |
| Так | | | | 10 (43,48%) | 16 (39,03%)\* |
| 2. | Головний біль | Немає | | | | 12 (52,17%) | 19 (46,34%) |
| Так | | | | 11 (47,82%) | 22 (53,66%) |
| 3. | Втома | Немає | | | | 5 (21,74%) | 6 (14,63%) |
| Так | | | | 18 (78,26%) | 35 (85,37%) |
| 4. | Пітливість | | | Немає | | 11 (47,83%) | 18 (43,91%) |
| Так | | 12 (52,17%) | 23 (56,09%) |
| 5. | Біль у м'язах | | | Немає | | 12 (52,17%) | 19 (46,34%) |
| Так | | 11 (47,83%) | 21 (51,22%) |
| 6. | Задишка | | | Немає | | 15 (65,22%) | 20 (48,78%) |
| Так | | 8 (34,78%) | 21 (51,22%)\* |
| 7. | Набряки | | | Немає | | 16(69,57%) | 27 (65,85%) |
| Так | | 7 (30,43%) | 14 (34,15%) |
| 8. | Свербіж | | Немає | | | 17 (73,91%) | 24 (58,54%) |
| Так | | | 6 (26,09%) | 17 (41,46%) |
| 9. | Погіршення зору | | Немає | | | 20 (86,96%) | 37 (95,12%) |
| Так | | | 3 (13,04%) | 4 (4,88%) |
| 10. | Сухість у роті | | Немає | | | 10 (43,48%) | 9 (21,95%) |
| Так | | | 13 (56,52%) | 32 (78,05%) |
| 11. | Втрата маси тіла | | Немає | | | 19 (82,61%) | 41 (100%) |
| Так | | | 4 (17,39%) |  |
| 12. | Збільшення маси тіла | | Немає | | | 19 (82,61%) | 41 (100%) |
| Так | | | 4 (17,39%) |  |
| 13. | Поліурія | | Немає | | | 12 (52,17%) | 22 (53,66%) |
| Так | | | 11 (47,83%) | 19 (46,34%) |
| 14. | Полідипсія | | Немає | | | 10 (43,48%) | 21 (51,22%) |
| Так | | | 13 (56,52%) | 20 (48,78%) |
| 15. | Поліфагія | | Немає | | | 10 (43,48%) | 19 (46,34%) |
| Так | | | 13 (56,52%) | 22 (53,66%) |
| 16. | Набряки обличчя | | Немає | | | 20 (86,96%) | 37 (90,24%) |
| Так | | | 3 (13,04%) | 4 (9,76%) |
| 17. | Набряки кінцівок | | | | Немає | 19 (82,61%) | 35 (85,37%) |
| Так | 4 (17,39%) | 6 (14,63%) |
| 18. | Розширені межі серця | | | | Немає | 8 (34,78%) | 12 (29,27%)\* |
| Так | 15 (65,22%) | 29 (70,74%)\* |
| 19. | I тон послаблений | | | | Немає | 18 (78,26%) | 33 (74,89%)\* |
| Так | 5 (21,74%) | 6 (25,11%)\* |
| 20. | Акцент ІІ тону над аортою | | | | Ні | 9 (39,13%) | 3 (7,32%)\* |
| Так | 14 (60,87%) | 38 (92,68%)\* |
| 21. | Послаблене дихання | | | | Ні | 20 (86,96%) | 39 (95,12%)\* |
| Так | 3 (13,04%) | 2 (4,88%)\* |
| 22. | Хрипи в легенях | | | | Ні | 21(91,31%) | 37 (90,24%) |
| Так | 2 (8,69%) | 4 (9,76%) |
| 23. | Збільшення печінки | | | | Немає | 18 (78,26%) | 38 (92,68%) |
| Так | 5 (21,73%) | 3 (7,32%) |
| 24. | Периферична полінейропатія | | | | Ні | 12 (52,17%) | 21 (51,22%) |
| Так | 11 (47,83%) | 20 (48,78%) |

Примітка. \* – р<0,05 різниця вірогідності між обстеженими групами.

Під час розгляду отриманих результатів ми з’ясували, що найбільше пацієнти першої та другої підгруп висували скарги на головний біль (11 (47,82%) та 22 (53,66%), відповідно), запаморочення (10 (43,48%) та 25 (60,97%), відповідно; р<0,05), втому (18 (78,26%) та 35 (85,37%), відповідно), пітливість(12 (52,17%) та 23 (56,09%), відповідно), сухість у роті (13 (56,52%) та 32 (78,05%), відповідно), полідипсію (13 (56,52%) та 20 (48,78%), відповідно), біль у м`язах (11 (47,83%) та 21 (51,22%), відповідно). Скарги на поліурію були зафіксовані в 11 (47,83%) хворих першої підгрупи та 19 (46,34%) другої підгрупи. Задишка була виявлена у 8 (34,78%) хворих в нормальною малою тіла та 21 (51,22%) хворого мали надмірну вагу та ожиріння (р<0,05). На погіршення зору в обох підгрупах скаржилися близько 10 % обстежених. Скарги на свербіж спостерігалися у 6 (26,09%) хворих з нормальною масою тіла та у 17 (41,46%) хворих з порушеннями маси тіла (Табл. 2.2)

Під час обстеження акцент ІІ тону над аортою виявлено у 14 (60,87%) хворих з нормальною масою тіла та у 38 (92,68%) хворих з надлишковою вагою (р<0,05). Послаблення І тону встановлено у 5 (21,74%) і 6 (25,11%) пацієнтів 1-ої та 2-ої підгруп відповідно(р<0,05). Розширення меж серця зустрічалося у 15 (65,22%) пацієнтів з нормальною вагою та у 29 (70,74%) хворих із зайвою вагою (р<0,05). Хрипи в легенях та збільшення печінки були встановлені у 2 (8,69%) і 5 (21,73%) пацієнтів першої підгрупи та у 4 (9,76%) і 3 (7,32%) хворих другої підгрупи. Набряки обличчя і кінцівок спостерігалися у 3 (13,04%) і 4 (17,39%) хворих першої підгрупи та у 4 (9,76%) і 6 (14,63%)хворих 2-ої підгрупи (Табл. 2.2).

Обов`язковою ланкою обстеження було визначення факторів ризику ССУ у пацієнтів з коморбідним перебігом ГХ та ЦД 2-го типу.

Таблиця 2.3

Фактори ризику хворих на ГХ та ЦД 2-го типу

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| № | Показники | | ГХ та ЦД 2-го типу  (нормальна маса тіла), n= 23 | ГХ та ЦД 2-го типу  (надмірна маса тіла та ожиріння), n = 41 |
| 1 | 2 |
| 1. | Спадковість (АГ чи ЦД) | Немає | 10 (48,45%) | 18 (45,29%) |
| Так | 13 (51,55%) | 23 (54,71%) |
| 2. | ЦД 2-го типу | Немає | 23 (100%) | 41 (100%) |
| 3. | Абдомінальне ожиріння, см | Немає | 23 (100%) | 14 (29,15%) |
| Так |  | 27 (70,85%) |
| 4. | Ожиріння | Немає | 93 (100%) | 16 (34,08%) |
| Так |  | 25 (65,92%) |
| 5. | Тютюнопаління | Немає | 17 (73,20%) | 18 (50,67%)\* |
| Так | 6 (26,80%) | 23 (49,33%)\* |
| 6. | Дисліпідемія | Немає | 3 (13,04%) | 6 (14,63%) |
| Так | 20 (86,95%) | 35 (85,36%) |
| 7. | Гіперглікемія натще | Так | 23 (100%) | 41 (100%) |
| 8. | ГЛШ | Немає | 7 (19,59%) | 8 (20,63%) |
| Так | 16 (80,41%) | 33 (79,37%) |
| 9. | ТІМ ЗСА > 0,9 мм | Немає | 15 (60,82%) | 10 (29,6%)\* |
| Так | 8 (39,18%) | 31 (70,4%)\* |
| 10. | Мікроальбумінурія | Немає | 6 (20,62%) | 5 (7,62%)\* |
| Так | 17 (79,38%) | 36 (92,38%)\* |

Примітка. \* – р<0,05 різниця вірогідності між обстеженими групами

Серед факторів ризику у розглянутих підгрупах – наявність у всіх пацієнтів ЦД 2-го типу гіперглікемії натще.

Обтяжена спадковість хоча б за одним із захворювань була виявлена у 13 (51,55%) хворих першої підгрупи та у 23 (54,71%) – другої підгрупи. Серед хворих другої підгрупи 25 (65,92%) мали ожиріння різного ступеня. Абдомінальне ожиріння було у 27 (70,85%) хворих з порушенням маси тіла. З’ясовано, що палили 6 (26,80%) пацієнтів з нормальною масою тіла і 23 (49,33%) хворих другої підгрупи (р<0,05). Дисліпідемія була виявлена у 20 (86,95%) хворих першої підгрупи та 35 (85,36%) – другої підгрупи (р<0,05). ГЛШ зустрічалася у 16 (80,41%) осіб першої підгрупи та 33 (79,37%) – другої підгрупи. ТІМ ЗСА більше 0,9 мм зустрічалася у 8 (39,18%) хворих першої підгрупи та 31 (70,4%) хворого другої підгрупи (р<0,05).

Мікроальбумінурія була виявлена в 17 (79,38%) хворих першої групи та у 36 (92,38%) осіб підгрупи з надмірною вагою та ожирінням(р<0,05).

За аналогічним зразком була розглянута група хворих на ГХ без діабету.

На підставі клінічної характеристики пацієнтів групи з ГХ усі пацієнти були розподілені на дві підгрупи з нормальною масою тіла і надлишковою масою тіла та ожирінням, аналогічно до групи з ГХ та ЦД 2-го типу.

Розподіл хворих у першій та другій підгрупах за статтю, за віком та функціональним станом серцевої недостатності був порівнянний.

Середня тривалість ГХ у підгрупах достовірно не відрізнялася і становила близько 8 років (.8,25 ± 0,74 року та 8,31 ± 1,82 року, відповідно) Підгрупа хворих на ГХ з нормальною масою тіла мала ІМТ 22,24 ± 1,24 кг/м2, а з надмірною масою тіла та ожирінням 28,33 ± 0,57 кг/м2(р<0,05) (Табл. 2.4).

Таблиця 2.4

Клінічні показники хворих на ГХ без ЦД 2-го типу

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Показники | | ГХ та ЦД 2-го типу  (нормальна маса тіла), n= 36 | ГХ без ЦД 2-го типу  (надмірна маса тіла та ожиріння),  n = 25 |
| 1 | 2 |
| 1. | Вік, роки | 52,74 ± 0,68 | 52,12 ± 0,24 |
| 2. | Стать, (ч/ж) | ч: 17 (47,5%) | ч: 12 (48%) |
| ж: 19 (52,5%) | ж: 13 (52%) |
| 3. | Вага, кг | 8,23 ± 0,27 | 8,47 ± 0,54 |
| 4. | ІМТ, кг/м2 | 22,24 ± 1,24 | 28,33 ± 0,57\* |
| 5. | Тривалість ГХ, роки | 8,25 ± 0,74 | 8,31 ± 1,82 |
| 6. | Тривалість ЦД 2-го типу, роки | 22,27 ± 0,24 | 30,45 ± 0,65\* |
| 7. | Серцева недостатність, функціональний клас | 0: 14 (40%) | 0: 12 (38%) |
| І: 11 (30%) | І: 8 (36%) |
| ІІ: 11 (30%) | ІІ: 5 (26%) |

Примітка. \* – р<0,05 різниця вірогідності між обстеженими групами.

У першій та другій підгрупах хворих на ГХ найчастіше пацієнти скаржилися на втому (30 (80%) та 16 (66%) відповідно), запаморочення (25 (67,5%) та 17 (68%) відповідно), головний біль (22 (60%) та 14 (54%) відповідно) та задишку (26 (65%) та 16 (64%) відповідно). Збільшення маси тіла турбувало 33 (87,5%) пацієнтів на ГХ з нормальною масою тіла та 25 (100%) хворих з надмірною вагою.

Акцент ІІ тону над аортою встановлено у 13 (37,5%) хворих першої підгрупи та 20 (82%) пацієнтів з порушеннями маси тіла (р<0,05). Послаблення І тону були зафіксовані у 3 (12,5%) осіб з нормальною масою тіла та 19 (76%) – з надмірною вагою й ожирінням (р<0,05). Розширені межі серця мали 18 (50%) хворих першої підгрупи та 13 (52%) хворих другої підгрупи (Табл. 2.5).

Таблиця 2.5

Дані скарг та клінічного обстеження хворих на ГХ

без ЦД 2-го типу

|  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| № | Показники | | | | | ГХ та ЦД 2-го типу  (нормальна маса тіла),  n= 36 | ГХ та ЦД 2-го типу  (надмірна маса тіла та ожиріння),  n = 25 |
| 1 | 2 |
| 1. | Запаморочення | Немає | | | | 11 (32,5%) | 8 (32%) |
| Так | | | | 25 (67,5%) | 17(68%) |
| 2. | Головний біль | Немає | | | | 14 (40%) | 11 (46%) |
| Так | | | | 22 (60%) | 14 (54%) |
| 3. | Втома | Немає | | | | 6 (20%) | 9 (34%) |
| Так | | | | 30 (80%) | 16 (66%) |
| 4. | Пітливість | | | Немає | | 35 (95%) | 25 (100%) |
| Так | | 1 (5%) |  |
| 5. | Біль у м'язах | | | Немає | | 35 (95%) | 23 (92%) |
| Так | | 1 (5%) | 2 (8%) |
| 6. | Задишка | | | Немає | | 14 (35%) | 9 (36%) |
| Так | | 26 (65%) | 16 (64%) |
| 7. | Набряки | | | Немає | | 31 (82,5%) | 19 (78%) |
| Так | | 5 (17,5%) | 6 (22%) |
| 8. | Погіршення зору | | Немає | | | 35 (92,36%) | 23 (92%) |
| Так | | | 1 (7,64%) | 2 (8%) |
| 9. | Втрата маси тіла | | Немає | | | 35 (95%) | 25(100%) |
| Так | | | 1 (5%) |  |
| 10. | Збільшення маси тіла | | Немає | | | 3 (12,5%) | 25 (100%) |
| Так | | | 33 (87,5%) |  |
| 11. | Набряки обличчя | | Немає | | | 35 (92,46%) | 23 (94%) |
| Так | | | 1 (2,77%) | 2 (6%) |
| 12. | Набряки кінцівок | | | | Немає | 35 (92,23%) | 22 (88%) |
| Так | 2 (8,5%) | 3 (12%) |
| 13. | Розширені межі серця | | | | Немає | 18 (50%) | 12 (48%) |
| Так | 18 (50%) | 13 (52%) |
| 14. | I тон послаблений | | | | Немає | 33 (87,5%) | 6 (24%) |
| Так | 3 (12,5%) | 19 (76%) |
| 15. | Акцент ІІ тону над аортою | | | | Немає | 23 (62,5%) | 5 (18%) |
| Так | 13 (37,5%) | 20 (82%) |
| 16. | Послаблене дихання | | | | Немає | 34 (92,5%) | 22 (90%) |
| Так | 2 (8,5%) | 3 (10%) |
| 17. | Хрипи в легенях | | | | Немає | 34 (92,54%) | 23 (94%) |
| Так | 2 (8,69%) | 2 (6%) |
| 18. | Збільшення печінки | | | | Немає | 35 (95%) | 23 (92%) |
| Так | 1 (5%) | 2 (8%) |

Примітка. \* – р<0,05 різниця вірогідності між обстеженими групами.

У 2 (8,5%) хворих першої підгрупи та 2 (6%) осіб другої підгрупи були набряки обличчя, а у 2 (8,5%) і 3 (12%) хворих відповідно – набряки кінцівок. Збільшення печінки було зафіксовано в 1 (5%) хворого першої підгрупи та 2 (8%) –другої підгрупи, хрипи в легенях відзначалися у 2 (8,5%) та 2 (6%) пацієнтів відповідно (Табл. 2.5).

Нижче розглядаються фактори ризику розвитку ССУ групи хворих на ГХ.

Слід відзначити, що більше ніж половина пацієнтів у підгрупах мали спадкові передумови та ГЛШ. Дисліпідемія відзначалася у 47,5% хворих підгрупи з нормальною вагою та у 60% пацієнтів підгрупи з надмірною вагою, чоловіча стать – у 47,5% і 48% випадків відповідно, а вік – у 37,5% і 38% відповідно.

Як антигіпертензивну терапію було призначено комбінацію препаратів бета-блокатора карведилолу (ББ) та інгібітора ангіотензин-перетворюючого ферменту (ІАПФ) лізиноприлу, середні терапевтичні дози добирались індивідуально.

Подальший контроль за загальним станом, артеріальним тиском, кров’ю та переносимістю препаратів, вмістом глюкози здійснювався через місяць. За необхідності пацієнти були консультовані раніше. Кінцеве спостереження було через півроку від початку лікування.

Лікувальна тактика, крім комбінації антигіпертензивних препаратів, включала в себе призначення дієтотерапії, що була спрямована на зниження артеріального тиску, нормалізацію глюкози крові та глікозильованого гемоглобіну, корекцію маси тіла, зниження рівнів тригліцеридів та холестерину ліпопротеїдів низької щільності.

Як цукрознижувальну терапію всі пацієнти отримували комбінацію препаратів метформіну й гліклазиду. Усім хворим призначали також розувастатин у дозуванні 20 мг та ацетилсаліцилову кислоту у дозуванні 75 мг на добу.

Пацієнтам, у яких призначення комбінації ІАПФ з ББ не спричинювали досягнення цільових рівнів АТ, додатково був призначений антагоніст кальцію амлодипін.

2.2. Методи дослідження

Хворі на ГХ та ЦД 2-го типу і з ГХ без ЦД 2-го типу, а також група контролю пройшли комплексне обстеження.

Діагностику ГХ проводили згідно з рекомендаціями Європейського товариства з артеріальної гіпертензії і Європейського товариства кардіологів (ESH / ESC, 2013), а також Української асоціації кардіологів з профілактики та лікування артеріальної гіпертензії (2013). Діагностику ЦД 2-го типу проводили відповідно до критеріїв Міжнародної федерації діабету (IDF, 2015). [121]

Що стосується фізикального обстеження пацієнтів, то воно включало вимірювання зросту та маси тіла, за цими даними обчислювався ІМТ, кг/м2:

ІМТ = маса тіла (кг) / зріст (м2 ), (2.2.1.)

Вимірювання АТ виконувалося триразово на плечових артеріях на обох руках при положенні пацієнта сидячи. За результуючі дані приймали дані середніх значень АТ, усі вимірювання виконувалися не раніше ніж через 30 хвилин після фізичних навантажень. АТ середній обчислювали за формулою:

АТ середній = 0,42 Х (САТ – ДАТ) + ДАТ. (2.2.2.)

Концентацію глюкози у венозній крові визначали стандартними методикамии натще. Глікований гемоглобін (HbA1c) визначався у сироватці крові за допомогою діагностичних наборів фірми «Реагент» (Україна). Пацієнтам з ГХ без ЦД 2-го типу додатково проводився глюкозотолерантний тест.

Концентрація інсуліну в сироватці крові визначалася з використанням набору фірми «DRG» (США).

ІР визначалася за моделлю НОМА [122]: (2.2.3)

HOMA-IR = глюкоза крові (ммоль/л) Х інсулін крові (мкОД/л) / 22,5.

Значення HOMA-IR 2,77 і більше розцінювали як наявність ІР.

Загальний ХС (ЗХС), холестерин ліпопротеїдів високої щільності (ХС ЛПВЩ), тригліцериди (ТГ), холестерин ліпопротеїдів низької щільності (ХС ЛПНЩ) визначалися за допомогою комерційних тест-систем фірми «Human» (Німеччина).

Швидкість клубочкової фільтрації обчислювали за формулою. Розрахунок на формулою СKD-EPI: рШКФ = 141\*min (креатинін крові,мг/дл/0.9)-0,411\*мах(креатинін крові,мг/дл/0.9)- 1.209\*0.993 віку-для чоловіків; рШКФ = 141\*min(креатинін крові,мг/дл/0.7)-0,329\*мах( креатинін крові,мг/дл/0.7)\*1.209\*0.993 віку-для чоловіків [120]. (2.2.4)

Вважали нормальною ШКФCKD-EPI>60мл/хв/1,73м2.

Концентрацію рівнів адипоцитів (оментину, вісфатину, цинк-α2-глікопротеїну, гліпікану-4) у сироватці крові вимірювали для оцінювання гормонального функціонування адипоцитів.

Визначення рівня оментину (Omentin-1) в сироватці крові проводили імуноферментним методом з використанням комерційних тест-систем (BioVendor Human Omentin-1 ELISA) виробництва фірми «BioVendor» (Чеська Республіка) згідно з доданою до набору інструкцією на іммуноферментному аналізаторі «Labline-90» (Австрія).

Хід визначення. Перед тестуванням зразки сироватки крові розводили в 40 разів спеціальним буферим розчином.

Виготовлення зразків. У відповідні лунки спеціального планшета додавали по 100 мкл кожного стандарту, контролю й розведеного зразка; інкубували 2 години при при 370С без шейкера. Потім лунки мікропланшетів тричі ретельно промивали буфером для промивок і додавали по 100 мкл біотінового кон'югату антитіл в кожну лунку. Проби інкубували 30 хв за температури 370С. Після цього лунки планшета ще раз тричі промивали буфером для промивок і додавали по 100 мкл розчину кон'югату стрептавідину / HRP в кожну лунку; інкубували 30 хвилин при 370С. Після цього лунки мікропланшетів ретельно промивали 3 рази буфером для промивок і в кожну лунку додавали по 100 мкл розчину субстрату ТМВ, інкубували 10 хв. при кімнатній температурі в темряві. Зупиняли реакцію додаванням в кожну лунку по 100 мкл стоп-розчину і протягом 5 хв проби фотометрували при довжині хвилі 450 нм. Кількість оментину визначали за калібрувальною кривою, яку будували паралельно з визначенням у пробах, використовуючи стандарти, що додаються до набору. Оскільки в ході аналізу зразки були розведені, то отримані за калібрувальною кривою значення множили на коефіцієнт розведення (40) для отримання істинних результатів. Показники оментину визначали в нанограмах у мілілітрі сироватки - нг/мл.

Визначення рівня вісфатину (Visfatin) в сироватці крові проводили імуноферментним методом з використанням комерційних тест-систем (Visfatin Enzyme Immunoassay) виробництва фірми «Bio Vendor» (Чеська Республіка) за доданою до набору інструкцією на імуноферментному аналізаторі «Labline-90» (Австрія).

У відповідні лунки спеціального планшета додавали по 100 мкл кожного стандарту, контролю й розведеного зразка; інкубували 1,5 години при при 370С на шейкері (1-2 цикли на секунду). Потім лунки мікропланшетів ретельно промивали 4 рази буфером для промивок і додавали по 200 мкл біотінового кон'югату антитіл у кожну лунку. Проби інкубували 30 хв при 250С. Після цього лунки планшета ще раз промивали 4 рази буфером для промивок і додавали по 100 мкл розчину кон'югату стрептавідин / HRP у кожну лунку; інкубували 45 хвилин при 250С, акуратно перемішували. Після цього лунки мікропланшетів ретельно промивали 4 рази буфером для промивок і в кожну лунку додавали по 100 мкл розчину субстрату ТМВ, інкубували 30 хв при кімнатній температурі в темному місці при акуратно перемішуванні (1-2 цикли на секунду). Зупиняли реакцію додаванням в кожну лунку по 50 мкл стоп-розчину і негайно праховували абсорбцію при фотометруванні при довжині хвилі 450 нм. Кількість вісфатину визначали за калібрувальною кривою, яку будували паралельно з визначенням у пробах, використовуючи стандарти, що додаються до набору. З огляду на те, що під час аналізу зразки були розведені, то отримані за калібрувальною кривою значення множили на коефіцієнт розведення (100) для отримання істинних результатів. Вміст вісфатину в пробі визначали в нанограмах в мілілітрі сироватки - нг/мл.

Визначення рівня Цα2Г (Zinc-Alpha-2-Glycoprotein) в сироватці крові проводили імуноферментним методом з використанням комерційних тест-систем ([Zinc-Alpha-2-Glycoprotein Human ELISA](https://www.biovendor.com/zinc-alpha-2-glycoprotein-human-elisa?d=114)) виробництва фірми «Bio Vendor» (Чеська Республіка) за доданою до набору інструкцією на імуноферментному аналізаторі «Labline-90» (Австрія).

У відповідні лунки спеціального планшета додавали по 100 мкл кожного стандарту, контролю й розведеного зразка; інкубували 1 годину при 250С на шейкері (300 обертів за хвилину). Потім лунки мікропланшетів ретельно промивали тричі буфером для промивок і додавали по 100 мкл біотинового кон'югату антитіл у кожну лунку. Проби інкубували 1 годину за температури 250С на шейкері (300 оберертів за хвилину) . Після цього лунки планшета ще раз тричі промивали буфером для промивок і додавали по 100 мкл розчину кон'югату стрептавидин / HRP у кожну лунку; інкубували 10 хвилин за температури 250С, під час інкубації планшет не струшували. Зупиняли реакцію додаванням в кожну лунку по 100 мкл стоп-розчину і визначали абсорбцію при фотометруванні при довжині хвилі 450 нм упродовж 5 хвилин після проведення. Кількість Цα2Г визначали за калібрувальною кривою, яку будували паралельно до визначень у пробах, використовуючи стандарти, що додаються до набору. Оскільки під час аналізу зразки були розведені, то отримані за калібрувальною кривою значення множили на коефіцієнт розведення (5000) для отримання істинних результатів. Вміст Цα2Г у пробі визначали в нанограмах в мілілітрі сироватки - нг / мл.

Визначення рівня гліпікану-4 (Glypican 4) в сироватці крові проводили імуноферментним методом з використанням комерційних тест-систем (Human GPC4 (Glypican 4) ELISA Kit) виробництва фірми «MyBiosurce» (США) згідно з доданою до набору інструкцією на імуноферментному аналізаторі «Labline-90» (Австрія).

У відповідні лунки спеціального планшета додавали по 100 мкл кожного стандарту, контролю й розведеного зразка; інкубували 90 хвилин за температури 370С не перемішуючи. Видаляли рідину й, не промиваючи лунки мікропланшетів, додавали по 100 мкл біотинового кон'югату антитіл в кожну лунку. Проби інкубували 1 годину за температури 370С. Після цього лунки планшета ще раз промивали 3 рази буфером для промивок і додавали по 100 мкл розчину кон'югату стрептавидин / HRP у кожну лунку; інкубували 30 хвилин за температури 370С. Після цього лунки тричі промивали буферним розчином. Далі додавали 90 мкл субстрату у кожну лунку мікропланшета, інкубували 15 хвилин за температури 370С, прикривали від світла захисною плівкою Зупиняли реакцію додаванням в кожну лунку по 50 мкл стоп-розчину і визначали абсорбцію при фотометруванні при довжині хвилі 450 нм упродовж 5 хвилин після проведення. Кількість гліпікану-4 визначали за калібрувальною кривою, яку будували паралельно до визначень у пробах, використовуючи стандарти, що додаються до набору. З огляду на те, що під час аналізу зразки були розведені, то отримані за калібрувальною кривою значення множили на коефіцієнт розведення (100) для отримання істинних результатів. Вміст гліпікану-4 в пробі визначали в нанограмах у мілілітрі сироватки - нг/мл.

Імуноферментний аналіз був використаний також для визначення концентрації ФНП-α та СРП за допомогою діагностичних наборів фірми «DRG» (США) на імуноферментному аналізаторі «LabLine-90» (Австрія), згідно з відповідними інструкціями до наборів.

Ехокардіографічне обстеження проводили за допомогою системи ультразвукової діагностики «GE Medical Systems» (Німеччина).

Вимірювалися товщина задньої стінки ЛШ і товщина міжшлуночкової перетинки в систолу (ТЗСЛШс і ТМШПс відповідно) та діастолу (ТЗСЛШд і ТМШПд відповідно).

Масу міокарда ЛШ (ММЛШ) обчислювали за формулою Американського ехокардіографічного товариства (American Society of Echocardiography). [123]

Індекс маси міокарда ЛШ (ІММЛШ) обчислювався як відношення ММЛШ до площі поверхні тіла (S):

ІММЛШ = ММЛШ / S, (2.2.5),

де Sобчислювалася за формулою DuBois: S = 0,007184 х H0.725 х W0.425

(H – зріст, см, W – маса тіла, кг). (2.2.6)

При ІММЛШ 115 г/м2 і більше у чоловіків та 95 г/м2 і більше у жінок діагностували ГЛШ. Тип ремоделювання ЛШ встановлювався на підставі ESH/ESC 2013 та класифікації Ganau A. і співавторів (1992 р.). Концентричне ремоделювання діагностували при ВТС ≥ 0,42 і нормальному ІММЛШ, концентричну гіпертрофію – при ВТС ≥ 0,42 і збільшенні ІММЛШ, ексцентричну гіпертрофію – при ВТС < 0,42 і збільшенні ІММЛШ. При ВТС < 0,42 і нормальному ІММЛШ геометрія ЛШ вважалася незміненою. [124]

У дисертаційній роботі використовували молекулярно-генетичний аналіз, на підставі даних якого встановлювалася асоціація генетичного поліморфізму маркера 2350А/G гена АСЕ (single nucleotide polymorphism rs4343) [125] з розвитком ремоделювання міокарда та судинної стінки у хворих на ГХ та ЦД 2-го типу.

Варто зазначити, що поліморфним маркером називають ділянку ДНК, схильну до зміни та пов`язану з унікальною хромосомною локалізацією та з якимось проявом ознаки у фенотипі. Поліморфний ген розглядається як еволюційно закріплене існування в популяції декількох варіантів (алелей) одного гена. Генетичний маркер вважають асоційованим із захворюваннями, якщо знаходять наявну достовірну різницю у частоті поширеності певної алелі або парного набору алелей (генотипу) цього маркера між хворими і здоровими людьми однієї популяції.

Для проведення дослідів використовували кров ліктьової вени, яку вносили до пробірки з консервантом. На наступному етапі проводилося відокремлення геномної ДНК за допомогою методу фенол-хлороформної екстракції. Ампліфікацію проводили на ампліфікаторі «Rotor-Gene 6000» (Австралія) у режимі реального часу. За допомогою діагностичного набору «SibEnzime» (Росія) геномна ДНК виділялася методом фенол-хлороформної екстракції з подальшою ампліфікацію у 25 мкл реакційної суміші при проведенні полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР).

Спочатку відбувалася денатурація ДНК при 94 С протягом п'яти хвилин, а потім протягом шести хвилин проводився синтез другого ланцюга при 72 С. Використовували прямий і зворотний праймери гена *АCE.* Далі ампліфіковані продукти проходили розщеплювання рестриктазою BstDEI. Отримані гідролізати розділяли у поліакриламідному й агарозному гелях та візуалізували під ультрафіолетом. Були ідентифіковані такі варіанти генотипів поліморфного маркера 2350 А/G гена *ACE* – АА, АG і GG.

Отримані дані оброблялися методами варіаційної статистики з використанням комп’ютерної програми «Statistica 8,0» (StatSoft Inc, США). Обчислювалися середнє значення (М), дисперсія, стандартне відхилення, медіана (m), вірогідність й рівень значущості (p). Статистично достовірними вважалися результати вірогідності помилки, що була не більше п’яти відсотків (р<0,05). Для статистичного аналізу використовувався t-критерій Стьюдента, для оцінювання достовірності між групами за вираженістю показника. Для оцінювання взаємозв’язків між показниками використовували метод кореляційного аналізу з обчисленням коефіцієнтів кореляції Пірсона (при нормальному розподілі) і Спірмена (при розподілі, що відрізняється від нормального).

**РОЗДІЛ 3**

**РЕЗУЛЬТАТИ ВЛАСНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ**

3.1. СТРУКТУРНО-ФУНКЦІОНАЛЬНІ ЗМІНИ МІОКАРДА ТА СУДИННОЇ СТІНКИ У ХВОРИХ НА ГІПЕРТОНІЧНУ ХВОРОБУ ТА ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ 2-ГО ТИПУ

Показники діаметра аорти у хворих на ГХ без ЦД 2-го типу та ГХ із супутнім ЦД 2-го типу становили 33,31 ± 0,15 мм та 34,25 ± 0,06 мм відповідно (р<0,05) та були достовірно вищими, ніж у групі контролю (р<0,05). Кінцево-систолічний та кінцево-діастолічний діаметри (КСД та КДД) у групі хворих на ГХ без ЦД 2-го типу характеризувалися підвищенними значеннями порівняно з групою контролю (р<0,05), але найвищі показники були виявлені у хворих з коморбідністю (р<0,05) (Табл. 3.1).

Таблиця 3.1

Структурно-функціональні зміни міокарда

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| № | Показники | ГХ + ЦД 2-го типу,  n=64 | ГХ без ЦД 2-го типу, n=61 | Контрольна група, n=20 |
| 1 | 2 | 3 |
| 1. | Ао-Д, мм | 34,25 ± 0,06# | 33,31 ± 0,15## | 31,22 ± 0,64 |
| 2. | КДД, см | 4,74 ± 0,03# | 4,74 ± 0,02##/< | 4,45 ± 0,03 |
| 3. | КСД, см | 3,32 ± 0,03# | 3,38 ± 0,02##/< | 2,67 ± 0,03 |
| 4. | КДО, мл | 118,87 ± 1,42# | 110,46 ± 1,52##/< | 94,09 ± 2,26 |
| 5. | КСО, мл | 45,15 ± 0,48# | 40,23 ± 0,33##/< | 30,88 ± 0,88 |
| 6. | УО, мл | 74,10 ± 0,63# | 70,08 ± 0,94##/< | 62,19 ± 1,67 |
| 7. | ФВ,% | 62,91 ± 0,21# | 63,14 ± 0,26##/< | 64,41 ± 0,84 |
| 8. | ТМШПд, см | 1,17 ± 0,002# | 1,01± 0,01##/< | 0,79 ± 0,03 |
| 9. | ТМШПс, см | 1,45 ± 0,009# | 1,25 ± 0,03## | 0,94 ± 0,05 |
| 10. | ТЗСЛШд, см | 1,19 ± 0,009# | 1,08 ± 0,01##/< | 0,85 ± 0,03 |
| 11. | ТЗСЛШс, см | 1,71 ± 0,03# | 1,23 ± 0,02##/< | 0,97 ± 0,02 |
| 12. | ММЛШ, г | 271,33 ± 4,54# | 236,37 ± 3,85##/< | 133,45 ± 4,23 |
| 13. | ІММЛШ, г/м2 | 140,38 ± 2,65# | 125,21 ± 1,64##/< | 78,3 ± 0,04 |

Примітка. ## – р<0,05 різниця вірогідності між групою порівняння та групою контролю; < – р<0,05 різниця вірогідності між групою хворих на ГХ та ЦД 2-го типу та групою порівняння

Під час оцінювання фракції викиду (ФВ) – основного показника систолічної функції міокарда визначено, що ФВ хворих на ГХ без ЦД 2-го типу була достовірно нижчою (63,14 ± 0,26%), ніж у контрольній групі (64,41 ± 0,84%) (р<0,05). При цьому пацієнти з ГХ та ЦД 2-го типу мали достовірно нижчу ФВ (62,91 ± 0,21%), ніж хворі на ГХ без ЦД 2-го типу (р<0,05). У хворих основної групи та групи порівняння визначалося  збільшення товщини задньої стінки лівого шлуночка, як у систолу (ТЗСЛШс)( 1,71 ± 0,03 см та 1,23 ± 0,02 см відповідно), так і у діастолу (ТЗСЛШд) (1,19 ± 0,009 см та 1,08 ± 0,01 см відповідно) порівняно з контрольною групою (ТЗЛСШс - 0,97 ± 0,02 см та ТЗСЛШд-0,85 ± 0,03 см) (р<0,05). Також у хворих на ГХ та ЦД 2-го типу та хворих на ГХ без ЦД -го типу виявлено збільшення показників товщини міжшлуночкової перетинки у систолу (ТМШПс)(1,45 ± 0,009 см і 1,25 ± 0,03 см відповідно) та діастолу (ТМШПд) (1,17 ± 0,002 см та 1,01± 0,01см відповідно) порівняно з групою контролю (ТМШПс- 0,94 ± 0,05 см та ТМШПд-0,79 ± 0,03 см). Визначено, що у хворих основної групи та групи порівняння маса міокарда лівого шлуночка (ММЛШ) ( 271,33 ± 4,54 г та 236,37 ± 3,85 г, відповідно) та індекс маси міокарда лівого шлуночка (ІММЛШ) (140,38 ± 2,65 г/м2 та 125,21 ± 1,64 г/м2, відповідно) в обох групах пацієнтів були більшими, ніж у контрольній групі (ММЛШ-133,45 ± 4,23 г та ІММЛШ-78,3 ± 0,04 г/м2)(р<0,05). Таким чином, з’ясовано, що наявність ЦД 2-го типу у хворих на ГХ сприяє підвищенню показників ІММЛШ та ММЛШ (Табл. 3.1).

Далі розглянуто вплив підвищення маси тіла та ожиріння на зміни структурно-функціонального стану міокарда у хворих на ГХ та ЦД 2-го типу.

Таблиця 3.2

Показники систолічної функції серця хворих основної групи залежно від ІМТ

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| № | Показники | ГХ + ЦД 2-го типу, n=64 | |
| нормальна маса тіла, n=23 | надмірна маса тіла та ожиріння, n=41 |
| 1 | 2 |
| 1. | Ао-Д, мм | 33,56 ± 0,25 | 35,01 ± 0,06# |
| 2. | КДД, см | 4,76 ± 0,04 | 5,04 ± 0,03# |
| 3. | КСД, см | 3,21 ± 0,02 | 3,32 ± 0,02# |
| 4. | КДО, мл | 114,52 ± 1,85 | 120,85 ± 1,63# |
| 5. | КСО, мл | 42,62 ± 1,02 | 45,85 ± 0,73# |
| 6. | УО, мл | 72,25 ± 1,02 | 75,22 ± 0,65# |
| 7. | ФВ,% | 63,56 ± 0,45 | 62,65 ± 0,24# |
| 8. | ТМШПд, см | 1,12 ± 0,01 | 1,17 ± 0,008# |
| 9. | ТМШПс, см | 1,42 ± 0,01 | 1,47 ± 0,009# |
| 10. | ТЗСЛШд, см | 1,16 ± 0,01 | 1,19 ± 0,01# |
| 11. | ТЗСЛШс, см | 1,53 ± 0,02 | 1,61 ± 0,02# |
| 12. | ММЛШ, г | 255,67 ± 5,64 | 278,23 ± 5,54# |
| 14. | ІММЛШ, г/м2 | 142,32 ± 2,57 | 139,85 ± 2,36 |

Примітка: #–р<0,05 різниця вірогідності між підгрупами хворих основної групи

Отримані дані свідчать про те, що при підвищенні ваги у хворих на ГХ та ЦД 2-го типу спостерігається збільшення діаметру аорти (Ао-Д – 35,01 ± 0,06 мм ), КСД та КДД (КСД – 3,32 ± 0,02 см та КДД – 5,04 ± 0,03 відповідно) та кінцево-систолічного й діастолічного об’ємів лівого шлуночка (КСО – 45,85 ± 0,73 та КДО – 120,85 ± 1,63 відповідно) порівняно з підгрупою хворих на ГХ та ЦД 2-го типу з нормальною масою тіла (р<0,05) (Табл. 3.2).

ФВ була меншою у хворих з порушеннями маси тіла, ніж у хворих з нормальною вагою (62,65 ± 0,24% та 63,56 ± 0,45% відповідно, р<0,05). У підгрупі хворих з ожирінням спостерігалися збільшені систолічні та діастолічні показники товщини задньої стінки лівого шлуночка (ТЗСЛШс – 1,53 ± 0,02 см та ТЗСЛШд – 1,16 ± 0,01 см), товщини міжшлуночкової перетинки (ТМШПс – 1,47 ± 0,009 см та ТМШПд – 1,17 ± 0,008 см) порівняно з підгрупою хворих з нормальною вагою (р<0,05). ММЛШ при порушеннях маси тіла була достовірно більшою (р<0,05), ніж при нормальній масі тіла, проте показники ІММЛШ достовірно не відрізнялися у підгрупах хворих залежно від маси тіла (Табл. 3.2).

Для оцінювання впливу збільшення ваги на зміну показників, що характеризують систолічну функцію лівого шлуночка, у хворих на ГХ без ЦД 2-го типу також було проведене порівняння між підгрупами хворих.

Хворі з порушеннями маси тіла мали вищі показники ММЛШ, ніж хворі з нормальною масою тіла (246,62 ± 5,75 г та 227,21 ± 5,85 г відповідно, р<0,05), тоді як достовірних різниць у ІММЛШ між підгрупами хворих на ГХ без ЦД 2-го типу не було (Табл. 3.3).

Таблиця 3.3

Систолічна функція серця у хворих на ГХ без ЦД 2-го типу залежно від ІМТ

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| № | Показники | ГХ без ЦД 2-го типу, n=61 | |
| нормальна маса тіла, n=36 | надмірна маса тіла й ожиріння, n=25 |
| 1 | 2 |
| 1. | Ао-Д, мм | 33,02 ± 0,16 | 33,45 ± 0,23 |
| 2. | КДД, см | 4,65 ± 0,02 | 4,74 ± 0,06# |
| 3. | КСД, см | 3,09 ± 0,03 | 3,19 ± 0,03# |
| 4. | КДО, мл | 106,36 ± 1,54 | 113,51 ± 2,64# |
| 5. | КСО, мл | 37,52 ± 0,64 | 40,52 ± 0,82# |
| 6. | УО, мл | 67,22 ± 1,23 | 71,23 ± 1,52# |
| 7. | ФВ,% | 64,48 ± 0,31 | 63,61 ± 0,36 |
| 8. | ТМШПд, см | 1,08 ± 0,01 | 1,14 ± 0,02 |
| 9. | ТМШПс, см | 1,52 ± 0,02 | 1,47 ± 0,01 |
| 10. | ТЗСЛШд, см | 1,12 ± 0,02 | 1,12 ± 0,01 |
| 11. | ТЗСЛШс, см | 1,66 ± 0,03 | 1,52 ± 0,03# |
| 12. | ММЛШ, г | 227,21 ± 5,85 | 246,62 ± 5,75# |
| 13. | ІММЛШ, г/м2 | 128,56 ± 2,85 | 123,46 ± 1,86 |

Примітка: #–р<0,05 різниця вірогідності між підгрупами

Для визначення ступеня впливу ЦД 2-го типу на стан систолічної функції у хворих на ГХ при різній масі тіла на наступному етапі дослідження проводилася порівняльна оцінка структурно-функціональних показників міокарда між підгрупами хворих основної групи та групи порівняння.

Таблиця 3.4

Оцінка показників систолічної функції серця пацієнтів у групах хворих з масою тіла в межах норми

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| № | Показники | ГХ + ЦД 2-го типу  нормальна маса тіла, n=23 | ГХ без ЦД 2-го типу  нормальна маса тіла, n=36 |
| 1 | 2 |
| 1. | Ао-Д, мм | 33,56 ± 0,25 | 33,02 ± 0,16# |
| 2. | КДД, см | 4,76 ± 0,04 | 4,65 ± 0,02# |
| 3. | КСД, см | 3,21 ± 0,02 | 3,09 ± 0,03# |
| 4. | КДО, мл | 114,52 ± 1,85 | 106,36 ± 1,54# |
| 5. | КСО, мл | 42,62 ± 1,02 | 37,52 ± 0,64# |
| 6. | УО, мл | 72,25 ± 1,02 | 67,22 ± 1,23# |
| 7. | ФВ,% | 63,56 ± 0,45 | 64,48 ± 0,31 |
| 8. | ТМШПд, см | 1,12 ± 0,01 | 1,08 ± 0,01 |
| 9. | ТМШПс, см | 1,42 ± 0,01 | 1,52 ± 0,02# |
| 10. | ТЗСЛШд, см | 1,16 ± 0,01 | 1,12 ± 0,02# |
| 11. | ТЗСЛШс, см | 1,53 ± 0,02 | 1,66 ± 0,03# |
| 12. | ММЛШ, г | 255,67 ± 5,64 | 227,21 ± 5,85# |
| 13. | ІММЛШ, г/м2 | 142,32 ± 2,57 | 128,56 ± 2,85# |

Примітка: #–р<0,05 різниця вірогідності між групами обстежених хворих

За наявності ЦД 2-го типу у хворих на ГХ виявлено, що як при нормальній масі тіла, так і при підвищній масі тіла пацієнти мали достовірно вищі значення ІММЛШ, ТЗСЛШ та ТМШП (р<0,05), порівняно з хворими тільки на ГХ (Табл. 3.4 та 3.5). Значення ФВ за наявності ожиріння статистично значущо відрізялися між підгрупами хворих на ГХ без ЦД 2-го типу та хворими з коморбідністю (62,65 ± 0,24% та 63,61 ± 0,36% відповідно; р<0,05).

Таблиця 3.5

Систолічна функція хворих з порушенням маси тіла

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| № | Показники | ГХ + ЦД 2-го типу  порушення маси тіла, n=51 | ГХ без ЦД 2-го типу  порушення маси тіла,n=25 |
| 1 | 2 |
| 1. | Ао-Д, мм | 32,01 ± 0,06 | 33,45 ± 0,23# |
| 2. | КДД, см | 5,04 ± 0,03 | 4,74 ± 0,06# |
| 3. | КСД, см | 3,32 ± 0,02 | 3,19 ± 0,03# |
| 4. | КДО, мл | 120,85 ± 1,63 | 113,51 ± 2,64# |
| 5. | КСО, мл | 45,85 ± 0,73 | 40,52 ± 0,82# |
| 6. | УО, мл | 75,22 ± 0,65 | 71,23 ± 1,52 |
| 7. | ФВ,% | 62,65 ± 0,24 | 63,61 ± 0,36# |
| 8. | ТМШПд, см | 1,17 ± 0,008 | 1,14 ± 0,02# |
| 9. | ТМШПс, см | 1,47 ± 0,009 | 1,47 ± 0,01 |
| 10. | ТЗСЛШд, см | 1,19 ± 0,01 | 1,12 ± 0,01# |
| 11. | ТЗСЛШс, см | 1,61 ± 0,02 | 1,52 ± 0,03# |
| 12. | ММЛШ, г | 278,23 ± 5,54 | 246,62 ± 5,75# |
| 13. | ІММЛШ, г/м2 | 139,85 ± 2,36 | 123,46 ± 1,86# |

Примітка : # – р<0,05 різниця вірогідності між підгрупами

Було визначено, що у 55 хворих на ГХ і ЦД 2-го типу (85,93%) та 35 пацієнтів з ГХ без ЦД 2-го типу (57, 37%) була виявлена гіпертрофія міокарда, яка була відсутня у групі контролю. Лише 1 хврий (1,64%) на ГХ без ЦД 2-го типу мав нормальну геометрію лівого шлуночка. У контрольній групі нормальна геометрія була визначена в 17 (85%) обстежених.

Характерними варіантами ремоделювання міокарда у хворих на ГХ без ЦД 2-го типу були концентрична гіпертрофія (52,46%) та концентричне ремоделювання (42,62%). У більшої частини хворих на ГХ та ЦД 2-го типу переважали несприятливі варіанти ремоделювання лівого шлуночка гіпертрофічного характеру. Так, концентрична гіпертрофія виявлена у 43 (67,18%) хворих та ексцентрична гіпертрофія – у 12 хворих (18,75%).

Виявлено, що у хворих на ГХ як за наявності, так і за відсутності ЦД 2-го типу середній тиск у легеневій артерії був вищим, ніж у групі контролю (17,78 ± 0,27 мм рт. ст., 13,53 ± 0,24 мм.рт.ст. та 11,47 ± 0,36 мм рт.ст, відповідно, p<0,05). Показники ТЛА у хворих на ГХ та ЦД 2-го типу були вищими (p<0,05), ніж у хворих на ГХ без ЦД 2-го типу (Табл. 3.6).

Таблиця 3.6

Показники ДФ в обстежених хворих

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Показники | | ГХ + ЦД типу 2,  n=64 | ГХ без ЦД типу 2,  n=61 | Контроль,  n=20 |
| 1 | 2 | 3 |
| 1. | IVRT, с | 0,12 ± 0,001# | 0,10 ± 0,001##\* | 0,08 ± 0,001 |
| 2. | DT, с | 0,15 ± 0,005 | 0,19 ± 0,022\* | 0,17 ± 0,004 |
| 3. | е тк, см/с | 10,94 ± 0,13# | 12,18 ± 0,29##\* | 14,87 ± 0,22 |
| 4. | а тк, см/с | 12,51 ± 0,31# | 12,15 ± 0,32## | 10,74 ± 0,34 |
| 5. | е/а тк | 0,97 ± 0,02# | 1,08 ± 0,05##\* | 1,45 ± 0,06 |
| 6. | Е/е | 6,28 ± 0,09# | 5,79 ± 0,16\* | 5,34 ± 0,10 |
| 7. | ТЛА, мм рт. ст. | 17,78 ± 0,27# | 13,53 ± 0,24##\* | 11,47 ± 0,36 |
| 8. | Е, см/с | 66,47 ± 0,63# | 67,36 ± 1,07## | 79,25 ± 1,48 |
| 9. | А, см/с | 73,74 ± 0,65# | 77,34 ± 1,24##/\* | 68,96 ± 1,49 |
| 10. | Е/А | 0,91 ± 0,01# | 0,87 ± 0,02## | 1,15 ± 0,01 |

Примітка: #–р<0,05 різниця вірогідності між основною і контрольною групами; ##– р<0,05 різниця вірогідності між групою порівняння і контрольною групою; \* –р<0,05 різниця вірогідності між основною групою і групою порівняння

Максимальна швидкість раннього наповнення (Е) у хворих на ГХ з ЦД 2-го типу та без нього були достовірно нижчими (p<0,05), ніж у групі контролю.

Достовірної різниці у значенні Е між пацієнтами основної групи та групи порівняння не виявлено (Табл. 3.5). Показники співвідношення (Е/А) в групі хворих на ГХ та ЦД 2-го типу (0,91 ± 0,01) та в групі порівняння (0,87 ± 0,02) достовірно (р<0,05) відрізнялися від показників групи контролю (1,15 ± 0,01).

Значення ізоволюмічного розслаблення (IVRT) у пацієнтів з ГХ та ЦД 2-го типу було достовірно вищим, ніж у групі порівняння та групі контролю (p<0,05). У хворих на ГХ без ЦД 2-го типу час уповільнення швидкості раннього діастолічного потоку DT був достовірно (p<0,05) більшим, ніж у хворих на ГХ та ЦД 2-го типу (Табл. 3.6).

При застосуванні тканинного допплера показники максимальної швидкості раннього наповнення лівого шлуночка (е) у хворих основної групи були найменшими (10,94 ± 0,13 см/с) та достовірно відрізнялися від групи контролю (14,87 ± 0,22 см/с) і групи хворих на ГХ без ЦД 2-го типу (12,18 ± 0,29 см/с) (p<0,05). А показники максимальної швидкості пізнього наповнення лівого шлуночка (а) у групах хворих на ГХ з та без ЦД 2-го типу (12,51 ± 0,31 см/с та 12,15 ± 0,32 см/с відповідно) були достовірно вищими, ніж у групі контролю (10,74 ± 0,34 см/с)(p<0,05) (Табл 3.7).

У хворих з коморбідністю спостерігалося збільшення Е/е – інтегрального показника діастолічної функції (ДФ) порівняно з групою хворих на ГХ без ЦД 2-го типу та групою контролю (6,28 ± 0,09, 5,79 ± 0,16 та 5,34 ± 0,10 відповідно, p<0,05) (Табл. 3.6).

ДФ міокарда у хворих на ГХ та ЦД 2-го типу, ураховуючи ІМТ, показала, що прояв ДД у хворих на ГХ визначається не лише наявністю у них ЦД 2-го типу. Спостерігалася достовірна різниця показників ДФ міокарда, а саме ТЛА, Е, А, Е/А, DT, е, а, е/а у підгрупах хворих з нормальною масою тіла та підгрупах, у яких пацієнти мали порушення маси тіла та ожиріння (Табл. 3.7).

Таблиця 3.7

Показники ДФ серця хворих на ГХ та ЦД 2-го типу залежно від ІМТ

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Показники | | ГХ + ЦД типу 2, n=64 | |
| нормальна маса тіла, n=23 | надмірна маса тіла та ожиріння, n=41 |
| 1 | 2 |
| 1. | IVRT, с | 0,126 ± 0,002 | 0,108 ± 0,002 |
| 2. | DT, с | 0,18 ± 0,01 | 0,151 ± 0,003\* |
| 3. | е тк, см/с | 11,78 ± 0,25 | 10,58 ± 0,14\* |
| 4. | а тк, см/с | 11,71 ± 0,32 | 12,89 ± 0,28\* |
| 5. | е/а тк | 1,10 ± 0,05 | 0,92 ± 0,02\* |
| 6. | Е/е | 6,08± 0,15 | 6,49 ± 0,11 |
| 7. | ТЛА, мм рт. ст. | 16,37 ± 0,23 | 18,52 ± 0,64\* |
| 8. | Е, см/с | 69,18 ± 1,06 | 65,41 ± 0,81\* |
| 9. | А, см/с | 76,14 ± 1,19 | 72,65 ± 0,45\* |
| 10. | Е/А | 0,95 ± 0,01 | 0,93 ± 0,02\* |

Примітка: \*– р<0,05 різниця вірогідності між підгрупами

Рівні ТЛА були вищими у підгрупі хворих на ГХ без ЦД 2-го типу з порушеннями маси тіла порівняно з підгрупою хворих, що мають нормальну масу тіла (14,08 ± 0,28 мм.рт ст. та 12,84 ± 0,36 мм.рт.ст. відповідно, p<0,05)(Табл 3.8).

Таблиця 3.8

ДФ міокарда хворих на ГХ без ЦД 2-го типу залежно від ІМТ

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Показники | | ГХ без ЦД типу 2, n=61 | |
| нормальна маса тіла, n=36 | надмірна маса тіла та ожиріння, n=25 |
| 1 | 2 |
| 1. | IVRT, с | 0,121 ± 0,003 | 0,112 ± 0,003# |
| 2. | DT, с | 0,264 ± 0,05 | 0,152 ± 0,004# |
| 3. | е тк, см/с | 12,16 ± 0,38 | 12,21 ± 0,42 |
| 4. | а тк, см/с | 12,23 ± 0,51 | 12,13 ± 0,43 |
| 5. | е/а тк | 1,09 ± 0,08 | 1,07 ± 0,05 |
| 6. | Е/е | 5,68 ± 0,11 | 5,86 ± 0,24 |
| 7. | ТЛА, мм рт. ст. | 12,84 ± 0,36 | 14,08 ± 0,28# |
| 8. | Е, см/с | 66,64 ± 1,24 | 67,94 ± 1,62 |
| 9. | А, см/с | 78,51 ± 1,86 | 76,51 ± 1,64 |
| 10. | Е/А | 0,88 ± 0,02 | 0,90 ± 0,02 |

Примітка: #–р<0,05 різниця вірогідності між групами

З’ясовано, що як при нормальній масі тіла, так і при порушеннях маси тіла, за більшістю показників спектрального допплерівського режиму показники хворих основної групи достовірно відрізнялися від групи хворих на ГХ без ЦД 2-го типу (р<0,05) (Табл. 3.9).

Таблиця 3.9

Показники ДФ міокарда у підгрупах хворих з нормальною масою тіла

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Показники | | ГХ + ЦД типу 2  (нормальна маса тіла), n=23 | ГХ без ЦД типу 2  (нормальна маса тіла), n=36 | |
| 1 | 2 | |
| 1. | IVRT, с | 0,131 ± 0,002 | | 0,115 ± 0,003# |
| 2. | DT, с | 0,18 ± 0,02 | | 0,26 ± 0,05 |
| 3. | е тк, см/с | 11,78 ± 0,26 | | 12,16 ± 0,38 |
| 4. | а тк, см/с | 11,62 ± 0,32 | | 12,18 ± 0,48 |
| 5. | е/а тк | 1,13 ± 0,05 | 1,08 ± 0,08 | |
| 6. | Е/е | 6,09 ± 0,15 | 5,68 ± 0,11# | |
| 7. | ТЛА, мм рт. ст. | 16,39 ± 0,36 | 12,82 ± 0,39# | |
| 8. | Е, см/с | 69,17 ± 1,08 | 66,63 ± 1,24 | |
| 9. | А, см/с | 76,14 ± 1,19 | 78,57 ± 1,86 | |
| 10. | Е/А | 0,93 ± 0,02 | 0,87 ± 0,02# | |

Примітка: #– р<0,05 різниця вірогідності між підгрупами

Таблиця 3.10

Оцінка показників ДФ міокарда у підгрупах хворих з надмірною вагою тіла та ожирінням

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Показники | | | ГХ + ЦД типу 2  (надмірна маса тіла й ожиріння), n=51 | ГХ без ЦД типу 2  (надмірна маса тіла й ожиріння), n=25 |
| 1 | 2 |
| 1. | | IVRT, с | 0,112 ± 0,002 | 0,106 ± 0,002 |
| 2. | | DT, с | 0,144 ± 0,003 | 0,148 ± 0,003 |
| 3. | е тк, см/с | | 10,62 ± 0,14 | 12,18 ± 0,62# |
| 4. | а тк, см/с | | 12,89 ± 0,28 | 12,12 ± 0,44 |
| 5. | е/а тк | | 0,92 ± 0,03 | 1,08 ± 0,06# |
| 6. | Е/е | | 6,41 ± 0,11 | 5,89 ± 0,22# |
| 7. | ТЛА, мм рт. ст. | | 18,41 ± 0,34 | 14,09 ± 0,28# |
| 8. | Е, см/с | | 65,31 ± 0,79 | 67,94 ± 1,71 |
| 9. | А, см/с | | 72,81 ± 0,77 | 76,51 ± 1,67# |
| 10. | Е/А | | 0,93 ± 0,01 | 0,91 ± 0,02 |

Примітка: #– р<0,05 різниця вірогідності між підгрупами

Виявлено, що у 31,25% хворого на ГХ з ЦД 2-го типу та у 34,43% хворих без ЦД 2-го типу не було порушень ТМК (Рис. 3.1). Показники ТМК у межах норми були встановлені у всіх обстежених групи контролю.У 65,57% хворих на ГХ без ЦД 2-го типу виявлено ДД, яка була представлена лише початковими змінами ТМК, а саме порушенням релаксації. У групі хворих на ГХ та ЦД 2-го типу та групі порівняння відсоток пацієнтів зі встановленим порушенням ТМК був приблизно однаковий (68,8% та 65,57% відповідно). У хворих з коморбідністю ступінь прояву ДД був вищим, що виявлялося проявами псевдонормалізації кровоплину у 17,3% хворих.

Рисунок 3.1.Особливості типів ТМК в обстежених

Примітка: # –р<0,05 різниця вірогідності між групами

Проводячи порівняльну оцінку типів ТМК хворих на ГХ та ЦД 2-го типу з нормальною масою тіла та хворих з порушеною масою тіла виявлено, ми виявили, що при однаковому відсотку хворих з нормальним ТМК (35,06% і 36,37% відповідно) ступінь вираженості ДД був різним. ДД у вигляді пседонормалізації кровоплину встановлена у більшій кількості хворих, що мали порушення маси тіла та ожиріння, ніж у пацієнтів з нормальною масою тіла (24,39% та 4,3% відповідно; р<0,05) (Рис.3.2).

Таким чином, порушення ТМК у хворих на ГХ прогресує не лише за наявності ЦД 2-го типу, а також при збільшенні ІМТ.

Рисунок 3.2. Типи ТМК у хворих на ГХ та ЦД 2-го типу залежно від ІМТ

Примітка: #–р<0,05 різниця вірогідності між підгрупами.

Достовірних відмінностей у типах ТМК між підгрупами хворих на ГХ без ЦД 2-го типу залежно від ІМТ не знайдено (Рис. 3.3).

Рисунок 3.3. Типи ТМК у хворих ГХ без ЦД 2-го типу залежно від ІМТ

Під час порівняння типів ТМК хворих на ГХ з та без ЦД 2-го типу з урахуванням значень ІМТ виявлено, що при нормальній масі тіла не відзначалося достовірної різниці в розподілі типів ТМК у хворих основної групи та групи порівняння (Рис. 3.4). Однак хворі на ГХ із супутнім ЦД 2-го типу та ожирінняммали більш виражену ДД, ніж хворі на ГХ без ЦД 2-го типу (Рис. 3.5).

Рисунок 3.4. Типи ТМК у хворих ГХ та ЦД 2-го типу та ГХ без ЦД 2-го типу з нормальною масою тіла

Рисунок 3.1.5. Особливості ТМК у хворих на ГХ та ЦД 2-го типу та хворих на ГХ з порушеннями маси тіла

Примітка: #–р<0,05 різниця вірогідності між підгрупами

3.2. Ремоделювання інтими-медії загальної сонної аретрії у хворих на ГХ та супутнім ЦД 2-го типу.

На початковому етапі дослідження була оцінена товищина інтими –медії загальних соних артерій (ТІМ ЗСА) хворих на ГХ з та без ЦД 2-го типу, а також проведено порівняння отриманих показників з групою контролю. (Рис.3.2.1). Виявлено, що у хворих як на ГХ та ЦД 2-го типу, так і в групі хворих на ГХ без ЦД 2-го типу, зміни в судинній стінці проявлялися збільшенням ТІМ ЗСА, що достовірно відрізняло ці групи від групи контролю (0,94 мм, 0,84 мм та 0,65 мм відповідно, p<0,05). Такий результат можна пояснити, активацією медіаторів ренін-ангіотензин-альдостеронової системи, що впливає на ендотелій, потовщення комплексу інтима-медіа, структурну перебудову інтими-медії. [126]

Рисунок 3.1.1. Стан ТІМ ЗСА в обстежених пацієнтів

Примітка: #– р<0,05 різниця вірогідності між основною групою і контрольною групою; ##–  р<0,05 різниця вірогідності між групою порівняння і контрольною групою; \* – р<0,05 різниця вірогідності між обстеженими групами

Особливістю групи хворих на ГХ та ЦД 2-го типу порівняно з групою хворих на ГХ без ЦД 2-го типу були вищі значення ТІМ ЗСА (p<0,05) (Рис.3.1.1). Отриманий результат у хворих на ГХ із супутнім ЦД 2-го типу можна пояснити прогресуванням у них атеросклеротичних процесів, на які впливає порушення вуглеводного обміну. Також ці дані можна вважати негативним впливом гіперінсулінемії як негативного фактора, який впливає на атерогенез.

У хворих на ГХ та ЦД 2-го типу при надмірній вазі виявляють достовірно вищі значення ТІМ ЗСА, ніж у хворих з нормальною масою тіла (0,97 мм та 0,87 мм відповідно, р<0,05) (Рис.3.3.1). Ці результати можна розцінювати як свідчення, що збільшення ІМТ у хворих на ГХ та ЦД 2-го типу сприяє розвитку васкулярного ремоделювання.

Рисунок 3.1.2. Показники ТІМ ЗСА у хворих на ГХ та ЦД 2-го типу залежно від ІМТ

Примітка: #– р<0,05 різниця вірогідності між підгрупами

У хворих на ГХ без ЦД 2-го типу виявлено більші показники ТІМ ЗСА у підгрупі хворих з підвищеною масою тіла та ожирінням порівняно з хворими з нормальною масою тіла (0,85 мм та 0,81 мм відповідно; р<0,05) (Рис. 3.1.3). Такий результат можна пояснити тим, що за відсутності ЦД 2-го типу ожиріння не мало достатньо вираженого впливу на стан судинної стінки, тому показник ТІМ ЗСА мав лише тенденцію до збільшення у групі пацієнтів з ожирінням.

Рисунок 3.1.3. Показники ТІМ ЗСА у хворих на ГХ без ЦД 2-го типу залежно від ІМТ

Примітка: #– р<0,05 різниця вірогідності між підгрупами

Виявлено (Рис. 3.1.4 та 3.1.5), що як при нормальній масі тіла, так і при ожирінні, хворі з ГХ і супутнім ЦД 2-го типу мали достовірно більші показники ТІМ ЗСА, ніж хворі на ГХ без ЦД 2-го типу.

Рисунок 3.1.4. Показники ТІМ ЗСА хворих на ГХ та ЦД 2-го типу та хворих ГХ без ЦД 2-го типу з нормальною масою тіла

Примітка:  #– статистично значущі відмінності між підгрупами.

Зазначені зміни проявлялися вищими значеннями показників ТІМ ЗСА у хворих з ЦД 2-го типу, як при нормальній масі тіла, так і при ожирінні.

Рисунок 3.1.5. Показники ТІМ ЗСА хворих на ГХ та ЦД 2-го типу та ГХ без ЦД 2-го типу з надмірною вагою й ожирінням

Примітка: #–статистично значущі відмінності між групами

**Резюме**. На підставі узагальнення результатів слід зазначити, що коморбідність ГХ та ЦД 2-го типу негативно впливає на скоротливу функцію міокарда. У хворих на ГХ та ЦД 2-го типу спостерігався розвиток гіпертрофічних змін міокарда, що підтверджується підвищеними показниками ММЛШ та ІММЛШ. У більшості хворих на ГХ із супутнім ЦД 2-го типу виявлено гіпертрофічні варіанти ремоделювання ЛШ **–** концентрична й ексцентрична гіпертрофії, що є прогностично несприятливими типами ремоделювання міокарда. У хворих на ГХ та ЦД 2-го типу виявлено прогресію діастолічної дисфункції у вигляді псевдонормального типу кровотоку.

ТІМ ЗСА у хворих на ГХ та ЦД 2-го типу була збільшеною порівняно з групою порівняння та мала максимальні показники у хворих з ожирінням. [127,128]

**3.2. МЕТАБОЛІЧНІ ПОРУШЕННЯ ТА АДИПОКІНОВИЙ ДИСБАЛАНС У ХВОРИХ НА ГІПЕРТОНІЧНУ ХВОРОБУ ТА ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ 2-ГО ТИПУ**

3.2.1. Глюкометаболічні порушення та рівні адипокінів у хворих з коморбідністю гіпертонічної хвороби та цукрового діабету 2-го типу

За даними епідеміологічних досліджень, близько 80–90% хворих на ЦД 2-го типу мають зайву вагу. На сьогодні є всі підстави вважати, що жирова тканина являляє собою один з ендокринних органів, який є місцем синтезу значної кількості гормонів і біологічно активних пептидів.

У даному підрозділі подано асоціації показників вуглеводного профілю з рівнями адипокінів (оментину, вісфатину, Цα2Г та гліпікану-4) у хворих на ГХ та ЦД 2-го типу.

Оцінка показників вуглеводного профілю і рівнів адипокінів в обстежених пацієнтів показала, що за всіма показниками обидві групи достовірно (p<0,001) відрізнялися від групи контролю.

Таблиця 3.2.1

Рівні адипокінів і показники вуглеводного обміну обстежених хворих

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Показники | | ГХ + ЦД типу 2,  n=64 | ГХ без ЦД типу 2,  n=61 | Контрольна група,  n=20 | Р |
| 1 | 2 | 3 | 4 |
| 1. | ГКН,  ммоль/л | 7,73 ± 3,94 | 6,24 ± 3,73 | 4,26 ± 2,32 | р1-2 =0,032  р1-3 =0,0002  р2-3 =0,0075 |
| 2. | ГТТ, ммоль/л | 13,8 ± 7,22 | 10,54 ± 4,76 | 13,8 ± 7,22 | р1-2 =0,0001  р1-3 =0,0001  р2-3 =0,02 |
| 3. | HbA1c, % | 8,5 ± 4,17 | 6,4 ± 3,62 | 4,2 ± 2,5 | р1-2 =0,0512  р1-3 =0,0001  р2-3 =0,0052 |
| 4. | Інсулін, мкОд/мл | 13,6±7,5 | 11,2 ±5,7 | 5,52 ±2,3 | р1-2 =0,0005  р1-3 =0,0002  р2-3 =0,005 |
| 5. | HOMA-IR | 5,6 ±3,3 | 4,42 ±2,4 | 1,64 ±0,52 | р1-2 =0,023  р1-3 =0,0002  р2-3 =0,0005 |
| 6. | Оментин, нг/мл | 252,52 ± 14,92 | 319,32 ± 16,84 | 395 ± 5,4 | р1-2 =0,002  р1-3 =0,00001  р2-3 =0,0001 |
| 7. | Вісфатин, нг/мл | 42,4 ± 7,65 | 25,42± 5,53 | 16,7 ± 3,5 | р1-2 =0,0006  р1-3 =0,0002  р2-3 =0,005 |
| 8. | Цα2Г, нг/мл | 46,2 ± 2,3 | 65,5 ± 3,2 | 78,2 ± 3,2 | р1-2 =0,0004  р1-3 =0,0001  р2-3 =0,044 |
| 9. | Гліпікан-4, нг/мл | 5,6 ± 1,3 | 7,4 ± 1,2 | 6,52 ± 1,23 | р1-2 =0,00001  р1-3 =0,00001  р2-3 =0,005 |

Порівняння показників групи хворих на ГХ та ЦД 2-го типу з групою хворих на ГХ без ЦД 2-го типу виявило не тільки статистично значущу відмінність таких значень, як інсулін, глюкоза, HbA1c, HOMA-IR, що є безумовно очікуваним для пацієнтів з ЦД 2-го типу. Визначено, що хворі на ГХ та ЦД 2-го типу мали нижчі рівні оментину (252,52 ± 14,92 нг/мл та 319,32 ± 16,84 нг/мл відповідно, р<0,05), Цα2Г (46,2 ± 2,3 нг/мл та 65,5 ± 3,2 нг/мл відповідно, р<0,05 ) та гліпікану-4 (5,6 ± 1,3 нг/мл та 7,4 ± 1,2 нг/мл відповідно, р<0,05), а також вищі рівні вісфатину (42,4 ± 7,65 нг/мл та 25,42 ± 5,53 нг/мл відповідно, р<0,05) порівняно з хворими на ГХ без ЦД 2-го типу. Також виявлено, що показники гліпікану-4 у хворих на ГХ були достовірно вищими, ніж у групі контролю та хворих на ЦД 2-го типу (7,4±1,2 нг/мл, 6,52±1,23 нг/мл та 5,6±1,3 нг/мл відповідно, р<0,05) (Табл. 3.2.1).

Достовірні зміни рівнів розглянутих адипокінів у пацієнтів з коморбідністю ГХ та ЦД 2-го типу порівняно з хворими на ГХ без ЦД 2-го типу можуть розцінюватися як включення адипокінів до розвитоку ЦД 2-го типу.

Таблиця 3.2.2

Показники вуглеводного обміну у хворих на ГХ та ЦД 2-го типу залежно від показників маси тіла

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| № | Показники | ГХ + ЦД типу 2, n=64 | |
| нормальна маса тіла,  n=23 | надмірна маса тіла та ожиріння,  n=41 |
| 1 | 2 |
| 1. | ГКН, ммоль/л | 6,67 ± 0,02 | 7,28 ± 0,02# |
| 2. | HbA1c, % | 6,85 ± 0,04 | 7,17 ± 0,01# |
| 3. | Інсулін, мкОд/мл | 23,24± 0,54 | 24,87 ± 0,27# |
| 4. | HOMA-IR | 7,56 ± 0,21 | 8,32 ± 0,15# |

Примітка: #–р<0,05 різниця вірогідності між підгрупами

Встановлено підвищення  рівнів ГКН (7,28 ± 0,02 ммоль/л та 6,67 ± 0,02 ммоль/л відповідно, p<0,05) та HbA1 (7,17 ± 0,01% та 6,85 ± 0,04% відповідно, p<0,05) при зростанні маси тіла порівняно з хворими, які мають нормальну масу тіла. Такі зміни спостерігалися стосовно індексу HOMA (8,32 ± 0,09 та 7,56 ± 0,21 відповідно, p<0,05) та інсуліну (24,87 ± 0,27 мкОд/мл та 23,24± 0,54, мкОд/мл відповідно, p<0,05) (Табл. 3.2.2).

З’ясовано, що у хворих на ГХ без ЦД 2-го типу були відсутні достовірні різниці рівнів показників вуглеводного профілю у підгрупах з різною масою тіла, хоча спостерігалася тенденція до зростання значень ГКН, HbA1c, інсуліну та індексу HOMA при збільшенні маси тіла (Табл. 3.2.3).

Таблиця 3.2.3

Показники вуглеводного обміну у хворих з ГХ та ЦД 2-го типу залежно від ІМТ

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| № | Показники | ГХ без ЦД типу 2, n=61 | |
| нормальна маса тіла,  n=36 | надмірна маса тіла та ожиріння, n=25 |
| 1 | 2 |
| 1. | ГКН, ммоль/л | 4,69 ± 0,04 | 4,77 ± 0,02 |
| 2. | HbA1c, % | 5,15 ± 0,06 | 5,21 ± 0,03 |
| 3. | Інсулін, мкОд/мл | 9,65 ± 0,24 | 10,41 ± 0,18 |
| 4. | HOMA-IR | 2,12 ± 0,06 | 2,45 ± 0,05 |

Примітка: #–р<0,05 різниця вірогідності між підгрупами

Проведено порівняльний аналіз між підгрупами хворих основної групи та групи порівняння залежно від ІМТ.

Таблиця 3.2.4

Порівняльна оцінка вмісту показників вуглеводного обміну хворих в обстежених групах з нормальною масою тіла

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Показники | | ГХ + ЦД типу 2  (нормальна маса тіла),  n=23 | ГХ без ЦД типу 2  (нормальна маса тіла),  n=36 |
| 1 | 2 |
| 1. | ГКН, ммоль/л | 6,67 ± 0,02 | 4,69 ± 0,04# |
| 2. | HbA1c, % | 6,85 ± 0,04 | 5,15 ± 0,06# |
| 3. | Інсулін,мкОд/мл | 23,24± 0,54 | 9,65 ± 0,24# |
| 4. | HOMA-IR | 7,56 ± 0,21 | 2,12 ± 0,06# |

Примітка: #–р<0,05 різниця вірогідності між підгрупами

Виявлено, що хворі на ГХ та супутній ЦД 2-го типу як при нормальній масі тіла, так і при ожирінні мали вищі рівні глюкози (7,28 ± 0,02ммоль/л та 4,77 ± 0,02 ммоль/л відповідно, р<0,05), HbA1c (7,17 ± 0,01 % та 5,21 ± 0,03 % відповідно, р<0,05), інсуліну (24,87 ± 0,27 мкОд/мл та 10,41 ± 0,18 мкОд/мл відповідно, р<0,05), HOMA-IR (8,32 ± 0,15 та 2,45 ± 0,05 відповідно, р<0,05), ніж хворі на ГХ без ЦД 2-го типу.

3.2.2. Особливості порушення ліпідного обміну хворих на гіпертонічну хворобу та цукровий діабет 2-го типу

У пацієнтів з коморбідністю ГХ та ЦД 2-го типу оцінювалися показники ліпідного спектра крові й проводилося їхнє порівняння з аналогічними показниками практично здорових осіб та хворих на ГХ без ЦД 2-го типу.

Таблиця 3.2.5

Характеристика ліпідного спектра в обстежених хворих

|  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Показники | | | Контроль,  n = 20 | ГХ без ЦД типу 2,  n = 61 | | ГХ+ЦД типу 2,  n = 64 | |
| 1 | 2 | | 3 | |
| 1. | ЗХС, ммоль/л | | 5,4±1,06 | | 5,82±1,03## | | 6,23±1,08# |
| 2. | ХСЛПВЩ,  ммоль/л | | 1,3 ±0,04 | | 1,13±0,03## | 0,99±0,22# | |
| 3. | | ТГ, ммоль/л | 1,8 ±0,08 | 2,11 ±1,05## | | 2,26 ±0,09# | |
| 4. | | ХСЛПНЩ,  ммоль/л | 3,12 ±0,05 | 4,64 ±0,06## | | 5,08±0,02# | |

#–р<0,05 різниця вірогідності між основною і контрольною групами;

##– р<0,05 різниця вірогідності між групою порівняння і контрольною групою

Хворі на ГХ без ЦД 2-го типу мали достовірно вищі рівні атерогенних ліпопротеїдів низької щільності (ХС ЛПНЩ), ніж пацієнти контрольної групи (4,64 ±0,06 ммоль/л та 3,12 ±0,05 ммоль/л відповідно, р<0,05).

У пацієнтів з коморбідністю відмічалися достовірно більш виражені порушення ліпідного спектра крові, ніж у хворих на ГХ без ЦД 2-го типу. Так, показники загального холестерину (ЗХС) у хворих на ГХ та ЦД 2-го типу були достовірно вищими, ніж у групі порівняння та групі контролю (6,23±1,08 ммоль/л, 5,82±1,03 ммоль/л та 5,4±1,06 ммоль/л відповідно, р<0,05) (Табл.3.2.5).

Рівні тригліцеридів були найвищими у хворих основної групи поріняно з показниками хворих на ГХ без ЦД 2-го типу та групою контролю (2,26 ±0,09 ммоль/л, 2,11 ±1,05 ммоль/л та 1,8±0,08 ммоль/л відповідно, р<0,05). Показники холестерину ліпопротеїдів високої щільності (ХСЛПВЩ) були знижені у хворих на ГХ та ЦД 2-го типу порівняно з групою контролю (0,99±0,22 ммоль/л та 1,3 ± 0,04 ммоль/л відповідно, р<0,05) (Табл.3.2.5). Високі показники, що характеризують прогресування атерогенної дисліпідемії у хворих з ГХ та ЦД 2-го типу, свідчать про патологічний вплив інсулінорезистентності.

Таблиця 3.2.6

Показники ліпідного спектра крові пацієнтів основної групи залежно від ІМТ

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| № | Показники | ГХ + ЦД типу 2 , n=64 | |
| нормальна маса тіла,  n=23 | надмірна маса тіла та ожиріння, n=41 |
| 1 | 2 |
| 1. | ЗХС, ммоль/л | 6,12 ± 0,04 | 6,38 ± 0,03# |
| 2. | Тригліцериди, ммоль/л | 2,23 ± 0,04 | 2,30 ± 0,03 |
| 3. | ХС ЛПНЩ, ммоль/л | 5,03 ± 0,06 | 5,14 ± 0,03 |
| 4. | ХС ЛПВЩ, ммоль/л | 1,03 ± 0,01 | 0,96± 0,01# |

Примітка: #–р<0,05 різниця вірогідності між підгрупами хворих з коморбідністю

Визначено, що рівні ЗХС були більшими у хворих з підвищеною вагою порівняно з хворими з нормальною масою тіла (6,38 ± 0,03 ммоль/л та 6,12 ± 0,04 ммоль/л, відповідно, р<0,05). Показники ХС ЛПВЩ показали достовірне зменшення у хворих, що мали порушення маси тіла (0,96± 0,01ммоль/л та 1,03 ± 0,01 ммоль/л, відповідно, р<0,05).

Подані в таблиці дані отримано при порівнянні показників ліпідного спектра крові у групі хворих з ГХ без ЦД 2-го типу з урахуванням ІМТ.

Таблиця 3.2.7

Показники ліпідного спектра крові пацієнтів групи хворих з ГХ без ЦД 2-го типу залежно від показників ваги

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| № | Показники | ГХ без ЦД типу 2, n=61 | |
| нормальна маса тіла, n=36 | надмірна маса тіла та ожиріння, n=25 |
| 1 | 2 |
| 1. | ЗХС, ммоль/л | 5,55 ± 0,10 | 5,83 ± 0,07 |
| 2. | Тригліцериди, ммоль/л | 1,95 ± 0,05 | 2,15 ± 0,01# |
| 3. | ХС ЛПНЩ, ммоль/л | 4,21 ± 0,04 | 4,84 ± 0,03# |
| 4. | ХС ЛПВЩ, ммоль/л | 1,24 ± 0,02 | 1,14 ± 0,01# |

Примітка: #–р<0,05 різниця вірогідності між підгрупами

Усі показники, окрім ЗХС, були статистично достовірно відмінні у хворих з надмірною масою тіла порівняно із показниками хворих з нормальною масою тіла: ТГ (2,15 ± 0,01 ммоль/л та 1,95 ± 0,05ммоль/л, відповідно, p<0,05), ХСЛПНЩ (4,84 ± 0,03 ммоль/л та 4,21 ± 0,04 ммоль/л, відповідно, p<0,05), ХСЛПВЩ (1,14 ± 0,01ммоль/л та 1,24 ± 0,02 ммоль/л, відповідно, p<0,05). Найбільша залежність показників ліпідів сироватки крові від підвишення маси тіла була саме у хворих з ГХ без ЦД 2-го типу (Табл. 3.2.7).

При нормальній масі тіла рівні ЗХС (6,12 ± 0,04 ммоль/л та 5,55± 0,10 ммоль/л відповідно, р<0,05), ХСЛПНЩ (5,03 ± 0,06 ммоль/л та 4,21 ± 0,04 ммоль/л відповідно, р<0,05 ), ТГ (2,23 ± 0,04 ммоль/л та 1,95 ± 0,05 ммоль/л відповідно, р<0,05) у хворих на ГХ та ЦД 2-го типу були вищими, ніж при ГХ без ЦД 2-го типу, а рівні антиатерогенних ЛПНЩ були  нижчими (1,03 ± 0,01 ммоль/л та 1,24 ± 0,02 ммоль/л відповідно, р<0,05) (Табл. 3.2.8).

Таблиця 3.2.8

Порівняльна оцінка показників ліпідного спектра крові хворих обстежених груп з нормальною масою тіла

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| № | Показники | ГХ + ЦД типу 2  (нормальна маса тіла),  n=23 | ГХ без ЦД типу 2  (нормальна маса тіла),  n=36 |
| 1 | 2 |
| 1. | ЗХС, ммоль/л | 6,12 ± 0,04 | 5,55± 0,10# |
| 2. | Тригліцериди,ммоль/л | 2,23 ± 0,04 | 1,95 ± 0,05# |
| 3. | ХС ЛПНЩ, ммоль/л | 5,03 ± 0,06 | 4,21 ± 0,04# |
| 4. | ХС ЛПВЩ, ммоль/л | 1,03 ± 0,01 | 1,24 ± 0,02# |

Примітка: #–р<0,05 різниця вірогідності між підгрупами

Різниця показників ліпідного спектра у всіх підгрупах була на рівні р<0,05. Визначено, що показники проатерогенних фракцій ліпідів у хворих на ГХ та ЦД 2-го типу були вищими, ніж показники хворих на ГХ без ЦД 2-го типу. Рівні ХСЛПВЩ у хворих на ГХ та ЦД 2-го типу були знижені порівняно з пацієнтами з ГХ без ЦД 2-го типу (0,96 ± 0,01 ммоль/л та 1,14 ± 0,01 ммоль/л відповідно, р<0,05).

Таблиця 3.2.9

Порівняльна оцінка показників ліпідного спектра крові в обстежених групах з порушенням маси тіла

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| № | Показники | ГХ + ЦД типу 2  (надмірна маса тіла та ожиріння),  n=41 | ГХ без ЦД типу 2  (надмірна маса тіла та ожиріння),  n=25 |
| 1 | 2 |
| 1. | Загальний  холестерин, ммоль/л | 6,38 ± 0,03 | 5,83 ± 0,07# |
| 2. | Тригліцериди, ммоль/л | 2,30 ± 0,03 | 2,15 ± 0,01# |
| 3. | ХС ЛПНЩ, ммоль/л | 5,14 ± 0,03 | 4,84 ± 0,03# |
| 4. | ХС ЛПВЩ, ммоль/л | 0,96± 0,01 | 1,14 ± 0,01# |

Примітка: #–р<0,05 різниця вірогідності між підгрупами

Таким чином, виявлено, що хворі на ГХ та ЦД 2-го типу мали більші прояви атерогенної дисліпідемії порівняно з хворими на ГХ без ЦД 2-го типу.

3.2.3. Вміст ФНО-α та СРП у хворих на гіпертонічну хворобу та цукровий діабет 2-го типу

У результаті порівняльної оцінки вмісту ФНП-α у групах обстеження визначено, що вміст ФНП-α у хворих на ГХ та ЦД 2-го типу та без ЦД 2-го типу був достовірно вищим, ніж у контрольній групі (189,3 ±7,68 пг/мл та 141,2± 5,21 пг/мл та 64,28 ± 3,23 пг/мл відповідно, р<0,05). При цьому хворі із супутнім ЦД 2-го типу мали статистично значущо вищі значення ФНП-α, ніж пацієнти з ГХ (р<0,05) (Табл. 3.2.13).

Таблиця 3.2.10

Вміст прозапального цитокіну ФНП-α та СРП у крові обстежених пацієнтів

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| № | Показники | ГХ + ЦД типу 2,  n=64 | ГХ без ЦД типу 2,  n=61 | Контрольна група n=20 |
| 1 | 2 | 3 |
| 1. | ФНП-α, пг/мл | 189,3 ± 7,68# | 141,2 ± 5,21##/< | 64,28 ± 3,23 |
| 2. | СРП, мг/л | 7,56 ± 0,94# | 6.25 ± 0.42##/< | 3,77 ± 0,82 |

Примітка: #–р<0,05 різниця вірогідності між основною і контрольною групами; ##– р<0,05 різниця вірогідності між групою порівняння і контрольною групою; < –р<0,05 різниця вірогідності між основною групою і групою порівняння

Для СРП були характерні подібні зміни рівнів у групах дослідження, як і для ФНП-α. Так пацієнти з ГХ та ЦД 2-го типу та з ГХ без ЦД 2-го типу в обох групах обстеження мали достовірно вищі значення СРП порівняно з контрольною групою (7,56 ± 0,94 мг/л, 6,25 ± 0,42 мг/л та 3,77 ± 0,82 мг/л відповідно, р<0,05) Водночас рівень СРП у хворих на ГХ та ЦД 2-го типу був достовірно вищим, ніж у хворих на ГХ без ЦД 2-го типу (р<0,05) (Табл. 3.2.13). Зазначені зміни СРП можна пояснити його мультифакторністю та широким спектром біологічної дії.

На наступному етапі дослідження оцінювалися зміни цитокінів при зростанні ІМТ.

Таблиця 3.2.11

Вміст прозапального цитокіну та СРП у хворих ГХ та ЦД 2-го типу залежно від ІМТ

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Показники | | ГХ + ЦД типу 2,  n=64 | |
| нормальна маса тіла,  n=11 | надмірна вага і ожиріння,  n=53 |
| 1 | 2 |
| 1. | ФНП-α, пг/мл | 173,52 ± 4,7 | 189,85 ± 4,41# |
| 2. | СРП, мг/л | 6,22 ± 0,81 | 7,52 ± 0,24# |

Примітка: #–р<0,05 різниця вірогідності між підгрупами

Визначено, що рівні прозапального цитокіну ФНП-α достовірно збільшувалися при зростанні ІМТ і були вищими у хворих на ГХ та ЦД 2-го типу за наявності ожиріння порівняно з підгрупою хворих з нормальною масою тіла (173,52 ± 4,7 пг/мл та 189,85 ± 4,41 пг/мл відповідно, р<0,05). Зростання рівнів ФНП-α при збільшенні маси тіла може бути пояснене тим, що зазначений адипоцитокін посилює процеси ліполізу в адипоцитах і гепатоцитах, збільшуючи концентрацію вільних жирних кислот у жировій та печінковій тканинах. [129]

Спостерігалися більш високі рівні СРП у хворих на ГХ та ЦД 2 у підгрупі з ожирінням, ніж у пацієнтів, які мали нормальну масу тіла (7,52 ± 0,24 мг/л та 6,22 ± 0,81 мг/л відповідно, р<0,05).

У пацієнтів з ГХ за відсутності ЦД 2-го типу простежується та сама тенденція зміни рівнів ФНП-α та СРП у сироватці крові при зростанні маси тіла, як і у пацієнтів з коморбідністю (Табл. 3.2.12).

Таблиця 3.2.12

Рівні прозапальних цитокінів пацієнтів групи з ГХ без діабету залежно від ІМТ

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Показники | | ГХ без ЦД типу 2, n=61 | |
| нормальна маса тіла,  n=36 | надмірна вага тіла та ожиріння, n=25 |
| 1 | 2 |
| 1. | ФНП-α, пг/мл | 121,64 ± 2,8 | 141,4 ± 5,18# |
| 2. | СРП, мг/л | 5,6 ± 0,35 | 6,7 ± 0,56# |

Примітка: #–р<0,05 різниця вірогідності між підгрупами

При порівняльній оцінці рівнів ФНП-α та СРП у хворих на ГХ з та без ЦД 2-го типу з урахуванням ІМТ відзначено, що як при нормальній масі тіла, так і при надмірній вазі й ожирінні рівні ФНП-α та СРП у пацієнтів з ГХ та ЦД 2-го типу були вищими (Табл. 3.2.13 та Табл. 3.2.14).

Таблиця 3.2.13

Рівні ФНП-α та СРП у хворих в обстежених підгрупах з нормальною масою тіла

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Показники | | ГХ та ЦД типу 2  (нормальна маса тіла),  n=11 | ГХ без ЦД типу 2  (нормальна маса тіла),  n=36 |
| 1 | 2 |
| 1. | ФНП-α, пг/мл | 173,7 ± 5,3 | 121,64 ± 2,8# |
| 2. | СРП, нг/мл | 6,22 ± 0,81 | 5,6 ± 0,35# |

Примітка: #–р<0,05 різниця вірогідності між підгрупами

Таблиця 3.2.14

Порівняльна оцінка рівнів ФНП-α та СРП у підгрупах хворих з надмірною вагою та ожирінням

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| № | Показники | ГХ та ЦД типу 2  (порушення маси тіла), n=51 | ГХ без ЦД типу 2  (надмірна маса тіла та ожиріння), n=25 |
| 1 | 2 |
| 1. | ФНП-α, пг/мл | 189,85 ± 4,41 | 141,4 ± 4,18# |
| 2. | СРП, мг/л | 7,52 ± 0,24# | 6,7 ± 0,56# |

Примітка: #–р<0,05 різниця вірогідності між підгрупами

Отримані дані можна пояснити тим, що ФНП-α сприяє розвитку толерантності до глюкози за рахунок порушення передачі інсулінового сигналу (ФНП-α стимулює фосфорилювання білка субстрату інсулінового рецептора-1, після чого вони втрачають здатність зв’язуватися з інсуліновим рецептором).

Підвищені показники СРП у хворих на ГХ та ЦД 2-го типу сідчать про активацію системного запалення у цих хворих. [130]

Нижче ми розглянули зміни показників рівнів адипокінів залежно від ступеня ожиріння у хворих на ГХ та ЦД 2-го типу порівняно з групою контролю.

Показники рівнів оментину у хворих на ГХ та ЦД 2-го типу були найнижчими у хворих з ІМТ у межах 30,0 – 34,9 кг/м2 порівняно з пацієнтами, які мали ІМТ у межах 25,0 – 29,9 кг/м2  та групою контролю (276,52 ± 1,92 нг/мл, 319,32 ± 16,84 нг/мл та 395 ± 5,4 нг/мл відповідно, р<0,05). Подібна тенденція була характерною для Цα2Г (52.0 ± 5.1 нг/мл, 64.5 ± 3.1 нг/мл та 78.2 ± 3.2 нг/мл відповідно, р<0,05). Показники рівнів вісфатину були максимально підвищені у хворих з ІМТ у межах 30,0 – 34,9кг/м2 під час зіставлення з групою порівняння та контролю (34,2 ± 7,3 нг/мл, 25,42± 5,53 нг/мл та 16,7 ± 3,5 нг/мл відповідно, р<0,05). Показники гліпікану-4 сироватки крові достовірно знижувалися та були різко зниженими у пацієнтів з ІМТ у межах 30,0 – 34,9 кг/м2 порівняно з підгрупою хворих з ІМТ у межах 25,0 – 29,9 кг/м2 (5.4 ± 1.4 нг/мл, 6.1 ± 1.32 нг/мл та 6.52 ± 1.23 нг/мл відповідно, р<0,05). Рівні ФНП-α та СРП показали максимальне збільшення у хворих з ІМТ у межах 30,0 – 34,9 кг/м2 порівняно з підгрупою порівняння та групою контролю (187,2 ± 4,82 пг/мл, 167,4 ± 3,62 пг/мл, 66.22 ± 3.23 пг/мл відповідно, р<0,05 і 7,4 ± 1,83 мг/л, 4,9 ± 0,93 мг/л, 3,77 ± 0,82 мг/л відповідно, р<0,05).

**Резюме**. Визначено, що у пацієнтів з ГХ та ЦД 2-го типу, крім очікуваних глюкометаболічних порушень, пов’язаних з розвитком інсулінорезистентності (підвищення ГКН, інсуліну та індексу НОМА) та атерогенної дисліпідемії (підвищення ЗХС, ХСЛПНЩ, ТГ), спостерігається дисбаланс адипоцитокінів (підвищення рівнів вісфатину та зниження рівнів оментину, Цα2Г та гліпікану-4), який посилюється відповідно до ступеня ожиріння. Виявлено асоціацію зростання рівнів ФНП-α та СРП у хворих з наявністю ЦД 2-го типу та ожиріння порівняно з хворими на ГХ. [131-134]

**3.3. КОРЕЛЯЦІЙНИЙ АНАЛІЗ ВЗАЄМОЗВ`ЯЗКІВ ГЛЮКОМЕТАБОЛІЧНИХ ТА ГОРМОНАЛЬНИХ ПОРУШЕНЬ З СЕРЦЕВО-СУДИННИМ РЕМОДЕЛЮВАННЯМ**

Для більшого зрозуміння внеску адипокінів у розвиток та перебіг коморбідності поєднаного перебігу ГХ та ЦД 2-го типу виконано кореляційний аналіз між показниками серцево-судинного ремоделювання, рівнями адипокінів та глюкометаболічними показниками.

Підтвердженням багакомпонентності стану інсулінорезистентності та включення у його перебіг показників судинного ремоделювання, адипокінів та цитокінів є встановлені кореляційні зв’язки різної спрямованості з індексом HOMA-IR.

Таблиця 3.3.1

Кореляційні взаємозв’язки НОМА-IR

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| № | | Показники | HOMA-IR | Р |
| 1. | | ІММЛШ | r = 0,42 | р<0,05 |
| 2. | ТІМ ЗСА | | r = 0,56 | р<0,001 |
| 3. | Оментин | | r = -0,46 | р<0,001 |
| 4. | Вісфатин | | r = 0,48 | р<0,001 |
| 5. | Цα2Г | | r = -0,52 | р<0,001 |
| 6. | Гліпікан-4 | | r = -0,45 | р<0,05 |
| 7. | ФНП-α | | r = 0,42 | р<0,05 |
| 8. | СРП | | r = 0,45 | р<0,05 |

Відзначено, що HOMA-IR прямо корелював з показниками ІММЛШ (r =0,42; р<0,05) та ТІМ ЗСА (r =-0,56; р<0,05). Встановлено  прямі кореляції індексу HOMA-IR з вісфатином (r =0,48; р<0,05) та прозапальним ФНП-α (r =-0,42; р<0,05) та СРП (r =0,45; р<0,05), що підтверджує асоціації підвищення цих показників з прогресуванням інсулінорезистентності та її вплив на розвиток ремоделювання міокарда й судинної стінки (Табл. 3.3.1).

На підставі отриманих результатів  встановлено кореляційні зв’язки показників ліпідного й глікемічного спектрів різної інтенсивності та спрямованості.

Таблиця 3.3.2

Лінійні кореляції показників ліпідного й вуглеводного профілів хворих на ГХ та ЦД 2-го типу

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| № | | Показники | Загальний холестерин | Тригліцериди | ХС ЛПНЩ | ХС ЛПВЩ |
| 1 | 2 | 3 | 4 |
| 1. | ГКН | | r = 0,46 | r = 0,26 | r = 0,42 | r = -0,28 |
| 2. | HbA1c | | r = 0,35 | r = 0,32 | r = 0,46 | r = -0,32 |
| 3. | Інсулін крові | | r = 0,38 | r = 0,04 | r = 0,25 | r = -0,44 |
| 4. | HOMA-IR | | r = 0,42 | r = 0,02 | r = 0,88 | r = -0,46 |

Визначено,  що показники  загального холестерину  проявляють прямі кореляційні взаємозв’язки з рівнем глюкози крові натще (r = 0,46; р<0,05) і HbA1c (r = 0,35; р<0,05), а також  пряму кореляцію з індексом HOMA-IR (r = 0,42; р<0,05).

Тригліцериди мали слабкі прямі кореляції з рівнями глюкози крові та HbA1c (r = 0,26, р<0,05 і r = 0,32; р<0,05, відповідно).

Інший показник ліпідного профілю – ХС ЛПНЩ – продемонстрував прямі кореляції з HbA1c (r = 0,46; р<0,05), інсуліном (r = 0,25; р<0,05) та індексом HOMA-IR (r = 0,38; р<0,05), а також з ГКН (r = 0,42; р<0,05).

Виявлено, що рівні ХСЛПВЩ мали зворотні кореляційні взаємозв’язки з показниками вуглеводного профілю, а саме з ГКН (r = -0,28; р<0,05), індексом HOMA-IR (r = -0,46; р<0,05) та з HbA1c (r = -0,32; р<0,05) та інсуліном (r =-0,44; р<0,05).

Таблиця 3.3.3

Кореляційні взаємозв’язки ІМТ

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| № | Показники | ІМТ | Р |
| 1. | ХС ЛПВЩ | r = -0,44 | р<0,05 |
| 2. | ГКН | r = 0,56 | р<0,001 |
| 3. | HbA1c | r = 0,45 | р<0,05 |
| 4. | Інсулін | r = 0,48 | р<0,001 |
| 5. | HOMA-IR | r = 0,59 | р<0,001 |
| 6. | Оментин | r =- 0,44 | р<0,05 |
| 7. | Гліпікан-4 | r=-0,46 | р<0,05 |
| 8. | Цα2Г | r=-0.52 | р<0,05 |
| 9. | Вісфатин | r = 0,67 | р<0,001 |
| 10. | ФНП-α | r = 0,57 | р<0,001 |
| 11. | CРП | r = 0,60 | р<0,001 |

Щоб визначити асоціації підвищення маси тіла хворих зі змінами метаболічних показників, адипокінів та прозапальних цитокінів виконано кореляційний аналіз з ІМТ.

Визначено, що збільшення ІМТ асоціювалося із підвищенням інсуліну крові та індексу HOMA-IR (r = 0,48, р<0,001 та r = 0,59, р<0,05; відповідно), зниженням холестерину високої щільності (r=-0,44, р<0,05). Тісні прямі кореляційні заємозвязки встановлені ІМТ з рівнем вісфатину (r =0,67, р<0,05), ФНП-α (r =0,57, р<0,05), СРП (r =0,60; р<0,05) та зворотні кореляційнії з оментином (r =-0,44; р<0,05), Цα2Г (r =-0,52; р<0,05), гліпіканом-4 (r =-0,46; р<0,05) (Табл. 3.3.3).

Встановлено прямі кореляції вісфатину з інсулінемією (r = 0,35; р<0,001) та індексом HOMA-IR (r = 0,48; р<0,05) свідчать про включення гіпервісфатинемії у розвиток ІР при підвищенні ваги тіла за рахунок механізмів його дії. Виявлені зв'язки оментину та показників ліпідного обміну (зворотні кореляції з атерогенними ліпопротеїдами – тригліцеридами (r = -0,46; р<0,05) і ХС ЛПНЩ (r = 0,-45, р<0,05) та прямі кореляції з ЛПВЩ (r = 0,42; р<0,05) свідчать про антиатерогенну роль зазначеного адипокіну. Також встановлено прямі кореляційні зв`язки Цα2Г та гліпікану-4 з ХС ЛПВЩ (r = 0,46; р<0,05 та r = 0,52; р<0,05, відповідно) та зворотні з ХС ЛПНЩ (r = -0,42; р<0,05 та r = -0,46; р<0,05, відповідно), ТГ (r = -0,38; р<0,05 та r = -0,46; р<0,001, відповідно) та індексом НОМА-IR (r = -0,52; р<0,05 та r =-0,45; р<0,05, відповідно), що є також свідченням антиатерогенної дії розглянутих адипокінів.

На наступному етапі досліджувалася асоціація прозапального цитокіну ФНП-α з показниками стану судинної стінки. Визначено, що зростання рівнів ФНП-α та СРП було пов’язане зі зниженням рівнів оментину, Цα2Г, гліпікану-4 та з більшенням рівнів вісфатину сироватки крові, про що свідчать зворотні кореляції ФНП-α та СРП з оментином (r = -0,46; р<0,05 та r = -0,52; р<0,05, відповідно), Цα2Г (r = 0,-42; р<0,05та r = -0,49; р<0,05, відповідно) та з гліпіканом-4 (r = -0,42; р<0,05 та r = -0,56; р<0,05, відповідно) та прямі кореляції зазначених показників з вісфатином (r = 0,62; р<0,05 та r = 0,58; р<0,05 відповідно). Крім того, ФНП-α та СРП показали прямі кореляції з показниками ТІМ ЗСА (r = 0,36; р<0,05 та r = 0,32; р<0,05 відповідно) (Табл. 3.3.4).

Таблиця 3.3.4

Кореляційні взаємозв’язки ФНП-α та СРП

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| № | Показники | ФНП-α | Р | СРП | Р |
| 1. | ТІМ ЗСА | r = 0,36 | р<0,05 | r = 0,32 | р<0,05 |
| 2. | Оментин | r = -0,46 | р<0,05 | r = -0,52 | р<0,05 |
| 3. | Вісфатин | r = 0,62 | р<0,05 | r = 0,58 | р<0,05 |
| 4. | Цα2Г | r = -0,42 | р<0,05 | r = -0,49 | р<0,05 |
| 5. | Гліпікан-4 | r = -0,42 | р<0,05 | r = -0,52 | р<0,05 |

Далі розглянуто кореляціїні зв’язки різного напряму між показниками міокарда та судинної стінки.

Таблиця 3.3.5

Кореляційні зв’язки адипокінів з ММЛШ, ІММЛШ та ТІМ ЗСА

|  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| № | Показники | ММЛШ | Р | ІММЛШ | Р | ТІМ ЗСА | Р |
| 1. | Оментин | r = -0,48 | р<0,05 | r = -0,52 | р<0,05 | r = -0,52 | р<0,05 |
| 2. | Вісфатин | r = 0,54 | р<0,05 | r = 0,46 | р<0,05 | r = 0,46 | р<0,05 |
| 3. | Цα2Г | r = -0,52 | р<0,05 | r = -0,56 | р<0,05 | r = -0,56 | р<0,05 |
| 4. | Гліпікан-4 | r = -0,46 | р<0,05 | r = -0,48 | р<0,05 | r = -0,48 | р<0,05 |

Визначено прямі кореляційні зв’язки показників рівнів вісфатину із значенями ММЛШ, ІММЛШ та ТІМ ЗСА (r = 0,56; р<0,05, r = 0,46; р<0,05 та r = 0,46; р<0,05, відповідно). Зворотні кореляції ММЛШ, ІММЛШ та ТІМ ЗСА встановлено з рівнями оментину (r = 0,48; р<0,05, r = 0,46; р<0,05 та r = 0,52; р<0,05, відповідно), Цα2Г (r = 0,52; р<0,05, r = 0,46; р<0,05 та r = 0,56; р<0,05, відповідно) та гліпікану-4 (r = 0,46; р<0,05, r = 0,46; р<0,05 та r = 0,48; р<0,05, відповідно).

**Резюме.** Проведений кореляційний аналіз підтверджує участь інсулінорезистентності, яка є ключовою ланкою патогенезу розвитку коморбідності ГХ та ЦД 2-го типу у прогресуванні метаболічних порушень та дисбалансі адипоцитокінів. Своєю чергою, підвищення маси тіла у таких хворих ще більше посилюють інсулінорезистентність та відхилення адипокінового профілю від показників здорових обстежених. Доведено, що патологічний дисбаланс адипокінового профілю, а саме: зниження рівнів оментину, Цα2Г, гліпікану-4 та підвищення рівнів вісфатину у сироватці крові порівняно зі здоровими обстеженими та групою порівняння асоційовані з ремодулюючими процесами в серці та судинах, а саме ГЛЖ та потовщенням ТІМ ЗСА. [127-134]

**3.4. ВНЕСОК ГЕНЕТИЧНОГО ПОЛІМОРФІЗМУ У ФОРМУВАННЯ І ПЕРЕБІГ КОМОРБІДНОЇ ПАТОЛОГІЇ**

За сучасними уявленнями, есенціальна артеріальна гіпертензія розглядається як мультифакторне захворювання, провідне місце у патогенезі якого належить активації ренін-ангіотензин-альдостеронової системи. При цьому найбільш значущими серед предикторів ГХ, які визначають розвиток, перебіг і прогноз захворювання, є саме спадкові фактори ризику. [135] Крім того, у низці досліджень встановлено, що поліморфізм деяких генів здійснює більший вплив на перебіг і ускладнення АГ, ніж на її розвиток.

Тому важливим етапом дослідження було встановлення модулюючого впливу генетичного поліморфізму маркера 2350А/G гену *АСЕ* на метаболізм і гемодинаміку при коморбідності.

3.4.1. Вплив поліморфізму маркера 2350А/G гена *ACE* на розвиток і перебіг гіпертонічної хвороби із супутнім цукровим діабетом 2-го типу

Вибір як гена-кандидата саме гена *АСЕ* обумовлений тим, що саме з порушенням функціонування ренін-ангіотензин-альдостеронової системи насамперед пов’язують патогенез есенціальної артеріальної гіпертензії.

У низці робіт виявлено, що поліморфізм *АСЕ* може асоціюватися із змінами в регуляції судинного тонусу й проліферацією елементів судинної стінки, а також із ре моделюванням міокару лівого шлуночка. [136]

У даному дослідженні оцінювався 2350А/G поліморфізм гена *ACE* з коморбідністю та порівнювався з розподілом алелей та генотипів у практично здорових осіб і хворих з ГХ без ЦД 2-го типу.

Було з’ясовано, що більш ніж у половини хворих на ГХ, як за наявності, так і за відсутності ЦД 2-го типу відзначалися АG та GG генотипи *ACE*, які, за даними деяких науковців [137], розцінюються як несприятливі щодо розвитку серцево-судинної патології. Виявлено, що алель G був виявлений у 70,5% хворих на ГХ без ЦД 2-го типу та у 78,1% хворих на ГХ із супутнім ЦД 2-го типу, тоді як у контрольній групі він зустрічався у 23,54 % обстежених (Табл. 3.4.1).

Таблиця 3.4.1

Алелі та генотипи *AСЕ* в обстежених пацієнтів

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Показники | Контрольна група,  n=20 | | ГХ без ЦД типу 2,  n=61 | | ГХ та ЦД типу 2,  n=64 | |
| N | % | N | % | N | % |
| алель А | 16 | 80,0 | 28 | 45,9## | 31 | 48,3# |
| алель G | 4 | 20,0 | 33 | 54,1## | 33 | 51,6# |
| АА | 13 | 76.46 | 9 | 14,8## | 14 | 21,9# |
| АG | 3 | 17,64 | 34 | 55,7## | 34 | 53,1# |
| GG | 1 | 5,90 | 18 | 29,5## | 16 | 25,0# |

Примітка: #–р<0,05 різниця вірогідності між основною і контрольною групами; ##– р<0,05 різниця вірогідності між групою порівняння і контрольною групою

На наступному етапі дослідження порівнювалися гемодинамічні та метаболічні показники хворих на ГХ із супутнім ЦД 2-го типу при різних варіантах поліморфного маркера 2350 A/G гена *АСЕ*.

Оскільки, за даними деяких дослідників, [138] згідно з якими пацієнти з різними генотипами *ACE* відрізнялися рівнями АТ, був оцінений вплив поліморфізму *ACE* на рівень АТ пацієнтів з ГХ та супутнім ЦД 2-го типу.

Як представлено в таблиці, пацієнти з АG та GG генотипами *АСЕ* мали достовірно (p<0,05) вищі рівні систолічного артеріального тиску (САТ) та діастолічного артеріального тиску (ДАТ) порівняно з АА генотипом (Табл. 3.4.2).

Таблиця 3.4.2

Гемодинамічні і метаболічні показники залежно від поліморфізму *AСЕ* у хворих на ГХ та ЦД 2-го типу

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| № | Показники | ГХ та ЦД типу 2, n=64 | | |
| Генотипи | | |
| АА, n=14 | АG, n=34 | GG, n=16 |
| 1. | САТ, мм рт.ст. | 165,47 ± 0,33 | 171,36 ± 0,18# | 173,56 ± 0,26## |
| 2. | ДАТ, мм рт.ст. | 99,24 ± 0,17 | 103,15 ± 0,16# | 104,15 ± 0,32## |
| 3. | КДД ЛШ, см | 4,85 ± 0,02 | 5,64 ± 0,02# | 5,57 ± 0,074## |
| 4. | КСД ЛШ, см | 3,18 ± 0,04 | 3,54 ± 0,02# | 3,67 ± 0,06## |
| 5. | ІММЛШ, г/м2 | 135,18 ± 3,58 | 144,47 ± 3,29# | 146,58 ± 3,84## |
| 6. | ВТС | 0,45 ± 0,003 | 0,48 ± 0,003 | 0,47 ± 0,02 |
| 7. | ТІМ ЗСА, мм | 0,92 ± 0,008 | 0,96 ± 0,005# | 0,96 ± 0,04## |
| 8. | ЗХС, ммоль/л | 6,54 ± 0,05 | 6,45± 0,02 | 6,65 ± 0,02 |
| 9. | Тригліцериди, ммоль/л | 2,21 ± 0,02 | 2,31 ± 0,03 | 2,36 ± 0,17 |
| 10. | ХС ЛПНЩ, ммоль/л | 5,25 ± 0,04 | 5,26 ± 0,03 | 5,46 ± 0,28 |
| 11. | ХС ЛПВЩ, ммоль/л | 1,01 ± 0,02 | 0,97 ± 0,007# | 0,91 ± 0,02## |
| 12. | ГКН, ммоль/л | 6,76 ± 0,05 | 7,56± 0,03# | 7,48 ± 0,02## |
| 13. | HbA1c, % | 6,44 ± 0,04 | 7,25 ± 0,03# | 7,02 ± 0,01## |
| 14. | інсулін, мкОд/мл | 23,36 ± 0,27 | 24,79 ± 0,65# | 27,02 ± 0,64## |
| 15. | HOMA-IR | 7,31 ± 0,23 | 7,99 ± 0,09# | 8,27 ± 0,32## |
| 16. | ФНП-α, пг/мл | 179,25 ± 4,12 | 187,51 ± 5,06 | 194,74 ± 4.25## |
| 17. | СРП, нг/мл | 7,1 ± 0,27 | 7,5 ± 0,94 | 7,9 ± 0,47## |
| 18. | Оментин, нг/мл | 312,54 ± 14,95 | 286 ± 12,52 | 253 ± 5,65## |
| 19. | Вісфатин, нг/мл | 26,45 ± 7,24 | 31,16± 5,64 | 35,73 ± 3,56## |
| 20. | Цα2Г, нг/мл | 64,25 ± 21,34 | 52,31 ± 16,22 | 51,86 ± 18,15## |
| 21. | Гліпікан-4, нг/мл | 6,2 ± 4,54 | 5,75 ± 3,52 | 5,35 ± 4,37## |

Примітка: #–р<0,05 різниця вірогідності між генотипами АА і АG в основній групі пацієнтів;#/##–р<0,05 різниця вірогідності між генотипами АА і GG в основній групі пацієнтів

Виявлено, що показники ІММЛШ у пацієнтів з АА генотипом були меншими, ніж у підгрупах з АG та GG генотипами (135,18 ± 3,58 г/м2 , 144,47 ± 3,29 г/м2 та 146,58 ± 3,84г/м2 відповідно, р<0,05). ТІМ ЗСА була найбільша у підгрупі хворих з GG генотипом порівняно з пацієнтами, що мали АG та АА генотипи (0,92 ± 0,008 мм, 0,96 ± 0,005 мм та 0,92 ± 0,008 мм відповідно, р<0,05).

Показники ГКН у підгрупі хворих з GG генотипом мали найбільші значення порівняно з хворими з АG та АА генотипами поліморфного маркера 2350А/G гена *ACE (*8,27 ± 0,32 ммоль/л, 7,99± 0,09 ммоль/л та 6,93 ± 0,05 ммоль/л відповідно, р<0,05).

HbA1c у хворих з АА генотипом мав найменші значення порівняно з пацієнтами з АG та GG генотипами (6,44 ± 0,04%, 7,01 ± 0,03% та 7,10 ± 0,01% відповідно, р<0,05).

Виявлено, що показники HOMA-IR у пацієнтів з генотипом GG мали найбільші значення порівняно з хворими з генотипами АG та АА (8,27 ± 0,32, 7,99 ± 0,09 та 7,31 ± 0,23 відповідно, р<0,05).

Найбільші показники ФНП-α та СРП також були визначені у хворих, що мали GG гентип порівняно з пацієнтами з АG та АА генотипами (таблиця 3.4.2).

Рівні оментину, Цα2Г та гліпікану-4 у сироватці крові були нижчими, а рівні вісфатину вищими у хворих з генотипом GG порівняно з пацієнтами, що мали АG та АА генотипи (Табл. 3.4.2).

Визначено, що при об’єднаному генотипі (АG та GG) рівні, як САТ, так і ДАТ, були вищими, ніж при АА генотипі (САТ – 172,54 ± 0,17 мм рт.ст та 164,28 ± 0,32 мм рт.ст. відповідно, p<0,05; ДАТ – 103,25 ± 0,2 мм рт.ст та 98,32 ± 0,2 мм рт.ст. відповідно, p<0,05).

Механізм зазначених змін залишається до кінця не з’ясованим, проте, як свідчать результати проведених молекулярно-генетичних досліджень, наявність у пацієнтів варіантної алелі G асоціюється з підвищеною чутливістю до АТ-ІІ, що сприяє збільшенню вазоконстрикції.

Таблиця 3.4.3

Показники артеріального тиску при АА та АG+GG генотипах *ACE*

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| № | Показники | АГ + ЦД типу 2, n=64 | |
| Генотип | |
| АА, n=14 | АG + GG, n=50 |
| 1. | САТ, мм рт.ст. | 164,28 ± 0,32 | 172,54 ± 0,17# |
| 2. | ДАТ, мм рт.ст. | 98,32 ± 0,2 | 103,25 ± 0,2# |
| 3. | Середній АТ, мм рт.ст. | 126,68 ± 0,1 | 133,43 ± 0,1# |

Примітка: #–р<0,05 різниця вірогідності між генотипами АА та АG + GG в основній групі пацієнтів

Для встановлення асоціації поліморфізму *ACE* з ремоделюванням серця й судинної стінки була проведена порівняльна оцінка ехокардіографічних показників різних генотипів пацієнтів основної групи.

Пацієнти з АG та GG генотипом мали достовірно більші розміри КСД ЛШ та КДД ЛШ, ніж пацієнти з АА генотипом (Табл. 3.4.4). Хворі з АG та GG мали також більший ІММЛШ порівняно з АА генотипом (144,13 ± 2,96 г/м2 та 134,57 ± 2,39 г/м2  відповідно, p<0,05).

Отримані ехокардіографічні показники можна розцінювати як те, що експресія АСЕ активує проліферацію кардіоміоцитів. [135]

Таблиця 3.4.4

Структурно-функціональний стан серця і судинної стінки залежно від генотипів *ACE* у хворих з ГХ та ЦД 2-го типу

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| № | Показники | ГХ+ЦД типу 2, n=64 | |
| Генотип | |
| АА, n=14 | АG + GG, n=50 |
| 1 | 2 |
| 1. | КДД ЛШ, см | 4,56 ± 0,02 | 5,17 ± 0,02# |
| 2. | КСД ЛШ, см | 3,15 ± 0,02 | 3,41 ± 0,03# |
| 3. | ІММЛШ, г/м2 | 135,42 ± 2,42 | 143,21 ± 1,64# |
| 4. | ТІМ ЗСА, мм | 0,92 ± 0,006 | 0,97 ± 0,009# |

Примітка: #–р<0,05 різниця вірогідності між генотипами АА і АG + GG в основній групі пацієнтів

Визначено, що ТІМ ЗСА при генотипах АG та GG в основній групі була більше, ніж при генотипі АА (0,97 ± 0,009 мм та 0,92 ± 0,006 мм відповідно, р<0,05). Таким чином, ми встановили, що у хворих на ГХ та ЦД 2-го типу генетичний поліморфізм *AСЕ* впливав також на ремоделювання судинної стінки. Оцінка асоціації поліморфізму *AСЕ* з вираженістю метаболічних порушень показала, що за наявності АG та GG генотипів відзначалися нижчі рівні антиатерогенних ХС ЛПВЩ, ніж при АА варіанті генотипу (0,96 ± 0,007 ммоль/л та 1,01 ± 0,01 ммоль/л відповідно, p<0,05). У результаті дослідження були визначено нижчі рівні оментину, Цα2Г та гліпікану-4 та вищі рівні вісфатину у хворих з АG та GG генотипами порівняно з пацієнтами з АА генотипом (Табл. 3.4.5).

Таблиця 3.4.5

Показники ліпідного і вуглеводного спектрів, рівні адипокінів, ФНО-α та СРП залежно від генотипів *ACE*

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| № | Показники | ГХ+ЦД тип 2, n=64 | |
| Генотип | |
| АА, n=14 | АG+ GG, n=50 |
| 1. | ЗХС, ммоль/л | 6,54 ± 0,03 | 6,62 ± 0,03 |
| 2. | Тригліцериди, ммоль/л | 2,25 ± 0,04 | 2,34 ± 0,04 |
| 3. | ХС ЛПНЩ, ммоль/л | 5,07 ± 0,05 | 5,22± 0,03 |
| 4. | ХС ЛПВЩ, ммоль/л | 1,12 ± 0,02 | 0,97 ± 0,008# |
| 5. | ГКН, ммоль/л | 6,97 ± 0,04 | 7,23 ± 0,03# |
| 6. | HbA1c, % | 6,97 ± 0,03 | 7,12 ± 0,02# |
| 7. | інсулін, мкОд/мл | 22,92 ± 0,56 | 25,28 ± 0,18# |
| 8. | HOMA-IR | 7,34 ± 0,23 | 8,18 ± 0,07# |
| 9. | ФНП-α, пг/мл | 180, 52± 2,23 | 193,44 ± 1,25 |
| 10. | СРП, нг/мл | 7,1 ± 0,27 | 7,7 ± 0,81 |
| 11. | Оментин, нг/мл | 253,54 ± 14,95 | 241 ± 5,45# |
| 12. | Вісфатин, нг/мл | 42,45 ± 7,24 | 48,21 ± 3,25# |
| 13. | Цα2Г, нг/мл | 46.25 ± 21.34 | 40,52 ± 16.82# |
| 14. | Гліпікан-4, нг/мл | 5.72 ± 4.54 | 5,11 ± 4.36# |

Примітка: #–р<0,05 різниця вірогідності між генотипами в основній групі обстежених

Для генотипів були характерні також достовірно (р<0,05) вищі рівні глюкози, HbA1c, інсуліну та HOMA-IR, ніж для АА генотипу (Табл. 3.4.5).

Крім того, відмічено тенденцію до зростання рівня прозапального цитокіну ФНП-α та CРП у пацієнтів з АG та GG порівняно з АА генотипом, проте різниці рівнів зазначених цитокінів не були достовірними (Табл. 3.4.5).

Таблиця 3.4.6

Порівняльна оцінка гемодинамічних і метаболічних показників хворих на ГХ без ЦД 2-го типу залежно від поліморфізму *АСЕ*

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Показники | | ГХ без ЦД 2-го типу, n=61 | | |
| Генотипи | | |
| АА | АG | GG |
| 1 | 2 | 3 |
| 1. | САТ, мм рт.ст. | 166,23 ± 0,35 | 172,34 ± 0,52# | 176,25 ± 1,18## |
| 2. | ДАТ, мм рт.ст. | 99,98 ± 0,21 | 101,93 ± 0,45# | 103,45 ± 1,68## |
| 3. | КДД ЛШ, см | 4,25 ± 0,04 | 4,91 ± 0,04# | 4,79 ± 0,04 |
| 4. | КСД ЛШ, см | 3,04 ± 0,01 | 3,34 ± 0,02# | 3,03 ± 0,06 |
| 5. | ІММЛШ, г/м2 | 123,56 ± 2,23 | 128,52 ± 2,71 | 116,25 ± 10,14 |
| 6. | E/A | 0,98 ± 0,02 | 0,82 ± 0,02# | 0,87 ± 0,12 |
| 7. | ТІМ, мм | 0,83 ± 0,013 | 0,86 ± 0,015# | 0,92± 0,02## |
| 8. | ЗХС,ммоль/л | 5,39 ± 0,05 | 6,01 ± 0,07# | 6,12 ± 0,71## |
| 9. | Тригліцериди, ммоль/л | 2,15 ± 0,02 | 1,78± 0,04# | 2,42 ± 0,32 |
| 10. | ХС ЛПНЩ, ммоль/л | 4,45 ± 0,05 | 4,54± 0,05 | 4,64 ± 0,47 |
| 11. | ХС ЛПВЩ, ммоль/л | 1,23 ± 0,01 | 1,22 ± 0,02# | 1,16 ± 0,15 |
| 12. | ГКН, ммоль/л | 4,32 ± 0,13 | 4,74 ± 0,03# | 4,97 ± 0,02## |
| 13. | Інсулін, мкОд/мл | 9,57 ± 0,33 | 10,60 ± 0,40# | 13,03 ± 0,91## |
| 14. | HOMA-IR | 1,98± 0,05 | 2,34 ± 0,08# | 2,58 ± 0,25## |
| 15. | HbA1c, % | 5,01 ± 0,05 | 5,13 ± 0,06 | 5,32 ± 0,06 |
| 16. | СРП, мг/л | 6,02 ± 0,89 | 6,56 ± 0,75 | 6,87± 0,68 |
| 17. | ФНП-α, пг/мл | 129,37 ± 3,21 | 135,78 ± 4,81 | 140,60 ± 5,75 |
| 18. | Оментин, нг/мл | 319,32 ± 16,84 | 311,32 ± 12,65 | 309,13 ± 16,84 |
| 19. | Вісфатин, нг/мл | 25,42± 5,53 | 27.22 ± 6,56 | 29,13 ± 5,21 |
| 20. | Цα2Г, нг/мл | 65.5 ± 3,2 | 63,2 ± 4,6 | 62,3 ± 6,2 |
| 21. | Гліпікан-4, нг/мл | 7.31 ± 1,13 | 7.14 ± 2.24 | 6,9 ± 1,25 |

Примітка: #–р<0,05 різниця вірогідності між генотипами АА та АG у групі порівняння; ## –р<0,05 різниця вірогідності між генотипами АА та GG у групі порівняння

У хворих як з ГХ без ЦД 2-го типу, так і у пацієнтів основної групи при АG та GG генотипах поліморфного маркера 2350 А/G гена *ACE* відзначалися більш виражені зміни глюкометаболічних та кардіоваскулярних показників, ніж при АА генотипі. При цьому не було встановлено достовірної різниці значень цих показників між групами з АG та GG генотипами (таблиця 3.4.6). Ураховуючи зазначені особливості та незначну кількість пацієнтів з GG генотипом, на подальшому етапі у пацієнтів групи порівняння, як і в основній групі гетерозиготний генотип АG і гомозиготний генотип GG були об’єднані в один (АG та GG генотипи) (Табл. 3.4.7).

Порівняльна оцінка рівнів САТ та ДАТ при різних варіантах генотипів *ACE* показала, що у пацієнтів з ГХ без ЦД 2-го типу за наявності АG та GG генотипу відзначаються вищі рівні АТ, ніж за наявності АА генотипу (САТ-174,34 ± 0,17 мм рт.ст. та 164,25 ± 0,36 мм рт.ст. відповідно, p<0,05; ДАТ-99,34 ± 0,29 мм рт.ст. та 102,53 ± 0,41 мм рт.ст. відповідно, p<0,05).

Таблиця 3.4.7

Порівняльна оцінка рівнів артеріального тиску при різних генотипах *ACE* у пацієнтів з ГХ без діабету групи порівняння

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| № | Показники | ГХ без ЦД типу 2, n=61 | |
| Генотип | |
| АА | АG + GG |
| 1 | 2 |
| 1. | САТ, мм рт.ст. | 164,25 ± 0,36 | 174,34 ± 0,17# |
| 2. | ДАТ, мм рт.ст. | 99,34 ± 0,29 | 102,53 ± 0,41# |
| 3. | Середній АТ, мм рт.ст. | 126,98 ± 0,24 | 132,87 ± 0,18# |

Примітка: # –р<0,05 різниця вірогідності між генотипами АА та АG + GG

Відзначено, що поліморфізм *ACE* у хворих групи порівняння, як і у пацієнтів основної групи, асоціювався з розвитком ремоделювання серця. Так, пацієнти з АG та GG генотипом мали більші КДД та КСД порівняно з АА генотипом (КДД – 4,92 ± 0,03см та 4,69 ± 0,02 см відповідно, p<0,05; КСД – 3,20 ± 0,02 см та 3,05 ± 0,02 см відповідно, p<0,05).

У процесі дослідження також виявлено, що поліморфізм *AСЕ* впливав і на структурно-функціональний стан судин у хворих на ГХ без ЦД 2-го типу. Пацієнти з АG та GG генотипом *AСЕ* мали достовірно (p<0,05) більшу ТІМ ЗСА, ніж пацієнти з АА генотипом (Табл. 3.4.8).

Таблиця 3.4.8

Структурно-функціональний стан серця і судинної стінки хворих на ГХ без ЦД 2-го типу залежно від генотипів *ACE*

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| № | Показники | ГХ без ЦД 2-го типу, n=61 | |
| Генотип | |
| АА, n=19 | АG + GG, n=42 |
| 1 | 2 |
| 1. | КДД, см | 4,56 ± 0,03 | 4,94 ± 0,02# |
| 2. | КСД, см | 3,02 ± 0,02 | 3,21 ± 0,02# |
| 3. | ІММЛШ, г/м2 | 122,18 ± 2,44 | 128,13 ± 2,19 |
| 5. | E/A | 0,98 ± 0,03 | 0,81 ± 0,01# |
| 6. | ТІМ ЗСА, мм | 0,81 ± 0,01 | 0,88 ± 0,01# |

Примітка: # –р<0,05 різниця вірогідності між генотипами АА та АG + GG у групі порівняння

Щодо впливу генетичного поліморфізму *ACE* на рівні показників ліпідного й вуглеводного спектрів крові у хворих на ГХ без ЦД 2-го типу, то під час дослідження було визначено, що пацієнти з АG та GG генотипом мали вищі рівні атерогенних ліпопротеїдів (ЗХС та тригліцеридів) при нижчих рівнях антиатерогенного ХС ЛПВЩ (Табл. 3.4.9). Крім того, хворі групи порівняння при А/G та G/G генотипах мали достовірно (р<0,05) вищі рівні ГКН, HbA1c, інсуліну та HOMA-IR, ніж хворі при А/А генотипі (Табл. 3.4.9).

Таблиця 3.4.9

Показники ліпідного й вуглеводного спектрів, рівні адипокінів, ФНП-α та СРП у пацієнтів з ГХ без ЦД 2-го типу залежно від поліморфізму*AСE*

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Показники | | ГХ без ЦД типу 2, n=61 | |
| Генотип | |
| АА | АG + GG |
| 1 | 2 |
| 1. | ЗХС, ммоль/л | 5,35 ± 0,05 | 6,21 ± 0,07# |
| 2. | Тригліцериди, ммоль/л | 1,97 ± 0,03 | 2,15 ± 0,03# |
| 3. | ХС ЛПНЩ, ммоль/л | 4,35 ± 0,05 | 4,61 ± 0,06 |
| 4. | ХС ЛПВЩ, ммоль/л | 1,23 ± 0,01 | 1,14 ± 0,01# |
| 5. | ГКН, ммоль/л | 4,39 ± 0,23 | 4,75 ± 0,03# |
| 6. | HbA1c, % | 5,02 ± 0,02 | 5,10 ± 0,02# |
| 7. | Інсулін, мкОд/мл | 9,25 ± 0,21 | 10,64 ± 0,25# |
| 8. | HOMA-IR | 1,97 ± 0,04 | 2,12 ± 0,04# |
| 9. | ФНП-α, пг/мл | 129,43 ± 2,34 | 136,18 ± 1,69 |
| 10. | СРП, мг/л | 6,02 ± 0,89 | 6,65 ± 1,41 |
| 11. | Оментин, нг/мл | 319,32 ± 16,84 | 315,13 ± 16,84 |
| 12. | Вісфатин, нг/мл | 25,42± 5,53 | 27,13 ± 5,21 |
| 13. | Цα2Г, нг/мл | 65,5 ± 3,22 | 64,9 ± 6,63 |
| 14. | Гліпікан-4, нг/мл | 7,31 ± 1,13 | 7,21 ± 1,27 |

Примітка: # –р<0,05 різниця вірогідності між генотипами АА та АG + GG у групі порівняння.

Визначені показники рівнів метаболічних показників з різницями генотипів *ACE* вказують на асоціацію поліморфізму зазначеного гена у розвитоку атеросклерозу та метаболічних порушеннях у хворих ГХ.

Встановлені зв’язки рівнів адипокінів у хворих на ГХ в залежності від поліморфізму *AСЕ*, на відміну від хворих на ГХ та ЦД 2 типу, не показав достовірних різниць рівнів зазначених показників при різних варіантах генотипів (Табл. 3.4.9).

**Резюме.** Таким чином було визначено, що поліморфізм *АСЕ* у хворих на ГХ та ЦД 2 типу та хворих ГХ без ЦД 2 типу асоціювався з різницею рівнів артеріального тиску, вираженістю ремоделювання серця і судинної стінки, значеннями показників вуглеводного і ліпідного спектрів крові та в меншій мірі впливав на рівні адипокінів і прозапального цитокіну ФНП-α. Проведене дослідження показало, що 2350А/G поліморфізм гена *ACE* впливав на вищезазначені показники, при цьому більш виражений вплив поліморфізму відзначався у пацієнтів з коморбідністю ГХ та ЦД 2 типу. [139]

**3.5. ЕФЕКТИВНІСТЬ ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА ГІПЕРТОНІЧНУ ХВОРОБУ ТА ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ 2 ТИПУ В ЗАЛЕЖНОСТІ ВІД ПОЛІМОРФІЗМУ ГЕНА *АСЕ.***

Наступною ланкою дослідження була оцінка ефективності лікування у хворих на ГХ  та ЦД 2 типа. Згідно рекомендацій «Уніфікованого клінічного протоколу з медичної допомоги при артеріальній гіпертензії» № 384 від 24 травня 2012 року в якості антигіпертензивних препаратів пацієнти отримували ІАПФ лізиноприл. [124] Оскільки у даній роботі всі пацієнти з коморбідністю мали ГХ 2 ступеню, що потребувала призначення комбінованої терапії, то хворі на  ГХ та ЦД 2-го типу отримували комбінацію ІАПФ з карведилолом. Бета-блокатор карведилол в якості компонента комбінованої терапії був обраний з урахуванням його метаболічної нейтральності. ІАПФ лізиноприл та бета-блокатор застосовувалися у режимі титрування з урахуванням переносимості препаратів та досягненням цільових рівнів артеріального тиску. Середні дози лізиноприлу становили 10 мг, а карведилолу – 25 мг. При лікуванні у 3 (4,68%) пацієнтів  відзначався сухий кашель, що не потребував відміни препарату.

Пацієнтам, у яких призначення комбінації лізиноприлу та карведілолу не призводило до досягнення цільових рівнів тиску, додатково був призначений антагоніст кальцію амлодіпін (3 пацієнти (4,68%)).

Наявність у пацієнтів ГХ та ЦД 2 типу, а у більшості пацієнтів також порушень маси тіла, обумовлювала призначення антигіпертензивної, цукрознижуючої та гіполіпідемічної терапії. Лікування пацієнтів починалося з дієтотерапії, спрямованої на зниження АТ, нормалізацію HbA1c і ГКН, корекцію маси тіла, зниження рівнів тригліцеридів та ХС ЛПНЩ. В якості цукрознижуючої терапії отримували комбінацію препаратів метформіну та гліклазиду. [140]

З урахуванням важливості корекції ліпідного профілю та адекватної антиагрегантної терапії, у дисертаційній роботі всі пацієнти з ГХ та ЦД 2 типу отримували розувастатин у дозі 10 мг та ацетилсаліцилову кислоту у дозі 75 мг на добу.

У попередньому розділі дисертаційної роботи встановлено, що пацієнти з АG та GG генотипами мали більш виражені порушення антропометричних, ехокардіографічних і біохімічних показників, ніж хворі з іншими генотипами зазначених генів. Тому було вирішено призначати однакову медикаментозну терапію усім пацієнтам з коморбідністю та оцінити особливості відповіді на лікування. Розподіл хворих на ГХ та ЦД 2 типу на підгрупи відбувався з урахуванням генотипу *АСЕ.*

Під впливом дієтотерапії та проведеної медикаментозної терапії у пацієнтів з АА генотипом *AСЕ* відбулося достовірне (p<0,05) зниження ІМТ. Відзначено також достовірне зниження АТ тиску у результаті проведеної терапії відбулося в обох підгрупах хворих.

У результаті проведеної терапії в обох досліджених групах хворих спостерігалося достовірне зниження артеріального тиску (p<0,05). Слід зазначити, що додаткового застосування амлодіпіну потребував 1 пацієнт (7,14%) з першої підгрупи та 2 (4%) - з другої підгрупи.

Таблиця 3.3.1

Показники артеріального тиску та ваги пацієнтів з різними варіантами поліморфного маркера 2350 А/G генотипу *АСЕ*

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Показники | ГХ+ЦД тип 2 (АА генотип),  n=14 | | ГХ+ЦД тип 2 (АG+GG генотип), n=50 | |
| до лікування | після лікування | до лікування | після лікування |
| САТ, мм рт. ст. | 167,56 ± 0,44 | 136,68 ± 0,52# | 174,44 ± 0,64 | 137,25 ± 0,32# |
| ДАТ,мм рт. ст. | 97,24 ± 0,28 | 85,62 ± 0,56 # | 102,18 ± 0,64 | 86,44 ± 0,63# |
| IMT, кг/м2 | 27,84 ± 0,45 | 25,57 ± 0,63# | 34,14 ± 0,24 | 32,76 ± 0,28# |

Примітки: #–р<0,05 різниця вірогідності між показниками пацієнтів до і після лікування пацієнтів з генотипом АА;  ##–р<0,05 різниця вірогідності між показниками пацієнтів до і після лікування пацієнтів з генотипами АG та GG

У всіх досліджених групах пацієнтів під впливом проведеної медикаментозної терапії та дієтотерапії відбулося достовірне (p<0,05) зниження ІМТ. При цьому не було достовірних відмінностей між підгрупами хворих після лікування .

Результати ехокардіограми до лікування показали, що пацієнти з несприятливими генотипами, мають достовірно більші показники ІММЛШ ніж у групі порівняння (p<0,05), це підтверджує зв'язок АG та GG генотипів поліморфного маркера 2350 А/G гену *АСЕ* з прогресуванням лівошлуночкової гіпертрофії. [141]

Таблиця 3.3.11

Ехокардіографічні показники обстежених хворих залежно від генотипу поліморфного маркера 2350 A/G гену *АСЕ*

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Показники | ГХ+ЦД типу 2  (АА генотип),  n=13 | | ГХ+ЦД типу 2  (АG+GG генотип),  n=51 | |
| 1 | | 2 | |
| до лікування | після лікування | до лікування | після лікування |
| Ао-Д, мм | 32,07 ± 0,17 | 31,45 ± 0,16# | 32,77 ± 0,19 | 31,42 ± 0,18## |
| ТМШПд, см | 1,17 ± 0,02 | 1,12 ± 0,02# | 1,25 ± 0,03 | 1,17 ± 0,02## |
| ТМШПс, см | 1,45 ± 0,02 | 1,38 ± 0,02# | 1,41 ± 0,03 | 1,32 ± 0,02## |
| ТЗСЛШд, см | 1,16 ± 0,02 | 1,14 ± 0,02# | 1,22 ± 0,02 | 1,18 ± 0,03## |
| ТЗСЛШс, см | 1,56 ± 0,04 | 1,48 ± 0,05# | 1,67 ± 0,07 | 1,56 ± 0,06## |
| КДД, см | 5,04 ± 0,05 | 4,92 ± 0,05 | 5,17 ± 0,08 | 5,06 ± 0,07## |
| КСД, см | 3,23 ± 0,04 | 3,07 ± 0,04# | 3,36 ± 0,06 | 3,22 ± 0,06## |
| ФВ,% | 63,03 ± 0,44 | 65,08 ± 0,37 | 60,65 ± 0,55 | 64,15 ± 0,47## |
| ІММЛШ, г/м2 | 136,04 ± 4,14 | 137,04 ± 4,23 | 147,16 ± 6,62 | 149,14 ± 7,74 |
| ТЛА,мм.рт.ст | 15,24 ± 0,63 | 14,85 ± 0,56# | 15,84 ± 0,54 | 14,67 ± 0,74## |
| е тк, см/с | 10,77 ± 0,42 | 12,85 ± 0,57# | 10,98 ± 0,43 | 12,83± 0,48## |
| а тк, см/с | 12,87 ± 0,63 | 11,47 ± 0,56# | 12,39 ± 0,82 | 11,06 ± 0,73## |
| е/а тк | 0,95 ± 0,06 | 1,25 ± 0,073# | 1,03 ± 0,08 | 1,34 ± 0,13## |
| Е, см/с | 66,67 ± 1,82 | 70,31 ± 1,77# | 66,82 ± 1,01 | 71,84 ± 1,09## |
| А, см/с | 72,14 ± 1,53 | 67,53 ± 1,35# | 64,31 ± 1,26 | 59,66 ± 1,08## |
| Е/А | 0,95 ± 0,02 | 1,05 ± 0,03# | 1,04 ± 0,01 | 1,26 ± 0,01## |
| DT, с | 0,15 ± 0,09 | 0,13 ± 0,09# | 0,15 ± 0,08 | 0,13 ± 0,08## |
| IVRT, с | 0,15 ± 0,03 | 0,09 ± 0,09# | 0,19 ± 0,05 | 0,09 ± 0,09## |
| Е/е | 6,64 ± 0,35 | 5,64 ± 0,32# | 6,26 ± 0,19 | 5,85 ± 0,16## |

Примітки**:** #–р<0,05 різниця вірогідності між показниками пацієнтів до і після лікування пацієнтів з генотипом АА; ##–статистично значущі відмінності між показниками пацієнтів до і після лікування пацієнтів з генотипами АG та GG

Розглядаючи зміни структурно-функціональніх параметрів серця в обох підгрупах після лікування, ми відзначили, що показники фракції викиду мали схильність до підвищення показників у хворих, які мали генотип АА, та статистичної достовірності між підгрупами; до та після лікування цей показник досяг таких значень у хворих з несприятливими варіантами генотипів – ФВ – 60,65 ± 0,55% та 64,15 ± 0,47% відповідно, p<0,05 . Це можна пояснити тим, що хворі з несприятливими генотипами мали більш виражені зміни ФВ, які після проведеного лікування почали наближатися до показників хворих з АА генотипом. Також слід відзначити зміни у показниках КДО та КСО (p<0,05) в обох групах хворих після проведеної терапії (Табл. 3.3.11). При цьому ІММЛШ не мав статистично значущого зменшення показників, що можна пов’язати з недостатнім часом спостереження за хворими у межах дослідження.

Серед показників діастолічної функції спостерігалося достовірне збільшення швидкостей раннього наповнення лівого шлуночка, зниження швидкостей пізнього наповнення ЛШ (Табл. 3.3.11). Визначено достовірне зниження інтегрального показника діастолічної функції Е/е у двох підгрупах після лікування, що можна трактувати як свідчення зменшення вираженості ДД (АА генотип – до 6,64 ± 0,35 після 5,64 ± 0,32, відповідно, p<0,05 та AG+GG генотипи – до 6,26 ± 0,19 після 5,85 ± 0,16 відповідно, p<0,05).

Після лікування у пацієнтів обох підгруп відмічалося зменшення діаметра аорти (АА генотип – до 32,07 ± 0,17 мм після 31,45 ± 0,16 мм відповідно, p<0,05 та AG+GG генотипи – до 32,77 ± 0,19 мм після 31,42 ± 0,18 відповідно, p<0,05).

Достовірних відмінностей між показниками серцевої гемодинаміки у підгрупах не було встановлено (Табл. 3.3.11).

Після контролю проведеної терапії було визначено, що відбулися позитивні зміни показників ліпідного та вуглеводного обмінів. Так, в обох підгрупах пацієнтів відмічено достовірне зниження рівнів ЗХС (АА генотип – до 6,32 ± 0,06 ммоль/л після 5,85 ± 0,07 ммоль/л відповідно, p<0,05 та AG+GG генотипи – до 6,88 ± 0,09 ммоль/л після 5,76 ± 0,09 ммоль/л відповідно, p<0,05), тригліцеридів (АА генотип – до 2,26 ± 0,06 ммоль/л після 1,82 ± 0,06 ммоль/л відповідно, p<0,05 та AG+GG генотипи – до 2,01 ± 0,06 ммоль/л після 1,75 ± 0,05 ммоль/л відповідно, p<0,05) та ХС ЛПНЩ (АА генотип – до 5,14 ± 0,08 ммоль/л після 4,79± 0,07 ммоль/л відповідно, p<0,05 та AG+GG генотипи – до 5,02 ± 0,11 ммоль/л після 4,57 ± 0,10 ммоль/л відповідно, p<0,05) при статистично значущому зростанні рівня ХС ЛПВЩ (АА генотип – до 1,02 ± 0,01 ммоль/л після 1,21 ± 0,02 ммоль/л відповідно, p<0,05 та AG+GG генотипи – до 0,99 ± 0,01 ммоль/л після 1,23 ± 0,02ммоль/л відповідно, p<0,05).

Визначено достовірне зниження рівнів ГКН у хворих обох підгруп (АА генотип – до 7,02 ± 0,03 ммоль/л після 6,23 ± 0,03ммоль/л відповідно, p<0,05 та AG+GG генотипи – до 7,3 ± 0,02 ммоль/л після 6,12 ± 0,02 ммоль/л відповідно, p<0,05). Також в обох групах знизилися рівні HbA1c, інсуліну та НOMA-IR, що свідчило про досягнення контролю над рівнем цукру сироватки крові та зменшенням проявів інсулінорезистентності (Табл. 3.3.12).

Таблиця 3.3.12

Біохімічні показники пацієнтів з ГХ та ЦД 2-го типу залежно від генотипу поліморфного маркера 2350 A/G гена *АСЕ*

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Показники | ГХ+ЦД типу 2 (АА генотип), n=14 | | ГХ+ЦД типу 2 (АG+GG генотип), n=50 | |
| 1 | | 2 | |
| до лікування | після лікування | до лікування | після лікування |
| ЗХС, ммоль/л | 6,32 ± 0,06 | 5,85 ± 0,07# | 6,88 ± 0,09 | 5,76 ± 0,09## |
| ХС ЛПНЩ, ммоль/л | 5,14 ± 0,08 | 4,79± 0,07# | 5,02 ± 0,11 | 4,57 ± 0,10## |
| ХС ЛПВЩ, ммоль/л | 1,02 ± 0,01 | 1,21 ± 0,02# | 0,99 ± 0,01 | 1,23 ± 0,02## |
| ТГ, ммоль/л | 2,26 ± 0,06 | 1,82 ± 0,06# | 2,01 ± 0,06 | 1,75 ± 0,05## |
| ГКН, ммоль/л | 7,02 ± 0,03 | 6,23 ± 0,03# | 7,3 ± 0,02 | 6,12 ± 0,02## |
| HbA1c, % | 7,08 ± 0,03 | 6,56 ± 0,03# | 6,88 ± 0,02 | 6,37 ± 0,02## |
| Інсулін, мкОд/мл | 22,14 ± 0,46 | 19,01 ± 0,55# | 25,76 ± 0,74 | 21,32 ± 0,54## |
| HOMA-IR | 7,20 ± 0,17 | 5,42 ± 0,12# | 8,02 ± 0,18 | 5,97 ± 0,15## |

Примітки: #–р<0,05 різниця вірогідності між показниками пацієнтів до і після лікування пацієнтів з генотипом АА; ##–р<0,05 різниця вірогідності між показниками пацієнтів до і після лікування пацієнтів з генотипами АG та GG

**Резюме.** Комбінована терапія з використанням лізиноприлу та карведилолу в схемі лікування пацієнтів з різними генотипами поліморфного маркера 2350 А/G гена *АСЕ* була доцільною та ефективною у хворих як з генотипом АА, так і з генотипами АG і GG. Проведене лікування сприяло ефективному зниженню АТ, зменшенню гіпертрофії міокарда та проявів ДД, при цьому не було відмічено негативного впливу на показники вуглеводного та ліпідного обмінів. [139]

**РОЗДІЛ 4**

**АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ**

Коморбідність ГХ та ЦД 2-го типу являє собою одне з найбільш поширених неінфекційних захворювань у світі, які безпосередньо пов’язані з ранніми проявами уражень серцево-судинної системи та органів мішеней.

У дослідженнях останніх років показано, що пaтогенетичні механізми, що є основними у перебізі поєднаних ГХ та ЦД 2-го типу, мають спільні ланки, які впливають на плин коморбідності. [142,143]

Одними з провідних ланок, які впливають на прояв серцево-судинних ускладнень при ЦД 2-го типу, є гіперінсулінємія та ІР. [144]

Низка досліджень підтверджує, що ЦД 2-го типу негативно впливає на функцію серця, навіть за відсутності атеросклеротичного ураження коронарних судин [145,146], саме тому визначення серцевої гемодинаміки є вaжливим аспектом вивчення розвитку поєднаного перебігу патології.

Значна кількість хворих на ГХ та ЦД 2-го типу, страждають від надмірної ваги та ожиріння, про це свідчать дані епідеміологічних досліджень. Багато сучасних досліджень підтверджують, що адипоцити жирової тканини є ендокринним органом та синтезують біологічно активні речовини. Але ефекти цих речовин на розвиток інсулінорезистентності залишаються не до кінця вивченими та дискутабельними, тому потребують подальшого вивчення.

Гіпертензію розглядають як багатофакторну патологію, основну роль у розвитку якої відіграє порушення у роботі ренін-ангіотензин-альдостеронової системи. На сьогодні вчені з’ясували, що одне з основних місць у розвитку ГХ відіграє спадковий фактор ризику. [147]

Є низка досліджень, у яких показано, що генетичний поліморфізм визначає більший вплив на перебіг захворювання та розвиток ускладнень, ніж на розвиток, тому багато досліджень присвячено вивченню поліморфізму генів компонентів ренін-ангіотензин-альдостеронової системи. [148] Незважаючи на цілу низку проведених генетично-молекулярних досліджень проблематика цих питань є дискутабельною.

Розглядаючи всі аспекти, слід відмітити мультифакторність у розвитку коморбідності ГХ та ЦД 2-го типу. Також проблемними питаннями залишаються використання раціональної терапевтичної корекції як АТ, так і глікемічних порушень.

Беручи до увaги важливість представлених аспектів, основними ланками мети роботи стали: оптимізація діагностики та прогнозування кардіогемодинамічних та структурно-функціональних порушень міокардаі і судинній стінці у пацієнтів з коморбідністю ГХ та ЦД 2-го типу.

Дисертація є фрагментом науково-дослідних робіт кафедри клінічної фармакології та внутрішньої медицини Харківського національного медичного університету МОЗ України «Оптимізувати діагностику ураження органів-мішеней та лікувальну стратегію у пацієнтів з артеріальною гіпертензією молодого віку» (державний реєстраційний №0114U003386, 2014–2016 рр.) та «Оптимізація діагностики і лікування коморбідної патології (гіпертонічної хвороби та цукрового діабету 2 типу) на підставі оцінки кардіогемодинаміки, метаболізму і фармакогенетичного аналізу» (державний реєстраційний №0118U000923, 2017–2019 рр.).

Обстежено 125 пацієнтів віком від 45 до 60 років, що письмово дали свою згоду на участь в дослідженні та за результатами клініко-лабораторних досліджень співвідносилися з критеріями включення до дослідження.

До критеріїв включення віднесено: наявність ГХ ІІ стадії, 2-го ступеня; наявність ЦД 2-го типу середньої тяжкості, субкомпенсованого; наявність хронічної серцевої недостатності від 0 до ІІ функціонального класу; нормальна маса тіла (ІМТ – 18–24,9), надмірна вага, ожиріння I-II ступеня; наявність абдомінального ожиріння; наявність нормальної швидкості клубочкової фільтрації; наявність норми креатиніну крові; наявність мікроальбумінурії; наявність фракції викиду > 50%; вік пацієнтів від 45до 60 років.

У дослідження не залучали хворих на ГХ та ЦД 2-го типу, що мали 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); наявність ЦД 1-го типу; наявність ГХ ІІІ стадії, 3-го ступеня; наявність хронічної серцевої недостатності ІІІ**,** ІV ФК; наявність ЦД 2-го типу у легкій і тяжкій формах, у фазах компенсації чи декомпенсації; пацієнти на інсулінотерапії; наявність зниженої швидкості клубочкової фільтрації; наявна протеїнурія; наявність фракції викиду < 50%; ультразвукова ехонегативність; відсутність письмової згоди для участі у дослідженні.

До першої (основної) групи залучено 64 пацієнти з ГХ II стадії 2-го ступеня та супутнім ЦД 2-го типу середнього ступеня тяжкості, субкомпенсованим перебігом; другу групу (порівняння) склав 61 пацієнт з ГХ II стадії 2-го ступеня без ЦД 2-го типу. Своєю чергою, ці групи були розподілені ще на дві підгрупи залежно від наявності порушень маси тіла.

До контрольної групи залучено 20 практично здорових волонтерів, у яких ГХ та ЦД 2-го типу були виключені на підставі комплексу клініко-інструментальних обстежень.

Згідно з метою та завданнями дослідження пацієнти обстежених груп були обстежені до лікування, при цьому контроль за рівнем АТ, вмістом у крові глюкози, переносимістю препаратів здійснювався також через місяць і три місяці від початку лікування; HbA1c додатково визначався через три місяці від початку лікування. Терапевтична корекція у хворих розпочиналася з дієти, що була спрямована не лише на зниження артеріального тиску до цільових рівнів, але й на нормалізацію показників HbA1c, глюкози крові, корекцію маси тіла та дисліпідемії.

Розподіл хворих з коморбідним перебігом ГХ та ЦД 2-го типу був здійснений залежно від варіанту поліморфізму маркера 2350 А/G гена *АСЕ*. Обстежені в обох групах отримували однакову антигіпертензивну терапію лізиноприлом та карведилолом. Для корекції глікемії була призначена комбінація препаратів метформіну та гліклазиду. Також усі пацієнти отримували розувастатин у дозуванні 20 мг та ацетилсаліцилову кислоту у добовому дозуванні 75 мг. Хворим, у яких призначення комбінації ІАПФ з БАБ не призводило до досягнення цільових рівнів АТ, додатково був призначений антагоніст кальцію амлодипін.

Безпосередньо всім обстеженим було проведено загальноклінічне дослідження, визначалися рівні ГКН, HbA1c, інсуліну, показники ліпідного профілю, інсулінорезистентність оцінювалася за індексом НОМА-IR. Ультразвукове дослідження серця проводилося в одно-, двомірному і допплерівському режимах з кольоровим картуванням за загальноприйнятими методиками. Одночасно проводилося вимірювання товщини інтими-медії загальної сонної артерії.

Експресію адипоцитів жирової тканини оцінювали імуноферментними методиками за рівнями у крові оментину, вісфатину, Цα2Г та гліпікану-4, також оцінювали активність ФНП-α та СРП за аналогічною методикою.

У науково-кваліфікаційній роботі були використані молекулярно-генетичні методики, на підставі отриманих даних яких встановлювалися асоціації поліморфізму гена *АСЕ* з розвитком ГХ та ЦД 2-го типу.

Оцінюванню підлягав генетичний поліморфізм 2350 A/G гена *ACE*, були виокремлені генотипи AA, AG та GG.

Для вирішення першого завдання науково-кваліфікаційної роботи проведено оцінку структурно-функціональніх показників міокарда та ТІМ ЗСА в обстежених хворих з ГХ та ЦД 2-го типу. Для хворих з ГХ без ЦД 2-го типу було характерним підвищення показників ТЗСЛШ, ТМШП, ММЛШ та ІММЛШ (р<0,005) порівняно з групою контролю.

Ремоделювання серця показало, що при збереженій систолічній функції міокарда для більшої частини хворих на ГХ та ЦД 2-го типу були характерні гіпертрофічні варіанти ремоделювання лівого шлуночка, такі як концентрична та ексцентрична гіпертрофії, які є прогностично несприятливими типами ремоделювання. При цьому у пацієнтів з ГХ без ЦД 2-го типу практично однаково часто зустрічалися гіпертрофічні й негіпертрофічні варіанти ремоделювання міокарда.

Розглядаючи показники ДФ пацієнтів з коморбідністю визначена особлива роль ЦД 2-го типу у розвитку ДД, що доводиться більшими показниками ТЛА і показниками Е/е у хворих на ГХ та ЦД 2-го типу. Також зазначимо, що при ГХ без ЦД 2-го типу ДД виявлялася у вигляді змін, які представлені порушенням релаксації, тимчасом як у частини хворих на ГХ та ЦД 2-го типу встановлено зростання діастолічної дисфункції, яка представлена псевдонормалізацією кровотоку.

Необхідно відмітити, що ДД у хворих на ГХ асоціювалася не лише з ЦД 2-го типу, а також зі зростанням ІМТ, на що вказували статистично достовірні більш виражені показники ДФ у пацієнтів, які мали нормальну масу тіла. Виявлено тісний зв'язок розвитку ДД із підвищенням ваги, так за наявності порушень маси міла було відмічено зростання кількості випадків пацієнтів, що мали псевдонормальний кровоплин.

Наступним етапом було оцінювання стану ТІМ ЗСА. Було визначено, що для хворих з коморбідним перебігом ГХ та ЦД 2-го типу характерні більші показники товщини судинної стінки порівняно з групою контролю та пацієнтами з ГХ без діабету. Такі зміни можна пояснити розвитком атеросклеротичного ураження, що відбувається на тлі порушень вуглеводного обміну та розвитку гіперінсулінемії.

Чіткою та очевидною причиною розвитку судинної трансформації є, безумовно, порушення маси тіла у хворих на ГХ та ЦД 2-го типу, про це свідчать статистично значущі підвищені показники інтими-медії у хворих на ГХ та ЦД 2-го типу з порушеннями маси тіла порівняно з показниками підгрупи з нормальною масою тіла (р<0,05).

Далі було визначено, що пацієнти з ГХ без ЦД 2-го типу мали вищі показники фракцій атерогенних ліпопротеїдів і знижені показники антиатерогенних ХС ЛПВЩ, порівняно з особами групи контролю.

Необхідно зазначити, що хворі на ГХ та ЦД 2-го типу мали ліпідні порушення більш виражені, ніж пацієнти з ГХ без ЦД 2-го типу. Такі зміни можна пояснювати цілим каскадом патогенетичних змін, що тісно пов’язані з ІР, яка провокує розвиток атерогенної дисліпідемії.

Зіставлення показників ліпідного спектра крові пацієнтів з ГХ та ЦД 2-го типу, які мали нормальну масу тіла, з хворими, які мали надмірну вагу й ожиріння, показала, що такі показники, як ТГ і ХС ЛПНЩ, не мали достовірних різниць значень в обох підгрупах, тимчасом як рівні ЗХС були достовірно (р<0,05) вищими, а ХС ЛПВЩ – достовірно (р<0,05) нижчими при ожирінніпорівняно з пацієнтами з нормальною масою тіла.

Визначено більш виражену асоціацію показників ліпідного спектра крові з ІМТ у хворих на ГХ без ЦД 2-го типу, ніж у пацієнтів з ГХ та ЦД 2-го типу, що можна пояснити тим, що для зазначеної комрбідності характерні більш суттєві зміни вмісту атерогенних та антиатерогенних ліпопротеїдів, ніж для ГХ без ЦД 2-го типу, і тому ступінь ожиріння не мав такого вагомого впливу на зміни показників.

Переважна частина хворих з ЦД 2-го типу мала надмірну вагу й ожиріння, а враховуючи, що експресовані жировою тканиною деякі біологічно активні речовини погіршують передачу інсулінового сигналу та викликають інсулінорезистентність уже на стадії предіабету. На другому етапі наукової роботи оцінювався взаємний вплив адипокінового дисбалансу та ЦД 2-го типу на перебіг захворювання у пацієнтів з ГХ. Зокрема, досліджувалися асоціації показників вуглеводного профілю з рівнями адипокінів (оментину, вісфатину, цинк-α2-глікопротеїну, гліпікану-4) у пацієнтів з ГХ та ЦД 2-го типу.

Оцінка показників вуглеводного профілю та рівнів адипокінів в обстежених пацієнтів показала, що за всіма показниками обидві групи достовірно (p<0,05) відрізнялися від контрольної. При цьому порівняння показників хворих на ГХ та ЦД 2-го типу з хворими з ГХ без ЦД 2-го типу показало не лише достовірну різницю таких показників, як глюкоза, HbA1c, інсулін, HOMA-IR, що було досить очікуваним для пацієнтів з ЦД 2-го типу, а також достовірно (p<0,05) нижчі рівні оментину, Цα2Г, гліпікану-4 та достовірно (p<0,05) вищі рівні вісфатину в основній групі пацієнтів. Зазначені зміни вісфатину можна пояснити тим, що він є одним із пускових факторів виникнення метаболічних порушень при ЦД 2-го типу, а достовірне зниження оментину, Цα2Г, гліпікану-4 у пацієнтів з коморбідністю ГХ та ЦД 2-го типу порівняно з хворими групи порівняння може розцінюватися як залучення порушеної регуляції секреції цих адипокінів у розвиток ЦД 2-го типу. [148,149,150]

Оскільки механізми ІР тісно пов’язані з рівнем гормонів жирової тканини, важливим елементом дослідження була оцінка рівнів адипокінів у хворих на ГХ без діабету залежно від наявності або відсутності в них ожиріння.

Щодо рівня адипокіну, гліпікану-4 у хворих з ГХ та ожирінням, то цей показник був достовірно вищим, ніж у групі контролю та у пацієнтів з ГХ без ЦД 2-го типу та нормальною вагою (р<0,05), тоді як у пацієнтів з ГХ та ЦД 2-го типу рівні гліпікану-4 були різко знижені, що пояснюється виснаженням компенсаторної функції жирової тканини, спрямованої на зменшення ІР.

Цα2Г у пацієнтів з ГХ та ожирінням мав тенденцію до зниження, та мінімальні його значення були у пацієнтів з коморбіднісю та ожирінням.

Ураховуючи дані досліджень останніх років щодо участі прозапальних цитокінів у багатьох патологічних процесах, на подальшому етапі роботи оцінювалася роль прозапального цитокіну ФНП-α у розвитку коморбідності ГХ та ЦД 2-го типу. ФНП-α розглядається як неспецифічний для жирової тканини цитокін [151].

Було визначено, що рівні прозапального цитокіну ФНП-α у хворих на ГХ з та без ЦД 2-го типу був достовірно (р<0,05) вищим, ніж у контрольній групі, при достовірно (р<0,05) вищих значеннях показників у хворих з коморбідністю ГХ та ЦД 2-го типу порівняно з хворими на ГХ без ЦД 2-го типу, що обумовлено багатокомпонентністю механізмів дії зазначеного цитокіну. ФНП-α сприяє прогресуванню атеросклеротичного ураження судинної стінки, у тому числі за рахунок блокування здатності ендотеліальних клітин продукувати оксид азоту у відповідь на стимуляцію інсуліном. [152,153]

Що ж до змін СРП при ГХ та ЦД 2-го типу, то їх можна пояснити активацією системного запалення, яка здатна впливати на розвиток атеросклеротичного ураження судинної стінки.

Визначено прямі кореляційні взаємозв’язки показників рівнів вісфатину зі значенями ММЛШ, ІММЛШ та ТІМ ЗСА. Зворотні кореляції встановлено для ММЛШ, ІММЛШ та ТІМ ЗСА з рівнями оментину, Цα2Г та гліпікану-4. Таким чином, доведено, що патологічний дисбаланс адипокінового профілю, а саме: зниження рівнів оментину, Цα2Г , гліпікану-4 та підвищення рівнів вісфатину у сироватці крові порівняно зі здоровими обстеженими та групою порівняння асоційовані з ремодулюючими процесами у серці та судинах, таких як ГЛЖ та потовщення ТІМ ЗСА.

Ураховуючи той факт, що упродовж останніх років велика увага дослідників приділяється вивченню генетичних компонентів розвитку тієї чи іншої патології, у тому числі впливу поліморфізму деяких генів на розвиток, перебіг і ускладнення захворювань,четверте завдання дослідження полягало у встановленні модулюючого впливу поліморфізму маркера 2350 А/G гену *АСЕ* на метаболізм і гемодинаміку при коморбідності ГХ та ЦД 2-го типу.

Вибір як гена-кандидата *AСЕ* був обумовлений тим, що саме з порушенням функціонування ренін-ангіотензин-альдостеронової ситеми в першу чергу пов’язують патогенез ГХ. При цьому, за даними низки дослідників, [154] 2350 А/G поліморфізм зазначеного гена у багатьох популяціях асоціюється з гіпертрофічними змінами міокарда або проліферацією елементів судинної стінки.

Було визначено, що більш ніж у половини пацієнтів з ГХ як за наявності, так і за відсутності ЦД 2-го типу відзначалися АG та GG генотипи *ACE*, які, за даними деяких науковців, розглядаються як несприятливі щодо розвитку серцево-судинної патології. [155]

Ураховуючи те, що генотипи АG та GG достовірно відрізнялися від генотипу АА більшою вираженістю порушень ехокардіографічних і біохімічних показників та не мали достовірних різниць між собою, на подальшому етапі дослідження пацієнтів з генотипами АG та GG було об’єднано в спільну підгрупу.

У пацієнтів з об’єднаним АG та GG генотипом *ACE* рівні артеріального тиску були достовірно (р<0,05) вищими, ніж у пацієнтів з А/А. Крім того, пацієнти з АG та GG генотипами *ACE* мали достовірно більші розміри ЛШ і нижчі значення Е/А порівняно з АА генотипом.

Підтвердженням впливу генетичного поліморфізму *ACE* на ремоделювання судин при коморбідності ГХ та ЦД 2-го типу були достовірно більші показники ТІМ ЗСА при АG + GG генотипі порівняно з АА генотипом (р<0,05).

Підтвердженням залучення поліморфізму зазначеного гена у розвиток і прогресування атеросклеротичних процесів були достовірно (р<0,05) нижчі рівні антиатерогенних ХС ЛПВЩ та достовірно (р<0,05) вищі рівні глюкози, HbA1c, інсуліну та HOMA-IR у пацієнтів з АG та GG генотипом порівняно з АА генотипом. Більш виражену ІР при АG та GG генотипі можна пояснити спільними механізмами розвитку ГХ та толерантністю до глюкози, зокрема активацією ренін-ангіотензин-альдостеронової системи, яка впливає на чутливість тканин до інсуліну й компенсаторну гіперінсулінемію. [156]

Визначені в результаті дослідження достовірно (р<0,05) нижчі рівні оментину, Цα2Г, гліпікану-4 і вищі рівні вісфатину при АG та GG генотипі *ACE* пацієнтів з коморбідністю.

Водночас у пацієнтів з ГХ без ЦД 2-го типу, подібно до хворих з коморбідністю, поліморфізм *АСЕ* асоціювався з рівнем АТ, вираженістю ремоделювання серця і меншою мірою судин, рівнями показників вуглеводного й ліпідного профілів, проте не впливав на рівні адипокінів. При цьому у пацієнтів з коморбідністю ГХ та ЦД 2-го типу 2350 А/G поліморфізм гена *АСЕ* мав більший вплив на рівні АТ, ремоделювання серця й судин, атеросклеротичні процеси порівняно з хворими ГХ без ЦД 2-го типу.

Наступне завдання дослідження полягало в оцінюванні ефективності призначення комбінації ІАПФ та ББ у хворих з коморбідністю залежно від варіанту поліморфного маркера 2350 А/G гена *АСЕ.*

Для вирішення поставленого завдання група пацієнтів з ГХ та ЦД 2-го типу була поділена на підгрупи залежно від генотипу *AСЕ*. З’ясовано, що комплексна терапія позитивно вплинула на клінічну картину, антропометричні показники, показники ліпідного й вуглеводного профілів, структурно-функціональний стан серця і судинної стінки підтвердженням чого були достовірні різниці рівнів зазначених показників до- і після лікування.

Розглядаючи зміни структурно-функціональних параметрів серця в обох групах після лікування, маємо відзначити, що показники фракції викиду мали тенденцію до збільшення в групі хворих з АА генотипом та достовірне збільшення у пацієнтів з генотипами АG та GG (p<0,05), що можна пояснити тим, що у пацієнтів з несприятливими генотипами до лікування були більш виражені зміни ФВ, які завдяки проведеному лікуванню вдалося поліпшити до показників ФВ групи з АА генотипом. Але достовірної різниці у змінах ІММЛШ в обох групах пацієнтів не відбулося, що можна пов’язати з недостатнім часом спостереження за пацієнтами у рамках дослідження.

Серед показників ДФ спостерігалося достовірне збільшення швидкостей раннього наповнення ЛШ, зниження швидкостей пізнього наповнення ЛШ (p<0,05) в обох підгрупах. Виявлено достовірне зниження інтегрального показника діастолічної функції Е/е в обох підгрупах (p<0,05), що можна вважати підтвердженням зменшення вираженості ДД.

Після контролю проведеного лікування було визначено, що відбулися позитивні зміни показників вуглеводного та ліпідного обмінів. Так, в обох підгрупах хворих на ГХ та ЦД 2-го типу визначено достовірне зниження рівнів ЗХС, тригліцеридів та ХС ЛПНЩ при статистично значущому зростанні рівня ХС ЛПВЩ (p<0,05).

Зміни показників вуглеводного профілю після лікування підтвердили достовірне зниження рівнів ГКН у пацієнтів як з генотипом АА, так із генотипами АG та GG (p<0,05). Також в обох групах знизилися рівні HbA1c, інсуліну та НOMA-IR, що свідчило про досягнення контролю над рівнем глюкози та зменшення проявів інсулінорезистентності.

Таким чином, комбінована терапія з використанням лізиноприлу та карведилолу у схемі лікування хворих на ГХ та ЦД 2-го типу була доцільною та ефективною у всіх підгрупах, як з генотипом АА, так і з генотипами АG і GG поліморфного маркера 2350 А/G гена *АСЕ*.

Дисертаційна робота була завершена досягненням мети і виконанням усіх поставлених завдань дослідження з використанням сучасних методів діагностики і лікування.

**ВИСНОВКИ**

1. У дисертаційній роботі запропоновано вирішення актуального питання клініки внутрішніх хвороб, тобто розглянуто нові заходи, спрямовані на оптимізацію ранньої діагностики, прогнозування перебігу та лікування гіпертонічної хвороби із супутнім цукровим діабетом 2-го типу на підставі вивчення кардіогемодинамічних, метаболічних та генетичних механізмів у розвитку зазначеної коморбідності.

2. У 76,56% хворих на гіпертонічну хворобу та цукровий діабет 2-го типу виявлено концентричний та ексцентричний типи гіпертрофії міокарда (у 65,56% та 15,25% відповідно), а діастолічна дисфункція представлена псевдонормальним типом кровотоку у 17,3% хворих. Товщину інтими-медії загальної сонної артерії понад 0,9 мм мають 39,18% хворих з нормальною масою тіла та 70,4% - з надмірною вагою та ожирінням.

3. У хворих на гіпертонічну хворобу та цукровий діабет 2-го типу визначається підвищення концентрації у сироватці крові вісфатину (42,4 ± 7,65 нг/мл) та зниження рівнів оментину (252,52 ± 14,92 нг/мл), гліпікану-4 (5.6 ± 1.3 нг/мл), цинк-α2-глікопротеїну (46.2 ± 2.3 нг/мл) порівняно з показниками хворих з гіпертонічною хворобою без діабету та групою здорових осіб. Рівні оментину, цинк-α2-глікопротеїну та гліпікану-4 у хворих на гіпертонічну хворобу у поєднанні з цукровим діабетом 2-го типу та з нормальною масою тіла нижчі, ніж у хворих без порушень маси тіла (р<0,05). Вплив підвищення рівня вісфатину у сироватці крові на розвиток інсулінорезистентності у хворих з гіпертонічною хворобою та цукровим діабетом 2-го типу при зростанні маси тіла підтверджується асоціаціями зі зростанням вмісту інсуліну сироватки крові та збільшенням індексу інсулінорезистентності HOMA-IR.

4. Зниження рівнів оментину, цинк-α2-глікопротеїну, гіпікану-4 та підвищення рівнів вісфатину у сироватці хворих на гіпертонічну хворобу у поєднанні з цукровим діабетом 2-го типу асоціюються зі збільшенням показників маси міокарда лівого шлуночка та товщини інтими-медії загальної сонної артерії, що підтверджує вплив дисбалансу цих адипокінів на серцево-судинне ремоделювання.

5. У хворих на гіпертонічну хворобу із супутнім цукровим діабетом 2-го типу несприятливі генотипи (АG і GG) поліморфного маркера 2350 А/G гена *АСЕ* зустрічалися удвічі частіше, ніж у групі здорових добровольців (p<0,05). Хворі на ГХ як із ЦД 2-го типу, так і без нього, які мали несприятливі генотипи (АG і GG), характеризувалися більш вираженими глюкометаболічними порушеннями, ніж пацієнти з АА генотипом, що свідчить про асоціацію G алеліз розвитком коморбідності*.* Генотипи АG і GG поліморфного маркера 2350 A/G гена *ACE* асоціювалися з вищими рівнями артеріального тиску, ніж у пацієнтів з АА генотипом (САТ - 173,7 ± 0,2 мм рт. ст. і 166,0 ± 0,2 мм рт.ст.; відповідно, р<0,05) та (ДАТ - 102,06 ± 0,21 мм рт. ст. і 99,4 ± 0,1 мм рт.ст.; відповідно, р<0,05), а також більш вираженими гіпертрофічними змінами структурно-функціональних показників серця і судинної стінки, ніж при А/А генотипі.

6. Комбінація лізиноприлу та карведилолу у складі стандартної терапії хворих на гіпертонічну хворобу та цукровий діабет 2-го типу є однаково ефективною при всіх варіантах поліморфного маркера 2350 А/G гена АСЕ та супроводжується досягненням цільових рівнів артеріального тиску, достовірним зменшенням показників індексу маси міокарда лівого шлуночка й товщини інтими-медії загальної сонної артерії за відсутності негативного впливу на вуглеводний та ліпідний обмін.

**ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ**

1. З метою моніторингу структурно-функціональних показників міокарда та судинної стінки у хворих на гіпертонічну хворобу у поєднанні з цукровим діабетом 2-го типу рекомендується визначення рівнів адипокінів сироватки крові, а саме: зниження рівнів оментину (252,52 нг/мл), цинк-α2-глікопротеїну (46,2 нг/мл) і гліпікану-4 (5,6 нг/мл) та підвищення рівня вісфатину (42,4 нг/мл) свідчать про прогресування серцево-судинного ремоделювання.

2. Для моніторингу вираженості глюкометаболічних порушень у хворих на гіпертонічну хворобу, які мають ожиріння, рекомендовано визначення гліпікану-4 у сироватці крові, оскільки підвищення цього показника до 7,4 нг/мл може бути ознакою розвитку предіабету, а зниження до 5,6 нг/мл є предиктором розвитку цукрового діабету 2-го типу.

3. Рекомендовано до стандартної схеми лікування хворих на гіпертонічну хворобу та цукровий діабет 2-го типу включати комбінацію лізиноприлу та карведилолу, яка позитивно впливає на зменшення проявів серцево-судинного ремоделювання незалежно від варіанту поліморфного маркера 2350 А/G гена *ACE* та не чинить негативного впливу на глюкометаболічні показники.

**ПЕРЕЛІК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ**

1. High Blood Pressure: Why prevention and control are urgent and important: a 2014 fact sheet from the World Hypertension League and the International Society of Hypertension [Internet]. Available from: http://ish-world.com/news/a/WHL-and-ISH-Hypertension-Fact-Sheet.
2. Коваленко ВМ, Корнацький ВМ, Монайленко ТС. Медико-соціальні аспекти хвороб системи кровообігу. Київ: Аналітично-статистичний посібник; 2010. 144.
3. Коваленко ВМ, Корнацький ВМ. Динаміка стану здоров’я народу України та регіональні особливості. Київ: Аналітично-статистичний посібник; 2012. 211.
4. Коваленко ВМ, Корнацький ВМ. Регіональні медико-соціальні проблеми хвороб системи кровообігу. Київ: Аналітично-статистичний посібник; 2013. 239.
5. [Woodward M](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Woodward%20M%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=25689943), [Huxley R](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Huxley%20R%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=25689943), [Ueshima H](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Ueshima%20H%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=25689943), [Fang X](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Fang%20X%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=25689943). The Asia pacific cohort studies collaboration: a decade of achievements. [Glob Heart.](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25689943) 2012 Dec;7(4):343-51. doi: 10.1016/j.gheart.2012.10.001.
6. [Чекман ІС](http://dspace.zsmu.edu.ua/browse?type=author&value=%D0%A7%D0%B5%D0%BA%D0%BC%D0%B0%D0%BD%2C+%D0%86.+%D0%A1.), [Бєлєнічев ІФ](http://dspace.zsmu.edu.ua/browse?type=author&value=%D0%91%D1%94%D0%BB%D1%94%D0%BD%D1%96%D1%87%D0%B5%D0%B2%2C+%D0%86%D0%B3%D0%BE%D1%80+%D0%A4%D0%B5%D0%B4%D0%BE%D1%80%D0%BE%D0%B2%D0%B8%D1%87), [Горчакова НО](http://dspace.zsmu.edu.ua/browse?type=author&value=%D0%93%D0%BE%D1%80%D1%87%D0%B0%D0%BA%D0%BE%D0%B2%D0%B0%2C+%D0%9D.+%D0%9E.), [Лук’янчук ВД](http://dspace.zsmu.edu.ua/browse?type=author&value=%D0%9B%D1%83%D0%BA%E2%80%99%D1%8F%D0%BD%D1%87%D1%83%D0%BA%2C+%D0%92.+%D0%94.), [Бухтіярова НВ](http://dspace.zsmu.edu.ua/browse?type=author&value=%D0%91%D1%83%D1%85%D1%82%D1%96%D1%8F%D1%80%D0%BE%D0%B2%D0%B0%2C+%D0%9D%D1%96%D0%BD%D0%B0+%D0%92%D1%96%D0%BA%D1%82%D0%BE%D1%80%D0%BE%D0%B2%D0%BD%D0%B0), [Моргунцова СA](http://dspace.zsmu.edu.ua/browse?type=author&value=%D0%9C%D0%BE%D1%80%D0%B3%D1%83%D0%BD%D1%86%D0%BE%D0%B2%D0%B0%2C+%D0%A1%D0%B2%D1%96%D1%82%D0%BB%D0%B0%D0%BD%D0%B0+%D0%90%D0%BD%D0%B4%D1%80%D1%96%D1%97%D0%B2%D0%BD%D0%B0) . Загальна фармакологія [Інтернет]. Запоріжжя: ЗДМУ; 2016. 209. Доступно на: <http://dspace.zsmu.edu.ua/handle/123456789/2883>.
7. Oхoрoнa здoрoв’я. Зaхвoрювaніcть нaceлeння (2011–2016) [Інтернет]. Київ: Дeржaвнa cлужбa cтaтиcтики Укрaїни; 2016. Доступно на: http://www.ukrstat.gov.ua.
8. Штандель СА, Бариляк ИР, Кравчун НА, Снегурская ИА, Милославский ДК, Левченко ТП. Изучение генетической детерминации основніх компонентов метаболического синдрома. Цитология и генетика.2010;44(1):57-64.
9. Маньковский БН. Новое руководство по лечению сахарного диабета 2 типа-что изментлось, в чем значение для клинической практики? Диабет. Ожирение. Метаболичнский синдром. 2012;1:31-36.
10. Тронько НД, Маньковский БН. Государственная программа. Цукровий діабет. Лікування та діагностика. 2011;1:58-59.
11. Беловол АН, Школьник ВВ, Немцова ВД. Новые подходы к лечению больных гипертонической болезнью в сочетании с сахарным диабетом 2 типа. Український терапевтичний журнал. 2012 ;2:32-38.
12. Братусь ВВ, Талаева ТВ, Шумаков ВА. Ожирение, инсулинорезистентность, метаболический синдром: фундаментальные и клинические аспекты. Київ:Четверта хвиля; 2009. 416.
13. Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, [Casey DE Jr](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Casey%20DE%20Jr%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=29146533), [Collins KJ](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Collins%20KJ%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=29146533), [Dennison HC](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Dennison%20Himmelfarb%20C%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=29146533), et al. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA /PCNA Guideline for the prevention, detection, evaluation, and management of high blood pressure in adults: executive summary: A report of the American College of CardiologyAmerican Heart Association task force on clinical practice guidelines. Hypertension. [J Am Coll Cardiol](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29146533) [Internet]. 2018 May15;71(19):2199-2269. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29146533>; doi: 10.1016/j.jacc.2017.11.005. Epub 2017 Nov 13.
14. Ettehad D, Emdin CA, Kiran A, et al. Blood pressure lowering for prevention of cardiovascular disease and death: a systematic review and meta-analysis. Lancet. 2016;387(10022):957-967.
15. Rapsomaniki E, Timmis A, George J et al. Blood pressure and incidence of twelve cardiovascular diseases: lifetime risks, healthy life-years lost, and age-specific associations in 1.25 million people. Lancet. 2014;383(9932):1899-1911.
16. Гідзинська ІМ, Мороз ГЗ, Ласиця ТС, Безугла МВ. Метаболічний сидором та серцево-судинний ризик: сучасний погляд на проблему. Артеріальна гіпертензія. 2012;2(22):123-9.
17. Закорко І-МС. Метаболічні порушення та структурно-функціональний стан серця та судин у хворих на гіпертонічну хворобу у поєднанні з ожирінням [робота на здобуття кваліфікаційного ступеня магістра]. Суми: СумДУ; 2016.54.
18. Кадикова ОІ. Оцінка інсулінорезистентності, стану вуглеводного та ліпідного обмінів у хворих на цукровий діабет 2 типу та артеріальну гіпертензію з позиції підвищеного кардіоваскулярного ризику. Проблеми ендокринної патології. 2012;2:48-53.
19. Lonn E, Yusuf S, Arnold MJ, et al. Heart Outcomes Prevention Evaluation 2 Investigators.  Homocysteine lowering with folic acid and B vitamins in vascular disease. N Engl J Med. 2006;354(15):1567-1577.
20. Білецький СВ. Інсулінорезистентність як складова патогенезу артеріальної гіпертензії. Буковинський медичний вісник. 2015;19(74):25-32.
21. Братусь ВВ, Талаева ТВ, Шумаков ВА. Ожирение, инсулинорезистентность, метаболический синдром: фундаментальные и клинические аспекты. Київ: Четверта хвиля. 2009.416.
22. Дудченко О, Приступа ЛН, винахідники; Сумській державний університет. Спосіб лікування артеріальної гіпертензії, поєднаної з аліментарним ожирінням. Патент України № 111956. 2016 лист. 25.
23. Зиммет И, Байлес КВ, Уалдер К, та ін. Диабет и кардиоваскулярная медицина: эпидемиологические, молекулярные аспекты и влияние окружающей среды. Діабет і серце. 2009;1 (127):49-55.
24. Гуревич МА. Особенности патогенеза и лечения ишемической болезни сердца, сердечной недостаточности и артериальной гипертонии у больных сахарным диабетом. Клиническая медицина. 2005;1:4-9.
25. Cha SA, Yun JS, Lim TS. Hypoglycemia and cardiovascular or all-cause mortality in patients with type 2 diabetes. Diabetes & Metabolism Journal. 2016; 40(3):202-210. doi: 10.4093/dmj.2016.40.3.20.
26. [Ніколаєнко ВБ.](https://www.umj.com.ua/article/writer/nikolaenko-v-b) Серцево-судинні захворювання: сучасні підходи до лікування. [Український медичний часопис](https://www.umj.com.ua/article/organization/redakciya-ukrainskogo-medicinskogo-zhurnala). [Інтернет].2018;[1(123):56-66. Доступно на:](file:///C:\Users\sham\AppData\Roaming\Microsoft\Word\1(123):56-66.%20Доступно%20на:) <https://www.umj.com.ua/article/122449/sertsevo-sudinni-zahvoryuvannya-suchasni-pidhodi-do-likuvannya>.
27. Implications of the United Kingdom Prospective Diabetes Study American Diabetes Association Diabetes [Internet]. 2007:28-32. Available from: <https://doi.org/10.2337/diacare.25.2007.S28>.
28. Бойцов СА, Уринский АМ, Кузнецов ЛР, Поздняков ЮМ. Структура факторов риска, поражений органов-мишеней и метаболических изменений у больных артериальной гипертензией в различных возрастных группах. Кардиология.2009; 4:19-24.
29. [Shalini V](https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1871402116300662#!)[M, Ejaz H](https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1871402116300662" \l "!). Obesity and diabetes: An update [Diabetes & Metabolic Syndrome. Clinical Research & Reviews](https://www.sciencedirect.com/science/journal/18714021). 2017;[11(1](https://www.sciencedirect.com/science/journal/18714021/11/1)):73-79.
30. Alberts B, Johnson A, Lewis J, Raff M, Roberts K, Walter P. [Molecular Biology of the Cell](http://www.garlandscience.com/textbooks/0815341059.asp). Garland Science. 20[07;](https://uk.wikipedia.org/wiki/ISBN)12:56.
31. Зайко НН. Патологическая физиология. М.: МЕДпресс–информ; 2006. 640.
32. Shimamoto K, Mura T. Metabolic syndrome. Nippon Rinso. 2009;67(4):771-776.
33. Balsa GA, Vieira JL da C, de Oliveira AM, Portal VL. Relationship between adiponectin, obesity and insulin resistance. Rev. Assoc. Med. Bras. [Internet]. 2015;61(1). Available from: <http://dx.doi.org/10.1590/1806-9282.61.01.072>.
34. [Hyeong-Kyu P](https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0026049514002418#!), [Rexford SA.](https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0026049514002418#!) Physiology of leptin: energy homeostasis, neuroendocrine function and metabolism. [Metabolism](https://www.sciencedirect.com/science/journal/00260495) [Internet]. 2015;[64(1](https://www.sciencedirect.com/science/journal/00260495/64/1))24-34. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2014.08.004>.
35. [Varman T, Shulman S, Shulman GI.](javascript:void(0);) The pathogenesis of insulin resistance: integrating signaling pathways and substrate flux. J Clin Invest [Internet]. 2016;126(1):12-22. Available from: <https://doi.org/10.1172/JCI77812>.
36. Martínez Larrad MT, Anchuelo AC, Pérez CF, Barba MP, Redondo EL, Ríos MS. Obesity and Cardiovascular Risk: Variations in Visfatin Gene Can Modify the Obesity Associated Cardiovascular Risk. Results from the Segovia Population Based-Study. PLOS [Internet]. 2016. Available from: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0153976>.

1. [Nagwa](https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2214623718300486" \l "!)[[NAS](https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2214623718300486" \l "!)](https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2214623718300486#!)[,](https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2214623718300486" \l "!) [Sherry RA,](https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2214623718300486" \l "!) [Nagwa EF, Abd El-Ghaffar M](https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2214623718300486" \l "!). Serum omentin-1 levels in type 2 diabetic obese women in relation to glycemic control, insulin resistance and metabolic parameters. [Journal of Clinical & Translational Endocrinology](https://www.sciencedirect.com/science/journal/22146237) [Internet]. 2018;[13](file:///C:\Users\sham\AppData\Roaming\Microsoft\Word\13):14-19. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jcte.2018.05.003>.
2. [Majerczyk M](https://europepmc.org/search;jsessionid=7C4BC494FA20ADCED3210FFE393D0BDB?query=AUTH:%22Majerczyk+M%22&page=1), [Olszanecka-Glinianowicz M](https://europepmc.org/search;jsessionid=7C4BC494FA20ADCED3210FFE393D0BDB?query=AUTH:%22Olszanecka-Glinianowicz+M%22&page=1), [Puzianowska-Kuźnicka M](https://europepmc.org/search;jsessionid=7C4BC494FA20ADCED3210FFE393D0BDB?query=AUTH:%22Puzianowska-Ku%C5%BAnicka+M%22&page=1),[Chudek](https://europepmc.org/search;jsessionid=7C4BC494FA20ADCED3210FFE393D0BDB?query=AUTH:%22Chudek+J%22&page=1) J. Retinol-binding protein 4 (RBP4) as the causative factor and marker of vascular injury related to insulin resistance. [Postepy Higieny i Medycyny Doswiadczalnej [Internet]](https://europepmc.org/search;jsessionid=7C4BC494FA20ADCED3210FFE393D0BDB?query=JOURNAL:%22Postepy+Hig+Med+Dosw+%28Online%29%22&page=1). 2016;70:1267-1275. Available from: <https://europepmc.org/abstract/med/28026829>.
3. Ke L, Xiaohui X, Wenjing H, Minyan L, Mengliu Y, Yaxu W, et al. Glypican-4 is increased in human subjects with impaired glucose tolerance and decreased in patients with newly diagnosed type 2 diabetes. [Acta Diabetologica](https://link.springer.com/journal/592). 2014;51(6):981-990.
4. [Xinhua X,](https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0303720716302039#!) [Han L](https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0303720716302039" \l "!), [Xiaoyan Q,](https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0303720716302039#!) [Yadi W,](https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0303720716302039" \l "!) [Canxin X](https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0303720716302039#!), [Gexin L](https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0303720716302039#!), et al. Zinc alpha2 glycoprotein alleviates palmitic acid-induced intracellular lipid accumulation in hepatocytes. [Molecular and Cellular Endocrinology](https://www.sciencedirect.com/science/journal/03037207). 2017;[439](file:///C:\Users\sham\AppData\Roaming\Microsoft\Word\439):155-164. <https://doi.org/10.1016/j.mce.2016.06.003>.
5. [Abranches](https://www.cambridge.org/core/search?filters%5BauthorTerms%5D=Monise%20Viana%20Abranches&eventCode=SE-AU) MV, [Esteves de Oliveira](https://www.cambridge.org/core/search?filters%5BauthorTerms%5D=Fernanda%20Cristina%20Esteves%20de%20Oliveira&eventCode=SE-AU) FC, [Lopes da Conceição](https://www.cambridge.org/core/search?filters%5BauthorTerms%5D=Lisiane%20Lopes%20da%20Concei%C3%A7%C3%A3o&eventCode=SE-AU) L and  [Peluzio](https://www.cambridge.org/core/search?filters%5BauthorTerms%5D=Maria%20do%20Carmo%20Gouveia%20Peluzio&eventCode=SE-AU) MCG. Obesity and diabetes: the link between adipose tissue dysfunction and glucose homeostasis. [Nutrition Research Reviews](https://www.cambridge.org/core/journals/nutrition-research-reviews). 2015;[28(2](https://www.cambridge.org/core/journals/nutrition-research-reviews/issue/F2204DF9B20328714A5EAA345DD8876F)):121-132.
6. [Hui JZ](javascript:;), [Hui P](javascript:;), [Yan C](javascript:;), [Xiang QW](javascript:;), [Lin JW](javascript:;), [Nai SL](javascript:;) et al. Changes of Serum Glypican - 4 in Obese Patients With Different Glucose Metabolism Status. JCEM [Internet]. 2014;99(12):P.2697-2701. Available from: https://academic.oup.com/jcem/article/99/12/E2697/2833500.doi:<https://doi.org/10.1210/jc.2014-2018>.
7. Ke L, Xiaohui X, Wenjing H, Minyan L, Mengliu Y, Yaxu W, et al. Glypican-4 is increased in human subjects with impaired glucose tolerance and decreased in patients with newly diagnosed type 2 diabetes. [Acta Diabetologica](https://link.springer.com/journal/592). 2014;(51):981-990p. doi: 10.1007/s00592-013.
8. Ussar S, Bezy O, Blüher M, Kahn CR. Glypican-4 enhances insulin signaling via interaction with the insulin receptor and serves as a novel adipokine. Diabetes. 2012;61:2289-2298.
9. Oda E. Metabolic syndrome: its history, mechanisms, and limitations. Acta Diabetol. 2012;49:89-95.
10. [Marinou](http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1043276012000938) K, [Christodoulides](http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1043276012000938) C, [Antoniades](http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1043276012000938) C, [Koutsilieris](http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1043276012000938) M. Wnt signaling in cardiovascular physiology. Trends Endocrinology and Metabolism. 2012;[23(12](http://www.sciencedirect.com/science/journal/10432760/23/12)):628-636.
11. [Wang](https://www.nature.com/articles/hr2014124#auth-1) L, [Zhang](https://www.nature.com/articles/hr2014124#auth-2) B, [Li](https://www.nature.com/articles/hr2014124#auth-3) M, [Li](https://www.nature.com/articles/hr2014124#auth-4) Ch, [Liu](https://www.nature.com/articles/hr2014124#auth-5) J, [Liu](https://www.nature.com/articles/hr2014124#auth-6) J, et al. Association between single-nucleotide polymorphisms in six hypertensive candidate genes and hypertension among northern Han Chinese individualism. Hypertension Research [Internet]. 2014;37:1068-1074. Available from: <https://www.nature.com/articles/hr2014124>.
12. [Varman T, Shulman S,](javascript:void(0);) The pathogenesis of insulin resistance: integrating signaling pathways and substrate flux. American Society for Clinical Investigation. J Clin Invest [Internet]. 2016;126(1):12–22. Available from: <https://doi.org/10.1172/JCI77812>.
13. [Dingding C](https://www.jstage.jst.go.jp/search/global/_search/-char/ja?item=8&word=Dingding+Cao), [Shengrong O](https://www.jstage.jst.go.jp/search/global/_search/-char/ja?item=8&word=Shengrong+Ouyang), [Zhuo L](https://www.jstage.jst.go.jp/search/global/_search/-char/ja?item=8&word=Zhuo+Liu), [Feifei M](https://www.jstage.jst.go.jp/search/global/_search/-char/ja?item=8&word=Feifei+Ma), [Jianxin W](https://www.jstage.jst.go.jp/search/global/_search/-char/ja?item=8&word=Jianxin+Wu). Association of the ADIPOQ T45G polymorphism with insulin resistance and blood glucose: A meta-analysis. Endocrine Journal [Internet]. 2014;61(5):437-446. Available from: <https://doi.org/10.1507/endocrj.EJ13-0444>.
14. [Sahar K](https://www.nature.com/articles/srep41792#auth-1), [Darren CH](https://www.nature.com/articles/srep41792#auth-2), [Choaping N](https://www.nature.com/articles/srep41792#auth-3), [Mark AF](https://www.nature.com/articles/srep41792#auth-4), [Jonathan PW](https://www.nature.com/articles/srep41792#auth-5) Muscle-specific over expression of AdipoR1 or AdipoR2 gives rise to common and discrete local effects whilst AdipoR2 promotes additional systemic effects. Scientific Reports [Internet]. 2017;7:124-135. Available from: https://www.nature.com/articles/srep41792.
15. Shuler K. The ACE Gene I/D Polymorphism and Physical Performance Correlations Among Community [Dwelling Older Adults Master of Science in Biology degree]: University of Michigan; 2017. Available from: https://deepblue.lib.umich.edu/bitstream/handle/2027.42/143519/Shuler2017.pdf?sequence=1&isAllowed=y.
16. Zhu X, Bouzekri N, Southam L, Cooper RS, Adeyemo A, McKenzie CA, et al. Linkage and association analysis of angiotensin I-converting enzyme (ACE)-gene polymorphisms with ACE concentration and blood pressure. Am J Hum Genet. 2001;68(5):1139-48.
17. [Saeed MM](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Saeed%20Mahmood%20M%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=14504631), [Saboohi K](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Saboohi%20K%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=14504631), [Osman AS](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Osman%20Ali%20S%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=14504631), [Bokhari AM](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Bokhari%20AM%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=14504631), [Frossard PM](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Frossard%20PM%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=14504631). Association of the angiotensin-converting enzyme (ACE) gene G2350A dimorphism with essential hypertension. [J Hum Hypertens.](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14504631) 2003;17(10):719-23. DOI:[10.1038/sj.jhh.1001600](https://doi.org/10.1038/sj.jhh.1001600).
18. Pan M, Jiang MH, Wei MF, Liu ZH, Jiang WP, Geng HH, et al. Association of angiotensin-converting enzyme gene 2350G>A polymorphism with myocardial infarction in a Chinese population. Clin Appl Thromb Hemost. 2009;15(4):435-42.
19. Vamsi UM, Swapna N, Reddy SS, Vishnupriya S, Tirunilai P. Risk of angiotensin-converting enzyme (ACE) gene I/D and g.2350G>A polymorphisms in causing susceptibility to essential hypertension. Asian Biomed (Res Rev News) 2012;6(2):255–64.
20. Vasudevan R, Ismail P, Stanslas J, Shamsudin N. Association of G2350A Polymorphism of Angiotensin Converting Enzyme Gene with Essential Hypertension and Type 2 Diabetes Mellitus in Malaysian Subjects. J Biol Sci. 2008;8(6):1045-50.
21. Бідучак АС, Шкробанець ДС, Леонець СІ. Епідеміологічні особливості хвороб системи кровообігу в Україні й Чернівецькій області. Буковинський медичний вісник [Інтернет]. 2013;17(67):125-31. Доступно на: <https://www.bsmu.edu.ua/files/BMV/BMV-2013-17-03-2(67)/p.2_100.pdf>.
22. Березін ОЄ. Фіксовані комбінації в лікуванні пацієнтів із артеріальною гіпертензією. Український медичний часопис [Інтернет]. 2016;4(114). Доступно на: 2016 <http://dspace.zsmu.edu.ua/bitstream/123456789/5255/1/UMCH_1604_57-60.pdf>.
23. [Genuth](javascript:;) S, [Ismail-Beigi](javascript:;) F. Clinical implications of the ACCORD trial. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism [Internet]. 2012;97(1):41–48. Available from: <https://doi.org/10.1210/jc.2011-1679>.
24. Сіренко ЮМ. Лікування хворих на артеріальну гіпертензію та цукровий діабет 2 типу. Практична ангіологія [Інтернет]. 2006(2). Доступно на: <https://angiology.com.ua/ua-issue-article-24#Likuvannya-hvorih-na-arterialnu-gipertenziyu-ta-cukroviy-diabet-tipu>.
25. [Simon R, Heller](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Heller%20SR%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=19875581) A. Summary of the ADVANCE Trial. [Diabetes Care](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2811451/). 2009; 32(2): 357-361. doi:[10.2337/dc09-S339](https://dx.doi.org/10.2337%2Fdc09-S339).
26. Leslie WS, Ford I, Sattar N, Hollingsworth KG, Adamson AF et al. The Diabetes Remission Clinical Trial (DiRECT): protocol for a cluster randomised trial Leslie et al. BMC Family Practice. 2016;17:20. DOI 10.1186/s12875-016-0406-2.
27. Cederholm J, Eliasson BG, Zethelius B, Eeg-Olofsson K, Nilsson PM. Blood pressure and risk of cardiovascular disease in type 2 diabetes: further findings from the Swedish National Diabetes Register (NDR-BP-II). J hypertens. 2012; 30:2020-2030.
28. Implications of the United Kingdom Prospective Diabetes Study American Diabetes Association. Diabetes Care [Internet]. 2002;25(1):28-32. Available from: <https://doi.org/10.2337/diacare.25.2007.S28>.
29. ONTARGET Investigators. Telmisartan, ramipril or both in patients at high risk for vascular events. N Engl J Med. 2008; 358:1547-1559.
30. ESH/ESC - 2013 Guidelines for the management of arterial hypertension. European Hart Jornal. 2013;34(28):2159-2219.
31. Шоріков ЄІ, Шорікова ДВ, Андрусяк ОВ. Вплив ынгыбыторыв ангіотензинперетворюючого ферменту на ехокардіографічні показники у хворих наартеріальну гіпертензію та цукровий діабет 2-го типу: терапевтична та фармакоекономічна ефективність. Буковинський медичний вісник. 2013;17 (67):124-136.
32. Cooper-De Нoff RM, Gong Y, Handberg EM, Bavry AA, Denardo SJ, Bakris GL, Pepine CJ. Tight blood pressure control and cardiovascular outcomes among hypertensives patients with diabetes and coronary artery disease. JAMA. 2010;304:61–63.
33. The ALLHAT officers and coordinators for the ALLHAT collaborative research group. Mayor outcomes in high-risk hypertensive randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic. JAMA. 2002; 288: 2981-2997.
34. Virtanen MP, Niemincu T, Kahomen MA, et al. The influence of hemodynamic factors in left ventricular mass. Hum. Hypertens. 2008;22(2):126-128.
35. [Menne J](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Menne%20J%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=24772521), [Ritz E](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Ritz%20E%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=24772521), [Ruilope LM](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Ruilope%20LM%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=24772521), [Chatzikyrkou C](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Chatzikyrkou%20C%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=24772521), [Viberti G](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Viberti%20G%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=24772521), [Haller H](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Haller%20H%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=24772521). The Randomized Olmesartan and Diabetes Microalbuminuria Prevention (ROADMAP) observational follow-up study: benefits of RAS blockade with olmesartan treatment are sustained after study discontinuation. [J Am Heart Assoc.](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24772521) 2014;3(2):e000810. PMID:24772521.
36. [Fossum E, Moan A, et al.](https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0735109705013197#!) Effect of Losartan Versus Atenolol on Cardiovascular Morbidity and Mortality in Patients With Hypertension Taking Aspirin: The Losartan Intervention for Endpoint Reduction in Hypertension (LIFE) Study. [Journal of the American College of Cardiology](https://www.sciencedirect.com/science/journal/07351097). 2005;[46(5](https://www.sciencedirect.com/science/journal/07351097/46/5)):770-775.
37. [Julius S](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Julius%20S%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=16864741), [Weber MA](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Weber%20MA%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=16864741), [Kjeldsen SE](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Kjeldsen%20SE%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=16864741), [McInnes GT](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=McInnes%20GT%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=16864741), [Zanchetti A](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Zanchetti%20A%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=16864741), [Brunner HR](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Brunner%20HR%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=16864741). Antihypertensive Long-Term Use Evaluation (VALUE) trial: outcomes in patients receiving monotherapy. [Hypertension.](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16864741) 2006;48(3):385-91.
38. Mancia G, Schumacher H, Redon J, Verdecchia P, Schmieder R, Jennings G, et al. Blood pressure targets recommended by guidelines and incidence of cardiovascular and renal events in the Ongoing Telmisartan Alone and in Combination With Ramipril Global Endpoint Trial (ONTARGET). Circulation. 2011;124:1727-1736.
39. Кравчун НА, Караченцев ЮИ, Казаков АВ, и др. Современная терапия сахарного диабета 2 типа с использованием фармакоэкономического анализа. Проблемы эндокринной патологии. 2011;3:5-10.
40. Наказ МОЗ України від 21.12.2012 № 1118 «Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при цукровому діабеті 2 типу».
41. [Tran](https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2214762414000024#!) TM, [Giang](https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2214762414000024#!) NM. Changes in blood pressure classification, blood pressure goals and pharmacological treatment of essential hypertension in medical guidelines from 2003 to 2013. [IJC Metabolic & Endocrine](https://www.sciencedirect.com/science/journal/22147624) [Internet]. 2014;[2](file:///C:\Users\sham\Desktop\2):1-10. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ijcme.2014.01.001>.
42. DiNicolantonio JJ, Fares H, Niazi AK, Chatterjee S, D'Ascenzo F, Cerrato E, et al.β-Blockers in hypertension, diabetes, heart failure and acute myocardial infarction: a review of the literature. Open Heart. 2015;2:e000230. doi:10.1136/openhrt-2014-000230.
43. [Кисельов СМ.](http://www.irbis-nbuv.gov.ua/cgi-bin/irbis_nbuv/cgiirbis_64.exe?Z21ID=&I21DBN=UJRN&P21DBN=UJRN&S21STN=1&S21REF=10&S21FMT=fullwebr&C21COM=S&S21CNR=20&S21P01=0&S21P02=0&S21P03=A=&S21COLORTERMS=1&S21STR=%D0%9A%D0%B8%D1%81%D0%B5%D0%BB%D1%8C%D0%BE%D0%B2%20%D0%A1$) Плейотропні ефекти статинів при лікуванні хворих на гострий Q-інфаркт міокарда після тромболітичної терапії. [Збірник наукових праць співробітників НМАПО ім. П. Л. Шупика](http://www.irbis-nbuv.gov.ua/cgi-bin/irbis_nbuv/cgiirbis_64.exe?Z21ID=&I21DBN=UJRN&P21DBN=UJRN&S21STN=1&S21REF=10&S21FMT=JUU_all&C21COM=S&S21CNR=20&S21P01=0&S21P02=0&S21P03=IJ=&S21COLORTERMS=1&S21STR=%D0%9670307) [Інтернет]. 2014;23(2):338-345. Доступно на: [http://nbuv.gov.ua/UJRN/Znpsnmapo\_2014\_23%282%29\_\_47](http://www.irbis-nbuv.gov.ua/cgi-bin/irbis_nbuv/cgiirbis_64.exe?I21DBN=LINK&P21DBN=UJRN&Z21ID=&S21REF=10&S21CNR=20&S21STN=1&S21FMT=ASP_meta&C21COM=S&2_S21P03=FILA=&2_S21STR=Znpsnmapo_2014_23%282%29__47).
44. Schjoedt KJ et al: Optimal dose of lisinopril for renoprotection in type 1 diabetic patients with diabetic nephropathy: a randomised crossover trial. Diabetologia. 2009;52:46.[PMID:18974967](https://www.hopkinsguides.com/hopkins/citation/18974967/full_citation).
45. [Martin CS, Wong](https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0167527315009249#!) [W, Harry T, Wang HX](https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0167527315009249#!), et al. The effectiveness of perindopril vs. lisinopril on reducing the incidence of diabetes and renal diseases: A cohort study of 20,252 patients. [International Journal of Cardiology](https://www.sciencedirect.com/science/journal/01675273) [Internet]. 2015;[190](file:///C:\Users\sham\Desktop\190)(1):384-388. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2015.04.191>
46. Stojanov V, Paunovic K, Jakovljevic B, Milenkovic Z. Blood Pressure Regulation After Lisinopril Therapy in Persons With Diabetes. Hypertension. 2017;70:106.
47. Goa KL, Hatua M, Wilde M I. Lisinopril. A review of its pharmacology and use in the management of the complications of diabetes mellitus. Drugs. 1997;53(6):1081-1105.
48. Skolnik AA. Lisinopril but not losartan boosts myocardial perfusion in hypertensives with left ventricular hypertrophy. JAMA. 2002;40:703-709.
49. Rizzoni D, Muiesan ML, Porteri E, et al. Effects of long-term antihypertensive treatment with lisinopril on resistance arteries in hypertensive patients with left ventricular hypertrophy. J. Hypertension. 1997;15:197-204.
50. Treatment with Lisinopril Delays the Early Progression of Proteinuria in a Novel Model of Prepubertal Obesity. The FASEB Journal [Internet]. 2017;10:347. Available from: <https://www.fasebj.org/doi/abs/10.1096/fasebj.31.1_supplement.1034.7>.
51. Amorim S , Rodrigues J, Campelo M, Moura B, Martins E, Macedo F, Silva-Cardoso J, Maciel MJ. Left ventricular reverse remodeling in dilated cardiomyopathy- maintained subclinical myocardial systolic and diastolic dysfunction. [The International Journal of Cardiovascular [Internet].](https://link.springer.com/journal/10554) 2017;33(5):605-613. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s10554-016-1042-6>.
52. Gant CM, Laverman GD, Vogt L, Slagman MCG, Heerspink HJL, Waanders F, et al. Nephrology Study (HONEST) NetworkRenoprotective RAAS inhibition does not affect the association between worse renal function and higher plasma aldosterone levels. BMC Nephrology [Internet]. 2017;**18**:370. Available from: <https://doi.org/10.1186/s12882-017-0789-x>.
53. [Olamoyegun](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Olamoyegun%20M%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=28706401) M, [Kolawole](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Kolawole%20B%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=28706401) B, [Ajayi](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Ajayi%20AA%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=28706401)A. Influence of West African Ethnicity and Gender on Beta-Cell Function and Insulin Sensitivity in Essential Hypertensives Treated with Hydrochlorothiazide and Hydrochlorothiazide-lisinopril Combination. [J Pharmacol Pharmacother](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5497402/). 2017;8(2):68-73. doi:[10.4103/jpp.JPP\_140\_16](https://dx.doi.org/10.4103%2Fjpp.JPP_140_16).
54. Weir MR, Reisin E, Falkner B. Noctural reduction of blood pressure and the antihypertensive response to a diuretic or angiotensin-converting enzyme inhibitor in obese hypertension patients. TROPHY study group. Amer. J. Hypertension. 1998;11: 914—920.
55. Packer M, Poole-Wilson PA, Armstrong PW, et al. Comparative effects of low and high doses of angiotensin-converting enzyme inhibitor, lisinopril, on morbidity and mortality in chronic heart failure. ATLAS Study Group. Circulation. 1999; 100 (23): 2312–2318.
56. Вдовиченко BИ, Кульчицький ВВ, Макагонов ІО, Левус ОЯ. Ефективнісь стандартного лікування артеріальної гіпертензії у хворих на цукровий діабет 2 типу. Журнал клінічних та експериментальних медичних досліджень [Інтернет]. 2017;5(1) 674–679. Доступно на: <http://essuir.sumdu.edu.ua/handle/123456789/52082>.
57. Шейко СО, Колб НО. Оптимізація лікування хворих на артеріальну гіпертензію в поєднанні з ішемічною хворобою серця. Медичні перспективи [Інтернет]. 2018; 18(13):2. Доступно на:https://doi.org/10.26641/2307-0404.2018.2.133948.
58. Рековець ОЛ, Сіренко ЮМ, Савицький СЮ, Tорбас OO, Кушнір СМ, Пономарева ГВ, Примак ГФ. Вплив різних класів антигіпертензивних препаратів на інсулінорезистентність у пацієнтів із м’якою та помірною артеріальною гіпертензією. Артеріальна гіпертензія. 2017;6(56): 2307-1095. DOI: 0.22141/2224-1485.6.56.2017.120321.
59. Witte КК, Drozd M, Walker AMN, Patel PA, Kearney JC. Mortality Reduction Associated With β-Adrenoceptor Inhibition in Chronic Heart Failure Is Greater in Patients With Diabetes. Diabetes Care [Internet]. 2017;171-406. Available from: <https://doi.org/10.2337/dc17-1406>.
60. Коваль СН, Божко ВВ, Снегурская ИА, Милославский ДК. Перспективы широкого применения небиволола в лечении больных артериальной гипертензией в сочетании с различной коморбидной патологией. Артеріальна гіпертензія. 2017; 5(55):2224-1485.DOI: 10.22141/2224-1485.5.55.2017.115335.
61. [Diogo](https://onlinelibrary.wiley.com/action/doSearch?ContribAuthorStored=Diogo%2C+C%C3%A1tia+V) CV, [Deus](https://onlinelibrary.wiley.com/action/doSearch?ContribAuthorStored=Deus%2C+Cl%C3%A1udia+M) CM, [Arciszewska](https://onlinelibrary.wiley.com/action/doSearch?ContribAuthorStored=Lebiedzinska-Arciszewska%2C+Magdalena) ML. Carvedilol and antioxidant proteins in a type I diabetes animal model. [European Journal of Clinical Investigation](https://onlinelibrary.wiley.com/journal/13652362) [Internet].47(1) Available from: <https://doi.org/10.1111/eci.12696>.
62. Should RWJ. ACE inhibition always be first-line therapy in heart failure? Lessons from the CARMEN study. Cardiovasc Drugs Ther. 2003;17:107-09.
63. Phillips RA, Fonseca V, Katholi RE, et al. Demographic analyses of the effects of carvedilol vs metoprolol on glycemic control and insulin sensivity in patients with type 2 diabetes and hypertension in the glycemic effects in diabetes mellitus: carvedilol-metoprolol comparison in hypertensives (GEMINI) etude. J. Cardiometab. Syndr. 2008; 3(4): 211–217.
64. Bakris GL, Fonseca V, Katholi RE, et al. GEMINI Investigators. Metabolic effects of carvedilol vs metoprolol in patients with type 2 diabetes mellitus and hypertension: a randomized controlled trial. JAMA. 2004;292(18) 2227–2236.
65. Messerli F, Bell D, Fonseca V, et al. Body weight changes with beta-blockers use: results from GEMINI. Am J Med. 2007;120(7):610-5.
66. DiNicolantonio JJ, Lavie CJ, Fares H, Menezes AR, O’Keefe JH. Meta-analysis of carvedilol versus beta 1 selective beta-blockers (atenolol, bisoprolol, metoprolol, and nebivolol). Am. J. Cardiol. 2013;111(5).Р. 765-9.
67. [Sarafidis](https://www.nature.com/articles/nrendo.2016.209#auth-1) PA, [Lazaridis](https://www.nature.com/articles/nrendo.2016.209#auth-2) AA, [Ruiz-Hurtado](https://www.nature.com/articles/nrendo.2016.209#auth-3) G, [Ruilope](https://www.nature.com/articles/nrendo.2016.209#auth-4) LM. Blood pressure reduction in diabetes: lessons from ACCORD, SPRINT and EMPA-REG OUTCOME. Nature Reviews Endocrinology. 2017;13:365–374.
68. Kveiborg В, Hermann T, Major-Pedersen A, et al. Metoprolol compared to carvedilol deteriorates insulin-stimulated endothelial function in patients with type 2 diabetes — a randomized study. Cardiovascular Diabetology. 2010;9:21-30.
69. Marfella R, Siniscalchi M, Nappo F, et al. Regression of carotid atherosclerosis by control of morning blood pressure peak in newly diagnosed hypertensive patients. Am. J. Hypertens. 2005;18:308-331.
70. Wu TC, Chen YH, Leu HB, et al. Carvedilol, a pharmacological antioxidant, inhibits neointimal matrix metalloproteinase-2 and -9 in experimental atherosclerosis. Free Radic. Biol. Med.2007;43:1508-1522.
71. Wehland M, Grosse J, Simonsen U, Infanger M, Bauer J, Grimm D. The effects of newer beta-adrenoceptor antagonists on vascular function in cardiovascular disease. Curr Vasc Pharmacol. 2012;10:378-90.
72. Wehland M, Grosse J, Simonsen U, Infanger M, Bauer J, Grimm D. The effects of newer beta-adrenoceptor antagonists on vascular function in cardiovascular disease. Curr Vasc Pharmacol. 2012;10:378-90.
73. Guan YY, Ye BH, Lu HH, et al. Study of carvedilol on plaque stability in carotid atherosclerotic rabbits transfected by p53 gene. Zhonghua Xin Xue Guan Bing Za Zhi. 2007;35:63-68.
74. MERIT-HF Study Group. Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL Randomized Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF). Lancet. 1999;353:2001-2007.
75. Erdmann E, Lechat P, Verkenne P, Wiemann H. Results from post-hoc analyses of the CIBIS II trial: effect of bisoprolol in high-risk patient groups with chronic heart failure.Eur. J. Heart Fail. 2001;3(4): 469-479.
76. Packer M, Fowler MB, Roecker EB, et al. For the Carvedilol randomized cumulative survival (COPERNICUS) study group. Effect of carvedilol on the morbidity and mortality im patients with severe chronic heart failure: result of the carvedilol randomized cumulative survival (COPERNICUS) study. Circulation. 2002;102:2194-2199.
77. Bristow MR. Effect of carvedilol on LV function and mortality in diabetic vs non—diabetic patients with ischemic or nonischemic dilated cardiomyopathy. Circulation. 1996; 84(1):664.
78. Remme WJ, Riegger G, Hildebrandt P, et al. The benefits of early combination treatment of carvedilol and an ACE-inhibitor in mild heart failure and left ventricular systolic dysfunction. The carvedilol and ACE-inhibitor remodelling mild heart failure evaluation trial (CARMEN). Cardiovasc. Drugs Ther.2004;18 (1):57-66.
79. Effect of Carvedilol and Nebivolol on Oxidative Stress Related Parameters and Endothelial Function in Patients With Essential Hypertension. Basic & Clinical Pharmacologgy & Toxicology. 2012;111:309-316.
80. Mancia G, Laurent S, Agabiti-Rosei E, et al. Reappraisal of European guidelines on hypertension management: a European Society of Hypertension Task Forse document. J. Hypertension. 2009;2121-2158.
81. Беловол АН, Бобронникова ЛР, Аль-Травнех ЕВ. Патогенетические особенности сочетанного течения артериальной гипертензии и сахарного диабета 2 типа. **Восточноевропейский журнал внутренней и семейной медицины**. 2017;1(6):4-9.
82. Classes of heart failure. American heart association [Internet]. Available from:<http://www.heart.org/HEARTORG/Conditions/HeartFailure/AboutHeartFailure/Classes-of-Heart-Failure_UCM_306328_Article.jsp#.W08J5NIzbIU>.
83. **Міністерство охорони здоров`я України, Наказ від 24.05.2012 р.№ 384. Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при артеріальній гіпертензії.**
84. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Managment of Chronic Kidney Disease. Kidney inter. 2013;3:100-150.
85. Новицька АВ. Сучасні підходи до профілактики та лікування пацієнтів з цукровим діабетом 2-го типу на рівні первинної ланки надання медичної допомоги, особливості медикаментозної терапії. Ліки України. 2016;3(199):60-70.
86. American Diabetes Association Standards of Medical Care in Diabetes 2017. Diabetes Care.2017;40(1):1-135.
87. [Kinno M,](http://www.acc.org/membership/person?id=0e160051-7a51-4650-9848-6b0c08f15b63) [Waller AH,](http://www.acc.org/membership/person?id=2e01a1aa-2c30-4b0e-9937-43a34892dc72) [Gardin JM.](http://www.acc.org/membership/person?id=47492dbc-622d-4d20-a441-5fe3c06193f4) Approaches to Echocardiographic Assessment of Left Ventricular Mass: What Does Echocardiography Add? American College of Cardiology [Internet]. 2016:1-10. Available from: http://www.acc.org/latest-in-cardiology/articles/2016/02/02/08/21/approaches-to-echocardiographic-assessment-of-left-ventricular-mass.
88. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). J. Hypertens. 2013;31(7):1281-1357.
89. SNPedia [Internet]. Available from: <https://www.snpedia.com/index.php/ACE>.
90. Jia G, Aroor AR, Hill MA, Sowers JR. Role of Renin-Angiotensin-Aldosterone System Activation in Promoting Cardiovascular Fibrosis and Stiffness. Hypertension [Internet]. 2018;1-10. Available from: ttps://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.118.11065.
91. Беловол АВ, Бобронникова ЛР, Аль-Травнех ОВ. Влияние адипокинового профиля на метаболические нарушения и кардиальное ремоделирование у пациентов с артериальной гипертензией и сахарным диабетом 2 типа. Проблемы эндокринной патологи. 2017;3:17-23.
92. Аl-Trawneh OV, Bilovol OM, Bobronnikova LR. The influence of metabolic disorders on the process of cardiac hemodynamics and remodeling of the vascular wall in patients with hypertension and type 2 diabetes. Jornal The scientific heritage. 2017;9(9):12-16.
93. [Zhang HH](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Zhang%20HH%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=12351429), [Halbleib M](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Halbleib%20M%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=12351429), [Ahmad F](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Ahmad%20F%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=12351429), [Manganiello VC](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Manganiello%20VC%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=12351429), [Greenberg AS](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Greenberg%20AS%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=12351429). Tumor necrosis factor-alpha stimulates lipolysis in differentiated human adipocytes through activation of extracellular signal-related kinase and elevation of intracellular cAMP. [Diabetes.](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12351429) 2002;51(10):2929-35.
94. [Wang](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Wang%20X%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=23264288) X, [Bao](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Bao%20W%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=23264288) W, [Liu](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Liu%20J%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=23264288) J, [OuYang](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=OuYang%20YY%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=23264288) Y-Y, [Wang](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Wang%20D%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=23264288) D,  [Rong](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Rong%20S%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=23264288) S. Inflammatory Markers and Risk of Type 2 Diabetes A systematic review and meta-analysis. [Diabetes Care](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3526249/). 2013;36(1):166-175. doi:[10.2337/dc12-0702](https://dx.doi.org/10.2337%2Fdc12-0702).
95. Беловол АН, Бобронникова ЛР, Аль-Травнех ЕВ. Биомаркер инсулинорезистентности у пациентов с предиабетом, сахарным диабетом 2 типа в сочетании с артериальной гипертензией и повышенной массой тела. Украинский терапевтический журнал. 2017;1:15-21.
96. Al-Trawneh O. Dismetabolic disorders in patients with arterial hypertension and diabetes mellitus type 2. Ukrainian terapeutical journal. 2017;2:62-67.
97. Беловол АН, Бобронникова ЛР, Аль-Травнех ЕВ. Гормонально-метаболические нарушения у больных с артериальной гипертензией и сахарным диабетом типа 2. Врачебное дело. 2017;5:44-49.
98. Bilovol OM, Bobronnikova LR, Al-Trawneh OV. Predictors of the progression of metabolic disorders and insulin resistance in patients with arterial hypertension and diabetes mellitus type 2. Internstional medical scientific journal. Revista Mexicana de Cardiología. 2017;3(28):25-30.
99. [Surendran](https://www.nature.com/articles/ng.3654#auth-1) P, [Drenos](https://www.nature.com/articles/ng.3654#auth-2) F. Trans-ancestry meta-analyses identify rare and common variants associated with blood pressure and hypertension. Nature Genetics. 2016;48:1151–1161. DOI: 10.1038/ng.3654.
100. Bahramali E, Firouzabadi N, Jonaidi-Jafari N, Shafiei M. Renin–angiotensin system genetic polymorphisms: Lack of association with CRP levels in patients with coronary artery disease. Journal of the Renin-AngiotensinAldosterone System. 2014;15(4):559–565. DOI: 10.1177/1470320312474051.
101. [Sun F](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Sun%20F%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=29172745), [He N](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=He%20N%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=29172745), [Zhang K](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Zhang%20K%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=29172745), [Wu N](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Wu%20N%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=29172745), [Zhao J](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Zhao%20J%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=29172745), [Qiu C](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Qiu%20C%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=29172745). Association of ACE gene A2350G and I/D polymorphisms with essential hypertension in the northern most province of China. [Clin Exp Hypertens.](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29172745) 2018;40(1):32-38. doi: 10.1080/10641963.2017.1291659.
102. [Wenquan N](http://journals.sagepub.com/author/Wenquan+Niu), [Yue Q](http://journals.sagepub.com/author/Yue+Qi), [Pingjin G](http://journals.sagepub.com/author/Pingjin+Gao), [Dingliang Z](http://journals.sagepub.com/author/Dingliang+Zhu). Review: Association between angiotensin converting enzyme G2350A polymorphism and hypertension risk: a meta-analysis. 2011;12(1):8-14. Available from: <https://doi.org/10.1177/1470320310375859>.
103. Біловол ОМ, Бобронникова ЛР, Аль-Травнех ЕВ. Оцінка ефективності комбінованої терапії артеріальної гіперетензії коморбідної з цукровим діабетом 2 типу в залежності від генетичного поліморфізму ангіотензин-перетворюючого ферменту. Украинский журнал медицины, биологии и спорта. 2017;3:36-42.
104. Наказ МОЗ України № 1118 від 21.12.2012 р. «Уніфікований клінічний протокол первинної і вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги «Цукровий діабет 2 типу».
105. Martínez-Rodríguez N, Posadas-Romero C, Villarreal-Molina T, Vallejo M, Del-Valle-Mondragón L, Ramírez-Bello J, Valladares A, Cruz-López M, Vargas-Alarcón G. Single Nucleotide Polymorphisms of the Angiotensin-Converting Enzyme (ACE) Gene Are Associated with Essential Hypertension and Increased ACE Enzyme Levels in Mexican Individuals. PLoS One. 2013;8(5):31.doi: 10.1371/journal.pone.0065700.
106. Коваль СМ, Старченко ТГ, Першина КС, Шкапо ВЛ. Патогенетичні механізми гіпертонічної хвороби на тлі цукрового діабету 2 типу. Український медичний альманах. 2011;14(4):61-65.
107. Кадикова ОІ. Значення гуморальних та імунозапальних змін у патогенезі метаболічних порушень у хворих на артеріальну гіпертензію та цукровий діабет 2 типу. Вісник проблем біології медицини. 2013;2:118-122.
108. Хуторська ЛА. Вплив інсулінотерапії на показники інсулінорезистентності й ризик розвитку смерті від серцево-судинної патології у хворих на цукровий діабет 2-го типу. Медицина неотложных состояний. 2013;48:25. <http://www.mif-ua.com/archive/article/35124>.
109. Соколова ЮА, Біловол ОМ, Ільченко ІА. Значення змін геометричної моделі серця на виникнення аритмій у хворих з комор бідним перебігом артеріальної гіпертензії та цукрового діабету 2 типу. Young Scientist. 2017;9 (49) September, 2017: 67-69.
110. Брюхова ОВ, Маньковський БМ. Взаємозв`язок між кардіальною автономною нейропатією та структурними характеристиками міокарді у пацієнтів з цукровим діабетом 2 типу. Матеріали науково-практичної конференції. Взаємодія лікаря загальної практики та лікаря спеціаліста в лікуванні поліморбідного пацієнта; 2017 ківт.13-14; Одеса. Одеській національний медичний університет; 2017, 13-14.
111. Рековець ОЛ, Сіренко ЮМ, Савицький СЮ, Tорбас OO, Кушнір СМ, Пономарева ГВ, Примак ГФ. Вплив різних класів антигіпертензивних препаратів на інсулінорезистентність у пацієнтів із м’якою та помірною артеріальною гіпертензією. Артеріальна гіпертензія. 2017; №6(56):8-24.
112. Hatamori М, Senda М, Asada М, Kakutani Y, Yamazaki Y et al. Plasma Omentin Levels Are Associated with Atherosclerosis in Patients with Type 2 Diabetes. Diabetes. 2018;67(1):418-422.<https://doi.org/10.2337/db18-422-P>.
113. [Jin JC](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Cha%20JJ%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=27809453), [Hye SM](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Min%20HS%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=27809453), [Kitae K](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Kim%20K%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=27809453), [Mi JL](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Lee%20MJ%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=27809453), [Mi HL](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Lee%20MH%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=27809453), [Jung EK](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Kim%20JE%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=27809453) et al. Long-term study of the association of adipokines and glucose variability with diabetic complications. [Korean J Intern Med](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5840591/). 2018 Mar; 33(2): 367–382. doi:[10.3904/kjim.2016.114](https://dx.doi.org/10.3904%2Fkjim.2016.114).
114. Hoan NV, Cuong DV, Dung NV et al. The Dung Adipose tissue-derived cytokines and their correlations with clinical characteristics in Vietnamese patients with type 2 diabetes mellitus. Diabetology & Metabolic Syndrome. 2018;**10**:41.<https://doi.org/10.1186/s13098-018-0343-4>.
115. Marucci A, di Mauro L, Menzaghi C, Prudente S, Mangiacotti D et al. GALNT2 expression is reduced in patients with Type 2 diabetes: possible role of hyperglycemia. PLoS One. 2017; 8(7):70-159.
116. [Pickering](https://onlinelibrary.wiley.com/action/doSearch?ContribAuthorStored=Pickering%2C+Raelene+J) RJ, [Rosado](https://onlinelibrary.wiley.com/action/doSearch?ContribAuthorStored=Rosado%2C+Carlos+J) CJ, [Sharma](https://onlinelibrary.wiley.com/action/doSearch?ContribAuthorStored=Sharma%2C+Arpeeta) A, [Buksh](https://onlinelibrary.wiley.com/action/doSearch?ContribAuthorStored=Buksh%2C+Shareefa) S, [Tate](https://onlinelibrary.wiley.com/action/doSearch?ContribAuthorStored=Tate%2C+Mitchel) M, [de Haan](https://onlinelibrary.wiley.com/action/doSearch?ContribAuthorStored=Haan%2C+Judy+B) JB. Recent novel approaches to limit oxidative stress and inflammation in diabetic complications. Clinical & Translational Immunology. 2018;7,1-20 doi: 10.1002/cti2.1016.
117. [Derosa](javascript:void(0);) G, [Querci](javascript:void(0);) F, [Franzetti](javascript:void(0);) I, [Ragonesi](javascript:void(0);) P, [D'Angelo](javascript:void(0);) A, [Maffioli](javascript:void(0);) P. Barnidipine compared to lercanidipine in addition to losartan on endothelial damage and oxidative stress parameters in patients with hypertension and type 2 diabetes mellitus. The Journal of the American Society of Hypertension (JASH). 2015;9(4):20. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jash.2015.03.048>.
118. Ukraintseva S, Yashin A, Arbeev K, Kulminski A, Akushevich I , Wu D et al. Puzzling role of genetic risk factors in human longevity: “risk alleles” as prolongevity variants. [Biogerontology](https://link.springer.com/journal/10522). 2016;17(1):109–127.
119. Alkanli N, Ay A, Alkanli SS. Gene Polymorphisms Associated with Atrial Fibrillation. Cardiac Arrhythmias Umashankar Lakshmanadoss [Internet]. 2018;25(56) DOI: 10.5772/intechopen.76920. Available from: <https://www.intechopen.com/books/cardiac-arrhythmias/gene-polymorphisms-associated-with-atrial-fibrillation>.
120. [Ramalingam L, Menikdiwela K, LeMieux M,](https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0925443916301879#!) [Dufour J](https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0925443916301879#!), [Kaur G,](https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0925443916301879#!) [Kalupahana N,](https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0925443916301879#!) [Moustaid-Moussa N](https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0925443916301879#!). The renin angiotensin system, oxidative stress and mitochondrial function in obesity and insulin resistance. [Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Basis of Disease](https://www.sciencedirect.com/science/journal/09254439). 2017;[1863(5](file:///C:\Users\sham\Desktop\1863(5)):1106-1114. <https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2016.07.019>.

**Додатки**

Додаток А.

**Список публікацій за темою дисертації**

Наукові праці, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації:

1. Аль-Травнех Е.В. Биомаркер инсулинорезистентности у пациентов с предиабетом, сахарным диабетом 2 типа в сочетании с артериальной гипертензией и повышенной массой тела /А.Н. Беловол, Л.Р. Бобронникова, Е.В. Аль-Травнех // Украинский терапевтический журнал. – 2017. - №1. – С.15 – 21*.*

2. Al-Trawneh O. Dismetabolic disorders in patients with arterial hypertension and diabetes mellitus type 2 /O. Al-Trawneh // Ukrainian terapeutical journal. – 2017.№ 2. – P.62 – 67*.*

3. Аль-Травнех Е.В. Влияние адипокинового профиля на метаболические нарушения и кардиальное ремоделирование у пациентов с артериальной гипертензией и сахарным диабетом 2 типа / А.Н. Беловол, Л.Р. Бобронникова, Е.В. Аль-Травнех// Проблемы эндокринной патологии. – 2017.№3. – С. 17 – 23*.*

4. Аль-Травнех О.В. Оцінка ефективності комбінованої терапії артеріальної гіперетензії коморбідної з цукровим діабетом 2 типу в залежності від генетичного поліморфізму ангіотензин-перетворюючого ферменту / О.М. Білолвол, Л.Р. Боброннікова, О.В. Аль-Травнех // Украинский журнал медицины, биологии и спорта. – 2017. №3. – С. 36 – 42.

5. Аль-Травнех Е.В. Гормонально-метаболические нарушения у больных с артериальной гипертензией и сахарным диабетом типа 2 / А.Н. Беловол, Л.Р. Бобронникова, Е.В. Аль-Травнех // Врачебное дело. – 2017.№ 5. – 6. – С.44 – 49.

6. Al-Trawneh O.V. Predictors of the progression of metabolic disorders and insulin resistance in patients with arterial hypertension and diabetes mellitus type 2 / O.M. Bilovol, L.R. Bobronnikova, O.V. Al-Trawneh // Internstional medical scientific journal «Revista Mexicana de Cardiología». – 2017. - №3 (28). – Р. 25 – 30*.*

7. Al-Trawneh O.V. The issues of comorbidity in relation to body mass index at patients with arterial hypertension and diabetes mellitus/ O.M. Bilovol, L.R. Bobronnikova, O.V. Al-Trawneh // International medical scientific journal, «Medicus». – 2016. - № 5(11). – Р.50–53.

8.Аl-Trawneh O.V. The influence of metabolic disorders on the process of cardiac hemodynamics and remodeling of the vascular wall in patients with hypertension and type 2 diabetes/ O.V. Al-Trawneh, O.M. Bilovol, L.R. Bobronnikova// Jornal «The scientific heritage», Budapest, Hungary. 2017. – N 9 (9). – P.12 – 16.

9. Al-Trawneh O.V. The pathogenetic interrelation of metabolic disorders in patients with arterial hypertension and type 2 diabetes mellitus/ L. R. Bobronnikova, O.M. Bilovol, O. V. Al-Trawneh // Scientific journal «European Journal of Biomedical and Life Sciences», № 1, 2017. – Vienna, Austria. – P.14 – 16.

Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації:

1. Аль-Травнех Е. В. Значение оментина в прогрессировании метаболических нарушений у пациентов с артериальной гипертензией в сочетании с сахарным диабетом 2 типа / А.Н. Беловол, Л.Р. Бобронникова, Е. В. Аль-Травнех // Евразийский кардиологический журнал. – 2016. - №3.– С.80.

2. Аль-Травнех Е.В. Роль оментина в прогрессировании кардиометаболических нарушений у пациентов с артериальной гиепртензией в сочетании с сахарнім діабетом 2 типа / Л. Р. Бобронникова, Е. В. Аль-Травнех // Актуальні питання розвитку медичних наук у XXI столітті: збірник матеріалів Міжнародної науково-практичної конференції, Львів, 27 – 28 травня 2016 р. – Львівська медична спільнота. – Львів, 2016. – С. 8 – 10.

3. Аль-Травнех Е.В. Роль оментина в кардиоваскулярном ремоделировании и метаболических нарушениях у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и артериальной гипертензией в зависимости от массы тела/  Л. Р.Бобронникова, И.А. Ильченко, Е.В. Аль-Травнех// Терапевтичні читання: сучасні аспекти діагностики та лікування захворювань внутрішніх органів : ІІ Міжнародна науково-практична конференція (присвячена пам’яті академіка НАМН України Є. М. Нейка), Івано-Франківськ. 6 – 7 жовтня 2016 р. – Івано-Фанківськ; Яремче, 2016. – С.20 – 21.

4. Аль-Травнех Е.В. Особенности метаболических нарушений и системного воспаления у пациентов с артериальной гипертензией и сахарным диабетом 2 типа/ Е.В. Аль-Травнех // Сучасна медицина:актуальні питання: матеріали міжнародної науково-практичної конференції, Одеса, 28 – 29 жовтня 2016 р. – Одеса, 2016. – С.6 – 11.

5. Аль-Травнех Е.В. Патогенетическое взаимодействие адипоцитокинов с прогрессированием кардиоваскулярного ремоделирования у пациентов с артериальной гипертензией и сахарнім діабетом 2 типа / Е.В. Аль-Травнех// Матеріали науково-практичної конференції молодих вчених з міжнародною участю, «Медицина XXI століття». – 26 листопада 2016 р., м. Харків. – С.3 – 5*.*

6. Аль-Травнех Е.В. Взаимосвязь метаболических нарушений и кардиоваскулярного ремоделирования с показателями адипокинов у пациентов с артериальной гипертензией и сахарным диабетом 2 типа / Л.Р. Бобронникова, Е.В. Аль-Травнех// Досягнення та перспективи експериментальної і клінічної ендокринології (Шістнадцяті Данілевські читання) : матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю, Харків, 2 – 3 березня 2017 р. : збірник тез / ДУ Інститут проблем ендокринної патології ім. В.Я. Данилевського НАМН України, Харківський національний медичний університет, Харківська медична академія післядипломної освіти МОЗ України. – Харків, 2017. – С.25 – 26.

7. Аль-Травнех Е.В. Адипокины в диагностике метаболических нарушений у пациентов с артериальной гипертензией и сахарным диабетом 2 типа / Е. В. Аль-Травнех // Матеріали науково-практичної конференції з участю міжнародних спеціалістів, присвяченої Дню науки, 19 травня 2017 р., м. Харків. – С.21 – 22*.*

8. Al-Trawneh O. The role of adipokines in the pathogenesis of hypertension and diabetes mellitus type 2/ O. Al-Trawneh // Abstract book 19 – 21 May, 2017, Istambul, Turkey. – P.79.

9. Аль-Травнех О. В. Оцінити вплив гормональних порушень у прогресуванні кардіоваскулярного ремоделювання у пацієнтів з артеріальною гіпертензією та цукровим діабетом 2 типу/ О. В. Аль-Травнех, Л. Р. Боброннікова // Науковий потенціал молоді – прогрес медицини майбутнього : матеріали ХV міжнародної науково-практичної студентської конференції, Ужгород, 26 – 29 квітня 2017 р. – Ужгородський національний університет. – Ужгород, 2017. – C. 167 – 168*.*

10. Al-Trawneh O.V. The role of hormonal imbalance in fatty tissues in the progression course and prognosis in patients with hypertension and type 2 diabetes / O. V. Al-Trawneh// Хист. – 2017. – Вип. 19: Матеріали IV Міжнародного медико-фармацевтичного конгресу студентів і молодих вчених. – С. 111.

Наукові праці, які додатково відображають наукові результати дисертації:

1. Аль-Травнех Е.В. Патогенетические особенности сочетанного течения артериальной гипертензии и сахарного диабета 2 типа./А. Н. Беловол, Л. Р. Бобронникова, Е. В. Аль-Травнех// **Восточноевропейский журнал внутренней и семейной медицины**. – 2017. - №1 (6).– С.4 – 9.

**Додаток Б.**

**Відомості про апробацію результатів дисертації**

1. Медична наука та клінічна практика: матеріали науково-практичної конференції з участю міжнародних спеціалістів, присвяченої Дню науки в Україні, 20 травня 2016 р. ДУ «Національний інститут терапії імені Л.Т. Малої НАМН». Харків, 2016. – стендова доповідь та публікація тез.
2. Медицина XXI століття: матеріали науково-практичної конференції молодих вчених з міжнародною участю, 24 листопада 2016 р. «Харківська медична академія післядипломної освіти МОЗ України». Харків, 2016. – усна доповідь та публікація тез.
3. Медицина третього тисячоліття: міжвузівська конференція молодих вчених та студентів, 16-17 січня 2017 р. ХНМУ. Харків, 2017. – усна доповідь та публікація тез.
4. Всеукраїнська універсіада з клінічної фармакології, 21-22 березня 2017 р. Національний медичний університет імені О.О. Богомольця. Київ, 2017. – усна доповідь.
5. Досягнення та перспективи експериментальної і клінічної ендокринології (Шістнадцяті Данілевські читання): матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю, 2-3 березня 2017 р. ДУ «Інститут проблем ендокринної патології ім. В.Я. Данілевського НАМН України». Харків, 2017 – усна доповідь та публікація тез.
6. Медична наука на перетині спеціальностей: сьогодення і майбутнє: нові перспективи: матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю спеціалістів, присвяченої Дню науки, 19 травня 2017 р. НАМН України, МОЗ України, ДУ «Національний інститут терапії імені Л. Т. Малої НАМН». Харків, 2017. – усна доповідь та публікація тез.
7. Науковий потенціал молоді – прогрес медицини майбутнього : матеріали ХV міжнародної науково-практичної студентської конференції, Ужгород, 26 – 29 квітня 2017 р. – Ужгородський національний університет. – Ужгород, 2017. – усна доповідь та публікація тез.
8. 6th Internation medical students research congress: abstract book. May 19-21, 2017. Istambul university cerrahpasa medical faculty. Istambul, 2017. – стендова доповідь та публікація тез.
9. 9 th International Scientific Interdisciplinary Conference for medical students and young scientists: abstract book. May 24-26, 2017. Kharkiv National Medical University. Kharkiv, 2017. – стендова доповідь та публікація тез.

Апробація дисертації відбулася на засіданні апробаційної ради Харківського національного медичного університету (протокол № 8 від 12 грудня 2017 р.).