## МIНIСТЕРСТВО ОСВIТИ I НАУКИ УКРАЇНИ

СУМСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ УНIВЕРСИТЕТ

МIНIСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВʼЯ УКРАЇНИ

ХАРКIВСЬКИЙ НАЦIОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНIВЕРСИТЕТ

Квалiфiкацiйна наукова

праця на правах рукопису

ЧЕРНАЦЬКА ОЛЬГА МИКОЛАЇВНА

УДК: 616.12-008.331.1+616.379-008.64+616.61]-08-06:616.153:577.125(043.5)

**ДИСЕРТАЦIЯ**

ЕНДОТЕЛIАЛЬНI, СТРУКТУРНО-ФУНКЦIОНАЛЬНI

ТА IМУНОЗАПАЛЬНI АСПЕКТИ МЕТАБОЛIЧНИХ ПОРУШЕНЬ

У ХВОРИХ НА АРТЕРIАЛЬНУ ГIПЕРТЕНЗIЮ I ЦУКРОВИЙ

ДIАБЕТ 2-ГО ТИПУ ТА ЇХ КОРЕКЦIЯ

cпецiальнiсть 14.01.02 – внутрiшнi хвороби

Подається на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук.

Дисертацiя мiстить результати власних дослiджень. Використання iдей, результатiв i текстiв iнших авторiв мають посилання на вiдповiдне джерело. \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_Чернацька О. М.

Науковий керiвник −

Демiхова Надiя Володимирiвна,

доктор медичних наук, професор

Суми – 2019

**АНОТАЦІЯ**

*Чернацька О. М.* «Ендотелiальнi, структурно-функцiональнi та iмуно-

запальнi аспекти метаболiчних порушень у хворих на артерiальну гiпертензiю i цукровий дiабет 2-го типу та їх корекцiя» – Квалiфiкацiйна наукова праця на правах рукопису.

Дисертацiя на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спецiальнiстю 14.01.02 «Внутрiшнi хвороби». − Медичний iнститут Сумського державного унiверситету МОН України. – Суми, 2018.

Харкiвський нацiональний медичний унiверситет МОЗ України. – Харків, 2019.

Актуальнiсть теми. Артеріальна гіпертензія (АГ) вiдзначається приблизно у четвертої частини населення земної кулi i є основною причиною кардiоваскулярної смертностi у бiльшостi країн свiту (S. Oparil, 2018). Сучасний пацiєнт із АГ зазвичай належить до групи хворих на поєднану патологiю, яка негативно вiдображається на перебiгу АГ, ефективностi лiкування. Артеріальна гіпертензія визначається у двох третин пацієнтів із цукровим діабетом (ЦД) 2-го типу (D. I. Pavlou, 2018).

Цукровий діабет визнано неiнфекцiйною епiдемiєю сучасностi (WHO, 2014). На сьогоднi у свiтi нараховується бiльше нiж 425 млн хворих на ЦД, серед яких на ЦД 2-го типу припадає 90 % усiх випадкiв (IDF, 2017).

Взаємозв’язок АГ i ЦД iз високим ризиком розвитку серцево-судинних ускладнень (ССУ) потребує подальшого детального вивчення для первинної та вторинної профiлактики цих подій.

Спроба розробки диференцiйованого пiдходу до призначення антигiпертензивних препаратів, які мають органопротекторну дію, є важливим елементом оптимізації лiкування хворих на АГ та ЦД 2-го типу.

Метою дослiдження є удосконалення діагностики і лікування пацієнтів із артеріальною гіпертензією та цукровим діабетом 2-го типу на підставі комплексного вивчення зв’язку між показниками функціонального стану ендотелію, нирок, серця, маркерами імунного запалення, урикемією, проатерогенною спрямованістю після визначення типів дисліпідемії, вмісту атерогенних та антиатерогенних ліпопротеїдів, оцінки геометрії лівого шлуночка.

Для досягнення мети були поставленi такi завдання:

1. Оцінити показники ліпідного спектрa крові та визначити тип дисліпідемії в порівняльному аспекті у хворих на АГ та супутній ЦД 2-го типу і у пацієнтів із АГ.

2. Проаналізувати зв’язок між стадіями ЦД 2-го типу та показниками ліпідного профілю у хворих на АГ та ЦД 2-го типу.

3. Дослідити в порівняльному аспекті вплив функціонального стану ендотелію та імунного запалення на вираженість проатерогенної спрямованості шляхом аналізу зв’язку між коефіцієнтом атерогенності (КА) та концентрацією розчинної форми молекули адгезії судинного ендотелію 1-го типу (sVCAM-1) у пацієнтів із АГ і коморбідним ЦД 2-го типу та у хворих на АГ.

4. Надати оцінку зв’язків між маркерами функціонального стану нирок та вмістом ендотеліну-1 (ЕТ-1), концентрацією sVCAM-1, урикемією у пацієнтів із АГ та ЦД 2-го типу.

5. Визначити особливості серцевої недостатності (СН), тип геометрії лівого шлуночка (ЛШ) та характер зв’язків між структурно-функціональними характеристиками міокарда, показниками стану ендотелію та імунного запалення в порівняльному аспекті у хворих на АГ та ЦД 2-го типу і у пацієнтів із АГ.

6. Розробити та обґрунтувати диференційований підхід до призначення оптимального антигіпертензивного препарату залежно від вмісту ЕТ-1 у хворих на АГ та ЦД 2-го типу.

Методи дослiдження: клiнiчні, антропометричнi, біохімічні, імуноферментні, iнструментальнi, статистичнi.

Для пацiєнтiв із АГ та супутнiм ЦД 2-го типу характерним є комбiнований тип дислiпiдемiї, що характеризується пiдвищенням вмісту загального холестерину, холестерину лiпопротеїдiв низької щiльностi, триглiцеридiв, зниженням – холестерину ліпопротеїдiв високої щільності; достовiрно вищі значення атерогенних, нижчі – антиатерогенних ліпопротеїдів.

Достовiрно бiльший вміст тригліцеридів (ТГ) (р = 0,0018), нижчий – холестерину ліпопротеїдів високої щільності (ХС ЛПВЩ) (p = 0,0367) був характерним для пацієнтів із АГ та ЦД 2-го типу, якi мали глікозильований гемоглобін (HbA1с) > 8,0 %, порiвняно з хворими з HbA1с ≤ 8 %, що свiдчить про вагому роль саме цих фракцiй лiпопротеїдiв у декомпенсації ЦД 2-го типу. Зі збільшенням вмісту sVCAM-1 зростав КА у пацієнтів І групи (р = 0,0495), що є доказом зв’язку між вираженістiю проатерогенної спрямованості та рiвнем експресії вказаної молекули адгезії.

Визначення спiввiдношення альбумiну до креатинiну в одноразовiй ранковiй порцiї сечi є бiльш точним методом, нiж дослідження однiєї лише альбумiнурiї. Із збільшенням вмісту ЕТ-1 констатоване зростання альбумінурії (r = 0,57; p < 0,0001), що свiдчить про вагому роль зазначеного вазоконстриктора у розвитку нефропатії.

Чим бiльшим був вміст ЕТ-1 у пацієнтів із АГ та супутнiм ЦД 2-го типу, тим вищим виявився HbA1с (r = 0,4; p < 0,0001), що пояснює важливе значення функціонального стану ендотелію у розвитку декомпенсацiї ЦД 2-го типу. Позитивна залежнiсть між концентрацією sVCAM-1 i альбумiнурiєю (r = 0,36; p = 0,0003) пiдтверджує вплив iмунозапального компонента та ендотелію на погіршення функції нирок у хворих на АГ та ЦД 2-го типу.

Наявнiсть гiперурикемiї у 26 % пацiєнтiв iз коморбiдною патологією, позитивний звʼязок між вмістом сечової кислоти та спiввiдношенням альбумiну до креатинiну (r = 0,25; p = 0,0135) та негативний − мiж вмістом сечової кислоти i швидкістю клубочкової фільтрації (ШКФ) (r = − 0,2; р = 0,0495) свiдчать про її роль у погіршенні функціонального стану нирок.

Індекс маси мiокарда ЛШ був достовiрно вищим у пацiєнтiв І групи порiвняно з хворими ІІ групи (p = 0,0017), що доводить бiльш виражену гiпертрофiю мiокарда ЛШ. У пацієнтів І групи iз ІІ функціональним класом (ФК) хронічної серцевої недостатності (ХСН) вміст ЕТ-1 достовiрно менший, нiж iз III ФК ХСН (р = 0,02), що свiдчить про порушення функціонального стану ендотелію у мiру прогресування ХСН у коморбiдних хворих.

Для пацієнтів із АГ та ЦД 2-го типу характерною є дiастолiчна дисфункцiя, яка розвивається внаслiдок пiдвищення жорсткостi мiокарда, на користь якої свiдчать вищi значення IММЛШ (p < 0,05), менше спiввiдношення максимальної швидкості потоку раннього передсердного наповнення (Е) до максимальної швидкості потоку крові передсердної систоли (А) порiвняно з хворими ІІ групи (p < 0,05).

У 9 пацієнтів (9,38 %) із АГ та ЦД 2-го типу IММЛШ був пiдвищений при його розрахунку як спiввiдношення маси міокарда лівого шлуночка (ММЛШ) до зросту в степенi 2,7, проте мав нормальнi значення при обчисленнi як спiввiдношення ММЛШ до площі поверхні тіла (ППТ). Серед цих 9 пацiєнтiв один хворий мав ІІ ступiнь ожирiння, троє − І ступiнь ожирiння, пʼять – надмiрну вагу.

Зростання вмісту фактора некрозу пухлин-α (ФНП-α) пропорцiйно тяжкостi ХСН є свiдченням ролi iмунного запалення у прогресуваннi порушень функціонального стану серця у пацієнтів із АГ та ЦД 2-го типу.

Застосування аторвастатину (10−20−40 мг/добу) у хворих на АГ та ЦД 2-го типу сприяє досягненню цільового вмісту атерогенних i антиатерогенних лiпопротеїдiв, загального холестерину.

Пiд впливом лiкування телмiсартаном дозою 40 мг/добу у пацієнтів із АГ та ЦД 2-го типу i меншим за 10 пг/мл вмістом ЕТ-1 альбумiнурія зменшилась на 9,7 % (p = 0,0328), а IММЛШ – на 6,7 % (p = 0,0007). У хворих І групи з бiльшим за 10 пг/мл вмістом ЕТ-1, якi отримували 80 мг/добу телмiсартану, альбумiнурiя зменшилася на 4,9 % (p = 0,0435), а IММЛШ – на 3,1 % (p < 0,0001).

Наукова новизна одержаних результатів. На підставi вивчення особливостей дислiпiдемiї при коморбiднiй патологiї доведено, що для пацієнтів із АГ та супутнiм ЦД 2-го типу характерним є комбiнований тип дислiпiдемiї, який свiдчить про бiльшу проатерогенну спрямованість порiвняно з хворими на АГ.

Виявлено вагому роль ендотелiю в розвитку порушення функції нирок на підставі зростання вмісту ЕТ-1 у мiру збiльшення альбумiнурiї та HbA1с.

Установлено збiльшення вiдсотка пацієнтів iз концентричною та ексцентричною гiпертрофiєю ЛШ при АГ та супутньому ЦД 2-го типу порiвняно з АГ.

Доведена роль порушення функціонального стану ендотелiю у прогресуваннi недостатностi ЛШ.

Обґрунтовано доцiльність визначення концентрації sVCAM-1 в якості маркера функцiї ендотелiю та iмунозапального статусу пацiєнтiв із АГ та супутнiм ЦД 2-го типу. Виявлено значення iмунозапальних механiзмiв у порушеннi кардiоваскулярної функцiї.

Установлено зростання вмісту ФНП-α у мiру прогресування функцiональної недостатностi ЛШ у пацієнтів із АГ та ЦД 2-го типу.

Для розрахунку IММЛШ у хворих на АГ та ЦД 2-го типу обґрунтовано доцiльнiсть використання саме спiввiдношення ММЛШ до зросту в степенi 2,7 з метою уникнення гiподiагностики гiпертрофiї мiокарда ЛШ, зважаючи на наявнiсть супутнього ожирiння.

У пацієнтів із АГ та ЦД 2-го типу в міру збільшення вмісту сечової кислоти в крові зростає співвідношення альбуміну до креатиніну в сечі, ІММЛШ, зменшується ШКФ, що свідчить про порушення функції нирок та серця.

Обґрунтовано доцiльнiсть застосування аторвастатину у пацієнтів із АГ та ЦД 2-го типу з метою зниження вмісту атерогенних, підвищення антиатерогенних ліпопротеїдів. На пiдставi порiвняння органопротекторних властивостей телмiсартану та лiзиноприлу доведено, що телмiсартан не поступається лiзиноприлу за нефропротекторною дiєю, яка полягає в зниженнi вмісту альбумiнурiї, HbA1с, та кардiопротекторними властивостями, що виявляються в регресiї гіпертрофiї мiокарда ЛШ у хворих на АГ та ЦД 2-го типу.

Уперше розроблено диференцiйований пiдхiд до призначення телмiсартану у пацієнтів із АГ та супутнiм ЦД 2-го типу з метою кардiо- та нефропротекцiї залежно вiд вмісту ЕТ-1, який полягає у призначеннi 40 мг/добу телмiсартану, якщо вміст ЕТ-1 не перевищує 10 пг/мл, та 80 мг/добу вiдповiдного препарату, якщо вміст ЕТ-1 є бiльшим за 10 пг/мл.

Практичне значення одержаних результатiв

1. Обґрунтування доцiльностi призначення 40 мг/добу телмiсартану, якщо вміст ЕТ-1 не перевищує 10 пг/мл, та 80 мг/добу вiдповiдного препарату, якщо вміст ЕТ-1 є бiльшим за 10 пг/мл у пацієнтів із АГ та ЦД 2-го типу, дозволяє лiкарям терапевтам, загальної практики − сiмейної медицини, ендокринологам iстотно пiдвищити ефективнiсть лiкування коморбiдних хворих шляхом забезпечення васкуло-, кардiо-, нефропротекцiї.

2. Доведення доцiльностi визначення спiввiдношення альбумiну до креатинiну в сечi пацієнтів із АГ та ЦД 2-го типу дозволяє лiкарям терапевтам, загальної практики − сiмейної медицини, ендокринологам, нефрологам пiдвищити рiвень оцiнювання функцiонального стану нирок та зменшити ризик розвитку ССУ при коморбiднiй патологiї.

3. Обґрунтування доцiльностi розрахунку IММЛШ як спiввiдношення ММЛШ до зросту в степенi 2,7 у пацієнтів із АГ, ЦД 2-го типу i супутнiм ожирiнням чи надмiрною вагою дозволяє лiкарям ультразвукової дiагностики, кардiологам оптимiзувати верифiкацiю гiпертрофiї мiокарда ЛШ у коморбiдних хворих.

4. Доведені дані про доцільність призначення 10−20−40 мг/добу аторвастатину з метою зниження вмісту атерогенних та підвищення антиатерогенних ліпопротеїдів у пацієнтів із АГ та ЦД 2-го типу дозволяють лікарям практичних закладів охорони здоров’я підвищити ефективність корекції дисліпідемії.

Ключовi слова: артерiальна гіпертензія, цукровий дiабет 2-го типу, ендотелiн-1, дислiпiдемія, дiастолiчна дисфункцiя лiвого шлуночка, фактор некрозу пухлин-альфа, молекула адгезiї sVCAM-1.

**SUMMARY**

Chernatska O. M. Endothelial, structural-functional and immunoinflammatory aspects of metabolic disorders in patients with arterial hypertension and type 2 diabetes and their correction − Qualifying scientific work on the manuscript.

Thesis for candidateʼs degree (PhD) in medical sciences, specialty 14.01.02 "Internal Medicine". − Sumy State University, Medical Institute of Ministry of Education and Science of Ukraine. – Sumy, 2018.

Kharkiv National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine. – Kharkiv, 2019.

Topicality. Arterial hypertension (AH) is observed in about quarter of the world population. Furthermore, it is the leading cause of cardiovascular mortality in many countries (S. Oparil, 2018). Modern patient with hypertension often has coexistent diseases, such as type 2 diabetes mellitus (DM) (D. I. Pavlou, 2018). Patients with DM are especially vulnerable to hypertensive injury. No doubt that the coexistence of AH has a significant impact of the poor prognosis for patients with diabetes because of its effect on the micro and macro vasculature (B. H. Chew, 2015).

Diabetes mellitus is the noninfectious epidemic nowadays (WHO, 2014). At this moment there are more than 425 million people with DM in the world. The percent of type 2 DM is about 90 % among all cases of DM (IDF, 2017).

Moreover, there is the confirmed relationship between AH, DM and high risk of cardiovascular complications (CVC) which needs to be studied for prevention these complications and improvement of prognosis (M. G. Ilyasch, 2016). Furthermore, the coexistence of AH and type 2 DM connected with the increased risk of heart failure and stroke in 5−6 times compared with patients with AH (M. K. Ali et al., 2013). The increase of CVC is connected with dyslipidemia (I. Martin-Timon et al., 2014). In addition, dyslipidemia plays main role in atherosclerosis of heart and kidney (Y. Doi et al., 2012; J. Calabia et al., 2014). Therefore, it can be the common link between insulin resistance and AH. There is the two-site connection between development of AH and kidney disorders, diabetic nephropathy. Microalbuminuria is a marker of CVC for patients with type 2 DM (H. Y. Wu et al., 2013; A. Stoian et al., 2016).

No doubt that endothelial dysfunction promotes atherosclerosis, type 2 DM (R. Dhananjayan et al., 2016). Indeed endothelial disorders are detected by the phenomenon of albuminuria (А. Sandoo, 2013).

Hyperuricemia is an independent risk factor for cardiovascular morbidity and mortality confirmed by prospective studies (O. V. Bilchenko, 2015). The ability to reduce uric acid levels is the additional positive aspect of antihypertensive drugs with protective action.

The control of glucose level is not enough for prevention CVC in patients with type 2 DM. No doubt that treatment of other key links of pathogenesis is necessary too (L. Casanova et al., 2014).

The aim of our trial was the improvement of diagnostic and treatment for patients with arterial hypertension and coexistent type 2 diabetes mellitus by the detail analysis of connection between endothelial, kidney, heart function, markers of immune inflammation, uricemia, proatherogenic orientation after determination of type of dyslipidemia, atherogenic and anti atherogenic lipoproteins, left ventricular geometry.

The objectives of our research were:

1. The determination of type of dyslipidemia and assessment the severity of lipid profile changes for patients with AH and coexistent type 2 DM.

2. The analysis of the relationship between the degree of type 2 DM compensation and markers of the lipid profile in patients with AH and coexistent type 2 DM.

3. The investigation of endothelial function and immune inflammation influence on the severity of proatherogenic orientation based on the relationship analysis between the coefficient of atherogenicity and the level of expression of soluble vascular cell adhesion molecule type 1 in subjects with AH and type 2 DM.

4. The definition and interpretation of connection between nephropathy markers and endothelin-1, soluble vascular cell adhesion molecule type 1, uricemia in patients with AH and type 2 DM.

5. The determination of heart failure features, left ventricular geometry and connection between structural, functional exponents of myocardium, endothelial, immuneinflammatory characteristics for patients with AH and coexistent type 2 DM comparatively with AH.

6. Development and justify of a differentiated approach to the appointment of an optimal antihypertensive drug doses according to the level of ET-1 in patients with AH and type 2 DM.

The methods of our trial were clinical, anthropometric, biochemical, immunoassay, instrumental, statistical.

The levels of general cholesterol, low density lipoproteins, very low density lipoproteins, triglycerides were significantly higher (p < 0,05), higher density lipoproteins − significantly lower (p < 0,05). The combined type of dyslipidemia was present in patients with AH and type 2 DM. It was the confirmation of greater disorders in lipid metabolism in persons with coexistent pathology. If the level of glycated hemoglobin (HbA1с) was more then 8,0 %, the levels of triglycerides were significantly higher (p = 0,0018), and higher density lipoproteins − significantly lower (p = 0,0367). It was the confirmation of important role of dyslipidemia in the type 2 DM decompensation. For patients with bigger levels of soluble vascular cell adhesion molecule type 1 the levels of coefficient of atherogenicity were biggest too, which confirmed the connection between proatherogenic orientation and this marker of endothelial dysfunction, inflammatory.

The determination of albumin to creatinine ratio in a single morning urine sample is recommended for the nephropathy diagnostic. The medium positive relationship between the level of albuminuria and endothelin-1 (r = 0,57; p < 0,0001) connected with important role of endothelial dysorders in the disorders of kidney. It is advisable to prescribe the bigger doses of organ protective medicines for patients with biggest levels of endothelin-1. A higher level of HbA1с corresponds to a higher level of endothelin-1, which is the confirmation of endothelial dysorders according to the decreased compensation of type 2 DM. The relationship between the level of soluble vascular cell adhesion molecule type 1 and albuminuria is connected with significant role of endothelial function disorders, immune inflammation in nephropathy progress. The positive connection between the level of uric acid and the ratio of albumin to creatinine; the negative connection between the level of uric acid and glomerular filtration rate; presence of hyperuricemia in 26 % patients with AH and type 2 DM confirmed the important role of hyperuricemia in kidney disorders.

The left ventricular (LV) mass index was significantly higher in patients from the I group compared with persons from the II group (p = 0,0017), which indicated the more pronounced LV myocardial hypertrophy in patients with AH and concomitant type 2 DM. In group I the levels of endothelin-1 was significantly lower for II functional class of heart failure compared with III functional class (p = 0,02).

The classic characteristic of heart failure for patients with AH and type 2 DM is diastolic dysfunction resulted by increased rigidity of myocardium, caused by higher values of LV mass index, less E/A compared with only hypertensive persons (p < 0,05). The level of tumor necrosis factor-α increased in proportion to the severity of chronic heart failure. It is the confirmation of important role of inflammation in heart failure disorders.

The consumption of atorvastatin (10−20−40 mg/day) was connected with improvement of lipid profile disorders in patients with AH and type 2 DM. Under the influence of treatment with telmisartan at a dose of 40 mg/day in subjects with AH and type 2 DM and less than 10 pg/ml level of endothelin-1, the values of albuminuria decreased by 9,7 % (p = 0,0328), and LV mass index − by 6,7% (p = 0,0007). In coexistent patients with greater than 10 pg/ml level of endothelin-1 and 80 mg/day dose of telmisartan, the level of albuminuria was reduced by 4,9 % (p = 0,0435), and LV mass index − by 3,1% (p < 0,0001).

Scientific novelty of the results. Our findings suggested that combined type of dyslipidemia confirmed the severe proatherogenic orientation in patients with AH and type 2 DM. The scientific data about the important role of endothelium dysorders in the development of nephropathy in patients with AH is supplemented. The scientific data connected with peculiarities of left ventricular geometry in patients with coexistent pathology is defined. There is the observation of increase the percent of concentric and eccentric LV hypertrophy in patients with AH and type 2 DM. The role of endothelial dysorders in the progression of functional heart insufficiency is proved. The scientific data about expediency of determination the level of soluble vascular cell adhesion molecule type 1 as a marker of endothelium dysfunction and immune-inflammatory status in patients with AH and type 2 DM has been refined. Scientific data about the importance of immune-stimulating mechanisms in cardiovascular function disorders are expanded. The increased levels of tumor necrosis factor-α were connected with the progression of heart failure in people with AH and type 2 DM. It is better to calculate the LV mass index as a left ventricular mass to height in the degree of 2,7 ratio in order to avoid hypodiagnostics of myocardial hypertrophy, due to the presence of concomitant obesity. Atorvastatin prescription in patients with AH and type 2 DM is necessary for correction dyslipidemia, which is the basis of nephrosclerosis connected with nephropathy, and cardiosclerosis, which leads to increased stiffness of the cardiac muscle and disturbance of diastolic functions. It has been shown that telmisartan was not worsed than lisinopril by nephroprotective and cardioprotective properties, in patients with AH and type 2 DM. At first we developed the differentiated approach of telmisartan prescription for patients with AH and type 2 DM for nephro- and cardioprotection according to the level of endothelin-1. If the level of this indicator is less than 10 pg/ml, the dose of telmisartan is 40 mg/day, if the level of endothelin-1 is more than 10 pg/ml, the dose of telmisartan is 80 mg / day.

Practical importance of the results. Such differential method of prescription telmisartan 40 mg/day, if the level of endothelin is less than 10 pg/ml, and 80 mg/day of corresponding drug, if the level of ET-1 is greater than 10 pg/ml in patients with AH and type 2 DM is important for vasculo-, cardio-, nephroprotection. The determination of albumin to creatinine ratio in a single morning urine sample is required for improvement of the nephropathy diagnostic. The calculation of LV mass index for patients with AH and type 2 DM, obesity as a LV mass to height in the degree of 2,7 ratio would help to optimize the detection and avoidance of hypo diagnostics of LV hypertrophy. Сorrection of dyslipidemia in individuals with type AH and type 2 DM by atorvastatin prescription (10−20−40 mg/day) is important for higher density lipoproteins increase and low density lipoproteins decrease.

Key words: arterial hypertension, type 2 diabetes mellitus, endothelin-1, dyslipidemia, left ventricular diastolic dysfunction, tumor necrosis factor-α, soluble vascular cell adhesion molecule.

**СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА**

**Наукові праці, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації:**

1. Чернацька О. М. Особливості ліпідного обміну в осіб з артеріальною гіпертензією і цукровим діабетом 2-го типу / О. М. Чернацька // Журнал клінічних та експериментальних медичних досліджень. – 2018. – Том 6, № 2. – С. 238–244.

2. Чернацька О. М. Взаємозвʼязок між коефіцієнтом атерогенності та рівнем розчинної форми молекули адгезії судинного ендотелію 1 типу в осіб з артеріальною гіпертензією і цукровим діабетом 2 типу / О. М. Чернацька // Науково-практичний журнал «Проблеми безперервної медичної освіти та науки». – 2018. – № 2 (29). – С. 82–85.

3. Чернацька О. М. Структурно-функціональні особливості міокарда в осіб з артеріальною гіпертензією та цукровим діабетом 2-го типу / О. М. Чернацька // Медицина сьогодні і завтра. – 2017. – № 3–4 (76–77) – С. 55–62.

4. Чернацька О. М. Взаємозв’язок між урикемією та показниками функції серця в осіб з артеріальною гіпертензією і цукровим діабетом 2-го типу / О. М. Чернацька // Журнал клінічних та експериментальних медичних досліджень. – 2018. – Том 6, № 3. – С. 341–345.

5. Чернацька О. М. Структурно-функціональні та ендотеліальні особливості діабетичної нефропатії у пацієнтів з артеріальною гіпертензією / О. М. Чернацька, Н. В. Деміхова // Український журнал нефрології та діалізу. 2018 – №2 (58). – С. 13–17. *(Здобувач зібрав клінічний матеріал, проаналізував отримані дані, статистично обробив і узагальнив результати, сформулював висновки)*.

6. Chernatska O. Improvement of treatment in persons with arterial hypertension and type 2 diabetes mellitus / O. Chernatska, N. Demikhova // Georgian Medical News. – 2018. – № 11 (284). – C. 47–51. *(Здобувач зібрав матеріали, статистично обробив результати, сформулював висновки, підготував публікацію до друку).*

**Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації:**

7. Чернацька О. М. Основні аспекти ліпідного обміну в осіб із цукровим діабетом 2-го типу й артеріальною гіпертензією / В. Ф. Орловський, О. М. Чернацька, Н. В. Деміхова // Всеукраїнська науково-практична конференція за міжнародної участі з сімейної медицини «Від науки до практики», м. Дніпро, 1−2 червня 2017 р. ; Медичні перспективи. – 2017. – Т. ХХІІ, № 2, ч. 1. – С. 54. *(Здобувач статистично обробив результати, сформулював висновки)*.

8. Чернацька О. М. Маркери діабетичної нефропатії в осіб із супутньою артеріальною гіпертензією / О. М. Чернацька, А. О. Масленко, Н. В. Деміхова // V з’їзд нефрологів України, м. Вінниця, 20−22 вересня 2017р.; Український журнал нефрології та діалізу. – 2017. – № 3 (55). – С. 36–37. *(Здобувач проаналізував матеріали, статистично обробив результати, підготував публікацію до друку).*

9. Чернацька О. М. Кардіоренальні зв’язки у пацієнтів з артеріальною гіпертензією та цукровим діабетом 2-го типу / О. М. Чернацька // Актуальні питання теоретичної та практичної медицини: збірник тез доповідей ІV Міжнародної науково-практичної конференції студентів та молодих учених, м. Суми, 21−22 квітня 2016 р. – Суми : СумДУ, 2016. – Т. 2. – С. 105.

10. Чернацька О. М. Порівняльна ефективність телмісартану та лізиноприлу щодо впливу на рівень співвідношення мікроальбумін/креатинін в осіб з артеріальною гіпертензією ІІІ стадії та цукровим діабетом 2-го типу / О. М. Чернацька // Щорічні терапевтичні читання: профілактика неінфекційних захворювань на перехресті терапевтичних наук : матеріали науково-практичної конференції за міжнародної участі, присвяченій памʼяті академіка Л. Т. Малої, м. Харків, 21 квітня 2016 р. / за ред. Г. Д. Фадєєнко. – Харків, 2016. – С. 344.

11. Чернацька О. М. Особливості діастолічної дисфункції лівого шлуночка під впливом лікування телмісартаном в осіб похилого віку з артеріальною гіпертензією та цукровим діабетом 2-го типу / О. М. Чернацька // Досягнення та перспективи експериментальної і клінічної ендокринології (П’ятнадцяті Данилевські читання) : матер. наук.-практ. конф. за міжнар. участі (Харків, 10−11 березня 2016 р.) / за ред. Ю. І. Караченцева, О. В. Козакова, Н. О. Кравчун Т. І. Єфіменко; НАМН України, МОЗ України, Департамент охорони здоров’я Харківської обласної державної адміністрації, Департамент охорони здоров’я ХМР, ДУ «Інститут проблем ендокринної патології ім. В. Я. Данилевського НАМН України», ХНМУ МОЗ України, ХМАПО МОЗ України. – Харків, 2016. – С. 143−144.

12. Чернацька О. М. Особливості серцевої недостатності в осіб із артеріальною гіпертензією ІІІ стадії і цукровим діабетом 2-го типу та її корекція / О. М. Чернацька // ІІ Міжнародна науково-практична конференція «Терапевтичні читання: сучасні аспекти діагностики і лікування захворювань внутрішніх органів», присвячена пам’яті академіка НАМН України Є. М. Нейка, Івано-Франківськ − Яремче, 6−7 жовтня 2016 / за редакцією І. П. Вакалюка – м. Івано-Франківськ – Яремче, 2016. – C. 270−272.

13. Чернацька О. М. Особливості ендотеліальної дисфункції у пацієнтів із діабетичною нефропатією та артеріальною гіпертензією / О. М. Чернацька // Актуальні питання теоретичної та клінічної медицини: збірник тез доповідей V Міжнародної науково-практичної конференції студентів та молодих учених, м. Суми, 20−21 квітня 2017 р. − Суми: СумДУ, 2017. – C. 270.

14. Чернацька О. М. Оптимізація корекції діабетичної нефропатії в амбулаторних умовах / В. Ф. Орловський, О. М. Чернацька, Р. В. Безсмертна // Науково-практична конференція за міжнародної участі «Актуальні питання сімейної медицини та перспективи її розвитку (в рамках Всесвітнього дня сімейного лікаря)», м. Київ, 18−19 травня 2017; Здоровʼя суспільства. – 2017. – № 1−2. – C. 111. *(Здобувач зібрав матеріали, узагальнив та сформулював висновки, підготував публікацію до друку).*

15. Chernatska O. M. The peculiarities of uricemia for patients with diabetic nephropathy and arterial hypertension / O. M. Chernatska, L. N. Prystupa // Перспективи розвитку медичної науки і освіти : збірник тез доповідей Всеукраїнської науково-методичної конференції, присвяченої 25-річчю Медичного інституту Сумського державного університету, м. Суми, 16−17 листопада 2017 р. – Суми, 2017. – С. 111. *(Здобувач зібрав матеріали, статистично обробив результати, сформулював висновки)*.

16. Чернацька О. М. Імунозапальні особливості функціонального стану серця в осіб із артеріальною гіпертензією та цукровим діабетом 2-го типу / О. М. Чернацька, Н. В. Деміхова // Коморбідність: міждисциплінарні аспекти та сучасний пацієнт: матеріали науково-практичної конференції, присвяченої 80-річчю кафедри пропедевтики внутрішньої медицини № 2 та медсестринства ХНМУ, м. Харків, 27 вересня 2018 р.). – Харків : ХНМУ, 2018. – С. 77−78 *(Здобувач проаналізував матеріали, статистично обробив результати, підготував публікацію до друку).*

17. Chernatska O. M. Endothelial peculiarities of heart failure in patients with arterial hypertension and type 2 diabetes mellitus / O. M. Chernatska // Topical issues of theoretical and clinical medicine: abstract book of International Scientific and Practical Conference of Students, Postgraduates and Young Scientists, Sumy, October 17−19, 2018. – Sumy: Sumy State University Medical Institute, 2018. – P. 88.

**Наукові праці, які додатково відображають наукові результати дисертації:**

18. Пат. 112621, UA, МПК А61К 31/00, А61Р 5/00. Спосіб корекції дисфункції ендотелію у пацієнтів з артеріальною гіпертензією та цукровим діабетом 2-го типу / Н. В. Деміхова, О. М. Чернацька, Ю. О. Сміянова (Україна) ; СумДУ. – № u201606179 ; заявл. 07.06.2016 ; опубл. 26.12.2016, Бюл. № 24.

**ЗМIСТ**

АНОТАЦIЯ …………………………………………………………………..….2

ЗМIСТ……………………………………………………………………….…...19

ПЕРЕЛIК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ…………..................................................22

ВСТУП………………………………………………………………………..…24   
РОЗДIЛ 1. ОГЛЯД ЛIТЕРАТУРИ. КЛЮЧОВI ЛАНКИ ПАТОГЕНЕЗУ МЕТАБОЛIЧНИХ ПОРУШЕНЬ ПРИ ПОЄДНАННI АРТЕРIАЛЬНОЇ ГIПЕРТЕНЗIЇ ТА ЦУКРОВОГО ДIАБЕТУ 2-ГО ТИПУ

1.1. Основнioаспектиoпорушеньoлiпiдногоoобмiну в пацієнтів із артерiальною гiпертензiєю та цукровим дiабетом 2-го типу…………………33

1.2. Оцінка впливу показників імунного запалення, ендотелію, урикемії на функціональний стан нирок у пацiєнтiв із артерiальною гiпертензiєю та цукровим дiабетом 2-го типу…………………………………………………...37

1.3. Вплив маркерів імунного запалення, ендотелію на структурно-функцiональнi показники мiокарда у хворих на артерiальну гiпертензiю та цукровий дiабет 2-го типу……………………………………………………...44

1.4. Медикаментозний вплив на ланки патогенезу артерiальної гiпертензiї iз супутнiм цукровим дiабетом 2-го типу………………..………………………49

РОЗДІЛ 2. МАТЕРIЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛIДЖЕННЯ

2.1. Клiнiчна характеристика обстежених хворих …........................................56

2.2. Методиoдослiдження ....................................................................................63

РОЗДIЛ 3. ПОКАЗНИКИ ЛIПIДНОГО ОБМIНУ В ПАЦIЄНТIВ ІЗ АРТЕРIАЛЬНОЮ ГIПЕРТЕНЗIЄЮ ТА ЦУКРОВИМ ДIАБЕТОМ 2-ГО ТИПУ

3.1. Особливості лiпiдного обмiну в пацiєнтiв із артерiальною гiпертензiєю та цукровим дiабетом 2-го типу……………………………..…………………….72

3.2. Дослiдження зв’язку мiж вмістом глiкозильованого гемоглобiну та показниками лiпiдного спектра кровi у хворих на артерiальну гiпертензiю та цукровий дiабет 2-го типу………………………………………………............76

3.3. Оцiнювання зв’язку мiжoпоказникамиoлiпiдногоoспектраoкровi та концентрацією розчинної форми молекули адгезiї судинного ендотелiю 1-го типу.........................................................................................................................79

РОЗДIЛ 4. МАРКЕРИ ФУНКЦІОНАЛЬНОГО СТАНУ НИРОК У ПАЦIЄНТIВ ІЗ АРТЕРIАЛЬНОЮ ГIПЕРТЕНЗIЄЮ ТА ЦУКРОВИМ ДIАБЕТОМ 2-ГО ТИПУ

4.1. Особливостi функціонального стану нирок у хворих на артерiальну гiпертензiю та цукровий діабет 2-го типу……………………………………...81

4.2. Дослiдження зв’язку мiж ступенем альбумiнурії та показниками лiпiдного спектра кровi у пацієнтів із артерiальною гiпертензією та цукровим дiабетом 2-го типу……………………………………………………………….86

4.3. Дослiдження зв’язку мiж маркерами функціонального стану нирок та ендотелію при коморбiднiй патологiї.…………………………………………88

4.4. Особливостi урикемiї у хворих на артерiальну гіпертензію та цукровий діабет 2-го типу ………………..…………………………………….…………..92

РОЗДІЛ 5. ПОКАЗНИКИ МIОКАРДА ЛIВОГО ШЛУНОЧКА У ПАЦIЄНТIВ ІЗ АРТЕРIАЛЬНОЮ ГIПЕРТЕНЗIЄЮ ТА ЦУКРОВИМ ДIАБЕТОМ 2-ГО ТИПУ

5.1. Структурно-функцiональнi особливостi мiокарда у пацiєнтiв із артерiальною гiпертензiєю та цукровим дiабетом 2-го типу……………... 97

5.2. Зв’язки між показниками функції серця та нирок у хворих на артерiальну гiпертензiю та цукровий дiабет 2-го типу ………………………..…………..104

5.3. Особливостi ендотелiальної функцiї у пацієнтів із артерiальною гiпертензiєю та цукровим дiабетом 2-го типу………………………………..106

5.4. Звʼязок між урикемiєю та показниками функцiї серця у хворих на артерiальну гiпертензiєю та цукровий дiабет 2-го типу …………….............108

5.5. Оцінка вмісту фактора некрозу пухлин-α залежно від функціонального стану серця у пацієнтів із артерiальною гiпертензiєю та супутнім цукровим дiабетом 2-го типу….………………………………………………110

РОЗДIЛ 6. КОРЕКЦIЯ МЕТАБОЛIЧНИХ ПОРУШЕНЬ У ПАЦIЄНТIВ ІЗ АРТЕРIАЛЬНОЮ ГIПЕРТЕНЗIЄЮ ТА ЦУКРОВИМ ДIАБЕТОМ 2-ГО ТИПУ

6.1. Корекцiя показникiв лiпiдного спектра кровi за допомогою аторвастатину…………………………………………………………………..114

6.2. Порiвняльна ефективнiсть органопротекторних властивостей телмiсартану та лiзиноприлу…………………………….……………………118

6.3. Диференцiйованийoпiдхiд до призначення телмiсартану залежно вiд вмісту ендотелiну-1………………………………………………123

АНАЛIЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТIВ ……………….……………126

ВИСНОВКИ ……………………………………………………………….…...137

ПРАКТИЧНI РЕКОМЕНДАЦIЇ ………………………………………… …...139

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ ……………………………………..140

ДОДАТКИ………………………………………………………………………172

**ПЕРЕЛIК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ**

А – максимальна швидкiсть потоку кровi передсердної систоли.

АГ − артерiальна гiпертензiя.

АлАт – аланінамінотрансфераза.

АсАт – аспартатамінотрансфераза.

АТ − артерiальний тиск.

АТ-ІІ – ангiотензин ІІ.

АПФ – ангiотензин-перетворюючий фермент.

БРА – блокатори рецепторiв ангiотензину.

ВТСЛШ − внутрiшня товщина стiнок лiвого шлуночка.

ГПМК – гостре порушення мозкового кровообiгу.

ДАТ − дiастолiчний артерiальний тиск.

ДН – дiабетична нефропатiя.

Е – максимальна швидкiсть потоку раннього передсердного наповнення.

ЕД – ендотелiальна дисфункцiя.

ЕТ-1 – ендотелiн-1.

ЗХС – загальний холестерин.

ІАПФ − iнгiбiтор ангiотензин-перетворюючого ферменту.

ІМ − iнфаркт мiокарда.

ІММЛШ – iндекс маси мiокарда лiвого шлуночка.

ІМТ – iндекс маси тіла.

ІР – iнсулiнорезистентність.

КА – коефiцiєнт атерогенностi.

КДО – кiнцево-дiастолiчний об’єм.

КСО – кiнцево-систолiчний об’єм.

КДР − кiнцево-дiастолiчний розмiр.

КСР − кiнцево-систолiчний розмiр.

ЛП – лiве передсердя.

ЛШ − лiвий шлуночок.

МАУ – мiкроальбумiнурiя.

ММЛШ − маса мiокарда лiвого шлуночка.

ПП – праве передсердя.

ППТ – площа поверхнi тiла.

РААС − ренiн-ангiотензин-альдостеронова система.

САТ − систолiчний артерiальний тиск.

СН − серцева недостатнiсть.

ССЗ – серцево-судиннi захворювання.

ССУ – серцево-судиннi ускладнення.

ТГ – триглiцериди.

ТЗСЛШ − товщина задньої стінки лiвого шлуночка.

ТІА – транзиторна iшемiчна атака.

ТМШП − товщина мiжшлуночкової перегородки.

ФВ − фракцiя викиду.

ФК – функціональний клас.

ФНП-α – фактор некрозу пухлин-α.

ХС ЛПВЩ – холестерин лiпопротеїдів високої щiльностi.

ХС ЛПДНЩ – холестерин лiпопротеїдів дуже низької щiльностi.

ХС ЛПНЩ – холестерин лiпопротеїдів низької щiльностi.

ХСН − хронiчна серцева недостатнiсть.

ХХН − хронiчна хвороба нирок.

ЦД − цукровий дiабет.

ШКФ – швидкiсть клубочкової фiльтрацiї.

HbA1c – глiкозильований гемоглобiн.

М – середнє арифметичне.

m – похибка середнього арифметичного.

p − достовiрнiсть рiзниці середнiх двох груп.

PPARγ – гамма-рецептори, що активують пролiферацiю пероксиcом.

r – коефiцiєнт кореляцiї Пiрсона.

sVCAM-1 - розчинна форма молекули адгезiї судинного ендотелiю 1-го типу.

t − критерiй достовiрностi за Стьюдентом.

**ВСТУП**

**Актуальнiсть теми**

Удосконалення лікування пацієнтів із артеріальною гіпертензією (АГ) та супутнім цукровим діабетом (ЦД) 2-го типу шляхом пошуку нових підходів до призначення препаратів із урахуванням їх органопротекторних властивостей є актуальною проблемою внутрішньої медицини. Констатовано факт динамічної прогресії питомої ваги коморбідних патологічних станів, які конкурують за своїм діагностичним та прогностичним значенням [1].

Супутня патологія у хворих на АГ вважається особливо актуальною зважаючи на те, що саме АГ визнана основною причиною кардіоваскулярної захворюваності та смертності у світі та Європі [2]. Поширеність АГ складає 35 % у високорозвинених країнах за даними ВООЗ (2013). Більше девʼяти млн хворих у світі помирає від її ускладнень щороку [3]. Артеріальна гіпертензія і ЦД 2-го типу часто співіснують, що негативно відображається на перебігу та ефективності лікування зазначеної коморбідної патології [4].

За даними IDF, у 2017 р. у світі було більше 425 млн хворих на ЦД. Цукровий діабет та його ускладнення стали причиною 4 млн смертей [5]. Артеріальна гіпертензія відзначається у 60 % пацієнтів із ЦД 2-го типу [6], на який припадає 90 % усiх випадкiв ЦД [5].

Цукровий діабет є незалежним фактором ризику розвитку серцево-судинних захворювань (ССЗ) [7], які за його наявності зустрічаються у 2-3 рази частіше порівняно з хворими без ЦД [5].

Дисліпідемія, порушення функціонального стану нирок, серця є ключовими ланками патогенезу коморбідної патології − АГ і ЦД 2-го типу.

Дисліпідемія − це незалежний фактор ризику розвитку серцево-судинних ускладнень (ССУ) у хворих на ЦД, який потребує корекції. Саме дислiпiдемія вiдiграє важливу роль у формуваннi атеросклеротичного ураження артерiй нирок, серцевого м’яза і може бути сполучною ланкою мiж інсулінорезистентністю (IР) та АГ. Однак дані щодо використання статинів у пацієнтів із супутнім ЦД є дискутабельними [7]. З одного боку, доведена ефективність зазначених ліпідознижувальних препаратів для вторинної профілактики ССУ у хворих із дуже високим кардіоваскулярним ризиком; із іншого − здатність підвищувати глікемію [8]. Дослідженя ефективності статинів є доцільним саме при АГ і коморбідному ЦД 2-го типу.

Діабетичну нефропатію (ДН) констатовано у 40 % хворих на ЦД. Ураження нирок у пацієнтів із АГ, ЦД чи поєднанням цих патологій у 80 % випадків є причиною термінальної стадії ниркової недостатності, яка посідає друге місце пiсля ССЗ серед причин смертностi хворих на ЦД 2-го типу [5].

Діастолічна дисфункція лівого шлуночка (ЛШ) є характерною ознакою ураження серця при ЦД та незалежним фактором ризику розвитку ССУ, що потребує лікування [9].

Розвиток дисліпідемії [10], ДН [11], порушення функціонального стану ЛШ асоціюється із прогресуванням ендотеліальної дисфункції (ЕД) [12]. У хворих на АГ покращення функціонального стану ендотелію сприяє оптимізації прогнозу щодо ССУ [13]. Окрім того, ЕД є ключовим механізмом атерогенезу у пацієнтів із ЦД [14].

Підвищені концентрації молекул адгезії судинного ендотелію 1-го типу використовуються в якості ранніх маркерів ЕД, ССЗ, ЦД 2-го типу. Зростання їх вмісту збільшує ризик розвитку ЦД у 1,5-7,5 разів [15]. Концентрація молекул мiжклiтинної адгезiї вiдображає функціональний стан ендотелію та ступінь вираженості iмунозапальних реакцiй, оскiльки пiдвищення їх продукцiї обумовлене збільшенням системної секреції прозапальних цитокiнiв [16], одним із яких є фактор некрозу пухлин альфа (ФНП-ɑ).

Таким чином, АГ і ЦД 2-го типу мають спільні патогенетичні механізми [17]. Комплексне лікування пацієнтів із зазначеною коморбідною патологією має включати вплив на дисліпідемію, ураження нирок, серця.

Сучасна епiдемiологiчна ситуацiя характеризується, з одного боку, значним зростанням захворюваностi на ЦД 2-го типу, а з iншого – недостатньою ефективнiстю iснуючих методiв лікування [18]. Антигiпертензивна терапiя у коморбідних хворих повинна мати додаткову органопротекторну дiю. Метою лікування хворих на АГ та супутній ЦД 2-го типу є ефективний контроль артеріального тиску (АТ), досягнення повноцiнного метаболiчного контролю, попередження розвитку ускладнень iз боку органiв-мiшеней [19].

Дане дослiдження було проведене з метою удосконалення діагностики і лікування хворих на АГ та ЦД 2-го типу шляхом розробки нового персонiфiкованого диференцiйованого пiдходу до призначення антигiпертензивного препарату з доведеними органопротекторними властивостями на підставі комплексного вивчення зв’язку між показниками функціонального стану ендотелію, нирок, серця, маркерами імунного запалення, урикемією, проатерогенною спрямованістю після визначення типів дисліпідемії, вмісту атерогенних та антиатерогенних ліпопротеїдів, оцінки геометрії ЛШ.

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

Дисертацiйна робота виконана в рамках науково-дослiдної тематики кафедри сiмейної медицини Сумського державного унiверситету i є фрагментом комплексної НДР «Наукове обґрунтування покращання якостi медичної допомоги та стану здоров’я населення» (номер держреєстрації 0110U007572).

Здобувачем проведено iнформаційно-патентний пошук, проаналiзовано зарубіжнi джерела за темою наукової роботи, здійснено динамічне спостереження за пацієнтами з подальшим оцінюванням органопротекторної дії антигіпертензивних препаратів.

**Мета дослідження.** Удосконалення діагностики і лікування пацієнтів із артеріальною гіпертензією та цукровим діабетом 2-го типу на підставі комплексного вивчення зв’язку між показниками функціонального стану ендотелію, нирок, серця, маркерами імунного запалення, урикемією, проатерогенною спрямованістю після визначення типів дисліпідемії, вмісту атерогенних та антиатерогенних ліпопротеїдів, оцінки геометрії лівого шлуночка.

**Завдання дослідження:**

1. Оцінити показники ліпідного спектрa крові та визначити тип дисліпідемії в порівняльному аспекті у хворих на АГ та супутній ЦД 2-го типу і у пацієнтів із АГ.

2. Проаналізувати зв’язок між стадіями ЦД 2-го типу та показниками ліпідного профілю у хворих на АГ та ЦД 2-го типу.

3. Дослідити в порівняльному аспекті вплив функціонального стану ендотелію та імунного запалення на вираженість проатерогенної спрямованості шляхом аналізу зв’язку між коефіцієнтом атерогенності (КА) та концентрацією розчинної форми молекули адгезії судинного ендотелію 1-го типу (sVCAM-1) у пацієнтів із АГ і коморбідним ЦД 2-го типу та у хворих на АГ.

4. Надати оцінку зв’язків між маркерами функціонального стану нирок та вмістом ендотеліну-1 (ЕТ-1), концентрацією sVCAM-1, урикемією у пацієнтів із АГ та ЦД 2-го типу.

5. Визначити особливості серцевої недостатності (СН), тип геометрії ЛШ та характер зв’язків між структурно-функціональними характеристиками міокарда, показниками стану ендотелію та імунного запалення в порівняльному аспекті у хворих на АГ та ЦД 2-го типу і у пацієнтів із АГ.

6. Розробити та обґрунтувати диференційований підхід до призначення оптимального антигіпертензивного препарату залежно від вмісту ЕТ-1 у хворих на АГ та ЦД 2-го типу.

**Обʼєкт дослідження** – АГ та ЦД 2-го типу.

**Предмет дослідження** – показники ліпідного спектра крові, функціонального стану нирок, ендотелію, імунозапальних реакцій, структурно-функціональні показники міокарда, урикемія.

**Методи дослідження:** клiнiчні, антропометричнi, біохімічні, імуноферментні, iнструментальнi, статистичнi.

**Наукова новизна одержаних результатів**

На підставі вивчення особливостей дисліпідемії при коморбідній патології доведено, що для пацієнтів із АГ та супутнім ЦД 2-го типу характерним є комбінований тип дисліпідемії, який свідчить про більшу проатерогенну спрямованість порівняно з хворими на АГ.

У пацієнтів із АГ та ЦД 2-го типу обґрунтовано доцільність обчислення співвідношення альбуміну до креатиніну в сечі для одержання більш точного результату стосовно вираженості порушення функціонального стану нирок порівняно з підрахунком однієї лише альбумінурії.

Виявлено вагому роль ендотелію в розвитку порушення функціонального стану нирок, підтвердженням цього є зростання вмісту ЕТ-1 зі збільшенням альбумінурії та глікозильованого гемоглобіну (HbA1с).

Визначено особливості геометрії ЛШ у коморбідних хворих. Установлено збільшення відсотка пацієнтів із концентричною та ексцентричною гіпертрофією ЛШ при АГ та супутньому ЦД 2-го типу порівняно з АГ.

Доведена роль порушення функціонального стану ендотелію у прогресуванні хронічної СН (ХСН). Обґрунтовано доцільність визначення концентрації sVCAM-1 в якості маркера функції ендотелію та імунозапального статусу пацієнтів із АГ та супутнім ЦД 2-го типу.

Виявлено значення імунозапальних механізмів у порушенні кардіоваскулярної функції за наявності АГ та ЦД 2-го типу, що підтверджено зростанням вмісту ФНП-α із погіршенням функції ЛШ у пацієнтів із АГ та ЦД 2-го типу.

Для розрахунку індексу маси міокарда ЛШ (ІММЛШ) у хворих на АГ та ЦД 2-го типу обґрунтовано доцільність використання саме співвідношення маси міокарда лівого шлуночка (ММЛШ) до зросту в степені 2,7 з метою уникнення гіподіагностики гіпертрофії міокарда ЛШ, зважаючи на наявність супутнього ожиріння в коморбідних пацієнтів.

Доведено роль гіперурикемії у погіршенні функціонального стану нирок пацієнтів із АГ та ЦД 2-го типу, що підтверджено зростанням співвідношення альбуміну до креатиніну в сечі, зменшенням швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ) зі збільшенням вмісту сечової кислоти в крові.

Показано, що у хворих на АГ та ЦД 2-го типу гіперурикемія відіграє важливу роль у прогресуванні СН на підставі збільшення вмісту сечової кислоти в міру зростання гіпертрофії та функціональної недостатності ЛШ.

Обґрунтовано доцільність застосування аторвастатину у пацієнтів із АГ та ЦД 2-го типу з метою зниження атерогенних та підвищення антиатерогенних ліпопротеїдів.

На підставі порівняння органопротекторних властивостей телмісартану та лізиноприлу доведено, що телмісартан не поступається лізиноприлу за нефропротекторною дією, яка полягає в зниженні альбумінурії, HbA1с, та кардіопротекторними властивостями, що виявляються в регресі гіпертрофії міокарда ЛШ у хворих на АГ та ЦД 2-го типу.

Уперше розроблено диференційований підхід до призначення телмісартану у пацієнтів із АГ та супутнім ЦД 2-го типу з метою кардіо- та нефропротекції залежно від вмісту ЕТ-1, який полягає у призначенні 40 мг/добу телмісартану, якщо вміст ЕТ-1 не перевищує 10 пг/мл, та 80 мг/добу відповідного препарату, якщо вміст ЕТ-1 є більшим за 10 пг/мл.

Наукова новизна пiдтверджена державним патентом України на корисну модель:

Пат. 112621, UA, МПК А61К 31/00, А61Р 5/00. Спосіб корекції дисфункції ендотелію у пацієнтів з артеріальною гіпертензією та цукровим діабетом 2-го типу / Н. В. Деміхова, О. М. Чернацька, Ю. О. Сміянова (Україна) ; СумДУ. – № u201606179 ; заявл. 07.06.2016 ; опубл. 26.12.2016, Бюл. № 24.

**Практичне значення роботи**

1. Обґрунтування доцiльностi призначення 40 мг/добу телмiсартану, якщо вміст ЕТ-1 не перевищує 10 пг/мл, та 80 мг/добу вiдповiдного препарату, якщо вміст ЕТ-1 є бiльшим за 10 пг/мл, у пацієнтів із АГ та ЦД 2-го типу дозволяє лiкарям терапевтам, загальної практики − сiмейної медицини, ендокринологам суттєво пiдвищити ефективнiсть лiкування коморбiдних хворих шляхом забезпечення васкуло-, кардiо-, нефропротекцiї.

2. Доведення доцiльностi визначення спiввiдношення альбумiну до креатинiну в сечi пацієнтів із АГ та порушенням функції нирок дозволяє лiкарям терапевтам, загальної практики − сiмейної медицини, ендокринологам, нефрологам пiдвищити рiвень оцiнювання функцiї нирок та зменшити ризик розвитку ССУ при коморбiднiй патологiї.

3. Обґрунтування доцiльностi розрахунку IММЛШ як спiввiдношення ММЛШ до зросту в степенi 2,7 у пацієнтів із АГ, ЦД 2-го типу i супутнiм ожирiнням чи надмiрною вагою дозволяє лiкарям ультразвукової дiагностики, кардiологам оптимiзувати верифiкацiю гiпертрофiї мiокарда ЛШ у коморбiдних хворих.

4. Доведені дані про доцільність призначення 10−20−40 мг/добу аторвастатину з метою зниження вмісту атерогенних та підвищення антиатерогенних ліпопротеїдів у пацієнтів із АГ та ЦД 2-го типу дозволяють лікарям практичних закладів охорони здоров’я підвищити ефективність корекції дисліпідемії.

Результати дослiдження впровадженоу практичну дiяльнiсть терапевтичного вiддiлення № 1 Cумської центральної районної клінічної лікарні, вiддiлення загальної практики − сiмейної медицини № 4 КУ «Сумська мiська клiнiчна лiкарня № 5», амбулаторiї № 2 КНП «Центр первинної медико-санiтарної допомоги № 1» СМР, І терапевтичного відділення ХМКЛ ШНМД ім. проф. О. І. Мещанінова, кафедри загальної практики − сiмейної медицини Харкiвського нацiонального унiверситету iм. В. Н. Каразiна.

**Особистий внесок здобувача**

Здобувачем розроблено дизайн, сплановано етапи дослідження, сформульовано мету i завдання роботи, проведено обстеження тематичних хворих, здiйснено їх вiдбiр, розподiл на групи та пiдгрупи, розроблено i заповнено карти iндивiдуального обстеження на кожного пацiєнта, створено комп’ютерну базу даних, проаналiзовано результати лабораторних, iнструментальних, бiохiмiчних методiв дослiдження, запропоновано новий диференцiйований пiдхiд до лiкування з подальшим оцiнюванням його ефективностi, виконано статистичне оброблення одержаних результатiв, поданих та проаналiзованих у роздiлах власних дослiджень, сформульовано висновки, обґрунтовано рекомендацiї з подальшим їх упровадженням у практичну дiяльнiсть закладiв охорони здоров’я.

**Апробацiя одержаних результатiв.** Основнi результати роботи оприлюдненi на 10 науково-практичних конференцiях: Мiжнароднiй науково-практичнiй конференцiї студентiв та молодих учених (м. Суми, 21−22 квiтня 2016 р., 20−21 квiтня 2017 р.); науково-практичнiй конференцiї за мiжнародної участi «Щорiчнi терапевтичнi читання» (м. Харкiв, 21 квiтня 2016 р.); науково-практичнiй конференцiї за міжнародної участi «Досягнення та перспективи експериментальної i клiнiчної ендокринологiї (П’ятнадцятi Данилевськi читання)» (м. Харкiв, 10−11 березня 2016 р.); ІІ Мiжнароднiй науково-практичнiй конференцiї «Терапевтичнi читання: сучаснi аспекти дiагностики i лiкування захворювань внутрiшнiх органiв» (м. Iвано-Франкiвськ − Яремче, 6−7 жовтня 2016 р.); Всеукраїнськiй науково-практичнiй конференцiї за міжнародної участi iз сiмейної медицини «Вiд науки до практики» (м. Днiпро, 1−2 червня 2017 р.); науково-практичнiй конференцiї за мiжнародної участi «Актуальнi питання сiмейної медицини та перспективи її розвитку (в рамках Всесвiтнього дня сiмейного лiкаря)» (м. Київ, 18−19 травня 2017 р.); V з’їзді нефрологiв України (м. Вінниця, 21−22 вересня 2017 р.); Всеукраїнськiй науково-методичнiй конференцiї, присвяченiй 25-річчю Медичного iнституту Сумського державного унiверситету «Перспективи розвитку медичної науки i освiти» (м. Суми, 16−17 листопада 2017 р.); науково-практичній конференції, що присвячена 80-річчю кафедри пропедевтики внутрішньої медицини №2 та медсестринства ХНМУ «Коморбідність: міждисциплінарні аспекти та сучасний пацієнт» (м. Харків, 27 вересня 2018 р.); International Scientific and Practical Conference of Students, Postgraduates and Young Scientists «Topical issues of theoretical and clinical medicine» (Sumy, October 17−19, 2018).

**Публікації**

Основнi результати дослiдження вiдображенi у 18 наукових працях, зокрема у 6 статтях, з яких: 5 − у фахових виданнях, рекомендованих МОН України (4 – одноосiбних), 1 стаття у виданні, що iндексується наукометричною базою Scopus, 1 державному декларацiйному патентi України на корисну модель та 11 тезах доповiдей.

**РОЗДІЛ 1**

**ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ. КЛЮЧОВІ ЛАНКИ ПАТОГЕНЕЗУ МЕТАБОЛІЧНИХ ПОРУШЕНЬ ПРИ ПОЄДНАННІ АРТЕРІАЛЬНОЇ ГІПЕРТЕНЗІЇ ТА ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ 2-ГО ТИПУ**

**1.1.** **Основні патогенетичні аспекти порушень ліпідного обміну в пацієнтів із артеріальною гіпертензією та цукровим діабетом 2-го типу**

Цукровий діабет є одним із потужних чинників атерогенезу [20]. Ангіопатія внаслідок дисліпідемії є звʼязувальною ланкою між ЦД 2-го типу та кардіоваскулярними захворюваннями [21].

Артеріальна гіпертензія і дисліпідемія є факторами серцево-судинного ризику [22]. У пацієнтів із АГ, особливо за наявності супутнього ЦД 2-го типу, часто відзначається атерогенна дисліпідемія, яка характеризується підвищенням вмісту тригліцеридів (ТГ), холестерину ліпопротеїдів низької щільності (ХС ЛПНЩ) та зниженням холестерину ліпопротеїдів високої щільності (ХС ЛПВЩ) [23]. У хворих на ЦД 2-го типу виявлені зміни, характерні для атерогенної ліпідної тріади, що характеризуються зростанням вмісту холестерину ліпопротеїдів дуже низької щільності (ХС ЛПДНЩ), ТГ, «маленьких щільних частинок» ХС ЛПНЩ та зменшенням концентрації ХС ЛПВЩ [24].

Концентрація ХС ЛПНЩ позитивно корелює з ризиком розвитку ССУ у хворих на ЦД [25]. Підвищення вмісту ХС ЛПНЩ є більш значущим маркером ССУ, ніж збільшення вмісту загального холестерину (ЗХС) у пацієнтів із ЦД [26].

Доведено самостійне прогностичне значення ХС ЛПВЩ у хворих на ЦД. У пацієнтів із ЦД 2-го типу зниження ХС ЛПВЩ на кожен 0,1 ммоль/л підвищує ризик ССЗ на 15 %. Дисліпідемія вважається атерогенною не лише за наявності підвищеної концентрації у крові ЗХС та ХС ЛПНЩ, а й збільшеного вмісту ТГ та зниженого − ХС ЛПВЩ [24]. Концентрація ТГ також є незалежним фактором ризику розвитку ССЗ [27].

Порушення ліпідного обміну при ЦД 2-го типу виникають унаслідок ІР, що призводить до зростання концентрації вільних жирних кислот у крові, підвищення синтезу ХС ЛПДНЩ, зниження їх гідролізу ліпопротеїдліпазою, збільшення кількості збагачених ТГ ліпопротеїдних частинок, які циркулюють у крові. Перевантажені ТГ частинки ХС ЛПНЩ стають субстратом для печінкової ліпопротеїдліпази, внаслідок цього утворюються дрібні щільні ХС ЛПНЩ [28]. Останні надзвичайно атерогенні завдяки своїм патофізіологічним характеристикам, бо малий розмір і підвищена щільність дозволяють їм легко проникати до субендотеліального шару судинної стінки, а низька спорідненість із рецепторами до ХС ЛПНЩ забезпечує тривалу циркуляцію в кровотоці. Більше того, дрібним щільним частинкам ХС ЛПНЩ властива низька резистентність до окиснення [29].

При діабетичній дисліпопротеїнемії вторинно знижується концентрація ХС ЛПВЩ через прискорене перенесення ефірів ХС із ХС ЛПВЩ до ЛПДНЩ і хіломікронів в обмін на ТГ унаслідок активації білка, що переносить ефіри ХС. Збагачені на ТГ частинки ХС ЛПВЩ під впливом печінкової ліпопротеїдліпази перетворюються на ХС ЛПВЩ малих розмiрів, швидко деградують і виводяться із кровотоку, що додатково знижує концентрацію ХС ЛПВЩ в сироватці крові. Такий дисбаланс у ліпідотранспортних системах прискорює розвиток атеросклерозу. Підвищення вмісту ТГ, малих щільних частинок ХС ЛПНЩ, зниження вмісту ХС ЛПВЩ є характерними ознаками дисліпідемії у пацієнтів із ЦД 2-го типу. Ці зміни обумовлені збільшенням пулу вільних жирних кислот унаслідок ІР та вивільнення запальних адипокінів. Вміст у крові багатих на ТГ хіломікронів аполіпопротеїну В підвищується у хворих на ЦД 2-го типу. Концентрація вільних жирних кислот у крові збільшується на фоні ІР унаслідок підвищеного їх вивільнення із жирової тканини та зниження споживання м’язами. У відповідь на це вироблення ХС ЛПДНЩ, насичених ТГ, та інших частинок, що містять аполіпопротеїн В в печінці збільшується [24].

Крім того, при ЦД порушується функція ХС ЛПВЩ, що полягає в гальмуванні окиснення ХС ЛПНЩ, збільшується кількість функціонально неповноцінних дрібних частинок ХС ЛПВЩ унаслідок каскаду метаболічних порушень, пов’язаних з утворенням великих частинок ХС ЛПДНЩ [24].

Збільшенню проникності ХС ЛПНЩ через судинну стінку сприяє гіперглікемія, бо глікозильовані ліпопротеїди погано розпізнаються рецепторами печінки та повільніше виводяться з кровотоку. Крім того, дрібні щільні частинки ХС ЛПНЩ характеризуються підвищеною здатністю до окиснення, яка більш виражена за умов окисного стресу, характерного для ЦД [24].

Запалення відіграє важливу роль на різних етапах атерогенезу. Це відноситься до прикріплення та міграції лейкоцитів крізь ендотелій, що супроводжується пошкодженням судин. Викид хемокінів та переміщення моноцитів у «критичну» область атеросклеротичної бляшки, підвищення її схильності до руйнування під час запалення − очевидні етапи процесу розвитку атеросклерозу. Цитокіни можуть стимулювати в гладком’язових клітинах експресію гена, що викликає руйнування колагену і розрив фіброзної бляшки. Вони підвищують вміст у крові таких маркерів запалення, як С-реактивний білок, активують коагуляцію і погіршують ліпідний профіль. В останні роки вважається, що ІР є незалежним чинником ризику розвитку атеросклерозу [30].

Окисний стрес унаслідок гіперпродукції реактивних форм кисню; посилення синтезу супероксид аніона в результаті глюкозо-залежної активації протеїнкінази С мітохондрій; накопичення в стінці судин кінцевих глікозильованих продуктів обміну; підвищене утворення ендотеліну в умовах гіперінсулінемії, апоптоз гладком’язових клітин у стінці судин – це фактори, які сприяють розвитку атерогенезу та призводять до дифузної генералізованої дисфункції ендотелію, адгезії циркулюючих моноцитів до нього і підвищеної схильності до тромбоутворення. Таким чином, умови для формування нестабільних атеросклеротичних бляшок зі зниженим умістом гладкомʼязових клітин і підвищеним умістом у них активних макрофагів («пінистих клітин»), Т-лімфоцитів і великим ексцентрично розміщеним ліпідним ядром під тонкою пухкою фіброзною оболонкою, схильною до розриву, створюються у хворих на ЦД. Розвиток ССУ за наявності ЦД є наслідком дестабілізації такого роду бляшок [24].

Атерогенна дисліпідемія вважається фактором ризику розвитку ССУ у пацієнтів із CCЗ за наявності метаболічних порушень і характеризується підвищенням вмісту ХС ЛПНЩ, ТГ та зниженням вмісту ХС ЛПВЩ [31].

Низька чутливість вісцеральної жирової тканини до антиліполітичної дії інсуліну, що призводить до підвищеного ліполізу, надходження великої кількості вільних жирних кислот у портальний кровотік у поєднанні з гіперінсулінемією − підвищення синтезу ТГ та ЛПДНЩ печінкою є основною причиною гіпертригліцеридемії при ЦД [32]. У свою чергу, глікування та окиснення ХС ЛПВЩ також призводять до зниження їх антиатерогенних властивостей [24].

Проведення активної гіполіпідемічної терапії є необхідним навіть за наявності нормальних значень ХС ЛПНЩ у пацієнтів із ЦД 2-го типу [33].

Хронічна гіперглікемія, гіперліпідемія та гіперінсулінемія сприяють розвитку ЕД, корекція якої є необхідним компонентом профілактики ССУ у хворих на ЦД 2-го типу [34].

Таким чином, дисліпідемія є одним із метаболічних порушень, маркером ССУ у пацієнтів із АГ та супутнім ЦД 2-го типу. Ліпідна тріада, наявна у хворих на ЦД 2-го типу, включає збільшення концентрації ТГ, зниження ХС ЛПВЩ та переважання у крові дрібних щільних частинок ХС ЛПНЩ, які, завдяки своїм розмірам, здатні з легкістю проникати до судинної стінки через прошарок ендотелію, сприяючи розвитку склерозу ниркових артерій та поглиблюючи порушення функції нирок; коронарних артерій, посилюючи прогресування кардіосклерозу, а завдяки взаємодії з молекулами глюкози, кількість яких збільшується при гіперглікемії, та утворенню глікозильованих ХС ЛПНЩ погано розпізнаватися рецепторами печінки і повільніше виводитися з кровотоку та тривало циркулювати в ньому.

**1.2. Оцінка впливу показників імунного запалення, ендотелію, урикемії на функціональний стан нирок у пацiєнтiв із артерiальною гiпертензiєю та цукровим дiабетом 2-го типу**

На сьогодні АГ та ЦД 2-го типу відіграють важливу роль у розвитку нефропатії [7,35]. З іншого боку, нефропатія ускладнює перебіг АГ і ЦД 2-го типу. Частота розвитку ДН при ЦД 2-го типу складає 12–26 %. Мікроальбумінурія (МАУ) переходить у макроальбумінурію, що значно підвищує імовірність розвитку хронічної ниркової недостатності та смерті у 20–40 % пацієнтів із ЦД 2-го типу за відсутності коректного лікування [36].

Стійкий двобічний звʼязок існує між розвитком АГ та ступенем ураження нирок. Поширеність АГ у хворих на ДН становить від 70 до 100 % [37].

Гіперінсулінемія стимулює вироблення факторів росту (тромбоцитарного, інсуліноподібного, фактора росту фібробластів), що призводить до проліферації гладком’язових клітин і фібробластів та, як наслідок, − до вазоконстрикції й підвищення АТ. У таких випадках синтез ЕТ, інгібітора тканинного активатора плазміногену-1 активуються, симпатоадреналова і ренін-ангіотензин-альдостеронова системи (РААС) залучаються до процесу, реабсорбція натрію в проксимальних і дистальних канальцях нефрону підвищується, що створює передумови для формування АГ. Ангіотензин-ІІ (АТ-II) чинить не лише судинозвужувальну та протромбогенну дію, а й здатен індукувати оксидативний стрес [38].

Погіршення функції нирок пов’язане з дією системної АГ; розвитком внутрішньоклубочкової гіпертензії та гіперфільтрації з подальшою появою альбумінурії; гіперглікемією; гіперліпідемією. Окислені ХС ЛПНЩ проникають через ушкоджений ендотелій капілярів ниркових клубочків, захоплюються мезангіальними клітинами з утворенням пінистих клітин, навколо яких формують колагенові волокна, і розвивається гломерулосклероз [39].

Утворення атеросклеротичної бляшки супроводжується накопиченням ХС ЛПНЩ та ТГ у судинному руслі, локальною запальною реакцією, проліферацією гладкомʼязових клітин, фіброзом [40].

Пряму пропорційну залежність між умістом HbA1c та альбумінурії установлено у хворих на ДН [41,42].

Підвищення вмісту HbA1c асоціюється з більшим ризиком виникнення ССУ у пацієнтів із ЦД 2-го типу [43]. Навіть збільшення вмісту HbA1c на 1 % свідчить про підвищення ризику розвитку ССУ у хворих на ЦД 2-го типу [44].

Тісні кореляційні зв’язки між величинами альбумінурії, вмістом HbA1c і ЕТ-1 сироватки крові констатовано у пацієнтів із ЦД 2-го типу, що свідчить про важливу роль дисфункції ендотелію у розвитку ДН [24].

Значення HbA1c на рівні 6,5 % є достатнім критерієм ЦД згідно рекомендацій Американської асоціації діабету (ADA) 2017 р.. Хоча для більшості хворих цільовим рівнем HbA1c є менший за 7,0 %. Проте цей показник дещо відрізняюється для різних категорій хворих. Цільовий вміст HbA1c є менш жорстким (< 8,0 %) для пацієнтів із наявною коморбідною патологією, мікросудинними чи макросудинними ускладненнями [7].

На думку інших дослідників, HbA1c ніколи не буде рекомендований в якості діагностичного тесту ЦД. Вміст HbA1c свідчить про середні значення глікемії впродовж 6−8 тижнів і не дає інформації відносно тривалості та частоти значних коливань глюкози в крові, хоча і вважається критерієм метаболічного контролю та ефективності досягнення нормалізації вуглеводного обміну [45].

Накопичення HbA1c відбувається у базальних мембранах капілярів ниркових клубочків пропорційно до вираженості його глікозилювання і тяжкості гіперглікемії. Глікозильований гемоглобін має особливу спорідненість до капілярів ниркових клубочків. Саме гіперглікемія і HbA1c є предикторами ДН [46].

Прогресування дисліпідемії, запалення, АГ, які сприяють пошкодженню судинної стінки та розвитку ССУ, відбувається при ЦД [47].

Нелікована чи недостатньо коригована гіперглікемія відіграє важливу роль у розвитку та прогресуванні ДН, запускаючи низку метаболічних порушень: неферментативне глікозилювання білків та ліпідів, активацію поліолового шляху обміну глюкози, пряму глюкозотоксичність, пов’язану з активацією протеїнкінази С, яка сприяє проліферації клітин ендотелію капілярів та мезангіального матриксу клубочків і гіпертрофії останнього, що, у свою чергу, призводить до порушень внутрішньониркової гемодинаміки, підвищення гідростатичного тиску в капілярах клубочків та гіперфільтрації. Тривалий вплив гіперглікемії спричиняє зниження синтезу глікозаміногліканів, які складають основу структури базальної мембрани клубочків і забезпечують селективну її проникність для білків [48].

Прогресування хронічної хвороби нирок (ХХН) визначається темпами зниження ШКФ. Порушена внутрішньониркова гемодинаміка, яка включає гіперфільтрацію, гіперперфузію нирок, внутрішньоклубочкову гіпертензію, є також раннім маркером ДН [49].

Виявлено зв’язок між ризиком розвитку ССУ та ШКФ [50].

Збільшення внутрішньогломерулярного тиску є причиною ураження ниркового фільтра з виникненням альбумінурії і, згодом, протеїнурії з подальшим розвитком гломерулосклерозу та хронічної ниркової недостатності. Виникнення гломерулярної гіперфільтрації пов’язують зі спазмом виносної артеріоли ниркових клубочків і розширенням приносної артеріоли rete mirabile нирок yнаслідок прогресування дисфункції ендотелію. Дослідники виявили багато факторів, що спричинюють розвиток ЕД стінки артеріол і капілярів ниркових клубочків при ЦД. Асептичне запалення в ендотелії, його підвищена тромбогенність, порушення балансу між вазоконстрикторними і вазодилататорними медіаторами – це ті чинники, які визначають прогноз ураження ниркових клубочків [49].

Мікроальбумінурія є маркером ризику розвитку ССУ [51]. Її поява асоційована з швидким прогресуванням ураження нирок у хворих на АГ за наявності чи відсутності ЦД [52].

Визначення співвідношення альбуміну до креатиніну в сечі є більш точним, хоча і дорожчим методом, ніж визначення однієї лише альбумінурії, бо вміст виділеного із сечею креатиніну залежить від віку, статі, індексу маси тіла (ІМТ). Жінки похилого та старечого віку, пацієнти зі зниженою масою м’язової тканини схильні до зменшення виділення креатиніну із сечею [53]. Саме тому співвідношення альбуміну до креатиніну в сечі є більш доцільним для використання з метою діагностики альбумінурії у цих хворих. Категорію А2 альбумінурії, що відповідає МАУ, можна констатувати, якщо це співвідношення знаходиться в межах 30−300 мг/г у добовій сечі, 20−200 мг/л в разовій порції сечі [54].

Поширеність та концентрація альбумінурії зростають із віком, тривалістю ЦД, вмістом HbA1c, АТ [55]. Статистично значущу кореляцію між вмістом HbA1с та МАУ виявлено у пацієнтів із ЦД 2-го типу [56].

Порушення функції ендотелію клубочків нирок сприяє виникненню та прогресуванню альбумінурії [57]. Безпосереднє ураження ендотелію судин викликає підвищення проникності гломерулярного барʼєра для дрібнодисперсної високоселективної фракції білка – альбуміну. Системне ураження ендотелію виявляється феноменом альбумінурії зважаючи на те, що нирки є органом із найвищою концентрацією артеріол в організмі [58].

Гіперліпідемія − вагомий метаболічний фактор прогресування ДН. Окиснені ХС ЛПНЩ проникають через ушкоджений ендотелій капілярів ниркових клубочків, захоплюються мезангіальними клітинами з утворенням пінистих клітин, навколо яких формують колагенові волокна, і розвивається гломерулосклероз [39]. Ризик виникнення альбумінурії зменшується при зниженні АТ менше за 140 мм рт. ст. у пацієнтів із ЦД 2-го типу [59].

У дослідженні LIFE було обґрунтовано, що підвищена екскреція білка із сечею асоціюється з лівошлуночковою гіпертрофією, причому незалежно від віку, статі, раси, рівня АТ, наявності ЦД, тютюнопаління, вмісту креатиніну в крові [39].

Поліпшення функції ендотелію асоціюється зі зниженням ризику кардіоваскулярних подій, навіть в умовах вторинної профілактики [60]. Артеріальна гіпертензія, асоційована з ЕД, є доведеним фактором ризику зростання кардіоваскулярної захворюваності та смертності [61].

Ендотелін-1 є найбільш сильним із вазоконстрикторів, який бере участь у розвитку АГ. Він активує рецептори на гладкомʼязових клітинах, стимулюючи стійку вазоконстрикцію і проліферацію середньої оболонки дрібних судин [62].

Збільшення вмісту ЕТ-1 відзначається у пацієнтів із ЦД 2-го типу [63].

Ендотелін-1 індукує ліполіз в адипоцитах і призводить до ІР, яка обумовлена супресією транспорту глюкози до плазматичної мембрани переносником глюкози четвертого типу [64].

Ефекти ЕТ-1 реалізуються шляхом активації двох типів рецепторів – А і В. Рецептори типу А розміщені переважно в гладком’язових клітинах судин, обумовлюючи вазоконстрикторний ефект; типу В – в ендотеліальних клітинах, беручи участь в ендотелійзалежній вазодилатації. Експресія рецепторів до ЕТ типу А домінує у фізіологічному стані в артеріях дрібного та середнього калібрів, у тому числі в артеріях нирок. Ендотелінові рецептори типу А відіграють важливу роль у патогенезі АГ, легеневої АГ, дилатаційної кардіоміопатії, дисфункції судин при ЦД [65].

Ендотеліальна функція зазнає істотного ушкодження у хворих на АГ та ЦД 2-го типу із доброю компенсацією глікемії ще до появи порушення функції нирок і дисліпідемічних розладів, що супроводжується ймовірним збільшенням концентрації ЕТ-1 більше ніж у 4 рази [66].

Тісні кореляційні зв’язки між величинами альбумінурії, вмістом HbA1c та ЕТ-1 сироватки крові виявлено у пацієнтів із АГ ІІ-ІІІ ступенів та ЦД 2-го типу різних стадій [67]. Наявність МАУ корелює з ознаками ЕД [68].

Альбумінурія та/або зниження ШКФ є основними критеріями ДН [7]. Таким чином, позитивна залежність існує між концентрацією альбумінурії та вмістом HbA1c, який визнано «золотим стандартом» компенсації ЦД, показником ССУ при поєднанні АГ та ЦД 2-го типу, кінцевим продуктом глікозилювання, що має високий ступінь спорідненості до артеріол ниркових клубочків [55,56,67].

Підвищений вміст сечової кислоти асоційований із прогресуваням АГ [69], вищою глікемією у хворих на ЦД 2-го типу [70]. Гіперурикемія є незалежним фактором ризику розвитку ЦД 2-го типу, особливо ДН [71].

Підвищений вміст сечової кислоти часто виявляється у пацієнтів із захворюваннями нирок, що обумовлено зниженням її кліренсу. Гіперурикемія насамперед розглядається як маркер пошкодження нирок. Проте наведено аргументи, що сечова кислота може мати накопичувально-причинне значення і в розвитку ССЗ [72].

Індукція дисфункції ендотелію та запалення; порушення внутрішньониркової гемодинаміки виступають в якості механізмів пошкоджувальної дії надлишку сечової кислоти на ниркову тканину. Гіперурикемія сприяє гіпертрофії гладком’язових клітин внутрішньониркових артеріол, гломерулосклерозу і тубулоінтерстиціальному фіброзу шляхом активації РААС. Констрикція аферентної та еферентної ниркових артеріол спостерігається навіть при помірному збільшенні вмісту сечової кислоти, що призводить до внутрішньоклубочкової гіпертензії [73].

Вміст урикемії збільшується в міру зростання альбумінурії у хворих на ДН. Крім того, у пацієнтів із супутньою АГ установлено позитивні кореляційні зв’язки між вмістом сечової кислоти в крові та значеннями систолічного АТ (САТ), діастолічного АТ (ДАТ) [74].

Під час вивчення патогенезу мікроангіопатій велика роль приділяється

дисфункції ендотелію та супутнім їй порушенням властивих взаємодій між ендотеліальними клітинами та форменими елементами крові, що забезпечуються адгезивними молекулами і регулюються системою цитокінів. Концентрація sVCAM-1 на поверхні ендотеліальних клітин збільшується за дії різних факторів, що активують ендотелій [75]. Активація sVCAM-1 супроводжується залученням циркулюючих лейкоцитів до розвитку запалення, сприяючи прогресуванню ЕД [76].

Посилення експресії адгезивних молекул лейкоцитами, тромбоцитами, ендотеліальними клітинами також може бути зумовлене впливом глюкози. Продукти неферментативного глікозилювання, що зв’язуються із рецепторами, які знаходяться на лейкоцитах, ендотеліальних, мезангіальних клітинах, стимулюють продукцію цитокінів, які викликають посилення експресії молекул адгезії. Подібні реакції всередині судин дрібного та великого калібрів в умовах метаболічних і гемодинамічних зсувів призводять до того, що адгезивні молекули, які експресуються одними клітинами, зв’язуються зі своїми контррецепторами, що знаходяться на інших клітинах, з подальшим приєднанням один до одного. Це може сприяти локальному накопиченню клітин, розвитку стазу і тромбозу в судинах, прогресуванню поліорганних порушень [75].

Фактор некрозу пухлин-альфа сприяє активації ендотеліальних клітин та індукує підвищену експресію sVCAM-1. Молекули міжклітинної адгезії можна розглядати не лише як показники, що відображають дисфункцію ендотелію, але й як маркери вираженості імунозапальних реакцій, оскільки підвищення їх продукції обумовлене збільшенням системної секреції прозапальних цитокінів [77].

Доцільним елементом удосконалення лікування пацієнтів із АГ та супутнім ЦД 2-го є розроблення диференційованого підходу до призначення антигіпертензивного препарату із додатковими нефропротекторними властивостями залежно від ступеня вираженості ЕД.

**1.3. Вплив маркерів імунного запалення, ендотелію на структурно-функцiональнi показники мiокарда у хворих на артерiальну гiпертензiю та цукровий дiабет 2-го типу**

Специфічне ураження міокарда, яке характеризується діастолічною дисфункцією і може розвиватися без чіткого зв’язку з АГ, є характерною особливістю для хворих на ЦД. Гіпертрофія ЛШ, констатована у пацієнтів із ЦД 2-го типу, призводить до прогресування діастолічної дисфункції [78].

Саме АГ у пацієнтів із ЦД 2-го типу сприяє поглибленню порушень функції діастоли. Гіпертрофія ЛШ більше пов’язана із синдромом інсулінорезистентності на відміну від фіброзу міокарда, характерного для гіперглікемії [79].

Прогресування діастолічної дисфункції супроводжується збільшенням ризику ССУ на 80 % [80]. Гіпертрофія ЛШ є ознакою порушення функції діастоли, спричиняючи зростання ймовірності CCУ вдвічі [81], незалежним маркером кардіоваскулярного ризику [82]. Погіршення діастолічної функції серця може передувати появі систолічних порушень і поглиблювати систолічну СН [83].

У хворих на ЦД 2-го типу гіперінсулінемія при високій ІР, ЕД та оксидативний стрес сприяють гіпертрофії міокарда ЛШ за рахунок стимуляції інсуліном проліферативних факторів і фіброзу кардіоміоцитів [84]. Навіть за відсутності супутньої АГ у пацієнтів із ЦД 2-го типу спостерігається збільшення ММЛШ, що обумовлено гіпертрофією кардіоміоцитів і міокардіальним фіброзом із підвищенням умісту екстрацелюлярного матриксу в інтерстиції стінки шлуночків у вигляді колагену. Ці зміни призводять до розвитку жорсткості шлуночків та виникнення діастолічної дисфункції [85].

Інші механізми негативного впливу на процеси релаксації серця у хворих на ЦД зумовлені зміною метаболізму жирних кислот із накопиченням кінцевих продуктів глікозилювання у міокарді, що призводить до розвитку ригідності серцевого м’яза. Прогресування діастолічної дисфункції пов’язане з поглибленням структурно-функціонального ремоделювання ЛШ, змінами його об’ємних показників та контрактильної здатності, підвищенням жорсткості міокарда [86].

Коронарний атеросклероз, гіпертрофія ЛШ пов’язані із фіброзом. Хронічне запалення сприяє розвитку фіброзу, призводячи до пошкодження епітеліальних і ендотеліальних клітин з наступним посиленим вивільненням макрофагів та медіаторів запалення, що включають і цитокіни, одним із них є ФНП-ɑ. Відбувається активація ефекторних клітин, які активують процес фіброгенезу. Під впливом ЕТ-1, АТ-ІІ, трансформуючого фактору росту β-1 у серці відбувається проліферація і диференціація міофібробластів. Гіпертрофія серцевих міозитів є однією із характеристик міокардіофіброзу, який лежить в основі порушення функції діастоли [87].

У пацієнтів із АГ та ЦД діастолічна дисфункція зустрічається із більшою частотою, ніж у хворих із однією АГ [88]. Хворим на ЦД 2-го типу притаманна дисфункція ЛШ навіть за відсутності супутніх ССЗ [89].

Частота гіперурикемії у пацієнтів із ЦД 2-го типу складає 30 % [90]. У хворих на ЦД 2-го типу за наявності підвищеного вмісту сечової кислоти відзначаються більш виражені порушення процесів релаксації міокарда із превалюванням діастолічної дисфункції ЛШ. Окрім того, гіперурикемія у пацієнтів із ЦД 2-го типу характеризувалася вищою частотою розвитку і більш важчим перебігом гіпертонічної хвороби [91].

Поява діастолічної дисфункції ЛШ є найбільш ранньою ознакою ураження міокарда у пацієнтів із ЦД 2-го типу. Вона виявляється навіть на фоні компенсації метаболічних процесів. Патогенез збільшення жорсткості міокарда пов’язаний із порушенням транспортування кальцію, електролітним дисбалансом, що супроводжується асинхронністю розслаблення. Важливе значення в цьому процесі надається дезорганізації м’язових волокон гіпертрофованого міокарда. Важливим є пошук диференційованих підходів до лікування хворих на ЦД 2-го типу вже на ранніх стадіях захворювання [92].

Порушення функціонального стану ендотелію, розвиток ішемії та метаболічних розладів в органах­-мішенях відіграють ключову роль у патогенезі СН, що розвивається на фоні АГ та ЦД 2-го типу [93].

Гіперглікемія, що призводить до мікроангіопатії, зменшує кількість капілярів на одиницю площі міокарда, що спричиняє ішемію останнього, апоптоз кардіоміоцитів та активацію процесів фіброгенезу. Гіперінсулінемія

та ІР, які можуть бути наслідком активації прозапальних цитокінів, призводять до фіброзу міокарда, а це, в свою чергу, до діастолічної дисфункції ЛШ [94].

При ЦД 2-го типу в умовах гіперглікемії та гіперінсулінемії різко порушуються процеси утилізації глюкози як енергетичного субстрату. ІР призводить до інактивації гексо- і глюкокінази в органах і тканинах, зниження периферичної утилізації глюкози, активує глюконеогенез у печінці, посилюючи гіперглікемію. У хворих на СН та ЦД 2-го типу переважають анаеробні шляхи енергетичного метаболізму, при яких лактат бере активну участь у процесі глюконеогенезу. При ЦД 2-го типу різке порушення окиснення пірувату в умовах ішемії призводить до підвищеного утворення лактату в постішемічному періоді. Підвищений вміст лактату призводить до посилення обміну Na+/Ca2+. Порушення транспорту кальцію спричиняє електромеханічний дисбаланс та асинхронність розслаблення міокарда, зниження еластичних властивостей та збільшення жорсткості стінок ЛШ [95].

Жорсткість коронарних артерій та самого міокарда підвищується у пацієнтів із ЦД 2-го типу. При тривалій роботі серцевого м’яза в умовах підвищеного навантаження у хворих на ЦД 2-го типу мобілізуються енергетичні та структурні резерви кардіоміоцитів із подальшим їх виснаженням і порушенням його функції [96].

Ураження міокарда у пацієнтів із ЦД розвивається незалежно від наявності атеросклерозу коронарних артерій. Варто зазначити, що у хворих на ЦД відбувається прискорення розвитку атеросклерозу. Гіперглікемія, гіперінсулінемія та ІР спричиняють посилення ліполізу та вивільнення великої кількості вільних жирних кислот із жирової тканини. Це призводить до пошкодження судинної стінки і посилення процесів атерогенезу. Хоча порушення ліпідного обміну, пов’язані з ЦД, прямо не впливають на розвиток пошкодження серця, часто вони відповідають за розвиток коронарного атеросклерозу в цих пацієнтів. Порушення метаболізму кардіоміоцитів, діабетична вегетативна нейропатія, мікроангіопатія є пусковими механізмами ураження міокарда за наявності ЦД [95].

Інсулінорезистентність та гіперінсулінемія відіграють істотну роль у патогенезі ремоделювання ЛШ у хворих на АГ та ЦД 2-го типу. Ці порушення запускають серію нейрогуморальних, метаболічних процесів, які є основою раннього та переважно гіпертрофічного ремоделювання ЛШ при коморбідній патології. Відбувається активація симпатоадреналової, РААС з подальшою трансформацією гіперкінетичного, гіперренінового варіанта гіпертензії в об’ємозалежний. Гіпертрофічні та проліферативні процеси, одним з яких є активація ФНП-α, призводять до швидкого гіпертрофічного ремоделювання, доповнюються процесами перевантаження серця об’ємом, що призводить до ексцентричного ремоделювання [97].

Інсулін має властивості вазодилататора за рахунок здатності пригнічувати потенціалозалежний потік іонів Ca2+. Він сприяє стимуляції транспорту глюкози та її фосфорилюванню з утворенням глюкозо-6-фосфату, який активує транскрипцію Ca-АТФази, що призводить до зниження вмісту внутрішньоклітинного Ca2+ та зменшення судинного опору. При АГ на фоні ІР ці механізми порушуються, підвищується судинний опір, збільшується постнавантаження на серцевий м’яз, виникає ураження судинної стінки, що включає пошкодження ендотелію, зміни архітектоніки середньої та поверхневої оболонок судин зі збільшенням в їх структурі частки сполучнотканинного компонента. У пацієнтів із АГ та IP підвищується жорсткість судинної стінки внаслідок зменшення кількості еластичних волокон і збільшення колагенових у медіальному шарі артеріальної стінки [98].

Відносний ризик виникнення дисфункції ЛШ прогресивно зростає приблизно на 10–15 % на кожне підвищення на 1 % вмісту HbA1c понад норму. Цукровий діабет сприяє декомпенсації клінічного стану хворих із діастолічною СН [99].

Підвищені концентрації ФНП-α можуть виступати в якості раннього маркеру ЦД 2-го типу, зважаючи на доведену участь цього білку в розвитку ІР [100]. Фактор некрозу пухлин-α впливає на прогресування атерогенезу за рахунок активації інших цитокінів, факторів росту та стимуляції молекул адгезії. Цей кахексин відіграє важливу роль у формуванні дисфункції ендотелію в умовах ІР [101].

Фактор некрозу пухлин-α є одним із інгібіторів секреції адипонектину. Останній має антиатерогенні властивості, які полягають у пригніченні адгезії моноцитів, зниженні їх фагоцитарної активності, зменшенні накопичення ліпопротеїдів у стінці судин, зменшенні ушкодження ендотелію судин. Таким чином, ФНП-α сприяє прогресуванню атеросклеротичного ураження судинної стінки [102].

Таким чином, ремоделювання та гіпертрофія ЛШ, що визначаються після обчислення ІММЛШ, призводять до діастолічної дисфункції, яка є характерною ознакою ураження серця у хворих на ЦД 2-го типу. Гіперінсулінемія при високій ІР – це один із механізмів розвитку порушення функції діастоли у пацієнтів із ЦД 2-го типу, тому що саме інсулін стимулює проліферацію факторів фіброзу кардіоміоцитів із збільшеним умістом екстрацелюлярного матриксу у вигляді колагену, спричинюючи підвищення жорсткості шлуночків; гіперглікемію, яка призводить до утворення і накопичення кінцевих продуктів глікозилювання у міокарді та артеріях, що кровопостачають серцевий мʼяз, зі збільшенням їх жорсткості, а також до посилення ліполізу та вивільнення великої кількості вільних жирних кислот із жирової тканини, що призводить до пошкодження судинної стінки і посилення процесів атерогенезу.

**1.4.** **Медикаментозний вплив на ланки патогенезу артеріальної гіпертензії із супутнім цукровим діабетом 2-го типу**

Комплексний підхід до лікування пацієнтів із АГ та супутнім ЦД 2-го типу є необхідною складовою ведення коморбідних хворих. Без сумніву, контроль АТ і глікемії є першочерговими завданнями. Зниження вмісту атерогенних ліпопротеїдів, альбумінурії, регрес гіпертрофії міокарда ЛШ − важливі складові вдалого ведення пацієнтів із зазначеною супутньою патологією.

У дослідженні ACCORD було доведено, що адекватний контроль вмісту глюкози в крові пацієнтів із ЦД 2-го типу є недостатнім для попередження ризику розвитку ССУ. Обов’язковими є вплив на інші ланки патогенезу захворювання [103], до яких належать дисліпідемія, ДН, ремоделювання чи гіпертрофія ЛШ, дисфункція ендотелію судин, імунне запалення.

Згідно з рекомендаціями ADA (2017) систематизована оцінка АГ, дисліпідемії, альбумінурії є необхідною у пацієнтів із ЦД. Статини вважаються препаратами вибору для досягнення цільових рівнів показників ліпідного обміну, попередження ССУ у хворих на ЦД 2-го типу [7].

Згідно з рекомендаціями ADA (2014) у пацієнтів із ССЗ, включаючи АГ, та супутнім ЦД цільовими є наступні значення показників ліпідного профілю: ЗХС – менше ніж 4,5 ммоль/л, ХС ЛПНЩ – менше ніж 1,8 ммоль/л, ТГ – менше ніж 1,7; ХС ЛПВЩ – більше ніж 1,0 у чоловіків та 1,3 − у жінок [104].

Нефропротекція є одним із ефектів статинів та обумовлена їх антипротеїнуричною, васкулопротекторною дією відносно судин нирок, зменшенням ризику ССУ [105].

Здатність знижувати ризик утворення атеросклеротичної бляшки зумовлена як їх гіполіпідемічною активністю, так і комплексом унікальних плейотропних властивостей. Статини дозволяють не лише покращувати функцію клітин ендотелію, зменшуючи вивільнення ЕТ-1, а й зберігати його нормальну морфологічну структуру. Лікування статинами сприяє відновленню необхідного клітинного складу адвентиційного, ендотеліального та м’язового шарів артерії. Збереження їх архітектоніки, насамперед структури м’язового шару, є основою запобігання прогресуванню артеріальної жорсткості й механічному пошкодженню атеросклеротичних бляшок із подальшим розвитком атеротромботичних ускладнень [106].

Ризик розвитку ССУ є достовірно нижчим у пацієнтів із АГ без супутнього ЦД 2-го типу і рівнем САТ меншим за 120 мм рт. ст. порівняно з меншим за 140 мм рт. ст. [107]. У хворих на ЦД 2-го типу цільовим рівнем САТ є 130/80 мм рт. ст. [108].

Інгібітори ангіотензин-перетворюючого ферменту (ІАПФ) та блокатори рецепторів до ангіотензину (БРА) є препаратами першої лінії для зниження АТ, профілактики ССУ, запобігання прогресуванню ураження нирок у пацієнтів із АГ та супутнім ЦД у разі більшого за 300 мг/г рівня співвідношення альбуміну до креатиніну в сечі та нижчої за 60 мл/хв ШКФ [7].

Нефропротекція необхідна не лише за наявності мікроальбумінурії чи зниження ШКФ, а й практично в усіх випадках хворих на АГ. Нефропротекторний ефект ІАПФ та БРА обумовлений їх антигіпертензивною дією [109]. Високий вміст альдостерону та реніну сприяють поглибленню ІР, компенсаторним підвищенням функції β-клітин [110]. Блокада РААС асоціюється з удосконаленням показників метаболічних порушень у пацієнтів із ЦД 2-го типу [111].

Блокатори РААС є препаратами вибору в пацієнтів із ДН, оскільки вони знижують не лише АТ, а й екскрецію альбуміну, забезпечуючи нефропротекторну дію [112]. Проте, у рекомендаціях ADA (2017) зазначено, що ІАПФ чи БРА не рекомендується застосовувати у пацієнтів без АГ для запобігання прогресуванню ДН [7]. Таким чином, вказані класи антигіпертензивних препаратів доцільно призначати при коморбідній патології – АГ та ЦД. Інгібітори ангіотензин-перетворюючого ферменту мають більшу доказову базу стосовно ефективності, безпечності, позитивного впливу на прогноз у хворих на АГ порівняно з БРА [113].

Не було виявлено істотних відмінностей щодо ренопротекторного ефекту між ІАПФ та БРА [114]. Дослідження наявності вказаних особливостей є необхідним у пацієнтів із коморбідною патологією – АГ та супутнім ЦД 2-го типу.

Критеріями вибору антигіпертензивних препаратів у лікуванні ДН є антипротеїнурична дія, антисклеротичний ефект, відсутність негативного впливу на об’ємний нирковий кровотік, нирковий шлях елімінації. При прогресуванні ДН, яка супроводжується зниженням ШКФ, необхідно призначати препарати, що виводяться позанирковим шляхом. Телмісартан (80 мг/добу) найменше виводиться нирками порівняно з іншими препаратами класу БРА [39].

Блокатори рецепторів до ангіотензину є високоефективними щодо зниження ризику прогресування ураження нирок незалежно від їх антигіпертензивної дії завдяки зменшенню протеїнурії відповідно до результатів багатоцентрових досліджень (RENAAL, IDNT, IRMA, MARVAL), проведених у хворих на АГ та ЦД. Таким чином, сартани є препаратами першого вибору в лікуванні пацієнтів із АГ та ЦД з ураженням нирок [19].

У хворих на АГ та ЦД 2-го типу застосування 80 мг/день телмісартану протягом 6 місяців сприяє достовірному зниженню альбумінурії у жінок, збільшенню ШКФ, оптимізації метаболічного контролю шляхом достовірного зменшення вмісту HbA1c і ЗХС у пацієнтів обох статей [115].

Перевагою сартанів є наявність кардіопротекторного ефекту, який полягає у зменшенні жорсткості артерії та покращенні функції ендотелію, особливо за наявності АГ та коморбідного ЦД, порушення функції нирок. Блокатори рецепторів до ангіотензину рекомендовані для застосування хворим, які перенесли гостре порушення мозкового кровообігу (ГПМК), зважаючи на їх нейропротекторну дію [116].

У дослідженні DETAIL доведено, що телмісартан здатний чинити дозо- залежну нефропротекторну дію і знижувати прогресування нефропатії в пацієнтів із АГ та ЦД 2-го типу [117].

Телмісартан є помірним агоністом гамма-рецепторів, що активують проліферацію пероксисом (PPARγ). Цей препарат класу БРА має низку переваг перед класичними агоністами PPARγ – глітазонами: не сприяє затримці рідини, не провокує периферичних набряків, не призводить до прогресування СН [118].

Зазначені рецептори розміщені в клітинах жирової тканини, підшлункової залози, ендотелію, макрофагах та активують проліферацію пероксисом, за допомогою яких клітина позбавляється від токсичних речовин. Їх ефективність обумовлена нормалізацією ліпідного обміну в жировій тканині і покращанням ліпідного та вуглеводного обмінів у скелетних мʼязах і печінці. Активація PPARγ збільшує надходження глюкози до клітин печінки та скелетних мʼязів, зменшуючи її вміст в крові. Основне місце дії PPARγ – жирова тканина і макрофаги, фізіологічна роль − контроль за адипогенезом та метаболізмом жирних кислот. Ці рецептори стимулюють утворення нових адипозоцитів, сприяючи їх надходженню до жирової тканини, тим самим знижуючи вміст у мʼязовій, зменшуючи ліпотоксичність та відновлюючи чутливість до інсуліну [119].

Дослідниками доведено, що застосування телмісартану дозою 20−40−80 мг/добу приводить до зниження альбумінурії на 14 % упродовж шести тижнів у пацієнтів із АГ [120].

Зниження вмісту ЕТ-1 спостерігалося у сироватці крові хворих на АГ та ЦД 2-го типу на фоні приймання 80 мг/добу телмісартану впродовж трьох місяців [121].

Таким чином, телмісартан рекомендовано застосовувати пацієнтам із АГ та ЦД 2-го типу. Цей антигіпертензивних препарат є помірним агоністом PPARγ і має низку плейотропних ефектів, асоційованих із покращанням ЕД, відновленням резистентності тканин до інсуліну, зниженням глікемії, гіполіпідемічною дією. Отже, телмісартан доцільний для застосування у пацієнтів із дисліпідемією, що є однією з ланок патогенезу АГ та ЦД 2-го типу. Доведено, що PPARγ містяться в ендотеліальних клітинах, одним із продуктів синтезу яких є потужний вазоконстриктор ЕТ-1, який гальмує утворення оксиду азоту, призводячи не лише до спазму судин, а й до підвищення проникності судинної стінки для білків та ліпопротеїдів, швидкої проліферації гладкомʼязових клітин, експресії адгезивних молекул на поверхні ендотеліальних клітин, підвищеного тромбоутворення. Розроблення диференційованого підходу до призначення телмісартану залежно від вмісту ЕТ-1 є доцільним, оскільки даний вазоконстриктор індукує ліполіз в адипоцитах та призводить до ІР, обумовленої супресією перенесення глюкози до плазматичної мембрани клітин, а зазначений БРА є помірним агоністом PPARγ, значна кількість яких міститься в ендотелії, і сприяє покращанню ЕД та відновленню чутливості тканин до інсуліну.

**ВИСНОВОК ДО РОЗДІЛУ 1**

Порушення ліпідного обміну за наявності АГ та супутнього ЦД 2-го типу виникають унаслідок ІР, що призводить до зростання концентрації вільних жирних кислот у крові, підвищення синтезу ХС ЛПДНЩ і зниження їх гідролізу ліпопротеїдліпазою, та сприяє збільшенню кількості збагачених ТГ ліпопротеїдних частинок, що циркулюють у крові. Перевантажені ТГ частинки ХС ЛПНЩ стають добрим субстратом для печінкової ліпопротеїдліпази, внаслідок цього утворюються дрібні щільні частинки ХС ЛПНЩ, що через ушкоджений ендотелій капілярів ниркових клубочків захоплюються мезангіальними клітинами з утворенням пінистих клітин, навколо яких формуються колагенові волокна, і розвивається склероз.

Дисліпідемія відіграє вагому роль у розвитку атеросклерозу. У виникненні та прогресуванні ДН мають значення гломерулосклероз й АГ, оскільки порушення внутрішньониркової гемодинаміки внаслідок АТ-II-опосередкованого спазму вихідної артеріоли ниркового клубочка призводить до розвитку внутрішньоклубочкової гіпертензії і гіперфільтрації, підвищення проникності ендотелію до альбуміну. Ендотеліальна дисфункція виявляється феноменом альбумінурії. Ендотелін-1, що належить до продуктів синтезу ендотеліальних клітин, є потужним вазоконстриктором. До того ж глікозилювання колагену призводить до глікування базальних мембран клубочків нирок, а гемоглобіну – до утворення HbA1c. Важливим моментом у лікуванні АГ та ЦД 2-го типу є вибір препаратів, що чинять нефро- та кардіопротекторну дію. Концентрація sVCAM-1 є не лише маркером функціонального стану ендотелію, а й показником імунозапального статусу, оскільки ці молекули адгезії експресуються на поверхні ендотеліоцитів під впливом ФНП-α.

Для ЦД 2-го типу характерним є порушення функції діастоли. Діастолічна дисфункція серцевого м’яза пов’язана з підвищенням його жорсткості внаслідок кардіосклерозу, фіброзу; накопиченням кінцевих продуктів глікозилювання, акумуляція яких у позаклітинному просторі призводить до втрати еластичності судинної стінки; порушенням транспорту кальцію внаслідок електромеханічного дисбалансу та асинхронності розслаблення міокарда. Структурно-функціональні зміни міокарда ЛШ при ЦД 2-го типу виявляються у вигляді гіпертрофії чи ремоделювання, які визначаються із урахуванням ІММЛШ. Гіпертрофія міокарда також призводить до порушення функції діастоли. Гіперурикемія сприяє не лише поглибленню ДН, а й порушенню діастолічної функції серця.

Інгiбiтори АПФ та БРА є препаратами вибору в пацієнтів із АГ та супутнім ЦД 2-го типу, оскільки вони не лише знижують АТ, а й мають органопротекторні властивості. Додатковим плейотропним ефектом телмісартану є помірним вплив на PPARγ рецептори, активація яких зумовлює надходження глюкози до клітин печінки та скелетних мʼязів, зменшуючи її вміст у крові; сприяє покращанню ЕД та відновлює чутливість тканин до інсуліну. Таким чином, рекомендовано застосовувати саме телмісартан у пацієнтів із АГ та ЦД 2-го типу, а також оптимізувати лікування коморбідної патології шляхом розроблення диференційованого підходу до призначення вказаного БРА.

**РОЗДІЛ 2**

**МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ**

**2.1. Клінічна характеристика обстежених хворих**

Для досягнення встановленої мети та вирішення завдань дослідження було обстежено 136 осіб. Основну (І) групу склали 96 пацієнтів із АГ ІІІ стадії та ЦД 2-го типу, групу порівняння (ІІ) − 25 хворих на АГ ІІІ стадії. До групи контролю увійшли 15 добровольців, які проходили профілактичні медичні огляди, були визнані умовно здоровими з відсутністю ознак АГ, СН, порушень функції нирок, ліпідного і вуглеводного обмінів. Пацієнти перебували на лікуванні в неврологічному, кардіологічному та терапевтичному відділеннях Сумської міської клінічної лікарні № 1 упродовж 2014−2017 років.

Стадію, ступінь АГ визначали відповідно до Наказу МОЗ України від 24.05.2012 р. № 384 [108] та клінічних рекомендацій з артеріальної гіпертензії Європейського товариства гіпертензії (ESH) та Європейського товариства кардіологів (ESC) 2013 [23].

Діагноз, стадію, форму ЦД 2-го типу, цільові значення показників ліпідного спектра крові, САТ, ДАТ, ШКФ, кратність дослідження лабораторних та біохімічних показників, тактику лікування визначали відповідно до Наказу Міністерства охорони здоровʼя від 21.12.2012 № 1118 [122]. Діагностичні значення альбумінурії констатовано відповідно до Клінічних практичних рекомендацій щодо визначення та ведення хронічної хвороби нирок (KDIGO, 2012), де прийнято використовувати такі категорії як А1, А2, А3. Надане уточнення, що категорії А1 відповідає незначно підвищена, А2 – помірно підвищена, А3 – різко підвищена альбумінурія [54].

Тактику ведення пацієнтів І та ІІ груп, які мали дисліпідемію, було розроблено із урахуванням Методичних рекомендацій Асоціації кардіологів України «Дисліпідемії: діагностика, профілактика та лікування» (Київ, 2011) [123].

За Рекомендаціями Асоціації кардіологів України з діагностики та лікування хронічної серцевої недостатності (2017) було визначено варіант СН – зі зниженою (меншою за 40 %) чи збереженою фракцією викидку (ФВ) ЛШ (більшою за 40 %) [124]. Функціональний клас (ФК) ХСН оцінено за класифікацією Нью-Йоркської Асоціації Серця (NYHA, 1964) [125].

Критерії включення:

1) письмова згода на участь у дослідженні;

2) наявність у хворого підтвердженого діагнозу АГ ІІІ стадії та ЦД 2-го типу або АГ ІІІ стадії;

3) перенесені ССУ у вигляді інфаркту міокарда (ІМ), або ГПМК, або транзиторної ішемічної атаки (ТІА);

4) клінічні стадії ІІА та ІІБ СН, які відповідають критеріям ІІА та ІІБ стадій хронічної недостатності кровообігу за класифікацією Стражеска М.Д. та Василенка В.Х. [124];

5) ФК ІІ, ФК ІІІ ХСН (NYHA, 1964) [125].

Критерії виключення:

1) ЦД 1-го типу;

2) відмова пацієнта від участі в дослідженні;

3) вагітність та період лактації;

4) психічні розлади;

5) алергія на досліджувані препарати;

6) вірусні гепатити в анамнезі;

7) підвищення вмісту печінкових ізоферментів у сироватці крові;

8) ШКФ < 15 мл/хв.;

9) онкологічні захворювання;

10) гострі запальні процеси.

Клінічна характеристика хворих наведена в таблиці 2.1.1

*Таблиця 2.1.1*

**Клінічна характеристика обстежених пацієнтів**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Показник | | І група (n = 96) | ІІ група (n = 25) | контроль (n = 15) |
| Вік (роки) | | 62,3 ± 0,2 | 65,2 ± 0,9 | 60,7 ± 1,05 |
| Стать | ч | 52 (54,16 %) | 9 (36 %) | 6 (40 %) |
|  | ж | 44 (45,84 %) | 16 (64 %) | 9 (60 %) |
| CАТ (мм рт ст.) | | 153,0 ± 0,07 | 153,9 ± 0,43 | 126,7 ± 0,12 |
| ДАТ (мм рт ст.) | | 101,9 ± 0,04 | 101,1 ± 0,02 | 83,4 ± 0,13 |
| Тривалість АГ (роки) | | 8,1 ± 0,2 | 8,9 ± 0,13 |  |
| Глюкоза крові натще, ммоль/л | | 9,26 ± 0,14 | 4,9 ± 0,02 | 4,7 ± 0,12 |
| HbA1с (%) | | 8,48 ± 0,14 | 3,85 ± 0,17 | 3,83 ± 0,2 |
| ІМТ (кг/м2) | | 31,49 ± 0,38 | 29,8 ± 0,27 | 23,9 ± 0,45 |

Примітки:

1. n – кількість осіб;

2. ж – жінки;

3. ч – чоловіки

У 36 (37,5 %) хворих було виявлено інсулінозалежний ЦД 2-го типу, а у 60 (62,5 %) – інсулінонезалежний. Уперше встановленого діагнозу ЦД 2-го типу на момент обстеження не було констатовано в жодного пацієнта. Оскільки середня тривалість ЦД 2-го типу становила (9,57 ± 0,73) року, то хворих проконсультував ендокринолог та призначив відповідне лікування ще до початку нашого дослідження. Пацієнти отримували метформін (1500–2000 мг/добу) та/або препарати сульфонілсечовини (глімепірид – 4–6 мг /добу, гліклазид – 60–120 мг/добу), або інсулінотерапію препаратами людського інсуліну короткої (Хумодар Р, Фармасулін Н, Інсуман Рапід, Актрапід) та середньої тривалості дії (Хумодар Б, Фармасулін HNP, Інсуман базал, Протафан), а також аналогами препаратів інсуліну ультракороткої (Новорапід, Епайдра) та тривалої дії (Лантус) за схемою за відсутності досягнення цільового вмісту HbA1с на тлі лікування оптимальними дозами зазначених пероральних цукрознижуючих препаратів чи їх комбінацій.

Компенсований ЦД 2-го типу було установлено у 35 (36,46 %), декомпенсований – 61 (63,54 %) хворого.

В анамнезі у пацієнтів І групи ІМ було констатовано у 51 (53,1 %), ГПМК – у 25 (26,04 %), ТІА – у 15 (15,63 %), ІМ та ГПМК – у 5 (5,21 %) хворих; у пацієнтів ІІ групи ІМ було встановлено у 4 (16 %), ГПМК – у 3 (12 %), ТІА – у 18 (72 %) хворих (рис. 2.1.1).

Рис. 2.1.1 – Розподіл кардіоваскулярних ускладнень у хворих І та ІІ груп

З того часу, як відбулися ці ускладнення, у хворих на АГ та ЦД 2-го типу, пройшло (4,97 ± 0,2) років, АГ − (4,1 ± 0,05) року (p = 0,0291).

Отже, приблизно половина пацієнтів із АГ та ЦД 2-го типу у минулому перенесла ІМ, четверта частина – ГПМК, а у хворих на АГ без супутнього ЦД 2-го типу ССУ у вигляді ІМ та ГПМК відзначалися лише у 16 та 12 % хворих, проте майже три чверті (72 %) з них мали в анамнезі ТІА.

Хворі на АГ та ЦД 2-го типу скаржилися на: **спрагу – 55 пацієнтів (57,3 %), втомлюваність – 84 (87,5 %), періодичний головний біль – 72 (75 %), запаморочення – 53 (55,21 %), переважання нічного діурезу – 27 (28 %), поліурію – 75 (78,125 %), поліфагію – 64 (66,67 %), свербіж шкіри – 50 (52,08 %), слабість – 85 (88,54 %), сухість у роті – 77 (80,21 %), зниження гостроти зору – 87 (90,62 %), парестезії – 83 (86,46 %), оніміння дистальних відділів кінцівок – 63 (65,63 %),** набряки кінцівок **–** 26 (27,08 %), біль у м’язах **–** 35 (36,46 %), задишку при фізичному навантаженні **–** 83 (86,46%), задишку у спокої **–** 32 (33,33 %), періодичний біль у ділянці серця **–** 83 (86,46 %). Серед пацієнтів І групи під час обʼєктивного обстеження було констатовано жорстке дихання у 81 (84,38 %), хрипи в легенях – у 8 (7,56 %), збільшення живота за рахунок підшкірної жирової клітковини – у 84 (87,5 %), розширення меж серця вліво – у 95 (98,96 %).

Хворі на АГ без супутнього ЦД 2-го типу скаржилися на **втомлюваність – 20 (80 %), головний біль – 19 (76 %), запаморочення – 20 (80 %), слабість – 21 (84 %), зниження зору – 14 (56 %), парестезії – 9 (36 %), оніміння дистальних відділів кінцівок – 5 (20 %),** набряки кінцівок **–** 8 (32 %),біль у м’язах **–** 7 (28 %),задишку при фізичному навантаженні **–** 19 (76 %), задишку в спокої **–** 6 (24 %),періодичний біль у ділянці серця **–** 24 (96 %) хворих. Серед пацієнтів ІІ групи під час обʼєктивного обстеження було констатовано жорстке дихання у 23 (92 %), хрипи в легенях – 2 (8 %), збільшення живота за рахунок підшкірної жирової клітковини **–** 22 (88 %), розширення меж серця вліво – 24 (96 %) хворих.

Здійснене порівняння вмісту ЗХС, ХС ЛПВЩ, ХС ЛПНЩ, ХС ЛПДНЩ, ТГ, КА в обстежених пацієнтів І, ІІ груп та осіб групи контролю. Тип дисліпідемії визначено у хворих І та ІІ групи.

Показники ліпідного спектра крові проаналізовано окремо для пацієнтів із АГ та супутнім ЦД 2-го типу, які мали менший (n = 35) та більший (n = 61) за 8,0 % вміст HbA1с. Значення HbA1с було обране відповідно до рекомендацій ADA (2017), де зазначено, що цільовий рівень HbA1с для хворих на ЦД 2-го типу за наявності коморбідної патології, макросудинних ускладнень є менш жорстким і становить 8,0 % [7].

Рівень експресії sVCAM-1, звʼязок між концентрацією вказаної молекули адгезії і КА досліджено у пацієнтів І, ІІ груп та осіб групи контролю.

Функціональний стан нирок оцінено на підставі визначення альбумінурії, співвідношення альбуміну до креатиніну в сечі, ШКФ у хворих І та ІІ групи, умовно здорових осіб.

Категорію альбумінурії у коморбідних пацієнтів І групи визначено двома способами: відповідно до альбумінурії та співвідношення альбуміну до креатиніну в сечі з подальшим порівнянням результатів для отримання найбільш доцільного способу підрахунку. Категорії А1 відповідає незначно підвищена, А2 – помірно підвищена, А3 – різко підвищена альбумінурія [54].

Тривалість ЦД 2-го типу, рівень САТ, ДАТ, вміст HbA1с, показників ліпідного спектра крові оцінено у хворих на АГ та супутній ЦД 2-го типу окремо для трьох категорій альбумінурії: А1 (n = 15), А2 (n = 71), А3 (n = 10).

Концентрацію ЕТ-1 визначено у обстежених пацієнтів І, ІІ груп та осіб групи контролю. У хворих на АГ та супутній ЦД 2-го типу проаналізовано зв’язки між вмістом ЕТ-1 та глікемією натще, HbA1с, категорією альбумінурії, САТ, ДАТ.

Урикемію досліджено у пацієнтів І, ІІ груп та осіб групи контролю. Здійснено аналіз звʼязків між вмістом сечової кислоти та тривалістю АГ, ЦД 2-го типу, давністю ССУ, альбумінурією, ШКФ, ІМТ, показниками ліпідного спектра крові у обстежених хворих.

Геометрію ЛШ, варіант СН оцінено на підставі даних ехокардіографії у пацієнтів І, ІІ груп та осіб групи контролю. ІММЛШ розраховано двома способами: як відношення ММЛШ до ППТ та ММЛШ до зросту в степені 2,7.

Проаналізовано залежність між функцією серця та нирок у пацієнтів із АГ та ЦД 2-го типу на підставі виявлення зв’язку між ІММЛШ та альбумінурією, співвідношенням альбуміну до креатиніну в сечі, ШКФ.

Вміст ЕТ-1, сечової кислоти було проаналізовано залежно від ФК ХСН, структурних показників серця у пацієнтів із АГ та супутнім ЦД 2-го типу.

Вміст ФНП-α визначено в обстежених хворих І, ІІ груп та осіб групи контролю. У пацієнтів із АГ та супутнім ЦД 2-го типу концентрацію ФНП-α було обчислено залежно від ФК ХСН.

Для корекції дисліпідемії пацієнтам І та ІІ груп було призначено 10−20−40 мг/добу аторвастатину із урахуванням віку хворих [123], відповіді пацієнта на ліпідознижувальну терапію, що включає оцінку цільових рівнів ХС ЛПНЩ [7]. У хворих І та ІІ груп із досягненим цільовим рівнем ХС ЛПНЩ до початку нашого дослідження, було призначено середні дози аторвастатину (10−20 мг/добу). Усім іншим хворим І та ІІ груп було проведене лікування аторвастатином дозою 40 мг/добу, зважаючи на наявність ССУ в анамнезі, третьої стадії АГ, дуже високого кардіоваскулярного ризику.

Через шість місяців лікування аторвастатином було повторно взято біохімічний аналіз крові для визначення динаміки зміни показників ліпідного спектра крові. Кожні 2 місяці хворим визначали вміст аланін- амінотрансферази (АлАт), аспартатамінотрансферази (АсАт), креатинфосфокінази згідно з Методичними рекомендаціями Асоціації кардіологів України «Дисліпідемії: діагностика, профілактика та лікування» (Київ, 2011), ураховуючи проведення терапії аторвастатином [123].

Оскiльки тривалiсть АГ становила (8,1 ± 0,2) року, (8,9 ± 0,13) року у пацієнтів І та ІІ груп (p = 0,047), то хворі приймали антигіпертензивні препарати i ранiше.

Пацієнтів основної групи (96 осіб) було поділено на дві підгрупи залежно від призначеного у складі комплексної терапії блокатора РААС. Хворі І підгрупи (n = 56) приймали телмісартан (40–80 мг 1 раз на добу), ІІ (n = 40) – лізиноприл (10–20 мг 1 раз на добу).

Пацієнти І та ІІ груп окрім блокатора РААС отримували у складі комплексної терапії карведилол (25−50 мг/добу) або бiсопролол (5−10 мг/добу); амлодипін (5−10 мг/добу), торасемід (2,5−5−10 мг/добу), ацетилсалiцилову кислоту (75−100−150 мг/добу), аторвастатин (10−20−40 мг/добу). Протягом дослідження двоє пацієнтів із І підгрупи вибули й у ній залишилося 54 особи. Таким чином, простежити динаміку зміни показників функції серця та нирок ми мали змогу у 54 хворих. Через 3 місяці комплексного лікування пацієнтів із АГ та ЦД 2-го типу було повторно обстежено на вміст HbA1с, через 6 місяців – альбумінурії. Динаміку показників ехокардіографії було оцінено через 6 місяців від початку терапії.

Пацієнтам із АГ та ЦД 2-го типу із меншим за 10 пг/мл вмістом ЕТ-1 (n = 25), які ввійшли до Іа підгрупи, було призначено 40 мг/добу телмісартану. Хворим із більшим за 10 пг/мл (n = 29) (Іb підгрупа) вмістом ЕТ-1 − 80 мг/добу телмісартану. Ми визначили динаміку альбумінурії та ІММЛШ в Іа та Іb підгрупах під впливом лікування з метою оцінювання органопротекторних властивостей телмісартану і лізиноприлу.

Серед осіб групи порівняння (n = 25) телмісартан (40−80 мг/добу) вживали 14 пацієнтів, лізиноприл (10−20 мг/добу) – 11 хворих.

Упродовж нашого дослідження троє осіб були виключені за власним бажанням ще на початковому етапі: двоє – з І групи; один – із ІІ групи.

**2.2. Методи дослідження**

Обстеження проведене усім пацієнтам, які брали участь у дослідженні. Діагноз установлювали на підставі скарг, анамнезу, даних обʼєктивного обстеження, результатів лабораторних (біохімічних, імуноферментних), інструментальних досліджень. Оброблення результатів здійснювали з використаням статистичних методів.

У діагностичній лабораторії Сумської міської клінічної лікарні №1 було визначено вміст ЗХС, ХС ЛПВЩ, ТГ, АлАт, АсАт, сечової кислоти, HbA1с, альбумінурії, ФНП-α, sVCAM-1.

Вміст ЕТ-1 було досліджено у діагностичній лабораторії Харківської міської клінічної лікарні швидкої і невідкладної медичної допомоги ім. проф. О. І. Мещанінова.

**Клінічні методи**

Із пацієнтами було проведено детальну бесіду та з’ясовано анамнез життя, захворювання, деталі обстеження, суть і тривалість попереднього медикаментозного лікування; здійснено об’єктивний огляд кожного хворого.

**Антропометричні методи**

Після вимірювання зросту (м) за допомогою сантиметрової стрічки та ваги тіла (кг) пацієнтам було обчислено ІМТ за формулою А. Кетле, рекомендованою ВООЗ, 2000:

ІМТ (кг/м2) = вага/зріст2 [126] (2.2.1)

Ступінь ожиріння встановлювали в залежності від ІМТ згідно з нормативною на сьогодні класифікацією ВООЗ (2000) [126].

Площу поверхні тіла було обчислено за формулою Мостеллера як корінь квадратний із співвідношення добутку ваги та зросту до 3600 [127].

ППТ (м2) = √(вага×зріст)/3600 (2.2.2)

**Біохімічні методи**

Вміст ЗХС, ХС ЛПВЩ, ТГ було оцінено на автоматичному біохімічному аналізаторі Cobas Mira Plus.

Визначення ЗХС проводилося ензиматичним фотоколориметричним методом, заснованому на реакції Тріндера. Під дією фермента холестерол-естерази відбувався гідроліз ефірів холестерину з утворенням власне холестеролу і вільних жирних кислот. Утворений в результаті гідролізу холестерин під дією холестерол-оксидази розщеплювався до 4-холестенону та перекису водню, який під впливом пероксидази у присутності фенолу перетворювався на хінон рожевого кольору. Інтенсивність забарвлення була пропорційною до концентрації ЗХС в пробі. Із використанням спектрофотометру при довжині хвилі 480−520 нм було визначено вміст ЗХС кількісно [128].

Визначення ТГ проводилось ензиматичним колориметричним методом з використанням методики, розробленої Bucolo G. та David H (1973 р.). Під впливом ліпази відбувався гідроліз ТГ з утворенням жирних кислот та еквімолярної кількості гліцерину. Гліцерин за наявності аденозинтрифосфату, гексокінази і гліцерофосфатоксидази окиснювався з утворенням еквімолярних кількостей перекису водню. Пероксидаза каталізувала окиснення хромогенних субстратів перекисом водню за наявності хлорфенолів з утворенням забарвленого продукту. Інтенсивність забарвлення була прямо пропорційною концентрації ТГ в пробі і вимірювалася фотометрично при довжині хвилі 480−520 нм [129].

Кількісне визначення ХС ЛПВЩ у сироватці крові хворих проводилось методом преципітації шляхом осадження фосфовольфрамовою кислотою за наявності хлористого магнію [128].

ХС ЛПНЩ та ХС ЛПДНЩ було обчислено за методикою W. T. Friedewald [130], доцільність застосування якої вказана у Методичних рекомендаціях Асоціації кардіологів України «Дисліпідемії: діагностика, профілактика та лікування» (2011) [123]:

ХС ЛПДНЩ = ЗХС – ХС ЛПВЩ – ХС ЛПНЩ (2.2.3)

ХС ЛПНЩ = ЗХС – ХС ЛПВЩ – 0,45 ∙ ТГ. (2.2.4)

Коефіцієнт атерогенності було обчислено за формулою О. М. Клімова [131]:

КА = (ЗХС − ХС ЛПВЩ)/ХС ЛПВЩ. (2.2.5)

Визначення вмісту АлАт, АсАт в сироватці крові було здійснене за методикою Reitman S. тa Frankel S. (1957 р.). У результаті реакції трансамінування, яка каталізувалася АсАТ, утворювалася щавелеоцтова кислота, а у результаті реакції трансамінування, яка каталізувалася АлАт – піровиноградна кислота. Піровиноградна кислота у лужному середовищі взаємодіяла з 2,4 динітрофенилгідразином з утворенням пофарбованого гідразону. Інтенсивність зміни кольору була пропорційною кількості піровиноградної кислоти, яка була досліджена фотоколориметрично. Активність АлАт і АсАт визначали в мікромолях піровиноградної кислоти, що утворилася при інкубації 1 мл сироватки крові за 1 годину при температурі 37°С [132].

Вміст сечової кислоти було визначено ферментативним фото- колориметричним тестом. Проведена реакція з уриказою, в результаті якої виділився перекис водню, який у присутності пероксидази з 3,5-дихлоро-2-гидроксибензол взаємодіяв з сульфоновою кислотою і 4-амінофеназоном із утворенням червоно-фіолетового хіноніміна. Більшій інтенсивності забарвлення відповідав вищий вміст сечової кислоти в сироватці крові [133].

HbA1с визначали у сироватці крові за допомогою геміглобінцианідного методу, принцип якого полягав у тому, що гемоглобін при взаємодії з залізосиньородистим калієм окиснювався до метгемоглобіну. Останній утворював з ацетонціангідрином цианметгемоглобін (геміглобінцианид), інтенсивність забарвлення якого була пропорційною вмісту гемоглобіну. Процентний вміст HbA1с визначається фотоколориметрично [134].

ШКФ було розраховано із використанням формули Cockroft-Gault, доцільність застосування якої вказано у рекомендаціях Американської асоціації діабету (2017) [7] та KDIGO (2012) [54].

Вміст креатиніну у сечі було визначено за допомогою колориметричного методу, який полягав у тому, що при взаємодії креатиніну з пікриновою кислотою у лужному середовищі відбувалася зміна кольору на помаранчевий, обумовлена утворенням таутомеру пікрату креатиніну [135].

**Імуноферментні методи**

Концентрацію альбумінурії визначено в одноразовій ранковій порції сечі на напівавтоматичному аналізаторі BA-88 (Китай) методом одностадійного конкурентного імуноферментного аналізу [136].

Визначення вмісту ЕТ-1 проводили за допомогою імуноферментного набору «Amersham Pharmacia Biotech» згідно інструкції виробника. Забір крові здійснювали з ліктьової вени у охолоджені пробірки, які містили натрієву сіль етилендіамінтетраоцтової кислоти з розрахунку 1 мг на 1 мл крові. Венозну кров центрифугували протягом 50 хвилин при 3000 об/хв при температурі 4°С. Отриману сироватку зберігали при температурі −27°С. Перед визначенням вмісту ЕТ-1 з метою очищення сироватки було проведено афінну хроматографію за допомогою колонок Amprep 500 mg C2 фірми «Amersham Pharmacia Biotech». Наступним етапом було побудова калібровочної кривої та визначення оптичної щільності зразків в залежності від концентрації ЕТ-1 у лунці. З метою безпосереднього визначення концентрації ЕТ-1 здійснювали перерахунок з урахуванням ступеню концентрації зразків при проведенні хроматографії. Необхідну концентрацію ЕТ-1 виражали в пг/мл.

Кількісний вміст ФНП-α у сироватці крові визначали методом твердофазового імуноферментного аналізу із використанням наборів реактивів ТОВ «Укрмедсервіс» (Донецьк) згідно інструкції фірми-виробника. Після забору крові із ліктьової вени з неї готували сироватку, яку було заморожено при температурі −27°С, а перед використанням доведено до кімнатної температури. У якості реактивів було використано розбавляючий розчин, промиваючий розчин, контрольний зразок, конʼюгат 1, конʼюгат 2, субстратний буфер, субстрат, зупиняючий реагент, планшет. Калібровані проби було приготовано шляхом розведення контрольного зразку, який містив 500 пг/мл ФНП-α, за схемою. Після послідовного розведення контрольного зразку концентрація ФНП-α у пробах становила відповідно 250 пг/мл, 125 пг/мл, 60 пг/мл, 30 пг/мл, 0 пг/мл. На фотометрі вертикального сканування виміряли оптичну щільність у лунках при довжині хвилі 492 нм.

Рівень експресії sVCAM-1 визначали за допомогою імуноферментного методу у сироватці крові, використовуючи набір «sVCAM-1 Elisa kit» (Diaclone, Франція) згідно інструкції фірми-виробника. Проведено такий різновид імуноферментного аналізу як «сендвіч» метод. У якості імуносорбента виступало моноклональне біотинільоване антитіло, специфічне для sVCAM-1. Протягом першої інкубації відбувалося одночасне інкубування антигену sVCAM-1 та специфічного для sVCAM-1 моноклонального біотинільованого антитіла. Після промивання лунок від компонентів, які не зв’язалися, було додано фермент – стрептавідин-пероксидазу. Після другої інкубації та промивання лунок від залишків фементу, які не зв’язалися, було додано розчин субстрату для запуску реакції щодо зміни кольору. Чим інтенсивніше відбувалася зміна кольору, тим більшою була концентрація sVCAM-1. Показник було визначено кількісно у нг/мл після побудови стандартної кривої.

**Інструментальні методи**

Пацієнтам виміряли АТ через 20 хв після відпочинку в положенні сидячи у спокійному стані манжетою відповідного розміру на передпліччі на рівні серця за допомогою автоматичного тонометра. Артеріальний тиск було зафіксовано окремо на обох руках та обрано середній показник. У разі, якщо середні значення АТ на правій і лівій руках відрізнялися, ми вибирали більший показник.

Реєстрацію пульсу було проведено за допомогою автоматичного тонометра, частоти серцевих скорочень − під час об’єктивного обстеження із використанням фонендоскопа фірми Microlife та ЕКГ-дослідження.

Ехокардіографію в М- і В-режимах на апаратах «Alpinion» і «Kontron» було проведено двічі з інтервалом 6 місяців з метою оцінки динаміки лікування. Систолічну СН діагностували, якщо ФВ ЛШ не пере­вищувала 40 %.

Після визначення кінцево-діастолічного розміру (КДР) та кінцево-систолічного розміру (КСР) за допомогою ехокардіографії було обчислено кінцево-діастолічний об’єм (КДО) і кінцево-систолічний об’єм (КСО) за формулами L. Teicholz [137]:

КСО = (7 x КСР3)/(2,4 + КСР), (2.2.6)

КДО = (7 x КДР3)/(2,4 + КДР). (2.2.7)

Для оцінювання діастолічної СН було обчислено ММЛШ, внутрішню товщину стінок (ВТС) ЛШ, ІММЛШ. Індекс маси міокарда ЛШ прийнято розраховувати за формулою Американського товариства з ехокардіографії як відношення ММЛШ до ППТ. Значення ІММЛШ − 115 г/м2 у чоловіків та 95 г/м2 у жінок широко використовують як порогові для оцінювання гіпертрофії ЛШ [23].

Проте згідно з рекомендаціями Американського товариства з ехокардіографії, до якого входить група Devereux, виданих в співавторстві з Європейською асоціацією з ехокардіографії у 2005 р., пропонується обчислювати ІММЛШ як відношення ММЛШ до зросту в степені 2,7 [138]. Перший метод визначення більш поширений, але він на відміну від другого може приводити до заниження ІММЛШ у пацієнтів із надлишковою вагою тіла та ожирінням за рахунок збільшення ППТ. Тобто збільшення значення ППТ, що стоїть у знаменнику формули ММЛШ/ППТ, нівелює виявлення можливого патологічного збільшення ММЛШ при ожирінні. Згідно з рекомендаціями Європейського товариства з гіпертензії/Європейського товариства кардіологів (2013 р.) [23] відношення ММЛШ до зросту в степені 2,7 рекомендовано використовувати в пацієнтів із надлишковою масою тіла та ожирінням із метою усунення впливу відхилень у будові тіла та уникнення гіподіагностики гіпертрофії ЛШ. Порогові значення: 48 г/м2,7 − для чоловіків та 44 г/м2,7 − для жінок [139,140]. Зважаючи на вищенаведені докази, ІММЛШ було обчислено двома способами з метою відбору найоптимальнішої формули. Для оцінювання ММЛШ ми використали формулу, рекомендовану Американським товариством ехокардіографії (ASE) для оцінювання ММЛШ, що базується на лінійних вимірюваннях і моделі ЛШ у вигляді витягнутого еліпсоїда:

ММЛШ (г) = 0,8 ∙ {1,04 ∙ ([(КДР + ТЗСЛШ + ТМШП)3 – (КДР)3]} + 0,6,

(2.2.8)

де: КДР – кінцево-діастолічний розмір ЛШ; ТМШП − товщина міжшлуночкової перетинки; ТЗС – товщина задньої стінки ЛШ [138].

Внутрішню товщину стінок ЛШ обчислено за формулою:

ВТС = (ТМШП + ТЗСЛШ)/КДР [100]. (2.2.9)

Методика, за якою ІММ ЛШ визначається як співвідношення ММЛШ до ППТ є більш поширеною, але може приводити до заниження ІММЛШ у пацієнтів із надлишковою масою тіла та ожирінням за рахунок збільшення ППТ. При ожирінні маса тіла та ППТ у хворих зростають за рахунок жирової тканини. Збільшення значення ППТ може нівелювати виявлення можливого патологічного збільшення ММЛШ при ожирінні.

Формули, що були використані для обчислення ІММЛШ:

ІММ (г/м2,7) = ММЛШ/зріст2,7[23], (2.2.10)

ІММ (г/м2) = ММЛШ/ППТ [138]. (2.2.11)

На підставі величини ІММЛШ та ВТСЛШ виділили 4 геометричних типи ЛШ: нормальну геометрію (ІММЛШ у межах норми, ВТСЛШ < 0,42); концентричне ремоделювання (ІММЛШ у межах норми, ВТСЛШ > 0,42); концентричну гіпертрофію (ІММЛШ збільшений, ВТСЛШ > 0,42); ексцентричну гіпертрофію (ІММЛШ збільшена, ВТСЛШ < 0,42) [23,139].

Було проведено доплерехокардіографію. Пікова швидкість кровотоку через мітральний клапан при ранньому діастолічному наповненні відповідала хвилі Е, тоді як швидкість кровотоку при скороченні передсердь відповідала хвилі А. З одержаних даних здійснене обчислення співвідношення Е/А. У нормі амплітуда хвилі Е вища за амплітуду хвилі А, і співвідношення Е/А становить приблизно 1,5. Процес релаксації порушується на ранніх стадіях діастолічної дисфункції за рахунок енергійного скорочення передсердь, співвідношення Е/А знижується і становить менше ніж 1,0. У разі прогресування захворювання знижується піддатливість ЛШ, унаслідок цього зростає тиск у лівому передсерді (ЛП); це, у свою чергу, збільшує раннє наповнення ЛШ, незважаючи на порушення його релаксації. Така парадоксальна нормалізація співвідношення Е/А називається псевдонормалізацією. У пацієнтів із тяжкою діастолічною дисфункцією наповнення ЛШ відбувається переважно в ранню діастолу, внаслідок цього співвідношення Е/А становить понад 2,0, що відповідає рестриктивному типу порушення [125].

**Статистичні методи**

Одержані дані оброблені методом варіаційної статистики за допомогою програми Microsoft Excel 2016. За допомогою критерію Колмагорова − Смирнова здійснювали перевірку гіпотези щодо нормального розподілення сукупностей. У разі, якщо ми не змогли відкинути гіпотезу, що закон розподілення є нормальним, було використано критерій Стьюдента для незалежних і парних виборок. Розраховували значення середнього арифметичного (М), похибки середнього арифметичного (m), достовірності розходжень між показниками (р). Значення р < 0,05 вважали статистично значущими. Для оцінювання тісноти зв’язку між змінними використовували коефіцієнт кореляції Пірсона (r), статистичну значущість якого перевіряли за t-критерієм Стьюдента. Позитивний кореляційний зв’язок дуже слабкої сили було констатовано за умови r < 0,2; слабкої сили – 0,2 < r < 0,5; середньої сили – 0,5 < r < 0,7; сильний – 0,7 < r < 0,9; дуже сильний – 0,9 < r < 1.

**РОЗДІЛ 3**

**ПОКАЗНИКИ ЛІПІДНОГО ОБМІНУ В ПАЦІЄНТІВ ІЗ АРТЕРІАЛЬНОЮ ГІПЕРТЕНЗІЄЮ ТА ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ 2-ГО ТИПУ**

**3.1. Особливості ліпідного обміну в пацієнтів із артеріальною гіпертензією та цукровим діабетом 2-го типу**

У пацієнтів із АГ та ЦД 2-го типу будь-який вид дисліпідемії призводить до дисбалансу атерогенних та антиатерогенних ліпопротеїдів, пошкодження судинної стінки, розвитку атеросклеротичного процесу за наявності дисфункції ендотелію, імунозапального компонента. Саме фіброз є основою ураження нирок при ЦД 2-го типу, підвищення жорсткості та порушення функції діастоли серцевого мʼяза. Усі вищезгадані факти обґрунтовують необхідність корекції дисліпідемії у хворих на АГ та супутній ЦД 2-го типу.

Ліпідознижувальну терапію було призначено пацієнтам ще до початку нашого дослідження, зважаючи на вік, наявність перенесених у минулому ССУ. Хворі приймали статини, бо вони є препаратами першого ряду у лікуванні дисліпідемії пацієнтів із АГ та ЦД 2-го типу [123], рекомендовані для первинної та вторинної профілактики ССУ та запобігання формування атеросклеротичного процесу [10].

Дослідження ліпідного спектра крові показало, що у пацієнтів І, ІІ груп та осіб групи контролю вміст ЗХС становив (5,22 ± 0,1) ммоль/л, (4,69 ± 0,32) ммоль/л, p1-2 = 0,0393; (4,18 ± 0,58) ммоль/л, p1-3 = 0,0027 відповідно; ХС ЛПВЩ – (1,16 ± 0,01) ммоль/л, (1,22 ± 0,04) ммоль/л, p1-2 = 0,0352; (1,3 ± 0,12) ммоль/л, p1-3 = 0,0092; ХС ЛПНЩ − (2,84 ± 0,01) ммоль/л, (2,78 ± 0,02) ммоль/л, p1-2 = 0,0076; (2,76 ± 0,08) ммоль/л, p1-3 = 0,0477; ХС ЛПДНЩ – (1,23 ± 0,1) ммоль/л, (0,67 ± 0,34) ммоль/л, p1-2 = 0,0338; (0,67 ± 0,21) ммоль/л, p1-3 = 0,0379; ТГ – (2,33 ± 0,1) ммоль/л, (1,63 ± 0,51) ммоль/л, p1-2 = 0,0326; (1,33 ± 0,5) ммоль/л, p1-3 = 0,0022 відповідно.

Таким чином, у пацієнтів із АГ та ЦД 2-го типу вміст ЗХС, ХС ЛПНЩ, ХС ЛПДНЩ, ТГ був достовірно вищим, ніж у хворих на АГ без супутнього ЦД 2-го типу, а ХС ЛПВЩ – достовірно нижчим (p < 0,05), що свідчить про більшу проатерогенну спрямованість при поєднанні АГ та ЦД 2-го типу.

Коефіцієнт атерогенності у пацієнтів І групи становив (3,85 ± 0,2), ІІ – (2,95 ± 0,4), p1-2 = 0,0439; групи контролю – (2,24 ± 0,56), p1-3 = 0,0043 (рис. 3.1.1).

Рис. 3.1.1 – Оцінка коефіцієнта атерогенності в обстежених пацієнтів

Коефіцієнт атерогенності у хворих на АГ та супутній ЦД 2-го типу виявився вищим, ніж у пацієнтів із однією АГ, що свідчить про більшу проатерогенну спрямованість за наявності коморбідної патології.

Достовірну позитивну залежність установлено між рівнем КА та глікемією натще у хворих ІІ групи (r = 0,47; p = 0,0154). Таким чином, чим вищою є гіперглікемія, тим достовірно більшою є вираженість атеросклеротичних змін у пацієнтів із АГ. Позитивний звʼязок між вмістом глюкози крові натще та КА у хворих І групи з коморбідною патологією виявився недостовірним (r = 0,14; р = 0,1714). Можливо, це можна пояснити тим, що зміна не стільки кількісних, скільки якісних характеристик ліпопротеїдів (здатність утворювати гліковані сполуки, малі щільні розміри ХС ЛПНЩ, які легше проникають через ендотеліоцити судинної стінки) є важливою характеристикою для пацієнтів із ЦД 2-го типу.

Дисліпідемія була виявлена у 93 хворих (96,88 %) на АГ та ЦД 2-го типу і в 24 (96 %) − на АГ. Комбінований тип дисліпідемії (підвищення ЗХС, ХС ЛПНЩ, ТГ, зниження ХС ЛПВЩ), який є найбільш несприятливим у прогностичному плані, було констатовано у 18 пацієнтів (18,8 %) І групи та жодного − ІІ. Зниження ХС ЛПВЩ та підвищення ТГ відзначалися у 9 хворих (9,38 %) І групи і не були констатовані в жодного пацієнта ІІ групи. Зниження ХС ЛПВЩ, підвищення ТГ, ХС ЛПНЩ були у 2 хворих (2,08 %) І групи та в 1 (4 %) − ІІ групи. Підвищення ЗХС, ХС ЛПНЩ, ТГ констатовано у 23 пацієнтів (24 %) І групи та 6 (24 %) − ІІ групи; підвищення ХС ЛПНЩ та зниження ХС ЛПВЩ − у 6 хворих (6,25%) І групи та жодного − ІІ групи; підвищення ЗХС, ХС ЛПНЩ та зниження ХС ЛПВЩ – у 5 пацієнтів (5,21 %) І групи та у 2 (8 %) – ІІ групи; підвищення ЗХС та ХС ЛПНЩ – у 12 хворих (12,5 %) І групи та 4 (16 %) – ІІ групи; підвищення ЗХС та зниження ХС ЛПВЩ – у 4 пацієнтів (4,17 %) І групи та жодного – ІІ групи; підвищення ХС ЛПНЩ та ТГ – у 2 хворих (2,08 %) І групи та в 6 (24 %) – ІІ групи. У обстежених І та ІІ груп підвищення ХС ЛПНЩ констатовано відповідно у 8 (8,33 %) та 6 (24 %) пацієнтів; ТГ – в 1 (1,04 %) коморбідного хворого. Зниження ХС ЛПВЩ відзначене у 2 пацієнтів (2,08 %) І групи та жодного – ІІ групи.

Отже, комбінований тип дисліпідемії відзначається приблизно у п’ятої частини хворих (18,75 %) на АГ та ЦД 2-го типу, що свідчить про більшу проатерогенну спрямованість порівняно з пацієнтами з АГ та практично здоровими особами і необхідність корекції дисліпідемії для попередження ризику виникнення нових ССУ.

Ліпідна тріада, яка включає збільшення концентрації ТГ, зниження ХС ЛПВЩ та переважання у крові дрібних щільних частинок ХС ЛПНЩ, є характерною для пацієнтів із ЦД 2-го типу [10]. Але, відповідно до результатів нашого дослідження, саме комбінований тип дисліпідемії, складовою якого є гіперхолестеринемія, констатовано частіше, ніж зазначену ліпідну тріаду. Це можна пояснити наявністю супутньої АГ у хворих на ЦД 2-го типу, більш глибокими порушеннями ліпідного обміну за наявності коморбідної патології. А зниження ХС ЛПВЩ та підвищення ТГ були наявними лише у 9,38 % пацієнтів І групи.

Ні комбінований тип дисліпідемії, ні одночасне зниження ХС ЛПВЩ та підвищення ТГ не були констатовані у хворих на АГ. Проте у 2,038 % пацієнтів І групи одночасно з підвищенням ТГ та зниженням ХС ЛПВЩ виявлене й збільшення ХС ЛПНЩ. Це може бути пояснене наявністю супутньої АГ, для якої характерний саме цей атерогенний варіант дисліпідемії. Зазначений варіант дисліпідемії спостерігається і у 4 % пацієнтів ІІ групи. Майже четверта частина хворих (24 %) І та ІІ груп мають підвищений вміст ТГ, ХС ЛПНЩ, ЗХС за нормальних значень антиатерогенних ліпопротеїдів. Майже четверта частина хворих на АГ (24 %) мають збільшення вмісту ТГ та ХС ЛПНЩ за нормальних значень ЗХС. Проте у пацієнтів із коморбідною патологією такий тип дисліпідемії трапляється лише у 2,08 %. Ізольоване підвищення ХС ЛПНЩ спостерігається у 2,9 раза частіше у хворих на АГ порівняно з пацієнтами із АГ та супутнім ЦД 2-го типу. Натомість серед пацієнтів І групи більший відсоток осіб зі зниженим вмістом ХС ЛПВЩ (як ізольованим, так і в поєднанні з підвищеним вмістом ХС ЛПНЩ, ЗХС). У 12,5 % хворих на АГ та ЦД 2-го типу спостерігається збільшення вмісту ЗХС і ХС ЛПНЩ без зниження ХС ЛПВЩ. Можливо, це обумовлено якісними змінами ХС ЛПВЩ, їх глікозилюванням і втратою антиатерогенних властивостей.

Таким чином, у 96,88 % пацієнтів І групи та в 96 % хворих ІІ групи спостерігається той чи інший тип дисліпідемії, що потребує корекції.

**3.2. Дослідження зв’язку між вмістом глікозильованого гемоглобіну та показниками ліпідного спектра крові у хворих на артеріальну гіпертензію та цукровий діабет 2-го типу**

Глікозильований гемоглобін визнано «золотим стандартом» компенсації у хворих на ЦД 2-го типу, фактором ризику розвитку ССУ при поєднанні АГ та ЦД 2-го типу і показником порушення функції нирок, зважаючи на його здатність накопичуватися в базальних мембранах капілярів клубочків. Визначення вмісту HbA1с є доцільним для оцінювання кардіоваскулярного ризику [141]. Аналіз 10-річного клінічного дослідження з контролю діабету та його ускладнень DCCT (The Diabetes Control and Complications Trial) продемонстрував, що кожний відсоток зменшення показника HbA1с супроводжується зниженням ризику мікросудинних ускладнень (ретинопатії, нефропатії) на 35 % [142].

Глікемія натще склала (9,26 ± 0,14) ммоль/л, вміст HbA1с – (8,48 ± 0,14) % у пацієнтів І групи. Достовірне зростання вмісту HbA1с із збільшенням глікемії (r = 0,43; р < 0,0001) установлено саме при коморбідній патології – АГ і ЦД 2-го типу. Таким чином, залежність між вказаними показниками у проведеному нами дослідженні виявилася слабкою. Це можна пояснити тим, що не лише глікемія впливає на ступінь компенсації ЦД 2-го типу. Важливе значення саме за наявної супутньої АГ відіграють і інші чинники – дисліпідемія, альбумінурія, гіпертрофія міокарда ЛШ, які виступають ще і в якості незалежних факторів ризику розвитку ССУ у хворих на зазначену коморбідну патологію.

У пацієнтів І групи із меншим та більшим за 8,0 % вмістом HbA1с відповідно вміст ЗХС становив (5,51 ± 0,13) ммоль/л, (5,06 ± 0,15) ммоль/л, p = 0,0449; ХС ЛПВЩ – (1,22 ± 0,02) ммоль/л, (1,13 ± 0,03), p = 0,0367; ХС ЛПНЩ – (2,93 ± 0,08) ммоль/л, (2,78 ± 0,03) ммоль/л, p = 0,0406; ХС ЛПДНЩ – (1,36 ± 0,09) ммоль/л, (1,15 ± 0,06) ммоль/л, p = 0,0473; ТГ – (2,18 ± 0,1) ммоль/л, (2,42 ± 0,04) ммоль/л, p = 0,0018 (табл. 3.2.1).

*Таблиця 3.2.1*

**Показники ліпідного спектра крові у хворих на артеріальну гіпертензію та цукровий діабет 2-го типу залежно від вмісту глікозильованого гемоглобіну**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Показник | HbA1с ≤ 8,0 %  (n = 35) | HbA1с > 8,0 %  (n = 61) | р |
| ЗХС (ммоль/л) | 5,51 ± 0,18 | 5,06 ± 0,15 | 0,0644 |
| ХС ЛПВЩ (ммоль/л) | 1,22 ± 0,02 | 1,13 ± 0,03 | 0,0367 |
| ХС ЛПНЩ (ммоль/л) | 2,93 ± 0,08 | 2,78 ± 0,05 | 0,0973 |
| ХС ЛПДНЩ (ммоль/л) | 1,36 ± 0,1 | 1,15 ± 0,06 | 0,0582 |
| ТГ (ммоль/л) | 2,18 ± 0,01 | 2,42 ± 0,04 | 0,0018 |

Примітки:

1. n – кількість осіб;
2. р – достовірність розходження між показниками

Таким чином, для пацієнтів, які мали HbA1с > 8,0 %, порівняно з хворими з HbA1с ≤ 8,0 % були характерними достовірно більші значення ТГ (р = 0,0018), нижчі – ХС ЛПВЩ (p = 0,0367), що свідчить про вагому роль саме цих фракцій ліпопротеїдів у декомпенсації ЦД 2-го типу [143].

Установлено недостовірний слабкої сили позитивний кореляційний звʼязок між вмістом HbA1с та ТГ (r = 0,14; р = 0,1714). Поряд із цим, констатовано негативну залежність між вмістом HbA1с та ХС ЛПВЩ (r = − 0,2; р = 0,0495) [143] (рис. 3.2.1).

Рис. 3.2.1 – Кореляційна залежність між вмістом глікозильованого гемоглобіну та холестерину ліпопротеїдів високої щільності у хворих І групи

У дослідженні не установлено позитивної залежності між вмістом HbA1с та ХС ЛПНЩ. На думку науковців, у пацієнтів із ЦД 2-го типу вміст ХС ЛПНЩ може бути і не збільшеним, зважаючи на те, що важливішими за кількісні зміни ХС ЛПНЩ є їх якісні властивості, обумовлені у тому числі гіперглікемією (здатність до глікозилювання, більша щільність, менші розміри) [24].

Таким чином, достовірний негативний звʼязок між вмістом HbA1с та ХС ЛПВЩ (r = − 0,2; р = 0,0495) у пацієнтів із АГ та супутнім ЦД 2-го типу, вищий вміст ТГ у хворих із більшим за 8,0 % HbA1с свідчать про зниження вмісту антиатерогенних ліпопротеїдів та підвищення ТГ пропорційно до зменшення ступеня компенсації ЦД 2-го типу. Вищий КА у хворих на АГ та ЦД 2-го типу порівняно з пацієнтами із АГ є доказом доцільності призначення статинів з метою вторинної профілактики ССУ за наявності коморбідної патології.

**3.3. Оцінювання зв’язку між показниками ліпідного спектра крові та концентрацією розчинної форми молекули адгезії судинного ендотелію 1-го типу**

На сьогодні молекули міжклітинної адгезії розцінюються не лише як показники, що відображають функціональну активність ендотелію, а й як маркери імунозапальних реакцій, оскільки збільшення їх продукції обумовлене підвищенням системної секреції прозапальних цитокінів [77].

Концентрація цих молекул на поверхні ендотеліальних клітин збільшується внаслідок дії пошкоджувальних факторів, зокрема при накопиченні у субендотеліальному просторі ліпідів та ліпопротеїдів [144].

Рівень експресії sVCAM-1 у хворих І групи становив (1258,24 ± 43,89) нг/мл; ІІ – (1049 ± 120,47) нг/мл, р1-2 = 0,0497; групи контролю – (709,6 ± 131,59) нг/мл, p1-3 < 0,0001. Отже, у пацієнтів із АГ та ЦД 2-го типу рівень експресії sVCAM-1 був достовірно вищим (р = 0,0497), ніж у хворих на АГ, що свідчить про більшу вираженість порушення функції ендотелію та імунозапальних реакцій при коморбідній патології.

Проведене дослідження зв’язку між концентрацією sVCAM-1 та КА в обстежених пацієнтів. Установлено позитивну залежність між рівнем експресії sVCAM-1 та КА у хворих І групи (r = 0,2; р = 0,0495), осіб групи контролю (r = 0,71; р = 0,0021). У пацієнтів із АГ зазначений зв’язок виявився недостовірним (r = 0,26; р = 0,1196) [145]. Таким чином, вплив молекул адгезії на вираженість атеросклеротичних змін є більш значущим у пацієнтів із АГ саме за наявності супутнього ЦД 2-го типу.

Отже, зі збільшенням рівня експресії sVCAM-1 зростає проатерогенна спрямованість у хворих на АГ та ЦД 2-го типу. Зважаючи на те, що саме атеросклеротичне ураження артерій покладене в основу і нефросклерозу, і кардіосклерозу, які мають місце при діабетичній ангіопатії, перспективним є пошук препаратів із плейотропними властивостями для лікування АГ у хворих на супутній ЦД 2-го типу.

Таким чином, для пацієнтів із АГ та ЦД 2-го типу характерним є комбінований тип дисліпідемії, який характеризується підвищенням вмісту ЗХС, ХС ЛПНЩ, ТГ, зниженням – ХС ЛПВЩ; достовірно вищими значеннями атерогенних, нижчими – антиатерогенних ліпопротеїдів, що свідчить про більш глибокі порушення ліпідного обміну порівняно з хворими на АГ. Для пацієнтів із АГ та ЦД 2-го типу, які мали HbA1с вищий за 8,0 %, порівняно з хворими з HbA1с, меншим за 8,0 %, були характерними достовірно більші значення ТГ (р = 0,0018), нижчі – ХС ЛПВЩ (p = 0,0367), що свідчить про вагому роль кількісних змін саме цих фракцій ліпопротеїдів у декомпенсації ЦД 2-го типу. У хворих на коморбідну патологію із зростанням експресії sVCAM-1 збільшується КА, що є доказом важливої ролі молекул адгезії у якості показників функції ендотелію та запалення за наявності АГ і супутнього ЦД 2-го типу.

Проте для оптимізації лікування коморбідних пацієнтів необхідним є детальне дослідження впливу ендотелію та імунного запалення на функціональний стан нирок, структурно-функціональні характеристики міокарда.

Основні положення розділу висвітлено у статтях:

1. Чернацька О. М. Особливості ліпідного обміну в осіб з артеріальною гіпертензією і цукровим діабетом 2-го типу / О. М. Чернацька // Журнал клінічних та експериментальних медичних досліджень. – 2018. – Том 6, № 2. – С. 238–244.

2. Чернацька О. М. Взаємозвʼязок між коефіцієнтом атерогенності та рівнем розчинної форми молекули адгезії судинного ендотелію 1 типу в осіб з артеріальною гіпертензією і цукровим діабетом 2 типу / О. М. Чернацька // Науково-практичний журнал «Проблеми безперервної медичної освіти та науки». – 2018. – № 2. – С. 82–85.

**РОЗДІЛ 4**

**МАРКЕРИ ФУНКЦІОНАЛЬНОГО СТАНУ НИРОК У ПАЦIЄНТIВ ІЗ АРТЕРIАЛЬНОЮ ГIПЕРТЕНЗIЄЮ ТА ЦУКРОВИМ ДIАБЕТОМ 2-ГО ТИПУ**

**4.1. Особливостi функціонального стану нирок у хворих на артерiальну гiпертензiю та цукровий діабет 2-го типу**

Глікозильований гемоглобін є доведеним фактором ризику розвитку ССУ у пацiєнтiв із АГ та ЦД 2-го типу, «золотим стандартом» компенсацiї ЦД 2-го типу, має здатність до накопичення в базальних мембранах капiлярів ниркових клубочків, спричинюючи розвиток i прогресування ДН [146].

Вміст HbA1с у пацiєнтiв І, ІІ груп та осіб групи контролю становив відповідно (8,48 ± 0,14), (3,85 ± 0,17) %, p1-2 < 0,0001; (3,83 ± 0,2) %, p1-3 < 0,0001; альбумiнурiї – (56,11 ± 6,9), (5,56 ± 2,85) мг/л, p1-2 = 0,0003; (3,27 ± 0,76) мг/л, p1-3 = 0,0032; спiввiдношення альбумiну до креатинiну – (57,93 ± 6,1), (6,79 ± 0,84) мг/г, p1-2 < 0,0001; (3,73 ± 0,94), p1-3 = 0,0007; ШКФ – (73,1 ± 2,01) мл/хв, (90,8 ± 13,44) мл/хв, p1-2 < 0,0001; (92,27 ± 0,94) мл/хв, p1-3 = 0,0003 (табл. 4.1.1).

*Таблиця 4.1.1*

**Показники функціонального стану нирок в обстежених пацiєнтiв**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Показник | І група  (n = 96) | ІІ група (n = 25) | контроль  (n = 15) | p |
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| Альбумінурія (мг/л) | 56,11 ± 6,9 | 5,56 ± 2,85 | 3,27 ± 0,76 | p1 = 0,0003 p2 = 0,0032  p3 = 0,5445 |

*Продовж. табл. 4.1.1*

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| Альбумінурія/креа-тинінурія (мг/г) | 57,93 ± 6,1 | 6,79 ± 0,84 | 3,73 ± 0,94 | p1 < 0,0001 p2 = 0,0007  p3 = 0,0246 |
| ШКФ (мл/хв) | 73,1 ± 2,01 | 90,8 ± 13,44 | 92,27 ± 0,94 | p1 < 0,0001 p2 = 0,0003  p3 = 0,6829 |

Примітки:

1. р1 – достовiрнiсть розходження мiж показниками І та ІІ груп;

2. р2 – достовiрнiсть розходження мiж показниками І групи та контролем;

3. р3 – достовiрнiсть розходження мiж показниками ІІ групи та контролем;

4. n – кiлькiсть осiб

Альбумiнурiя є основним маркером ураження нирок при ЦД 2-го типу та фактором ризику розвитку ССУ у хворих на АГ [7].

Серед пацієнтів із АГ та супутнім ЦД 2-го типу категорію альбумінурії А1 мали 15 (15,6 %) , А2 – 71 (74 %), А3 – 10 (10,4 %) хворих відповідно (рис. 4.1.1).

Рис. 4.1.1 − Розподiл пацiєнтiв із артеріальною гіпертензією та цукровим діабетом 2-го типу за категоріями альбумінурії

Рiвень САТ у пацiєнтiв І групи iз категорією альбумінурії А1 становив (143,4 ± 2,8) мм рт. ст., А2 – (153,8 ± 1,4) мм рт. ст., p1-2 = 0,0023, А3 – (164,5 ± 4,9) мм рт. ст., p1-3 = 0,0005.

Рiвень ДАТ у хворих І групи iз категорією альбумінурії А1 склав (96,7 ± 1,9) мм рт. ст., А2 – (103,4 ± 0,71) мм рт. ст., p1-2 = 0,0003; А3 – (105,7 ± 2,75) мм рт. ст., p1-3 = 0,0105.

Таким чином, із збільшенням рівня САТ та ДАТ зростала вираженість альбумінурії у пацієнтів із АГ та супутнім ЦД 2-го типу.

У коморбідних хворих категорії А1 тривалiсть ЦД становила (5,47 ± 1,56) року, А2 – (11,4 ± 0,8) року, p1-2 = 0,05; А3 – (15,2 ± 3,2) року, p1-3 = 0,0208 (рис. 4.1.2).

Рис. 4.1.2 – Звʼязок між тривалістю цукрового діабету 2-го типу та категорією альбумінурії за наявності артеріальної гіпертензії

Тривалiсть АГ у пацiєнтiв із ЦД 2-го типу категорії А1 становила вiдповiдно (4,1 ± 0,1) року, А2 – (5,4 ± 0,14) року, p1-2 < 0,0001, А3 – (8,15 ± 0,4) року, p1-3 < 0,0001 (рис. 4.1.3).

Рис. 4.1.3 – Звʼязок між тривалістю артеріальної гіпертензії та категорією альбумінурії за наявності супутнього цукрового діабету 2-го типу

Таким чином, вираженість альбумінурії зростала пропорційно до тривалості АГ, ЦД 2-го типу у пацієнтів І групи.

Було досліджено зв’язок мiж вмістом HbA1с та вираженістю альбумінурії у хворих на АГ і супутній ЦД 2-го типу. У пацiєнтiв iз категорією альбумінурії А1 вміст HbA1с становив (6,8 ± 0,09) %, А2 – (8,2 ± 0,06) %, p1-2 < 0,0001, А3 – (9,7 ± 0,93) %, p1-3 = 0,0009.

У хворих на АГ та ЦД 2-го типу констатовано, що із збільшенням вмісту HbA1с зростала і альбумiнурiя (r = 0,6; р < 0,0001) (рис. 4.1.4).

Рис. 4.1.4 – Залежність між вмістом глікозильованого гемоглобіну та альбумінурією у пацієнтів із артеріальною гіпертензією і цукровим діабетом 2-го типу

У 90 пацiєнтiв (94,0 %) категорія альбумінурії, визначена пiсля вимiрювання альбумiнурiї та спiввiдношення альбумiну до креатинiну, була аналогічною, а у 6 (6,0 %) – вiдрiзнялася. У цих шести пацiєнтів було бiльшим спiввiдношення альбумiну до креатинiну в сечі, а меншим – альбумiнурiя. Це пiдтверджує той факт, що визначення спiввiдношення альбумiну до креатинiну в одноразовiй ранковiй порцiї сечi є бiльш точним методом, нiж визначення однiєї лише альбумiнурiї. Відомо, що в середньому iз сечею виводиться 1,0 г креатинiну за добу. Якщо у знаменнику стоїть одиниця, то значення спiввiдношення альбумiну до креатинiну в сечi буде дорiвнювати показнику альбумiнурiї. Вміст видiленого iз сечею креатинiну не завжди дорiвнює 1,0 г i залежить вiд вiку, статi, iндексу маси тiла. Жiнки, особи похилого та старечого вiку, пацiєнти iз зниженою масою м’язової тканини схильнi до зменшення видiлення креатинiну iз сечею [53].

Таким чином, у коморбідних пацієнтів І групи ступінь альбумінурії зростав із збільшенням САТ, ДАТ, тривалості АГ, ЦД 2-го типу, HbA1с.

**4.2. Дослідження зв’язку між ступенем альбумінурії та показниками ліпідного спектра крові у пацієнтів із артеріальною гіпертензією та цукровим діабетом 2-го типу**

Зважаючи на те, що дислiпiдемiя вiдiграє вагому роль у розвитку гломерулосклерозу i призводить до погіршення функції нирок, ми вирiшили дослiдити зв’язки мiж ступенем альбумiнурiї та показниками лiпiдного спектра кровi.

Вміст ЗХС у пацiєнтiв iз категоріями альбумінурії А1, А2, А3 становив вiдповiдно (4,9 ± 0,17), (5,26 ± 0,04) ммоль/л, p1-2 = 0,0026; (5,38 ± 0,07) ммоль/л, p1-3 = 0,0373; ХС ЛПВЩ – (2,23 ± 0,08), (1,12 ± 0,04) ммоль/л, p1-2 < 0,0001; (0,93 ± 0,3) ммоль/л, p1-3 < 0,0001; ХС ЛПНЩ – (2,75 ± 0,05) ммоль/л, (2,88 ± 0,01) ммоль/л, p1-2 < 0,0001; (3,24 ± 0,2) ммоль/л, p1-3 = 0,0094; ТГ – (2,3 ± 0,05), (2,51 ± 0,02) ммоль/л, p1-2 < 0,0001; (2,6 ± 0,06) ммоль/л, p1-3 = 0,0009; ХС ЛПДНЩ – (1,09 ± 0,02), (1,15 ± 0,01) ммоль/л, p1-2 = 0,0130; (1,3 ± 0,05) ммоль/л, p1-3 = 0,0002.

Таким чином, у пацiєнтiв iз АГ та супутнім ЦД 2-го типу і категорією альбумінурії А3 порiвняно з особами iз категорією А2 констатовано достовiрно вищi (p < 0,05) значення ЗХС, ХС ЛПНЩ, ХС ЛПДНЩ, ТГ та нижчi – ХС ЛПВЩ. У хворих iз категорією А2 виявлено достовiрно вищi значення атерогенних лiпопротеїдiв та нижчi – антиатерогенних (p < 0,05), нiж у обстежених iз категорією А1.

Ступінь альбумінурії зростав пропорційно до підвищення вмісту ЗХС, атерогенних ліпопротеїдів, зниження – антиатерогенних.

Ми вирiшили дослiдити кореляцiйнi зв’язки мiж вмістом атерогенних лiпопротеїдiв та спiввiдношенням альбумiну до креатинiну в сечi (рис. 4.2.1).

Рис. 4.2.1 – Залежнiсть мiж вмістом холестерину лiпопротеїдiв низької щiльностi та спiввiдношенням альбумiну до креатинiну в сечi хворих І групи

Установлено достовiрнy позитивну залежнiсть мiж спiввiдношенням альбумiну до креатинiну в сечi та вмістом ХС ЛПНЩ (r = 0,2; p = 0,0495). Виявлено не достовірний звʼязок мiж спiввiдношенням альбумiну до креатинiну в сечi та вмістом ТГ (r = 0,02; р = 0,8458), ХС ЛПВЩ (r = 0,07; р = 0,4954), ЗХС (r = 0,15; p = 0,1425).

За даними iнших науковцiв, у хворих на АГ та ЦД 2-го типу iз недостатньою компенсацiєю гiперглiкемiї спостерiгалася ймовiрна позитивна кореляцiя вмісту ЗХС і ступеня МАУ (r = +0,51), що свiдчить про зростання взаємної iнiцiалiзацiї патогенетичних механiзмiв поглиблення дислiпiдемiї за умов недостатньої компенсацiї гiперглiкемiї [147]. У нашому дослідженнi не було констатовано достовiрної залежностi мiж вмістом ЗХС та спiвiдношенням альбумiну до креатинiну в сечi, що свiдчить про важливу роль не стiльки гiперхолестеринемiї, скiльки дислiпiдемiї в прогресуваннi ураження нирок у хворих на АГ та супутнiй ЦД 2-го типу. Зростання спiввiдношення альбумiну до креатинiну в сечi пропорцiйно саме до вмісту ХС ЛПНЩ обумовлене наявнiстю супутньої АГ у пацiєнтiв iз ЦД 2-го типу.

Таким чином, зі збільшенням спiввiдношення альбумiну до креатинiну в сечi зростає вміст ХС ЛПНЩ, що свiдчить про важливе значення цієї фракції атерогенних ліпопротеїдів у погіршенні функціонального стану нирок пацієнтів із АГ та супутнім ЦД 2-го типу.

**4.3. Дослiдження зв’язку мiж маркерами функціонального стану нирок та ендотелію при коморбiднiй патологiї.**

Вміст ЕТ-1 було визначено у всіх обстежених хворих зважаючи на те, що цей пептид є потужним вазоконстриктором, показником функціонального стану ендотелію судин нирок [68], сприяє розвитку АГ [148], ДН [149].

Дослідження вмісту ЕТ-1 показало, що у пацiєнтiв І групи він склав (11,42 ± 0,49) пг/мл, ІІ – (9,25 ± 0,57) пг/мл, р1-2 = 0,0329; групи контролю – (2,25 ± 1,04) пг/мл, p1-3 < 0,0001 (рис. 4.3.1).

Рис. 4.3.1 – Вміст ендотеліну-1 в обстежених пацієнтів

Отже, у пацієнтів із АГ та ЦД 2-го типу вміст ЕТ-1 виявився достовiрно вищим, нiж у хворих на АГ та практично здорових осіб, що свiдчить про більш глибокi порушення функціонального стану ендотелiю при поєднанiй патологiї.

Судиннi ефекти, iндукованi гiперглiкемiєю, частково обумовленi дiєю ЕТ-1 [150]. Ми встановили, що із збільшенням вмісту глікемії натще зростає і ЕТ-1 (r = 0,29; р = 0,004). Дані наведено на рис. 4.3.2.

Рис. 4.3.2 − Залежність між вмістом ендотеліну-1 та глікемією натще у пацієнтів із артеріальною гіпертензією та цукровим діабетом 2-го типу

Установлено слабкої сили позитивну залежнiсть мiж вмістом ЕТ-1 та HbA1с (r = 0,4; p < 0,0001). Дані наведено на рис. 4.3.3.

Рис. 4.3.3 − Залежність між вмістом ендотеліну-1 та глікозильованого гемоглобіну у пацієнтів із артеріальною гіпертензією та цукровим діабетом 2-го типу

Зі збільшенням вмісту ЕТ-1 зростала альбумiнурiя (r = 0,57, р < 0,0001) у пацiєнтiв із АГ та ЦД 2-го типу (рис. 4.3.4).

Рис. 4.3.4 – Залежнiсть між вмістом ендотелiну-1 та альбумiнурiєю у пацієнтів із артерiальною гiпертензiєю та цукровим дiабетом 2-го типу

Таку позитивну залежнiсть можна пояснити тим, що альбумiнурiя є наслiдком пiдвищеної втрати альбумiну з плазми кровi через ендотелiй ниркових судин. Зважаючи на те, що нирки є органом з найвищою концентрацiєю артерiол в органiзмi, системне ураження ендотелiю виявляється наявністю альбумiнурiї [58].

У пацiєнтiв із АГ та ЦД 2-го типу, якi мали альбумінурію категорії А1, вміст ЕТ-1 становив (9,67 ± 0,44) пг/мл, А2 – (11,34 ± 0,31) пг/мл, p1-2 = 0,0203, А3 – (15,2 ± 0,28) пг/мл, p1-3 < 0,0001 (табл. 4.3.1).

*Таблиця 4.3.1*

**Вміст ендотелiну-1 залежно вiд категорії альбумінурії у хворих на артерiальну гiпертензiю та цукровий дiабет 2-го типу**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Категорія альбумінурії | А1  (n = 15) | А2  (n = 71) | А3  (n = 10) | р |
| ET-1, пг/мл | 9,67 ± 0,44 | 11,34 ± 0,31 | 15,2 ± 0,28 | р1 = 0,0203  р2 < 0,0001  р3 < 0,0001 |

Примітки:

1. n – кiлькiсть осіб;

2. р1 – достовiрнiсть розходження мiж показниками категорій А1 та А2;

3. р2 – достовiрнiсть розходження мiж показниками категорій А1 та А3;

4. р3 – достовiрнiсть розходження мiж показниками категорій А2 та А3

Таким чином, у коморбідних хворих із категорією альбумінурії А2 вміст ЕТ-1 був більшим, ніж у пацієнтів із категорією А1 (р = 0,0203) та меншим, ніж у хворих із категорією А3 (р < 0,0001) [151].

Вміст ЕТ-1 був вищим у пацієнтів І групи із більшим САТ (r = 0,23; p = 0,0234) та ДАТ (r = 0,21; p = 0,0390).

Функціональна активнiсть ендотелiю багато в чому залежить вiд концентрації sVCAM-1, яка забезпечує адгезiю клiтин на його поверхнi. Фактор некрозу пухлин-альфа сприяє активацiї ендотелiальних клiтин та iндукує пiдвищену експресiю sVCAM-1, що призводить до бiльш легкої мiграцiї лейкоцитiв через ендотелiй та iнфiльтрацiї судин нейтрофiлами та макрофагами [77] .

У нашому дослiдженнi у пацієнтів із АГ та ЦД 2-го типу установлено, що із збільшенням концентрації sVCAM-1 зростає альбумiнурiя (r = 0,36; p = 0,0003).

Одержанi данi про підвищення альбумiнурiї пропорцiйно до концентрації sVCAM-1 збiгаються iз даними дослiдникiв. Так, виявлена достовiрна позитивна залежність між вмістом sVCAM-1 i МАУ (r = 0,3; р < 0,05) у хворих на ЦД [75]. Але у проведенiй нами роботi обстежено пацiєнтiв не лише з ЦД 2-го типу, а й iз супутньою АГ ІІІ стадії, що дає змогу у перспективi оптимiзувати дiагностику та лiкування альбумiнурiї, здійснити вторинну профiлактику ССУ за наявності коморбiдної патологiї.

Науковцями доведено, що концентрація sVCAM-1 є не лише показником дисфункцiї ендотелiю, а й маркером iмунозапальних процесів [76].

Таким чином, достовірне зростання альбумінурії зі збільшенням вмісту

sVCAM-1 свідчить про важливе значення стану ендотелію та імунного запалення у погіршенні функції нирок хворих на АГ та супутній ЦД 2-го типу.

**4.4. Особливостi урикемiї у хворих на артерiальну гіпертензію та цукровий діабет 2-го типу**

Гiперурикемiя є незалежним фактором ризику розвитку та прогресування ДН [152]. Пiдвищення вмісту сечової кислоти у пацiєнтів iз ЦД 2-го типу може бути обумовлене як нефропатiєю, так i ІР [153] і сприяє розвитку ЕД, пiдвищенню судинної жорсткостi, активацiї РААС, окиснювального стресу, розвитку неадекватних iмунних i запальних реакцiй, що, у свою чергу, сприяє судинному, серцевому та нирковому фiброзу, повʼязаних iз ними функцiональних порушень, формуванню проявiв кардiоренального метаболiчного синдрому [154].

Вміст сечової кислоти у пацієнтів І групи склав (290,9±119,09) мкмоль/л, ІІ – (207,6±32,95) мкмоль/л, р1-2 = 0,7233; групи контролю – (202,9±18,73) мкмоль/л, р1-3 = 0,7717.

Ми виявили достовiрнi позитивнi залежностi мiж вмістом сечової кислоти в сироватцi кровi та IМТ (r = 0,27; р = 0,0075), тривалiстю АГ (r = 0,21; р = 0,0390). Зв’язки мiж вираженістю урикемiї та альбумiнурiї (r = 0,03; р = 0,7705), тривалiстю ЦД 2-го типу (r = 0,05; р = 0,6267) виявилися недостовірними.

За даними дослідників, у пацiєнтiв iз ЦД 2-го типу без ДН вміст сечової кислоти був меншим, ніж за наявності МАУ. У хворих на ЦД 2-го типу та МАУ гіперурикемія була меншою, ніж у пацієнтів із макроальбумінурією. Таким чином, у наведеному дослiдженнi бiльшій концентрації альбумiнурiї вiдповiдає вищий вміст сечової кислоти [74].

Отриманi нами результати свiдчать про недостовiрну залежнiсть мiж урикемiєю та альбумiнурiєю. Оскiльки спiввiдношення альбумiну до креатинiну в сечi є бiльш точним показником, нiж визначення однiєї лише альбумiнурiї, ми вирiшили проаналiзувати зв’язок мiж даним спiввiдношенням та сечовою кислотою у пацієнтів iз АГ та ЦД 2-го типу, пiсля чого було констатовано слабкої сили достовiрну позитивну залежнiсть мiж зазначеними показниками (r = 0,25; p = 0,0135). Із збільшенням урикемії зменшувалась ШКФ (r = − 0,2; р = 0,0495).

Вміст сечової кислоти ≥ 7,0 мг/дл (420 мкмоль/л) для чоловiкiв та ≥ 6 мг/дл (360 мкмоль/л) для жінок було трактовано як гіперурикемію [155, 156] і виявлено у 25 (26,04 %) обстежених пацiєнтiв iз АГ та ЦД 2-го типу. Подагру не було дiагностовано у жодного хворого. Таким чином, безсимптомна гiперурикемiя трапляється майже у третини пацiєнтів iз зазначеною коморбiдною патологiєю.

Вміст сечової кислоти склав (274,8 ± 124,6) мкмоль/л та (310,02 ± 110,59) мкмоль/л, р = 0,8356 для чоловіків і жінок І групи; (203,89 ± 40,2) мкмоль/л та (209,69 ± 29,4) мкмоль/л, р = 0,9076 – ІІ групи відповідно. Відсутність достовірної відмінності між урикемією у чоловіків та жінок І і ІІ груп означає, що для пацієнтів обох статей підвищення вмісту сечової кислоти відіграє важливу роль у розвитку метаболічних порушень хворих на АГ ІІІ стадії.

Установлено достовiрну позитивну залежнiсть мiж вмістом сечової кислоти та ХС ЛПДНЩ у хворих І (r = 0,24; р = 0,0179) та ІІ (r = 0,57; р = 0,0024) груп (рис. 4.4.1, 4.4.2).

Рис. 4.4.1 − Залежність між вмістом сечової кислоти та холестерину ліпопротеїдів дуже низької щільності у пацієнтів І групи

Рис. 4.4.2 − Залежність між вмістом сечової кислоти та тригліцеридів

у пацієнтів І групи

У хворих на АГ та ЦД 2-го типу із збільшенням урикемії достовірно зростав вміст ТГ (r = 0,46; р < 0,0001).

У пацієнтів І групи недостовiрними виявилися позитивнi залежностi мiж вмістом урикемiї та ХС ЛПНЩ (р = 0,4957), КА (р = 0,0960), негативнi – ХС ЛПВЩ (р = 0,7705).

У хворих ІІ групи констатовано недостовiрні зв’язки мiж вмістом урикемiї та ХС ЛПНЩ (р = 0,1822), КА (р = 0,5927), ХС ЛПВЩ (р = 0,7340), ТГ (р = 0,2180).

Таким чином, у пацієнтів із АГ та ЦД 2-го типу зростання альбумiнурії пропорційно до збільшення HbA1с (r = 0,6, p < 0,0001) пiдтверджує, що саме альбумінурія є основним маркером ураження нирок при коморбідній патології, а її підвищення сприяє декомпенсації ЦД 2-го типу. Позитивні зв’язки між співвідношенням альбуміну до креатиніну в сечі та ХС ЛПНЩ (r = 0,2; p = 0,0495) підкреслюють роль цієї фракції ліпопротеїдів у погіршенні функції нирок; середньої сили залежність (r = 0,57; p < 0,0001) між вмістом ЕТ-1 та ступенем альбумінурії є доказом вагомого значення ЕД в ураження нирок та доцільності призначення більшої дози антигіпертензивних органопротекторних засобів у коморбідних пацієнтів із більшим вмістом ЕТ-1. Позитивна залежність між вмістом сечової кислоти в крові та співвідношенням альбуміну до креатиніну (r = 0,25; p = 0,0135) і негативна – між вмістом сечової кислоти та ШКФ (r = − 0,2; р = 0,0495), наявність гіперурикемії у 26 % пацієнтів із коморбідною патологією свідчать про її роль у погіршенні функціонального стану нирок, а також доцільність призначення антигіпертензивних препаратів із органопротекторною дією, додатковим ефектом яких була б здатність зменшувати вміст сечової кислоти в крові.

Таким чином, АГ, стан компенсації вуглеводного обміну, дисліпідемія, гіперурикемії, маркери імунного запалення та стану ендотелію відіграють значну роль у погіршенні функції нирок, і доцільним у лікуванні коморбідних пацієнтів є не лише зниження АТ та глікемії, а й органопротекція.

Основні положення розділу висвітлено у статті:

Чернацька О. М. Структурно-функціональні та ендотеліальні особливості діабетичної нефропатії у пацієнтів з артеріальною гіпертензією / О. М. Чернацька, Н. В. Деміхова // Український журнал нефрології та діалізу. 2018 – № 2 (58). – С. 13–17.

**РОЗДІЛ 5**

**ПОКАЗНИКИ МІОКАРДА ЛІВОГО ШЛУНОЧКА У ПАЦІЄНТІВ ІЗ АРТЕРІАЛЬНОЮ ГІПЕРТЕНЗІЄЮ ТА ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ 2-ГО ТИПУ**

**5.1. Структурно-функціональні особливості міокарда у пацієнтів із артеріальною гіпертензією та цукровим діабетом 2-го типу**

Для хворих на ЦД 2-го типу характерною є гiпертрофiя ЛШ, яка призводить до дiастолiчної дисфункцiї, а систолiчна функцiя може бути i не порушеною [78]. Поєднання АГ та ЦД 2-го типу сприяє порушенню дiастоли i процесiв ремоделювання ЛШ [157].

Основними передумовами для виникнення ураження серця при ЦД 2-го типу є зниження чутливостi серцевої тканини до iнсулiну. Активацiя РААС, характерна для хворих на АГ, сприяє порушенню регуляцiї iнсулiну, що призводить до розвитку дiастолiчної дисфункцiї ЛШ [158].

За даними ехокардіографії у пацiєнтiв І, ІІ груп та осіб групи контролю вiдповiдно ФВ становила (55,34 ± 10,89), (51,56 ± 9,95) %, p = 0,8638; (64,13 ± 5,7) %, p = 0,07520; ТМШП – (1,32 ± 0,01), (1,28 ± 0,01) см, p = 0,05; (1,09 ± 0,02) см, p = 0,0055; ТЗСЛШ – (1,7 ± 0,02), (1,59 ± 0,05) см, p = 0,0201; (1,07 ± 0,3) см, p < 0,0001; КДР – (5,21 ± 0,01), (5,18 ± 0,01) см, p = 0,1420; (4,6 ± 0,18) см, p < 0,001; КСР – (3,72 ± 0,02), (3,62 ± 0,03) см, p = 0,0192; (3,3 ± 0,13) см, p < 0,0001; розмiр лівого передсердя (ЛП) – (4,21 ± 0,07), (3,9 ± 0,09) см, p = 0,0344, (3,7 ± 0,03) см, p = 0,0050; розмiр правого передсердя (ПП) – (3,3 ± 0,02), (3,2 ± 0,04) см, p = 0,0254; (3,07 ± 0,05) см, p < 0,0001, спiввiдношення Е/А – (0,97 ± 0,05), (1,21 ± 0,03), p = 0,0173; (1,3 ± 0,02), p = 0,0108 (табл. 5.1.1).

*Таблиця 5.1.1*

**Показники ехокардiографiї в обстежених осiб**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| показник | І група  (n = 96) | ІІ група  (n = 25) | контроль  (n = 15) | p |
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| ФВ (%) | 55,34 ± 10,89 | 51,56 ± 9,95 | 64,13 ± 5,7 | p1 = 0,8638  p2 = 0,7520  p3 = 0,3624 |
| ТМШП (см) | 1,32 ± 0,01 | 1,28 ± 0,01 | 1,09 ± 0,02 | p1 = 0,05  p2 = 0,0055  p3 = 0,2252 |
| ТЗСЛШ (см) | 1,7 ± 0,02 | 1,59 ± 0,05 | 1,07 ± 0,03 | p1 = 0,0201  p2 < 0,0001  p3 = 0,0361 |
| КДР (см) | 5,21 ± 0,01 | 5,18 ± 0,01 | 4,6 ± 0,18 | p1 = 0,1420  p2 < 0,0001  p3 = 0,0002 |
| КСР (см) | 3,72 ± 0,02 | 3,62 ± 0,03 | 3,3 ± 0,13 | p1 = 0,0192  p2 < 0,0001  p3 = 0,0049 |
| ЛП (см) | 4,21 ± 0,07 | 3,9 ± 0,09 | 3,7 ± 0,03 | p1 = 0,0344  p2 = 0,0050  p3 = 0,1012 |
| ПП (см) | 3,3 ± 0,02 | 3,2 ± 0,04 | 3,07 ± 0,05 | р1 = 0,0254  p2 < 0,0001  p3 = 0,0512 |

*Продовж. табл. 5.1.1*

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| Е/А | 0,97 ± 0,05 | 1,21 ± 0,03 | 1,3 ± 0,02 | p1 = 0,0173  p2 = 0,0108  p3 = 0,0379 |

Примітки:

1. n – кiлькiсть осіб;
2. р1 – достовiрнiсть розходження мiж показниками І та ІІ груп;
3. р2 – достовiрнiсть розходження мiж показниками І групи та контролем;
4. р3 – достовiрнiсть розходження мiж показниками ІІ групи та котролем

Для оцiнювання варiанту СН було використано ФВ ЛШ. Середнє значення ФВ ЛШ у пацієнтів із АГ та ЦД 2-го типу є бiльшим за 40 % − (55,34 ± 10,89) %, що вiдповiдає СН зi збереженою ФВ ЛШ. Достовiрної рiзницi мiж рiвнем ФВ у хворих І та ІІ груп не констатовано. На нашу думку, це пов’язане iз тим, що саме СН зі збереженою ФВ ЛШ є характерною ознакою порушення функціонального стану серця для хворих на АГ як за наявності, так і за відсутності супутнього ЦД 2-го типу.

Було проаналізовано співвідношення Е/А в якості одного з показників дiастолiчної функцiї. У пацiєнтiв І групи воно виявилося достовiрно меншим нiж у хворих ІІ групи (p = 0,0173), що свiдчить про бiльш виражену дiастолiчну СН, характерну для ЦД 2-го типу.

Для подальшого оцiнювання типу геометрiї ЛШ за формулами було обчислено ММЛШ, ВТС ЛШ, ІММЛШ у пацієнтів із АГ та ЦД 2-го типу, у хворих на АГ без супутнього ЦД 2-го типу (табл. 5.1.2).

*Таблиця 5.1.2*

**Показники оцiнювання геометрiї лiвого шлуночка в обстежених осiб**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Показник | І група  (n = 96) | ІІ група  (n = 25) | контроль  (n = 15) | р |
| Зріст, м | 1,68 ± 0,002 | 1,69 ± 0,005 | 1,63 ± 0,02 | p1 = 0,0343  p2 < 0,0001  p3 = 0,0009 |
| Вага, кг | 88,58 ± 1,3 | 82,36 ± 2,1 | 60,2 ± 1,43 | р = 0,0264  p2 < 0,0001  p3 < 0,0001 |
| ППТ, м2 | 2,02 ± 0,01 | 1,96 ± 0,02 | 1,66 ± 0,03 | p1 = 0,0076  p2 < 0,0001  p3 < 0,0001 |
| ММЛШ, г | 281,8 ± 8,08 | 210,75 ± 14,3 | 123,39 ± 3,4 | p1 < 0,0001  p2 < 0,0001  p3 < 0,0001 |
| ВТСЛШ, см | 0,47 ± 0,004 | 0,45 ± 0,006 | 0,34 ± 0,011 | p1 = 0,0192  p2 < 0,0001  p3 < 0,0001 |
| ІММЛШ, г/м2,7 | 73,2 ± 3,38 | 51,12 ± 3,48 | 32,95 ± 0,99 | р1 = 0,0017  p2 < 0,0001  p3 = 0,0003 |
| ІММЛШ, г/м2 | 142,38 ± 4,53 | 107,84 ± 7,19 | 74,75 ± 2,0 | р1 = 0,0005  p2 < 0,0001  p3 = 0,0012 |

Примітки:

1. р1 – достовiрнiсть розходжень мiж показниками І та ІІ груп;

2. р2 – достовiрнiсть розходжень мiж показниками І групи та контролем;

3. р3 – достовiрнiсть розходжень мiж показниками ІІ групи та контролем;

4. n – кiлькiсть осiб

Цукровий діабет 2-го типу є одним iз вагомих чинникiв, що iстотно модифiкує процеси ремоделювання ЛШ, прискорює формуван­ня систолiчної та дiастолiчної дисфункцiї мiокарда [159]. У нашому дослiдженнi у пацієнтів І групи ММЛШ була бiльшою (р < 0,0001) порiвняно з хворими ІІ групи.

У пацiєнтiв із АГ та ЦД 2-го типу IММЛШ, обчислений як вiдношення ММЛШ до зросту в степенi 2,7, становив (73,2 ± 3,38) г/м2,7, з АГ – (51,12 ± 3,48) г/м2,7, p = 0,0017. Вiдомо, що при ожирiннi маса тiла та ППТ у хворих зростає за рахунок жирової тканини. Збiльшення значення ППТ може нiвелювати виявлення можливого патологiчного збiльшення ММЛШ при ожирiннi. Серед пацієнтів із АГ та ЦД 2-го типу нормальну вагу констатовано у 8 (8,33 %) , надмiрну – 35 (36,46 %), ожирiння першого ступеня – 35 (36,46 %), другого – 13 (13,54 %), третього – 5 (5,21 %) хворих.

Ми обчислили IММЛШ i як вiдношення ММЛШ до ППТ. Виявилося, що у 9 пацієнтів (9,38 %) І групи IММЛШ був пiдвищений при його розрахунку як спiввiдношення ММЛШ до зросту в степенi 2,7; проте мав нормальнi значення при обчисленнi як спiввiдношення ММЛШ до ППТ. Серед цих 9 хворих один мав ІІ ступiнь ожирiння, троє − І ступiнь ожирiння, пʼять – надмiрну вагу. Серед пацієнтів ІІ групи один чоловiк (4 %) iз третiм ступенем ожирiння мав IММЛШ, що виявився пiдвищеним при його розрахунку як спiввiдношення ММЛШ до зросту в степені 2,7; а також нормальнi значення при обчисленнi як спiввiдношення ММЛШ до ППТ. Отже, у цих пацiєнтiв зi збiльшенням ваги пiдвищилися й значення ППТ, яка стоїть у знаменнику формули, а значення IММЛШ вiдповiдно зменшилися [160].

У пацієнтів із АГ та ЦД 2-го типу із збільшенням тривалості ЦД 2-го типу зростав і ІММЛШ (r = 0,31; р = 0,0002) (рис. 5.1.1).

Рис. 5.1.1 – Залежність між тривалістю цукрового діабету 2-го типу та індексом маси міокарда лівого шлуночка у хворих І групи

Таким чином, у міру збільшення тривалості ЦД 2-го типу поглиблюються процеси ремоделювання серця, про що свідчить зростання ІММЛШ.

Дослідниками констатовано зростання ІММЛШ пропорційно до віку пацієнтів із АГ [161]. Ми виявили збільшення ІММЛШ відповідно до зростання віку саме при коморбідній патології – АГ і супутньому ЦД 2-го типу (r = 0,28; р = 0,0055).

У нашому дослідженні установлено недостовірну позитивну залежність між віком та ММЛШ у хворих на коморбідну патологію (r = 0,19; p = 0,0623), У пацієнтів із АГ позитивний звʼязок був відсутнім. Отримані дані не співпадають із результатами інших науковців, згідно з якими залежність між віком пацієнтів та ММЛШ у хворих на АГ та ЦД 2-го типу була достовірною (р = 0,039) [162].

У коморбідних хворих виявлено недостовірну позитивну залежність між ІММЛШ та вмістом ЗХС (r = 0,17; р = 0,0960), ХС ЛПНЩ (r = 0,16; р = 0,1175). У пацієнтів ІІ групи установлено недостовірні позитивні зв’язки між ІММЛШ та вмістом атерогенних ліпопротеїдів.

Ми оцінили 4 типи геометрії ЛШ у пацієнтів І та ІІ груп (табл. 5.1.3).

*Таблиця 5.1.3*

**Типи геометрії лівого шлуночка у пацієнтів І та ІІ груп**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Тип геометрії ЛШ | І група (n = 96) | | ІІ група (n = 25) | |
| n | % | n | % |
| Нормальна геометрія | 6 | 6,25 | 6 | 24 |
| Концентричне ремоделювання | 7 | 7,29 | 7 | 28 |
| Концентрична гіпертрофія | 63 | 65,63 | 10 | 40 |
| Ексцентрична гіпертрофія | 20 | 20,83 | 2 | 8 |

Примітка: n – кількість осіб

У пацієнтів із АГ та ЦД 2-го типу концентрична гіпертрофія трапляється у 1,6 раза частіше, а ексцентрична гіпертрофія – у 2,6 раза частіше, ніж у хворих на АГ без супутнього ЦД 2-го типу. У пацієнтів із АГ нормальну геометрію ЛШ та концентричне ремоделювання констатовано у 3,8 раза частіше, ніж за коморбідної патології.

Таким чином, у хворих на АГ та ЦД 2-го типу порівняно з пацієнтами із АГ у 2,6 раза збільшується відсоток ексцентричної гіпертрофії, яка є несприятливим типом ремоделювання. Одержані дані збігаються з результатами науковців [97]. За їх дослідженнями, у хворих на АГ та ЦД 2-го типу порівняно з пацієнтами з АГ гіпертрофічні типи ремоделювання ЛШ у цілому, особливо ексцентрична гіпертрофія ЛШ, розвиваються із більшою частотою. Більше того, установлено звʼязок між гіпертрофією ЛШ та розвитком його ранньої діастолічної дисфункції [97]. Зважаючи на це, антигіпертензивні препарати, ефективні щодо регресу гіпертрофії ЛШ, є доцільними для використання із метою кардіопротекції.

**5.2. Зв’язки між показниками функції серця та нирок у хворих на артеріальну гіпертензію та цукровий діабет 2-го типу**

Тісні зв’язки між функцією серця та нирок здавна привертають увагу лікарів. Наявність коморбідних захворювань є характерною для сучасного лікувально-діагностичного процесу [163]. Взаємозвʼязок між серцем та нирками здійснюється на багатьох рівнях, включаючи РААС, симпатичну нервову систему, ендотелій судин. Розвиток нефросклерозу значно прискорюється у пацієнтів із АГ за наявності метаболічних порушень – гіперурикемії, гіперглікемії, дисліпідемії. Артеріальна гіпертензія і ЦД 2-го типу є основними причинами ураження нирок за останні роки. Атеросклероз, ХСН, ожиріння відіграють важливе значення у розвитку нефропатії [164].

Альбумінурія і гіпертрофія ЛШ є незалежними факторами ризику розвитку ССУ у пацієнтів із ЦД 2-го типу [165].

Установлено недостовірну позитивну залежність між ІММЛШ та співвідношенням альбуміну до креатиніну в сечі (r = 0,15; р = 0,1425).

Із збільшенням ІММЛШ достовірно зменшувалась ШКФ (r = − 0,39; р < 0,0001) у пацієнтів із АГ та супутнім ЦД 2-го типу (рис. 5.2.1).

Рис. 5.2.1 – Залежність між швидкістю клубочкової фільтрації та індексом маси міокарда лівого шлуночка у пацієнтів І групи.

Наведені дані свідчать про те, що ІММЛШ, а отже, і гіпертрофія ЛШ, яка призводить до діастолічної СН, збільшуються у міру погіршення функції нирок хворих на АГ та супутній ЦД 2-го типу. Важливим етапом лікування пацієнтів із зазначеною коморбідною патологією є застосування антигіпертензивних препаратів із нефро- та кардіопротекторною дією.

Ожиріння є однією із спільних ланок у патогенезі захворювань нирок та серця. У пацієнтів із АГ та ЦД 2-го типу установлено позитивний звʼязок між ІМТ та ІММЛШ (r = 0,37; p = 0,0002); недостовірну залежність між ІМТ та співвідношенням альбуміну до креатиніну в сечі (r = 0,17; p = 0,0960). У хворих ІІ групи виявлено недостовірний звʼязок між ІММЛШ та ІМТ (r = 0,15; p = 0,1425).

При ураженні серця або нирок відбувається активація РААС і симпатичної нервової системи, розвивається дисфункція ендотелію і хронічне системне запалення, утворюється замкнене коло, за якого сполучення кардіальної та ниркової патології призводить до швидкого зниження функції кожного із цих органів, ремоделювання міокарда, судинної стінки, ниркової тканини, зростання захворюваності і смертності [164].

Таким чином, дисфункція ендотелію відіграє важливу роль у розвитку функціональних порушень нирок та серця і є доцільною для визначення саме за наявності АГ та супутнього ЦД 2-го типу.

**5.3. Особливості ендотеліальної функції у пацієнтів із артеріальною гіпертензією та цукровим діабетом 2-го типу**

Підвищення вмісту ЕТ-1 у сироватці крові є однією з ознак ЕД у хворих на гіпертонічну хворобу у поєднанні з ЦД 2-го типу [166] і сприяє ремоделюванню серця, прогресуванню гіпертрофії ЛШ, порушенню процесів утворення колагену у міокарді, індукції розвитку апоптозу кардіоміоцитів [167], призводячи до поглиблення діастолічної СН.

Серед 96 пацієнтів із АГ та ЦД 2-го типу у 94 була констатована ХСН. У 80 (85,11 %) та 14 (14,89 %) хворих було установлено ІІ та ІІІ ФК ХСН відповідно. Вміст ЕТ-1 оцінено залежно від ФК ХСН (табл. 5.3.1).

*Таблиця 5.3.1*

**Вміст ендотеліну-1 залежно від функціонального класу хронічної серцевої недостатності у пацієнтів із артеріальною гіпертензією та цукровим діабетом 2-го типу**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Показник | ФК ІІ (n = 80) | ФК ІІІ (n = 14) | р |
| ET-1, пг/мл | 11,23 ± 0,07 | 11,57 ± 0,05 | р= 0,0476 |

Примітки:

1. n – кількість осіб;
2. р – достовірність розходження між показниками

Установлено, що у пацієнтів із ІІ ФК ХСН вміст ЕТ-1 достовірно менший, ніж із III ФК ХСН (р = 0,0476), що свідчить про тісний звʼязок між тяжкістю дисфункції ЛШ з одного боку й активністю плазмової складової ендотелінових системи, – з іншого.

Проаналізовано залежність між вмістом ЕТ-1 та показниками структурно-функціонального стану ЛШ (табл. 5.3.2).

*Таблиця 5.3.2*

**Залежність між вмістом ендотеліну-1 і показниками структурно-функціонального стану серцевого м’яза у хворих І групи**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  | r | р |
| ТМШП, см | 0,24 | 0,0179 |
| ТЗСЛШ, см | 0,14 | 0,1714 |
| КДР, см | 0,15 | 0,1425 |
| КСР, см | 0,19 | 0,0623 |
| КДО, см | 0,14 | 0,1714 |
| КСО, см | 0,13 | 0,2044 |
| ЛП, см | 0,05 | 0,6267 |
| ПП, см | 0,25 | 0,0135 |
| ФВ, % | 0,004 | 0,9690 |

Примітки:

1. r – критерій кореляції Пірсона;
2. р – достовірність розходження

Таким чином, виявлено достовірні позитивні зв’язки слабкої сили між вмістом ЕТ-1 та ТМШП (r = 0,24; р = 0,0179), ПП (r = 0,25; р = 0,0135). Констатовано недостовірні залежності між вмістом зазначеного вазоконстриктора та ТЗСЛШ (r = 0,14; р = 0,1714), КДР (r = 0,15; р = 0,1425), КСР (r = 0,19; р = 0,0623), КДО (r = 0,14; р = 0,1714), КСО (r = 0,13; р = 0,2044), ЛП (r = 0,05; р = 0,6267). Не було установлено негативного звʼязку між вмістом ЕТ-1 та ФВ ЛШ (r = 0,004; р = 0,9690) у хворих на АГ та ЦД 2-го типу.

Дослідниками виявлено позитивну залежність між вмістом ЕТ-1 та ТМШП у 60 чоловіків та у 34 жінок відповідно (r = 0,51; р < 0,0001), (r = 0,56; р = 0,0005); ТЗСЛШ – (r = 0,52; р < 0,0001), (r = 0,33; р = 0,0557); КДР − (r = 0,41; р = 0,0011), (r = 0,41; р = 0,0165); КСР − (r = 0,49; р = 0,0001), (r = 0,53; р = 0,0014); ЛП − (r = 0,37; р = 0,0035), (r = 0,16; р = 0,3739); негативну – між рівнем ЕТ-1 та ФВ ЛШ − (r = − 0,54; р < 0,0011), (r = − 0,49; р = 0,0074) [84].

Таким чином, виявлено достовірну позитивну залежність між вмістом ЕТ-1 та ТМШП, яка свідчить про вагому роль зазначеного вазоконстриктора у розвитку ремоделювання ЛШ, адже зі збільшенням ТМШП зростає і ММЛШ. Проте, на відміну від інших дослідників, нами не було виявлено негативного зв’язку між ЕТ-1 та ФВ ЛШ. Це може бути пояснене порушенням діастолічної функції серця у пацієнтів із АГ та супутнім ЦД 2-го типу при збереженні його систолічної функції.

**5.4. Звʼязок між урикемією та показниками функції серця у хворих на артерiальну гiпертензiєю та цукровий дiабет 2-го типу**

Біологічна і патофізіологічна значущість гіперурикемії відрізняється у хворих із наявністю та відсутністю дисфункції нирок. Висловлена гіпотеза, що гіперурикемія без ХХН обумовлена гіперпродукцією сечової кислоти в умовах серцевої недостатності, в той час як гіперурикемія у пацієнтів із ХХН значною мірою повʼязана зі зниженням ниркової екскреції уратів [73].

Таким чином, підвищення вмісту сечової кислоти може бути обумовлене зниженням її виведення за наявності порушення функції нирок чи підвищенням продукції за умови СН у обстежених пацієнтів І групи.

Вміст урикемії оцінено залежно від ФК ХСН у хворих на АГ та ЦД 2-го типу (табл. 5.4.1).

*Таблиця 5.4.1*

**Вміст сечової кислоти залежно від функціонального класу хронічної серцевої недостатності у пацієнтів І групи**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Показник | ФК ІІ (n = 80) | ФК ІІІ (n = 14) | р |
| Сечова кислота,  мкмоль/л | 310,67 ± 104,74 | 353,5 ± 20,74 | р= 0,8652 |

Примітки:

1. n – кількість осіб;
2. р – достовірність розходження між показниками

У хворих І групи проаналізовано залежність між урикемією та показниками структурно-функціонального стану ЛШ (табл. 5.4.2).

*Таблиця 5.4.2*

**Залежність між вмістом сечової кислоти і показниками структурно-функціонального стану серцевого м’яза у пацієнтів І групи**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| показник | r | р |
| ТМШП, см | −0,03 | 0,6740 |
| ТЗСЛШ, см | 0,1 | 0,1599 |
| КДР, см | 0,33 | < 0,0001 |
| КСР, см | 0,34 | < 0,0001 |
| КДО, см | 0,33 | < 0,0001 |
| КСО, см | 0,27 | < 0,0001 |
| ЛП, см | 0,18 | 0,011 |
| ПП, см | 0,04 | 0,5748 |
| ФВ, % | −0,17 | 0,0164 |

Примітки:

1. r – критерій кореляції Пірсона;
2. р – достовірність значень

Вміст сечової кислоти у пацієнтів І групи із ІІ ФК ХСН (310,67 ± 104,74) мкмоль/л виявився недостовірно меншим порівняно з ІІІ ФК ХСН (353,5 ± 20,74) мкмоль/л (p > 0,05).

Таким чином, у міру зростання урикемії відмічено збільшення КДР (r = 0,33; p < 0,0001), КСР (r = 0,34; p < 0,0001), КДО (r = 0,33; p < 0,0001), КСО (r = 0,27; p < 0,0001), ДЛП (r = 0,18; р = 0,011) та зменшення ФВ ЛШ (r = −0,17; р = 0,0164).

Науковці установили позитивну залежність між урикемією та КСР (r = 0,38; p < 0,05), КДР (r = 0,36; p < 0,05), ТЗСЛШ (r = 0,2; p < 0,05) у хворих із порушенням функції серця та ХХН [73]. У проведеному нами дослідженні було підтверджено вагому роль урикемії у прогресуванні СН саме за наявності коморбідної патології – АГ та ЦД 2-го типу.

Вміст сечової кислоти сироватки крові зростав пропорційно до ІММЛШ (r = 0,27; р = 0,0075) у коморбідних хворих І групи.

У пацієнтів ІІ групи достовірної позитивної кореляції між урикемією та ІММЛШ установлено не було.

Отже, у пацієнтів із АГ та ЦД 2-го типу, які мають ХСН, підвищення вмісту сечової кислоти асоціюється з прогресуванням функціональної недостатності ЛШ, збільшенням ІММЛШ. Призначення антигіпертензивних препаратів, які б знижували урикемію було би доцільним у коморбідних хворих.

**5.5. Оцінка вмісту фактора некрозу пухлин-α залежно від функціонального стану серця у пацієнтів із артерiальною гiпертензiєю та супутнім цукровим дiабетом 2-го типу**

Прозапальні цитокіни, одним із яких є ФНП-α, здатні моделювати кардіоваскулярну функцію через низку механізмів, результатом яких є гіпертрофія, дилатація ЛШ, дисфункція міокарда, ЕД, кардіоміопатія та фіброз. Останніми роками значна увага дослідників прикута до з’ясування патофізіологічної ролі цитокінів у патогенезі низки ССЗ, які традиційно не пов’язані із запаленням, зокрема СН різної етіології [94].

Вміст ФНП-α визначено у пацієнтів І, ІІ груп та осіб групи контролю (табл. 5.5.1).

*Таблиця 5.5.1*

**Вміст фактора некрозу пухлин-α в обстежених осіб**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
|  | І група (n = 96) | ІІ група (n = 25) | контроль (n =15) | p |
| ФНП-α, пг/мл | 161,03 ± 3,03 | 141,05 ± 5,92 | 26,39 ± 0,75 | р1 = 0,0033  р2 < 0,0001  р3 < 0,0001 |

Примітки:

1. n – кількість осіб;
2. р1 – достовірність розходження між показниками І та ІІ груп;
3. р2 – достовірність розходження між показниками І групи та контролем;
4. р3 – достовірність розходження між показниками ІІ групи та контролем

У пацієнтів І групи вміст ФНП-α був у 6 разів більшим (р < 0,0001), ІІ групи – у 5 разів більшим (р < 0,0001), ніж в умовно здорових осіб. Це підвищення вмісту прозапального цитокіну свідчить про активацію процесів запалення, у механізмі індукування якого, можливо, має значення порушення функціонального стану ендотелію.

За результатами науковців, концентрація зазначеного цитокіну у крові хворих на ЦД віком (40,2 ± 1,23) року була у 3,8 раза більшою, ніж у здорових осіб [168]. У нашому дослідженні вміст ФНП-α у пацієнтів І групи був у 6 разів більшим порівняно з особами групи контролю. Можливо, це повʼязане із тим, що хворі, яких ми обстежили, були старші за віком і мали в анамнезі ССУ, супутню АГ, ХСН, ожиріння.

Вміст ФНП-α було досліджено залежно від ФК ХСН (табл. 5.5.2).

*Таблиця 5.5.2*

**Вміст фактора некрозу пухлин-α залежно від функціонального класу хронічної серцевої недостатності у хворих І групи**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
|  | ІІ ФК ХСН  (n = 80) | ІІІ ФК ХСН  (n = 14) | р |
| ФНП-α, пг/мл | 155,56 ± 11,1 | 209,5 ± 10,3 | р= 0,0485 |

Примітка: р – достовірність розходження між показниками

Вміст ФНП-α був меншим у пацієнтів І групи із ІІ ФК ХСН порівняно з хворими із ІІІ ФК ХСН (р = 0,0485). Таким чином, вміст ФНП-α зростає із прогресуванням ХСН, що свідчить про активацію процесів запалення пропорційно до тяжкості ХСН у пацієнтів із АГ та ЦД 2-го типу. Для корекції дисліпідемії у коморбідних хворих рекомендовано використовувати препарати, додатковим ефектом яких була б здатність зменшувати вміст ФНП-α. Доведено, що такий плейотропний ефект властивий аторвастатину.

Окрім ліпідознижувального ефекту, аторвастатин пригнічує процес хронічного системного запалення за рахунок зниження виділення активованими макрофагами прозапальних цитокінів [169].

Фактор некрозу пухлин-α стимулює гіпертрофію, пошкодження мембран, апоптоз кардіоміоцитів, що проявляється ремоделюванням міокарда [170]. Крім того, саме активація ФНП-α може бути відповідальною за ранній розвиток діастолічної дисфункції у пацієнтів із АГ та ЦД 2-го типу [97].

Таким чином, збільшення ФНП-α (р = 0,0485), ЕТ-1 (р = 0,0476) у мiру прогресування ХСН є доказом ролi ендотелiальних, iмунозапальних механiзмiв у погіршенні функції ЛШ у хворих на АГ та ЦД 2-го типу.

Застосування антигіпертензивних препаратів із додатковою нефро- та кардіопротекторною дією є важливим етапом лікування коморбідних пацієнтів.

Основні положення розділу висвітлено у статтях:

Чернацька О. М. Структурно-функціональні особливості міокарда в осіб з артеріальною гіпертензією та цукровим діабетом 2-го типу / О. М. Чернацька // Медицина сьогодні і завтра. – 2017. – № 3–4 (76–77). – С. 55–62.

Чернацька О. М. Взаємозв’язок між урикемією та показниками функції серця в осіб з артеріальною гіпертензією і цукровим діабетом 2-го типу / О. М. Чернацька // Журнал клінічних та експериментальних медичних досліджень. – 2018. – Том 6, № 3. – С. 341–345.

**РОЗДІЛ 6**

**КОРЕКЦІЯ МЕТАБОЛІЧНИХ ПОРУШЕНЬ У ПАЦІЄНТІВ ІЗ АРТЕРІАЛЬНОЮ ГІПЕРТЕНЗІЄЮ ТА ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ 2-ГО ТИПУ**

**6.1. Корекцiя показникiв лiпiдного спектра кровi за допомогою аторвастатину**

Важливим завданням залишається розроблення нових способiв лiкування ЦД, спрямованих на зниження ризику розвитку мiкро- i макросудинних ускладнень [171].

Застосування статинів як для первинної, так і для вторинної профілактики ССЗ та ССУ у пацієнтів із АГ є необхідним компонентом та доведеним фактом [106].

Дислiпiдемiя є одним iз метаболiчних порушень у хворих на поєднану патологiю – АГ та ЦД 2-го типу. Ангiопатiя внаслiдок дислiпiдемiї – це звʼязувальна ланка мiж ЦД 2-го типу та кардiоваскулярними захорюваннями i фактор ризику розвитку ССУ [172]. Зважаючи на це, питання корекцiї порушень лiпiдного спектра кровi є важливим та актуальним. Згiдно рекомендацiй Американської асоцiацiї дiабету (ADA, 2014) статини є препаратами вибору для досягнення цiльових показникiв лiпiдного спектра кровi у пацієнтів iз ЦД 2-го типу. Їх необхiдно призначати всiм хворим незалежно вiд початкового вмісту лiпiдiв крові, якщо є клiнiчно значуще ССЗ; у пацiєнтів без клiнiчно значущого ССЗ вiком понад 40 років − за наявностi хоча б одного фактора ризику (АГ, дислiпiдемiї, альбумiнурiї) [104].

Дослідження динаміки показників ліпідного профілю показало, що у пацiєнтiв із АГ та ЦД 2-го типу до та пiсля лiкування аторвастатином вміст ЗХС становив (5,22 ± 0,1), (4,6 ± 0,21) ммоль/л, p = 0,0084; ХС ЛПВЩ – (1,16 ± 0,01), (1,23 ± 0,02) ммоль/л, p = 0,0020; ХС ЛПНЩ – (2,84±0,02), (2,56 ± 0,1) ммоль/л, p = 0,0066; ХС ЛПДНЩ – (1,23 ± 0,1), (0,93 ± 0,09) ммоль/л, p = 0,0270; ТГ – (2,33 ± 0,09), (2,1 ± 0,06) ммоль/л, p = 0,0348 вiдповiдно.

У пацiєнтiв із АГ до та пiсля лiкування аторвастатином вміст ЗХС становив (4,69 ± 0,32), (4,65 ± 0,2) ммоль/л, p = 0,9160; ХС ЛПВЩ – (1,22 ± 0,04), (1,51 ± 0,09) ммоль/л, p = 0,0051; ХС ЛПНЩ – (2,78 ± 0,02), (2,54 ± 0,08) ммоль/л, p = 0,0055; ХС ЛПДНЩ – (0,67 ± 0,34), (0,66 ± 0,04) ммоль/л, p = 0,9768; ТГ – (1,63 ± 0,5), (1,5 ± 0,07) ммоль/л, p = 0,7979 вiдповiдно (табл. 6.1.1).

*Таблиця 6.1.1*

**Динаміка показників ліпідного спектра крові під впливом лікування у пацієнтів І та ІІ груп**

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Показник | І група | | | ІІ група | | |
| до лікування | після  лікування | р | до лікування | після  лікування | р |
| ЗХС (ммоль/л) | 5,22 ± 0,1 | 4,6 ± 0,21 | 0,0084 | 4,69 ± 0,32 | 4,65 ± 0,2 | 0,9160 |
| ХС ЛПВЩ (ммоль/л) | 1,16 ± 0,01 | 1,23 ± 0,02 | 0,0020 | 1,22 ± 0,04 | 1,51±0,09 | 0,0051 |
| ХС ЛПНЩ (ммоль/л) | 2,84 ± 0,02 | 2,56 ± 0,1 | 0,0066 | 2,78 ± 0,02 | 2,54 ± 0,08 | 0,0055 |
| ХС ЛПДНЩ (ммоль/л) | 1,23 ± 0,1 | 0,93 ± 0,09 | 0,0270 | 0,67 ± 0,34 | 0,66 ±0,04 | 0,9768 |
| ТГ (ммоль/л) | 2,33 ± 0,09 | 2,1 ± 0,06 | 0,0348 | 1,63 ± 0,5 | 1,5 ± 0,07 | 0,7979 |

Примітка: р – достовірність розходження між показниками до та після лікування

Отже, у хворих на АГ та ЦД 2-го типу під впливом лікування вiдзначалося достовiрне зниження атерогенних лiпопротеїдів та пiдвищення – антиатерогенних. У пацієнтів із АГ констатоване зниження ХС ЛПНЩ та пiдвищення ХС ЛПВЩ.

На фоні терапiї статинами ще до початку нашого дослiдження серед 94 хворих І групи цiльовий рiвень ЗХС було досягнено у 32 (34,04 %), ХС ЛПНЩ – 18 (19,15 %), ХС ЛПВЩ – 47 (50 %), ТГ – 40 осiб (42,55 %). Через 6 мiсяцiв лiкування цiльового рiвня ЗХС вдалося досягти ще у 30 (31,91 %), ХС ЛПНЩ – 10 (10,64 %), ХС ЛПВЩ – 26 (27,66 %), ТГ – 34 осiб (36,17 %). Данi наведенi на рис. 6.1.1.

Рис. 6.1.1 – Динамiка показникiв лiпiдного спектра кровi

пiд впливом лiкування аторвастатином у хворих І групи

На фонi терапiї статинами ще до початку нашого дослiдження у пацієнтів із АГ без супутнього ЦД 2-го типу цiльовий рiвень ЗХС було досягнуто в 11 (45,8 %), ХС ЛПНЩ – 1 (10,63 %), ХС ЛПВЩ – 18 (75 %), ТГ – 6 осiб (25 %). Через 6 мiсяців лікування аторвастатином 10−20−40 мг/добу цiльового рівня ЗХС удалося досягти ще у 8 (33,33 %), ХС ЛПНЩ – 3 (12,5 %), ХС ЛПВЩ – 6 (25 %), ТГ – 9 осіб (37,5 %). Дані наведені на рис. 6.1.2.

Рис. 6.1.2 – Динамiка показникiв лiпiдного спектра кровi

пiд впливом лiкування аторвастатином у хворих ІІ групи

Зважаючи на те, що аторвастатин дозою 10−20−40 мг/добу сприяє зниженню атерогенних та пiдвищенню антиатерогенних ліпопротеїдів, його рекомендовано застосовувати для корекцiї дислiпiдемiї та вторинної профiлактики ССУ у пацієнтів із АГ та супутнім ЦД 2-го типу із урахуванням відповіді хворого на зазначений препарат. Пiд впливом лiкування аторвастатином удалося досягти цiльового рiвня показникiв лiпiдного спектра кровi у значної частини пацiєнтів.

**6.2. Порiвняльна ефективнiсть органопротекторної дiї телмісартану та лiзиноприлу**

Антигiпертензивна терапiя у хворих на ЦД не повинна обмежуватися лише корекцiєю АТ, а й мати органопротекторну дiю. Позитивний вплив на метаболiчні чинники і вiдповідно додатковi можливостi лiкування та/або попередження метаболiчного синдрому і ЦД було доведено у антигiпертензивних засобiв класів БРА та іАПФ [7].

З метою органопротекцiї ми обрали телмiсартан, зважаючи на виражені лiпофiльні властивості, здатність краще проникати в тканини, покращувати роботу судинної системи нирок, пiдвищувати ниркову перфузiю у пацієнтів iз нефропатією, агонiстичний вплив щодо PPARγ та зменшення iнсулiнорезистентностi [100].

Динамiку скарг було оцiнено через 6 мiс. лiкування у коморбідних пацiєнтiв І та ІІ пiдгруп (табл. 6.2.1).

*Таблиця 6.2.1*

**Динамiка скарг пiд впливом лiкування у пацієнтів із артерiальною гiпертензiєю та цукровим дiабетом 2-го типу І та ІІ підгруп**

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Показник | І підгрупа, n = 54 | | | ІІ підгрупа, n = 40 | | |
| до лікуван-ня, n | після лікуван-ня, n | зсув, n | до лікуван-ня, n | після лікуван-ня, n | зсув, n |
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 |
| Спрага | 30  (55,6 %) | 26  (48,1 %) | -4 (7,5 %) | 24  (60 %) | 22 (55 %) | -2 (5,0 %) |
| Втомлюва-ність | 40  (74,1 %) | 36 (66,7 %) | -4 (7,4 %) | 38  (95 %) | 35  (87,5 %) | -3 (7,5 %) |

*Продовж. табл. 6.2.1*

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 |
| Головний біль | 40  (74,1 %) | 34  (63 %) | -6  (11,1 %) | 38  (95 %) | 36 (90 %) | -2 (5,0 %) |
| Запаморочення | 31  (57,5 %) | 26  (48,1 %) | -5  (9,4 %) | 21  (52,5 %) | 19 (47,5 %) | -2 (5,0 %) |
| Поліурія | 46  (85,2 %) | 42  (77,8 %) | -4  (7,4 %) | 34  (85 %) | 31 (77,5 %) | -3 (7,5 %) |
| Поліфагія | 10  (18,5 %) | 8  (14,8 %) | -2  (3,7 %) | 6  (15 %) | 5 (12,5 %) | 1  (2,5 %) |
| Свербіж | 28  (51,9 %) | 24  (44,4 %) | -4  (7,5 %) | 23  (57,5 %) | 20 (50,0 %) | -3 (7,5 %) |
| Слабість | 49  (90,7 %) | 44  (81,5 %) | -5 (9,2%) | 38  (95%) | 34 (85 %) | -4  (10 %) |
| Сухість у роті | 47  (87,0 %) | 40  (74,1 %) | -7  (12,9 %) | 36  (90 %) | 33 (82,5 %) | -3 (7,5 %) |
| Зниження зору | 50  (92,6 %) | 45  (83,3 %) | -5  (9,3 %) | 38  (95 %) | 34 (85 %) | -4  (10 %) |
| Парестезії | 45  (83,3 %) | 41  (75,9 %) | -4  (7,4 %) | 39  (97,5 %) | 35 (87,5 %) | -4  (10 %) |
| Оніміння дистальних відділів кінцівок | 37  (68,5 %) | 33  (61,1 %) | -4  (7,4 %) | 28  (70 %) | 25 (62,5 %) | -3 (7,5 %) |
| Набряки кінцівок | 15  (27,8 %) | 13  (24,1 %) | -2  (3,7 %) | 12  (30 %) | 10 (25 %) | -2  (5 %) |
| Біль у мʼязах | 17  (31,5 %) | 15  (27,8 %) | -2  (3,7 %) | 18 (45 %) | 16 (40 %) | -2  (5 %) |
| Задишка під час фізич-ного наван-таження | 46  (85,2 %) | 42  (77,8 %) | -4  (7,4 %) | 38 (95 %) | 35 (87,5 %) | -3 (7,5 %) |
| Задишка в спокої | 18  (33,3 %) | 16  (29,6 %) | -2  (3,7 %) | 14 (35 %) | 12 (30 %) | -2 (5,0 %) |
| Біль у ділянці серця | 41  (75,9 %) | 38  (70,4 %) | -3  (5,5 %) | 38 (95 %) | 35 (87,5 %) | -3 (7,5 %) |

Примітка: n – кількість осіб.

Таким чином, пiд впливом лiкування констатовано регресiю скарг у пацiєнтiв обох пiдгруп. Серед хворих, якi приймали телмiсартан, 6 (11,1 %) осіб перестали турбувати головнi болi, 7 (12,9 %) – сухiсть у ротi, 5 (9,2 %) – слабiсть, 5 (9,4 %) – запаморочення, парестезiї, зниження зору, 4 (7,4 %) – втомлюванiсть, 4 (7,5 %) – спрага, полiурія, свербiж, задишка пiд час фізичного навантаження, парестезії, онiмiння дистальних вiдділів кiнцiвок. Серед пацієнтів, які приймали лізиноприл, 4 (10 %) осіб перестали турбувати слабість, зниження зору, парестезії, 3 (7,5 %) – втомлюванiсть, полiурія, свербiж, сухiсть у ротi, задишка пiд час фiзичного навантаження, онiмiння дистальних вiддiлiв кiнцiвок. Таким чином, застосування лізиноприлу та телмісартану сприяє покращанню самопочуття пацiєнтiв iз коморбiдною патологiєю.

Через 6 міс. вiд початку лiкування було оцінено динамiку показникiв ехокардiографiї у пацієнтів І та ІІ підгруп (табл. 6.2.2).

*Таблиця 6.2.2*

**Динаміка показників ехокардіографії у хворих І групи під впливом лікування**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Показник | І група | | контроль  (n = 15) | p |
| І підгрупа  (n = 54) | ІІ підгрупа  (n = 40) |
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| ФВ (%) | 58,5 ± 0,01  64,58 ± 0,12 | 54,38 ± 0,02  59,71 ± 0,3 | 64,13 ± 5,7 | p1 < 0,0001  p2 = 0,05  p3 = 0,0064 |
|  | p< 0,0001 | р < 0,0001 |  |  |
| ТМШП (см) | 1,33 ± 0,03  1,26 ± 0,01 | 1,25 ± 0,02  1,2 ± 0,01 | 1,09 ± 0,02 | p1 = 0,0426  p2 < 0,0001  p3< 0,0001 |
|  | p= 0,0290 | p= 0,0282 |  |  |
| ТЗСЛШ (см) | 1,17 ± 0,01  1,13 ± 0,01 | 1,12 ± 0,01  1,08 ± 0,01 | 1,07 ± 0,03 | p1 = 0,0008  p2 < 0,0001  p3 = 0,0456 |
|  | p= 0,0056 | p= 0,0059 |  |  |
| КДР (см) | 5,17 ± 0,02  4,86 ± 0,1 | 5,22 ± 0,01  4,93 ± 0,02 | 4,6 ± 0,18 | p1 = 0,0468  p2 < 0,0001  p3 < 0,0001 |

*Продовж. табл. 6.2.2*

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
|  | p= 0,003 | p< 0,0001 |  |  |
| КСР (см) | 3,6 ± 0,05  3,46 ± 0,02 | 3,79 ± 0,03  3,65 ± 0,02 | 3,3 ± 0,13 | p1 = 0,0036  p2 = 0,0123  p3 < 0,0001 |
|  | p= 0,0107 | p= 0,0002 |  |  |
| Е/А | 0,97 ± 0,02  1,09 ± 0,05 | 1,1 ± 0,02  1,21 ± 0,03 | 1,3 ± 0,02 | p1 < 0,0001  p2 < 0,0001  p3 < 0,0001 |
|  | р = 0,0280 | р = 0,0031 |  |  |
| ІММ ЛШ (г/м2,7) | 71,42 ± 1,3  67,16 ± 0,9 | 76,03 ± 0,09  73,52 ± 1,1 | 32,95 ± 0,99 | р1 = 0,003  p2 < 0,0001  p3 < 0,0001 |
|  | p = 0,0082 | p = 0,0257 |  |  |

Примітки:

1. n – кількість осіб;
2. чисельник – значення показника до лікування;
3. знаменник – значення показника після лікування;
4. р1 – достовірність розходження між показниками І та ІІ підгруп;
5. р2 – достовірність розходження між показниками І підгрупи та контролем;
6. р3  – достовірність розходження між показниками ІІ підгрупи та контролем;
7. p – достовірність розходження між показниками до та після лікування.

Пiдвищення ФВ ЛШ на 10,4 та 9,8 % порiвняно з вихiдними значен­нями, що свiдчить про полiпшення систолiч­ної функцiї серцевого м’яза, виявлено під впливом лiкування у пацiєнтiв І та ІІ підгруп.

Констатоване зменшення товщини МШП на 5 і 4 %, ТЗСЛШ – 3,8 і 3,6 %, КДР – 6 і 5,5 % відповідно у хворих І та ІІ підгруп.

Спiввiдношення Е/А збiльшило­ся у пацієнтів, що приймали телмiсартан, на 12 % (р = 0,0280), лізиноприл – на 10 % (р = 0,0031). ІММЛШ зменшився на 6 % (p = 0,0082) і 3,3 % (p = 0,0257) у хворих І та ІІ пiдгруп вiдповiдно, що є ознакою покращання дiасто­лiчної функцiї.

Констатовано регрес ІММЛШ у пацієнтів із АГ та супутнiм ЦД 2-го типу на фонi приймання лізиноприлу та телмiсартану. Вiдсоток зниження ІММЛШ у хворих на АГ та ЦД 2-го типу, яких ми обстежили, на фонi приймання 40−80 мг телмiсартану є незначним, адже за шiсть мiсяцiв лiкування не можна очiкувати значного покращання ремоделювання ЛШ, на це необхiдно бiльше часу. Вiдсоток зниження IММЛШ у пацiєнтiв із АГ та супутнiм ЦД 2-го типу, якi приймали телмiсартан, був на 2,7 % бiльшим, нiж у хворих, якi вживали лiзиноприл.

Отже, телмiсартан чинить кардiопротектор­ну дiю на серцевий м’яз, що виявляється у полiпшеннi систолiчної і дiастолiчної функцiй.

Досліджено динаміку альбумінурії, HbA1с, АТ у пацієнтів І та ІІ підгруп на фоні прийому телмісартану та лізиноприлу (табл. 6.2.3).

*Таблиця 6.2.3*

**Динаміка альбумінурії, глікозильованого гемоглобіну та артеріального тиску під впливом лікування у коморбідних хворих І та ІІ підгруп**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Показник | І підгрупа, n = 54 | | ІІ підгрупа, n = 40 | |
| до лікування | після лікування, | до лікування | після лікування |
| Альбумінурія, мг/л | 56,18 ± 1,3 | 52,25 ± 1,4 | 58,87 ± 1,24 | 55,04 ± 1,4 |
| р = 0,0421 | | р = 0,0439 | |
| HbA1с, % | 8,8 ± 0,18 | 8,32 ± 0,04 | 8,35 ± 0,05 | 8,1 ± 0,08 |
| p = 0,0106 | | p = 0,0097 | |
| САТ, мм рт ст. | 154,1 ± 0,16 | 140,1 ± 0,7 | 152,9 ± 0,6 | 139,7 ± 0,5 |
| р < 0,0001 | | р < 0,0001 | |
| ДАТ, мм рт ст. | 102,4 ± 0,1 | 93,6 ± 0,41 | 100,7 ± 0,3 | 92,8 ± 0,22 |
| р < 0,0001 | | р < 0,0001 | |

Примітки:

1. n – кількість осіб;
2. р – достовірність розходжень між показниками

Вміст альбумiнурiї знизився iз (56,18 ± 1,3) мг/л до (52,25 ± 1,4) мг/л, (p = 0,0421) у хворих, якi приймали телмiсартан, та з (58,87 ± 1,24) мг/л до (55,04 ± 1,4) мг/л, (p = 0,0439) у пацiєнтiв, якi вживали лiзиноприл.

У хворих, якi приймали телмiсартан, вміст HbA1с знизився iз (8,8 ± 0,18) до (8,32 ± 0,04) %, p = 0,0106. Пiд впливом лiкування лiзиноприлом вміст HbA1с зменшився iз (8,35 ± 0,05) % до (8,1 ± 0,08) %, p = 0,0097.

Дослідження динаміки АТ у коморбідних пацієнтів на фоні шестимісячного прийому телмісартану показало, що САТ знизився на 9,09 % (р < 0,0001), ДАТ – на 8,59 % (р < 0,0001).

Систолічний артеріальний тиск зменшився на 8,63 % (р < 0,0001), ДАТ – на 7,85 % (р < 0,0001) у хворих на АГ та ЦД 2-го типу під впливом лікування лізиноприлом.

Таким чином, у пацієнтів із АГ та ЦД 2-го типу вiдсоток зниження альбумiнурiї є меншим (p < 0,0001), нiж у хворих на АГ. На нашу думку, це пов’язане iз наявністю ДН. До того ж телмiсартан не поступається лiзиноприлу за антигіпертензивних ефектом, нефропротекторними властивостями, що виявляються у зниженнi вмісту альбумiнурiї та HbA1с, i доцільний для використання у хворих на АГ та супутній ЦД 2-го типу.

**6.3. Диференцiйований пiдхiд до призначення телмiсартану залежно вiд вмісту ендотелiну-1**

Процеси запалення та ЕД у сукупностi з iншими патогенетичними механізмами призводять до розвитку мiокардiального стресу, ремоделювання та фiброзу міокарда. Аберантна активацiя РААС і наростання оксидантного стресу сприяють порушенню регуляцiї iнсулiну, що й призводить до розвитку дiастолiчної дисфункцiї ЛШ [158]. Саме тому призначення адекватної дози блокаторiв РААС необхiдне не лише для зниження АТ, нефропротекцiї, а й для корекції дiастолiчної дисфункцiї, що має мiсце при коморбiдному ЦД 2-го типу [173].

Пацiєнтам із АГ та ЦД 2-го типу iз меншим за 10 пг/мл вмістом ЕТ-1 було призначено 40 мг/добу телмісартану, а у хворих, вміст ЕТ-1 яких був бiльшим за 10 пг/мл, доза телмiсартану становила 80 мг/добу. Динамiку альбумiнурiї та ІММЛШ пiд впливом лiкування було досліджено з метою оцiнювання органопротекторних властивостей телмiсартану у пацієнтів Іа і Іb підгруп (табл. 6.3.1).

*Таблиця 6.3.1*

**Динамiка альбумiнурії та iндексу маси мiокарда лiвого шлуночка у пацієнтів із артерiальною гiпертензiєю та цукровим дiабетом 2-го типу**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Показник | І підгрупа (n = 54) | | контроль  (n = 15) | p |
| Ia | Ib |
| ET-1 ≤ 10 пг/мл (n = 25) | ET-1 > 10 пг/мл (n = 29) |
| Альбумінурія, мг/л | 20,38 ± 0,9  18,4 ± 0,04 | 87,65 ± 1,78  83,36 ± 1,07 | 3,27 ± 0,66 | р1 < 0,0001  р2 = 0,0023  р3<0,0001 |
|  | p= 0,0328 | p = 0,0435 |  |  |
| ІММ ЛШ, г/м2,7 | 73 ± 0,8  68,1 ± 1,1 | 91 ± 0,54  88,2 ± 0,2 | 32,95 ± 0,99 | р1 < 0,0001  р2 < 0,0001  р3 < 0,0001 |
|  | p = 0,0007 | p < 0,0001 |  |  |

Примітки:

1. n – кiлькість осіб;

2. чисельник – значення показника до лiкування;

3. знаменник – значення показника пiсля лiкування;

4. р1 – достовiрнiсть розходження мiж показниками Іa та Іb пiдгруп;

5. р2 – достовiрнiсть розходження мiж показниками Іa пiдгрупи та контролем;

6. р3  – достовірність розходження між показниками Іb пiдгрупи та контролем;

7. p – достовiрнiсть розходження мiж показниками до та пiсля лiкування

Пiд впливом лiкування телмiсартаном дозою 40 мг/добу у хворих на АГ та ЦД 2-го типу i меншим за 10 пг/мл значенням ЕТ-1 вміст альбумiнурiї зменшився на 9,7 % (p = 0,0328), а IММЛШ – на 6,7 % (p = 0,0007). У пацiєнтів І групи з бiльшим за 10 пг/мл ЕТ-1, якi отримували 80 мг/добу телмiсартану, вміст альбумiнурiї зменшився на 4,9 % (p = 0,0435), а IММЛШ – на 3,1 % (p < 0,0001) [174].

Пiд впливом лiкування телмiсартаном у хворих Іа пiдгрупи спостерiгалася тенденцiя до зниження вмісту ЕТ-1 iз (8,3 ± 0,49) до (6,8 ± 0,58) пг/мл, р = 0,0540; у пацiєнтiв Іb пiдгрупи – достовiрне зниження ЕТ-1 із (12,2 ± 0,29) до (10,9 ± 0,38) пг/мл, р = 0,0087. Наведений факт є пiдтвердженням здатностi зазначеного сартану покращувати ендотелiальну функцiю у хворих на АГ та супутній ЦД 2-го типу.

Одержанi данi свiдчать про доцiльнiсть призначення 40 мг/добу телмiсартану, якщо вміст ЕТ-1 не перевищує 10 пг/мл, та 80 мг/добу вiдповiдного препарату, якщо вміст ЕТ-1 є бiльшим за 10 пг/мл, у пацієнтів із АГ та ЦД 2-го типу з метою кардiо- та ренопротекцiї.

Основні положення розділу висвітлено у статті:

1. Chernatska O. Improvement of treatment in persons with arterial hypertension and type 2 diabetes mellitus / O. Chernatska, N. Demikhova // Georgian Medical News. – 2018. – № 11 (284). – C. 47–51.

**АНАЛIЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТIВ**

Дислiпiдемiя є звʼязувальною ланкою у патогенезi АГ та ЦД 2-го типу, фактором ризику розвитку ССУ. Саме тому корекцiя показникiв лiпiдного спектра кровi за допомогою статинiв є важливим елементом лiкування хворих на АГ та ЦД 2-го типу.

Вміст атерогенних ліпопротеїдів був достовiрно більшим (р < 0,05), антиатерогенних – нижчим (р < 0,05) у пацiєнтiв із АГ та ЦД 2-го типу порівняно з хворими на АГ без супутнього ЦД 2-го типу [143,175]. Коефіцієнт атерогенності виявився достовірно вищим у пацієнтів І групи порівняно з хворими ІІ групи (р < 0,05) [143]. Отримані дані свiдчать про проатерогенну спрямованість і глибші порушення ліпідного обміну за наявності коморбідної патології − АГ та ЦД 2-го типу.

Особливості дисліпідемії виявлено окремо для пацієнтів І та ІІ груп. Зміна якісних властивостей ХС ЛПНЩ є характерною ознакою ЦД 2-го типу, яка обумовлена інтенсивним глікуванням білків і ліпопротеїдів. Підвищення ХС ЛПНЩ характерне для хворих на АГ. Установлено, що лiпiдна трiада, наявна у пацiєнтiв iз ЦД 2-го типу, передбачає збiльшення концентрацiї ТГ, зниження ХС ЛПВЩ та переважання у кровi дрiбних щiльних частин ХС ЛПНЩ [24].

Ми проаналізували типи дисліпідемій саме для пацієнтів із коморбідною патологією – АГ та супутнім ЦД 2-го типу. Комбiнований тип дислiпiдемiї визначається приблизно у п’ятої частини хворих І групи, що свiдчить про більш глибоке порушення лiпiдного обмiну у цих пацiєнтів порiвняно з хворими на АГ та практично здоровими людьми, необхiднiсть корекцiї дислiпiдемiї для попередження ризику виникнення нових ССУ [143]. Зазначений тип дислiпiдемiї, який включає збільшення вмісту ХС ЛПНЩ та ЗХС, можна пояснити наявністю АГ у пацієнтів із ЦД 2-го типу.

Зниження ХС ЛПВЩ та пiдвищення ТГ було наявним майже у десятої частини хворих І групи (9,38 %).

Гiперглiкемiя i дислiпiдемiя призводять до ураження артерiальної стiнки та появи атеросклеротичних бляшок у пацієнтів із ЦД 2-го типу. Зазначені метаболічні детермінанти потенцiюють дiю один одного, наслiдком чого є наявнiсть мiж ними позитивної залежності [78]. Виявлено недостовірний позитивний звʼязок мiж глікемією натще та КА (р = 0,1714) у хворих І групи. Це можна пояснити тим, що визначення HbA1с є більш оптимальним, ніж підрахунок глюкози крові натще, і відображає середній вміст глікемії за три місяці [7].

У проведеному нами дослідженні для хворих, якi мали HbA1с > 8,0 %, порiвняно з пацієнтами з HbA1с ≤ 8 %, були характерними достовiрно бiльшi значення ТГ (р = 0,0018), нижчi – ХС ЛПВЩ (p = 0,0367), що свiдчить про вагому роль саме цих фракцiй лiпопротеїдiв у декомпенсації ЦД 2-го типу [143].

Науковцями отримано аналогічні результати, за якими пiдвищений вміст ТГ i знижений ХС ЛПВЩ є ознакою прогресування атеросклеротичного процесу [24]. Позитивний звʼязок між вмістом HbA1с і ТГ (r = 0,4), ЗХС (r = 0,26), ХС ЛПНЩ (r = 0,31) та негативний мiж вмістом HbA1с та ХС ЛПВЩ (r = − 0,19) установлено у пацієнтів вiком вiд 45 до 50 рокiв та довшою за п’ять років тривалiстю ЦД [176]. У проведеному нами дослiдженнi виявлено недостовiрну залежність мiж вмістом HbA1с та ХС ЛПНЩ у хворих І групи (р > 0,05). Це можна пояснити тим, що кількість ХС ЛПНЩ може бути у межах норми за наявності ЦД 2-го типу.

Концентрація sVCAM-1 є маркером атеросклеротичного процесу на ранніх стадіях ЦД [177]. Але не достатньо вивченим залишається питання щодо вмісту зазначеної молекули адгезії в якості показника проатерогенної спрямованості при поєднаннi АГ та ЦД 2-го типу. Нами саме у пацієнтів iз АГ та супутнім ЦД 2-го типу установлено позитивну залежнiсть мiж концентрацією sVCAM-1 та КА (r = 0,2; р = 0,0495). Таким чином, чим вищим є вміст sVCAM-1, тим більшою є проатерогенна спрямованість [145].

Категорію альбумінурії А1 констатовано у 15 (15,6 %), А2 – 71 (74 %), А3 – 10 (10,4 %) пацiєнтiв І групи [151]. За результатами науковців, категорію А2 (мікроальбумінурію) та А3 (макроальбумінурію) установлено відповідно у 51,7 % та 2,3 % хворих на АГ І–ІІІ стадії та супутній недостатньо компенсований ЦД 2-го типу [147]. Відсоток пацієнтів І групи із категоріями альбумінурії А2 та А3 у нашому дослідженні був більшим. Це може бути обумовлено тим, що всі обстежені нами коморбідні хворі мали третю стадію АГ. Стан компенсації ЦД 2-го типу у пацієнтів із АГ був різним, а у зазначеному дослідженні інших науковців – лише недостатньо компенсованим. Логічним було б отримати більший відсоток хворих, які мали категорії А2, А3 альбумінурії саме при недостатньо компенсованому ЦД 2-го типу. Це можна пояснити тим, що на вираженість альбумінурії коморбідних хворих впливає не тільки стан компенсації ЦД 2-го типу, а й інші фактори – стадія АГ, наявність ССУ та інших незалежних факторів ризику їх розвитку.

У хворих на АГ та супутній ЦД 2-го типу із вищою концентрацією альбумінурії був більшим рівень систолiчного (r = 0,43, p < 0,0001) та дiастолiчного АТ (r = 0,38, p < 0,0001), що ще раз доводить патогенетичний зв’язок мiж розвитком АГ та нирковою патологiєю.

У пацiєнтiв iз категорією А1 альбумінурії тривалiсть ЦД становила (5,47 ± 1,56) року, А2 – (11,4 ± 0,8) року, p = 0,05; А3 – (15,2 ± 3,2) року, p = 0,0208, що свiдчить про ступiнь зростання альбумiнурiї у мiру збiльшення тривалостi захворювання. Таким чином, у хворих на АГ та ЦД 2-го типу констатована позитивна залежність між концентрацією альбумінурії та тривалістю ЦД 2-го типу [178].

Позитивні залежності між альбумінурією та HbA1с (r = 0,609; р = 0,004) [179], (r = 0,19; р < 0,05) [56] установлено дослідниками у пацієнтів із ЦД 2-го типу без наявності АГ. Але ми констатували аналогічний звʼязок саме при коморбідній патології. Вміст HbA1с зростав із збільшенням альбумінурії у хворих на АГ та ЦД 2-го типу (r = 0,6; р < 0,0001). Це свідчить про те, що у міру погіршення функціонального стану нирок спостерігається декомпенсація ЦД 2-го типу.

На думку науковців, у пацієнтів із ЦД при порівнянні визначення альбумінурії шляхом обчислення співвідношення альбуміну до креатиніну в сечі та виявлення альбуміну в разовій ранковій порції сечі ніякої різниці стосовно чутливості і специфічності цих двох методів констатовано не було. Зважаючи на нижчу вартість і більшу зручність, було рекомендовано визначати альбумінурію в разовій порції сечі [180]. У проведеному нами дослідженні у 90 коморбідних пацiєнтiв (94,0 %) вміст бiлка, видiленого iз сечею, визначеного пiсля вимiрювання альбумінурiї та спiввiдношення альбумiну до креатинiну, співпав, а у 6 (6,0 %) – вiдрiзнявся. Це можна пояснити тим, що вміст видiленого iз сечею креатинiну не завжди дорiвнює 1,0 г i залежить вiд вiку, статi, iндексу маси тiла. Жiнки, особи похилого та старечого вiку, пацiєнти iз зниженою масою м’язової тканини мають схильнiсть до зменшення видiлення креатинiну iз сечею [53].

За даними дослідників, у хворих на АГ та ЦД 2-го типу із недостатньою компенсацiєю гiперглiкемiї спостерiгалася позитивна залежність вмісту ЗХС i ступеня МАУ (r = +0,51), що свiдчить про зростання взаємної iнiцiалiзацiї патогенетичних механiзмiв поглиблення дислiпiдемiї в пацiєнтiв цього контингенту [147].

Ми вирішили дослідити звʼязок між концентрацією альбумінурії та іншими показниками ліпідного спектра крові у коморбідних хворих.

Установлено, що у пацiєнтiв iз категорією А3 альбумінурії порiвняно з хворими iз категорією А2, констатовано достовiрно вищий вміст ЗХС, ХС ЛПНЩ, ХС ЛПДНЩ, ТГ та нижчий – ХС ЛПВЩ (р < 0,05). У пацієнтів iз категорією А2 виявлено достовiрно більший вміст атерогенних ліпопротеїдiв та менший – антиатерогенних, нiж у хворих iз категорією А1 (р < 0,05).

Науковцями зазначено, що наявнiсть альбумінурії корелює з ознаками ЕД, бо одним iз механiзмiв надходження альбумiну до сечi є безпосереднє ураження ендотелiю судин [68]. Статистично значущу кореляцiю мiж вмістом ЕТ-1 та альбумінурією було установлено дослідниками у пацiєнтiв iз ЦД 2-го типу [181].

Але ми саме у хворих на АГ та ЦД 2-го типу виявили, що із збільшенням вмісту ЕТ-1 зростають і значення альбумінурії [182]. Це є пiдтвердженням вагомої ролi підвищення вмісту зазначеного вазоконстриктора у порушенні функціонального стану нирок та необхiдностi призначення бiльшої дози нефропротекторних засобів у пацiєнтiв iз бiльшим вмістом ЕТ-1.

У нашому дослідженні установлено зростання вмісту ЕТ-1 у міру збільшення HbA1с (r = 0,4; p < 0,0001) у хворих на коморбідну патологію. Це свідчить про те, що у міру порушення функціонального стану ендотелію зменшується компенсація ЦД 2-го типу.

У пацієнтів із АГ та ЦД 2-го типу установлено, що чим більшою виявлялась концентрація sVCAM-1, тим вищою була вираженість альбумінурії (r = 0,32; p = 0,0014). Цi данi збiгаються з даними дослiдникiв, за результатами яких підвищення концентрації sVCAM-1 у хворих на ЦД корелює зi ступенем тяжкостi ураження мiкросудинного русла, що свiдчить про важливу роль порушення функціонального стану ендотелiю в процесi розвитку ДН [75]. Але ми констатували вказану залежнiсть саме при коморбiднiй патологiї − АГ та ЦД 2-го типу.

Гiперурикемiя на даний час визначена як складова серцево-судинного континууму та чинник ризику ССЗ, ураження органiв-мiшеней [183]. Дослідниками у пацієнтів із ЦД 2-го типу виявлено, що із зростанням вмісту сечової кислоти в крові достовірно збільшується співвідношення альбуміну до креатиніну в сечі, знижується ШКФ [71,91]. Але нами саме у коморбідних хворих на АГ та супутній ЦД 2-го типу установлено позитивну залежнiсть мiж урикемією та спiввiдношенням альбумiну до креатинiну (r = 0,25; p = 0,0135).

Виявлено, що у пацієнтів із АГ та ЦД 2-го типу у міру зростання вмісту сечової кислоти в крові зменшувалась ШКФ [184]. Отже, у нашому дослiдженнi вищенаведенi результати свiдчать про роль гіперурикемiї у розвитку та погіршенні функції нирок за наявностi супутньої АГ.

Проте, за результатами дослiдникiв, вміст сечової кислоти у пацієнтів iз нормо-, мiкро-, макроальбумiнурiєю та пiдтвердженим дiагнозом ЦД 2-го типу iстотно не вiдрiзнявся [185]. Науковцями установлено, що iснує позитивна залежність мiж урикемiєю та альбумінурією [90]. Сироватковий вміст сечової кислоти вiдображає баланс мiж її продукцiєю та виведенням з органiзму, що здійснюється переважно через нирки. Саме тому зменшення екскрецiї сечової кислоти нирками на тлi зниження ренального кровотоку призводить до зростання її вмiсту в кровi, що може мати мiсце при метаболiчному синдромi, складовою частиною якого є ЦД 2-го типу [186].

За даними науковцiв, сироватковий вміст сечової кислоти демонструє значну позитивну кореляцію із вмiстом ЕТ-1, ХС ЛПНЩ у пацієнтів із початковими порушеннями функціонального стану нирок та асоцiюється iз судинним, нирковим, серцевим фiброзом [187]. Але у нашому дослiдженнi у хворих на АГ та супутнiй ЦД 2-го типу установлено достовiрну залежнiсть мiж вмістом урикемії та ХС ЛПДНЩ, ТГ, а не iз вмістом ХС ЛПНЩ. Зазначений факт пiдтверджує, що у розвитку атеросклеротичного процесу судин нирок, серця в пацiєнтiв iз АГ саме за наявностi ЦД 2-го типу вагому роль вiдiграють ТГ i ХС ЛПДНЩ.

Дослідники порiвняли значення ММЛШ у 50 пацієнтів із АГ та ЦД 2-го типу та 50 хворих на АГ віком від 35 до 85 років. У пацієнтів iз коморбiдною патологiєю вiн був бiльшим (214,05 ± 9,15), нiж у хворих на АГ (188,79 ± 8,84), р = 0,05 [162]. Ці результати співзвучні із даними нашого дослідження. У пацієнтів І групи ММЛШ була більшою порiвняно з хворими ІІ групи (р < 0,0001). Проте важливим для дiагностики ремоделювання чи гiпертрофiї мiокарда ЛШ є не тiльки значення ММЛШ, а й пiдрахунок IММЛШ, значення якого є не лише прямо пропорцiйним до ММЛШ, а й обернено пропорцiйним до зросту, ваги пацiєнта.

Пiдрахунок IММЛШ у коморбiдних хворих було здiйснено за двома формулами (як спiввiдношення ММЛШ до ППТ; ММЛШ до зросту в степенi 2,7). Виявилося, що у 9 пацієнтів IММЛШ, обчислений за першою формулою, мав нормальнi значення, а за другою – був пiдвищеним. Серед цих 9 хворих один мав ІІ ступінь ожирiння, троє − І ступiнь ожирiння, пʼять – надмiрну вагу. Отже, у цих пацiєнтiв зi збiльшенням ваги пiдвищилися й значення ППТ, яка стоїть у знаменнику формули. На думку науковцiв, визначення гiпертрофiї ЛШ iз використанням IММЛШ, визначеного як вiдношення ММЛШ до зросту в степенi 2,7, порiвняно з вiдношенням ММЛШ до ППТ, дозволяє оптимiзувати виявлення гiпертрофiї ЛШ у пацiєнтів з ожирiнням [139].

Дослiдники констатували залежнiсть мiж ІММЛШ та вiком пацiєнтів у хворих на АГ [161]. Але не достатньо висвiтленим залишається вивчення зв’язку мiж ІММЛШ та вiком саме за наявності коморбiдної патології. У нашому дослідженнi виявлено позитивну залежнiсть мiж вiком та ІММЛШ (r = 0,28; р = 0,0055) у пацієнтів із АГ саме за наявностi ЦД 2-го типу.

Пiсля аналiзу типiв ремоделювання установлено, що у хворих І групи концентрична гiпертрофiя трапляється у 1,6 раза частiше, а ексцентрична гiпертрофiя – у 2,6 раза частіше, нiж у пацієнтів ІІ групи. За даними дослiдникiв, у хворих на ЦД 2-го типу концентрична i ексцентрична гiпертрофiя ЛШ домiнують у випадку його поєднання iз АГ, оскiльки гемодинамiчне навантаження є вагомим фактором, який сприяє формуванню гiпертрофічних типiв ремоделювання [188].

У нашому дослідженні у пацієнтів iз коморбiдною патологiєю також цi два типи геометрiї ЛШ спостерiгали iз більшою частотою: концентрична гіпертрофія – у 65,63 %, ексцентрична – у 20,83 % хворих. Гiпертрофiчні та пролiферативнi процеси, одним iз яких є активацiя прозапального цитокiну ФНП-α, призводять до швидкого гiпертрофiчного ремоделювання, доповнюються перевантаженням серця обʼємом та розвитком екцентричного ремоделювання [97]. За даними дослiдникiв, у хворих на ЦД 2-го типу частiше розвивається ремоделювання мiокарда з переважанням концентричної гіпертрофiї [189].

У нашому дослідженні у пацієнтів із АГ та ЦД 2-го типу концентрична гiпертрофiя трапляється у 1,6 раза частiше, а ексцентрична гiпертрофiя – у 2,6 раза частiше, нiж у хворих на АГ. Отже, хоча у 65,63 % пацiєнтів І групи і констатовано концентричну гiпертрофiю, проте це в 1,6 раз частіше, нiж у хворих ІІ групи. Вiдсоток виявлення ексцентричної гiпертрофiї (20,83 %) хоча i менший, нiж вiдсоток концентричної гiпертрофiї (65,63 %) у пацієнтів І групи, проте вiн є у 2,6 разів бiльшим, нiж у хворих на АГ (8 %).

Таким чином, у хворих на АГ та ЦД 2-го типу найбiльше зростає вiдсоток пацієнтів саме з ексцентричною гiпертрофiєю.

Поширенiсть МАУ була приблизно у два рази вищою у пацiєнтiв iз АГ iз концентричною чи ексцентричною гiпертрофiєю ЛШ i незначно пiдвищена у групi з концентричним ремоделюванням ЛШ порiвняно з хворими iз нормальною геометрiєю ЛШ [190].

Тiснi зв’язки мiж функцiєю серця та нирок здавна привертають увагу лiкарiв [163]. Альбумiнурія i гiпертрофiя ЛШ є незалежними факторами ризику розвитку ССУ у пацієнтів iз ЦД 2-го типу [165]. У міру порушення функціонального стану нирок більш вираженим стає ІММЛШ, що сприяє поглибленню діастолічної СН [191]. У нашому дослідженні установлено, що із збільшенням спiввiдношенням альбумiну до креатинiну в сечi зростали значення IММЛШ (r = 0,15; р = 0,1425). Проте ця залежність виявилася недостовiрною. Констатовано, що у хворих І групи із зменшенням ШКФ достовірно підвищувався IММЛШ (r = − 0,39; р < 0,0001). До того ж, у разі поєднання АГ і ЦД 2-го типу діастолічна СН зустрічалася із більшою частотою [192].

Збiльшення вмісту ЕТ-1 сприяє ремоделюванню серця, стимулює гiпертрофiю ЛШ, порушує процеси утворення колагену у мiокардi та iндукує розвиток апоптозу кардiомiоцитiв [167]. Науковцi установили, що ступiнь вираженостi ЕД чiтко залежить вiд ФК ХСН (r = + 0,73; p < 0,05) та ФВ ЛШ (r = − 0,81; p < 0,05) [193]. Проте у нашому дослiдженнi зв’язку мiж вмістом ЕТ-1 та ФВ ЛШ констатовано не було, що можна пояснити тим, що саме СН зі збереженою ФВ ЛШ є характерною ознакою порушення функціонального стану серця для хворих на АГ як за наявності, так і за відсутності супутнього ЦД 2-го типу. Але установлено, що у пацієнтів iз зазначеною коморбiдною патологiєю i ІІ ФК ХСН вміст ЕТ-1 достовiрно менший, нiж у хворих iз III ФК ХСН (р = 0,0476) [194]. Саме тому корекцiя функціонального стану ендотелiю шляхом призначення антигiпертензивних препаратiв, якi б знижували вміст ЕТ-1, є важливим елементом лiкування пацiєнтiв із АГ та ЦД 2-го типу.

Вплив урикемiї на ІММЛШ має суперечливий характер. Так, японським дослідниками виявлена достовiрна незалежна асоцiацiя мiж вмістом сечової кислоти та IММЛШ у хворих на АГ [195]. За даними інших науковців, вираженiсть урикемiї не вiдповiдає ступеню збiльшення IММЛШ [186]. Пряму асоцiацiю мiж сироватковим вмiстом сечової кислоти та IММЛШ (ρ = 0,41; р < 0,001) у пацієнтів із АГ констатовано українськими дослідниками [196].

Нами було установлено, що із збільшенням вмісту сечової кислоти сироватки кровi зростав IММЛШ (r = 0,27; р = 0,0075) у пацієнтів не лише з АГ, а й iз супутнiм ЦД 2-го типу [197].

У пацієнтів І групи вмiст ФНП-α був у 6 разів бiльшим (р < 0,0001), ІІ групи – у 5 разiв бiльшим (р < 0,0001), нiж в умовно здорових осiб. За результатами науковців, концентрацiя дослiджуваного цитокiну в кровi хворих на ЦД вiком (40,2 ± 1,23) року була у 3,8 раза бiльшою, нiж у здорових осiб [168]. Дослідниками виявлене пiдвищення вмісту адипоцитокiнiв, зокрема ФНП-α при ЦД 2-го типу, що пов’язане iз сповiльненням метаболiзму і сприяє розвитку та поглибленню пiзнiх ускладнень [198]. Але ми констатували пiдвищення вмiсту ФНП-α саме при коморбiднiй патологiї – АГ та супутньому ЦД 2-го типу.

Вміст ФНП-α був меншим у пацієнтів із ІІ ФК ХСН порівняно з ІІІ ФК ХСН (р = 0,0485) [199]. Таким чином, зростання вмісту ФНП-α iз прогресуванням ХСН свiдчить про активацiю процесiв запалення пропорцiйно до тяжкостi ХСН у хворих на АГ та ЦД 2-го типу. Пацiєнтам із зазначеною коморбідною патологією доцiльним є призначення препаратiв, додатковим ефектом яких була б здатнiсть зменшувати вміст ФНП-α. Доведено, що такий плейотропний ефект властивий аторвастатину [169].

У нашому дослiдженнi у пацієнтів із АГ та ЦД 2-го типу через 6 мiсяцiв лiкування аторвастатином (10−20−40 мг/добу) цiльового вмісту ЗХС удалося досягти в 30 осiб (31,91 %), ХС ЛПНЩ – у 10 осiб (10,64 %), ХС ЛПВЩ – у 26 осiб (27,66 %), ТГ – у 34 осiб (36,17 %), що свiдчить про доцiльнiсть його призначення з метою корекцiї дислiпiдемiї у коморбiдних хворих.

Науковцi довели, що застосування телмiсартану дозою 20−40−80 мг упродовж шести тижнiв у пацiєнтiв із АГ І, ІІ, ІІІ стадiй без супутнього ЦД 2-го типу призводить до зниження альбумiнурiї на 14 % [120]. За результатами нашого дослідження, концентрація альбумiнурiї знизилася на 7 % у хворих, якi приймали телмiсартан. Таким чином, у пацієнтів із АГ за наявностi супутнього ЦД 2-го типу пiд впливом лiкування телмiсартаном вiдсоток зниження альбумiнурiї є меншим, нiж у хворих на АГ, що свiдчить про бiльш глибокi порушення функцiї нирок за наявності коморбiдної патологiї.

Концентрація альбумiну, видiленого iз сечею, знизилася iз (58,87 ± 1,24) до (55,04 ± 1,4) мг/л у пацiєнтiв, якi приймали лiзиноприл (p = 0,0439). Вміст HbA1с зменшився із (8,8 ± 0,18) до (8,32 ± 0,04) % у хворих, якi вживали телмiсартан (p = 0,0106). Вміст HbA1с знизився iз (8,35 ± 0,05) % до (8,1 ± 0,08) % на фоні прийому лізиноприлу (p = 0,0097). Таким чином, телмiсартан не поступається лiзиноприлу за нефропротекторною дiєю [200]. У дослiдженнi INNOVATION зазначена наявнiсть додаткових нефропротекторних механiзмів дiї телмiсартану, не пов’язаних безпосередньо з його гiпотензивною дiєю [188].

Доведено, що застосування IАПФ/БРА у пацієнтів із ЦД 2-го типу та ДН сприяє зниженню IММЛШ [201]. Дослідниками установлено зменшення IММЛШ на фонi тримiсячної терапiї телмiсартаном дозою 80 мг/добу на 6,8 % (p < 0,05) у пацiєнтів iз АГ [202]. Але нами було визначено динаміку IММЛШ під впливом лікування зазначеним БРА саме при коморбідній патології. Виявлене зниження IММЛШ на 5,96 % (p = 0,0082) у хворих на АГ та ЦД 2-го типу на фонi приймання 40−80 мг телмiсартану. Вiдсоток зниження IММЛШ у пацiєнтiв iз супутнiм ЦД 2-го типу був на 2,8 % менший, нiж у хворих на АГ, що свiдчить про меншу вiдповiдь на телмiсартан та про бiльш вираженi процеси ремоделювання при поєднанiй патологiї. Таким чином, призначення телмiсартану є доцільним з метою кардiопротекцiї у пацієнтів із АГ та ЦД 2-го типу [203].

Доведено, що телмiсартан може чинити ангiопротекторну дiю, опосередковану блокадою рецепторiв до ЕТ-1, запобiгаючи його активацiї та вазоспастичному ефекту [173]. Пацiєнтам із АГ та ЦД 2-го типу iз меншим за 10 пг/мл вмістом ЕТ-1 було призначено 40 мг/добу телмiсартану, а у хворих, вміст ЕТ-1 яких був бiльшим за 10 пг/мл, доза телмiсартану становила 80 мг/добу. Пiд впливом лiкування телмiсартаном дозою 40 мг/добу у пацієнтів із АГ та ЦД 2-го типу i меншим за 10 пг/мл вмістом ЕТ-1 альбумiнурiя зменшився на 9,7 % (p = 0,0328), а IММЛШ – на 6,7 % (p = 0,0007). У хворих І групи iз бiльшим за 10 пг/мл вмістом ЕТ-1, якi отримували 80 мг/добу телмiсартану, альбумiнурiя зменшився на 4,9 % (p = 0,0435), а IММЛШ – на 3,1 % (p < 0,0001).

Таким чином, у пацієнтів із АГ та супутнім ЦД 2-го типу з метою досягнення нефро- та кардіопротекторного ефекту доцiльним є диференцiйований пiдхід до призначення телмiсартану залежно вiд вмісту ЕТ-1 [204, 205].

**ВИСНОВКИ**

1. У дисертацiйнiй роботi запропоновано нове вирiшення актуальної проблеми внутрiшньої медицини – у хворих на артерiальну гiпертензiю та супутнiй цукровий дiабет 2-го типу удосконалено діагностику та лiкування шляхом розробки нового диференцiйованого пiдходу до призначення антигiпертензивного препарату з метою органопротекцiї на пiдставi комплексного вивчення зв’язку між показниками функціонального стану ендотелію, нирок, серця, маркерами імунного запалення, урикемією, проатерогенною спрямованістю після визначення типів дисліпідемії, вмісту атерогенних та антиатерогенних ліпопротеїдів, оцінки геометрії лівого шлуночка.

2. У пацiєнтiв із артерiальною гiпертензiєю та супутнiм цукровим дiабетом 2-го типу відзначаються достовiрно вищі значення атерогенних, нижчі – антиатерогенних ліпопротеїдів; комбiнований тип дислiпiдемiї, що характеризується пiдвищенням вмісту загального холестерину, холестерину лiпопротеїдiв низької щiльностi, триглiцеридiв, зниженням – холестерину ліпопротеїдiв високої щiльностi.

3. Для хворих на артерiальну гiпертензiю та цукровий діабет 2-го типу, якi мають глiкозильований гемоглобiн, вищий за 8,0 %, порівняно з пацієнтами з глiкозильованим гемоглобiном, меншим за 8,0 %, характерні достовiрно бiльші значення триглiцеридiв (р = 0,0018), нижчi – холестерину лiпопротеїдiв високої щiльностi (p = 0,0367).

4. У хворих на артерiальну гiпертензiю та цукровий дiабет 2-го типу із зростанням вмісту розчинної форми молекули адгезiї судинного ендотелiю 1-го типу збiльшується коефiцiєнт атерогенностi (р = 0,0495).

5. У пацієнтів із артерiальною гiпертензiєю та цукровим дiабетом 2-го типу відзначається зростання вмісту ендотелiну-1 (р < 0,0001), розчинної форми молекули адгезiї судинного ендотелiю 1-го типу (p = 0,0003) зі збільшенням альбумінурії; підвищення сечової кислоти зі зменшенням швидкості клубочкової фільтрації (р = 0,0495).

6. Для хворих на артерiальну гiпертензiю та супутній цукровий дiабет 2-го типу характерні вищi значення iндексу маси мiокарда лiвого шлуночка (p = 0,0017), менше спiввiдношення Е/А (p = 0,0173), збiльшення у вiдсотках пацієнтів із ексцентричною та концентричною гіпертрофією; зростання вмісту фактора некрозу пухлин-α (р = 0,0485), ендотелiну-1 (р = 0,0476) із прогресуванням функцiональної недостатностi серця.

7. У хворих на артерiальну гiпертензiю та цукровий дiабет 2-го типу доцiльним є призначення телмісартану дозою 40 мг/добу, якщо вміст ендотелiну-1 не перевищує 10 пг/мл, та 80 мг/добу, якщо вміст ендотелiну-1 є бiльшим за 10 пг/мл, з метою кардiо- та ренопротекцiї, що виявляються у достовiрному зниженнi альбумiнурiї, iндексу маси мiокарда лiвого шлуночка.

**ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ**

1. Пацієнтам із АГ та ЦД 2-го типу рекомендується призначати 40 мг/добу телмiсартану, якщо вміст ЕТ-1 не перевищує 10 пг/мл, та 80 мг/добу вiдповiдного препарату, якщо вміст ЕТ-1 є бiльшим за 10 пг/мл, iз метою кардiо- та ренопротекцiї з урахуванням АТ.

2. У хворих на АГ для дiагностики функціонального стану нирок рекомендується визначати спiввiдношення альбумiну до креатинiну в одноразовiй ранковiй порцiї сечi, зважаючи на бiльшу точнiсть цього методу порiвняно з пiдрахунком однiєї лише альбумiнурiї, враховуючи, що вміст видiленого iз сечею креатинiну не завжди дорiвнює 1,0 г i залежить вiд вiку, статi, IМТ.

3. Пацієнтам із АГ та ЦД 2-го типу, зважаючи на наявнiсть супутнього ожирiння чи надмiрної ваги тiла, для розрахунку IММЛШ рекомендується обчислювати спiввiдношення ММЛШ до зросту в степенi 2,7 з метою оптимiзацiї виявлення та уникнення гiподiагностики гiпертрофiї ЛШ.

4. У хворих на АГ та ЦД 2-го типу з метою корекцiї дислiпiдемiї рекомендується застосовувати 10−20−40 мг/добу аторвастатину, зважаючи на його здатність знижувати вміст атерогенних та підвищувати антиатерогенних ліпопротеїдів, запобiгаючи прогресуванню порушень функції нирок та серця.

**СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ**

1. Фадєєнко ГД, Гріднєв ОЄ, Несен АО, Чернишов ВА, Грунченко ММ, Шкапо ВЛ. Коморбідність і високий кардіоваскулярний ризик − ключові питання сучасної медицини. Український терапевтичний журнал [Інтернет]. 2013;1:102-7. Доступно на:

http://www.vitapol.com.ua/user\_files/pdfs/utj/utj36itherapyi1i2013i17.pdf

2. 2018 ESC/ESH Guidelines for themanagement of arterial hypertension. The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Hypertension (ESH) . European Heart Journal [Internet]. 2018;1-98. Available from: doi:10.1093/eurheartj/ehy339 DOI:10.1093/eurheartj/ehy339

3. World Health Organization 2013. A global brief on Hypertension [Internet]. Geneva, 2013;40 p. Available from: global\_brief\_hypertension.pdf

4. Кочуева МН. Пути повышения приверженности к антигипертензивной терапии. Ліки України. [Интернет]. 2016;7-8(203-204):23-26. Доступно на: http://www.health-medix.com/articles/liki\_ukr/2016-09-09/5.pdf

5. IDF Diabetes atlas. Eighth edition 2017. International Diabetes Federation. [Internet]. 2017;150 p. Available from: IDF\_DA\_8e-EN-final.pdf

6. Horr S, Nissen S. Managing hypertension in type 2 diabetes mellitus. Clinical endocrinology and metabolism [Internet]. 2016 Jun;30(3):445-54. Available from:

https://www.bprcem.com/article/S1521-690X(16)30018-5/fulltext

DOI: https://doi.org/10.1016/j.beem.2016.06.001

7. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes – 2017. Diabetes Care [Internet]. 2017 Jan;40(1)1-142. Available from:

http://care.diabetesjournals.org/content/diacare/suppl/2016/12/15/40.Supplement\_1.DC1/DC\_40\_S1\_final.pdf. DOI: 10.2337/dc17-S005.

8. 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias. The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Hypertension (ESH) . European Heart Journal [Internet]. 2016 Осt;37(39), 2999–3058. Available from: https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw272

9. Romano S, Mauro MD, Fratini S, Guarracini L, Guarracini F, Poccia G, et al. Early diagnosis of left ventricular diastolic dysfunction in diabetic patients: a possible role for natriuretic peptides. Cardiovascular Diabetology [Internet]. 2010;9:89. Available from: <https://doi.org/10.1186/1475-2840-9-89>

10. 2016 ESC/EAS Guidelines for the management of Dyslipidaemias. The Task Force for the Management of Dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS). European Heart Journal [Internet]. 2016;37:2999-3058. Available from: ESC-EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias.pdf

11. Cheng H, Harris RC. Renal Endothelial Dysfunction in Diabetic Nephropathy. Cardiovasc Hematol Disord Drug Targets [Internet]. 2014;14(1):22-3. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4657140/

12. Чопей ІВ, Росул ММ, Гечко ММ, Чубiрко КІ, Корабельщикова МО, Іваньo НВ. Серцево-cyдинний континуум: роль сiмейного лiкаря в профiлактицi серцево-сyдинних захворювань. Wiad Lek [Iнтернет]. 2014;67(2):cz.11:243-7. Доступно на:

<https://dspace.uzhnu.edu.ua/jspui/bitstream/lib/1710/1/%D1%81%D1%82%D0%B0%D1%82%D1%82%D1%8F.pdf>

13. Stefano Т, Maria BR. Endothelial dysfunction in hypertension: implications for treatment. Journal of Hypertension [Internet]. 2015 Jun;33(6):1137-8.

Available from: Endothelial\_dysfunction\_in\_hypertension\_\_.4.pdf

DOI: 10.1097/HJH.0000000000000609

14. Shenouda SM, Widlansky ME, Chen K, Xu G, Holbrook M, Tabit CE, et al. Altered Mitochondrial Dynamics Contributes to Endothelial Dysfunction in Diabetes Mellitus. Circulation [Internet]. 2011;124:444-53. Available from: 444.full.pdf DOI: https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.110.014506

15. Meigs JB, Hu FB, Rifai N, Manson JE. Biomarkers of endothelial dysfunction and risk of type 2 diabetes mellitus. JAMA [Internet]. 2004;291:1978-86. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15113816>

DOI: 10.1001/jama.291.16.1978

16. Price DT, Loscalzo J. Cellular adhesion molecules and atherogenesis. Am J Med [Internet]. 1999 Jul;107(1):85-97. Available from:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10403357>

DOI: <https://doi.org/10.1016/S0002-9343(99)00153-9>

17. Сіренко ЮМ. Лікування хворих на артеріальну гіпертензію та цукровий діабет 2 типу. Практична ангіологія [Інтернет]. 2006;1(2): Доступно на: https://angiology.com.ua/ua-issue-article-24

18. Жердьова НМ. Індивідуальний підхід до лікування хворих на цукровий діабет 2-го типу. Український медичний часопис. 2013;6(98):53−4.

19. Ілляш MГ, Базика ОЄ, Довганич НВ, Яринкіна ОА, Старшова ОС. Артеріальна гіпертензія та цукровий діабет: сучасні аспекти лікування. Практикуючий лікар [Iнтернет]. 2016;5(2):5-9. Доступно на:

PraktLik\_2016\_5\_2\_3.pdf

20. Пивоваров ОВ. Місце інсуліноподібного фактора росту-1 серед критеріїв

прогнозування розвитку цукрового діабету 2-го типу у хворих на артеріальну гіпертензію. Ліки України [Інтернет]. 2016;2(27):41-4. Доступно на:

<http://www.health-medix.com/articles/liki_ukr_plus/2016-05-05/6.pdf>

21. Schofield JD, Liu Y, Rao-Balakrishna P, Malik RA, Soran H. Diabetes Dyslipidemia. Diabetes Ther [Internet]. 2016 Jun;7(2):203-19. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4900977/>

DOI: 10.1007/s13300-016-0167-x

22. Drapkina O.M., Luishuta A.S. Treatment of arterial hypertension and dyslipidemia in real clinical practice. The synergy study. Part 2. Rational Pharmacotherapy in Cardiology. 2017;13(3):309-16. Available from:

https://doi.org/10.20996/1819-6446-2017-13-3-309-316

23. ESH/ESC 2013 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) // Eur. Heart J [Internet]. 2013;34(28):2159-219. Available from:

<https://sfcardio.fr/sites/default/files/pdf/arterial_hypertension.pdf>

DOI: 10.1093/eurheartj/eht151

24. Протасов КВ. Атерогенная дислипидемия при сахарном диабете. Сообщение 1: патогенез, клиническая и прогностическая значимость, показатели контроля липидного обмена. Сибирский медицинский журнал. 2012;5:5-9.

25. Tehrani DM, Zhao Y, Blaha MJ, Mora S, Mackey RH, Michos ED, et al. Discordance of Low-Density Lipoprotein and High-Density Lipoprotein Cholesterol Particle Versus Cholesterol Concentration for the Prediction of Cardiovascular Disease in Patients With Metabolic Syndrome and Diabetes Mellitus (from the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis [MESA]). Am J Cardiol [Internet]. 2016 Jun 15;117(12):1921-7. Available from:

https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27156827

DOI: 10.1016/j.amjcard.2016.03.040.

26. Eliasson B, Gudbjörnsdottir S, Zethelius B, Eeg-Olofsson K, Cederholm J. LDL-cholesterol versus non-HDL-to-HDL-cholesterol ratio and risk for coronary heart disease in type 2 diabetes. Eur J Prev Cardiol [Internet]. 2014 Nov; 21(11):1420-8. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23774274

DOI: 10.1177/2047487313494292

27. Pitha J, Kovar J, Blanova T. Fasting and Nonfasting Triglycerides in Cardiovascular and Other Diseases. Physiol. Res [Internet]. 2015;64(3):323-30. Available from:

<https://www.biomed.cas.cz/physiolres/pdf/64%20Suppl%203/64_S323.pdf>

28. Скибчик ВА, Булак ОВ, Войтович МО, Фастушок НВ, Онищук ЮІ. Зміни ліпідного спектру крові у пацієнтів з нестабільною стенокардією та цукровим діабетом 2 типу. Вісник проблем біології і медицини [Internet]. 2013;2;2 (101):151−2. Доступно на: Vpbm\_2013\_3(2)\_\_1.pdf

29. Российская ассоциация эндокринологов ФГБУ Эндокринологический научный центр. Клинические рекомендации. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. 7-й выпуск. Москва: Дедов ИИ, Шестакова МВ; [Интернет] 2015. 112с.

Доступно на: <https://minzdrav.gov-murman.ru/documents/poryadki-okazaniya-meditsinskoy-pomoshchi/CD7.pdf>

30. Кравчун ПП. Клініко-патогенетичні та діагностично-терапевтичні аспекти прогресування хронічної серцевої недостатності у хворих на постінфарктний кардіосклероз у поєднанні з цукровим діабетом 2 типу й ожирінням [дисертація]. Харків: Харків. нац. медичний ун-т; 2017. 415 с.

31. Uydu HA, Bostan M, Atak M, Yılmaz A, Demir A, Akçan B, et al. Cholesterol Forms and Traditional Lipid Profile for Projection of Atherogenic Dyslipidemia: Lipoprotein Subfractions and Erythrocyte Membrane Cholesterol. J Membr Biol [Internet]. 2014 Feb;247(2):127-34. Available from:

https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24240543

DOI: 10.1007/s00232-013-9611-2.

32. Нгуен Зань Хань. Липидный обмен при сахарном диабете и его осложнениях [диссертация в Интернете]. Москва: Российский нац. исследовательский медицинский ун-т им. Н.И. Пирогова; 2015. Доступно на:

<http://rsmu.ru/fileadmin/rsmu/img/about_rsmu/disser/14/d_nguen_zan_han.pdf>

33. Маньковский БН. Лечение атерогенной дислипидемии у пациентов с сахарным диабетом 2 типа: место фенофибрата. Здоров’я України [Інтернет]. 2014 Лист;22-3. Доступно на:

<http://health-ua.com/pics/pdf/ZU_2014_Cardio_5/22-23.pdf>

34. Sena СM, Pereira AM, Seiça R. Endothelial dysfunction — a major mediator of diabetic vascular disease. Biochimica et Biophysica Acta BBA - Molecular Basis of Disease [Internet]. 2013 Dec;1832(12):2216-31. Available from:

<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0925443913002718>

35. Weber MA, Schiffrin EL, White WB, Mann S, Lindholm LH, Kenerson JG, et al. Clinical practice guidelines for the management of hypertension in the community a statement by the American Society of Hypertension and the International Society of Hypertension. J Clin Hypertens [Internet] 2014 Jan;16(1):14-26. Available from:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24341872> DOI: 10.1111/jch.12237

36. Ярмола ТІ, Ткаченко ЛА, Пустовойт ГЛ, Мохначов ОВ. Особливості ведення хворих на діабетичну нефропатію з вторинною артеріальною гіпертензією лікарями загальної практики–сімейної медицини. Семейная медицина [Інтернет]. 2016;1(63):49-51. Доступно на:

http://elib.umsa.edu.ua/bitstream/umsa/3942/1/simmed\_2016\_1\_11.pdf

37. Рекомендації Української Асоціації Кардіологів, Української асоціації Ендокринних Хірургів, Асоціації Нефрологів України з диференціальної діагностики артеріальних гіпертензій 2014р. International journal of endocrinology [Internet]. 2014;8(64):125-54. Available from:

rekomendatsiyi-ukrayinskoyi-asotsiatsiyi-kardiologiv-ukrayinskoyi-asotsiatsiyi-endokrinnih-hirurgiv-asotsiatsiyi-nefrologiv.pdf

38. Kumar S, Aneja GK, Trivedi A, Atam V, Shankhwar SN, Panwar A, et al. Correlation of Diabetic Nephropathy and HbA1C in Newly Diagnosed Type 2 Diabetic Patients of Western UP. International Journal of Scientific and Research Publications [Internet]. 2014 Dec;4(12): ISSN 2250-3153. Available from:

<http://www.ijsrp.org/research-paper-1214/ijsrp-p3658.pdf>

39. Пиріг ЛА, Іванов ДД. Нефрологія. Донецьк: Видавець Заславський О.Ю., 2014. 292 с.

40. Wu MY, Li CJ, Hou MF, Chu PY. New Insights into the Role of Inflammation in the Pathogenesis of Atherosclerosis. Int. J. Mol. Sci [Internet]. 2017 Sept 22;18:2034. Available from: <https://doi.org/10.3390/ijms18102034>

DOI: 10.3390/ijms18102034

41. Rao PP, Sujatha C, Latha NM, Kumar JP, Deepa M. Assotiation between microalbuminuria and oxidative stress in diabetic nephropathy. Int J Clin and Biomed Res [Internet]. 2015;1(2):96-98. Available from:

http://sumathipublications.com/index.php/ijcbr/article/view/61/88

42. Memon MY, Mughal MA, Memon SH, Rahu AA, Karira K. Correlation of Microalbuminuria with Glycated Hemoglobin, Blood Pressure and Duration of Diabetes. J Diabetes Res Endocrinol [Internet]. 2017;1:7. Available from:

<http://www.imedpub.com/articles/correlation-of-microalbuminuria-with-glycated-hemoglobin-blood-pressure-and-duration-of-diabetes.pdf>

43. Gore MO, Mc Guire DK. A Test in Context: Hemoglobin A1c and Cardiovascular Disease. JACC [Internet]. 2016 Dec;68(22):2479-86. Available from: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0735109716364221

44. Zhao W, Katzmarzyk PT, Horswell R, Wang Y, Johnson J, Hu G. HbA1c and Coronary Heart Disease Risk Among Diabetic Patients. Diabetes Care [Internet]. 2014 Feb;37(2):428−35. Available from:

https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24130365. DOI: 10.2337/dc13-1525.

45. Беловол АН, Крапивко СА, Кравчун ПП. Гипомагниемия как предиктор декомпенсации хронической сердечной недостаточности у больных с сахарным диабетом 2-го типа. Артериальная гипертензия. 2013;4(30):14-20.

46. Hoque S, Muttalib MA, Islam MI, Khanam PA, Akter N, Akber T, et al. Prevalence of Nephropathy with Evaluation of HbA1c Level and other Associated Risk Factors in Type 2 Diabetic Patients in a Tertiary Level Hospital. KYAMC Journal [Internet]. 2017 July;8(1):21-6. Available from:

<https://www.banglajol.info/index.php/KYAMCJ/article/view/33868/22844>

47. Радзішевська ЯК. Оксидантні механізми порушень стану магістральних судин і серця у хворих на гіпертонічну хворобу у поєднанні з цукровим діабетом 2-го типу та їх корекція [дисертація]. Харків: Харківська медична академія післядипломної освіти; 2016. 193 с.

48. Дидушко ОН. Некоторые вопросы ведения пациентов с диабетической нефропатией. Международный эндокринологический журнал [Интернет]. 2014;8(64):35-7. Доступно на:

http://iej.zaslavsky.com.ua/article/viewFile/77860/73665

49. Taslıpınar A, Yaman H, Yılmaz MI, Demirbas S, Saglam M, Taslıpınar MY, et al. The relationship between inflammation, endothelial dysfunction and proteinuria in patients with diabetic nephropathy. Scandinavian Journal of Clinical and Laboratory Investigations [Internet]. 2011 Aug;71(7):606-12. Available from: https://doi.org/10.3109/00365513.2011.598944

50. Coresh J, Turin TC, Matsushita K, Sang Y, Ballew SH, Appel LJ, et al. CKD Prognosis Consortium. Decline in estimated glomerular filtration rate and subsequent risk of end-stage renal disease and mortality. JAMA [Internet]. 2014 Jun 25;311(24):2518-31. Available from:

https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24892770 DOI: 10.1001/jama.2014.6634.

51. Bakris GL, Molitch M. Microalbuminuria as a risk predictor in diabetes: the continuing saga. Diabetes Care [Internet]. 2014 Mar;37(3):867-75. Available from: https://doi.org/10.2337/dc13-1870 DOI: 10.2337/dc13-1870

52. Kalaitzidis RG, Karasavvidou DP, Tatsioni A, Pappas K, Katatsis G, Liontos A, et al. Albuminuria as a marker of arterial stiffness in chronic kidney disease patients. World J Nephrol [Internet]. 2015 Jul 6;4(3):406-14. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4491932/

DOI: 10.5527/wjn.v4.i3.406

53. Wu HY, Peng YS, Chiang CK, Huang JW, Hung KY, Wu KD, et al. Diagnostic Performance of Random Urine Samples Using Albumin Concentration vs Ratio of Albumin to Creatinine for Microalbuminuria Screening in Patients with Diabetes Mellitus: a systematic review and meta-analysis. JAMA Intern Med [Internet]. 2014 Jul;174(7):1108-15. Available from:

https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24798807

DOI: 10.1001/jamainternmed.2014.1363.

54. National Kidney Foundation. KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. Kidney International Supplements [Internet]. 2013 Jan;3(1)1-150. Available from:

<http://www.kdigo.org/clinical_practice_guidelines/pdf/CKD/KDIGO_2012_CKD_GL.pdf>

55. Geetha P, Shanmugasundaram P. Correlation of microalbuminuria with age, duration, glycated hemoglobin, blood sugar levels, blood pressure and renal parameters of type 2 diabetes patients. Asian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research [Internet]. 2017;10(11):397-400. Available from:

<https://innovareacademics.in/journals/index.php/ajpcr/article/viewFile/21015/13069>

56. Anwarullah A, Waheed U, Ansari A, Farooq N. Association of HbA1C with Microalbuminuria in Type 2 Diabetes. Ann. Pak. Inst. Med. Sci. [Internet]. 2014;10(1):93-6. Available from:

<http://citeseerx.ist.psu.edu/viewdoc/download?doi=10.1.1.682.2998&rep=rep1&type=pdf>

57. Seliger SL, Salimi S, Pierre V, Giffuni J, Katzel L, Parsa A, et al. Microvascular endothelial dysfunction is associated with albuminuria and CKD in older adults. BMC Nephrol [Internet]. 2016 Jul;17:82. Available from:

https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4944235/

DOI: 10.1186/s12882-016-0303-x

58. Жypaвльова ЛВ, Моїсеєнко ТА. Показники кардіогемодинаміки у хворих на цукровий діабет 2-го типу. Ліки України [Інтернет]. 2013;9-10(175-176):62-6. Доступно на:

<http://vnmed3.kharkiv.ua/wp-content/uploads/2015/05/likukr_2013_9-10_15.pdf>

59. Emdin CA, Rahimi K, Neal B, Callender T, Perkovic V, Patel A, et al. Blood pressure lowering in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. JAMA [Internet]. 2015 Feb 10;313(6):603-15. Available from:

https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25668264 DOI: 10.1001/jama.2014.18574

60. Matsuzawa Y, Guddeti RR, Kwon TG, Lerman LO, Lerman A, et al. Secondary prevention strategy of cardiovascular disease using endothelial function testing. Circ J [Internet]. 2015;79(4):685-94. Available from:

https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25740088 DOI: 10.1253/circj.CJ-15-0068

61. Contreras F, Rivera M, Vásquez J, De la Parte MA, Velasco M. Endothelial dysfunction in arterial hypertension. J Hum Hypertens [Internet]. 2000 Apr;14 (1):20-5. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10854076/>

62. Chen C, Gao JL, Liu MY, Li SL, Xuan XC, Zhang XZ, et al. Mitochondrial Fission Inhibitors Suppress Endothelin-1-Induced Artery Constriction. Cell Physiol Biochem [Internet]. 2017;42:1802-11. Available from:

<https://doi.org/10.1159/000479536>

63. Rahman A, Jesmin S, Mowa CN, Sohael F, Kamiyama J, Habib AA, et al. Assessment of Circulatory Levels of Endothelin-1 in Diabetic Subjects Screened Through a Cross Sectional Study from Rural Women in Bangladesh. Int J Diabetes Clin Res [Internet]. 2015, 2:1. Available from:

<https://www.clinmedjournals.org/articles/ijdcr/ijdcr-2-024.pdf>

64. Davies JC, Bain SC, Kanamarlapudi V. ADP-ribosylation factor 6 regulates endothelin-1-induced lipolysis in adipocytes. Biochem Pharmacol [Internet]. 2014 Aug 15;90(4):406-13. Available from:

https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24955982 DOI: 10.1016/j.bcp.2014.06.012

65. Nasser SA, El-Mas MM. Endothelin ETA receptor antagonism in cardiovascular disease. European Journal of Pharmacology [Internet]. 2014 Aug 15;737:210-3. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2014.05.046>

66. Перцева НО. Оцінка взаємозв’язку ендотеліальної функції та судинно-тромбоцитарного гемостазу у хворих із доброю компенсацією цукрового діабету 2 типу та артеріальною гіпертонією. Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики [Інтернет]. 2015;1(17):82-8. Доступно на: http://pharmed.zsmu.edu.ua/article/viewFile/41652/38121

67. Перцева НО. Функція ендотелію та тромбоцитарний гемостаз у хворих цукровим діабетом 2-го типу з різним рівнем компенсації та артеріальною гіпертензією [дисертація в Інтернеті]. Дніпропетровськ: Дніпропетровська медична академія; 2015. Доступно на:

<http://www.ipep.com.ua/dis/perceva/dis.pdf>

68. Кочуева МН, Гаврилюк ВА. Нейроэндокринные механизмы развития нефропатии у больных эссенциальной артериальной гипертензией с ожирением. Схiдноєвропейський журнал внутрiшньої та сiмейної медицини [Інтернет]. 2014;1:43-50. Доступно на:

<http://www.internalmed-journal.in.ua/wp-content/uploads/2015/08/%D0%96%D1%83%D1%80%D0%BD%D0%B0%D0%BB_1_2014_43-50.pdf>

69. Kahn HA, Medalie JH, Neufeld HN, Riss E, Uri Goldbourt U. The incidence of hypertension and associated factors: The Israel ischemic heart disease study. AHJ [Internet]. 1972;84(2):171-82. Available from:

<https://www.ahjonline.com/article/0002-8703(72)90331-6/fulltext>

DOI: https://doi.org/10.1016/0002-8703(72)90331-6

70. Nagendra. S, Kashinath RT, Srinivas S. Hyperuricemia in Type 2 Diabetes Mellitus. Global Journal of Medical Research [Internet]. 2014;14(3):19-24. Available from:

<https://pdfs.semanticscholar.org/ff2b/3fb699d6b4b60c6727dacff0dcfbbbbc5849.pdf>

71. Fouad M. Serum uric acid and its association with hypertension, early nephropathy and chronic kidney disease in type 2 diabetic patients. J Bras Nefrol [Internet]. 2016;38:403-10. Available from:

<http://dx.doi.org/10.5935/0101-2800.20160065>

72. Filiopoulos V, Hadjiyannakos D, Vlassopoulos D. New insights into uric acid effects on the progression and prognosis of chronic kidney disease. Ren Fail [Internet]. 2012;34(4):510-20. Available from:

<https://doi.org/10.3109/0886022X.2011.653753>

DOI: 10.3109/0886022X.2011.653753

73. Коломієць МВ. Оптимізація діагностики та лікування хворих хронічною серцевою недостатністю із супутньою хронічною хворобою нирок на підставі вивчення особливостей порушень обміну ксантинів [дисертація в Інтернеті]. Харків: Харківська медична академія післядипломної освіти; 2015.

Доступно на: <http://repo.knmu.edu.ua/handle/123456789/17485>

74. Neki NS, Gupta H, MEeena R, Mani T. A Study of Association of Hyperuricemia with Progressive Diabetec Nephropathy. JIMSA [Internet]. 2015 Jan. - Mar.;28(1):11-2. Available from:

<http://medind.nic.in/jav/t15/i1/javt15i1p11.pdf>

75. Оспанова ТС, Заозерська НВ. Експресія поверхневої молекули адгезії sVCAM-1 при діабетичній нефропатії. Вісник СумДУ. Серія «Медицина» [Інтернет]. 2012;2:84-7. Доступно на:

<http://www.essuir.sumdu.edu.ua/bitstream/123456789/30421/1/Ospanova%20T.S.%20Ekspersiia.pdf>

76. Шпагина ЛА, Герасименко ОН, Дробышев ВА, Чачибая ЗК. Клеточно-молекулярные маркеры эндотелиальной дисфункции и системного гемостаза при вибрационной болезни в сочетании с артериальной гипертензией. Journal of Siberian Medical Sciences [Интернет]. 2014;6:12-5. Доступно на: kletochno-molekulyarnye-markery-endotelialnoy-disfunktsii-i-sistemnogo-gemostaza-pri-vibratsionnoy-bolezni-v-sochetanii-s-arterialnoy%20.pdf

77. Закирова АН, Абдюкова ЭР, Закирова НЭ. Состояние адгезивной функции эндотелия у больных ишемической болезньою сердца, осложненной хронической сердечной недостаточностью и фибрилляцией предсердий. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии [Интернет]. 2013;9(1):35-9. Доступно на:

sostoyanie-adgezivnoy-funktsii-endoteliya-u-bolnyh-ishemicheskoy-boleznyu-serdtsa-oslozhnennoy-hronicheskoy-serdechnoy%20.pdf

78. Драпкина ОМ, Гегенава ББ. Фиброз миокарда у больных с сахарным диабетом. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. [Интернет]. 2013; 9(1):62-5. Доступно на:

<https://cyberleninka.ru/article/n/fibroz-miokarda-u-bolnyh-saharnym-diabetom.pdf>

79. Phillips RA, Krakoff LR, Dunaif A, Finegood DT, Gorlin R, Shimabukuro S. Relation among left ventricular mass, insulin resistance, and blood pressure in nonobese subjects. J. Clin. Endocrinol Metab [Internet]. 1998 Dec;83(12):4284-8. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9851765>

DOI: 10.1210/jcem.83.12.5331

80. Aljaroudi W, Alraies MC, Halley C, Rodriguez L, Grimm RA, Thomas JD, et al.Impact of progression of diastolic dysfunction on mortality in patients with normal ejection fraction. Circulation [Internet]. 2012 Feb 14;125(6):782-8. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22261198>

DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.111.066423.

81. Koren MJ, Devereux RB, Casale PN, Savage DD, Laragh JH: Relation of left ventricular mass and geometry to morbidity and mortality in uncomplicated essential hypertension. Ann Intern Med [Internet]. 1991;114(5):345-52.

DOI:10.7326/0003-4819-114-5-345.

82. Devereux RB, Dahlof B, Gerdts E, Boman K, Nieminen MS, Papademetriou V, et al. Regression of hypertensive left ventricular hypertrophy by losartan compared with atenolol: the Losartan Intervention for Endpoint Reduction in Hypertension (LIFE) trial. Circulation [Internet]. 2004;110:1456-62. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15326072>

DOI: 10.1161/01.CIR.0000141573.44737.5A

83. Алтуніна НВ. Порушення діастолічної функції серця в постінфарктних хворих із цукровим діабетом 2 типу. Ендокринологія. 2014;19(3):1466-80.

84. Березикова ЕН. Клинико-генетические и нейрогормональные механизмы развития ишемического ремоделирования, апоптоза миокарда и сердечной недостаточности: инновационная стратегия персонализированной диагностики, профилактики и лечения [диссертация в Интернете]. Томск: Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научно-исследовательский институт кардиологии» Сибирского отделения Российской академии медицинских наук; 2014. Доступно на:

<http://www.dslib.net/kardiologia/kliniko-geneticheskie-i-nejrogormonalnye-mehanizmy-razvitija-ishemicheskogo.html>

85. Шакарьянц ГА. Изучение факторов, влияющих на ендотелиальную функцию у больных гипертрофической кардиомиопатией с различными клиническими вариантами течения [автореферат диссертации в Интернете]. Москва: Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова; 2014. Доступно на:

<http://medical-diss.com/medicina/izuchenie-faktorov-vliyayuschih-na-endotelialnuyu-funktsiyu-u-bolnyh-gipertroficheskoy-kardiomiopatiey-s-razlichnymi-klin>

86. Nagueh SF, Smiseth ОА, Appleton СР, Byrd ВF, Dokainish H, Edvardsen T, et al. Recommendations for the Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function by Echocardiography: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. Journal of the American Society of Echocardiography [Internet]. April 2016 Apr;29(4):277-314. Available from: <https://www.onlinejase.com/article/S0894-7317(16)00044-4/fulltext>

DOI: <https://doi.org/10.1016/j.echo.2016.01.011>

87. Rockey DC, Bell PD, Hill JA. Fibrosis--a common pathway to organ injury and failure. N Engl J Med [Internet]. 2015 Mar 19;372(12):1138-49. Available from: <https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMra1300575>

DOI: 10.1056/NEJMra1300575

88. Araz M, Bayrac A, Ciftci H. The impact of diabetes on left ventricular diastolic function in patients with arterial hypertension. North Clin Istanb [Internet]. 2015 Dec;2(3):177-81. Available from:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5175103/>

DOI: 10.14744/nci.2015.55477

89. Dodiyi-Manuel ST, Akpa MR, Odia OJ. Left ventricular dysfunction in normotensive type II diabetic patients in Port Harcourt, Nigeria. Vasc Health Risk Manag [Internet]. 2013;9:529-33. Available from:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24109188> DOI:10.2147/VHRM.S44540.

90. Neupane S, Dubey RK, Gautam N, Agrawal KK, Jayan A, Shrestha S, et al. Association between serum uric acid, urinary albumin excretion, and glycated hemoglobin in Type 2 diabetic patient. Nigerian medical journal [Internet]. 2016;57(2):119-23. Available from:

http://www.nigeriamedj.com/article.asp?issn=0300-1652;year=2016;volume=57;issue=2;spage=119;epage=123;aulast=Neupane

DOI: 10.4103/0300-1652.182074

91. Каджарян ВГ, Капшитар НІ. Безсимптомна гіперурикемія на тлі цукрового діабету 2 типу: вплив на клініко-анамнестичні, біохімічні показники та результати ехокардіоскопії. Молодий вчений [Інтернет]. 2015;2(17):177-80. Доступно на:

<http://molodyvcheny.in.ua/files/journal/2015/2/216.pdf>

92. Балабан АІ, Радецька ЛВ, Боб ОО, Боб АО, Наумова ЛВ. Вплив комбінованої антигіпертензивної терапії із застосуванням кандесартану або лізиноприлу на діастолічну функцію лівого шлуночка у хворих на стабільну ІХС із супутнім цукровим діабетом 2 типу. Вісник наукових досліджень. 2016;1:18-20.

93. Кочуева МН, Кочуев ГИ, Корж АН, Шалимова АС. Клинические, гемодинамические и метаболические эффекты милдроната GX у больных с хронической сердечной недостаточностью на фоне сахарного диабета 2-го типа. Семейная медицина [Интернет]. 2013;1:33-9. Доступно на:

simmed\_2013\_1\_9.pdf

94. Болотських ГВ, Рудик ЮС, Пивовар СМ. Роль інсулінорезистентності у хворих із серцевою недостатністю зі збереженою систолічною функцією лівого шлуночка. Клінічна фармація [Інтернет]. 2014;18(4):16-21. Доступно на: KF4-14\_16-22.pdf

95. Голухова ЕЗ, Мустафаева АЗ. Влияние сахарного диабета II типа на диастолическую функцию миокарда левого желудочка у больных с ишемической болезнью сердца. Креативная кардиология [Интернет]. 2013;2:46-52. Доступно на:

<http://heart-master.com/wp-content/uploads/2014/05/2013_02_46-52.pdf>

96. Xie M, Burchfield JS, Hill JA. Pathological Ventricular Remodeling: Mechanisms: Part 1 of 2. Circulation [Internet]. 2013 Jul 23;128(4):388-400. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3801217/>

DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.001878

97. Коваль СН, Старченко ТГ. Особенности ремоделирования левог желудочка сердца у больных гипертонической болезнью, ассоциированной с сахарным диабетом 2-типа. Український терапевтичний журнал [Інтернет]. 2010;1:68-72. Доступно на:

<http://www.vitapol.com.ua/user_files/pdfs/utj/494180905979057_06062010124759.pdf>

98. Кочуева МН. Артериальная гипертензия с ожирением: кардиоваскулярный риск и подходы к лечению. Здоров’я України [Інтернет]. 2016;(3)376:10-1. Доступно на: Book\_ZU\_03\_2016\_for\_site\_opt.pdf

99. Скибчик ВА, Молчко ОЮ. Сучасні підходи до лікування хворих на діастолічну серцеву недостатність та цукровий діабет. Ліки України [Інтернет]. 2015;9-10(195-196):5-9. Доступно на:

<http://www.health-medix.com/articles/liki_ukr/2015-12-02/3.pdf>

100. Шалімова АС. Роль генетичних, кардіогемодинамічних і метаболічних механізмів у розвитку коморбідної патології – гіпертонічної хвороби та цукрового діабету 2 типу [дисертація в Інтернеті]. Харків: Харківська медична академія післядипломної освіти; 2016. Доступно на:

80.249.234.44:8181/upload/redakt/diser\_roboty/shalimova\_diser\_.doc

101. Серебрякова ОЕ. Взаимосвязь полиморфизма гена фактора некроза опухоли альфа с риском развития метаболического синдрома и атеросклероза [диссертация в Интернете]. Москва: Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 2014. Доступно на:

<http://rsmu.ru/fileadmin/rsmu/img/about_rsmu/disser/8/d_serebrjakova_oe.pdf>

102. Соколова ЛК. Содержание цитокинов и показатели инсулинорезистентности у больных сахарным диабетом 2-го типа и ишемической болезнью сердца. Медицинские новости [Интернет]. 2013;6:101-4. Доступно на: <http://www.mednovosti.by/journal.aspx?article=5579>

103. Buse JB, Bigger JT, Byington RP, Cooper LS, Cushman WC, Friedewald WT, et al. Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD) trial: design and methods. Am J Cardiol [Internet]. 2007 Jun 18;99(12A):21i-33i.

Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17599422>

DOI: 10.1016/j.amjcard.2007.03.003

104. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes – 2014. Diabetes Care [Internet]. 2014 Jan;37(1):14-80. Available from:

<http://care.diabetesjournals.org/content/37/Supplement_1/S14.full-text.pdf>

DOI: <https://doi.org/10.2337/dc14-S014>

105. Мельник АА. Кардиоренальный синдром: диагносика и лечение. Почки [Интернет]. 2017;6(2):2-14. Доступно на:

<http://oaji.net/articles/2017/4681-1496825778.pdf>

DOI: 10.22141/2307-1257.6.1.2017.93777

106. Сіренко ЮМ, Рековець ОЛ. Артеріальна гіпертензія та застосування статинів у світлі нових досліджень та рекомендацій. Артериальная гипертензия [Интернет]. 2015;2(40):2-10. Доступно на:

ReprintWUKLIP2715053.pdf

107. Wright JT, Williamson JD, Whelton PK, Snyder JK, Sink KM, Rocco MV, et al. A Randomized Trial of Intensive versus Standard Blood-Pressure Control. The N Engl J Med [Internet]. 2015 Nov;373:2103-16. Available from:

<https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/nejmoa1511939>

DOI: 10.1056/NEJMoa1511939

108. Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при артеріальній гіпертензії [Інтернет]: Наказ Міністерства охорони здоровʼя від 24.05.2012 №384. Доступно на: <http://old.moz.gov.ua/ua/portal/dn_20120524_384.html>.

109. Чукаева ИИ, Спирякина ЯГ, Грибанов ВП. Нефропротекция у пациентов с артериальной гипертензией – возможности полнодозовых фиксированных комбинаций. Русский медицинский журнал [Интернет]. 2014;23:1699-704. Доступно на:

<https://www.rmj.ru/articles/kardiologiya/Nefroprotekciya_u_pacientov_s_arterialynoy_gipertenziey__vozmoghnosti_polnodozovyh_fiksirovannyh_kombinaciy/>

110. Joseph JJ, Echouffo-Tcheugui JB, Kalyani RR, Yeh HC, Bertoni AG, Effoe VS, et al. Aldosterone, Renin, and Diabetes Mellitus in African Americans: The Jackson Heart Study. J Clin Endocrinol Metab [Internet]. 2016 Apr;101(4):1770-8. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26908112>

DOI: 10.1210/jc.2016-1002

111. Jing F, Mogi M, Horiuchi M. Role of renin-angiotensin-aldocterone system in adipose tissue dysfunction. Molecular and Cellular Endocrinolgy [Internet]. 2013 Sept;378(1-2):23-8. Available from:

<https://doi.org/10.1016/j.mce.2012.03.005>

112. Peter WL, Odum LE, Whaley-Connell AT. To RAS or not to RAS? The evidence for and cautions with renin-angiotensin system inhibition in patients with diabetic kidney disease. Pharmacotherapy [Internet]. 2013 May;33(5):496-514. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23576066>

DOI: 10.1002/phar.1232.

113. Кисляк ОА, Лабутин АВ, Похильченко МВ, Латышев ТВ. Выбор комбинированной терапии для лечения артериальной гипертензии у пациентов высокого риска. Лечебное дело. 2012;1:29-34.

114. Xu R, Sun S, Huo Y, Yun L, Huang S, Li G, et al. Effects of ACEIs Versus ARBs on Proteinuria or Albuminuria in Primary Hypertension. Medicine (Baltimore) [Internet]. 2015 Sep;94(39):e1560. Available from:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4616860/>

DOI: 10.1097/MD.0000000000001560

115. Zenteno-Castillo P, Muñoz-López DB, Merino-Reyes B, Vega-Sánchez Á, Preciado-Puga M, González-Yebra AL, et al. Prevalence of diabetic nephropathy in Type 2 Diabetes Mellitus in rural communities of Guanajuato, Mexico. Effect after 6 months of Telmisartan treatment. J Clin Transl Endocrinol [Internet]. 2015 Aug 18;2(4):125-8. Available from:

https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5685013/

DOI: 10.1016/j.jcte.2015.08.001.

116. Ram CVS, Aggarwal KK. High-risk Hypertension and Its Clinical Implications. Indian Journal of Clinical Practice [Internet]. 2014 Nov;6(25): 522-6.

Available from: <http://medind.nic.in/iaa/t14/i11/iaat14i11p522.pdf>

117. Rippin J, Bain SC, Barnett AH. Rationale and design of diabetics exposed to telmisartan and enalapril (DETAIL) study. Journal of Diabetes and its Complications [Internet]. 2002 May–June;16(3):195-200. Available from:

<https://doi.org/10.1016/S1056-8727(01)00165-9>

118. Біловол ОМ, Шалімова АС, Кочуєва ММ. Коморбідність гіпертонічної хвороби та цукрового діабету 2 типу – актуальна проблема сучасної медицини. Український терапевтичний журнал. 2014;1:11-7.

119. Perodayn NA, Shuvalova NV. PPAR receptors are the targets for drugs. Health care of Chuvashia [Internet]. 2012;2:8-10. Available from:

<https://giduv.com/Uploads/journal/2012/journal_2012_2_en.pdf>

120. Vogt L, Navis G, Köster J, Manolis AJ, Reid JL, et al. The angiotensin II receptor antagonist telmisartan reduces urinary albumin excretion in patients with isolated systolic hypertension: Results of a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. J Hypertens [Internet]. 2005 Nov;23(11):2055-61. Available from:

https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16208149

121. Ucciferri C, Falasca K, Mancino P, Di Iorio A, Vecchiet J. Microalbuminuria and hypertension in HIV-infected patients: a preliminary study of telmisartan. Eur Rev Med Pharmacol Sci [Internet]. 2012 Apr;16(4):491-8. Available from: https://www.europeanreview.org/wp/wp-content/uploads/1188.pdf

122. Уніфікований клінічний протокол первинної та вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги «Цукровий діабет 2 типу» : Наказ Міністерства охорони здоров'я від 21.12.2012 № 1118. 118 с.

123. Мітченко ОІ, Лутай МІ. Дисліпідемії: діагностика, профілактика та лікування. Методичні рекомендації Асоціації кардіологів України. Київ; 2011. 29 c.

124. Рекомендації Асоціації кардіологів України з діагностики та лікування хронічної серцевої недостатності. Асоціація кардіологів України, Українська асоціація фахівців із церцевої недостатності [Інтернет]. Київ: 2017. 65 с. Доступно на: http://strazhesko.org.ua/upload/rekomendaciyi-hsn-a6-ost.pdf

125. Criteria Committee, New York Heart Association , Inc. Diseases of the Heart and Blood Vessels. Nomenclature and Criteria for diagnosis, 6th edition Boston, Little, Brown and Co. 1964;114 р.

126. World Health Organization 2000. Obesity: preventing and managing the global epidemic [Internet]. Geneva: 2000. 268 p. Report of a WHO Consultation. Available from: WHO\_TRS\_894.pdf

127. Mosteller RD. Simplified calculation of body-surface area. N Engl J Med [Internet]. 1987 Oct 22;317(17):1098. Available from:

https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJM198710223171717

DOI: 10.1056/NEJM198710223171717

128. Иванов АС. Клиническая биохимия, методы диагностики и стандартизции. Биомедицинская химия [Интернет]. Москва: ГУ НИИ биомедицинской химии им. В.Н. Ореховича РАМН; 2003;2(49):153-64. Доступно на: pbmc.ibmc.msk.ru/pdf/PBMC-2003-49-2-153-ru

129. Bucolo G, David H. Quantitative determination of serum triglycerides by the use of enzymes. Clin Chem [Internet]. 1973 May;19(5):476-82. Available from: <http://clinchem.aaccjnls.org/content/clinchem/19/5/476.full.pdf>

130. Friedewald WT, Levy RI, Fredrickson DS. Estimation of the Concentration of Low-Density Lipoprotein Cholesterol in Plasma, Without Use of the Preparative Ultracentrifuge. Clin Chem [Internet]. 1972 Jun;18(6):499-502. Available from: <http://clinchem.aaccjnls.org/content/clinchem/18/6/499.full.pdf>

131. Климов АН, Никульчева НГ. Обмен липидов и липопротеидов и его нарушения [Интернет]. СПб: Питер Ком; 1999. 512 с. Доступно на:

<http://kingmed.info/knigi/Biohimia/book_3407/Obmen_lipidov_i_lipoproteidov_i_ego_narusheniya-Klimov_AN_Nikulcheva_NG-1999-djvu>

132. Reitman S, Frankel S. A colorimetric method for the determination of serum glutamic oxalacetic and glutamic pyruvic transaminases. Am J Clin Pathol [Internet]. 1957 Jul;28(1):56-63. Available from:

<http://garfield.library.upenn.edu/classics1979/A1979HZ21900001.pdf>

133. Fossati P, Prencipe L, Berti G. Use of 3,5-dichloro-2-hydroxybenzenesulfonicacid/4-aminophenazone chromogenic system in direct enzymic assay of uric acid in serum and urine. Clin Chem [Internet]. 1980; 26(2):227-31. Available from: 9ec2eeafe0c73b6f04c5c21db808a06169fe.pdf

134. Губський ЮІ. Біологічна хімія. Київ-Тернопіль: Укрмедкнига; 2000. 508 с

135. Jaffe M. Uber den Niederschlag, welchen Pikrinsaaure in normalem Harn erzeugt. und uber eine neue Reaktion des Kreatinins. Z. Physiol. Chem. 1886;10: 391-40.

136. Камышников ВС. Справочник по клинико-химической лабораторной диагностике. Минск, 2000; 495 c.

137. Шиллер Н, Осипов М. Клиническая эхокардиография. Москва: Мир; 2005. 344 с.

138. ASE committee recommendations. Recommendations for Chamber Quantification: A Report from the American Society of Echocardiography’s Guidelines and Standards Committee and the Chamber Quantification Writing Group, Developed in Conjunction with the European Association of Echocardiography, a Branch of the European Society of Cardiology. J Am Soc Echocardiogr [Internet]. 2005;18(12):1440-63.

Available from: https://www.onlinejase.com/article/S0894-7317(05)00983-1/pdf

DOI: 10.1016/j.echo.2005.10.005

139. Мітченко ОІ, Лаврик АС, Шкрьоба АО, Романов ВЮ. Вплив консервативних та хірургічних методів лікування ожиріння на структурно-функціональні показники лівого шлуночка в пацієнтів з морбідним ожирінням та артеріальною гіпертензією. Український кардіологічний журнал [Інтернет]. 2014;3:22-8. Доступно на:

http://journal.ukrcardio.org/wp-content/uploads/2014/03/2\_3\_2014.pdf

140. Armstrong AC, Gidding S, Gjesdal O, Wu C, Bluemke DA, Lima JA. LV mass assessed by echocardiography and CMR, cardiovascular outcomes and medical practice. JACC Cardiovasc Imaging [Internet]. 2012 Aug;5(8):837-48. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3501209/>

DOI: 10.1016/j.jcmg.2012.06.003

141. Angelantonio ЕD, Gao P, Khan H, Butterworth AS, Wormser D, Kaptoge S, et al. Glycated Hemoglobin Measurement and Prediction of Cardiovascular Disease. JAMA [Internet]. 2014;311(12):1225-33. Available from:

https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/1852370

DOI:10.1001/jama.2014.1873

142. Nathan DM. The Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Study at 30 Years: Overview. Diabetes Care [Internet]. 2014 Jan;37(1):9-16. Available from:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3867999/>

DOI: 10.2337/dc13-2112

143. Чернацька ОМ. Особливості ліпідного обміну в осіб з артеріальною гіпертензією і цукровим діабетом 2-го типу. J.Clin.Exp Med.Res [Internet]. 2018;6(2):238-44. Available from:

<http://ujcem.med.sumdu.edu.ua/images/sampledata/2018/2/238244_2018-26.pdf>

DOI: 10.21272/jcemr.2018.6(2):238–244

144. Токлуева Л. Р. Сравнительная оценка клинических, биохимических и функциональных параметров у асимптомных больных с поврежденными и неповрежденными покрышками нестабильных гемодинамически значимых атеросклеротических бляшек сонных артерій [диссертация в Интернете]. Москва: ФГБУ «Государственный научноисследовательский

центр профилактической медицины» Минздрава России; 2016. Доступно на: https://www.gnicpm.ru/data/files/dictionary/1547/195/Dissertation\_TokluevaLR.pdf

145. Чернацька ОМ. Взаємозвʼязок між коефіцієнтом атерогенності та рівнем розчинної форми молекули адгезії судинного ендотелію 1 типу в осіб з артеріальною гіпертензією і цукровим діабетом 2 типу. Проблеми безперервної медичної освіти та науки. 2018;2:82-5.

146. Sun YM, Su Y, Li J, Wang LF. Recent advances in understanding the biochemical and molecular mechanism of diabetic nephropathy. Biochem Biophys Res Commun [Internet]. 2013 Apr 19;433(4):359-61. Available from:

https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2013.02.120

DOI: 10.1016/j.bbrc.2013.02.120.

147. Перцева НО. Взаємозв’язок гіперглікемії з ендотеліальною функцією, функцією нирок, ліпідемічним профілем і морфологічними змінами формених елементів крові у хворих із недостатньою компенсацією цукрового діабету 2 типу з артеріальною гіпертензією. Запорожский медицинский журнал [Интернет]. 2014;6(87):11-7. Доступно на:

http://dspace.zsmu.edu.ua/bitstream/123456789/524/1/011-017.pdf

148. du Plooy CS, Martha Cornelia Mels C, Huisman HW, Kruger R. The association of endothelin-1 with markers of oxidative stress in a biethnic South African cohort: The SABPA study. Hypertens Res [Internet]. 2017 Feb;40(2):189-95. Available from: https://www.nature.com/articles/hr2016128

DOI: 10.1038/hr.2016.128

149. Tang L, Li H, Gou R, Cheng G, Guo Y, Fang Y, et al. Endothelin-1 mediated high glucose-induced epithelial–mesenchymal transition in renal tubular cells. Diabetes Res Clin Pract [Internet]. 2014 Apr;104(1):176-82. Available from:

https://www.diabetesresearchclinicalpractice.com/article/S0168-8227(13)00455-5/fulltext DOI: 10.1016/j.diabres.2013.12.021

150. Pernow J, Shemyakin A, Böhm F. New perspectives on endothelin-1 in atherosclerosis and diabetes mellitus. Life Sci [Internet]. 2012 Oct 15;91(13-14):507-16. Available from: https://core.ac.uk/download/pdf/82149810.pdf

DOI: 10.1016/j.lfs.2012.03.029

151. Чернацька ОМ, Деміхова НВ. Структурно-функціональні та ендотеліальні особливості діабетичної нефропатії у пацієнтів з артеріальною

гіпертензією. Ukr Journ Nephr Dial [Internet]. 2018;2(58):13-7. Available from:

<https://ukrjnd.com.ua/index.php/journal/issue/view/36/2-58-2018>

DOI: 10.31450/ukrjnd.2(58).2018.03

152. Liang СС, Lin PC, Lee MY, Chen SC, Shin SJ, Hsiao PJ, et al. Association of Serum Uric Acid Concentration with Diabetic Retinopathy and Albuminuria in Taiwanese Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. Int. J. Mol. Sci [Internet]. 2016; (17):1248. Available from:

<https://pdfs.semanticscholar.org/ac7f/41b08d94eca177b461a00d4d890c5b2aea96.pdf> DOI: 10.3390/ijms17081248

153. Li C, Hsieh MC, Chang SJ. Metabolic syndrome, diabetes, and hyperuricemia. Curr Opin Rheumatol [Internet]. 2013 Mar;25(2):210-6. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23370374>

DOI: 10.1097/BOR.0b013e32835d951e.

154. Chaudhary K, Malhotra K, Sowers J, Aroor A. Uric Acid - key ingredient in the recipe for cardiorenal metabolic syndrome. Cardiorenal Med [Internet]. 2013 Oct;3(3):208-20. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24454316

DOI: 10.1159/000355405

155. Поворознюк ВВ. Подагра: новые подходы к лечению заболевания. Здоров’я України [Інтернет]. 2015;3(40):4. Доступно на:

<http://health-ua.com/wp-content/uploads/2015/07/ZU_cardio-3_2015-for-site.pdf>

156. Ogbera AO, Azenabor AO. Hyperuricaemia and the metabolic syndrome in type 2 DM. Diabetol Metab Syndr [Internet]. 2010;2:24. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2864200/>

DOI: 10.1186/1758-5996-2-24

157. Королева ЕВ, Кратнов АЕ, Тимганова ЕВ Диастолическая дисфункция и ремоделирование левого желудочка у больных сахарным диабетом ІІ типа с коморбидным ожирением и артериальной гипертензией. Вестник современной клинической медицины [Интернет]. 2014;7(3):20-4.

Доступно на: <https://cyberleninka.ru/article/v/diastolicheskaya-disfunktsiya-i-remodelirovanie-levogo-zheludochka-u-bolnyh-saharnym-diabetom-ii-tipa-s-komorbidnymi-ozhireniem-i>

158. Miki T, Yuda S, Kouzu H, Miura T. Diabetic cardiomyopathy: pathophysiology and clinical features. Heart Fail Rev [Internet]. 2013 Mar;18(2):149-66. Available from:

https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3593009/

DOI: 10.1007/s10741-012-9313-3

159. Бідзіля ПП. Гендерні особливості змін лабораторних показників і структурних параметрів міокарда лівого шлуночка при хронічній серцевій недостатності на тлі цукрового діабету 2 типу та ожиріння. Запорожский медицинский журнал [Интернет]. 2015;6(93):19-23. Доступно на:

zmj.zsmu.edu.ua/article/download/57022/54628

DOI: 10.14739/2310-1210.2015.6.57022

160. Чернацька ОМ. Структурно-функціональні особливості міокарда в осіб з артеріальною гіпертензією та цукровим діабетом 2-го типу. Медицина сьогодні і завтра. 2017;3-4(76-77):55-62.

161. Cuspidi C, Meani S, Sala C, Valerio C, Negri F, Mancia G. Age related prevalence of severe left ventricular hypertrophy in essential hypertension: echocardiographic findings from the ETODH study. Blood Press [Internet]. 2012 Jun;21(3):139-45. Available from: https://doi.org/10.3109/08037051.2012.668662

DOI: 10.3109/08037051.2012.668662

162. Venkateswarlu dhirisala, krishnamoorthy. A Study of Comparison of Left Ventricular Mass in Hypertensive Patients with Diabetes Mellitus And Without Diabetes. IOSR-JDMS [Internet]. 2017 May;16(5):30-9. Available from:

www.iosrjournals.org/iosr-jdms/papers/.../F1605123039.pdf

DOI: 10.9790/0853-1605123039

163. Ефремова ЕВ, Шутов АМ. Клинические особенности, качество жизни и прогноз больных с хроническим кардиоренальным синдромом. Нефрология [Интернет]. 2015;19(2):63-7. Доступно на:

<https://cyberleninka.ru/article/v/klinicheskie-osobennosti-kachestvo-zhizni-i-prognoz-bolnyh-s-hronicheskim-kardiorenalnym-sindromom>

164. Искандеров БГ. Кардиоренальный синдром у кардиологических больных. Монография [Интернет]. Пенза: Пензенский институт усовершенствования врачей;2014;180 с. Доступно на:

https://meduniver.com/Medical/Book/ot\_avtora/MedUniver.com-kardiorenalnii\_sindrom\_u\_kardiologicheskix\_bolnix.pdf

165. Kanwar BS, Gupta A, Virmani SK. Microalbuminuria as an early marker of left ventricular hypertrophy in type 2 diabetes mellitus. Int J Adv Med [Internet]. 2017Jun;4(3):666-72. Available from:

www.ijmedicine.com/index.php/ijam/article/viewFile/555/572

DOI: <http://dx.doi.org/10.18203/2349-3933.ijam20171477>

166. Фуштей ІМ, Гура ЕЮ. Ендотеліальна функція та ремоделювання міокарду лівого шлуночка у хворих на гіпертонічну хворобу у поєднанні з цукровим діабетом 2-го типу. J. Clin. Exp. Med. Res [Internet]. 2014;2(4):482- 90. Available from:

<http://ujcem.med.sumdu.edu.ua/images/sampledata/2014/4/482-490.pdf>

167. Карпов Ю.А. Роль нейрогуморальных систем в развитиии прогрессировании хронической сердечной недостаточности: эндотелиальные факторы. Сердечная недостаточность. 2002;3(1):22-5.

168. Панько О. М. Рівень фактору некрозу пухлин-α у крові хворих діабетичною ретинопатією в результаті лікування з використанням окювайт лютеїну. Clin. and experim. pathol [Internet]. 2013;4(46):99-102.Доступно на:

<https://www.bsmu.edu.ua/files/KEP/%CA%C5P-2013-04/099.pdf>

169. Руденко ТМ, Сміянова ЮО, Власенко ОМ, Бутікова ОО, Самбург ЯЮ. Добовий моніторинг артеріального тиску і ліпідного обміну у хворих на артеріальну гіпертензію, поєднану з дисліпідемією, під дією лікування. Міжнародний медичний журнал [Інтернет]. 2016;4:13-7. Доступно на:

<http://nbuv.gov.ua/UJRN/Mmzh_2016_22_4_4>

170. Воронков ЛГ, Гавриленко ТІ, Ільницька МР, Якушко ЛВ, Рижкова НО. Характеристика імунопатологічних реакцій у пацієнтів із хронічною серцевою недостатністю залежно від наявності інсулінорезистентності. Український ревматологічний журнал. 2016;66(4):35-40.

171. Паньків ВІ. Корекція кардіоренальних чинників ризику у хворих на цукровий діабет 2 типу. Ліки України. 2016;10(26):62-5.

172. Pai JK, Cahill LE, Hu FB, Rexrode KM, Manson JE, Rimm EB. Hemoglobin a1c is associated with increased risk of incident coronary heart disease among apparently healthy, nondiabetic men and women. J Am Heart Assoc [Internet]. 2013 Mar 22;2(2):e000077. Available from:

https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3647270/pdf/jah3-2-e000077.pdf

DOI: 10.1161/JAHA.112.000077.

173. Kurtz T, Klein U. Next generation multifunctional angiotensin receptor blockers. Hypertens Res [Internet]. 2009 Oct;32(10):826-34. Available from: https://www.nature.com/articles/hr2009135

DOI: 10.1038/hr.2009.135.

174. Chernatska O, Demikhova N. Improvement of treatment in persons with arterial hypertension and type 2 diabetes mellitus. Georgian Medical News [Internet]. 2018;11(284):47-51.

175. Орловський ВФ, Чернацька ОМ, Деміхова НВ.Основні аспекти ліпідного обміну в осіб із цукровим діабетом 2-го типу й артеріальною гіпертензією. В: Перцева ТО, редактор. Медичні перспективи. 2017;ХХІІ;2(1):57. Матеріали Всеукр. наук.-практ. конф. за міжнародної участі з сімейної медицини «Від науки до практики»; 2017 червн. 1-2; Дніпро. Дніпро: ДЗ «Дніпропетровська медична академія; 2017, с. 54.

176. Bodhe С, Jankar D, Bhutada T, Patwardhan M, Patwardhan W. HbA1c: Predictor of Dyslipidemia and Atherogenicity in Diabetes Mellitus. IJBMSP [Internet]. 2012 Jun;2(1):25-7. Available from:

<https://www.ijbmsp.org/index.php/IJBMSP/article/.../4/4>

177. Al-Ghurabi ME, Muhi AA, Al-Mudhafar DH. Vascular cell adhesion molecule-1 and endothelial leukocyte adhesion molecule-1 as markers ofatherosclerosis of NIDDM. American Journal of Life Sciences [Internet]. 2015; 3(1):22-6. Available from:

<https://pdfs.semanticscholar.org/3cbd/ba78a0c0f352b258d21ee8da9b8b2475ed18.pdf> DOI: 10.11648/j.ajls.20150301.15

178. Чернацька ОМ, Масленко АО, Деміхова НВ. Маркери діабетичної нефропатії в осіб із супутньою артеріальною гіпертензією. В: Колесник МО, редактор. Український журнал нефрології та діалізу. 2017;3(55):36-37. Матеріали V з’їзду нефрологів України; 2017 вересень 20-22; Вінниця. Київ: ДУ «Інститут нефрології Національної академії медичних наук України», Національний нирковий фонд України; 2017, с. 36-37.

179.Kundu D, Roy A, Mandal T, Bandyopadhyay U, Ghosh E, Ray D. Relation of microalbuminuria to glycosylated hemoglobin and duration of type 2 diabetes. Niger J Clin Pract [Internet]. 2013 Apr-Jun;16(2):216-20. Available from:

http://www.njcponline.com/text.asp?2013/16/2/216/110159

DOI: 10.4103/1119-3077.110159.

180. Wu HY, Peng YS, Chiang CK, Huang JW, Hung KY, Wu KD, et al. Diagnostic Performance of Random Urine Samples Using Albumin Concentration vs Ratio of Albumin to Creatinine for Microalbuminuria Screening in Patients With Diabetes Mellitus. JAMA [Internet]. 2014;174(7):1108-15. Available from:

https://jamanetwork.com/journals/jamainternalmedicine/fullarticle/1867179

DOI:10.1001/jamainternmed.2014.1363181. Zeravica R, Ilincic B, Cabarkapa V, Sakac V, Crnobrnja V, Stosic Z. Plasma endothelin-1 levels and albuminuria in patients with type 2 diabetes mellitus. Med Pregl [Internet]. 2016 Oct;69(5-6):140-45. Available from:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29693840>

182. Чернацька ОМ. Особливості ендотеліальної дисфункції у пацієнтів із діабетичною нефропатією та артеріальною гіпертензією. Актуальні питання теоретичної та клінічної медицини. Збірник тез доповідей V Міжнародної наук.-практ. конф. студентів та молодих учених; 2017 квіт. 20-21; Суми. Суми: СумДУ; 2017, с. 270.

183. Ларина ВН, Барт БЯ, Ларин ВГ, Донсков АС. Гиперурикемия и сердечно-сосудистый континуум. Клиническая медицина [Интернет]. 2013;1:11-5. Доступно на:

<https://cyberleninka.ru/article/n/giperurikemiya-i-serdechno-sosudistyy-kontinuum>

184. Chernatska OM, Prystupa LN. The peculiarities of uricemia for patients with diabetic nephropathy and arterial hypertension. Перспективи розвитку медичної науки і освіти. Збірник тез доповідей Всеукр. наук.-методичної конф., що присвячена 25-річчю Медичного інституту Сумського державного університету; 2017 лист. 16-17; Суми. Суми: СумДУ; 2017, с. 111..

185. Gul СВ, Yildiz А, Gul ОО, Сander S, Eroglu A, et al. Serum uric acid is not associated wıth diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes. Acta Medica Mediterranea [Internet]. 2015 Oct;31:1153-6. Available from:

https://www.researchgate.net/publication/283007795\_Serum\_uric\_acid\_is\_not\_associated\_with\_diabetic\_nephropathy\_in\_patients\_with\_type\_2\_diabetes

186. Міщенко ЛА. Гіперурикемія й артеріальна гіпертензія – чи існує зв'язок? Український кардіологічний журнал 2016, додаток 3:24-9. Доступно на:

http://journal.ukrcardio.org/wp-content/uploads/2016/03D/3\_3d\_2016.pdf

187. Wang Y, Bao X. Effects of uric acid on endothelial dysfunction in early chronic kidney disease and its mechanisms. Eur J Med Res [Internet]. 2013;18(1): 26. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3750429/>

DOI: 10.1186/2047-783X-18-26

188. Фёдорова АП, Серебрякова ОВ, Сизова ОА, Лыков АВ, Ельчищева АГ. Ремоделирование миокарда левого желудочка у женщин с ишемической болезнью сердца на оне сахарного диабета 2 типа и гипотиреоза. ЭНИ Забайкальский медицинский вестник [Интернет]. 2014;4:54-8. Доступно на:

http://zabmedvestnik.ru/journal/2014/4/10.pdf

189. Титова ЮФ. Ремоделирование миокарда и липидный обмен у пациентов с артериальной гипертензией при наличии инсулинорезистентности и сахарном диабете 2 типа. Известия Самарского научного центра Российской академии наук [Интернет]. 2014;Т.16;5(4):1326-9. Доступно на:

<https://cyberleninka.ru/article/v/remodelirovanie-miokarda-i-lipidnyy-obmen-u-patsientov-s-arterialnoy-gipertenziey-pri-nalichii-insulinorezistentnosti-i-saharnom>

190. Гарсиа-Донаире ЖА, Руилопе ЛМ. Кардио-васкулярно-ренальные связи в кардиоренальном континууме. Нефрология. 2013;17(1):11-9.

191.Чернацька ОМ. Кардіоренальні зв’язки у пацієнтів з артеріальною гіпертензією та цукровим діабетом 2-го типу. Актуальні питання теоретичної та практичної медицини. Збірник тез доповідей ІV Міжнародної наук.-практ. конф. студентів та молодих учених; 2016 квіт. 21-22; Суми. Суми: СумДУ; 2016, с. 105.

192. Чернацька ОМ. Особливості серцевої недостатності в осіб із артеріальною гіпертензією ІІІ стадії і цукровим діабетом 2-го типу та її корекція. В: Вакалюк ІП, редактор. ІІ Міжнародна наук.-практ. конф. Терапевтичні читання: сучасні аспекти діагностики і лікування захворювань внутрішніх органів, присвячена пам’яті академіка НАМН України Є. М. Нейка; 2016 жовт. 6-7; Івано-Франківськ – Яремче. Івано-Франківськ – Яремче: ; 2016, с. 270-2.

193. Шейко СО. Корекція ендотеліальної дисфункції у хворих похилого віку з хронічною серцевою недостатністю і кардіоренальним анемічним синдромом. Ліки України. 2015;9-10:44-8.

194. Chernatska OM. Endothelial peculiarities of heart failure in patients with arterial hypertension and type 2 diabetes mellitus. Topical issues of theoretical and clinical medicine: abstract book of International Scientific and Practical Conference of Students, Postgraduates and Young Scientists, 2018 Oct. 17−19; Sumy: Sumy State University Medical Institute; 2018, с. 88.

195. Iwashima Y, Horio T, Kamide K, Rakugi H, Ogihara T, Kawano Y. Uric acid, left ventricular mass index, and risk of cardiovascular disease in essential hypertension. Hypertension [Internet]. 2006 Feb;47(2):195-202. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16380520>

DOI: <https://doi.org/10.1161/01.HYP.0000200033.14574.14>

196. Міщенко ЛА. Зв’язок гіперурикемії з ураженням органів-мішеней у хворих на гіпертонічну хворобу. Кардиология: от науки к практике [Интернет]. 2015;2(15):41-51. Доступно на:

http://kardiolog.in.ua/archive/article/65-number-2-15/482-n15s5

197. Чернацька О. М. Взаємозв’язок між урикемією та показниками функції серця в осіб з артеріальною гіпертензією і цукровим діабетом 2-го типу. J.Clin.Exp Med.Res [Internet]. 2018;6(3).341-5. Available from:

<http://ujcem.med.sumdu.edu.ua/images/sampledata/2018/3/341345_2018-38.pdf>

DOI 10.21272/jcemr.2018.6(3):341–345

198. Журавльова ЛВ, Шеховцова ЮО. Апелін та фактор некрозу пухлин-α у хворих на цукровий діабет 2 типу з різним фенотипом. Медицина транспорту світу [Інтернет]. 2015;1:15-20. Доступно на:

<http://nbuv.gov.ua/UJRN/MTU_2015_1_5>

199. Чернацька ОМ, Деміхова НВ. Імунозапальні особливості функціональ- ного стану серця в осіб із артеріальною гіпертензією та цукровим діабетом 2-го типу. В: Оспанова ТС, редактор. Коморбідність: міждисциплінарні аспекти та сучасний пацієнт. Матеріали наук.-практ. конф., присвяченої 80-річчю кафедри пропедевтики внутрішньої медицини № 2 та медсестринства ХНМУ, 2018 вересень 27; Харків. Харків : ХНМУ; 2018, с.77-8.

200. Чернацька ОМ. Порівняльна ефективність телмісартану та лізиноприлу щодо впливу на рівень співвідношення мікроальбумін/креатинін в осіб з артеріальною гіпертензією ІІІ стадії та цукровим діабетом 2-го типу. В: Фадєєнко ГД, редактор. Щорічні терапевтичні читання: профілактика неінфекційних захворювань на перехресті терапевтичних наук. Матеріали наук.-практ. конф. за міжнародної участі, присвяченій памʼяті академіка Л. Т. Малої; 2016 квіт. 21; Харків. Харків: Національний інститут терапії імені Л. Т. Малої НАМН України; 2016, с. 344.

201. Wu N, Zhao W, Ye K, Li Y, He M, Lu B, et al. Albuminuria Is Associated with Left Ventricular Hypertrophy in Patients with Early Diabetic Kidney Disease.

International Journal of Endocrinology [Internet]. 2014;ID351945:8p. Available from: http://dx.doi.org/10.1155/2014/351945

202. Yarema N, Bilochytska V. Combined telmisartan / hydrochlorthiazide therapy of the patients with essential hypertension and associated atherosclerosis of the lower extremities’ main arteries. ESJ [Internet]. 2013;3:281-5. Available from: <https://eujournal.org/index.php/esj/article/view/2437>

203. Чернацька ОМ. Особливості діастолічної дисфункції лівого шлуночка під впливом лікування телмісартаном в осіб похилого віку з артеріальною гіпертензією та цукровим діабетом 2-го типу. В: Караченцев ЮІ, редактор. Досягнення та перспективи експериментальної і клінічної ендокринології (П’ятнадцяті Данилевські читання). Матер. наук.-практ. конф. за міжнар. участі; 2016 бер. 10-11; Харків. НАМН; 2016, 143-144.

204. Орловський ВФ, Чернацька ОМ, Безсмертна РВ. Оптимізація корекції діабетичної нефропатії в амбулаторних умовах. Здоровʼя суспільства. 2017;1-2:111. Наук.-практ. конференція за міжнародної участі «Актуальні питання сімейної медицини та перспективи її розвитку (в рамках Всесвітнього дня сімейного лікаря)», 2017 трав. 18-19; Київ. Київ, 2017.

205. Пат. 112621, UA, МПК А61К 31/00, А61Р 5/00. Спосіб корекції дисфункції ендотелію у пацієнтів з артеріальною гіпертензією та цукровим діабетом 2-го типу / Н. В. Деміхова, О. М. Чернацька, Ю. О. Сміянова (Україна) ; СумДУ. – № u201606179 ; заявл. 07.06.2016 ; опубл. 26.12.2016, Бюл. № 24.

Додаток А

**СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА**

**Наукові праці, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації:**

1. Чернацька О. М. Особливості ліпідного обміну в осіб з артеріальною гіпертензією і цукровим діабетом 2-го типу / О. М. Чернацька // Журнал клінічних та експериментальних медичних досліджень. – 2018. – Том 6, № 2. – С. 238–244.

2. Чернацька О. М. Взаємозвʼязок між коефіцієнтом атерогенності та рівнем розчинної форми молекули адгезії судинного ендотелію 1 типу в осіб з артеріальною гіпертензією і цукровим діабетом 2 типу / О. М. Чернацька // Науково-практичний журнал «Проблеми безперервної медичної освіти та науки». – 2018. – № 2 (29). – С. 82–85.

3. Чернацька О. М. Структурно-функціональні особливості міокарда в осіб з артеріальною гіпертензією та цукровим діабетом 2-го типу / О. М. Чернацька // Медицина сьогодні і завтра. – 2017. – № 3–4 (76–77) – С. 55–62.

4. Чернацька О. М. Взаємозв’язок між урикемією та показниками функції серця в осіб з артеріальною гіпертензією і цукровим діабетом 2-го типу / О. М. Чернацька // Журнал клінічних та експериментальних медичних досліджень. – 2018. – Том 6, № 3. – С. 341–345.

5. Чернацька О. М. Структурно-функціональні та ендотеліальні особливості діабетичної нефропатії у пацієнтів з артеріальною гіпертензією / О. М. Чернацька, Н. В. Деміхова // Український журнал нефрології та діалізу. 2018 – № 2 (58). – С. 13–17. *(Здобувач зібрав клінічний матеріал, проаналізував отримані дані, статистично обробив і узагальнив результати, сформулював висновки).*

6. Chernatska O. Improvement of treatment in persons with arterial hypertension and type 2 diabetes mellitus / O. Chernatska, N. Demikhova // Georgian Medical News. – 2018. – № 11 (284). – C. 47–51. *(Здобувач зібрав матеріали, статистично обробив результати, сформулював висновки, підготував публікацію до друку).*

**Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації:**

7. Чернацька О. М. Основні аспекти ліпідного обміну в осіб із цукровим діабетом 2-го типу й артеріальною гіпертензією / В. Ф. Орловський, О. М. Чернацька, Н. В. Деміхова // Всеукраїнська науково-практична конференція за міжнародної участі з сімейної медицини «Від науки до практики», м. Дніпро, 1−2 червня 2017 р. ; Медичні перспективи. – 2017. – Т. ХХІІ, № 2, ч. 1. – С. 54. *(Здобувач статистично обробив результати, сформулював висновки).*

8. Чернацька О. М. Маркери діабетичної нефропатії в осіб із супутньою артеріальною гіпертензією / О. М. Чернацька, А. О. Масленко, Н. В. Деміхова // V з’їзд нефрологів України, м. Вінниця, 20−22 вересня 2017р.; Український журнал нефрології та діалізу. – 2017. – № 3 (55). – С. 36−37. *(Здобувач проаналізував матеріали, статистично обробив результати, підготував публікацію до друку).*

9. Чернацька О. М. Кардіоренальні зв’язки у пацієнтів з артеріальною гіпертензією та цукровим діабетом 2-го типу / О. М. Чернацька // Актуальні питання теоретичної та практичної медицини : збірник тез доповідей ІV Міжнародної науково-практичної конференції студентів та молодих учених, м. Суми, 21−22 квітня 2016 р. – Суми : СумДУ, 2016. – Т. 2. – С. 105.

10. Чернацька О. М. Порівняльна ефективність телмісартану та лізиноприлу щодо впливу на рівень співвідношення мікроальбумін/креатинін в осіб з артеріальною гіпертензією ІІІ стадії та цукровим діабетом 2-го типу / О. М. Чернацька // Щорічні терапевтичні читання: профілактика неінфекційних захворювань на перехресті терапевтичних наук : матеріали науково-практичної конференції за міжнародної участі, присвяченій памʼяті академіка Л. Т. Малої, м. Харків, 21 квітня 2016 р. / за ред. Г. Д. Фадєєнко. – Харків, 2016. – С. 344.

11. Чернацька О. М. Особливості діастолічної дисфункції лівого шлуночка під впливом лікування телмісартаном в осіб похилого віку з артеріальною гіпертензією та цукровим діабетом 2-го типу / О. М. Чернацька // Досягнення та перспективи експериментальної і клінічної ендокринології (П’ятнадцяті Данилевські читання) : матер. наук.-практ. конф. за міжнар. участі (Харків, 10−11 березня 2016 р.) / за ред. Ю. І. Караченцева, О. В. Козакова, Н. О. Кравчун, Т. І. Єфіменко; НАМН України, МОЗ України, Департамент охорони здоров’я Харківської обласної державної адміністрації, Департамент охорони здоров’я ХМР, ДУ «Інститут проблем ендокринної патології ім. В. Я. Данилевського НАМН України», ХНМУ МОЗ України, ХМАПО МОЗ України. – Харків, 2016. – С. 143−144.

12. Чернацька О. М. Особливості серцевої недостатності в осіб із артеріальною гіпертензією ІІІ стадії і цукровим діабетом 2-го типу та її корекція / О. М. Чернацька // ІІ Міжнародна науково-практична конференція «Терапевтичні читання: сучасні аспекти діагностики і лікування захворювань внутрішніх органів», присвячена пам’яті академіка НАМН України Є. М. Нейка, Івано-Франківськ − Яремче, 6−7 жовтня 2016 / за редакцією І. П. Вакалюка – м. Івано-Франківськ – Яремче, 2016. – C. 270−272.

13. Чернацька О. М. Особливості ендотеліальної дисфункції у пацієнтів із діабетичною нефропатією та артеріальною гіпертензією / О. М. Чернацька // Актуальні питання теоретичної та клінічної медицини : збірник тез доповідей V Міжнародної науково-практичної конференції студентів та молодих учених, м. Суми, 20−21 квітня 2017 р. − Суми : СумДУ, 2017. – C. 270.

14. Чернацька О. М. Оптимізація корекції діабетичної нефропатії в амбулаторних умовах / В. Ф. Орловський, О. М. Чернацька, Р. В. Безсмертна // Науково-практична конференція за міжнародної участі «Актуальні питання сімейної медицини та перспективи її розвитку (в рамках Всесвітнього дня сімейного лікаря)», м. Київ, 18−19 травня 2017; Здоровʼя суспільства. – 2017. – № 1−2. – C. 111. *(Здобувач зібрав матеріали, узагальнив та сформулював висновки, підготував публікацію до друку).*

15. Chernatska O. M. The peculiarities of uricemia for patients with diabetic nephropathy and arterial hypertension / O. M. Chernatska, L. N. Prystupa // Перспективи розвитку медичної науки і освіти : збірник тез доповідей Всеукраїнської науково-методичної конференції, присвяченої 25-річчю Медичного інституту Сумського державного університету, м. Суми, 16−17 листопада 2017 р. – Суми, 2017. – С. 111. *(Здобувач зібрав матеріали, статистично обробив результати, сформулював висновки*).

16. Чернацька О. М. Імунозапальні особливості функціонального стану серця в осіб із артеріальною гіпертензією та цукровим діабетом 2-го типу / О. М. Чернацька, Н. В. Деміхова // Коморбідність: міждисциплінарні аспекти та сучасний пацієнт: матеріали науково-практичної конференції, присвяченої. 80-річчю кафедри пропедевтики внутрішньої медицини № 2 та медсестринства ХНМУ, м. Харків, 27 вересня 2018 р.). – Харків : ХНМУ, 2018. – С. 77−78.

17. Chernatska O. M. Endothelial peculiarities of heart failure in patients with arterial hypertension and type 2 diabetes mellitus / O. M. Chernatska // Topical issues of theoretical and clinical medicine: abstract book of International Scientific and Practical Conference of Students, Postgraduates and Young Scientists, Sumy, October 17−19, 2018. – Sumy: Sumy State University Medical Institute, 2018. – P. 88.

**Наукові праці, які додатково відображають наукові результати дисертації:**

18. Пат. 112621, UA, МПК А61К 31/00, А61Р 5/00. Спосіб корекції дисфункції ендотелію у пацієнтів з артеріальною гіпертензією та цукровим діабетом 2-го типу / Н. В. Деміхова, О. М. Чернацька, Ю. О. Сміянова (Україна) ; СумДУ. – № u201606179 ; заявл. 07.06.2016 ; опубл. 26.12.2016, Бюл. № 24.

Додаток Б

**АПРОБАЦІЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДИСЕРТАЦІЇ**

1. Науково-практична конференція за міжнародної участі «Досягнення та перспективи експериментальної і клінічної ендокринології (П’ятнадцяті Данилевські читання)» (м. Харків, 10−11 березня 2016 р.) – публікація тез.

2. Міжнародна науково-практична конференція студентів та молодих учених «Актуальні питання теоретичної та практичної медицини» (м. Суми, 21−22 квітня 2016 р., 20−21 квітня 2017 р) – усна доповідь, публікація тез.

3. Науково-практична конференція за міжнародної участі, присвячена памʼяті академіка Л. Т. Малої «Щорічні терапевтичні читання: профілактика неінфекційних захворювань на перехресті терапевтичних наук» (м. Харків, 21 квітня 2016 р.) – публікація тез.

4. Міжнародна науково-практична конференція «Терапевтичні читання: сучасні аспекти діагностики і лікування захворювань внутрішніх органів» присвячена пам’яті академіка НАМН України Є. М. Нейка (Івано-Франківськ − Яремче, 6−7 жовтня 2016) – публікація тез.

5. Науково-практична конференція за міжнародної участі «Актуальні питання сімейної медицини та перспективи її розвитку (в рамках Всесвітнього дня сімейного лікаря)» (м. Київ, 18−19 травня 2017) – публікація тез.

6. Всеукраїнська науково-практична конференція за міжнародної участі з сімейної медицини «Від науки до практики» (м. Дніпро, 1−2 червня 2017 р.) – публікація тез.

7. V з’їзд нефрологів України (м. Вінниця, 21−22 вересня 2017р.) − публікація тез.

8. Всеукраїнська науково-методична конференція, присвячена 25-річчю Медичного інституту Сумського державного університету «Перспективи розвитку медичної науки і освіти» (м. Суми, 16−17 листопада 2017 р.) – усна доповідь, публікація тез.

9. Науково-практична конференція, що присвячена 80-річчю кафедри пропедевтики внутрішньої медицини №2 та медсестринства ХНМУ «Коморбідність: міждисциплінарні аспекти та сучасний пацієнт» (м. Харків, 27 вересня 2018 р.) − публікація тез.

10. International Scientific and Practical Conference of Students, Postgraduates and Young Scientists «Topical issues of theoretical and clinical medicine» (Sumy, October 17−19, 2018) – oral report.