ХАРКІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ,

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ’Я УКРАЇНИ

ХАРКІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ,

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ’Я УКРАЇНИ

Кваліфікаційна наукова

праця на правах рукопису

Немцова Валерія Даниілівна

УДК: 616.12-008.331.1+616.379-008.64+616.441-008.64]-092-037

**ДИСЕРТАЦІЯ**

«Клініко-патогенетичні та прогностичні аспекти поєднаного перебігу гіпертонічної хвороби з цукровим діабетом 2 типу та субклінічним гіпотиреозом»

14.01.02 – внутрішні хвороби

Подається на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук

Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей, результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне джерело \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_В.Д.Немцова

Науковий консультант Біловол Олександр Миколайович, академік НАМН України, доктор медичних наук, професор

1. м. Харків – 2020

**АНОТАЦІЯ**

*Немцова В.Д.* **«**Клініко-патогенетичні та прогностичні аспекти поєднаного перебігу гіпертонічної хвороби з цукровим діабетом 2 типу та субклінічним гіпотиреозом» - Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю 14.01.02 «Внутрішні хвороби» **—** Харківський національний медичний університет, МОЗ України, Харків, 2020.

Захист відбудеться у спеціалізованій вченій раді Харківського національного медичного університету МОЗ України, Харків, 2020.

Актуальність дослідження визначається зростанням частоти поширеності поєднаного перебігу гіпертонічної хвороби (ГХ), цукрового діабету (ЦД) 2 типу та субклінічного гіпотиреозу (СГТ), недосконалістю ранньої діагностики та прогнозування перебігу за допомогою кардіометаболічних чинників ризику, способів профілактики ускладнень та лікування цих коморбідних станів. Відомо, що найбільш вагомий внесок в структурі смертності становлять серцево-судинні захворювання (ССЗ) та їх ускладнення. При цьому, найбільший показник смертності від поєднаної патології припадає на групу ССЗ в поєднанні з цукровим діабетом, насамперед 2 типу. Поряд зі ЦД 2 типу, субклінічний гіпотиреоз, як одне з найбільш розповсюджених захворювань щитовидної залози (ЩЗ), може мати істотний вплив у формування кардіометаболічних факторів ризику, які визначають прогноз при поєднаному перебігу ГХ, ЦД 2 типу та СГТ.

У зв’язку з цим дисертаційна робота мала на меті оптимізацію ранньої діагностики, прогнозування перебігу, ризику розвитку ускладнень та лікувальної тактики пацієнтів з ГХ поєднаної зі ЦД 2 типу та СГТ на підставі комплексного визначення клініко-патогенетичних механізмів, ендотеліальної дисфункції (ЕД), оксидативного стресу (ОС), хронічного системного запалення та процесів судинного старіння.

За дизайном дослідження було проведено в три етапи. На першому етапі, в чоловіків та жінок віком 44-75 років, з обов'язковим зазначенням в анамнезі ГХ, було проаналізовано медичну документацію з метою виявлення ЦД 2 типу, СГТ, критеріїв виключення, оцінки факторів ризику за шкалою SCORE. На другому етапі з метою виявлення СГТ пацієнтам, які мали ГХ та ЦД 2 типу, було проведено опитування за допомогою опитувальника ризику наявності гіпотиреозу - Hypothyroid Risk Questionnaire (HRQ), що дозволив виявити осіб з різним ризиком розвитку гіпотиреозу, та дослідження тиреоїдного обміну. Крім того, згідно інформації щодо регулярного прийому статинів, пацієнти з коморбідною патологією були розподілені таким чином: пацієнти, які приймають статини та пацієнти, які з будь – яких причин не приймають статини. Серед пацієнтів з коморбідною патологією до дослідження були залучені пацієнти з поєднаним перебігом ГХ та ЦД 2 типу, які не приймали статини, та пацієнти з поєднаним перебігом ГХ, ЦД 2 типу та СГТ, які регулярно приймали статини.

За нозологією обстежений контингент пацієнтів був поділений на наступні групи: група порівняння – 109 пацієнтів з ізольованою ГХ, що склали групу 1 в дослідженні, основна група – 249 пацієнтів, з них пацієнти з поєднаним перебігом ГХ та ЦД 2 типу - група 2 в дослідженні (n=156) та пацієнти з поєднаним перебігом ГХ, ЦД 2 типу та СГТ – група 3 в дослідженні (n=93). Поряд з цим всі пацієнти були розподілені на дві вікові підгрупи, згідно з класифікацією вікових груп ВООЗ: підгрупа І – пацієнти віком 44-60 років, підгрупа ІІ – віком 61-75 років. Усім пацієнтам було проведено комплексне клініко-лабораторне дослідження з обов'язковим вивченням маркерів оксидативного стресу (ОС), ендотеліальної дисфункції (ЕД), хронічного системного запалення, і судинного старіння – відносної довжини теломер (ВДТ).

Усім пацієнтам з ГХ та ЦД 2 типу було запропоновано опитування за допомогою опитувальника ризику наявності гіпотиреозу - Hypothyroid Risk Questionnaire (HRQ), що дозволило визначити сумарний ризик розвитку гіпотиреозу (низький, помірний або високий ризик). Так, проведення анкетування за допомогою опитувальника HRQ виявило значну його чутливість до СГТ: серед осіб з веріфікованим СГТ у 83,87±3,81% був виявлений високий ризик гіпотиреозу та осіб з низьким ризиком виявлено не було. Серед пацієнтів 2 групи низький та помірний ризик гіпотиреозу мали 48,08±4,00%, високий ризик – 51,92±4,00%. Це свідчить, що анкетування за допомогою опитувальника HRQ може бути корисним під час скринінгового обстеження пацієнтів з коморбідною патологією для виявлення осіб з високим ризиком СГТ.

# На третьому етапі пацієнтам з коморбідним перебігом ГХ та ЦД 2 типу згідно існуючих рекомендацій було призначено аторвастатин 20 мг на добу або розувастатин 10 мг на добу. Пацієнти з ГХ, ЦД 2 типу та СГТ додатково отримували левотироксин в індивідуально підібраних дозах від 25 до 75 мкг/добу з поступовим титруванням дози до досягнення цільового терапевтичного діапазону значень тиреотропного гормону (ТТГ, 0,4-4,0 мкМОд/мл). Тривалість спостереження становила 12 місяців, наприкінці, для вивчення ефективності запропонованої комплексної терапії, було здійснене повторне обстеження пацієнтів. Для більш детального вивчення впливу рівнів ТТГ на субклінічному рівні на кардіоваскулярний ризик (КВР) всі показники у пацієнтів з ГХ, ЦД 2 типу та СГТ були проаналізовані зокрема залежно від вихідних рівнів ТТГ: підгрупа А – рівень ТТГ від 4,0 до 6,0 мкМО/мл; підгрупа Б – рівень ТТГ від 6,1 до 10 мкМО/мл.

# При коморбідному перебігу ГХ, ЦД 2 типу та СГТ порівняно з хворими з коморбідністю ГХ та ЦД 2 типу виявлені достовірно вищі рівні ЗХС (р=0,002), ХС ЛПНЩ (р=0,048) на тлі достовірно нижчих рівнів глюкози натще (р=0,001), глікованого гемоглобіну (р=0,011) та індексу інсулінорезистентности - HOMA-IR (р=0,001), що свідчить про значну роль підвищених рівнів ТТГ, зокрема на субклінічному рівні, в регуляції ліпідного та вуглеводного обміну при зазначених патологічних станах.

Серед хворих на коморбідну патологію порівняно з хворими на ізольовану ГХ спостерігалося зниження кількості осіб з фізіологічним темпом старіння (фізіологічний темп старіння у 13,21±3,29% серед пацієнтів з ізольованою ГХ, у 9,62±2,36% пацієнтів з поєднаним перебігом ГХ та ЦД 2 типу та у 4,30±2,10% пацієнтів з ГХ, ЦД 2 типу та СГТ) та частіше виявлявся прискорений темп старіння: при ізольованій ГХ- у 31,13±4,50% хворих, при ГХ та ЦД 2 типу -у 53,85±3,99% хворих, при ГХ, ЦД 2 типу та СГТ –у 54,84±5,16 %. При коморбідній патології біологічний вік (БВ) був вище, ніж при ізольованій ГХ, наявність СГТ супроводжувалась достовірно нижчим БВ (р=0,047), ніж у пацієнтів без порушення функції ЩЗ.

Встановлено, що залежно від рівня ТТГ, у пацієнтів з ГХ поєднано зі ЦД 2 типу та СГТ виявлені ознаки ОС, переважно за рахунок зниження антиоксидантного захисту (АОЗ), ендотеліальної дисфункції, хронічного системного запалення та вкорочення відносної довжини теломер (ВДТ). При рівнях ТТГ більше 6,0 мкМО/мл спостерігалось достовірне зниження рівнів сульфгідрильних груп (SH-груп, р=0,046), активності глутатіонпероксидази (ГПО, р=0,022), підвищення рівнів васкулоендотеліального фактору росту (ВЕФР, р<0,001) на тлі посилення процесів хронічного системного запалення та наявності більш короткої ВДТ ніж при рівнях ТТГ менш 6,0 мкМО/мл.

Виявлено достовірний вплив рівня ТТГ на активність ГПО (р=0,035), фактор некрозу пухлини–α (ФНП-α, р=0,032) та ВЕФР (р<0,001) при поєднаному перебігу ГХ, ЦД 2 типу та СГТ, та достовірний вплив рівня ТТГ на рівні 8-гідрокси-2'-дезоксигуанозину (8-OH-dG) плазми (р=0,038), малонового діальдегіду (МДА, р<0,001), С -реактивного протеїну (СРП, р=0,001) та ВДТ клітин букального епітелію (р=0,014) при поєднаному перебігу ГХ та ЦД 2 типу.

При поєднаному перебігу ГХ та ЦД 2 типупри відсутності порушення функції ЩЗ встановлено вплив віку на більшість гормонально-метаболічних показників: масу тіла (МТ, р=0,024), рівні тригліцеридів (ТГ, р=0,008), ХС ЛПДНЩ (р<0,001), ХС ЛПВЩ (р=0,002), інсуліну (р=0,018), артеріального тиску (САТ (р<0,001), ДАТ (р=0,049), ПАТ (р=0,014)), СРП (р=0,028), 8-OH-dG(р<0,001), МДА (р=0,004), активність ГПО (р=0,028), кількість циркулюючих десквамованих ендотеліальних клітин (ЦДЕК, р=0,007).

Встановлена наявність коротких теломер у переважної кількості пацієнтів з коморбідною патологією незалежно від функціонального стану ЩЗ. У хворих з поєднаним перебігом ГХ та ЦД 2 типунаявність коротких теломер клітин букального епітелію у порівнянні з довгими теломерами ассоціювалась з більш високими рівнями ТГ (р=0,002), ХС ЛПДНЩ (р=0,012), глюкози крові (р<0,001), ТТГ (р<0,001), ВЕФР (р=0,008), ФНП-α (р<0,001), 8-OH-dG (р=0,001), МДА (р=0,027), пульсового артеріального тиску (ПАТ, р=0,001) та товшини комплексу інтима-медіа загальної сонної артерії (ТКІМ ЗСА, р=0,033), а при наявності субклінічного гіпотиреозу - з більш високими рівнями інсуліну (р=0,008). При короткої ВДТ крові спостерігались більш високі рівні Т3вільного (р=0,023) і ПАТ (р=0,005) у пацієнтів з ГХ та ЦД 2 типу та рівні ВЕФР (р=0,006), активність ГПО (р=0,041) і ТКІМ ЗСА (р=0,037) при наявності СГТ.

# У пацієнтів з поєднаним перебігом ГХ та ЦД 2 типу встановлено вплив статинотерапії на рівні СРП (р<0,001), ФНП-α (р=0,009), SH-груп (р=0,006), ЦДЕК (р<0,001). Визначена протизапальна, антиоксидантна та ендотелій-протекторна дія поряд з подовженням довжини теломер (крові - у 60,3±3,90% пацієнтів, клітин букального епітелію - у 48,7±4,00% пацієнтів), підтверджує припущення щодо антиейджингових властивостей статинів. Виявлене погіршення інсулінорезистентності, незначне посилення процесів окислення робить ці властивості менш суттєвими, ніж очікувалось.

# Додаткове призначення замісної терапії левотироксином в комплексі лікувальних заходів, що включають статинотерапію, пацієнтам з поєднаним перебігом ГХ, ЦД 2 типу та СГТ, призводить до достовірного покращення ліпідного обміну (зниження рівнів ЗХС (р<0,001), ТГ (р=0,019), ХС ЛПНЩ (р<0,001)), вуглеводного обміну (зниження рівнів глюкози (р<0,001), HbA1с (р<0,001)), інсулінорезистентності (зниження індексу HOMA-IR (р=0,001), тиреоїдного обміну (зниження рівнів ТТГ (р=0,001), функціонального стану ендотелію (зниження рівня ВЕФР (р<0,001)),  процесів хронічного системного запалення (зниження рівня СРП (р=0,012)), антиоксидантної системи (підвищення рівня SH-груп (р<0,001)та активності ГПО (р=0,001), артеріального тиску (зниження рівнів САТ (р=0,001),ДАТ (р<0,001), ПАТ (р<0,001)), збільшення ВДТ крові (р=0,047) та біологічного віку (р = 0,045).

Наукова новизна роботи полягає в розробці концепції щодо оптимізації ранньої діагностики, прогнозування перебігу й диференційованої терапевтичної тактики у хворих з поєднаним перебігом гіпертонічної хвороби, цукрового діабету 2 типу та субклінічного гіпотиреозу на підставі дослідження гормонально-метаболічних і антропометричних показників та процесів судинного старіння.

Визначено особливості гормонально-метаболічних змін та процесів судинного старіння у хворих з коморбідною патологією, яка включає гіпертонічну хворобу та цукровий діабет 2 типу без порушення функції щитоподібної залози або з субклінічним гіпотиреозом, залежно від вікової групи.

Установлено вікові особливості ліпідного, вуглеводного, тиреоїдного обмінів, оксидантно-антиоксидантного балансу, ендотеліальної дисфункції, хронічного системного запалення й процесів судинного старіння у хворих на гіпертонічну хворобу та цукровий діабет 2 типу залежно від наявності субклінічного гіпотиреозу.

Доведено особливість гормонально-метаболічних факторів та процесів судинного старіння при прискореному темпі старіння у хворих на ГХ та ЦД 2 типу залежно від наявності СГТ

Уперше запропоновано метод оцінювання вираженості й прогресування оксидативного стресу в пацієнтів з поєднаним перебігом гіпертонічної хвороби, цукрового діабету 2 типу та субклінічного гіпотиреозу шляхом комплексного аналізу лабораторних показників (рівень тиреотропного гормона, малонового діальдегіду, 8-гідрокси-2'-дезоксигуанозину, тіолових груп, активність глутатіонпероксидази), рівнів систолічного артеріального тиску й інформації щодо вживання статинів.

Установлено діагностичну та прогностичну цінність довжини теломер як біомаркера серцево-судинного ризику в пацієнтів різних вікових груп з ГХ, ЦД 2 типу без порушення функції ЩЗ та за наявності СГТ.

Доведено зв'язок кардіометаболічних порушень, погіршення функціонального стану ендотелію, посилення процесів хронічного системного запалення й судинного старіння зі ступенем мінімальної тиреоїдної недостатності. Визначено, що в разі поєднаного перебігу ГХ, ЦД 2 типу і СГТ  рівні ТТГ у діапазоні 6,1 - 10,00 мкМО/мл (>6,0 мкМО/мл для більшості чинників) надають більш виражений негативний вплив на маркери КВР, ніж нижчі значення цього показника.

Доведено наявність довшої довжини теломер крові та клітин букального епітелію у випадку нормалізації визначених модифікованих чинників кардіоваскулярного ризику (рівнів ЗХС, ХС ЛПНЩ, ХС ЛПВЩ, глюкози крові натще, артеріального тиску) у хворих на гіпертонічну хворобу та цукровий діабет 2 типу переважно при відсутності порушення функціонального стану щитовидної залози.

Науково обґрунтовано доцільність залучення левотироксину до комплексного лікування пацієнтів з поєднаним перебігом ГХ, ЦД 2 типу та СГТ з метою зниження ризику розвитку серцево-судинних ускладнень за рахунок покращення гормонально-метаболічних, антропометричних факторів та процесів судинного старіння.

Уперше запропоновано науково обґрунтовану багатофакторну модель прогнозування розвитку серцево-судинних ускладнень у хворих на ГХ у поєднанні із ЦД 2 типу без порушення функції ЩЗ та за наявності СГТ на підставі нових даних про прогностичну значущість: ХС ЛПВЩ, HOMA-IR, глюкози крові натще, ЦДЕК, ХС ЛПНЩ, 8-OH-dG плазми та ВДТ крові (при відсутності порушення функції ЩЗ) і  рівнів  ТТГ, САТ, ПАТ, 8-OH-dG плазми, ВЕФР та  ВДТ крові та клітин букального епітелію (за наявності СГТ).

Значення результатів дослідження для клінічної практики полягає у ранній оцінці наявності СГТ у хворих з поєднаним перебігом ГХ та ЦД 2 типу, врахування якої дає можливість вчасно вплинути на гормонально-метаболічні зміни, темпи прогресування цих захворювань та попередити розвиток серцево-судинних ускладнень. У пацієнтів з коморбідним перебігом ГХ, ЦД 2 типу та СГТ при рівнях ТТГ>6,0 мкМО/мл, з метою прискорення редукції кардіометаболічного ризику та сприяння профілактиці розвитку серцево-судинних подій, рекомендовано застосування комбінованої терапії з призначенням статинів та левотироксину в індивідуально підібраній дозі 25-75 мкг/добу, а при рівнях ТТГ<6,0 мкМО/мл рішення про додаткове призначення замісної терапії левотироксином повинно базуватися на визначенні ступеня ризику розвитку серцево-судинних ускладнень. Хворим з поєднаним перебігом ГХ та ЦД 2 типу без порушення функції ЩЗ рекомендується призначати аторвастатин у дозі 20 мг/добу або розувастатин 10 мг/добу з моніторингом індексу інсулінорезистентності та стану оксидантно-антиоксидантного балансу за рівнями МДА та активності ГПО 1 раз на 12 місяців.

**Ключові слова:** гіпертонічна хвороба, цукровий діабет 2 типу, субклінічний гіпотиреоз, серцево-судинний ризик, оксидативний стрес, ендотеліальна дисфункція, хронічне системне запалення, довжина теломер, судинне старіння, темпи старіння, діагностика, лікування.

**ANNOTATION**

*Nemtsova V.D.* Сlinical, pathogenetic and prognostic aspects of the combined course of hypertension, type 2 diabetes mellitus and subclinical hypothyroidism. – Qualifying scientific work as manuscript copyright.

The dissertation for obtaining the degree of Doctor of Medical Sciences with a speciality in 14.01.02 ‘Internal Diseases’. — Kharkiv National Medical University, Ministry of Health of Ukraine, Kharkiv, 2020.

# The relevance of the study is determined by the increasing incidence of combined course of hypertension (H), type 2 diabetes mellitus (T2DM) and subclinical hypothyroidism (SH), imperfection of early diagnosis and prognosis using cardiometabolic risk factors, methods of treatment and prevention of complications. It is known that the most important contribution to the structure of mortality are cardiovascular diseases (CVD) and their complications. At the same time, the highest mortality rate from combined pathology is in the group of CVD in combination with diabetes mellitus, primarily type 2. Along with T2DM, subclinical hypothyroidism, as one of the most common thyroid diseases, can have a significant impact on the formation of cardiometabolic risk factors that determine the prognosis in the combined course of H, T2DM and SH.

# In this connection, the dissertation deals with optimization of early diagnostic, prediction of course, risk of complications and treatment tactics in patients with comorbid course of hypertension, type 2 diabetes mellitus and subclinical hypothyroidism by comprehensive evaluation of clinical and pathogenetic mechanisms, endothelial dysfunction (ED), oxidative stress (OS), systemic inflammation and vascular aging processes.

# According to the design the study was conducted in three stages. At the first stage, medical records of men and women aged 44-75 years, with mandatory indication of H in the medical history were analyzed to identify T2DM, SH, exclusion criteria, assessment of risk factors according to the SCORE scale. In the second stage, in order to detect SH, patients with H and T2DM were interviewed with the help of the Hypothyroid Risk Questionnaire (HRQ), which allowed to identify people with different risks of hypothyroidism, and a study of thyroid metabolism was conducted. In addition, according to information on regular statin use, patients with comorbid pathology were divided into: patients taking statins and patients not taking statins for any reason.In the study there were included patients with a combined course of H and T2DM who did not take statins, and patients with a combined course of H, T2DM and SH who regularly use statins. According to the nosological structure, the examined population of patients was divided into the following groups: comparison group - 109 patients with isolated H, who formed group 1 in the study, the main group - 249 patients, of them patients with combined course of H and T2DM - group 2 in the study (n = 156) and patients with a combined course of H, T2DM and SH - group 3 in the study (n=93). In addition, all patients were divided into two age subgroups, according to the WHO age group classification: subgroup І - patients aged 44-60 years, subgroup ІІ - aged 61-75 years. All patients underwent a comprehensive clinical and laboratory examination with mandatory study of markers of oxidative stress, endothelial dysfunction, chronic systemic inflammation, and vascular aging - relative telomere length (RTL)

# All patients with H and T2DM were offered a Hypothyroid Risk Questionnaire (HRQ) to determine the overall risk of hypothyroidism development (low, moderate, or high risk). Thus, conducting a questionnaire using the HRQ a significant sensitivity of HRQ to SH was revealed: among people with verified SH in 83,87 ± 3,81% a high risk of hypothyroidism was found and low-risk people were not detected. Among patients of group 2, 48,08 ± 4,00% had a low and moderate risk of hypothyroidism, and 51,92 ± 4,00% had a high risk. This suggests that the HRQ questionnaire may be useful in screening of patients with comorbid pathology to identify individuals at high risk for SH.

In the third stage, patients with comorbidity of H and T2DM were prescribed atorvastatin 20 mg or rosuvastatin 10 mg per day according to the present recommendations. Patients with H, T2DM and SH additionally received levothyroxine in individually selected doses from 25 up to 75 μg/day with gradual dose titration to achieve the target therapeutic range of thyroid-stimulating hormone (TSH, 0.4-4.0 μIU/ml). The period of follow-up was 12 months, at the end, to study the effectiveness of the proposed complex therapy, patients were re-examined. For a more detailed study of the effect of TSH levels at the subclinical level on cardiovascular risk (CVR), all indexes in patients with H, T2DM and SH were analyzed, including depending on baseline TSH levels: subgroup А - TSH level from 4.0 to 6 .0 μIU/ml; subgroup В - TSH level from 6.1 to 10 μIU/ml.

In the comorbid course of H, T2DM and SH compared with patients with comorbidity of H and T2DM significantly higher levels of total cholesterol (p=0,002), LDL cholesterol (p=0,048), significantly lower levels of fasting glucose (p= 0,001), glycated hemoglobin (p=0,011) and insulin resistance index HOMA-IR (p = 0,001) were found, which indicates a significant role of elevated TSH levels in the regulation of lipid and carbohydrate metabolism in these pathological conditions. Patients with comorbid pathology compared with isolated H patients characterized by less amount of subjects with a physiological rate of aging (physiological aging rate of 13,21±3,29% patients in group 1, 9,62±2,36% patients of group 2 and 4,30±2,10% patients of group 3) and more often there was an accelerated rate of aging: in isolated H group in 31,13±4,50% of patients, in H and T2DM group - 53,85±3,99% patients and in H, T2DM and SH - 54,84±5,16 %. patients. In comorbid pathology, the biological age (BA) was higher than in isolated H, the presence of SH was accompanied by a significantly lower BA (p=0,047) than in patients without thyroid dysfunction.

In patients with H, T2DM and SH signs of oxidative stress, mainly by reducing antioxidant protection (AOP), endothelial dysfunction, chronic systemic inflammation and shortening of RTL depending on the level of TSH were found. At TSH levels greater than 6,0 μIU/ml, there were a significant lower levels of sulfhydryl groups (SH-groups, р=0,046), glutathione peroxidase (GPO) activity (p=0,022), higher levels of vasculoendothelial growth factor (VEGF-A, р<0,001) against the background of intensification of chronic systemic inflammation and the presence of shorter RTL than at TSH levels less than 6,0 μIU/ml.

There was a significant influence of TSH levels on the GPO activity (p=0,035), plasma levels of 8-oxo-2'-deoxyguanosine (8-OH-dG, p=0,038), malondialdehyde (MDA, p<0,001), C-reactive protein (CRP,p=0,001), tumor necrosis factor –α (TNF-α, p=0,032), VEGF-A (p<0,001), RTL in buccal epithelium (p=0,014) in the presence of the H, DM2T and SH comorbidity.

In the combined course of H and T2DM, in the absence of thyroid dysfunction, the influence of age on the most hormonal and metabolic parameters was determined: body weight (p=0,024), tryglicerides levels (p=0,008), VLDL cholesterol (p<0,001), HDL cholesterol (p=0,002), insulin (p = 0,018), blood pressure (systolic (SBP), р<0,001, diastolic (DBP), p=0,049, pulse (PBP), p=0,014), CRP (p=0,028), 8-OH-dG (p<0,001), MDA (p=0,004), GPO activity (p=0,028), the amount of circulating desquamated epithelial cells (CDEC, p=0,007).

The presence of short telomeres in the vast majority of patients with comorbid pathology, regardless of the functional state of the thyroid gland, was found. In H and T2DM patients the presence of short buccal epithelial cells telomeres compared with long telomeres has been associated with significantly higher levels of triglycerides (p=0,002), VLDL cholesterol (p=0,012), fasting blood glucose (р<0,001), TSH (p<0,001), VEGF-A (p = 0,008), TNF-α (p <0,001), 8-OH-dG (p=0,001), MDA (p=0,027), pulse blood pressure (PBP, p=0,001) and thickness of the intima-media complex (TIMC, p=0,033), and in H, T2DM and SH patients - with higher insulin levels (p=0,008). Short blood RTL has been associated with higher levels of free T3 (p = 0,023) and PBP (p = 0,005) at H and T2DM сomorbidity and higher levels of VEGF-A (p=0,006), activity of GPO (p=0,041) and TIMC (p=0,037) at H,T2DM and SH patients.

The effect of statin therapy at the level of CRP (р<0,001), TNF-α (p=0,009), SH-groups (p =0,006), CDEC (p<0,001) in patients with a combined course of H and DM2T was found. Determined anti-inflammatory, antioxidant and endothelial-protective effect along with prolongation of RTL (of blood in 60.3 ± 3.9% patients, buccal epithelial cells in 48.7 ± 4.0% patients), confirms the assumption regarding the anti-aging properties of statins. The deterioration of insulin resistance, a non significant increase in oxidation processes makes these properties less significant than expected.

Levothyroxine replacement therapy in a set of treatment measures, including statin therapy, in patients with H, T2DM and SH leads to a significant improvement in lipid (decrease of total cholesterol (р<0,001), TG (p=0,019), LDL cholesterol (р<0,001) levels), carbohydrate (decrease in glucose (р<0,001), HbA1c (р<0,001) levels), insulin resistance ( decrease HOMA-IR index (p=0,001),thyroid (decrease in TSH levels (p = 0,001) metabolism, functional state of endothelium (decrease of VEGF-A levels (р<0,001)), processes of chronic systemic inflammation (decrease of CRP levels (p=0,012)), antioxidant system (increase in SH-groups levels (р<0,001) and GPO activity (p=0,001)), blood pressure (decrease of systolic blood pressure (SBP, p = 0,001), DBP (р<0,001), PBP (р<0,001) levels), increase blood RTL (p = 0.047) and BA (p=0,045).

The scientific novelty of the study is to develop a concept for optimizing early diagnostic, course predicting and differential therapeutic tactics in patients with combined course of H, T2DM and SH based on the investigation of hormonal-metabolic, anthropometric indexes and processes of vascular aging.

Features of hormonal-metabolic and vascular aging processes changes in patients with comorbid pathology, which includes H and T2DM without thyroid dysfunction or with subclinical hypothyroidism, depending on age group were detected. Age features of lipid, carbohydrate, thyroid metabolism, oxidative-antioxidant balance, endothelial dysfunction, chronic systemic inflammation and processes of vascular aging in patients with H and T2DM depending on the presence of SH have been established.

The feature of hormonal-metabolic factors and processes of vascular aging at the accelerated aging rate in patients with H and T2DM depending on the presence of SH was proved.

A method for assessing the severity and progression of oxidative stress in patients with a combined course of H, T2DM and SH by a comprehensive analysis of laboratory parameters (levels of TSH, MDA, plasma 8-OH-dG , SH-groups, GPO activity), systolic blood pressure levels and information on statin use was proposed.

The diagnostic and prognostic value of the RTL as a biomarker of cardiovascular risk in patients of different age groups with H, T2DM without thyroid dysfunction and in the presence of SH was detected.

The connection between cardiometabolic disorders, worsening of the endothelium functional state, enhancement of chronic systemic inflammation and vascular aging processes with the degree of minimal thyroid insufficiency has been proved. It was determined that in the combined course of H, T2DM and SH TSH levels in the range of 6.1 - 10.00 μIU/ ml (> 6.0 μIU / ml for most factors) have a more pronounced negative effect on markers of CVR than lower values of this indicator.

The presence of longer blood and buccal epithelial cells RTL in the normalization of certain modified cardiovascular risk factors (total cholesterol, LDL cholesterol, HDL cholesterol, fasting blood glucose, blood pressure levels) in patients with H and T2DM, mainly in the absence of thyroid dysfunction, was found.

The expediency of including levothyroxine in the complex treatment of patients with combined course of H, T2DM and SH to reduce the risk of cardiovascular complications by improving hormonal-metabolic, anthropometric factors and vascular aging processes has been scientifically substantiated.

The multivariate model for predicting the development of cardiovascular complications based on new data on the predictive value: HDL cholesterol, HOMA-IR, fasting blood glucose, CDEC, LDL cholesterol, plasma 8-OH-dG levels, blood RTL (in the absence of thyroid dysfunction) and TSH, SBP, PBP, plasma 8-OH-dG, VEGF, blood and buccal epithelial cells RTL (in the presence of SH) was proposed.

The significance of the study results for clinical practice lies in the early assessment of SH presence in patients with a combined course of H and T2DM, taking into account which allows to influence on hormonal and metabolic changes, the rate of these diseases progression and prevent cardiovascular complications. In patients with a comorbid course of H, T2DM and SH at TSH levels > 6.0 μIU / ml, in order to accelerate the reduction of cardiometabolic risk and promote the prevention of cardiovascular events, the use of combination therapy with statins and levothyroxine in individual selected dosage 25 -75 μg/day is recommended, and at TSH levels <6.0 μIU / ml, the decision on additional levothyroxine replacement therapy should be based on determining the degree of cardiovascular complications risk. The use of atorvastatin at a 20 mg daily dose or rosuvastatin 10 mg/day with monitoring of insulin resistance index HOMA-IR and oxidant-antioxidant balance by MDA levels and GPO activity once every 12 months is recommended for patients with a combined course of H and T2DM without thyroid dysfunction.

***Key words:*** hypertension, type 2 diabetes mellitus, subclinical hypothyroidism, cardiovascular risk, oxidative stress, endothelial dysfunction, chronic system inflammation, telomeric length, vascular aging, aging rates, diagnosis, treatment.

# СПИСОК НАУКОВИХ РОБІТ, ОПУБЛІКОВАНИХ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

Наукові праці, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації:

1. Nemtsova V.D.The effect of statin therapy on oxidative stress indices in patients with arterial hypertension and tyre 2 diabetes mellitus.*Запорожский медицинский журнал*. 2018.- Т.20, №1 (106).C. 26-30.
2. Nemtsova V.D. Impact of prooxidant-antioxidant imbalance on the biological age and the rate of aging in arterial hypertension with type 2 diabetes mellitus.*Запорожский медицинский журнал*. 2020. Т.22, №1 (118).C. 19-25.
3. Немцова В.Д. Гендерні особливості порушень ліпидного обміну у осіб похилого віку з субклінічним гіпотиреозом на тлі артеріальній гіпертензії та цукрового діабету 2 типу.Б*уковинський медичний вісник.* 2019. Том 23, № 3 (91). С.72-78.
4. Немцова В.Д. Стан оксидантної та антиоксидантної систем у хворих при поєднаному перебігу артеріальної гіпертензії, цукрового діабету 2 типу та гіпотиреозу. *Український терапевтичний журнал.* 2017.№ 2.С.67-72.
5. Немцова В.Д. Вплив гіпофункції щитовидної залози на рівень 8-гідрокси-2-дезоксигуанозину як біомаркера окислювального ушкодження при коморбідних станах.*Український терапевтичний журнал.* 2018.№ 3-4.С.56-61.
6. Немцова В.Д. Вплив левотироксину на стан ендотеліальної дисфункції у пацієнтів з поєднаним перебігом артеріальної гіпертензії, цукрового діабету 2 типу та субклінічного гіпотиреозу.*Український журнал медицини, біології та спорту.*  2020.Т.3, № 1(23). С.161-167.
7. Немцова В.Д. Вплив субклінічної гіпофункції щитовидної залози на ступінь інсулінорезистентності в пацієнтів з коморбідною патологією. *Медицина сьогодні і завтра*.2018. №3(80). С.26-32.
8. Немцова В.Д. Вплив левотироксину на стан оксидантно-антиоксидантного балансу у пацієнтів з поєднаним перебігом артеріальної гіпертензії, цукрового діабету 2 типу та субклінічного гіпотиреозу. *Вісник проблем біології і медицини*. 2019. Випуск 4, Том 1 (153). С. 126-130.
9. Nemtsova V.D. Effects of biological age and aging rates on the expression of risk factors in patients with arterial hypertension and type 2 diabetes mellitus. *Проблеми екології та медицини*.2019.№5-6.С.25-30.
10. Nemtsova V., Bilovol O., Shalimova A. Vascular endothelial growth factor as a marker of endothelial dysfunction in poly- and comorbidity: focus on hypertension, type 2 diabetes mellitus and subclinical hypothyroidism. *Arterial hypertension*. 2019. №2(23).P. 98-104. *(Здобувачкою здійснено відбір тематичних хворих, аналіз одержаного матеріалу, статистичну обробку даних, підготовку статті до друку).*
11. Nemtsova V., Shalimova A., Bondar T. Effect of achieving blood pressure targets on the relative telomere length in hypertensive patients with and without type 2 diabetes mellitus. *Arterial Hypertension* 2020;24(2):61-66. (*Здобувачкою виконано пошук та аналіз літературних джерел, клінічне обстеження пацієнтів, аналіз отриманих даних*).
12. Немцова В.Д., Беловол А.Н., Высоцкая Е.В., Фалева Е.Е. Влияние липидного контроля на относительную длину теломер при изолированной артериальной гипертензии и в сочетании с сахарным диабетом типа 2. *Медицинские новости Грузии (Georgian Medical News.* 2019.№ 6 (291). С.58-63. (*Здобувачкою виконано пошук та аналіз літературних джерел, клінічне обстеження пацієнтів, аналіз отриманих даних*).
13. Bilovol O., Nemtsova V., Ilchenko I., Zlatkina V. Influence of hormonal disorders on endothelial dysfunction in patients with arterial hypertension and comorbide endocrinopathies. Inter Collegas. Experientia doce. 2019.№ 3 (6).-P.132-136. *(Здобувачкою самостійно проводила обстеження тематичних хворих, аналіз отриманих результатів,підготувала статтю до друку)*.
14. Немцова В.Д., Ільченко І.А., Златкіна В.В. Вплив гормонального дисбалансу на зміну швидкості старіння у хворих на артеріальну гіпертензію і коморбідні ендокринопатії.*Вісник Вінницького національного медичного університету.*2019.№2 (т.23). С.277-282. (*Здобувачкою сформовані групи, проведено клінічне обстеження пацієнтів, проведено аналіз та статистична обробка даних, підготовка статті до друку*).
15. Немцова В.Д., Євтушенко О.М., Чайковська В.В. Вплив комбінованої терапії статинами та левотироксином на динаміку ліпідного профілю у пацієнтів з поєднаним перебігом артеріальної гіпертензії, цукрового діабету 2 типу та субклінічного гіпотиреозу. *Клінічна фармація.* 2019. № 3(23). С.57-61.*(Здобувачкою самостійно проводила обстеження тематичних хворих, аналіз отриманих результатів,підготувала статтю до друку)*.
16. Немцова В.Д., Ільченко І.А., Златкіна В.В., Запровальна О.Є. Прогностична роль і особливості впливу артеріальної гіпертензії, метаболічного і ендокринного дисбалансу на зміни темпів старіння у пацієнтів з коморбідною патологією різних вікових груп. *Вісник проблем біології і медицини*. 2019. Випуск 2, Том 2 (151). С. 139-143. *(Здобувачкою зібрано частину клінічного матеріалу, проведено аналіз та узагальнення отриманих даних, здійснено підготовку статті до друку).*
17. Немцова В.Д., Біловол О.М., Ільченко І.А. Особливості змін антиоксидантного захисту в залежності від функціонального стану щитоподібної залози у пацієнтів різного віку з коморбідною патологією.*Український журнал медицини, біології та спорту. -* 2018. Том 3, № 7 (16). С.129-135. (*Здобувачкою проведено обстеження хворих, аналіз отриманих даних, формування висновків*).
18. Беловол А.Н., Немцова В.Д., Потапенко А.В. Факторы кардиоваскулярного риска в зависимости от состояния сосудистого эндотелия у пациентов с артериальной гипертензией в сочетании с гипотериозом.*Вісник Української медичної стоматологічної академії.* 2016.Т. 16, Випуск 4 (56) ч.1. С.67-71. *(Здобувачкою сформувала групи, здійснила аналіз отриманих даних, підготувала статтю до друку).*
19. Bilovol O.M., Nemtsova V.D. Effect of carbohydrate metabolism levels on the relative length of telomeres in patients with hypertension and in combination with diabetes mellitus type 2. *Медицина сьогодні і завтра*.2018. №4(81).-С.4-11. (*Здобувачкою проведено обстеження хворих, аналіз отриманих даних, підготовка статті до друкуформування висновків*).
20. Немцова В.Д., Златкіна В.В., Ільченко І.А. Дінамічні зміни метаболічних показників під впливом комбінованої терапії у хворих на гіпертонічну хворобу, що протікає на тлі супутнього цукрового діабету 2 типу та субклінічного гіпотиреозу. *Український терапевтичний журнал.* 2019. №4. с.28-34.*(Здобувачкою сформувала групи, здійснила обстеження пацієнтів, аналіз та узагальнення отриманих даних).*
21. Біловол О.М., Немцова В.Д., Ільченко І.А., Златкіна В.В. Особливості впливу метаболічних змін на біологічний вік і темпи старіння в осіб похилого віку з артеріальною гіпертензією та цукровим діабетом 2 типу. *Одеський медичний журнал*.2019.№2/3(172/173).-С.8-12. (*Здобувачкою виконано пошук та аналіз літературних джерел, клінічне обстеження пацієнтів, аналіз та статистична обробка отриманих даних*).
22. Спосіб прогнозування розвитку та ступеня оксидативного стресу: пат. на винахід № 120486, Україна, МПК G01N 33/50 (2006.01). / О.В. Висоцька, Немцова В.Д., Страшненко Г.М.; Харківський національний університет радіоелектроніки; № а201812781; заявл. 21.12.2018; опубл. 10.19.2019, Бюл. № 23. *(Здобувачкою запропоновано ідею, проведено клінічне обстеження пацієнтів, аналіз і узагальнення результатів, розроблено та оформлено заявку до розгляду БРіВ).*
23. Немцова В.Д., Б.М.Жантуриев, В.В. Чайковская, Е.Н. Евтушенко, Д.Ж.Абуов, К.А. Толганбаева. Влияние субклинического гипотиреоза на относительную длину теломер у пациентов высокого кардиоваскулярного риска: фокус на артериальную гипертензию в сочетании с сахарным диабетом 2 типа. *Вестник казахского национального университета*. 2019.№4.С.285-289. *(Особисто здобувачкою розроблено дизайн дослідження, проведено обстеження хворих, виконано статистичну обробку отриманих результатів та проаналізовані отримані дані).*
24. Nemtsova V., Bilovol O., Ilchenko I.,Shalimova A. Age-assocaated features of oxidative stress as marker of vascular aging in comorbid course of hypertension and type 2 diabetes mellitus.*Vessel Plus*.2018.N2.P27. *(Здобувачкою розроблено концепцію та дизайн дослідження, проведено аналіз та узагальнення отриманих даних, підготовлено статтю до друку).*

Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації:

1. Немцова В.Д. Вплив гіпофункції щитовидної залози на маркери судинного старіння у пацієнтів з коморбідною патологією. *«Інформаційні системи та технології в медицині» ISM-2018:* матеріали І міжнародної наук.-практ. конф.(м. Харків, 28-30 листопада 2018р). Харків,2018.С.166-167.
2. Nemtsova V., Bilovol O., Zlatkina V., Ilchenko I. Impact of subclinical hypothyroidism on the relative leukocyte telomere length in elderly patients with the different comorbidity: focus on hypertension, type 2 diabetes. *15th International Congress of the European Geriatric Society,25-27 September 2019.- Krakow, Poland*- Eur Geriatr Med. -2019- 10(Supl).-P.223. (*Здобувачка здійснила аналіз та узагальнення отриманих матеріалів, підготувала матеріали до друку*).
3. Nemtsova V., Bilovol O., Zlatkina V. Cardiovascular risk factors depending on the vascular endothelium damage in patients with comorbid course of arterial hypertension and subclinical hypothyroidism. *EuroPrevent 2019 (11-13 April 2019, Lisbon, Portugal)*.- аbstract book: P216. (*Здобувачкою проведено обстеження хворих, аналіз даних, підготовлено матеріали для тез*).
4. Nemtsova V., Bilovol O., Zlatkina V., Ilchenko I. The effect of middle-dose statin therapy on the vascular endothelium function in patients with a combined course of hypertension, type 2 diabetes and subclinical hypothyroidism. *87th European Atherosclerosis society Congress, 26-29 May 2019, Maastricht, Netherlands*.- Atherosclerosis. – 2019.- V.287.-P.e260. (*Здобувачкою виконано клінічне обстеження пацієнтів, аналіз отриманих даних, оформлення тез до друку*).
5. Немцова В. Д., Сємятічко Г.Е. Вплив замісної терапії на маркери судинного старіння у пацієнтів з коморбідною патологією. *Матеріали IІ Міжнародної науково-практичної конференції «Інформаційні системи та технології в медицині» (IСM–2019) (м.Харків, 28–29 листопада 2019 р*.). м.Харків, 2019.С.145-146. (*Здобувачкою виконано клінічне обстеження пацієнтів, статистична обробка та аналіз отриманих даних, підготовлено матеріали тез*).
6. О.М. Біловол, Немцова В.Д., Златкіна В.В., Ільченко І.А. Зміни метаболічних показників під впливом комбінованої терапії у хворих на гіпертонічну хворобу поєднану з цукровим діабетом 2 типу та субклінічним гіпотиреозом. *Матеріали ІХ з’їзду ендокринологів України, що присвячений 100-річному ювілею ДУ «Інститут проблем ендокринної патології ім.. В.Я. Данилевського НАМН України» (*м.Харків*,*19-22 листопада 2019) Харків, 2019.С.136-138. *(Здобувачка здійснила відбір тематичних хворих, провела клінічне дослідження, підготовку тез до друку).*
7. Nemtsova V., Bilovol O., Zlatkina V. Dependence of cardiovascular risk factors on vascular endothelium damage in patients with comorbidity of arterial hypertension and subclinical hypothyroidism/.// Матеріали ХХ Національного конгресу кардіологів України, 25-27 вересня 2019.-Киів-С. *(Здобувачкою проведено клінічне обстеження, статистичну обробку даних, аналіз отриманих даних).*
8. Біловол О.М., Немцова В.Д., Ільченко І.А. Окислювальний стрес і старіння. Роль гіпофункції щитовидної залози в ґенезі вік-асоційованих захворювань. The third International scientific congress of scientists of Europe and Asia (Vienna, Austria, 19-20 April 2018) Vienna, Austria. 2018. C.117-132. *(Здобувачкою сформовано групи, проведено клінічне обстеження пацієнтів, аналіз отриманих даних лабораторного дослідження, статистичну обробку даних).*
9. Біловол О.М., Немцова В.Д., Ільченко І.А. Значення фактора росту ендотелію судин як маркеру ендотеліальної дисфункції у хворих з поєднаним перебігом артеріальної гіпертензії, цукрового діабету та субклінічного гіпотиреозу.*Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю «Досягнення та перспективи експериментальної і клінічної ендокринології» (Сімнадцяті Данилевскі читання)*, (м.Харків,1-2 березня 2018) Харків, 2018. С.32-33. *(Здобувачкою проведено клінічне обстеження пацієнтів, аналіз отриманих даних, підготовку тез до друку).*
10. Беловол А.Н., Немцова В.Д., Ильченко И.А. Влияние функционального состояния щитовидной железы на эндотелиальную дисфункцию у больных с артериальной гипертензией и эндокринопатиями. *Матеріали 10 –й юбилейной Международной конференции «Дисфункция эндотелия» Экспериментальные и клинические исследования* (м.Витебск, 1 июня 2018) Витебск (Белорусь), 2018. С.146-151. *(Здобувачкою сформовано групи, проведено клінічне обстеження хворих, статистичну обробку даних, підготовлено тези до друку).*
11. Біловол О.М., Немцова В.Д., Златкіна В.В., Ільченко І.А. «Вплив середньо-терапевтичних доз статинів на показники окислювального стресу у пацієнтів з артеріальною гіпертензією та цукровим діабетом 2 типу»,  МатеріалиХІХ Національного Конгресу кардіологів України**(**26-28 вересня  2018, Київ, Україна). *(Здобувачкою сформовано групи, проведено клінічне обстеження пацієнтів, аналіз отриманих результатів та статистичну обробку даних).*
12. Bilovol O. M., Nemtsova V.D, Ilchenko I.A.Vascular endothelial growth factor as a marker of endothelial dysfunction in patients with arterial hypertension, type 2 diabetes and subclinical hypothyroidism comorbidity. *International research and practice conference “Relevant issues of modern medicine: the experience of Poland and Ukraine”*(Lublin, 20-21 October 2017) Lublin, Republic of Poland, 2017. P.14-18. *(Здобувачкою сформовано групи, проведено клінічне обстеження хворих, статистичну обробку даних, підготовлено тези до друку).*
13. Nemtsova V.D., Bilovol O.M., Ilchenko I.A. Features of changes of antioxidant protection in patients with arterial hypertension and type 2 diabetes mellitus on the background of statins in medium doses. *Science and society. Proceedings of the 5th International conference. Accent Graphics Communications & Publishing.* (Hamilton, 15 June 2018) Hamilton, Canada, 2018. P. 879– 892. *(Здобувачкою проведено відбір хворих, статистичне опрацювання та аналіз отриманих результатів, підготовлено тези до друку).*
14. Немцова В.Д., Ільченко І.А., Євтушенко О.М. Вік-асоційовані особливості оксидативного стресу при різному перебігу артеріальної гіпертензії та цукрового діабету 2 типу. *Збірник тез матеріалів науково-практичної конференції з міжнародною участю: «Актуальні питання геронтології і геріатрії», присвяченої 95-річчю з дня народження видатного вченого Академіка В. В. Фролькіса* , (м. Київ ,28 січня 2019) Київ, 2019.С.36-37. *(Здобувачкою розроблено концепцію та дизайн дослідження, проведено аналіз та узагальнення отриманих даних, підготовлено тези до друку)*
15. Біловол О.М.,Немцова В.Д., Златкіна В.В., Ільченко І.А.,Штереб О.І.Вплив гіпофункції щитоподібної залози на ступінь оксидативного стресу у хворих похилого віку з коморбідною та поліморбідною патологією.*Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю "Новітні в діагностиці та лікуванні внутрішніх хвороб",присвяченої 100-річчю від дня народження академіка Л.Т. Малої* (м.Харків, 15-16 жовтня 2019) Харків, 2019. С25. *(Здобувачкою проведено відбір та клінічне обстеження хворих, статистичне опрацювання та аналіз отриманих результатів).*
16. Беловол А.Н., Немцова В.Д. Сравнительная оценка фармакотерапевтического влияния статинотерапии на состояние эндотелия у больных артериальной гипертензией в сочетании с гипотиреозом. *Науковий симпозіум "Соціальна фармація: стан, проблеми, перспективи" у рамках VIII Національного з'їзду фармацевтів України* (м*. Харків,*15-16 вересня 2016) Харків.2016. С.226. *(Здобувачкою проведено відбір та клінічне обстеження хворих, статистичне опрацювання отриманих результатів, підготовка тез до друку).*
17. Немцова В.Д., Олейник О.В. Факторы кардио-васкулярного риска в зависимости от состояния эндотелия у пациентов с артериальной гипертензией в сочетании с гипотиреозом. *Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю «Щорічні терапевтичні читання: медикаментозна та не медикаментозна профілактика неінфекційних захворювань: погляд в майбутнє» присвячена пам’яті академіка Л.Т.Малої* (м.Харків, 20 квітня 2017 року) Харків. 2017.С.206. *(Особисто здобувачкою виконано обстеження хворих, проаналізовано характер змін показників, підготовлено тези до друку).*
18. Nemtsova V.D., Bilovol O.M., Oleynik O.V. Endothelium–dependent cardio-vascular risk factors in patients with arterial hypertension and diabetes 2 type–с.102 *Матеріали Республіканській науково-практичній конференції з міжнародною участю «Первоочередные задачи развития кардиологии и кардиохирургии в Узбекистане»* (25–26 мая 2017 года, г. Ташкент), Ташкент, Узбекістан

Наукові праці, які додатково відображують наукові результати дисертації:

1. Спосіб діагностики порушень антиоксидантної системи у хворих при поєднаному перебігу артеріальної гіпертензії, цукрового діабету 2 типу та гіпотиреозу: пат. на корисну модель № 125567, Україна, МПК G01N 33/50 (2006.01). /О.М. Біловол, Немцова В.Д., Златкіна В.В., Ільченко І.А.; Харківський національний медичний університет; № u201712993; заявл. 27.12.2017; опубл. 10.05.2018, Бюл. № 9. *(Здобувачу належить ідея винаходу, проведено аналіз інформаційно-літературних джерел, клініко-інструментальне обстеження хворих, сформульовано формулу винаходу).*

# ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ ТА СКОРОЧЕНЬ

|  |  |
| --- | --- |
| АГ | – артеріальна гіпертензія |
| AIT | – аутоімунний тиреоїдит |
| АОЗ | – антиоксидантний захист |
| АТ | – артеріальний тиск |
| БВ | – біологічний вік |
| ВДТ | –відносна довжина теломер |
| ВЕФР | – васкулоендотеліальний фактор росту |
| ГПО | – глутатіонпероксидаза |
| ГХ | – гіпертонічна хвороба |
| ДАТ | – діастолічний артеріальний тиск |
| ДЕ | – дисфункції ендотелію |
| ДТ | – довжина теломер |
| ЗСА | – загальна сонна артерія |
| ЗХС | – загальний холестерин |
| ІМТ | – індекс маси тіла |
| ІР | – інсулінорезистентність |
| ІХС | – ішемічна хвороба серця |
| Інд. швид.стар. | * індекс швидкості старіння |
| КВ | – календарний вік |
| КВР | – кардіо-васкулярний ризик |
| Коеф.стар | * коефіцієнт старіння |
| Кт. швид.стар. | * коефіцієнт швидкості старіння |
| МДА | – малоновий діальдегід |
| НБВ | – належний біологічний вік |
| ОС | – оксидативний стрес |
| ПОЛ | – перекисне окислення ліпідів |
| ПС | – передчасне старіння |
| ПТС | –передчасний темп старіння |
| РКД | – рандомізовані клінічні дослідження |
| СГТ | – субклінічний гіпотиреоз |
| СРП | – С -реактивний протеїн |
| САТ | – систолічний артеріальний тиск |
| ССЗ | – серцево-судинні захворювання |
| ССУ | – серцево-судинні ускладнення |
| Т3віл | –Т3 вільний |
| Т4віл | –Т4 (тироксин) вільний |
| ТГ | – тригліцериди |
| ТТГ | – тиреотропний гормон |
| ТКІМ | – товщина комплексу інтима-медіа |
| ТС | – темпи старіння |
| ум.од | – умовних одиниць |
| УТС | – уповільнений темп старіння |
| ФС | – фізіологічне старіння |
| ФНП-α | –фактор некрозу пухлини–α |
| ХС ЛПВЩ | – холестерин ліпопротеїдів високої щільності |
| ХС ЛПДНЩ | – холестерин ліпопротеїдів дуже низької щільності |
| ХС ЛПНЩ | – холестерин ліпопротеїдів низької щільності |
| ХСН | – хронічна серцева недостатність |
| ЦД | – цукровий діабет |
| ЦДЕК | – циркулюючі десквамовані ендотеліальні клітини |
| ЩЗ | – щитоподібна залоза |
| HRQ | –Hypothyroid Risk Questionnaire |
| 8-OHdG | – 8-гідрокси-2-дезоксигуанозин |
| НbА1с | – глікозильований гемоглобін |
| НОМА-IR | – Homeostasis Model Assessment |
| SH-групи | – сульфгідрильні групи |

ЗМІСТ

|  |  |
| --- | --- |
| АННОТАЦІЯ ………………………………………………………….. | 2 |
| ANNOTATION…………………………………………………………. | 10 |
| СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ…… | 17 |
| ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ, ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ…… | 27 |
| ВСТУП…………………………………………………………………… | 34 |
| РОЗДІЛ 1. ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ…………………………………….. | 46 |
| 1.1 Проблема гіпертонічної хвороби та цукрового діабету 2 типу в різних вікових групах…………………………………………………………… | 46 |
| 1.2 Роль субклінічного гіпотиреозу як додаткового фактора ризику прогресування гіпертонічної хвороби в поєднанні з цукровим діабетом 2 типу. …………………………………………………………………….. | 49 |
| 1.3 Коморбідність гіпертонічної хвороби, цукрового діабету 2 типу та субклінічного гіпотиреозу: єдність патогенезів……………………….. | 53 |
| 1.4. Сучасні теорії передчасного старіння: місце передчасного судинного старіння як фактора прогресування та ризику розвитку серцево-судинних ускладнень ……………………………………………………………….. | 65 |
| 1.5 Сучасні підходи до лікування та профілактики, що впливають на різні ланки прогресування гіпертонічної хвороби в поєднанні з цукровим діабетом 2 типу та субклінічним гіпотиреозом……………………….. | 76 |
| РОЗДІЛ 2. КЛІНІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ……………………………………………………………. | 85 |
| 2.1 Клінічна характеристика хворих та об'єкт дослідження….……….. | 85 |
| 2.2 Методи дослідження………………………………………………….  2.3 Методи статистичного аналізу…………………………………………. | 100  113 |
| РОЗДІЛ 3. КЛІНІКО-МЕТАБОЛІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ГІПЕРТОНІЧНОЇ ХВОРОБИ В ПОЄДНАННІ З ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ 2 ТИПУ БЕЗ ПОРУШЕННЯ ФУНКЦІЇЇ ЩИТОПОДІБНОЇ ЗАЛОЗИ ТА ПРИ НАЯВНОСТІ СУБКЛІНІЧНОГО ГІПОТИРЕОЗУ ……………………. | 115 |
| 3.1 Особливості ліпідного та вуглеводного обміну у хворих на гіпертонічну хворобу в поєднанні з цукровим діабетом 2 типу без порушення функції щитоподібної залози та з субклінічним гіпотиреозом з урахуванням гендерних та вікових особливостей……………..…. | 114 |
| 3.2 Оцінка біологічного віку та темпів старіння у хворих на гіпертонічну хворобу у поєднанні з цукровим діабетом 2 типу без порушення функції щитоподібної залози та з субклінічним гіпотиреозом……………………………………………………………… | 129 |
| РОЗДІЛ 4. ОЦІНКА ОКСИДАТИВНОГО СТРЕСУ У ХВОРИХ НА ГІПЕРТОНІЧНУ ХВОРОБУ В ПОЄДНАННІ З ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ 2 ТИПУ БЕЗ ПОРУШЕННЯ ФУНКЦІЇ ЩИТОПОДІБНОЇ ЗАЛОЗИ ТА З СУБКЛІНІЧНИМ ГІПОТИРЕОЗОМ ……………………………….…. | 156 |
| 4.1 Особливості оксидативного стресу у хворих на гіпертонічну хворобу в поєднанні з цукровим діабетом 2 типу без порушення функції щитоподібної залози та з субклінічним гіпотиреозом………………. | 156 |
| 4.2 Діагностичне значення дослідження рівня 8-гідрокси -2'-деокси-гуанозину у хворих на гіпертонічну хворобу у поєднанні з цукровим діабетом 2 типу з нормальною функцією щитоподібної залози та субклінічним гіпотиреозом ………………………………………………… | 169 |
| 4.3 Особливості взаємозв’язку біологічного віку, процессів старіння та оксидативного стресу у хворих на гіпертонічну хворобу у поєднанні з цукровим діабетом 2 типу без порушення функції щитоподібної залози та з субклінічним гіпотиреозом…………………………………………… | 176 |
| 4.4. Спосіб визначення прогресування оксидативного стресу у пацієнтів з гіпертонічною хворобою та цукровим діабетом 2 типу в поєднанні з субклінічним гіпотереозом…………………………………………….. | 183 |
| РОЗДІЛ 5. ОЦІНКА СТАНУ СУДИННОГО ЕНДОТЕЛІЮ У ХВОРИХ НА ГІПЕРТОНІЧНУ ХВОРОБУ В ПОЄДНАННІ З ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ 2 ТИПУ БЕЗ ПОРУШЕННЯ ФУНКЦІЇ ЩИТОПОДІБНОЇ ЗАЛОЗИ ТА З СУБКЛІНІЧНИМ ГІПОТИРЕОЗОМ…………………….. | 195 |
| 5.1 Діагностичне значення васкулоендотеліального фактора росту та циркулюючих десквамованих ендотеліальних клітин у хворих на гіпертонічну хворобу в поєднанні з цукровим діабетом 2 типу без порушення функції щитоподібної залози та з субклінічним гіпотиреозом…………………………………………………………. | 194 |
| 5.2.Значення рівнів СРП та ФНП-α як маркерів хронічного системного запалення та їх влив на функцію ендотелію у хворих на гіпертонічну хворобу у поєднанні з цукровим діабетом 2 типу без порушення функції щитоподібної залози та з субклінічним гіпотиреозом………………….. | 208 |
| РОЗДІЛ 6. ОЦІНКА ДОВЖИНИ ТЕЛОМЕР ЯК МАРКЕРА РИЗИКУ РОЗВИТКУ СЕРЦЕВО-СУДИННИХ УСКЛАДНЕНЬ У ХВОРИХ НА ГІПЕРТОНІЧНУ ХВОРОБУ В ПОЄДНАННІ З ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ 2 ТИПУ З БЕЗ ПОРУШЕННЯ ФУНКЦІЇ ЩИТОПОДІБНОЇ ЗАЛОЗИ ТА З СУБКЛІНІЧНИМ ГІПОТИРЕОЗОМ……………………………….. | 218 |
| 6.1. Оцінка довжини теломер у хворих з поєднаним перебігом гіпертонічної хвороби та цукрового діабету 2 типу без порушення функції щитоподібної залози та з субклінічним гіпотиреозом…………. | 218 |
| 6.2. Оцінка довжини теломер залежно від гормонально-метаболічного профілю та різного рівня факторів кардіоваскулярного ризику у хворих на гіпертонічну хворобу у поєднанні з цукровим діабетом 2 типу без порушення функції щитоподібної залози та з субклінічним гіпотиреозом……………………………………………………………  РОЗДІЛ 7. ПРОГНОЗУВАННЯ РОЗВИТКУ СЕРЦЕВО-СУДИННИХ УСКЛАДНЕНЬ У ПАЦІЄНТІВ НА ГІПЕРТОНІЧНУ ХВОРОБУ В ПОЄДНАННІ З ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ 2 ТИПУ БЕЗ ПОРУШЕННЯ ФУНКЦІЇ ЩИТОПОДІБНОЇ ЗАЛОЗИ ТА З СУБКЛІНІЧНИМ ГІПОТИРЕОЗОМ ………………………………………………….….. | 227 |
| 244 |
| 7.1. Модель індивідуалізованого прогнозування розвитку серцево-судинних ускладнень у хворих на на гіпертонічну хворобу у поєднанні з цукровим діабетом 2 типу без порушення функції щитоподібної залози…………………………………………………………………….. | 244 |
| 7.2. Модель індивідуалізованого прогнозування розвитку серцево-судинних ускладнень у хворих на гіпертонічну хворобу у поєднанні з цукровим діабетом 2 типу та субклінічним гіпотиреозом……….…….. | 253 |
| РОЗДІЛ 8. ОЦІНКА ДИНАМИКИ ГОРМОНАЛЬНО-МЕТАБОЛІЧНИХ ТА АНТРОПОМЕТРИЧНИХ ПОКАЗНИКІВ У ПАЦІЄНТІВ НА ГІПЕРТОНІЧНУ ХВОРОБУ В ПОЄДНАННІ З ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ 2 ТИПУ БЕЗ ПОРУШЕННЯ ФУНКЦІЇЇ ЩИТОПОДІБНОЇ ЗАЛОЗИ ТА З СУБКЛІНІЧНИМ ГІПОТИРЕОЗОМ ПІД ВПЛИВОМ ЗАПРОПОНОВАНОЇ ТЕРАПІЇ……………………………………………. | 264 |
| 8.1.Вплив статинотерапії на показникі метаболічних процесів, оксидативного стресу, ендотеліальної дисфункції, відносну довжину теломер у хворих на гіпертонічну хворобу у поєднанні з цукровим діабетом 2 типу без порушення функції щитоподібної залози…………. | 264 |
| 8.2.Вплив додаткового призначення замісної терапії левотироксином на показники метаболічних процесів, оксидативного стресу, ендотеліальної дисфункції, відносну довжину теломер у хворих на гіпертонічну хворобу у поєднанні з цукровим діабетом 2 типу та субклінічним гіпотиреозом……………………………………………………………… | 275 |
| РОЗДІЛ 9. АЛГОРИТМ РАННЬОЇ ДІАГНОСТИКИ ТА ЛІКУВАЛЬНОЇ ТАКТИКИ ДЛЯ ЗАПОБІГАННЯ СЕРЦЕВО-СУДИННИХ УСКЛАДНЕНЬ У ХВОРИХ НА ПОЄДНАНИЙ ПЕРЕБІГ ГІПЕРТОНІЧНОЇ ХВОРОБИ, ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ 2 ТИПУ В ЗАЛЕЖНОСТІ ВІД ФУНКЦІОНАЛЬНОГО СТАНУ ЩИТОВИДНОЇ ЗАЛОЗИ………………………………………………………..……… | 301 |
| АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ……. | 306 |
| ВИСНОВКИ…………………………………………………………………. | 341 |
| ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ………………………………………….. | 344 |
| СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ………………………………….. | 345 |
| Додатки………………………………………………………………………. | 398 |

**ВСТУП**

Актуальність теми.Серед серцево-судинних захворювань (ССЗ) показники захворюваності, смертності та інвалідності, особливо які пов'язані з гіпертонічною хворобою (ГХ), продовжують залишатися провідним фактором ризику передчасної смерті та втрати працездатності, вражаючи 26,4% дорослого населення світу [208], а в країнах з низьким економічним рівнем розвитку -39,2% [89]. В Україні за даними ННЦ «Інститут кардіології ім. акад. М.Д. Стражеска» НАМН України, питома вага артеріальної гіпертензії (АГ) у структурі захворюваності на ССЗ сягає 41,2 % [34]. На даний час спостерігається зростання захворюваності на ГХ з віком, перевищуючи 60% у осіб старше 60 років [89], та коморбідності з ендокринопатіями, наочним, але маловивченим, прикладом якої є поєднання ГХ, цукрового діабету (ЦД) 2 типу та субклінічного гіпотиреозу (СГТ). ГХ відзначається у 80% хворих на ЦД 2 типу [41]. За даними Американської асоціації ендокринологів, СГТ спостерігають у 3% чоловіків та 10% жінок, а у осіб старше 60 років майже у 20% [339]. При ЦД 5,1% пацієнтів мають СГТ [318], тоді як наявність одночасного перебігу ГХ та ЦД 2 типу, призводить до зростанню захворюваності на СГТ до 28,9% [367]. Якщо в ряді випадків таке поєднання носить випадковий характер, то в інших випадках є спільність патогенетичних процесів, взаємозв`язок змін, які впливають на прогноз хворих, тактику ведення та ефективність терапії.

Аналіз накопичених даних, в тому числі мета-аналіз проспективних когортних досліджень, свідчить про наявність асоціації СГТ з підвищеним ризиком смертності від усіх причин, особливо у осіб з високим кардіо-васкулярним ризиком (КВР) [191,352,364], але бракує даних щодо вкладу СГТ в загальний КВР, а також щодо маркера, що дозволяє оцінити прогностичний вплив СГТ [119,338]. Особливу увагу привертає ступінь підвищення ТТГ в субклінічному діапазоні та визначення розділового рівня ТТГ і ідентифікація діапазону його значень, в якому ймовірність підвищення КВР і розвитку серцево-судинних ускладнень (ССУ) стає значущою. Складна взаємодія між ендотеліальною дисфункцією, порушенням метаболічних процесів, розвитком інсулінорезистентності та оксидативного стресу може мати ключове значення для зв'язку між субклінічною гіпофункцією ЩЗ на тлі ГХ та ЦД 2 типу і ризиком розвитку ССУ. Для попередження розвитку серцево-судинних подій та їх ускладнень у хворих на поєднаний перебіг ГХ, ЦД 2 типу та СГТ суттєве значення має виявлення ранніх предикторів, до яких можуть бути віднесені маркери ЕД: васкулоендотеліальний фактор росту (ВЕФР), циркулюючі десквамовані ендотеліальні клітини (ЦДЕК); маркер хроничного запалення – С-реактивний протеїн (СРП) та фактор некрозу пухлин – α (ФНП-α); маркери ОС, в тому числі маркер окисного пошкодження ДНК – 8-гідроксі-2'-деоксігуанозин (8-OH-dG), маркер судинного старіння – довжина теломер, сукупний вплив яких при даній коморбідній патології визначний недостаньо. Ще одним фактором, що модифікує зв'язок СГТ з серцево-судинними порушеннями, може бути вік, тому, уточнення ролі віку як фактора, здатного, поряд з рівнем ТТГ, модифікувати дію СГТ на серцево-судинну систему є актуальним. Крім того, існуюча важливість визначення темпів старіння (ТС) обґрунтовується тим, що цей показник може мати реальну прогностичну цінність для оцінки здоров'я як окремої людини, так і груп, що мають певні фактори ризику розвитку захворювань, а кількісні характеристики ТС можуть слугувати об'єктивною мірою ефективності, різних методів терапевтичного або профілактичного втручання і т.п [167,415]. Незважаючі на те, що в останні роки з`явилось чимало робіт присвячених погіршенню перебігу [2,170] або появленню нових випадків ЦД 2 типу на тлі статинотерапії особливо у літніх осіб [310,368], призначення статинів при ЦД 2 типу є одним з основоположних принципів сучасної антидіабетичної терапії [189, 223,359]. Крім визначених плейотропних ефектів статинів активно досліджується здатність статинів покращувати функціональну активність клітин, пригнічувати процес вкорочення теломер [149], таким чином затримувати процес старіння, що з'явилось підставою припущення щодо антиейджингової дії статинів, яка дискутується в останні роки [244,265]. Проте вплив статинів на процеси судинного старіння ще потребує уточнення, тому що не можна ігнорувати появу даних, щодо можливого посилення оксидативного стресу (ОС), функціонального стану ендотелію на тлі лікуванням статинами [269,412]. Неоднозначним залишається на сьогоднішній момент питання замісної терапії при СГТ в різних вікових групах, при наявності різної супутньої патології і ступеня КВР, особливо при середньо-нормальних рівнях ТТГ.

З урахуванням вищезазначеного є актуальним вивчення гормонально-метаболічних особливостей та судинних маркерів розвитку та перебігу ГХ у поєднанні з ЦД 2 типу та СГТ з подальшим аналізом предикторності, що дозволить суттєво оптимізувати ранню діагностику та індивідуалізувати стратегію лікувально-профілактичних заходів щодо розвитку кардіоваскулярних подій у пацієнтів з даною коморбідною патологією.

Зв’язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертаційна робота є фрагментом науково-дослідних робіт кафедри клінічної фармакології та внутрішній медицини Харківського національного медичного університету МОЗ України «Оптимізувати діагностику артеріальної гіпертензії та виявлення субклінічного ураження органів-мішеней в осіб молодого віку» (державний реєстраційний номер 0112U002385) (2013-2016 рр), «Оптимізація діагностики та лікування коморбідної патології (гіпертонічної хвороби та цукрового діабету 2 типу) на підставі оцінки кардіогемодинаміки, метаболізму і фармакогенетичного аналізу» (державний реєстраційний номер 0118U000923) (2016-2019 рр.). Здобувачем проведено аналіз наукової літератури за проблемою, виконано патентно-інформаційний пошук. Здобувач брала участь у проведенні відбору тематичних хворих, інтерпретації отриманих результатів, написанні наукових праць, впровадженні результатів дослідження в заклади практичної охорони здоров`я.

Мета дослідження: оптимізація ранньої діагностики, прогнозування перебігу, ризику розвитку ускладнень та лікувальної тактики у пацієнтів з гіпертонічною хворобою у поєднанні з цукровим діабетом 2 типу та субклінічним гіпотиреозом на підставі комплексного визначення клініко-патогенетичних механізмів, ендотеліальної дисфункції, оксидативного стресу, системного запалення та процесів судинного старіння.

Для досягнення визначеної мети було сформульовано такі завдання дослідження:

1. Оцінити показники вуглеводного та ліпідного обмінів у хворих на гіпертонічну хворобу в поєднанні із цукровим діабетом 2 типу залежно від наявності субклінічного гіпотиреозу .

2. Вивчити особливості темпів старіння та біологічного віку в пацієнтів з гіпертонічною хворобою в поєднанні із цукровим діабетом 2 типу залежно від наявності субклінічного гіпотиреозу.

3. З’ясувати особливості оксидантно-антиоксидантного балансу, процесів хронічного системного запалення, функціонального стану ендотелію, довжини теломер  у пацієнтів з поєднаним перебігом гіпертонічної хвороби, цукрового діабету 2 типу та субклінічного гіпотиреозу.

4. Установити вплив віку на гормонально-метаболічні процеси та процеси судинного старіння в пацієнтів з поєднаним перебігом гіпертонічної хвороби й цукрового діабету 2 типу за умови різної функціональної активності щитоподібної залози.

5. Визначити відсоток хворих з наявністю вкорочених теломер та зіставити довжину теломер з антропометричними та метаболічними показниками, показниками ендотеліальної дисфункції, хронічного системного запалення й оксидативного стресу в пацієнтів з гіпертонічною хворобою в поєднанні із цукровим діабетом 2 типу без порушення функції щитоподібної залози та при субклінічному гіпотиреозі.

6. Оцінити вплив статинотерапії на функціональний стан ендотелію, оксидативний стрес, довжину теломер у хворих на гіпертонічну хворобу в поєднанні із цукровим діабетом 2 типу.

7. Здійснити оцінювання ефективності додаткового призначення левотироксину до комплексу лікувально-профілактичних заходів у пацієнтів з поєднаним перебігом гіпертонічної хвороби, цукрового діабету 2 типу та субклінічним гіпотиреозом.

8. На основі одержаних результатів дослідження побудувати багатофакторну модель прогнозування кардіоваскулярних ускладнень та розробити систему стратифікації ризику у хворих на гіпертонічну хворобу в поєднанні із цукровим діабетом 2 типу без порушення функції щитоподібної залози та при субклінічному гіпотиреозі.

*Об'єкт дослідження:* гіпертонічна хвороба у поєднанні з цукровим діабетом 2 типу та субклінічним гіпотиреозом.

*Предмет дослідження:* антропометричні показники, анамнестичні, біологічний вік, темпи старіння, сонографічні ознаки змін каротидних судин з визначенням ТКІМ, показники вуглеводного та ліпідного обмінів, гормонів ЩЗ, рівень МДА, SH-груп, активність ГПО, рівень 8-гідрокси-2'-деоксигуанозину, ВЕФР, кількість ЦДЕК, рівень СРП, ФНП-α, відносна довжина теломер (базальні та в динаміці).

*Методи дослідження:* клініко-анамнестичні, анкетування, антропометричні, інструментальні, біохімічні, імуноферментні, спектрофотометричні, генетичні, статистичні.

Наукова новизна одержаних результатів. Розроблено концепцію оптимізації ранньої діагностики, прогнозування перебігу й диференційованої терапевтичної тактики у хворих з поєднаним перебігом гіпертонічної хвороби, цукрового діабету 2 типу та субклінічного гіпотиреозу на підставі дослідження гормонально-метаболічних і антропометричних показників та процесів судинного старіння.

Визначено особливості гормонально-метаболічних змін та процесів судинного старіння у хворих з коморбідною патологією, яка включає гіпертонічну хворобу та цукровий діабет 2 типу без порушення функції щитоподібної залози або з субклінічним гіпотиреозом, залежно від вікової групи.

Установлено вікові особливості ліпідного, вуглеводного, тиреоїдного обмінів, оксидантно-антиоксидантного балансу, ендотеліальної дисфункції, хронічного системного запалення й процесів судинного старіння у хворих на гіпертонічну хворобу та цукровий діабет 2 типу залежно від наявності субклінічного гіпотиреозу.

Доведено особливість гормонально-метаболічних факторів та процесів судинного старіння при прискореному темпі старіння у хворих на ГХ та ЦД 2 типу залежно від наявності СГТ

Уперше запропоновано метод оцінювання вираженості й прогресування оксидативного стресу в пацієнтів з поєднаним перебігом гіпертонічної хвороби, цукрового діабету 2 типу та субклінічного гіпотиреозу шляхом комплексного аналізу лабораторних показників (рівень тиреотропного гормона, малонового діальдегіду, 8-гідрокси-2'-дезоксигуанозину, тіолових груп, активність глутатіонпероксидази), рівнів систолічного артеріального тиску й інформації щодо вживання статинів.

Установлено діагностичну та прогностичну цінність довжини теломер як біомаркера серцево-судинного ризику в пацієнтів різних вікових груп з ГХ, ЦД 2 типу без порушення функції ЩЗ та за наявності СГТ.

Доведено зв'язок кардіометаболічних порушень, погіршення функціонального стану ендотелію, посилення процесів хронічного системного запалення й судинного старіння зі ступенем мінімальної тиреоїдної недостатності. Визначено, що в разі поєднаного перебігу ГХ, ЦД 2 типу і СГТ  рівні ТТГ у діапазоні 6,1 - 10,00 мкМО/мл (>6,0 мкМО/мл для більшості чинників) надають більш виражений негативний вплив на маркери КВР, ніж нижчі значення цього показника.

Доведено наявність довшої довжини теломер крові та клітин букального епітелію у випадку нормалізації визначених модифікованих чинників кардіоваскулярного ризику (рівнів ЗХС, ХС ЛПНЩ, ХС ЛПВЩ, глюкози крові натще, артеріального тиску) у хворих на гіпертонічну хворобу та цукровий діабет 2 типу переважно при відсутності порушення функціонального стану щитовидної залози.

Науково обґрунтовано доцільність залучення левотироксину до комплексного лікування пацієнтів з поєднаним перебігом ГХ, ЦД 2 типу та СГТ для зниження ризику розвитку серцево-судинних ускладнень за рахунок покращення гормонально-метаболічних, антропометричних факторів та процесів судинного старіння.

Уперше запропоновано науково обґрунтовану багатофакторну модель прогнозування розвитку серцево-судинних ускладнень у хворих на ГХ у поєднанні із ЦД 2 типу без порушення функції ЩЗ та за наявності СГТ на підставі нових даних про прогностичну значущість: ХС ЛПВЩ, HOMA-IR, глюкози крові натще, ЦДЕК, ХС ЛПНЩ, 8-OH-dG плазми та ВДТ крові (при відсутності порушення функції ЩЗ) і  рівней  ТТГ, САТ, ПАТ, 8-OH-dG плазми, ВЕФР та  ВДТ крові й клітин букального епітелію (за наявності СГТ).Наукова новизна роботи підтверджена державним патентом України на винахід: Спосіб прогнозування розвитку та ступеня оксидативного стресу: пат.  на винахід №120486 Україна: МПК G01N33/50(2006.01) / Висоцька О.В., Немцова В.Д., Страшненко Г.М., Харківський національний університет радіоелектроніки; заявл. 21.12.2018; опубл.10.12.2019. Бюл. № 23., державним патентом України на корисну модель «Спосіб діагностики порушень антиоксидантної системи у хворих при поєднаному перебігу артеріальної гіпертензії, цукрового діабету 2 типу та гіпотиреозу» № 125567 Україна: МПК G01N33/49(2006.01) /Біловол О.М., Немцова В.Д., Златкіна В.В., Ільченко І.А., Харківський національний медичний університет; заявл. 27.12.2017; опубл.10.05.2018. Бюл. № 9.

Практичне значення отриманих результатів. Упроваджено ранню оцінку наявності СГТ у хворих з поєднаним перебігом ГХ та ЦД 2 типу, урахування якої дає можливість лікарям загальної практики – сімейної медицини вчасно вплинути на гормонально-метаболічні зміни, темпи прогресування цих захворювань та попередити розвиток серцево-судинних ускладнень. Визначено, обґрунтовано та апробовано клініко-лабораторні критерії серцево-судинного ризику для пацієнтів з ГХ, ЦД 2 типу в поєднанні із СГТ, які дають змогу лікарю загальної практики - сімейної медицини, терапевту, ендокринологу здійснити персоніфікований підхід до терапії зазначеній коморбідності з метою покращити прогнозування та зменшити КВР.

Установлено ранні діагностичні критерії прогресування й додаткові предиктори формування ризику серцево-судинних ускладнень у хворих з ГХ, ЦД 2 типу в поєднанні із СГТ: ТТГ, САТ, ПАТ, 8-OH-dG плазми, ВЕФР та довжина теломер, що сприяє покращенню ранньої діагностики за умови цієї коморбідності.

Обґрунтовано доцільність поглибленого обстеження хворих на ГХ, ЦД 2 типу та СГТ з визначенням оксидативного стресу і довжини теломер на тлі статинотерапії, що дозволяє лікарям-терапевтам та лікарям загальної практики – сімейної медицини покращити діагностику метаболічних розладів і прогнозування несприятливого перебігу під час зазначеної патології. Запропоновано визначення довжини теломер не тільки як чинника «судинного старіння», але і як предиктора перебігу та серцево-судинного прогнозування у хворих з поєднаним перебігом ГХ, ЦД 2 типу та СГТ.

Показаною є доцільність додаткового призначення замісної терапії левотироксином на тлі комплексної стандартної антигіпертензивної, антидіабетичної терапії та статинотерапії за відсутності нормалізації ендотеліальної дисфункції, хронічного запалення, оксидативного стресу, дисліпідемії та гіперглікемії в пацієнтів з ГХ, ЦД 2 типу в поєднанні із СГТ,що дає змогу лікарям закладів практичної охорони здоров'я попередити розвиток та прогресування серцево-судинних ускладнень у цій категорії хворих.

Застосування розрахунку прогнозування ризику серцево-судинних ускладнень у хворих з ГХ та ЦД 2 типу залежно від наявності СГТ дозволяє лікарям-терапевтам, сімейним лікарям поліклінічних та стаціонарних відділень проводити своєчасне призначення комплексного лікування для попередження прогресування захворювань і розвитку серцево-судинних подій.

Основні результати дослідження впроваджені в практичну роботу відділень «Тернопільської університетської лікарні» Тернопільскої обласної ради (м.Тернопіль), КП «Львівський обласний спеціалізований центр радіаційного захисту населення» (Львів), КУ «Чернівецька обласна клінічна лікарня» (м.Чернівци), Сумська центральна районна клінічна лікарня (м.Суми), Івано-Франківський обласний клінічний кардіологічний диспансер (м.Івано-Франківськ), Валківська центральна районна лікарня (Харківська обл.), Богодухівська центральна районна лікарня (Харківська обл.), Коломацька центральна районна лікарня (Харківська обл.), Валківська центральна районна лікарня (Харківська обл.), Краснокутьська центральна районна лікарня (Харківська обл.), Кіровоградська обласна лікарня (Харківська обл.), Золочевська центральна районна лікарня (Харківська обл.), Балаклійська центральна районна лікарня (Харківська обл.), відділення гіпертензій ДУ «Національний інститут терапії імені Л.Т. Малої НАМН України» (м.Харків).

Особистий внесок здобувача. Здобувачем обґрунтовані актуальність даного дослідження, визначено напрямок та розроблено дизайн дослідження, сформульовано мету та завдання дисертаційної роботи, розроблено план та методологія дослідження. Особисто здійснено клінічний етап дослідження, який складався з відбору груп хворих та групи контролю на підставі критеріїв включення, проведено комплексне клінічне обстеження та анкетування пацієнтів, самостійно оформлено первинну медичну документацію та сформовано електронну базу даних. Здобувач самостійно зробила статистичну обробку отриманих результатів, провела науковий аналіз, оцінку динаміки досліджених показників під впливом лікування, узагальнення отриманих результатів дослідження та написання розділів дисертаційної роботи. На підставі отриманих даних обґрунтовано висновки та розроблено практичні рекомендації, підготовлено та оформлено матеріали до публікації наукових статей та тези наукових доповідей. Здобувач особисто представляла основні положення дисертації на наукових заходах різних рівнів, забезпечила впровадження результатів дисертаційної роботи в практичну роботу закладів охорони здоров’я.

Апробація роботи. Основні положення та результати дисертаційної роботи представлено й обговорено на науково-практичних конференціях, з`їздах, в тому числі міжнародних та з міжнародною участю: ХХ Національний конгрес кардіологів України (25-27 вересня 2019, Київ, Україна), ІХ з’їзд ендокринологів України, що присвячений 100-річному ювілею ДУ «Інститут проблем ендокринної патології ім. В.Я.Данилевського НАМН України» (19-22 листопада 2019), 15th International Congress of the European Geriatric Society (25-27 September 2019, Krakow, Poland), EuroPrevent2019 (11-13 April 2019, Lisbon, Portugal), 87th European Atherosclerosis society Congress (26-29 May 2019, Maastricht, Netherlands), IІ Міжнародна науково-практична конференція «Інформаційні системи та технології в медицині» (IСM–2019) (м.Харків, 28–29 листопада 2019 р.), The third international scientific congress of scientists of Europe (19-20th April 2018, Vienna, Austria), «International research and practice conference “ Relevant issues of modern medicine: the experience of Poland and Ukraine» (20-21 October 2017, Lublin, Poland), «Science and Life» (Czech Republic, Karlovy Vary - Ukraine, Kyiv, 16-17 November 2017), The 5th International conference ―Science and society (15 June 2018, Hamilton, Canada), The 5th International youth conference ―Perspectives of science and education‖ (19 October, 2018, New York, USA), науково-практична конференція з міжнародною участю «Щорічні терапевтичні читання. Профілактика неінфекційних захворювань – пріоритет сучасної науки та практики» (20 квітня 2018, Харків, Україна), «Актуальні проблеми геронтології та геріатрії» присвячена 95-річчю з дня народження академіка В.В.Фролькіса (28 січня 2019, Київ, Україна), «Досягнення та перспективи експериментальної і клінічної ендокринології» (Сімнадцяті Данилевські читання)» (1-2 березня 2018, Харків, Україна), І Міжнародна науково-практична конференція «Інформаційні системи та технології в медицині» (ISM-2018) (28-30 листопада 2018р, Харків, Україна), «Стратегії профілактики неінфекційних хвороб та шляхи їх реалізації: від постулатів минулого в майбутнє» (4 листопада 2016, Харків, Україна), Науковий симпозіум у рамках VIIІ Національного з’їзду фармацевтів України «Соціальна фармація: стан, проблеми та перспективи» (15-16 вересня 2016, Харків, Україна), 10-я юбілейна Міжнародна конференція «Дисфункция эндотелия» (1 июня 2018, Витебск, Білорусь), Республіканська науково-практична конференція з міжнародною участю «Первоочередные задачи развития кардиологии и кардиохирургии в узбекистане» (25–26 травня 2017 року, Ташкент, Узбекістан)

Публікації. За матеріалами дисертації опубліковано 43 наукові праці, зокрема 23 статті (9 одноосібно), з них 20 – у фахових виданнях, рекомендованих МОН України, 5 статтей в іноземних журналах, 5 статтей у журналах, включених до наукометричних баз Scopus та Web of Science, 1 державний патент України на винахід, 1 державний патент України на корисну модель, 18 тез на науково-практичних конференціях, міжнародних конференціях і конгресах.

Структура і обсяг дисертації. Дисертаційна робота викладена українською мовою на 410 сторінках друкованого тексту, проілюстрована 18 рисунками і містить 82 таблиці (з них – 15 повних сторінок). Робота складається зі вступу, аналітичного огляду літератури, розділів, у яких подано клінічну характеристику обстежених хворих і методи дослідження, 6 розділів власних досліджень, аналізу й узагальнення одержаних результатів, висновків, практичних рекомендацій, додатків (9 стор.) Список використаної літератури містить 421 джерело, із яких 131 – кирилицею та 290 – латиницею, викладений на 52 сторінках.

РОЗДІЛ 1

ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

* 1. Проблема гіпертонічної хвороби та цукрового діабету 2 типу в різних вікових групах.

# Серед серцево-судинних захворювань (ССЗ) показники захворюваності, смертності та інвалідності, особливо які пов'язані з гіпертонічною хворобою (ГХ), в Україні, як і в інших країнах, продовжують залишатися високими. Гіпертонічна хвороба вражає 26,4% дорослого населення світу, залишаючись провідним фактором ризику передчасної смерті та втрати працездатності в усьому світі [208]. Так за даними ННЦ «Інститут кардіології ім. акад. М.Д. Стражеска» НАМН України, в Україні питома вага артеріальної гіпертензії (АГ) у структурі захворюваності на серцево-судинні хвороби сягає 41,2 % [34]. Однак, ізольована ГХ на тепер є рідкістю, найбільш часто доводиться стикатися з клінічної ситуацією, яка пов'язана з ендокринопатіями. При поєднанні з такими розповсюдженими чинниками ризику, як дисліпідемія, ожиріння, паління, гіподинамія, цукровий діабет (ЦД), АГ стає причиною не менше ніж 70-75% інсультів, 80-90% інфарктів міокарда та є основним чинником ризику розвитку серцево-судинних ускладнень, які призводять до передчасної інвалідизації та смертності хворих [41]. Якщо в низці випадків таке поєднання носить випадковий характер, викликаний простим збігом, то в інших випадках є спільність патогенетичних процесів, узаємозв`язок змін, які впливають на прогноз хворих, тактику ведення та ефективність терапії. Серед таких сполучень найбільше значення має наявність ГХ при ЦД.

# Цукровий діабет, особливо 2 типу вважається пандемією XXI сторіччя. На сьогодні на ЦД у світі хворіють понад 400 мільйонів людей, в Україні — більше, ніж мільйон пацієнтів [41]. Відомо, що основною причиною інвалідизації та смертності хворих на ЦД є ССЗ, у розвитку яких провідне місце посідає АГ, що, за даними офіційної статистики, відзначається у 80% хворих на ЦД 2 типу [41]. АГ значно частіше відзначається у хворих на ЦД порівняно з показником поширеності гіпертензії в загальній популяції. Водночас серед хворих з ГХ поширеність ЦД у 2-2,5 рази вища, ніж у людей із нормальним тиском [41]. Так, за даними досліджень, понад 60% хворих на ЦД 2 типу типу мають підвищений артеріальний тиск (АТ), що суттєво збільшує ризик уражень органів-мішеней, що пов’язано з порушеннями мікро- та макроциркуляції [**48**], а зниження АТ, навпаки, призводить до значного зниження ризику формування зазначених ускладнень ЦД. У дослідженні UKPDS, що є одним з найбільш великомасштабних і важливих досліджень у галузі ЦД 2 типу, було встановлено, що зниження систолічного артеріального тиску на 10 мм рт.ст. призводить до зниження ризику розвитку ускладнень ЦД 2 типу на 12%, смертності, безпосередньо обумовленої діабетом, - на 15%, інфаркту міокарда - на 11%, мікросудинних ускладнень - на 13%[46]. У дослідженні MRFIT показано, що наявність АГ асоціюється із 23-кратним збільшенням абсолютного ризику серцево-судинної смертності у хворих на ЦД 2 типу порівняно з пацієнтами без діабету[21]. Із цих даних випливає, що своєчасне виявлення АГ, призначення адекватної антигіпертензивної терапії та контроль за рівнем АТ у хворих на ЦД 2 типу розглядаються в даний час як один з найважливіших напрямків профілактики серцево-судинних і мікросудинних ускладнень у даної категорії пацієнтів. У даний час спостерігається ріст захворюваності на ГХ з віком, перевищуючи 60% в осіб старше 60 років та 75% - в осіб старше 75 років, що пов’язано з природнім старінням організму [89].

Узаємозв'язок між АТ і ризиком кардіоваскулярних подій був продемонстрований у всіх вікових групах [385,397] та всіх етнічних групах [397], і стосується як високих рівнів АТ, так і низьких значень АТ. Причому, у пацієнтів старше 50 років рівень САТ вважається більш кращим предиктором кардіоваскулярних подій, ніж рівень діастолічного АТ (ДАТ) [385,397]. Високі цифри ДАТ більшою мірою пов'язані з підвищеним ризиком кардіоваскулярних подій і частіше зустрічаються в пацієнтів <50 років порівняно з пацієнтами похилого віку. Проте, рівень ДАТ має тенденцію до зниження в середньому віці (40-64 роки) у наслідок посилення артеріальної жорсткості; тому рівень САТ у пацієнтів середнього віку також має більше значення як фактор ризику серцево-судинних подій [319].

У низці крупномасштабних досліджень (MRFIT, the Framingham Heart Study, REGARDS) було продемонстровано додаткове несприятливе прогностичне значення підвищеного пульсового АТ у пацієнтів середнього та старшого віку [216, 273]. На сьогоднішній день, спираючись на існуючі дані рандомізованих клінічних досліджень, показано, що в літніх (65-80 років) пацієнтів антигіпертензивна терапія значно знижує серцево-судинну захворюваність, а також смертність від кардіоваскулярних подій і смертність від усіх причин, крім того,лікуванняізольованої систолічної АГ у пацієнтів похилого віку є так само ефективним щодо зниження КВР, як і лікування класичної есенціальної гіпертензії в осіб середнього та молодого віку [99, 385, 397].

У той же час, найбільша частота нововиявлених випадків захворювання на ЦД 2 типу (9,5 випадки на рік на 1000) припадає на осіб віком 65-74 роки, зокрема, якщо в людей віком 20-30 років частота зустрічальності ЦД в популяції сягає 2-3%, то в осіб старше 65 років - у 20% випадків [64,102].

Узаємовплив ГХ та ЦД 2 типу, інволютивні процеси природного старіння значно змінюють клінічну картину та перебіг захворювань, характер і тяжкість ускладнень, погіршують якість життя хворих середнього та похилого віку, обмежують або ускладнюють лікувально-діагностичний процес, тому вкрай важливо враховувати ці особливості на всіх етапах надання медичної допомоги.

Відомо, що контроль АТ у пацієнтів з поєднаним перебігом ГХ та ЦД 2 типу значно складніший, ніж при ізольованій ГХ [403], що обумовлено єдністю патогенетичних ланок та факторів прогресування, насамперед інсулінорезистентністю, ожирінням, мікроальбумінурією,ендотеліальною дисфункцією. Але необхідно взяти до уваги опублікований у 2016 р. M. Brunström і B. Carlberg метааналіз результатів 49 рандомізованих досліджень, які включали 73 738 пацієнтів, де зазначено, що у хворих на ЦД антигіпертензивне лікування сприяло зниженню смертності від серцево-судинних ускладнень (ССУ) лише у випадках, коли САТ до початку лікування був вищим за 140 мм рт. ст., і яке разом з даними дослідження SPRINT (Systolic Blood Pressure Intervention), свідчить про те, що контроль АТ у хворих на ГХ із ЦД варто проводити менш інтенсивно, ніж у пацієнтів із ГХ без ЦД [166,400,418]. З огляду на те, що дослідження Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicron Modified Release Controlled Evaluation - Observational Study (ADVANCE-ON), на відміну від результатів The Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) та UK Prospective Diabetes Study (UKPDS), не виявило користі від тривалої підтримки компенсації вуглеводного обміну щодо розвитку серцево-судинних подій у пацієнтів ЦД 2 типу, стає вкрай нагальним питання, що мета лікування повинна визначатися характеристикою пацієнта, станом його здоров'я, а не тільки віком [102].

Демографічна тенденція, зокрема й в Україні, яка характеризується зростанням питомої ваги населення старших вікових груп, свідчить про те, що проблема надання лікувально-профілактичної медичної допомоги хворим з коморбідністю ГХ та ЦД 2 типу набуває дедалі більшої актуальності.

* 1. Роль субклінічного гіпотиреозу як додаткового фактора ризику прогресування гіпертонічної хвороби в поєднанні з цукровим діабетом 2 типу.

Більшість науковців у всьому світі визнають проблему коморбідності та поліморбідності однією з найскладніших у сучасній медицині, оскільки за даними багаточисельних досліджень, у практиці лікаря загальної практики серед пацієнтів віком від 45 років майже 90% мають 2 та більше захворювань, а тяжкість фатальних серцево-судинних прогнозів у хворих асоційована з наявністю супутньої патології [119].

У клініці внутрішніх хвороб наочним, але маловивченим, прикладом коморбідності є поєднання ГХ, ЦД 2 типу та субклінічного гіпотиреозу (СГТ). За даними ВООЗ, захворювання щитоподібної залози (ЩЗ) на сьогодні міцно закріпилися на одному з провідних місць серед ендокринної патології за загальною захворюваністю й поширеністю у світі, посідаючи друге місце після ЦД [369]. Явні порушення функції ЩЗ (як гіпотиреоз, так і тиреотоксикоз) здійснюють патологічний вплив на серце та судини, ліпідний обмін, тому необхідність лікування цих станів не викликає сумнівів. У той же час клінічна значущість прихованих порушень функції щитовидної залози до цього часу залишається предметом дискусій [29,111,119].

Субклінічний гіпотиреоз – визначається як стан, що характеризується підвищеними сироватковими рівнями ТТГ (більше 4,5 мкМОд/мл) при рівнях циркулюючих Т4 і Т3, що залишаються в межах референтних значень для населення відповідної вікової групи та статі [314]. Значимість та особлива увага до СГТ обумовлена тим, що протягом одного року в 5-15% пацієнтів на СГТ цей стан переходить в маніфестний, причому в 70% випадків – з наявністю клінічної симптоматики з боку серцево-судинної системи. Це досить поширене захворювання ЩЗ, яке вражає 3-15% дорослого населення [160, 196], згідно з даними дослідження NHANES III, рівень ТТГ вище 4,5 мкМО/мл присутній у 14% населення віком 85 років і старіше [153]. За даними Американської асоціації ендокринологів, СГТ спостерігають у 3% чоловіків та 10% жінок, а у віковій групі старше 60 років майже 20% [339]. З огляду на екологічну ситуацію в Україні, ця проблема з кожним роком привертає все більше уваги. За даними МОЗ України, за останні роки кількість захворювань ЩЗ збільшилась у 5 разів [111], зокрема гіпотиреозу — майже у 2 рази, та за прогнозами буде продовжувати зростати [111]. Абсолютна кількість випадків захворювань ЩЗ в Україні за останні 10 років збільшилася з 689 тис. до 1 млн 846 тис., за показниками поширеності, відповідно, 941,6 і 4210,4 випадку на 100 тис. населення [127]. Станом на 01.01.2018 р. патологія ЩЗ в Україні становить 46 % від загальної ендокринологічної захворюваності (зоб І–ІІІ ступенів (18,6%), вузловий зоб (9,8%), гіпотиреоз (6,4%), тиреоїдити (5,9%), тиреотоксикоз (1,7 %) та рак цієї залози (4,3 %), у той час як цукровий діабет посідає загалом 39,9% структури ендокринологічних захворювань [127]. Найпоширенішою причиною гіпотиреозу протягом століть був дефіцит йоду в навколишньому середовищі, але ситуація змінилася й у цей час провідною причиною гіпотиреозу є хронічний аутоімунний тиреоїдит (AIT), який у 5–10 разів частіше зустрічається в жінок, ніж у чоловіків та характеризується підвищеною поширеністю з віком [153].

Відомо, що виражена тиреоїдна недостатність призводить до формування діастолічної артеріальної гіпертензії, порушення функції ендотелію та посилення порушень ліпідного обміну [16]. Менш зрозумілим залишається внесок субклінічного гіпотиреозу у формування серцево-судинної-патології. З одного боку, кілька мета-аналізів продемонстрували чіткий зв'язок між СГТ і розвитком ішемічної хвороби серця (ІХС) [191,364] та серцевої недостатності [287].

З іншого боку, у низці робіт чіткого взаємозв'язку між СГТ і смертністю та серцево-судинною захворюваністю не показано [354]. Більшість дослідників вважають наявність підвищеного ризику розвитку ІХС та серцевої недостатності при рівнях ТТГ більше 10 мк МО/мл, тоді як при рівнях ТТГ від 4,0 до 10,0 мкМО/мл данні щодо підвищеного ризику КВР суперечливі [328]. Крім того, у пацієнтів з компенсацією первинного гіпотиреозу більшість змін серцево-судинної системи, які були раніш виявлені, зберігається [87].

Факт наявності зв'язку між підвищеним АТ та маніфестним гіпотиреозом достатньо ретельно досліджений та встановлений, у той час як питання, чи може субклінічна гіпофункція щитовидної залози представляти потенційний ризик для розвитку та прогресування ГХ, досі залишається дискусійним [196]. На цей час дані щодо впливу СГТ на рівні АТ різнорідні. Так у метааналізі, проведеному Cai Y і співавт. (2011), було показано значний вплив СГТ на рівень ДАТ [171], у той час як в інших метааналізах, що включають у себе більше 27 тисяч пацієнтів, був продемонстрований зв'язок СГТ з підвищеним САТ [374,408]. У двох норвезьких дослідженнях Tromso і HUNT виявлено, що тенденція до підвищення рівня ТТГ навіть у межах нормальних значень, асоціюється зі збільшенням АТ [68,144]. У 2015 році стратифікація факторів ризику ССЗ дозволила припустити, що поєднання гіпотиреозу та ССЗ за ступенем впливу на КВР може бути порівняно з впливом таких чинників ризику, як ЦД, гіперліпідемія, АГ, ниркова недостатність [1,193]**.**

Відомо, що ЦД, передусім 2 типу, і функціональні розлади ЩЗ – найбільш часті ендокринні порушення, які взаємопов'язані один з одним і часто зустрічаються в клінічній практиці. Їх узаємозв’язок залишається й досі не до кінця зрозумілим, але асоціюється зі ССУ та високою смертністю й інвалідністю [352]. Асоціація між ЦД і дисфункцією ЩЗ була визнана з 1979 р. та з того часу підкреслюється важливість обстеження хворого на ЦД щодо виявлення захворювань ЩЗ [352]. Показано, що гіпотиреоз, зокрема й СГТ у пацієнтів з ЦД 2 типу зустрічається частіше, ніж у осіб без ЦД [136,367]. За даними австралійських вчених при ЦД 5,1% пацієнтів мали СГТ [318], тоді як наявність одночасного перебігу ГХ та ЦД 2 тиу, за даними індійських вчених, призводило до зростання захворюваності на СГТ до 28,9% [367].

У сучасних рекомендаціях немає чітких вказівок щодо частоти моніторингу функції ЩЗ у пацієнтів зі ЦД 2 типу. Циркулюючі гормони ЩЗ здійснюють значний вплив на метаболізм глюкози, ліпідів і білків та можуть погіршити глікемічний контроль при ЦД 2 типу. У свою чергу, при ЦД 2 типу знижується рівень ТТГ і погіршується конвертація тироксину (Т4) в трийодтиронін (Т3) у периферичних тканинах. Недостатньо контрольований ЦД 2 типу часто призводить до інсулінорезистентності та гіперінсулінемії, що викликає проліферацію тканини ЩЗ, стимулює утворення вузлив і розмір зоба [367]. Крім того, незважаючи на позитивний ефект метформіну не тільки на вуглеводний, але й тиреоїдний обмін, інші протидіабетичні засоби, такі як похідні сульфонілсечовини, піоглітазон і тіазолідиндіони, можуть мати негативний вплив на функцію ЩЗ. Тому для забезпечення належного ведення пацієнтів може бути рекомендований контроль за функціональним станом ЩЗ у пацієнтів з ЦД 2 типу і, з іншого боку, глікемічний контроль за пацієнтами з дисфункцією ЩЗ.

Поряд з ЦД 2 типу, захворювання ЩЗ вносить значний внесок у формування кардіометаболічних факторів ризику, що визначають прогноз при ГХ, ІХС та інших станах. Вважається, що від 31% до 46.5% хворих на ЦД 2 типу мають дисфункцію ЩЗ[36]. У той же час проблеми скринінгового визначення рівня ТТГ у різних когорт хворих на цей даний час недостатньо розв'язані. Необхідно визначити ті групи хворих, у яких виявлення дисфункції ЩЗ найбільш ймовірно та пов'язане з певними ризиками. Згідно з останніми дослідженнями, визначення рівня ТТГ є доцільним у всіх хворих з підвищеним ризиком розвитку ССУ [25].

* 1. Коморбідність гіпертонічної хвороби, цукрового діабету 2 типу та субклінічного гіпотереозу: єдність патогенезів.

На цей час активно обговорюється концепція кардіометаболічного ризику, яка базується на уявленні про взаємодію між метаболічними і кардіоваскулярними факторами, що модулюють величину глобального ризику фатальних серцево-судинних катастроф зокрема в пацієнтів з коморбідною патологією [188,208].

У дослідженнях останніх років усе більше з`являється даних, що СГТ асоціюється не тільки з підвищеним АТ, але й багатьма кардіометаболічними факторами серцево-судинного ризику, таких як дисліпідемія, інсулінорезистентність, ожиріння, хронічне запалення [180,207,270,280,405]. Існує значна кількість досліджень, присвячених впливу гіпофункції ЩЗ на ліпідний обмін [173,280]. За даними Колорадського дослідження підвищення рівня ТТГ вище за норму мало пряму залежність від вираженості гіперхолестеринемії [173]. Автори пояснюють зміни в ліпідному обміні крові тим, що при наявності зниженої функції ЩЗ знижується активність печінкової ліпопротеїнліпази, погіршується транспорт та виведення атерогенних ліпідів із жовчі. Крім того, має місце порушення структури холестерину ліпопротеїдів високої щільності (ХС ЛПВЩ) на тлі зниження кількості та чутливості рецепторів холестерину ліпопротеїдів низької щільності (ХС ЛПНЩ) у гепатоцитах, які спричиняють зниження печінкової екскреції холестерину та в подальшому підвищення ХС ЛПНЩ та холестерину ліпопротеїдів дуже низької щільності (ХС ЛПДНЩ).

Зв’язок між рівнем ТТГ і ліпідами крові виявляється навіть у межах нормальних значень ТТГ у осіб без захворювання ЩЗ, серцево-судинної системи та ЦД, що було продемонстровано в Норвезькому популяційному дослідженні HUNT, при цьому було виявлено, що чим вищий вміст ТТГ, тим вище рівень ХС крові [145]. У той же час існують дослідження, у яких не було продемонстровано дисбалансу ліпідного спектру крові при СГТ, що залишає це питання не до кінця вирішеним [389]. Крім того, залишається не до кінця зрозумілою гендерна чутливість до порушення ліпідного обміну при СГТ. Так, у проспективному дослідженні EPIC-Norfolk було виявлено значне підвищення концентрації сироваткового рівня ЗХС, ТГ та ХС ЛПНЩ при СГТ тільки у осіб жіночої статі [162].

У низці великомасштабних дослідженнь було показано, що дисліпопротеїдемія, яка обумовлена гіпотиреозом, має атерогенний характер та підвищує ризик розвитку атеросклерозу, ІХС її ускладнень [232,236,313], але, в той же час, зв`язок між СГТ та підвищеним ризиком серцево-судинних захворювань, викликаних атеросклерозом, не був підтверджений в інших дослідженнях [326].

Інсулінорезистентність і викликана нею компенсаторна гіперинсулінемія патогенетично пов'язані з розвитком АГ при ЦД, особливо при ожирінні[106]. Також відомо, що функціональна активність ЩЗ впливає на секрецію та активність інсуліну. Встановлено, що як маніфестний, так і СГТ призводять до підвищення резистентності до інсуліну, що пов'язано з порушенням засвоєння глюкози в периферичних тканинах [136,255,402]. Більш того, автори виявили позитивний кореляційний зв`язок між високо-нормальним рівнем гормонів ЩЗ та інсулінорезистентністю й припускають, що гормони ЩЗ можуть бути залучені до патологічного процесу, що міститься в основі розвитку ЦД [355].

З іншого боку, у хворих на ЦД було відзначено зниження нічної пікової секреції тиреотропного гормону (ТТГ) і порушення відповіді ТТГ на стимуляцію тиреоліберином [42]. Однак, незважаючи на явну очевидність, є роботи, в яких не було виявлено зв'язку між гіпотиреозом, зокрема субклінічним, і інсулінорезистентністю [45].

Ожиріння вважається одним з головних факторів ризику збільшення серцево-судинної смертності при ЦД 2 типу. Між ожирінням та ІХС, ГХ та інсультом, завдяки його ролі у розвитку інсулінорезистентності, існує сильний позитивний кореляційний зв`язок. Існують дані, що зниження маси тіла (МТ) на перший рік після діагностики ЦД 2 типу призводить до зниження рівня смертності на 15–20%, проте цілеспрямоване зниження маси тіла на 0,5–9,0 кг, залежно від початкової маси тіла, пов'язане зі зниженням смертності від діабету на 30–40% [138]. Відомо те, що як гіпотиреоз може впливати на масу тіла, так і жирова тканина може змінювати рівень тиреоїдних гормонів, приводячи до наявності збільшення маси тіла в більшості хворих зі СГТ. Багаточислені дослідження вказують на позитивну асоціацію індексу маси тіла (ІМТ) з рівнем ТТГ, навіть у межах референтних значень, що може бути наслідком прогресивного накопичення жиру [180,367]. Але наявність позитивного зв`язку між рівнями ТТГ та ІМТ отримана не всіма дослідниками [136,351].

Визначення зв'язку між СГТ і змінами МТ осіб літнього віку було метою дослідження Cardiovascular Health Study, що включало 427 пацієнтів з СГТ у віці старше 65 років з періодом спостереження 6 років [215]. Автори дослідження не виявили коливань МТ в пацієнтів зі СГТ порівняно з групою контролю з еутиреоїдним станом. Між тим, підвищення рівня ТТГ на 1 мкМОд/мл як при СГТ, так і при еутиреозі асоціювалося з наявністю більш високої базової МТ на 0,5-1,5 кг у жінок, але в чоловіків подібного зв`язку знайдено не було.

Дослідження останніх років, переконливо показали важливий та самостійний вплив ендотеліюна розвиток ССЗ. У минулому ендотелій вважався лише механічним бар'єром. Сьогодні відомо, що ендотелій є тканиною, яка регулює тонус судин, ріст клітин, узаємодію між лейкоцитами, тромбоцитами та судинною стінкою, синтезує фактори росту й тромбо-регуляторні молекули, реагує на фізичні й хімічні сигнали. Термін «ендотеліальна дисфункція» (ЕД) зазвичай використовується для визначення погіршення ендотелій-залежної вазодилатації, але цей термін також включає аномальну взаємодію між ендотелієм та лейкоцитами, тромбоцитами, регуляторними молекулами та станами, що призводять до аберрантної активації ендотелію [260].

Ендотелію на цей час відводиться головна роль у розвитку атеросклеротичних змін судинної стінки, ремоделюванню судин, ангіогенезу. Відома роль ЕД не лише, як патогенетичного механізму, але і як фактору ризику розвитку атеросклерозу, ІХС, ГХ, хронічної серцевої недостатності [139,260]. Упродовж двох останніх десятиліть активно розвивається концепція ЕД, як одного з основних механізмів реалізації усіх факторів серцево-судинного ризику, а також, як раннього маркера розвитку та прогресування атеросклерозу. Відомо, що ризик розвитку ЕД збільшується залежно від загальної кількості факторів ризику та їх комбінації [125]. Таким чином, ЕД є однією з ключових ланок серцево-судинного континууму.

Відомо, що поряд з ГХ, ЦД, гіперхолестеринемія та низька інших чинників можуть привести до розвитку та прогресування ЕД, і, як наслідок, запуску цілого каскаду явищ і виникаючих на їх основі ССУ, причому ризик розвитку ДЕ підвищується залежно від збільшення загального числа факторів ризику в пацієнта та їх комбінації. Безсумнівно, механізми розвитку ДЕ при коморбідній патології, зокрема ГХ в поєднанні з ЦД 2 типу і гіпотиреозом, зокрема субклінічним, складні й недостатньо вивчені. Так у дослідженні Lekakis J. та співавт. було встановлено, що ЕД виявляється навіть у межах нормальних значень ТТГ та погіршується зі збільшенням рівня ТТГ [263].

Наявність прямого з`в’язку між товщиною комплексу інтима-медіа (ТКІМ) каротидних судин як маркера ЕД та раннього атеросклерозу при СГТ продемонстровано в мета-аналізі, який був проведений Gong N та співав. та включав 1521 пацієнта з СГТ [219]. Автори підкреслюють, що наявність ГХ та дисліпідемії може відіграти значну роль у розвитку ЕД у цієї когорти хворих. Наявність потовщення ТКІМ при СГТ порівняно з особами з еутиреозом було також продемонстровано в іншому мета-аналізі, який був проведений вченими зі США [140]. Крім того, було описано залежність між ТКІМ та рівнем ТТГ у межах субклінічного діапазону: так у пацієнтів з ТТГ більше 10 мкМО/мл ТКІМ була більше, ніж при СГТ з помірним підвищенням ТТГ (до 10 мкМО/мл) [413]. Але надалі бракує робіт, присвячених дослідженню ТКІМ при СГТ з ТТГ у діапазоні 4,0-10 мкМО/мл, зокрема при коморбідності з іншими захворюваннями.

# Існує велика кількість плазмових маркерів ЕД. Відомо, що одним з визнаних біомаркерів дисфункції ендотелію є васкулоендотеліальний фактор росту (ВЕФР, Vascular endothelial growth factor-А - VEGF-А), який активується при формуванні атеросклерозу, гіпертонічної хвороби, ЦД 2 типу [40,105]. Виділення ВЕФР полегшує процес міграції моноцитів з подальшою трансформацією в макрофаги, що призводить до утворення спочатку пінистих клітин, а потім атеросклеротичної бляшки. Участь ВЕФР в утворенні судин de novo вважається одним з можливих патогенетичних чинників, що пояснює прогресування розвитку атеросклеротичної бляшки [169]. Є дані, що ВЕФР відіграє важливу роль при захворюваннях серцево-судинної системи, зокрема при ГХ він сприяє ремоделюванню судинної стінки [62,105]. Вважається, що виявлення даного показника в сироватці крові є найбільш раннім маркером розвитку ЕД, коли навіть активне внутрішньосудинне запалення ще не розпочалось. ВЕФР є важливою біоактивною речовиною, яка бере участь у розвитку судинних ускладнень при ЦД. Однак, наявні на цей час дані щодо рівня ВЕФР при ЦД і його ускладненнях досить суперечливі. Є роботи у яких описується як збільшення, так і зниження рівнів ВЕФР при ЦД. ВЕФР успішно застосовувався для лікування ішемії при діабетичному ураженні кінцівок [386].

# З іншого боку, інгібування ВЕФР використовувалося при діабетичній ретинопатії [386]. Особливий інтерес представляє вивчення коморбідних станів, для кожного з яких характерна наявність у патогенезі ЕД та чинників, які її поглиблюють, що може проявитися в посиленні експресії VEGF-A та вочевидь відіграє важливу роль у розумінні спільності патогенетичних процесів і розробці більш ефективних профілактичних та лікувальних заходів.

В останнє десятиріччя серйозна увага також приділяється дослідженню молекулярно-клітинних механізмів розвитку ЕД. Ушкодження ендотелію судин супроводжується десквамацією ендотеліальних клітин з попаданням їх у кровотік. Тому визначення кількості циркулюючих десквамованих ендотеліальних клітин (ЦДЕК) у крові багатьма дослідниками визнається як прямий клітинний маркер дисфункції ендотелію та вважається одним з найбільш простих, досить інформативних і доступних методів [120]. Існують роботи, у яких продемонстровано збільшення цих клітин при різних патологічних станах, включаючи різні ССЗ [263].

Незважаючи на те, що ендотеліальна дисфункція при СГТ не сягає ступеню морфологічного ушкодження ендотелію, комплексне дослідження плазмових маркерів та маркерів морфологічного ушкодження ендотелію при поєднаному перебігу СГТ, ГХ та ЦД 2 типу буде доцільним. Вважається, що поряд зі ЦД 2 типу, гіпотиреоз, зокрема субклінічний, вносить значний внесок у формування кардіометаболічних факторів ризику, що визначають прогноз при ГХ, ішемічній хворобі серця (ІХС) та інших станах[91,407]. Імовірно, що їх патологічний вплив також реалізується через ЕД.

Крім традиційних кардіоваскулярних факторів, хронічне запалення, що відбувається в ендотелії, вважається одним із ключових компонентів, причетних до розвитку й прогресуванню атеросклерозу і підвищеним ризиком серцево-судинних подій [98,110], що, зокрема, підтверджується зростанням рівня С-реактивного протеїну (СРП), інтерлейкіну- 6, фактора некрозу пухлин-альфа (ФНП-α) та інших прозапальних чинників [122]. Масштабні проспективні епідеміологічні та клінічні дослідження показали, що значення базового рівня СРП безпосередньо пов'язані з ризиком розвитку серцево-судинних захворювань та їх ускладнень [195].

В епідеміологічних дослідженнях проводилося вивчення СРП в якості предиктора розвитку ГХ та маркера серцево-судинного ризику, однак при коморбідній патології, зокрема при поєднанні ГХ зі ЦД 2 типу та СГТ, цей показник практично не вивчений [66]. Прогностична роль СРП при ССЗ була виявлена за результатами дослідження MRFIT (Multiple Risk Factor Intervention Trial), яке проводили серед осіб, які мали кілька факторів ризику, та було виявлено, що значення СРП є додатковим фактором ризику ІХС тому,що ризик смерті від ІХС і гострого інфаркту міокарда був вище в 3 рази в осіб, що мали найбільш високий рівень СРП [124]. Існують поодинокі роботи, присвячені дослідженню прозапальних маркерів при СГТ і які свідчать про підвищення СРП та інших прозапальних маркерів при порівнянні з еутирозом [225], проте, при коморбідних станах, зокрема при поєднанні ГХ з ендокринопатіями, які включають ЦД 2 типу та СГТ, показники хронічного судинного запалення практично не вивчені.

# Останнім часом накопичилося достатньо робіт, які свідчать про те, що крім запальної реакції, однією з важливих ланок при пошкодженні судинної стінки є баланс окислювально-метаболічної та антиоксидантної активності сироватки крові. Накопичення продуктів перекисного окислення ліпідів (ПОЛ) в надмірній кількості змінює структуру клітинних мембран, призводить до зміни їх функціональної активності, що, у кінцевому підсумку, прризводить до дистрофії, загибелі клітин, відіграючи певну патогенетичну роль у механізмі багатьох захворювань.

Результати численних досліджень останніх десятиліть підтверджують ключову роль ендотелію в регуляції судинного гомеостазу. У той же час відомо, що зі збільшенням оксидативного стресу (ОС) функція ендотелію порушується, відбувається прогресування атеросклерозу та інших ССУ**.** Зараз теорія ОС вважається однією з найбільш популярних, що пояснюють виникнення й прогресування багатьох захворювань, зокрема серцево-судинної системи, ЦД. На цей час багато авторів розглядають ОС як «універсальну основу» розвитку всіх ускладнень при ЦД, обумовлених порушенням ендотеліальної функції[36,119].

# Крім того, збільшення експериментальних та епідеміологічних даних свідчить про те, що пероксидація ліпідів відіграє важливу роль у розвитку та прогресуванні атеросклерозу [413]. У зв'язку із цим, спробою нового осмислення механізмів, що призводять до порушення функції ендотелію, від найменших метаболічних зрушень до формування грубих морфологічних змін структури всієї судинної стінки, є розгляд цих процесів з позиції ОС.

Крім того, дослідження основ окисного ушкодження ендотелію, як важливої субстанції, що відповідає за баланс вазорелаксуючих та вазоконстрикторних реакцій, являє собою принципово важливу ланку у формуванні та прогресуванні багатьох захворювань, зокрема ГХ.

# Відомо, що ушкоджуючої дії вільних радикалів і перекисних сполук на клітинні та субклітинні біомембрани перешкоджає складна багатокомпонентна система антиоксидантного захисту (АОЗ). Від її функціональної спроможності та активності, швидкості та повноцінності АОЗ залежить динамічне підтримання гомеостазу й можливість або неможливість розвитку патологічних змін. При цьому одне з провідних місць у регуляції антиоксидантного захисту в клітинах посідає ферментативна редокс-система глутатіону [112], до складу якої входять відновлений глутатіон та ферменти, які забезпечують його регенерацію з окисленої форми глутатіону, зокрема глутатіонпероксидаза (ГПО), глутатіонредуктаза та глутатіонтрансфераза. Відомо, що відновлювальний глютатіон підтримує високу активність тіолвмісних ферментів та здійснює стабілізуючий вплив на стан високореакційних SH-груп у мембранах еритроцитів [112].

Дослідження ОС в основному проводилося при ГХ без ЦД або при ЦД без ГХ [150,240,416]. Вважається, що в умовах гіперглікемії збільшується швидкість аутоокисления глюкози, з подальшим посиленням проявів ОС, який у свою чергу, супроводжується різним ступенем вираженості дефіциту інсуліну та розвитком інсулінорезистентності, які є факторами раннього розвитку судинних ускладнень при ЦД. В умовах нестачі тиреоїдних гормонів, які виявляють виражену антиоксидантну активність, регулюючи метаболічні процеси, уміст антиоксидантів і ПОЛ, відбуваються значні метаболічні порушення, зокрема посилення проявів ОС переважно за рахунок зниження АОЗ. Дослідження ОС при СГТ описано в низці робіт [147,183,230,413], але переважна більшість присвячена дослідженню ОС при ізольованому СГТ, у осіб молодого віку та має суперечливий характер [380].

Так було продемонстровано наявність зниженого АОЗ (зниження рівня ГПО, супероксиддисмутази) на тлі підвищеного рівня ПОЛ, маркером якого є малоновий диальдегід (МДА) у пацієнтів зі СГТ порівняно зі здоровими особами, але цей дисбаланс був виражений меншою мірою, ніж при маніфестному гіпотиреозі [331]. Існує думка, що ОС при СГТ може бути спричиненим гіперхолестеринемією, яка є вторинною відносно дисфункції ЩЗ, але не гіпотиреозом як таким [413]. Підвищений рівень МДА при СГТ порівняно з еутіреозом, був виявлений і в дослідженні китайських вчених у чоловіків віком 35-59 років [183].

Таким чином, на цей час не до кінця з'ясований зв'язок між рівнем тиреоїдних гормонів та оксидантно-антиоксидантним балансом організму, тому зберігається актуальність виявлення інформативних і доступних критеріїв оцінки адекватності терапії при гіпотиреозі з урахуванням рівня ПОЛ і стану АОЗ організму.

Окислювальний стрес також включає реактивні молекули, які можуть ушкоджувати нуклеїнові кислоти, ліпіди та протеїни, що значно впливає на етіологію та прогресування діабету, коронарного та каротидного атеросклерозу. Хоча всі живі клітини мають широкий спектр механізмів відновлення ДНК, їх ферментативна система відновлення не завжди призводить до повного видалення всіх модифікацій ДНК. Отже, неправильно відновлена ДНК становить основну проблему для клітин, головним чином через зміни генетичної інформації, а також мутагенезу та клітинного апоптозу, пов'язаних з ними [382], що робить окислювальні ушкодження нуклеїнових кислот одними з найнебезпечніших модифікацій, які спостерігаються серед біомолекул.

Раніше було показано, що із чотирьох основ, що входять у структуру ДНК, гуанін найбільш окислюється [63]. Серед найважливіших біологічних маркерів ОС можна виділити такі пурини: 8-гідрокси-2'-дезоксигуанозин (8-OHdG) або його окислена форма - 8-оксо-7,8-дигідро-2'-дезоксигуанозин (8- oxodG). 8-OHdG, отриманий у результаті окислення дезоксигуанозину, розглядається як найбільш чутливий і корисний маркер окисного ушкодження ДНК [138,198], який можна визначати в різних біологічних тканинах і рідинах [63]. Кількісне визначення 8-гідрокси-2'-дезоксигуанозину запропоновано використовувати в якості одного з маркерів вільнорадикальних процесів, що відбуваються в організмі в нормі та при розвитку різних патологічних процесів. На відміну від інших модифікованих окислених форм гуаніну, 8-OHdG легко проникає з клітин у кровотік, завдяки чому він вважається одним із кращих клініко-лабораторних маркерів ОС. Визначення ДНК-ушкоджень в якості біологічного індикатора вільнорадикальних процесів може мати суттєве значення не тільки для розкриття механізмів розвитку патологічного процесу, а й для моніторингу ефективності терапії, що проводиться, та для оцінки прогнозу захворювання. Проте, біологічна роль 8-оксо-2'-дезоксигуанозину на цей момент мало вивчена [63,252]. Важливість цього ушкодження випливає ще з того, що воно одночасно активно відбувається в ДНК і є мутагенним. Сучасні дані свідчать, що ураження 8-OHdG, присутні в ДНК під час клітинної реплікації, призводить до соматичної мутації, що може сприяти проліферації гладкої мускулатури в патогенезі атеросклеротичних бляшок [138].

Є роботи, які свідчать, що підвищення рівня глюкози в крові між 5,5 та 7,0 ммоль/л супроводжується збільшенням рівня вільних радикалів і призводить до розвитку ускладнень, пов’язаних із діабетом [138]. Наявні докази, які свідчать про те, що високий рівень окислених пуринів, спровокованих гіперглікемією, відображає ушкодження ДНК [382]. Крім того, дослідження, які були проведені на пацієнтах, з ЦД 1 типу та ЦД 2 типу (діти і дорослі) показали, що пацієнти зі ЦД 2 типу мають більш високий рівень окислювальних уражень ДНК [382]. У хворих на ЦД 2 типу виявляється вірогідно вищий рівень окислювального ушкодження ДНК, яке оцінювалося шляхом вимірювання рівня 8-OHdG, що й стало підставою для використання 8-OHdG в якості біомаркера при діагностиці ОС при діабеті [138], зокрема в осіб похилого віку [235].

Підвищений ІМТ також пов'язаний із збільшенням ризику ушкодження ДНК через ОС. За останніми даними японських популяційних дослідників, високий рівень 8-OHdG асоціювався із захворюванням на ССЗ серед жінок, для чоловіків подібної залежності не було виявлено [286]. Метааналіз, який включав 14 досліджень, у яких брали участь 810 пацієнтів з ССЗ, продемонстрував наявність більш високих рівней 8-OHdG у цієї категорії хворих порівняно зі здоровими особами [198]. Існують докази, що свідчать про значно вищі рівні 8-OHdG у хворих на ГХ, ніж у нормотензивних суб`єктів [198].

Існують поодинокі роботи, в яких вивчався вплив гіпофункції ЩЗ на рівні 8-OHdG. В основному ці роботи присвячені гіпотиреозу в дітей і підлітків, а також людей із хворобою Дауна [172,322]. У літературі бракує робіт, присвячених впливу СГТ як самостійної нозології, так і при коморбідності, на рівні 8-OHdG, зокрема в осіб старших вікових груп.

Важливо, щоб ушкодження, спричинені вільними радикалами, а також пошкодження мітохондріальної та ядерної ДНК відновлювались. Однак при багатьох захворюваннях активність антиоксидантної системи знижена, що призводить до посилення активності вільних радикалів та подальшого зростання ОС. На цей час не до кінця з'ясований зв'язок між рівнем тиреоїдних гормонів і природним АОЗ, в зв'язку з чим зберігається актуальність виявлення інформативних і доступних критеріїв оцінки перебігу та адекватності терапії при аутоімунному тиреоїдиті і гіпотиреозі, зокрема й субклінічному, з урахуванням рівня ПОЛ та стану природного АОЗ.

У той же час, існують поодинокі роботи, у яких досліджувався ОС при коморбідністі СГТ з іншими захворюваннями, зокрема з ГХ та ЦД 2 типу [182] та внесок СГТ у загальний оксидантно-антиоксидантний баланс при поєднаному перебігу з ГХ та ЦД 2 типу до цього часу залишається незрозумілим.

Таким чином, складна взаємодія між ЕД, порушенням метаболічних процесів, розвитком інсулінорезистентності та ОС може мати ключове значення для зв'язку між субклінічною гіпофункцією ЩЗ на тлі ГХ та ЦД 2 типу і ризиком розвитку ССУ. Незважаючи на те, що класичні фактори ризику є загальновизнаними предикторами розвитку й прогресування ССЗ, існують широкі відмінності в маніфестації та перебігу захворювання в осіб з однаковим профілем ризику, зокрема й при супутньому СГТ. Дотепер існує недостатня кількість даних щодо внеску СГТ в загальний КВР, особливо в пацієнтів високого ризику, а також щодо маркера, який дозволяє оцінити прогностичний вплив СГТ.

* 1. Сучасні теорії передчасного старіння: місце передчасного судинного старіння як фактора прогресування та ризику розвитку серцево-судинних ускладнень.

Відповідно до класифікації, прийнятої європейським регіональним бюро ВООЗ у 1963 р, літнім вважається вік від 60 до 74 років, старечим - від 75 до 89 років, а вік довголітніх - 90 років і більше. До цього часу ця класифікація не переглянута [102]. Старіння організму -це складний біологічний процес, який характеризується зменшенням життєздатності в результаті зниження з віком впорядкованості структур організму і збільшенням ступеня їх зносу та виснаження.

В останні десятиліття в усьому світі спостерігається стійка тенденція глобального старіння населення. За даними ВООЗ, у 2000 році особи старше 65 років у розвинених країнах становили 10-14% від всієї популяції, а вже до 20-х років XXI століття їх кількість подвоїться [27]. Найбільш швидко зростатиме частка дуже старих людей, що мають вік 80 і більше років. У глобальному масштабі кількість осіб віком від 80 років і старше майже втричі збільшилася в період з 1990 по 2019 рік [399]. Постаріння населення стало провідною демографічною рисою також і для України [47]. За прогнозами ООН, до 2025 року кількість людей старше 60 років сягне 1,2 млрд. осіб (15% всього населення планети), тому розроблена Організацією Об'єднаних Націй концепція здорового старіння віднесена до найбільш пріоритетних напрямів медицини [26]. Кабінетом міністрів України в зв`язку з національним демографічним прогнозом на період до 2025 року, за яким частка осіб віком понад 60 років становитиме 25 відсотків загальної кількості населення, запропонована «Стратегія державної політики з питань здорового та активного довголіття населення на період до 2022 року» [109]. Ця проблема є економічно значуща, оскільки літні й старі пацієнти набагато частішета довше хворіють, що призводить до значного збільшення витрат на їх лікування.

Старіння людини прийнято розглядати як природний фізіологічний процес, що розвивається з віком і виявляється поступовим зниженням пристосувальних можливостей організму, які можуть відігравати суттєву роль у розвитку тієї чи іншої патології. Разом з тим є дані, згідно з якими фізіологічне старіння спостерігається всього в 3 - 6% людської популяції [4].

Комітетом Європейського товариства кардіологів (European Society of Cardiology) фактори ризику запропоновано розподіляти на немодифіковані та модифіковані [283,319]. Немодифікованих факторів ризику три: вік, стать, спадковість. [283]. Відомо, що вік - це фундаментальна категорія, але в цей час вважається, що хронологічний (календарний) вік (КВ) не дає належного уявлення про ступінь вікового ушкодження організму й не може розглядатися як надійний маркер для визначення тривалості майбутнього життя через те, що люди однієї статі та КВ можуть мати різний ступінь вікових порушень в органах і системах організму, різні генетичні детермінанти, мати різні патологічні процеси і тощо [93,304]. Тому в цей час в якості діагностичного критерію старіння використовують поняття біологічного віку (БВ), який є інтегральним показником рівня здоров'я людини й відображає резервний потенціал організму [56,58]. За відхиленням БВ від належного БВ (НБВ) - популяційного стандарту старіння, можна визначити темпи старіння (ТС) - чи є старіння організму фізіологічним (ФС), уповільненим (УТС) або передчасним (ПТС) [52]. При ПТС у більш ранні періоди життя знижуються адаптаційні механізми всіх фізіологічних систем, відбувається значне зменшення фізичної та розумової активності.

Важливість визначення ТС обґрунтовується тим, що цей показник може мати реальну прогностичну цінність для оцінки здоров'я як окремої людини, так і груп, що мають певні фактори ризику розвитку захворювань. Крім того, кількісні характеристики ТС можуть слугувати об'єктивною мірою ефективності таких впливів на людину, як зміна способу життя, використання дієт, різних методів терапевтичного або профілактичного втручання тощо [415]. ПС сприяє ранньому розвитку вікової патології, перш за все ІХС, ГХ, ЦД 2 типу, ожиріння, а виникнення хвороб, у свою чергу, прискорює ТС людини [126]. Науковцями Інституту геронтології НАМН України при довготривалому спостереженні за працівниками різноманітних професій у різних умовах виробництва було доведено високу інформативність методик визначення БВ як для прогнозування динаміки стану здоров'я, так і для оцінки ефективності оздоровчих реабілітаційних заходів, що проводились [4,58].

Ефективність профілактики ССЗ пов’язна передусім з виявленням осіб з підвищеним ризиком серцево-судинних подій. На підставі даних проспективних досліджень, зокрема як Фремінгемське, були виділені ключові фактори ризику розвитку ССЗ, що й стало основою розробки популяційних статегій профілактики ССЗ та розвитку ССУ [107].Так відомо, что однією з причин значного зростання кількості ССУ таких як інфаркт міокарду, інсульти, випадки серцевої недостатності вважається неухильне старіння населення [123]. Епідеміологічні дослідження показали, що похилий вік є одним з основних факторів ризику ССЗ, а частота розвитку атеротромботичних ускладнень постійно збільшується з віком. Наприклад, наводяться дані, що на цей час особи 80+ в США складають 5% населення, але серед госпіталізованих з інфарктом міокарда їх уже 20%, а серед померлих від нього - 30% [108,304].

Даних, що стосуються вивчення механізмів старіння в пацієнтів з поліорганною патологією, оцінки значення та специфічного внеску кожного захворювання на процеси ПС, не так багато [4,126,241]. На особливу увагу заслуговують пацієнти з коморбідністю ГХ та ЦД 2 типу та поліморбідністю ГХ, ЦД 2 типу та СГТ, оскільки для цих патологій чітко простежується тенденція до зростання за мірою збільшення віку, а неухильне збільшення кількості пацієнтів із цими захворюваннями визначає їх соціальну значущість. Існування вікових особливостей реактивності здорового й хворого організму передбачає наявність узаємозв'язку між віковою патологією та старінням як загальнобіологічним процесом. Виявлення таких механізмів дозволило б індивідуалізувати та оптимізувати терапевтичну тактику з урахуванням геропрофілактичних можливостей у пацієнтів з різною патологією. Якщо на календарний вік вплинути неможливо, то БВ - величина мінлива й залежить від багатьох факторів. БВ у визначенні значимості та внеску в загальну концепцію факторів ризику останні роки приділяється значна роль. Цей фактор, мабуть, трансформуючись через добре відомі фізіологічні й патофізіологічні механізми, може або посилювати, або зменшувати дію інших, зокрема анатомічних, фізіологічних і метаболічних факторів. Однак, подібні дослідження на репрезентативних вибірках з населення практично не проводились.

За мірою накопичення знань стає все більш очевидним, що старіння й основні хронічні вік-асоційовані захворювання мають спільні основні молекулярні та клітинні механізми [61]. Вважається, що в першу чергу вони пов'язані з феноменом слабовираженого хронічного системного запалення, для визначення якого групою вчених на чолі з C. Franceschi запропонований термін «інфламейджінг» [210]. На сьогодні інфламейджінг є широко прийнятою теорією старіння [211]. Глобальне вікове системне запалення в багатьох органах бере участь у патогенезі більшості вік-асоційованих захворювань, але до цього часу остаточно не з'ясовано, чи є ці стани причиною або наслідком вікового системного запалення. Відомо, що хронічне судинне запалення є одним із центральних патогенетичних механізмів на всіх етапах розвитку атеросклерозу та його ускладнень. Але які механізми задіяні в розвитку вік-асоційованого хронічного запалення, остаточно не встановлено.

Розвитку хронічного запалення та прогресування різних захворювань може сприяти наявне при старінні посилення ОС. Сьогодні теорія ОС вважається однією з найбільш популярних теорій, що пояснюють розвиток багатьох процесів, зокрема й процеси старіння, тому останнім часом ОС, як предиктор передчасного старіння, активно вивчається з метою кращого зрозуміння механізмів захисту, передусім антиоксидантного, і узаємозв'язку між оксидативним ушкодженням та процесом старіння [43,44,227,234]. Відповідно до цієї теорії основним ефектом окисної  
цитотоксичної дії активних форм кисню є стимуляція процесів ПОЛ у біологічних мембранах, ушкодження мембран пов'язаних білків, інактивація ферментів, а також ушкодження ДНК клітин [156].

З огляду на неухильне збільшення коморбідних станів, пов'язане зі збільшенням тривалості життя населення, узаємоускладнюючої дії різних патологій, питання зміни та можливості впливу на різні патологічні процеси, що відбуваються в організмі, зокрема й ОС, є надзвичайно актуальними. У пацієнтів із поєднаним перебігом ГХ та ЦД попередні дослідження ОС в основному були присвячені його впливу на вуглеводний обмін, рівень АТ, чинники ризику [307]. Вплив ОС на процес старіння при цій коморбідній патології, та при одночасному перебігу СГТ, практично не вивчений.

Оскільки вік являє собою маркер кумулятивного впливу чинників ризику й загального інтегрального показника розвитку багатьох хронічних хвороб (ССЗ, ЦД 2 типу, онкологічних захворювань), P.M. Nilsson (2009) запропонував поняття «раннього судинного старіння», яке є новою концепцією для вивчення хворих з високим КВР або пацієнтів з ранніми сімейними проявами серцево-судинних подій [303]. «Судинний вік» (СВ) в цілому може бути визначений неінвазивно: шляхом вимірювання дисфункції ендотелію, швидкості поширення пульсової хвилі, центрального АТ, ТКІМ загальної сонної артерії. Ці параметри можна розглядати як «тканинні біомаркери» ураження судин, які можуть бути більш чутливими, ніж «циркулюючі біомаркери» (наприклад, СРП, гіперглікемія, дисліпідемія) і показати кращі додаткові результати прогнозування ССУ у поєднанні з класичними факторами ризику [104].

У дослідженні Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study продемонстровано, що розрахунок СВ, ураховуючи стать, вік та расу, може проводиться на основі вимірювання ТКІМ [104]. Stein JH та спіавт. показали, що оцінка СВ за допомогою неінвазивного вимірювання ТКІМ каротидних артерій може більш точно визначити вік як один з основних показників оцінки індивідуального ризику ССЗ [360].

Численні дослідження продемонстрували, що одним з найважливіших показників старіння є рівень АТ, який входить майже до всіх формул для обчислення БВ. Так, у пацієнтів з ГХ частіше спостерігали прискорений темп старіння [4]. З іншого боку, у патогенезі ЦД у цілому задіяні ті ж самі механізми, які вважаються характерними для вікової інволюції. Відомо, що захворюваність на ЦД 2 типу має чітку тенденцію до збільшення з віком. З загальним збільшенням тривалості життя людей кількість хворих на ЦД 2 типу зростає з року в рік, тим самим визначаючи соціальну значимість проблеми. Ще в 1975 році T.Furukawa та співавт., використовуючи батарею з 12 тестів, після проведення порівняльного аналізу темпів старіння в здорових осіб та хворих на ГХ та ЦД 2 типу продемонстрував, що обидві ці патології прискорюють перебіг вік-залежних процесів [4].

Багаторічне вивчення різних факторів ризику привело до формування концепції факторів ризику, яка в цей час є науково-доказовою базою профілактичної кардіології та знайшла своє відображення в розробці різних шкал, які використовуються для підрахунку сумарного ризику та прогнозу (SCORE, Фрамінгемська шкала та інш.) [319]. Велика кількість робіт не тільки підтвердила основні положення концепції факторів ризику, а й чітко показала, що підсумовуючись, фактори не просто додають (збільшують) величину ризику, а й складають, так званий глобальний, сумарний ризик, що значно перевершує за величиною просте додавання ризиків [186,188,189,206]. Нині широко використовується Фремінгемська шкала і Європейська шкала оцінки десятирічного ризику серцево-судинної смертності (SCORE), у яких вік є одним з найважливіших детермінантів серцево-судинного ризику та пов'язаний з низькою морфофункціональних змін судин [242,319]. До останнього часу вважали, що його роль у розвитку ССЗ пов'язана, у першу чергу, з більш тривалим впливом інших відомих кардіоваскулярних ФР, а специфічний вплив старіння як такий розуміли недостатньо глибоко.

В останні роки деякі успіхи в розвитку судинної біології дозволили проникнути в молекулярні механізми старіння та на цій підставі спробувати попередити та уповільнити процеси прискореного старіння артерій. На тлі наявної на сьогодні значної кількості різних маркерів КВР і серцево-судинного прогнозу, в останні роки особлива увага приділяється вивченню відносної довжини теломер (ВДТ). Теломери **–** це кінцеві ділянки лінійної хромосомної ДНК, що являють собою генні послідовності, які багаторазово повторюваються та відповідальні за підтримку цілісності геному, захист від різних хромосомних аберацій. Кожен раунд реплікації хромосом призводить до вкорочення теломер. Довжина теломер (ДТ) максимальна при народженні та поступово зменшується з віком, і тому вона вважається біомаркером хронологічного старіння. Вважається, що старіння клітини настає після того, як довжина теломерної ДНК стає критично короткою та нездатною до подальшої реплікації та репарації ушкоджень, але метаболічна активність при цьому зберігається. При виснаженні теломер, хромосома стає сприйнятливою до різних впливов, що приводить до ушкодження ДНК та хромосомної нестабільності. На індивідуальні варіації ДТ впливають генетичні і негенетичні чинники. З віком в тканинах накопичується популяція старих клітин, що призводить до зниження функціональної спроможністі цих тканин, і починає формуватися фенотип старіння.

Вважається, що зменшення ДТ з віком також пов'язано з різними асоційованими зі старінням захворюваннями, до яких, зокрема, належать такі захворювання і пов'язані з ними ускладнення як ЦД, АГ, хвороба Альцгеймера та ін. [350,370,414]. На сьогоднішній день є дані, у яких описаний зв'язок ДТ з низькою хронічних станів, включаючи дисліпідемію, ГХ, атеросклероз, метаболічний синдром, а також свідчать про те, що ДТ може використовуватися в якості незалежного маркера несприятливого прогнозу і перебігу ССЗ [142,179,205,254]. Проте незважаючи на існуючу думку, що ДТ додає прогностичну силу до хронологічного віку й може вважатися маркером серцево-судинного старіння, однак її роль як маркера серцево-судинного прогнозу та якості контролю перебігу багатьох захворювань ще належить з'ясувати. Крім того, припускається, що, швидкість виснаження теломер має більше значення як фактор ризику смертності, пов'язаної з ССЗ, ніж сама ДТ [378].

Поперечні дослідження продемонстрували наявність складних асоціацій між ДТ і кластерами кардіоваскулярних факторів ризику, в тому числі АГ [370,409], дисліпідемією [362], ожирінням і курінням [143], судинною жорсткістю [104]. У метааналізі, проведеному Wang J та співав. показано, що ЦД впливає на ДТ. Зокрема, ДТ у хворих на ЦД коротша порівняно з ДТ здорових осіб [390]. Крім того, автори продемонстрували, що на ДТ впливав тип діабету, ІМТ, вік і стать. Так у пацієнтів зі ЦД 1 типу, ожирінням, віком старше 60 років та жіночої статі виявляли коротшу ДТ порівняно з ДТ у пацієнтів зі ЦД 2 типу, низькою МТ, віком до 60 років та чоловічої статі відповідно. Однак, наявність узаємозв`язку між ожирінням та вкороченням ДТ деякими дослідниками ставиться під сумнів [229]. Також у метааналізі Wang Jбула виявленанаявність більш коротких теломер у жінок, ніж у чоловіків та було показано, що при наявності ЦД у жінок спостерігається більш посилене системне запалення, спричинене діабетом, та ризик серцево-судинних подій і розвитку ускладнень діабету є більшим порівняно з чоловіками, тому все це може призвести до скорочення теломер [390]. Але подібні дані були отримані не всіма дослідниками, так існують роботи, у яких у жінок була виявлена довша ДТ, ніж у чоловіків, що може бути пояснено тим, що естрогени можуть зменшити ОС, мають протизапальні властивості та стимулюють вироблення теломерази, що захищає ДТ і послаблює виснаження теломер, ефект, який може бути втрачений під час менопаузи [289,378]. При наявності ЦД у жінок спостерігається більш посилене системне запалення, спричинене діабетом, та ризик серцево-судинних подій і розвитку ускладнень діабету є більшим порівняно з чоловіками, тому все це може призвести до скорочення ДТ більшою мірою, ніж у чоловіків [253,390**]**. З іншого боку, є роботи у яких показана наявність більш коротких теломер у чоловіків, що пов`язують з гіршим контролем діабету порівняно з жінками, незалежно від звичок паління та вживання алкоголю [350]. Тому питання впливу статі на довжину теломер, зокрема при наявності різних захворювань, потребує подальших досліджень. У кількох дослідженнях було виявлено позитивний зв’язок між ДТ та часом виникнення й тривалістю ЦД 2 типу [284], однак, це спостерігалося не в усіх дослідженнях **[**350]. Крім того, у низці досліджень показано, що зменшення ДТ позитивно корелює зі ЦД і його ускладненнями [142,321]. Однак як діабет впливає на ДТ як віковий показник, до цього часу залишається незрозумілим.

Багато досліджень присвячено вивченню взаємозв`язку між різними факторами КВР, як немодифікованих, так і модифікованих [175,340]. Виявлено зворотний зв'язок між ІМТ, об'ємом жирової тканини й ДТ, незалежно від віку та інших факторів ризику [379]. Спотереження за участю 622 чоловіків продемонструвало, що наявність ожиріння в 40 - річному віці вірогідно пов'язане з більш короткими теломерами лейкоцитів у цих людей у\ літньому віці (78 років) [363].

Існують роботи, в яких показано, що люди з довгими теломерами мають значно нижчий ризик розвитку ССЗ та іх ускладнень (інфаркт міокарда, інсульт), ніж люди з нормальними та короткими теломерами [395,409]. У метааналізі шведських учених, який включає 25 когортних досліджень та дані з Swedish Twin Registry, було доведено асоціацію між ДТ лейкоцитів крові та летальністю від усіх причин [393]. Однак, дані про зв'язок ДТ з віковими змінами міокарди лівого шлуночка у людей нечисленні та не дозволяють робити однозначні висновки. Крім того, сучасні дослідження в галузі динаміки ДТ продемонстрували, що старіння та вік-асоційовані захворювання, не тільки підсилюють узаємний вплив на ДТ, але й впливають незалежно один від одного.

Для дослідження ДТ прийнято використовувати кров, оскільки метод визначення ДТ у периферичній крові, може давати надійні дані для встановлення ВДТ в інших тканинах [49] і вкорочення теломер у лейкоцитах периферичної крові може слугувати маркером не тільки старіння, але й бути індикатором системного патологічного стресу. В останні роки все більше з'являється наукових праць, у яких велика увага приділяється використанню букального епітелію в якості альтернативного джерела біологічного матеріалу для теломерного тесту з огляду на неінвазивність процедури забору матеріалу [55,212].

На цей час усе більше з'являється повідомлень, що передчасне біологічне старіння, яке оцінюється зменшенням ДТ, може бути пов'язано з факторами, обумовленими зміною метаболічного статусу. Вважається, що оскільки ОС та хронічне запалення є ключовими елементами біології старіння та вік-залежних процесів, динаміка ДТ відображає сумарне навантаження впливу ОС та хронічного запалення протягом усього життя індивідуума [274,335,345] та може розцінюватись як сполучена ланка цих процесів. Попередні дослідження показали, що ОС є одним з провідних факторів розвитку ЦД 2 типу. Послідовність теломер багата на гуанін, а гуанін особливо схильний до ОС, який помітно зростає при неконтрольованому діабеті [406]. Тому припускається, що ймовірно при ЦД 2 типу на ДТ більш за все впливає ОС. Після того, як відбувається скорочення теломер, збільшується ризик ушкодження та апоптозу β-клітин, що призводить до зниження функціонування острівкових клітин та розвитку й прогресування діабету [390]**.** Це узгоджуюється з даними, які демонструють, що захисні сили антиоксидантів мають вирішальне значення у підтримці ціліснісності теломер, тим самим зменшуючи прогресування ССУ, пов’язаних із ЦД 2 типу [278].

Запалення є віковим процесом і може призводити до вкорочення теломер. Підвищена продукція прозапальних цитокінів і медіаторів, як наслідок більш зміненої адаптивної імунної відповіді («інфламейджінг»), типова для літніх людей і може впливати на ДТ лейкоцитів при різних патологічних процесах [248]. ДТлейкоцитів також асоціюється з такими запальними факторами, як ФНП-α, інтерлейкін -IL6 та СРП, що ще більше підкреслює вплив запалення на вкорочення теломер та процеси старіння [393]. Крім того, механізми, пов'язані із запаленням та імунною системою, можуть міститися в основі асоціації укороченої ДТ з віковими захворюваннями, такими як ССЗ [346]. Ця точка зору отримала підтримку в результаті генетичного аналізу, де носії коротких теломер мали підвищений ризик ССЗ [393]. Проте існують дослідження, які не продемонстрували залежність ризику розвитку ССЗ від довжини теломер лейкоцитів [201].

На цей момент недостатньо даних про ДТ, зокрема й у букальному епітелію, при наявності поєднаної вік-асоційованої патології, про вплив різних чинників ризику, перш за все, модифікованих, на ВДТ, а також і для української популяції. У низці досліджень продемонстрований чіткий зворотний зв'язок між виразністю системного запалення, ОС та ДТ у пацієнтів зі субклінічними або клінічними ССЗ [118]. На цей час існують поодинокі дослідження, в яких би вивчались зміни ДТ у взаємозв'язку з морфо-функціональним станом судин.

Таким чином, на цей час концепція «судинного віку» дозволяє по-новому поглянути на оцінку серцево-судинного ризику: з одного боку, як на біологічну модель старіння, з іншого боку, вона дає можливість проаналізувати маркери жорсткості судин і судинний вік у різних вікових групах, стратифіковано для чоловіків і жінок. Існують поодинокі роботи, присвячені дослідженню впливу коморбідної патології на ВДТ. Так вплив на ДТ досліджували при ожирінні з АГ в жінок [398], при СГТ у поєднанні з неалкогольною хворобою печінки [259],при ССЗ на тлі хронічної хвороби нирок [324] та інш. Але робіт, присвячених дослідженню впливу поєднаного перебігу ГХ, ЦД та СГТ на ДТ та, з іншого боку, оцінці ДТ як маркера перебігу та прогнозу розвитку ССУ у цієї категорії пацієнтів практично немає. Крім того, урахувуючи, що смертність від ССЗ як і раніше залишається високою, незважаючи на зусилля, спрямовані на профілактику та лікування, існує потреба в розробці нових патофізіологічних моделей для кращого розуміння серцево-судинних ризиків, заснованих на нових вік-асоційованих поняттях. Ввизнано необхідним проведення медико-біологічних досліджень за участю пацієнтів різних вікових груп для виявлення вік-асоційованих факторів ризику і специфічних маркерів, що дозволили б оптимізувати терапію вік-асоційованих захворювань.

1.5 Сучасні підходи до лікування та профілактики, що впливають на різні ланки прогресування гіпертонічної хвороби в поєднанні з цукровим діабетом 2 типу та субклінічним гіпотиреозом

# Існують дані, що спостерігається зростання внеску кардіоваскулярних хвороб у формування показника тягаря хвороб (DALY): у чоловіків – на 27%, у жінок – на 33%, а близько 50 % тягаря цих хвороб пов’язано з підвищеним АТ, що потребує реалізації популяційної та індивідуальної стратегій їх профілактики [34].

Лікування та профілактика багатьох захворювань внутрішніх органів на сучасному етапі базується на міжнародних та локальних рекомендаціях та протоколах. Так лікування ГХ в Україні проводиться згідно з рекомендаціями Європейського Товариства Кардіологів (the European Society of Cardiology, ESC ), Європейського Товариства з Артеріальної гіпертензії (the European Society of Hypertension,ESH), згідно Наказів та Настанов МОЗ України [114,115].

За оновлених рекомендаціями ESC (2018) перша мета при застосуванні препаратів, що знижують АТ, залишається у зниженні рівня АТ до <140/90 мм рт. ст. в усіх пацієнтів віком до 80 років. За умови хорошої переносимості лікування у більшості пацієнтів рекомендовано застосовувати цільові значення АТ ≤130/80 мм рт. ст., хоча в деяких групах дані менш переконливі. Проте міжнародні данні на сьогодні свідчать, що лише приблизно 35% пацієнтів із АГ, які отримують антигіпертензивну терапію, досягають цільового офісного САТ <140 мм рт. ст.[46]. За даними українських дослідників ці данні в міській популяції складали менше 15% [47].

На цей час існують дві визнані стратегії зниження і контролю АТ - це модифікація способу життя та медикаментозне лікування. Втручання у спосіб життя сприяє зниженню АТ та в деяких випадках й КВР, особливо на ранніх стадіях захворювання, але більшість пацієнтів з ГХ потребують медикаментозного лікування. Існує велика кількість клінічних досліджень, у тому числі рандомізованих контрольованих (РКД), антигіпертензивних препаратів, їх доказова база в плані ефективності і безпеки, перш за все, за віддаленими результатами вважається однією з найбільших, ніж в будь-якій іншій галузі охорони здоров'я [41]. Виходячи з доведеної здатності знижувати АТ, доказів, отриманих у плацебо-контрольованих дослідженнях, щодо зниження ризику кардіо-васкулярних подій та впливу на загальну серцево-судинну захворюваність і смертність, а також із висновком про те, що перевага від їх застосування переважно випливає зі зниження АТ, для лікування ГХ поточна настанова ESC [97], як і попередня[275], рекомендує п’ять основних класів препаратів: інгібітори ангіотензинперетворюючого ферменту (іАПФ), блокатори рецепторів ангіотензину(БРА) II типу, блокатори β-адренорецепторів, антагоністи кальцію (АК) та діуретики (тіазидні, тіазидоподібні). Ці висновки підтверджені численними РКД та недавніми метааналізами [34,159,257], в яких наведено певні відмінності між результатами застосування цих груп лікарських засобів, проте загалом великі кардіоваскулярні події та смертність були подібні при початковій терапії усіма п’ятьма основними класами препаратів.

Протягом багатьох років літній вік був певною перешкодою для медикаментозного лікування ГХ через побоювання потенційно поганої переносимісті і навіть негативного впливу зниження АТ у літніх людей за наявності часто існуючих порушень механізмів, що підтримують гомеостаз і життєво важливу перфузію органів. На сьогоднішній день існують РКД, які чітко показали, що у людей похилого віку (65-80 років) антигіпертензивна терапія значно знижує серцево-судинну захворюваність, а також смертність від кардіоваскулярних подій і смертність від усіх причин [26,265,348]. Так, в дослідженні SYST-EUR (Systolic Hypertension in Europe Study) [348], в якому приймали участь 2902 пацієнти віком 60 років і старше з ГХ, було продемонстровано, що активна антигіпертензивна терапія, порівняно з плацебо, обумовлювала зниження частоти інсульту на 42%, нефатального інсульту - на 44%, а також зниження захворюваності деменцією на 50% за 2 роки в групі активного лікування.

Одним з нових концептуальних підходів в Европейських рекомендаціях 2018 року є менш консервативна тактика щодо контролю АТ у осіб похилого віку, враховуючи важливість оцінки біологічного, а не хронологічного віку пацієнта. Виходячи з отриманих результатів досліджень, для переважної більшості пацієнтів з ГХ, у тому числі для людей похилого віку, настанови ESH / ESC (2018) рекомендують починати лікування з комбінованої (2 антигіпертензивних препарата) терапії, яка включає комбінації блокаторів ренін-ангіотензін-альдостеронової системи (РААС) з тіазидними або тіазидоподібними діуретиками або антагоністами кальцію [89,97].

Існуючі докази ефективності контролю АТ щодо зниження ССУ у осіб з ЦД 2 типу демонструють, що зниження АТ, швидше за все, може мати більшу економічну ефективність у пацієнтів з ЦД 2 типу, ніж у загальній популяції [21,48,222]. Відомо, що контроль АТ при діабеті більш складний та потребує, як правило, комбінованої терапії. Через доведену більшу ефективність блокаторів РААС на екскрецію білка з сечею вважається доцільним застосовувати комбінації, до складу яких входять інгібітор АПФ або БРА ІІ типу [48,97]. Крім того існуючі рекомендації наголошують на глобальній цілі при контролі та лікуванні ЦД - [глікемічний контроль](https://www.umj.com.ua/article/124946), цільові рівні АТ і рівня ХС ЛПНЩ [66,166,189]. Проте за даними програми NHANES тільки 14% хворих досягають всіх трьох цілей, а в Україні, за даними дослідження IDMPS, ситуація ще гірше – тільки у 6 із 533 учасників вдавалося досягти цільових рівнів всіх 3 показників [141**].**

Для глікемічного контролю препаратом першої лінії протягом останніх років вважається метформін, що підтверджено даними метааналізу, який включав 75 РКД з загальною кількістю пацієнтів понад 33 тисячі [185]. Крім глюкозознижуючого ефекту, метформін має нефропротективний [272,334] та нейропротективний [312] плейотропний ефект, сприяє зниженню інсулінорезистентності [199] та надлишкової маси тіла, що також впливає на відношення до метформіну як оптимального засобу першої лінії для лікування пацієнтів із ЦД. Проте кардіопротективні властивості метформіну до сих пір залишаються предметом наукової дискусії [421]. У пацієнтів із ЦД 2 типу й атеросклеротичними ССЗ в діючих рекомендаціях як частина цукрознижувального режиму доступні тільки дві групи для вибору другої лінії терапії — інгібітори SGLT2 та аналоги ГПП-1, що продемонстрували в значної кількості клінічних досліджень переваги у  даної категорії хворих [168,185,190].

У пацієнтів з ГХ, особливо при наявності супутнього ЦД, часто має місце атерогенна дисліпідемія[347]. Ефективність ліпідознижуючої терапії в пацієнтів з ГХ з метою первинної та вторинної профілактики доведена в низці багатоцентрових досліджень [30,357,394]. Актуальність корекції дисліпідемії у хворих з ГХ зумовлена ​​ще й тим, що вираженість дії антигіпертензивних препаратів залежить від рівня холестерину в плазмі крові. Проспективні дослідження довели покращення контролю АТ при статинотерапї на тлі загально прийнятої антигіпетензивної терапії [357]. Застосування статинів як найбільш ефективних засобів для зниження рівня ЛПНЩ і попередження ССУ у пацієнтів з ГХ обґрунтовано рекомендаціями Європейського товариства з вивчення АГ та Європейського кардіологічного товариства (ESH / ESC, 2013,2018) [275,397]. Разом з тим сучасні критерії призначення статинів ґрунтуються вже не на актуальних рівнях ліпідемії, а на оцінці індивідуального серцево-судинного ризику пацієнта. Уніфікований клінічний протокол медичної допомоги пацієнтам з АГ, затверджений Наказом МОЗ України від 24.05.2012 р № 284, також містить чіткі вказівки щодо обов'язкового призначення статинів особам з ГХ високого та дуже високого ризику при відсутності протипоказань [114]. Призначення статинів при ЦД 2 типу є одним з основоположних принципів сучасної антидіабетичної терапії. Незважаючи на те, що в останні роки з`явилось чимало робіт присвячених погіршенню перебігу [170], або появі нових випадків ЦД 2 типу на тлі статинотерапії особливо в літніх осіб [310,368], зниження у хворих на ЦД 2 типу ССУ та смертності при застосуванні статинів для первинної та вторинної профілактики багаторазово доведено, що відображено в рекомендаціях Американської діабетичної асоціації (American Diabetes Association, ADA) і Європейської асоціації дослідження діабету (European Association for the Study of Diabetes, EASD) [189,359].

Однак у клінічній практиці ми нерідко стикаємося з актуальною проблемою, що полягає в складності формування в пацієнтів із хронічними захворюваннями стійкої прихильності до прийому препаратів у зв'язку з необхідністю їх тривалого застосування. Особливо гостро ця проблема стоїть у пацієнтів з коморбідною патологією через вимушену поліпрагмазію, особливо у випадках відсутності явних симптомів захворювань, гарного самопочуття, недостатніх знань пацієнта про своє захворювання. Не останнє значення має і низький соціально-економічний статус пацієнта. За даними літератури, прихильність до терапії статинами залишається недостатньо високою [384].

Оскільки вважається, що судинний вік можна розцінювати як аналог біологічного віку, існує думка, що його зниження очікувано поліпшить функції інших систем, що призведе до зменшення віку всього організму. Таким чином, судинний вік може бути ідеальною мішенню для будь-яких антиейджингових втручань. Крім того, зниження судинного віку може мати подвійну вигоду: з одного боку, зниження судинного віку та віку організму в цілому, а з іншого боку, зниження ССУ. На цей час описано багато плейотропних ефектів статинів (протизапальний, ендотелійпротекторний, антиоксидантний, антиапоптичний та інш.) [243,282], що лягло в основу припущення щодо антиейджингової дії статинів, яка дискутується в останні роки [244,265]. Більш того, вважається, що плейотропні ефекти не є суворо дозозалежні. Наприклад, показано, що плейотропні ефекти розувастатину більш виражені при низьких дозах, ніж при високих. На моделі, проведеній на мишах, розувастатин у низьких дозах значно збільшував щільність капілярів та прискорював кровообіг хірургічно спричиненої ішемії кінцівок, що супроводжувалося збільшенням циркулюючих ендотеліальних клітин-попередників [419]. Ці ефекти не спостерігалися при використанні розувастатину у високих дозах. Крім визначених плейотропних ефектів в останні роки активно досліджується здатність статинів покращувати функціональну активність клітин, пригнічувати процес вкорочення теломер, таким чином затримувати процес старіння [149]. У дослідженні West of Scotland Coronary Prevention Trial, показано, що терапія статинами може знизити ризик розвитку ІХС у пацієнтів з короткими теломерами [164]. Проте вплив статинів на процеси судинного старіння ще потребує уточнення, оскільки не можна ігнорувати появу даних, щодо можливого погіршення ОС, функціонального стану ендотелію на тлі лікуванням статинами [412], що, без сумніву, не може не вплинути на загальну оцінку статинів як ліків з антиейджинговими властивостями.

Показано, що довготривало нелікований СГТ у пацієнтів з рівнем ТТГ в діапазоні 7-10 мкМО/мл асоціюється з більш високим ризиком розвитку ІХС навіть в осіб із низьким серцево-судинним ризиком [338]. Вплив замісної терапії левотироксином на фактори КВР при СГТ вивчались в багатьох дослідженнях. Так існує певна кількість досліджень, присвячених впливу терапії левотироксином на ліпідний профіль у пацієнтів із СГТ [19,187,326], але ефект використання левотироксину для зниження рівня ліпідів у сироватці крові у пацієнтів при субклінічній формі гіпотиреозу визнається не всіма дослідниками [358]. Так,деякі клінічні випробування показали, що немає чітких доказів того, що терапія левотироксином СГТ з рівнем ТТГ <10 мМО/л може покращити стан ліпідів та інші серцево-судинні фактори ризику [181]. У доповіді робочої групи Сполучених Штатів щодо профілактики (U.S. Preventive Services Task Force - USPSTF) вказувалося, що із семи оцінюваних досліджень, присвячених впливу лікування СГТ на значення ліпідів, у шести замісна терапія не приводила до поліпшення показників ліпідного обміну [341]. Проте вважається, що додавання замісної терапії до статинотерапії може сприяти посиленню гіполіпідемічної терапії та розвитку більш стійкого ефекту лікування дисліпідемії при гіпотиреозі [358]. На цей час бракує даних щодо впливу комбінованої терапії статинами та левотироксином на рівень дисліпідемії при СГТ наразі недостатнього ефекта монотерапії статинами.

# У метааналізі, який включав 29 досліджень (10 рандомізованих контрольних досліджень і 19 проспективних досліджень) вивчено вплив лікування тироксином на рівень АТ у пацієнтів з СГТ, і зроблено висновок, що замісна терапія LT-4 при СГТ сприяє значному зниженню АТ, що може забезпечувати сприятливий ефект на КВР у цих пацієнтів [231]. З іншого боку, результати великого подвійного сліпого рандомізованого плацебо-контрольованого дослідження (TRUST) за участю 737 пацієнтів похилого віку (65 років і старше) зі СГТ не показали переваг від терапії тироксином щодо контролю АТ, хоча зниження АТ не було первинною кінцевою точкою в цьому дослідженні, та вибірка мала вікові обмеження й не може бути узагальнена для всіх вікових груп [361].

# У метааналізі, який був проведений вченими зі США [148], продемонстровано значне зменшення ТКІМ та покращення ліпідного профілю в пацієнтів зі СГТ, а також позитивний вплив на деякі модифіковані фактори КВР (АТ) на тлі терапії левотироксином. Автори підкреслюють, що призначення левотироксину мало сприятливий вплив на ТКІМ незалежно від початкового підвищення рівня ТТГ (як при ТТГ≤ 10,0 мМО/л, так і при ТТГ>10,0 мМО/л) та може відіграти значну роль в уповільненні або запобіганні прогресуванню атеросклерозу. Також зазначено, що позитивний вплив замісної терапії був більш значущий при терміні лікування понад 6 місяців порівняно з більш коротким періодом лікування.

Залишається невизначеним питання впливу терапії левотироксином на ризик розвитку ССУ. Існуючи дані суперечливі, відносяться до різних вікових груп та в цілому отримані на ізольованому СГТ, або наявність супутньої патології не бралося до уваги [140,187,315]. Відомо, що наявність коморбідної патології може погіршувати перебіг захворювань більшою мірою, ніж ізольована форма захворювання, що має значення для розробки актуальних ліквально-профілактичних засобів. Так у рандомізованому подвійному сліпому плацебо-контрольованому дослідженні було продемонстровано більш виражене ушкодження нирок на тлі погіршення ОС у пацієнтів з ЦД 2 типу та діабетичною нефропатією при наявності СГТ [182]. Призначення левотироксину в цьому дослідженні призводило до зниження ОС та зменшення ураження нирок.

# Виходячи із існуючих даних, лікування левотироксином СГТ показано молодим особам із рівнем ТТГ>4,0 мкМО/мл [187]. В осіб похилого віку лікування повинно бути індивідуалізованим і базуватися на наявності симптомів з урахуванням рівнів ТТГ та розпочинатися при рівнях ТТГ ≥ 10 мкМО/мл низькими дозами, щоб уникнути несприятливих серцево-судинних ефектів від передозування [184], через те, що люди похилого та старечого віку більш чутливі до впливу тиреоїдних гормонів, ніж молоді особи, а замісна гормональна терапія L-тироксином може спровокувати ішемію міокарда, ускладнюватися шлуночковими екстрасистолами. В існуючих протоколах немає чітких рекомендацій щодо ведення пацієнтів середнього віку з рівнями ТТГ менше 10,0 мкМО/мл, зокрема при наявності високого КВР або супутніми ССЗ або ЦД 2 типу [247].

Таким чином, на сьогоднішній день накопичені дані, які свідчать про те, що СГТ може виступати в якості фактора, який впливає на перебіг ГХ у поєднанні зі ЦД 2 типу, але існує низка питань, які потребують більш детального вивчення, з метою оцінки прогнозу, розробки нових маркерів ранньої діагностики серцево-судинного ризику, для більш досконалих методів профілактики та призначення більш ефективних схем терапевтичного впливу на фактори КВР. Не визначений рівень ТТГ у діапазоні 4,1-10,0 мкМО/мл, який можна розцінювати як значимий для серцево-судинного ризику при цій коморбідності. З огляду на дуже незначну кількість даних, присвячених впливу СГТ у на таку поєднану патологію, як ГХ та ЦД 2 типу, вивчення та розуміння сумарного ризику розвитку ССУ дозволить розробити профілактичні та вдосконалити терапевтичні підходи для цієї когорти пацієнтів.

# рОЗДІЛ 2.

# КЛІНІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ТА ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1 Клінічна характеристика та об’єкт дослідження

Дисертаційну роботу виконано на базі поліклінічного відділення ДУ «Національний інститут терапії імені Л.Т. Малої НАМН України». Перед проведенням усіх процедур дослідження, всім пацієнтам була надана інформація щодо мети дослідження, процедур, переваги та ризики, пов'язані з дослідженням і можливі незручності. Усі пацієнти були проінформовані, що участь у цьому дослідженні добровільна, вони можуть відмовитися від участі, або припинити участь у дослідженні в будь-який час, без будь-яких штрафних санкцій або втрати переваг. Усі пацієнти, яких було залучено до дослідження, підписали Інформовану згоду на участь у дослідницькому проекті.

На проведення дослідження було отримано дозвіл комісії з біоетики Харківського національного медичного університету МОЗ України, яка засвідчила, що дослідження проводилося відповідно до вимог Гельсинської декларації прав людини (1964), Конференції з гармонізації належної клінічної практики (ICH GCP), Конвенції Ради Європи щодо захисту прав і гідності людини у зв'язку з використанням досягнень біології та медицини (Конвенція про права людини та біомедицину) (ETS-164), включаючи додатковий протокол до Конвенції про біомедичні дослідження від 25.01.2005 р. і законодавством України.

Дослідження включало три етапи (рис.2.1).

Перший (популяційний) етап, який включав 500 осіб, чоловіки та жінки віком 44-75 років, які знаходяться на спостереженні або звернулися в поліклініку НІТ НАМНУ, з будь-якого приводу з обов'язковим зазначенням в анамнезі наявності ГХ. Було проаналізовано медичну документацію (амбулаторні та стаціонарні карти пацієнтів) з метою виявлення ЦД 2 типу, СГТ, критеріїв виключення, оцінки наявності факторів ризику для

проведення стратифікації загального серцево-судинного ризику за категоріями низького, середнього, високого та дуже високого ризику [319]. Таким чином, всі хворі виявилися високого та дуже високого ризику. На даному етапі було сформовано групу пацієнтів з ізольованою ГХ ІІ стадії (n=106) згідно з існуючою класифікацією ГХ [275].

Субклінічні форми дисфункції ЩЗ потребують ранньої діагностики за допомогою анкетування. На цьому етапі пацієнтам, які мали ГХ та ЦД 2 типу (n=355), з метою виявлення СГТ, було запропоновано опитування за допомогою опитувальника ризику наявності гіпотиреозу - Hypothyroid Risk Questionnaire (HRQ) (див. Додаток А) [237]. Для визначення ризику розвитку СГТ ураховувалися показники, які представлені в 3-х секціях: А - симптоми (у балах), B - загальні ризики (у балах), С - додаткові ризики (у балах). Оцінка ризику розвитку гіпотиреозу проводилася шляхом розрахунку сумарного балу на підставі зіставлення ризику за симптомами та загального ризику розвитку гіпотиреозу, що дозволяє визначити сумарний ризик розвитку гіпотиреозу за балами: низький ризик, помірний ризик, високий ризик. Результати анкетування враховувалися при подальшому дослідженні та проведенні аналізу отриманих даних.

На другому етапі 355 пацієнтам з веріфікованим діагнозом ГХ та ЦД 2 типу було проведено дослідження тиреоїдного обміну, за результатами якого було виявлено 69 (19.44±2,10%) пацієнтів з гіпотиреозом та 286 пацієнтів без порушення функції ЩЖ. Відсоток виявлення гіпотиреозу в нашому дослідженні порівняний з даними інших дослідників, які виявили серед осіб з коморбідним перебігом ГХ та ЦД 2 типу більший відсоток гіпофункції ЩЗ, зокрема й на субклінічному рівні, ніж у загальній популяції [367].

Так

Пацієнти з ГХ

(n=500)

Пацієнти з ГХ

(n = 106) – група 1

Пацієнти з ГХ+ЦД 2 типу

(n = 355)

Пацієнти з ГХ+ЦД 2 типу+СГТ, що приймають статини

(n = 39)

Пацієнти з ГХ+ЦД 2 типу + маніфестний гіпотиреоз, (n = 7)

Пацієнти з ГХ+ЦД 2 типу

(n = 130)

Рівень ТТГ<4,0 мкМО/мл?

Ні

Так

Пацієнти з ГХ+ЦД 2 типу +СГТ

(n = 62)

Пацієнти з ГХ+ЦД 2 типу (n=156) – група 2

Період спостереження – 12місяців.

Заключний візит

Пацієнти з ГХ+ЦД 2 типу+СГТ

(n = 8)

Призначення статинів

I ЕТАП

II ЕТАП

III ЕТАП

Приймають статини?

Ні

Рис 2.1 Дизайн дослідження

Пацієнти з ГХ +ЦД 2 типу +СГТ, (n = 54)

Пацієнти з ГХ+ЦД 2 типу+СГТ, що приймають статини

(n = 93) – група 3

Призначення левотироксину

Еутіреоз

Серед пацієнтів з ГХ поєднаної зі ЦД 2 типу, у яких був виявлений гіпотиреоз, у 62 (89,86±3,63%) пацієнтів був виявлений субклінічний гіпотиреоз, а в 7 (10,14±3,63%) пацієнтів – маніфестний гіпотиреоз. Особи з маніфестним гіпотиреозом не залучалися до подальшої програми дослідження.

У зв’язку з наявністю завдань дослідження щодо вивчення впливу статинотерапії на досліджувальні показники, пацієнти з поєднаним перебігом ГХ та ЦД 2 типу незалежно від функціонального стану ЩЗ (n=355) були поділені на дві групи залежно від прийому статинів: пацієнти, які приймають статини (n=191) та пацієнти, які з будь – яких причин, не приймають статини (n=164). Серед пацієнтів, які не приймають статини, не було осіб з наявністю в анамнезі непереносимості цих лікарських засобів. Пацієнти з поєднаним перебігом ГХ, ЦД 2 типу та СГТ, які не приймали статини до початку дослідження (n=8) та пацієнти з поєднаним перебігом ГХ та ЦД 2 типу без СГТ, які приймали статини до початку дослідження, до подальших етапів дослідження не включались. Пацієнти з ГХ та ЦД 2 типу та неушкодженою функцією ЩЗ (n=156), які не приймали статини, склали 2 групу в дослідженні. Для дослідження впливу замісної терапії левотироксином на метаболічно-генетичні та антропометричні показники, що вивчалися в дослідженні, у групу 3 (n=93) були залучені пацієнти з поєднаним перебігом ГХ, ЦД 2 типу та СГТ, які до початку дослідження регулярно приймали статини: 39 осіб було відібрано на першому етапі дослідження (пацієнти, у яких на тлі ГХ та ЦД 2 типу раніше був діагностований СГТ, але ніякої замісної терапії ці пацієнти не отримували) та 54 пацієнти на другому етапі дослідження.

Згідно існуючих рекомендацій діагноз СГТ підтверджувався при наявності дворазового, з інтервалом 3 або 6 місяців, виявлення рівня ТТГ, що перевищує верхню межу референтного діапазону (4,0 мкМОд/мл), на тлі нормальних рівнів T4 (10,3-24,5 пмоль/л) та T3 (2,3-6,3 пг/мл). Для відбору пацієнтів були використані діагностичні критерії ГХ, схвалені Європейськими рекомендаціями з діагностики та лікування АГ (2013, 2018) [275,397]. Діагноз СГТ та ЦД 2 типу ставився згідно із затвердженим Наказом МОЗ № 1118 від 21.12.2012 «Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при цукровому діабеті 2 типу» [116], та згідно з рекомендаціями Європейської тиреоїдологічної асоціації (2013) таАмериканської діабетичної асоціації(the American Diabetes Association) і Європейською асоціацією з вивчення цукрового діабету (the European Association for the Study of Diabetes) (2015,2018) [185,239,314].

Перед залученням до дослідження всі хворі на тлі дієтичних рекомендацій отримували стандартизований лікувальний комплекс, щодо до існуючих міжнародних та національних рекомендацій до лікування ГХ та ЦД 2 типу [115,116,185,239,397]. Стабільну антигіпертензивну терапію всі пацієнти отримували не менше 6 місяців до залучення в дослідження в індивідуально підібраних дозах з використанням ІАПФ/БРА II, діуретиків (індапамід); частина пацієнтів отримувала антагоністи кальцію (амлодипін або лерканідипін). В якості антидіабетичної терапії пацієнти з ЦД 2 типу отримували метформін в індивідуально підібраних дозах від 1000 до 2000 мг на добу, 7 (2,81%) пацієнтів додатково приймали інгібітор натрий-глюкозного котранспортеру 2 типу (SGLT2) та 12 (4,82%) пацієнтів - агоніст глюкагоноподібного пептиду- 1 (ГПП‑1) [168,190]. Всі пацієнти з патологією ендокринної системи були проконсультовані ендокринологом.

Проведення анкетування осіб з ГХ та ЦД 2 типу виявило значну його чутливість до СГТ (Таблиця 2.1): серед осіб з верифікованим СГТ у переважної більшості 83,87±3,81% був виявлений високий ризик гіпотиреозу та осіб з низьким ризиком виявлено не було. Серед пацієнтів з ГХ та ЦД 2 тиу без порушення функції ЩЗ низький та помірний ризик гіпотиреозу мали 48,08±4,00%, високий ризик – 51,92±4,00%. Це свідчить, що анкетування за допомогою опитувальника Hypothyroid Risk Questionnaire (HRQ) може бути корисним при скринінговому обстеженні також і пацієнтів з коморбідною патологією для виявлення осіб з високим ризиком СГТ.

Таблиця 2.1

Сумарний ризик розвитку гіпотиреозу за результатами анкетування в досліджуваних групах пацієнтів з коморбідною патологією

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Сумарний ризик  розвитку гіпотиреозу | Групи пацієнтів | | | |
| група 2  (n=156) | | група 3  (n=93) | |
| абс. | % | абс. | % |
| Низький ризик | 10 | 6.41±1,96 | 0 | 0 |
| Помірний ризик | 65 | 41.67±3,95 | 16 | 17.02±3,91 |
| Високий ризик | 81 | 51,92±4,00 | 78 | 83,87±3,81 |

На цьому етапі пацієнтам, які були відібрані, проводилося комплексне клініко-біохімічне, антропометричне, імуноферментне та генетичне обстеження. За дизайном дослідження всі хворі з ГХ були розподілені на групи (Рис. 2.2) залежно від супутньої патології: група 1 - хворі з ізольованою ГХ (n=106) – група порівняння, група 2 - 156 хворих з поєднаним перебігом ГХ та ЦД 2 типу, групу 3 склали пацієнти з поєднаним перебігом ГХ, ЦД 2 типу та СГТ (n=93). Третя група складалася з пацієнтів, у яких було виявлено СГТ при активному скринінгу осіб з ГХ та супутнім ЦД 2 типу (n=39) і пацієнтів з раніше діагностованим СГТ, який відповідає критеріям включення (n=54). Середня тривалість ГХ – (10,2 ± 2,16) роки, ЦД 2 типу – (5,25±3,23) роки, СГТ, який був встановлений до скрінінгу (1,56±0,83) роки.

Рис. 2.2 Розподіл пацієнтів за групами.

# Поряд із цим усі пацієнти були розподілені на дві вікові підгрупи: підгрупа І – 44-60 років, підгрупа ІІ – 61-75 років згідно з класифікацією вікових груп ВООЗ (Таблиця 2.2) [23].

Таблиця 2.2

Розподіл пацієнтів за віковими підгрупами

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
|  | Підгрупа І  (44-60 років) | | Підгрупа ІІ  (61-75 років) | |
|  | абс. | % | абс. | % |
| 1 група (n=106) | 47 | 44,34±4,82 | 59 | 55,66±4,82 |
| 2 група (n=156) | 70 | 44,87±3,98 | 86 | 55,13±3,98 |
| 3 група (n=93) | 36 | 38,71±5,05 | 57 | 61,29±5,05 |

# Для визначення впливу рівнів ТТГ на субклінічному рівні та з’ясування порогового рівня ТТГ щодо підвищення КВР пацієнти з ГХ, ЦД 2 типу та СГТ були розподілені залежно від вихідного рівня ТТГ на 2 підгрупи: підгрупа А – рівень ТТГ від 4,1 до 6,0 мкМО/мл (n=52); підгрупа Б – рівень ТТГ від 6,1 до 10 мкМО/мл (n=41).

Середній вік хворих 1-ї групи становив (60,29±0,79) роки, із них чоловіків було 34 (32,08±4,53 %), жінок – 72 (67,92±4,53 %), в другій групі середній вік – (62,11±0,64) роки, чоловіків було 82 (52,56±4,00%), жінок – 74 (47,44±4,00 %), у групі 3 середній вік був (61,71±0,87) роки, чоловіків було 12 (12,9±3,48 %), жінок – 81 (87,1±3,48 %) . До контрольної групи увійшло 30 осіб без наявності в анамнезі та клінічних ознаків ССЗ, ендокринопатій та важких хронічних соматичних захворювань. Середній вік осіб, що увійшли до контрольної групи, становив 58,40±1,80 років. Групи були порівнянні за віком і статтю.

Аналіз розподілу пацієнтів з ГХ та ЦД 2 типу без порушення функції ЩЗ та з СГТ за віковими групами, ураховуючи ризик розвитку гіпотиреозу за результатами анкетування, виявив, що зі збільшенням віку ймовірність розвитку гіпотиреозу переважно знижується (табл. 2.3).

Таблиця 2.3

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Сумарний ризик розвитку гіпотиреозу/  підгрупа | Група 2 | | Група 3 | |
| Підгрупа І  (44-60 років)  (n=56) | Підгрупа ІІ  (61-75 років)  (n=100) | Підгрупа І  (44-60 років)  (n=37) | Підгрупа ІІ  (61-75 років)  (n=56) |
| Низький ризик, n (%) | 8  (14,29±4,68) | 4  (4,00±1,96)  р=0,021 | 0 | 0 |
| Помірний ризик, n (%) | 23  (41,07±6,57%) | 39  (39,0±4,88%)  р>0,05 | 5  (13,51±5,62%) | 15  (26,78±5,92%)  р>0,05 |
| Високий ризик, n (%) | 39  (69,6±6,14 %) | 43  (43,0±4,95%)  р=0,002 | 31  (83,78±6,06%) | 42  (75,0±5,79%)  р>0,05 |

Примітка: р- рівень значущості відмінностей при при порівнянні пацієнтів вікової підгрупи І з пацієнтами вікової підгрупи ІІ, відповідно, у групах

Так, у пацієнтів групи 2 віком від 44 до 60 років низький ризик розвитку гіпотиреозу був достовірно вище, ніж у старшій вікової групі (14,28±4,8% проти 4,0±1,96% пацієнтів,відповідно, р=0,021), за наявності СГТ осіб з низьким ризиком виявлено не було незалежно від вікової групи. Кількість хворих з помірним ризиком розвитку гіпотиреозу у групі 2 та 3 між віковими підгрупами практично не відрізнялася (р>0,05). Високий ризик гіпотиреозу спостерігався в віковій групі 44-60 років більшою мірою, ніж серед осіб вікової категорії 61-75 років, як при наявності СГТ, так і при відсутності порушення функції ЩЗ, сягаючи достовірних відмінностей у групі 2 (р=0,002), що суперечить існуючим даним, щодо збільшення гіпотиреозу, зокрема субклінічного, з віком [59,121].

Аналіз скарг досліждувальних хворих проводився на підставі опитування та даних анкетування. У ході дослідження встановлено, що обстежені хворі без порушення функції ЩЗ (n=262) найчастіше скаржилися на головний біль, а саме 188 пацієнтів (71,76±2,78%, з них n1-ої групи=76 (71,7±4,37%), n2-ої групи =112 (71,79±3,60%)), на біль у ділянці серця – 183(69,85±2,83%, з них n1-ої групи =76 (71,7±4,37%), n2-ої групи = 107 (68,59±3,72%)), запаморочення – 96 (36,64±2,98%), з них n1-ої групи=36 (33,96±4,60%), n2-ої групи =63 (40,38±3,93%)), задишку – 208 (79,39±2,50%, з них n1-ої групи=86 (81,13±3,80%), n2-ої групи =122(78,21±3,31%)), проблеми зі сном – 169(64,5±2,96%, з них n1-ої групи=93 (87,74±3,19%), n2-ої групи =114 (73,08±3,55%)), зниження пам`яті – 193 (73,66±2,72%), з них n1-ої групи=76 (71,7±4,37%), n2-ої групи =117(75±3,47%)), зниження концентрації уваги – 164(62,6±2,99%), з них n1-ої групи=66(62,26±4,71%) n2-ої групи =98(62,82±3,87)).

Хворі з ГХ, ЦД 2 типу та СГТ порівняно з хворими на поєднаний перебіг ГХ та ЦД 2 типу значно частіше скаржилися на задишку (88,17±3,35% проти 78,21±3,31%, р=0,049, відповідно), проблеми зі сном (91,40±2,91% проти 48,72±4,00%, р<0,001, відповідно), відчуття поколювання в тілі (63,44±4,99% проти 50%±4,00%, р=0,040, відповідно), також частіше надавали скарги на зниження концентрації уваги (73,11±4,60% проти 62,82%±3,87, р>0,05 , відповідно), біль у суглобах (86,02±3,59% проти 81,41%±3,11%, р>0,05, відповідно), підвищена плаксивість (50,53±5,18% проти 43,59%±3,97%, р>0,05, відповідно), але достовірних відмінностей між групами знайдено не було.

Проведення гендерного аналізу найбільш частих симптомів виявило достовірні відмінності серед хворих групи 1, так на головний біль скаржились 77,78±4,90% жінок та 47,06±8,56% чоловіків (р=0,002), на біль у ділянці серця - 78,08±4,78% жінок та 47,06±8,56% чоловіків (р<0,001), запаморочення – 29,17±5,36% жінок та 73,53±7,57% чоловіків ( р<0,001), задишку – 77,78±4,90% жінок та 94,12±4,03% чоловіків (р=0,037), проблеми зі сном мали 91,67±3,26% жінок та 50,0±8,57% чоловіків (р<0,001), зниження пам`яті – 75,0±5,10% жінок та 44,12±8,51% чоловіків (р=0,002), зниження концентрації уваги – 66,67±5,55% жінок та 17,24±7,81% чоловіків (р<0,001). В групах пацієнтів з коморбідною патологією достовірні гендерні відмінності найбільш частих скарг спостерігались рідше, ніж при ізольованій ГХ. Так, серед пацієнтів групи 2 на головний біль скаржились 64,86±5,55% жінок та 80,49±4,38% чоловіків (р=0,029), на біль у ділянці серця - 52(70,27±5,31%) жінок та 67,07±5,19% чоловіків (р>0,05), на запаморочення –47,3±5,80% жінок та 32,93±5,19% чоловіків (р>0,05), задишку – 89,19±3,61% жінок та 67,07±5,19% чоловіків (р<0,001), проблеми зі сном 70,27±5,31% жінок та 73,17±4,89% чоловіків (р>0,05), на зниження пам`яті – 75,68±4,99% жінок та 71,95±4,96% чоловіків (р>0,05), зниження концентрації уваги – 58,11±5,73% жінок та 67,07±5,19 % чоловіків (р>0,05). Серед хворих групи 3 на головний біль скаржились 64,2±5,33% жінок та 8,33±7,98% чоловіків (р<0,001), на біль у ділянці серця 70,37±5,07% жінок та 33,33±13,61% чоловіків (р=0,012), на запаморочення – 46,91±5,54% жінок та 66,67±13,61% чоловіків (р>0,05), задишку –88,89±3,49% жінки та 58,33±14,23% чоловіків (р=0,006), проблеми зі сном мали 70,37±5,07% жінок та 66,67±13,61% чоловіків (р>0,05), на зниження пам`яті – 76,54±4,71% жінок та 50,0±14,43% чоловіків (р>0,05), зниження концентрації уваги – 59,26±5,46% жінок та 66,67±13,61% чоловіків (р>0,05).

Аналіз скарг, що зустрічаються найчастіше за даними опитування, з урахуванням вікової підгрупи пацієнтів продемонстрував, що серед осіб вікової категорії від 44 до 60 років на головний біль скаржилися 55,32±7,25% пацієнтів групи 1, усі 100,0% пацієнтів групи 2, 63,89±8,00% пацієнтів групи 3 (р1-2<0,001, р1-3>0,05, р2-3<0,001); на біль у ділянці серця – 44,68±7,25% пацієнта групи 1, 50,00±5,98% – групи 2 та 55,56±8,28% - групи 3 (р1-2>0,05, р1-3>0,05, р2-3>0,05); на запаморочення – 46,81±7,28% пацієнтів групи 1, 52,86±5,97% – групи 2 та 41,67±8,22% пацієнтів групи 3 (р1-2>0,05, р1-3>0,05, р2-3>0,05); на задишку – 78,72±5,97% хворих групи 1, 62,86±5,77% – групи 2, 88,89±5,24 % – групи 3(р1-2>0,05,р1-3>0,05, р2-3=0,005); проблеми зі сном мали 65,96±6,91% пацієнтів групи 1, 87,14±4,00% –групи 2 та 83,33±6,21% – групи 3 (р1-2=0,007, р1-3>0,05, р2-3>0,05); зниження пам`яті відмічали 68,09±6,80% пацієнтів групи 1, 85,71±4,18% пацієнтів групи 2 та 72,22±7,46% групи 3 (р1-2=0,023, р1-3>0,05, р2-3>0,05); зниження концентрації уваги спостерігали 55,32±7,25% пацієнтів 1-ї групи, 65,71±5,67% – 2-ї групи та 66,67±7,86% – 3-ї групи (р1-2>0,05, р1-3>0,05, р2-3>0,05).

Серед осіб у віковому діапазоні 61-75 років на головний біль скаржились 71,19±5,90% пацієнтів 1-ї групи, 62,79±5,21% - 2-ї групи та 54,39±6,60% - 3-ї групи (р1-2>0,05, р1-3>0,05, р2-3>0,05); на біль у ділянці серця 86,44±4,46% пацієнтів 1-ї групи, 75,58±4,63% – 2-ї групи, 64,91±6,32% – 3-ї групи (р1-2>0,05, р1-3=0,007, р2-3>0,05); на запаморочення – 23,73±5,54% пацієнтів групи 1, 41,86±5,32% – групи 2 та 35,09±6,32% - групи 3 (р1-2=0,025, р1-3>0,05, р2-3>0,05), на задишку – 76,27±5,54% пацієнтів групи 1, 83,72±3,98% - групи 2 та 89,47±4,06% – групи 3 (р1-2>0,05, р1-3>0,05, р2-3>0,05), на проблеми зі сном – 89,83±3,93% пацієнтів групи 1, 70,93±4,90% - групи 2, 92,98±3,38% - групи 3 (р1-2>0,05, р1-3>0,05, р2-3>0,05); на зниження пам`яті – 76,27±5,54% пацієнтів групи 1, 70,93±4,90% –групи 2, 70,17±6,06% – групи 3 (р1-2>0,05, р1-3>0,05,р2-3>0,05); зниження концентрації уваги відмічали 67,8±6,08% пацієнтів у першій групі, 62,79±5,21% – у другій групі, 75,44±5,70% – у третій групі (р1-2>0,05, р1-3>0,05, р2-3>0,05).

Характеристики антропометричних даних та тиреоїдного обміну пацієнтів досліджуваних груп та групи контролю подано у Таблиці 2.4. За дизайном дослідження середній вік між досліджуваними групами та групою контролю вірогідно не відрізнявся.

Таблиця 2.4

Показники антропометричних даних та тиреоїдного обміну, (M±m)

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Показник | група контроля  (n=30) | група 1  (n=106) | група 2  (n=156) | група 3  (n=93) | Значимість, Р |
| Вік, роки | 58,40±1,80 | 60,29±0,79\* | 62,11±0,64\* | 61,71±0,87\* | р1-2>0,05  р1-3>0,05  р2-3>0,05 |
| МТ,кг | 75,2±1,34 | 84,08±0,85\* | 88,18±0,89\* | 81,35±1,11\* | р1-2<0,001  р1-3=0,049  р2-3<0,001 |
| ІМТ, кг/м2 | 26,85±0,36 | 29,05±0,92\* | 30,53±0,63\* | 28,56±0,38\* | р1-2=0,031  р1-3>0,05  р2-3=0,001 |
| САТ, мм. Рт. ст. | 127,23±1,24 | 138,83±1,40\* | 146,03±0,92\* | 142,39±1,28\* | р1-2=0,001  р1-3>0,05  р2-3=0,019 |
| ДАТ, мм. рт. ст. | 78,67±0,97 | 86,58±0,91\* | 89,58±0,71\* | 87,12±0,88\* | р1-2=0,010  р1-3>0,05  р2-3=0,032 |

*Продовження табл. 2.4*

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| ПАТ,мм. рт. ст. | 48,57±1,34 | 52,25±0,83\* | 56,88±0,82\* | 55,40±0,97\* | р1-2<0,001  р1-3=0,014  р2-3>0,05 |
| ТТГ, мкМОд/мл | 2,10 ± 1,11 | 2,74±0,10 | 2,46±0,09 | 6,03±0,16\* | р1-2=0,047  р1-3=0,001  р2-3=0,001 |
| T4 вільн, пмоль/л | 12,20±2,46 | 17,32±1,42 | 14,37±0,20 | 14,32±0,29 | р1-2=0,042  р1-3=0,041  р2-3>0,05 |
| T3 вільн, пг/мл | 4,22±0,95 | 6,12±0,21 | 5,78±0,19 | 5,02±0,16 | р1-2>0,05  р1-3=0,001  р2-3=0,003 |

Примітка: \* - р<0,05 – рівень значущості відмінностей порівняно з контрольною групою, р1-2 - рівень значущості відмінностей при порівнянні групи 1 та 2, р1-3 - рівень значущості відмінностей при порівнянні групи 1 та 3, р2-3 - рівень значущості відмінностей при порівнянні групи групи 2 та 3

Наявність коморбідної патології супроводжувалася статистично значущими відмінностями за МТ та ІМТ порівняно з пацієнтами з ізольованою ГХ. Так, при поєднаному перебігу ГХ та ЦД 2 типу МТ та ІМТ були достовірно вищими, ніж при ізольованій ГХ (МТ: 88,18±0,89 кг проти 84,08±0,85 кг, р<0,001; ІМТ: 30,53±0,63 проти 29,05±0,92, р=0,031), а за наявності СГТ - МТ була достовірно нижчою, ніж у разі ізольованій ГХ (МТ: 81,35±1,11 кг проти 84,08±0,85 кг, р<0,001), проте ІМТ достовірно не відрізнявся (28,56±0,38 проти 29,05±0,92, р>0,05). Порівняно з групою контролю всі групи пацієнтів мали достовірно вищі МТ (р<0,001) та ІМТ (р<0,001).

Для характеристики типу маси тіла визначався ІМТ. На цей час використовується класифікація, розроблена Національним інститутом здоров'я (National Health Institute - NIH) США, і схвалена Всесвітньою організацією охорони здоров'я (Табл. 2.5) [186].

Таблиця 2.5

Класифікація типу маси тіла за ІМТ (ВООЗ, 1997 року)

|  |  |
| --- | --- |
| Тип маси тіла | ІМТ кг/м2 |
| Дефіцит маси тіла | менше 18 |
| Нормальна маса тіла | 18,5-24,9 |
| Підвищена маса тіла | 25-29,9 |
| Ожиріння I ступеня | 30-34,9 |
| Ожиріння II ступеня | 35-39,9 |
| Ожиріння III ступеня | Більше 40 |

За типом МТ всі групи розподілялись наступним чином (Таблиця 2.6):

Таблиця 2.6

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Тип маси тіла | Група контролю  (n=30) | 1 група  (n=106) | 2 група  (n=156) | 3 група  (n=93) | ІМТ кг/м2 |
| Дефіцит маси тіла | 0 | 0 | 0 | 0 | менше 18 |
| Нормальна маса тіла, n %) | 12  (40,0±8,94) | 6 \*  (5,66±2,24) | 4 \*  (2,56±1,26) | 11\*  (11,83±3,35)  р=0,003 | 18,5-24,9 |
| Підвищена маса тіла, n %) | 17  (56,67±9,05) | 64  (60,38±4,75) | 78  (50,0±4,00) | 57  (61,29±5,05) | 25-29,9 |
| Ожиріння I ступеня, n (%) | 1  (3,3±3,28) | 29\*  (27,36±4,33) | 54\*  (34,62±3,81) | 20\*  (21,28±4,26)  р=0,029 | 30-34,9 |
| Ожиріння II ступеня, n (%) | 0 | 5 (4,72±2,0%) | 18  (11,54±2,56) | 5  (5,32±2,34) | 35-39,9 |
| Ожиріння III ступеня, n (%) | 0 | 2  (1,89±1,32) | 2  (1,28±0,90) | 0 | Більше 40 |

Примітка: \* - р<0,05 – рівень значущості відмінностей у порівнянні з контрольною групою, р1-2 - рівень значущості відмінностей при порівнянні групи 1 та 2, р1-3 - рівень значущості відмінностей при порівнянні групи 1 та 3, р2-3 - рівень значущості відмінностей при порівнянні групи групи 2 та 3

Переважна більшість пацієнтів, незалежно від групи, мала надмірну МТ або ожиріння І ступеня. Незважаючи на те, що існують дані щодо позитивної асоціації між ІМТ та рівнями ТТГ у зв’язку з посиленою експресією ТТГ-рецепторів на адипоцитах, що призводить до збільшення рівнів ТТГ у тучних осіб та кумуляції жиру [367], у нашій роботі найбільша кількість осіб з нормальною масою тіла -11,83±3,35% спостерігалась у групі 3, в групі 2 кількість осіб з нормальною МТ була достовірно менше, ніж у групі 3 (2,56±1,26% проти11,83±3,35, р=0,003), але достовірної різниці з групою 1 (5,66±2,24%) виявлено не було (р>0,05) (табл. 2.6). Отримані дані співпадають з думкою дослідників, які не виявили негативного впливу СГТ на МТ, зокрема в похилому віці [215].

Незважаючи на довготривалу постійну антигіпертензивну терапію АТ, в усіх досліджуваних групах був вищий ніж у групі контролю. Наявність ЦД 2 типу супроводжувалася достовірно вищими рівнями САТ, ДАТ і ПАТ ніж при ізольованій ГХ. Існує величезна доказова база, яка показує, що ЦД і ГХ мають спільні патофізіологічні механізми, що призводить до негативного синергічного впливу при коморбідному перебігу. Цікавим виявився факт, що всупереч існуючим уявленням про наявність підвищеного АТ при СГТ [320] у групі поєднаного перебігу ГХ, ЦД 2 типу та СГТ спостерігалися достовірно більш низькі рівні САТ(р=0,019) і ДАТ (р=0,032) ніж при поєднаному перебігу ГХ та ЦД 2 типу. В осіб з ізольованою ГХ рівень ПАТ був достовірно нищім, ніж у пацієнтів з коморбідною патологією незалежно від функціонального стану ЩЖ ( р=0,001 при порівнянні з групою 2, р=0,014 - з групою 3). Наявність СГТ призводила до статистично значущих відмінностей за рівнями ТТГ між групою 3 та іншими групами в дослідженні.

Відповідно до поставлених завдань, на даному етапі дослідження, окрім загальної клінічної оцінки та аналізу наявності та ступеня вираженості традиційних факторів серцево-судинного ризику, вимірювали фактори, пов'язані з дисфункцією ендотелію, оксидативним стресом, хронічним судинним запаленням та маркери судинного старіння.

# На третьому етапі згідно існуючих клінічних рекомендацій і протоколів пацієнтам з коморбідним перебігом ГХ та ЦД 2 типу було призначено аторвастатин 20 мг або розувастатин 10мг [88,177]. Пацієнти з ГХ, ЦД 2 типу та СГТ додатково отримували левотироксин в індивідуально підібраних дозах від 12,5 до 75 мкг/добу з поступовим титруванням дози (крок титрування 4 тиждні) до досягнення еутиреозу (значень ТТГ в діапазоні 0,4-4,0 мкМОд/мл). В рандомізованих клінічних дослідженнях було показано, що добова доза 25 - 50 мкг з подальшим коригуванням дози є ефективною для нормалізації підвищеного рівня ТТГ у сироватці крові у пацієнтів із СГТ [367]. Тривалість спостереження становила 12 місяців, наприкінці якого було здійснене клініко-лабораторне та інструментальне обстеження.

2.2 Методи дослідження

Усім пацієнтам, залученим до дослідження, з метою верифікації діагнозу, визначення ступеня важкості захворювання, виявлення антропометричних, метаболічних змін та процесів «судинного» старіння, проведене комплексне клініко-біохімічне, імуноферментне, інструментальне та генетичне дослідження, що було виконано на базі клініко-діагностичної лабораторії та лабораторії імуно-біохімічних і молекулярно-генетичних досліджень ДУ «Національний інститут терапії імені Л.Т.Малої НАМН України» в рамках існуючого договору про співпрацю (№1 від 26 грудня 2017 року та №244 від 17 грудня 2018р). Клініко-лабораторне обстеження пацієнтів проводилося згідно існуючих правил (Наказ N356 МОЗ України від 22.05.2009 «Про затвердження протоколів надання медичної допомоги пацієнтам з ендокринними захворюваннями», Наказ № 384 МОЗ України від 24.05.2012 р. «Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при артеріальній гіпертензії», Наказ МОЗ України N 1118 від 21.12.2012 «Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при цукровому діабеті 2 типу», Наказ № 564 МОЗ України від 13.06.2016 «Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги профілактика серцево-судинних захворювань») [96,114-116].

У відповідності до поставленої мети та завдань при залученні до дослідження використовувалися такі критерії включення: наявність ГХ ізольовано або в сполученні зі ЦД 2 типу, або в сполученні зі ЦД 2 типу та СГТ.

До дослідження не включали пацієнтів із симптоматичною АГ, ЦД 1 типу, вторинноінсулінозалежним ЦД 2 типу та іншими ендокринологічними порушеннями, клінічними ознаками ІХС (зокрема наявність коронарної реваскуляризації в анамнезі), хронічною серцевою недостатністю вище ІІ ф.к. за NYHA, важкими супутніми хронічними соматичними захворюваннями, наявності в анамнезі ускладнень з боку серцево-судинної системи таких як інфаркт міокарда, гостре порушення мозкового кровообігу, тромбоемболії гілок легеневої артерії, наявність клінічно значущих аритмій, хронічної хвороби нирок з рівнем креатиніну > 200 мкмоль/л, декомпенсованими захворюваннями печінки з порушенням її функції, ревматичними захворюваннями, психічними захворюваннями, зловживанням алкоголю, після трансплантації будь-якого органу, супутніми онкологічніми захворюваннями, або наявністю в анамнезі злоякісного захворювання будь-якої локалізації та стадії в межах попередніх 5 років до відбору, ускладненнями перебігу ЦД 2 типу. Критеріями виключення пацієнтів з дослідження також були прийом препаратів йоду, глюкокортикоїдів, аміодарону, препаратів літію, прийом препаратів, що містять естрогени, вагітність. Пацієнти з раніше встановленим діагнозом маніфестного гіпотиреозу або СГТ, які отримують замісну терапію, та пацієнти після хірургічного лікування ЩЗ також не залучалися до дослідження. Наявність в анамнезі протягом останнього місяця загострення хронічних соматичних захворювань, гострих інфекцій або оперативних втручань було підставою для відстроченого включення в дослідження не менш ніж на 2 місяці.

Для оцінки біологічного віку використовували метод В.П.Войтенка та співавт. як найбільш доступний та інтегральний. Він полягає в розрахунку фактичного значення БВ для кожного обстеженого та нормування його індивідуальних значень шляхом зіставлення з розрахунковою належною величиною, яка відповідна популяційному стандарту – належному біологічному віку (НБВ) [35,45,128]. Для розрахунку БВ використовували такі показники: САТ(мм рт. ст.), ПАТ (мм рт. ст.), час статичного балансування на лівій нозі (СБ) у секундах, час затримки дихання на вдиху (ЗДВ) в секундах, МТ(кг) і суб'єктивна оцінка стану здоров'я (СОЗ, ум. од.) - кількість несприятливих відповідей за анкетою. Визначення індексу СОЗ проводилося за анкетою, яка складалася з 29 питань ( табл.2.7).

Таблиця 2.7

|  |
| --- |
| 1. Чи турбує вас головний біль? 2. Чи можна сказати, що ви легко прокидаєтеся від будь-якого шуму? 3. Чи турбуює вас біль у ділянці серця? 4. Чи вважаєте ви, що в останні роки у вас погіршився слух? 5. Чи вважаєте ви, що в останні роки у вас погіршився зір? 6. Чи намагаєтеся ви пити тільки киплячу воду? 7. Чи поступаються вам місцем у громадському транспорті? 8. Чи турбуює вас біль у суглобах? 9. Чи впливає на ваше самопочуття зміна погоди? 10. Чи бувають у вас такі періоди, коли через хвилювання ви втрачаєте   сон? |

*Продовження табл. 2.7*

|  |
| --- |
| 1. Чи турбують вас закрепи? 2. Чи турбуює вас біль у ділянці печінки? 3. Чи бувають у вас запаморочення? 4. Чи вважаєте ви, що зосередитися зараз вам стало важче, ніж у   минулому?   1. Чи турбує вас ослаблення пам'яті, забудькуватість? 2. Чи відчуваєте ви в різних частинах тіла печіння, поколювання,   "повзання мурашок ''?   1. Чи турбують вас шум або дзвін у вухах? 2. Чи тримайєте ви для себе в домашній аптечці одне з таких ліків:   валідол, нітрогліцерин, серцеві краплі?   1. Чи бувають у вас набряки на ногах? 2. Чи доводиться вам відмовлятися від деяких страв? 3. Чи буває у вас задишка при швидкій ходьбі? 4. Чи турбуює вас біль у ділянці попереку? 5. Чи доводиться вам вживати з лікувальною метою будь-яку мінеральну   воду?   1. Чи турбує вас неприємний смак у роті? 2. Чи можна сказати, що ви стали легко плакати? 3. Чи буваєте ви на пляжі? 4. Чи вважаєте ви, що зараз ви також працездатні, як і раніше? 5. Чи бувають у вас такі періоди, коли ви відчуваєте себе радісно   збудженим, щасливим?   1. Як ви оцінюєте стан свого здоров'я? |

Для перших 28 питань можливі відповіді "Так" або "Ні". Несприятливими вважаються відповіді "Так" на питання 1-25 і відповіді "Ні" на питання 26-28. На питання 29 в анкеті можливі такі відповіді: "гарне", "задовільне", "погане" і "дуже погане". Несприятливим вважається одна з двох останніх відповідей. При кількості несприятливих відповідей, що дорівнює нулю, здоров'я вважалося ідеальним, при 29 - поганим. Отриману величину індексу СОЗ вводили у формулу для визначення показника БВ.

Розрахунок БВ проводили за формулою:

БВ чоловіків = 26,985+0,215×САТ–0,149×ЗДВ–0,151×СБ + 0,723×СОЗ (2.1)

БВ жінок = (-1,463)+0,415×ПАТ–0,141×СБ+0,248×МТ+0,694×СОЗ (2.2)

Значення НБВ обчислювалися за наведеними нижче формулами:

НБВ чоловіків = 0,629×КВ + 18,56; (2.3)

НБВ жінок = 0,581×КВ + 17,24. (2.4)

де КВ — календарний вік індивідууму в роках .

Про абсолютне відхилення БВ від популяційного стандарту судили за коефіцієнтом біологічного віку (БВ-НБВ), про відносне відхилення - за індексом (БВ/НБВ). При БВ-НБВ=0 або БВ/ДБВ=1 реєструвалася відповідність БВ популяційної нормі. Відхилення від цих величин свідчило про прискорений або сповільнений темп старіння - чим вище відхилення БВ від його належної величини (БВ-НБВ>0, БВ/ДБВ>1), тим швидше старіє індивідуум, і навпаки, чим більше БВ відстає від НБВ (БВ-НБВ<0, БВ/НБВ<1), тим повільніший темп старіння [4].

Антропометричне дослідження проводилося з визначенням таких показників як: вимірювання росту; визначення МТ за допомогою ваг медичних РП-150, № 175304/80. Вираховування ІМТ проводилося за формулою Кетле:

ІМТ = МТ / Р2 (2.5)

Артеріальний тиск вимірювали в положенні сидячи після 10-15 хвилин відпочинку, використовуючи сфігмоманометр №31304500 (Erka, Chemnitz, Німеччина). Вимірювання АТ здійснювали на обох руках, остаточний вимір проводили на тій руці, де були вищі показники. Визначаючи середній показник, повторні вимірювання здійснювали ще двічі через 2-х хвилинні інтервали. Пульсовий артеріальний тиск вимірювали як різницю між САТ і ДАТ, оцінювали в мм.рт.ст.

Для дослідження лабораторних параметрів забір крові проводився вранці натще ( через не менш ніж 10-годин після останнього прийому їжі) із ліктьової вени в пробірки з внесеними реактивами. Сироватку крові отримували шляхом інкубування пробірок із кров’ю протягом 30 хв. При температурі (+37) ºС, потім відшаровували від стінки пастерівською піпеткою, згусток, що утворювався, інкубували при (+4) ºС протягом 1 години для ретракції згустку. Отриману сироватку переносили в скляні пробірки, центрифугували протягом 15 хв при 1500 обертах за хвилину, відокремлювали супернатант і розливали в пробірки типу «Епендорф». Зразки зберігали при (-20) ºС не більш 3 місяців до проведення дослідження [60].

Оцінку порушень ліпідного обміну проводили на підставі рекомендацій з діагностики та лікування дисліпідемій Європейського товариства кардіологів (ЄТК) та Європейського товариства з атеросклерозу (ЄТА) (2016 р.), а також методичних рекомендацій з дисліпідемії Асоціації кардіологів України (2018р.) [32,177]. Для оцінки ліпідного обміну у всіх пацієнтів ферментативним методом на біохімічному аналізаторі “Humalаyzer” (№ 2106-1709) визначали рівень ЗХС, ХС ЛПВЩ та ТГ з використанням набору реактивів фірми “Human” (Німеччина). Уміст холестерину в складі ХС ЛПДНЩ обчислювали за формулою Friedewald W.T. з урахуванням вимірювання показника в ммоль/л:

ХС ЛПНЩ = ЗХС – (ХС ЛПВЩ ± ТГ/2,22) (2.6)

Концентрація холестерину в складі ліпопротеїдів дуже низької щільності (ХС ЛПДНЩ) визначали за значенням співвідношення в *ммоль/л*:

*ХС ЛДПНЩ = ТГ/2,2,* (2.7)

З метою аналізу вуглеводного обміну досліджували рівні глюкози натщесерце глюкозооксидазним методом, уміст глікованого гемоглобіну (HbA1с, %) у якості показника, який характеризує довгостроковий глікемічний контроль, у венозній крові - методом іонообмінної хроматографії на біохімічному напівавтоматичному аналізаторі «ERBA CHEM-7-RU» (ERBA LACHEMA s.r.o., Czech Republic) з використанням комерційної тест-системи фірми «Human» (Німеччина) відповідно з доданою інструкцією.

Концентрацію інсуліну визначали імуноферментним методом з використанням напівавтоматичного імуноферментного мікропланшетного аналізатора «ImmunoChem - 2100» (HighTechnology, Inc., США) з використанням набору реагентів «DRG Instruments GmbH» (Німеччина). Концентрацію інсуліну в пробі виражали в мікро Міжнародних Одиницях у мл сироватки – мкМО/мл.

Концентрацію С-реактивного протеїну - СРП, фактора некрозу пухлин-α - ФНП-α вимірювали імуноферментним методом з використанням наборів реагентів виробництва «Вектор-Бест» (РФ) на напівавтоматичному імуноферментному мікропланшетному аналізаторі «ImmunoChem - 2100» (HighTechnology, Inc., США).

Для кількісної оцінки ступеня вираженості інсулінорезистентності використовували математичну модель гомеостазу (Homeostasis Model Assesment - HOMA) з визначенням індексу HOMA-IR за формулою:

інсулін (мкОД/мл) × глюкоза(ммоль/л) натщесерце/22,5 (2.8)

При індексі НОМА>2,77 пацієнтів вважали інсулінорезистентними.

У зв`язку з тим, що ранковий час -це період найбільшої активності гіпоталамо-гіпофізарно-надниркової системи, забір крові для визначення показників гормонального статусу проводився о 6-7 годині ранку, після нічного сну натще після не менш ніж 8-10 годин періоду голодування. З метою верифікації діагнозу СГТ на тлі АІТ досліджувалася концентрація ТТГ, вільного тироксину (Т4 віл), вільного трийодтиронину (Т3віл) та аутоантитіл до тиреопероксидази (АТ-ТПО) у сироватці крові за допомогою імуноферментного аналізу з використанням діагностичних наборів реактивів виробництва «Хема», (РФ). Референтні значення становили менш 30 МОд/мл та менш 50 МОд/мл - для жінок старше 50 років.Референтні значення ТТГ у сироватці крові становили 0,4- 4,0 мкМОд/мл, рівень вільного Т4 - 10,0- 23,2 пмоль/л (в осіб до 60 років) та 10,0 – 21,0 пмоль/л (старше за 60 років), вільного Т3 – 1,63-3,78 пг/мл.

У якості показників оксидантно-антиоксидантної системи досліджували: рівні МДА у якості маркера ОС, а активність ГПО в еритроцитахта вміст сульфгідрильних груп (SH-груп) у сироватці крові в якості маркерів АОЗ.

Кров ретельно перемішували у відповідних комерційних вакутайнерах та центрифугували при 1600 g протягом 15 хв при температурі 4°С для отримання сироватки та плазми крові. Аліквоти плазми або сироватки переносили в чисті поліпропіленові пробірки та зберігали до проведення аналізу при (-70)оС, уникаючи повторного заморожування-відтаювання. Еритроцити зі зразків крові тричі промивали 0,9 % розчином NaCl в об’ємному співвідношенні 1:5 та центрифугували при 2000 об/хв протягом 10 хв. Гемолізат отримували шляхом додавання до відмитих еритроцитів дистильованої води у співвідношенні 1:100 з наступним центрифугуванням 10 хв при 6000 об/хв для видалення мембран еритроцитів.

Визначення МДА в сироватці крові проводили за реакцією з тіобарбітуровою кислотою (ТБК, («Organika», Німеччина)). Метод заснований на реакції між МДА й ТБК (при температурі 100 ºС у кислому середовищі рН 2,5-3,5) [3,131].Продуктом реакції є забарвлений триметиловий комплекс, уміст якого вимірювали шляхом фотометрії при 532 нм на колориметрі фотоелектричному „SPECOLL-11”. Концентрацію МДА розраховували в мкмоль/л за формулою:

МДА = Ед·**·** (16,5/0,156) = Ед **·**·105,77 (мкмоль/л), (2.9)

де Ед – екстинція дослідного зразка; 16,5 — коефіцієнт розведення сироватки в пробі; 0,156 — коефіцієнт мікромолярної екстинції забарвленого комплексу при 532 нм.

Визначення вмісту SH-груп у сироватці крові проводили фотометричним методом з використанням специфічного тіолового реагенту – 5,5 дитіобіснітробензойної кислоти (ДТНБ) (Merck, Німеччина) у реакції тіолдисульфідного обміну [3]. ДТНБ є дисульфідним хромогеном, який легко відновлюється SH-речовинами з утворенням забарвленого комплексу (Дmax=412нм). Уміст SH-груп розраховували за формулою:

SH-групи = (Ед – Ер) **·** 25/11,4 (ммоль/л), (2.10)

де Ед та Ер – екстинція дослідного та референсного зразка, відповідно; 25 – коефіцієнт розведення сироватки крові; 11,4 - коефіцієнт мілімолярної екстинції забарвленого комплексу ДТНБ з SH-групами (λ=412 нм).

Активність ГПО в гемолізаті (1/100 ЕДТА-плазми крові ) визначали за зменшенням вмісту відновленого глутатіону (Merck, Німеччина) у процесі 5-хвилинної інкубації дослідного зразка гемолізату в присутності окислюючого субстрату – гідроперекису кумолу (Merck, Німеччина). Уміст відновленого глутатіону визначали в кольоровій реакції на сульфгідрильні групи з ДТНБ (ДТНБ-SH**)**. Розрахунок активності ГПО здійснювали в мккат/г гемоглобіну за формулою [3,131]:

активність ГПО = ((Ер – Ед) **·** 6 **·** 100 **·** 1000)/(11,4 **·** 300 **·** Hb) = (Ер – Ед) **·** 175,44/Hb), (2.11)

де: Ер – екстинція референсного зразка; Ед – екстинція дослідного зразка; Hb – концентрація гемоглобіну в гемолізаті (г/л); 6, 100 – коефіцієнти розведення зразка; 1000 – коефіцієнт перерахунку ммоль в мкмоль; 300 – коефіцієнт перерахунку на 1 с інкубації; 11,4 – коефіцієнт мілімолярної екстинції забарвленого комплексу ДТНБ-SH при 412 нм.

У подальшому здійснювали перерахунок активності ГПО в мккат/г гемоглобіну, концентрацію якого визначали фотометричним методом з використанням стандартних наборів реактивів (Реагент, Україна). Вимірювання екстинції проводили на колориметрі фотоелектричному «Spekol-11» (Carl Zeiss JENA, Німеччина).

У якості маркера окислювального ушкодження ДНК оцінювали вміст 8-OH-dG у сироватці крові методом імуноферментного аналізу на напівавтоматичному імуноферментному мікропланшетному аналізаторі «ImmunoChem - 2100» (HighTechnology, Inc., США) з використанням набору реактивів "Bio-Vendor" (Чеська республіка). Нормальне значення цього показника становило 6,77±0,16 пг/мл.

Оцінку морфологічного стану судинного ендотелію здійснювали за допомогою підрахунку ЦДЕК у крові за методом Hladovec J. у модифікації Rajec J. та співавт. (2007) з використанням фазово-контрастної мікроскопії [323]. При цьому нормальне значення цього показника становило - 4,5кл±1,8/100мкл. Біохімічний маркер ангіогенезу та ЕД - васкулоендотеліальний фактор росту (ВЕФР) - у крові досліджували методом імуноферментного аналізу на напівавтоматичному імуноферментному мікропланшетному аналізаторі «ImmunoChem - 2100» (HighTechnology, Inc., США) за допомогою набору реактивів виробництва „IBL InternationalGmbH”, Germany (Німеччина). Середнє значення референтного значення показника становило (127,0±36,8) пг/мл.

Для оцінки морфологічного стану ЩЗ використовували УЗД за допомогою ультразвукової діагностичної системи „ LOGIQ-5” (№ 1822SU6) з використанням стандартної методики дослідження з оцінкою об 'єму ЩЗ, її долей, стану ехногенності, наявності вузлів та кіст, фіброзних включень та зернистості.

Для виявлення ранніх проявів атеросклерозу проведено неінвазивне дослідження екстракраніального відділу брахіоцефальних артерій з вимірюванням ТКІМ. Для оцінки ТКІМ при дуплексному скануванні використовували ультразвукову діагностичну систему „ LOGIQ-5”, з лінійним датчиком із частотою не менш 7 МГц в В-режимі. Згідно із сучасними міжнародними рекомендаціями, проводили вимірювання ТКІМ задньої стінки загальної сонної артерії (ЗСА). Згідно з рекомендаціями Європейського товариства з кардіології, Європейського товариства з артеріальній гіпертензії та Європейського товариства кардіовізуалізаціі, у якості маркера судинного ушкодження вважається ТКІМ ЗСА > 0.9 мм або наявність бляшки (відзначається як ТКІМ ≥ 1,5 мм або фокусне потовщення на 0,5 мм або на 50% від значення ТКІМ загальної сонної артерії) [317]. У свою чергу, Європейське товариство кардіовізуалізаціі рекомендує індивідуальний підхід (з урахуванням статі та віку) до визначення нормальних значень ТКІМ [349]. У зв'язку із цим, з метою подальшої оцінки прогностичної значимості вимірювання ТКІМ щодо коронарного атеросклерозу та його ускладнень, у дослідженні були використані порогові величини ТКІМ для чоловіків від 40 до 50 років - 0,8 мм, старше 50 років - 0,9 мм, для жінок до 45 років - 0,7 мм , від 45 до 60 років - 0,8 мм, старше 60 років - 0,9 мм.

До спеціальних методів, які застосовувалися в дисертаційній роботі, слід віднести молекулярно-генетичні, на підставі даних яких проводилося визначення судинного старіння. Останні роки значна увага приділяється оцінці відносної довжини теломер в якості маркера судинного старіння. Відносну довжину теломер виміровали в клітинах букального епітелію та лейкоцитах периферичної крові.

ДНК для визначення відносної довжини теломер виділяли з букального епітелію та лейкоцитів периферичної крові з використанням наборів реактивів ДНК-сорб-АМ та ДНК-сорб-В («Амплісенс», РФ), відповідно. Концентрацію ДНК в зразках вимірювали флюорометричним методом на флюорометрі Qubit 3.0 (Life Technologies, США) з використанням набору реактивів Qubit dsDNA HS Assay Kits (Life Technologies, США). Зразки ДНК розводили до концентрації 2-4 нг/мкл та зберігали до проведення ампліфікації при - 20оС.

Визначення ВДТ проводили методом ПЛР з детекцією флюоресценції в реальному часі згідно з протоколом, описаним Cawthon R.M., 2009 [178]. Для ампліфікації теломерних послідовностей використовували праймери, виробництва «Invitrogen» (Thermo Fisher Scientific):

* + Tel-G ACACTAAGGTTTGGGTTTGGGTTTGGGTTTGGGTTAGTGT
  + Tel‑C TGTTAGGTATCCCTATCCCTATCCCTATCCCTATCCCTAACA/

Для ампліфікації референтного однокопійного гена ALB (альбумін) використовували праймери виробництва «Invitrogen» (Thermo Fisher Scientific):

* ALBU CGGCGGCGGGCGGCGCGGGCTGGGCGGAAATGCTGCACAGAATCCTTG
* ALBD GCCCGGCCCGCCGCGCCCGTCCCGCCGGAAAAGCATGGTCGCCTGTT.

Для кожної із систем праймерів готували дві реакційні суміші на необхідну кількість зразків з використанням майстер-міксу «iQ SYBR Green Supermix» (BioRad Laboratories, США) (табл. 2.8).

Реакційні суміші готували безпосередньо перед використанням. У стриповані пробірки для ПЛР вносили 16 мкл реакційної суміші та 4 мкл ДНК. Для побудови калібрувальних кривих, необхідних для оцінки середньої довжини теломер, проводили серію розведень контрольного зразка ДНК окремо для теломерної послідовності та для однокопійного гена.

Таблиця 2.8

Приготування реакційної суміші для ПЛР

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Суміш | № п/п | Компонент | Кінцева концентрація, нМ | Об’єм на 1 зразок, мкл |
| Суміш 1  ТЕЛ | 1 | Вода для ПЛР |  | 5,4 |
| 2 | SSO SYBR Green Supermix (2х) | 1х | 10 |
| 3 | Праймер Tel G, 20 мкМ | 300 | 0,3 |
| 4 | Праймер Tel C, 20 мкМ | 300 | 0,3 |
| Суміш 2  АЛБ | 1 | Вода для ПЛР |  | 5,3 |
| 2 | SSO SYBR Green Supermix (2х) | 1х | 10 |
| 3 | Праймер ALBU 20 мкМ | 350 | 0,35 |
| 4 | Праймер ALBD, 20 мкМ | 350 | 0,35 |
| Зразок |  | Стандарт або зразок ДНК |  | 4 |

Кожен зразок досліджували в 3 технічних повторах. Ампліфікацію проводили з використанням системи детекції CFX96 Touch (BioRad Laboratories, США) за спільним протоколом для цільового (теломери) та референтного (альбумін) гена зі зчитуванням сигналу на 8 та 10 кроці, відповідно (Табл. 2.9).

Таблиця 2.9

Програма ампліфікації.

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Етап | Крок | Кількість циклів | Температура, час |
| 1 | 1 |  | 95 оС, 15 хв |
| 2 | 2 | 2 | 94 оС – 15 сек  49 оС – 15 сек  94 оС – 15 сек  49 оС – 15 сек |
| 3 |
| 4 |
| 5 |
| 3 | 6 | 32 | 94 оС – 15 сек  62 оС – 10 сек  74 оС – 15 сек + зчитування сигналу - теломери  84 оС – 10 сек  88 оС – 15 сек + зчитування сигналу - альбумін |
| 7 |
| 8 |
| 9 |
| 10 |

За допомогою програмного забезпечення CFX96 TouchSoftware V.3 (BioRadLaboratories, США) проводили побудову калібрувальних графіків та оцінку ефективності реакції ампліфікації для теломерної матриці (Т) та однокопійного референтного гена (S). Для оцінки відносної довжини теломер (T/S) розраховували різницю порогових циклів для теломерної та референтної послідовностей за формулою ∆Ctx= Ctтел. - Ctреф., а також середнє ∆Ctк для всіх стандартних та контрольних зразків. Нормалізацію значення Т/S для кожного з аналізованих зразків проводили відносно середнього значення ∆Ctк за формулою:

Т/S = [ 2 –(∆Ct x - ∆Ct к] = [ 2 - ∆∆Ct] (2.12)

Обстеження хворих 2 та 3 групи проводили двічі, при залучені до дослідження та через 12 місяців для оцінки ефективності терапії, що проводилася.

2.3. Методи статистичного аналізу

Статистичний аналіз результатів дослідження здійснювали за допомогою пакету прикладних програм SPSS 19 для Windows.

Аналіз досліджуваних параметрів щодо нормальності розподілу здійснювали за тестом Шапіро-Уїлка. Кількісні змінні представлені у вигляді М ± m (М – середня величина, m – її стандартна помилка), якісні ознаки описували у вигляді частоти подій (% від нормального числа спостережень). Для визначення відмінностей використовували t-критерій Стьюдента для залежних і незалежних вибірок. Частоту ознак в групах порівнювали за допомогою критерію χ2. .

Для визначення наявності та характеру зв’язків між різними проявами та патогенетичними факторами різних процесів проводили кореляційний аналіз з використанням критерію Пірсона (r) і шкали Чеддока.

Для визначення ролі окремих факторів використовували дисперсійний аналіз, для визначення ймовірності розвитку серцево-судинної події - метод логістичної регресії. Імовірність настання події для деякого випадку розраховувалася за формулою,

** (2.13)

де *z = b0+b1x1+b2x2+…+bnxn ,*

*х1, х2, …, хn* - значення незалежних змінних,

*b1,b2,…bn*  - коефіцієнти, розрахунок яких є завданням бінарної логістичної регресії,

*b0* – константа

Параметри моделі оцінювалися за допомогою методу максимальної правдоподібності. Перевірка значущості підібраних коефіцієнтів проводилася за допомогою статистики Вальда, що представляє собою квадрат відносини відповідного коефіцієнта до його стандартної помилки:

 (2.14)

Загальна оцінка згоди між впливом виявлених в моделі факторів ризику та реально зафіксованим настанням несприятливого результату проводилася з використанням тесту згоди Хосмера-Лемешова. При р>0,05 приймалася гіпотеза про узгодженість. Для всіх інших видів аналізу відмінності вважали вірогідними при р<0,05.

Частину дисперсії, яку можна пояснити за допомогою логістичної регресії, визначали за допомогою показників Кокса, Шелла та Нейджелкерка.

Оцінку діагностичної сили отриманої моделі визначали з використанням аналізу операційних характеристик діагностичних тестів (ROC), який включав розрахунки чутливості, специфічності, загальної кількості коректних передбачень та побудови ROC-кривої із визначенням площі під нею (AUC).

РОЗДІЛ 3.

КЛІНІКО-МЕТАБОЛІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ГІПЕРТОНІЧНОЇ ХВОРОБИ В ПОЄДНАННІ З ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ 2 ТИПУ БЕЗ ПОРУШЕННЯ ФУНКЦІЇЇ ЩИТОПОДІБНОЇ ЗАЛОЗИ ТА ПРИ НАЯВНОСТІ СУБКЛІНІЧНОГО ГІПОТИРЕОЗУ

3.1. Особливості ліпідного та вуглеводного обміну у хворих на гіпертонічну хворобу в поєднанні з цукровим діабетом 2 типу без порушення функції щитоподібної залози та з субклінічним гіпотиреозом з урахуванням гендерних та вікових особливостей.

# На даний час активно обговорюється значення та несприятливий вплив СГТ на перебіг і прогноз ССЗ [117,220]. Багато авторів сходяться на думці, що навіть мінімальне підвищення концентрації ТТГ тягне за собою значні відхилення в роботі серцево-судинної системи [129]. Також у великій кількості робіт були досліджені порушення обміну ліпідів при гіпотиреозі [18,313]. Однак до цього часуне існує чіткої думки щодо впливу субклінічної гіпофункції ЩЗ на рівень ліпідів у сироватці крові, зокрема при коморбідній патології, яка включає ГХ та ЦД 2 типу.

Наявність ознак атерогенної дисліпідемії в цьому дослідженні відзначалась у 62,26±4,70% пацієнтів з ГХ. При поєднаному перебігу ГХ та ЦД 2 типу без порушення функції ЩЗ ознаки атерогенної дисліпідемії спостерігались у 51,28±4,00% пацієнтів, а при наявності СГТ, незважаючи на прийом статинів, - у 74,19±4,54% пацієнтів.

При порівняльному аналізі показників ліпідного обміну (таблиця 3.1) було відзначено достовірне (р<0,001) збільшення рівнів ЗХС, ТГ, ХС ЛПНЩ, ХС ЛПДНЩ при зменшенні рівня ХС ЛПВЩ у групах пацієнтів порівняно з групою контролю. Відсутність достовірних змін спостерігалася лише при порівнянні рівнів ХС ЛПВЩ контрольної групи та групи 1 (р>0,05). Рівні ЗХС у хворих з коморбдною патологією порівняно з хворими з ізольованою ГХ достовірно були нижче лише при порівнянні 1-ї та 2–ї групи. При поєднаному перебігу ГХ, ЦД 2 типу та СГТ спостерігалося достовірне підвищення ЗХС порівняно з пацієнтами з ГХ та ЦД 2 типу (р=0,002).

Рівні ТГ при коморбідній патології були достовірно вище, ніж при ізольованій ГХ незалежно від функціонального стану ЩЖ (р1-2=0,004, р1-3=0,004). Наявність СГТ супроводжувалася більш високими значеннями ТГ порівняно із хворими на поєднаний перебіг ГХ та ЦД 2 типу, але достовірних відмінностей знайдено не було (р>0,05). Рівні ХС ЛПВЩ при коморбідній патології були нижче, ніж при ізольованій ГХ, достовірні відмінності спостерігались як між групами 1 та 2 (р=0,001), та і при порівнянні групи 1 та 3 (р=0,009).

Таблиця 3.1

Порівняльний аналіз показників ліпідного обміну (M±m)

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Показник | Група контролю  (n=30) | 1 група  (n=106) | 2 група  (n=156) | 3 група  (n=93) | Значимість,  р |
| ЗХС,  ммоль/л | 4,65± 0,33 | 5,96±0,14\* | 5,25±0,10\* | 5,78±0,13\* | р1-2=0,001  р1-3>0,05  р2-3=0,002 |
| ТГ, ммоль/л | 0,94 ±0,03 | 1,58±0,08\* | 1,89±0,07\* | 2,01±0,13\* | р1-2=0,004  р1-3=0,004  р2-3 >0,05 |
| ХС ЛПВЩ, ммоль/л | 1,53 ± 0,02 | 1,41±0,04 | 1,22±0,03\* | 1,27±0,03\* | р1-2=0,001  р1-3=0,009  р2-3>0,05 |
| ХС ЛПДНЩ, ммоль/л | 0,43± 0,01 | 0,69±0,03\* | 0,85±0,04\* | 0,88±0,05\* | р1-2=0,009  р1-3=0, 004  р2-3>0,05 |
| ХС ЛПНЩ, ммоль/л | 2,68±0,04 | 3,78±0,14\* | 3,21±0,11\* | 3,54±0,11\* | р1-2=0,002  р1-3>0,05  р2-3=0,048 |

Примітка: \* - р<0,001 – рівень значущості відмінностей у порівнянні з контрольною групою, р1-2 - рівень значущості відмінностей при порівнянні групи 1 та 2, р1-3 - рівень значущості відмінностей при порівнянні групи 1 та 3, р2-3 - рівень значущості відмінностей при порівнянні групи 2 та 3

# Наявність СГТ не призводила до достовірних відмінностей рівней ХС ЛПВЩ при порівнянні між собою груп пацієнтів з коморбідною патологією (р2-3>0,05). Статистично значущі відмінності рівнів ХС ЛПДНЩ спостерігалися між групою пацієнтів із ізольованою ГХ та групами пацієнтів з поєднаним перебігом ГХ та ЦД 2 типу незалежно від функціонального стану ЩЗ (р1-2=0,009, р1-3=0, 004). Між групами з коморбідною патологією достовірних відмінностей в рівнях ХС ЛПДНЩ знайдено не було (р>0,05).

Пацієнти з ізольованою ГХ мали найбільші рівні ХС ЛПНЩ, але достовірні відмінності були виявлені лише при порівнянні з групою 2 (р1-2=0,002, р1-3>0,05). При коморбідній патології, за наявністю СГТ, спостерігалися достовірно більш високі рівні ХС ЛПНЩ порівняно з хворими без порушення функції ЩЗ (р2-3=0,048). Отже наявність СГТ поглиблює ступінь атерогенної дисліпідемії у хворих з поєднаним перебігом ГХ та ЦД 2 типу, що підтверджує існуючі дані про наявність атерогенної дисліпідемії на тлі гіпофункції ЩЗ як фактора ризику прогресування атеросклерозу і, відповідно, ризику розвитку його ускладнень [16,220].

# Наявність зв'язку між виразністю дисфункції ЩЗ і кардіоваскулярними змінами продемонстровано в багатьох дослідженнях. Однак незаперечний консенсус досягнутий лише щодо факту високої клінічної та прогностичної ролі при рівні ТТГ понад 10 мкМОд/мл. Питання про роль СГТ при рівні ТТГ менш 10 мкОД/мл залишається відкритим. Існують нечисленні роботи, у яких фігурують рівні ТТГ в 6-7 мкОД/мл як порогові з точки зору серцево-судинного ризику, оскільки є дані про більш високу частоту ІХС і загальної смертності в цієї когорти пацієнтів [279]. Оскільки визначення порогового рівня ТТГ, при входженні в який ймовірність серцево-судинних порушень стає значущою, є актуальним завданням, у цій роботі досліджувані показники розглядалися зокрема й щодо рівня ТТГ 6-7 мкМОд/мл.

# Як було зазначено, з урахуванням суперечливих даних щодо посилення більшості властивих СГТ порушень за мірою збільшення ТТГ, було проведено більш детальний аналіз показників ліпідного обміну, залежно від рівня ТТГ (Таблиця 3.2).

Таблиця 3.2

Порівняльна характеристика показників ліпідного спектру між пацієнтами на гіпертонічну хворобу, цукровий діабет 2 типу та субклінічний гіпотиреозом з урахуванням рівня ТТГ, (M±m)

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Показник | Група 3а  (рівень ТТГ від 4,0 до 6,0 мкМОд/мл)  (n=52) | Група 3б  (рівень ТТГ від 6,1 до 10 мкМОд/мл)  (n=41) | Значимість,  р |
| ЗХС, ммоль/л | 5,70±0,05 | 5,88±0,07 | р=0,039 |
| ТГ, ммоль/л | 1,81±0,15 | 2,28±0,18 | р= 0,048 |
| ХС ЛПВЩ, ммоль/л | 1,30±0,04 | 1,24±0,06 | р>0,05 |
| ХС ЛПНЩ, ммоль/л | 3,55±0,15 | 3,52±0,17 | р>0,05 |
| ХС ЛПДНЩ, ммоль/л | 0,81±0,06 | 0,97±0,10 | р>0,05 |

Було виявлено, що при рівнях ТТГ 6,1-10,0 мкМОд/мл спостерігалися достовірно більш високі рівні ЗХС (5,88±0,07 ммоль/л проти ±5,70±0,05 ммоль/л, р=0,039) та ТГ (2,28±0,18 ммоль/л проти 1,81±0,15 ммоль/л, р=0,048), що, вказує на більш атерогенну дисліпідемію, ніж при рівнях ТТГ до 6,0 мкМОд/мл. Рівні ХС ЛПДНЩ, ХС ЛПВЩ та ХС ЛПНЩ при цьому розподілі практично не відрізнялись (р>0,05). Наявність більш атерогенної дисліпідемії в пацієнтів з ТТГ > 6,0 мкМОд/мл узгоджується з результатами робіт, які демонструють більш негативний прогноз щодо розвитку ССЗ та їх ускладнень при СГТ з рівнем ТТГ більш 6 мкМОд/мл [18, 279]. Такі результати можна пояснити не тільки тим, що СГТ надає прямий несприятливий вплив на функціональний стан серцево-судинної системи, але й тим, що при цьому ризик розвитку атеросклерозу, ССЗ та їх ускладнень підвищується через зміни метаболізму. Метааналіз 11 проспективних досліджень, у яких було обстежено понад 50 000 осіб, показав, що смертність від ІХС збільшується при рівні ТТГ, що перевищує 7 мкМОд/мл [18]. Наявність коморбідної патології в нашому дослідженні здійснює синергічний негативний вплив на метаболічні процеси, що призводить до значних проатерогенних змін ліпідного спектру при менш вираженому підвищенні ТТГ, ніж у метааналізі. Проведення однофакторного дисперсійного аналізу в 3 групі виявило значущий вплив ТТГ на рівні ЗХС (р=0,005), ХС ЛПНЩ (р=0,005), ХС ЛПВЩ (р=0,018).

Проведення порівняльного аналізу в групі пацієнтів з ГХ, ЦД 2 типу та СГТ залежно від статі виявив відсутність достовірних відмінностей між показниками ліпідного профілю у жінок порівняно з чоловіками. Проте, рівень ЗХС у жінок був на 12,05% вищий за чоловіків, ТГ – на 8,56%, ХС ЛПНЩ – на 8,84%. Рівні ХС ЛПВЩ у жінок були на 8,40% вище, ніж у чоловіків. Це свідчить про наявність більш атерогенної дісліпідемії в жінок порівняно з чоловіками при гіпофункції ЩЗ навіть на субклінічному рівні [162,376].

З метою уточнення впливу ТТГ на ліпідний обмін як у жінок, так і у чоловіків при коморбідній патології, було проведено порівняльне оцінювання рівнів ліпідів між групами пацієнтів однієї статі без порушення функції ЩЗ та при наявності СГТ (Таблиця 3.3).

У жінок з ГХ та ЦД 2 типу при супутньому СГТ була виявлена більш виражена дисліпідемія, ніж при відсутності порушення функції ЩЖ, що проявлялося достовірним збільшенням усіх атерогенних фракцій ліпідів, хоча достовірні відмінності спостерігалися лише при порівнянні рівнів ЗХС (р=0,036).

Таблиця 3.3

Гендерні відмінності показників ліпідного спектру в хворих з коморбідною патологією залежно від функції щитоподібної залози, (M±m)

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Показник | ЗХ,  ммоль/л | | ТГ, ммоль/л | ХС ЛПВЩ, ммоль/л | ХС ЛПНЩ, ммоль/л | ХС ЛПДНЩ, ммоль/л |
| Жінки | | | | | | |
| 2 група(n=75) | | 5,41±0,16 | 1,94±0,10 | 1,26±0,05 | 3,38±0,17 | 0,86±0,05 |
| 3 група(n=81) | | 5,86±0,14 | 2,03±0,14 | 1,29±0,04 | 3,57±0,12 | 0,88±0,06 |
| Значимість, р | | 0,036 | >0,05 | >0,05 | >0,05 | >0,05 |
| Чоловіки | | | | | | |
| 2 група(n=81) | | 5,10±0,13 | 1,85±0,10 | 1,17±0,04 | 3,06±0,13 | 0,84±0,07 |
| 3 група(n=12) | | 5,23±0,37 | 1,87±0,26 | 1,19±0,06 | 3,29±0,35 | 0,86±0,13 |
| Значимість, р | | >0,05 | >0,05 | >0,05 | >0,05 | >0,05 |

У чоловіків при міжгруповому порівнянні достовірних відмінностей рівнів атерогенних фракцій ліпідів виявлено не було (р>0,05 для всіх показників ліпідного обміну).

Таким чином, у пацієнтів з коморбідною патологією, яка включає ГХ та ЦД 2 типу, наявність СГТ призводило до більш вираженої дисліпідемії порівняно з особами без порушення функції ЩЗ. Субклінічний рівень ТТГ 6,0 мкМОд/мл розцінено як пороговий, що супроводжується більш значущими проатерогенними змінами ліпідного профілю, що необхідно враховувати при оцінці прогнозу. Мають місце гендерні відмінності ліпідного спектра в пацієнтів з коморбідною патологією та субклінічною гіпофункцією ЩЗ: у жінок спостерігалися вищі рівні проатерогенних фракцій ліпідів. У чоловіків вплив СГТ на показники ліпідного обміну залишається спірним.

Серед хворих групи 2 та 3 наявність стадії компенсації ЦД 2 типу (рівень НbА1с<7,0%) [50] спостерігалась у 40,38±3,93% пацієнтів групи 2 та у 50,54±5,18% - групи 3. **Серед пацієнтів групи 2 компенсація ЦД спостерігалась у 44,00±5,78% жінок та у 36,58±5,32% чоловіків. Компенсація ЦД в групі 3 спостерігалась у 56,79±5,50% жінок та у 33,33±13,61% чоловіків.**

При порівняльному аналізі вуглеводного обміну в групі ізольованої ГХ, незважаючи на рівні показників вуглеводного обміну в рамках референсних значень, спостерігалися достовірні відмінності порівняно з групою контролю за всіма показниками, що є підтвердженням щодо інсулінорезистентності як важливого механізму формування ГХ (табл. 3.4). Наявність ЦД 2 типу очікувано супроводжувалася вірогідно більш високими показниками вуглеводного обміну, ніж у хворих з ізольованою ГХ та групою контролю.

Таблиця 3.4

Показники вуглеводного обміну в досліджуваних групах (M±m)

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Показник | Контрольна група  (n=30) | 1 група  (n=106) | 2 група  (n=156) | 3 група  (n=93) | Значимість, (р) |
| Глюкоза натще, ммоль/л | 4,28±0,05 | 5,41±0,06\* | 8,67±0,25\* | 6,98±0,22\* | р1-2=0,001  р1-3 <0,001  р2-3 =0,001 |
| HbA1с, % | 4,24±0,08 | 6,11±0,07\* | 7,57±0,11\* | 7,19±0,11\* | р1-2<0,001  р1-3 <0,001  р2-3 =0,011 |
| Інсулін натще, мкМО/мл | 9,44±0,39 | 17,96±1,07\* | 22,64±1,19\* | 20,30±1,03\* | р1-2=0,004  р1-3>0,05  р2-3>0,05 |
| НОМА-IR | 1,81±0,13 | 4,36±0,28\* | 8,26±0,35\* | 6,42±0,43\* | р1-2 <0,001  р1-3 =0,001  р2-3 =0,001 |

Примітка: \* - р<0,05 – рівень значущості відмінностей порівняно з контрольною групою, р1-2 - рівень значущості відмінностей при порівнянні групи 1 та 2, р1-3 - рівень значущості відмінностей при порівнянні групи 1 та 3, р2-3 - рівень значущості відмінностей при порівнянні групи групи 2 та 3

Присутність СГТ у хворих на ГХ та ЦД 2 типу характеризувалася вірогідно нижчими показниками рівня глюкози натще (р=0,001), глікованого гемоглобіну (р2-3=0,011) порівняно з хворими з коморбідністю ГХ та ЦД 2 типу без порушення функції ЩЗ.

Проведення однофакторного дисперсійного аналізу виявило значимий вплив рівня ТТГ на рівень глюкози натще (р=0,001) у пацієнтів з поєднаним перебігом ГХ, ЦД 2 типу та СГТ. Ці дані співпадають з результатами останніх років, які вказують на зниження рівня глюкози при підвищених рівнях ТТГ за рахунок стимуляції глюконеогенезу та симпатичної стимуляції печінки [180].

Встановлено, що як маніфестний, так і СГТ призводять до підвищення резистентності до інсуліну, що пов'язано з порушенням засвоєння глюкози в периферичних тканинах [134,136,387]. Проте, незважаючи на явну очевидність, є роботи, у яких не було виявлено зв'язку між гіпотиреозом, зокрема субклінічним, та інсулінорезистентністю [17,163]. У цій роботі індекс НОМА-IR достовірно відрізнявся між групами з поєднаною патологією та ізольованою ГХ (р1-2<0,001, р1-3=0,001). Синергічний негативний вплив метаболічних процесів при коморбідній патології призводить також і до прогресування ІР. Наявність СГТ у пацієнтів групи 3 супроводжується достовірно нижчими значеннями індексу НОМА-IR порівняно з групою 2 пацієнтів (р=0,001). Припускається, що це пов'язано з тим, що тиреоїдні гормони мають двоякий вплив на вуглеводний обмін, оскільки вони є не тільки антагоністами інсуліну і виявляють контринсулярну дію, але й за своїм впливом на периферичні тканини є ще й синергістами інсуліну та сприяють транспорту та утилізації глюкози.

В останні роки з'явилася значна кількість робіт, у яких вказується на позитивний вплив метформіну не тільки на вуглеводний обмін, а й на тиреоїдний [197,199,308], що може більшою мірою позитивно впливати на ступінь інсулінорезистентності в групі 3, ніж при порушенні тільки вуглеводного обміну, що спостерігається в групі 2. Таким чином, наявність достовірно більш низьких значень індексу НОМА-IR у групі 3 може пояснюватися зокрема й сприятливим впливом метформіну, який приймали всі учасники дослідження з ЦД.

Для підтвердження позитивного впливу метоформіну на вуглеводно-тиреоїдний обмін у групі 3 були проаналізовані показники ІР та рівні ТТГ при різних рівнях компенсації ЦД на тлі антидіабетичної терапії. Так, при компенсації ЦД 2 типу (рівень HbA1с ≤ 7,0%) порівняно з пацієнтами, які не були компенсовані по ЦД, спостерігалися достовірно більш низькі значення НОМА-IR (4,75±0,89 та 8,63±1,02, р=0,001, відповідно) при відсутності достовірних відмінностей рівнів ТТГ (5,48±0,96 мкМОд/мл та 6,23±1,17 мкМОд / мл, р>0,05, відповідно).

Аналіз впливу ТТГ на ступінь ІР у хворих групи 3 виявив порогове значення ТТГ, після якого має місце достовірне збільшення індексу ІР - 6,5 мкМОд/мл (НОМА-IR при рівняхТТГ 4,1-6,5 мкМОд/мл - 5,92±0,24, при рівнях ТТГ більше 6,5 мкМОд/мл - 7,79±0,91, р=0,049), приймаючи за порогове значення ТТГ 7,0 мкМОд/мл різниця значень НОМА-IR була ще більш вираженою (НОМА-IR при рівнях ТГ 4,1-7,0 мкМОд/мл - 5,96±0,31, при рівняхТТГ більше 7,0 мкМОд/мл - 7,99±0,95, р=0,045). При пороговому значенні рівня ТТГ 6,0 мкМОд/ мл достовірних відмінностей отримано не було (НОМА-IR при рівняхТТГ 4,1- 6,0 мкМОд/мл - 5,84±0,48, при рівнях ТТГ більше 6,0 мкМОд/мл - 7,15±0,76, р>0,05). Незважаючи на те, що проведення кореляційного аналізу не виявило достовірного зв'язку між рівнями ТТГ та індексом НОМА-IR у досліджуваних групах, ці дані співпадають з думкою ряду авторів, які розцінюють рівні ТТГ у межах 6-7 мкМОд / мл, як порогові з точки зору серцево-судинного ризику [18].

Аналіз показників вуглеводного обміну у пацієнтів з поєднаним перебігом ГХ, ЦД 2 типу та СГТ залежно від рівня ТТГ продемонстрував (Таблиця 3.5) достовірно вищі показники рівня глюкози (р<0,001), глікованого гемоглобіну (р=0,022) у пацієнтів з рівнем ТТГ від 6,1 до 10,0 мкМО/мл порівняно з пацієнтами з рівнем ТТГ<6,0 мкМО/мл. Не було виявлено статистично значущіх відмінностей рівнів інсуліну (р>0,05) та значення НОМА-IR (р>0,05) залежно від рівня ТТГ. Отримані дані свідчать, що, незважаючи на прийом антидіабетичної терапії, рівні ТТГ, навіть у субклінічному діапазоні, мають суттєвий негативний вплив на показники вуглеводного обміну, підвищуючи загальний КВР при цій коморбідності.

Таблиця 3.5

Порівняльна характеристика показників вуглеводного обміну між пацієнтами на гіпертонічну хворобу, цукровий діабет 2 типу та субклінічний гіпотиреоз з урахуванням рівня ТТГ (M±m)

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Показник | 3а група  (рівень ТТГ від 4,0 до 6,0 мкМОд/мл)  (n=52) | 3б група  (рівень ТТГ від 6,1 до 10 мкМОд/мл)  (n=41) | Значимість,  р |
| Глюкоза натще, ммоль/л | 6,31±0,24 | 7,82±0,36 | р<0,001 |
| HbA1с, % | 6,98±0,14 | 7,46±0,15 | р= 0,022 |
| Інсулін натще, мкМО/мл | 19,98±1,17 | 20,70±1,83 | р >0,05 |
| НОМА-IR | 5,84±0,48 | 7,15±0,76 | р >0,05 |

Гендерний аналіз вуглеводного обміну та ІР у пацієнтів з коморбідною патологією з урахуванням функціонального стану ЩЗ виявив, що наявність СГТ супроводжувалася меншим порушенням вуглеводного обміну незалежно від статі, але в жінок ця тенденція була більш вираженою, що проявлялося наявністю достовірно нижчих рівнів глюкози натще (р=0,001). (Таблиця 3.6).

Таблиця 3.6.

Гендерні відмінності показників вуглеводного обміну та інсулінорезистентності у хворих з коморбідною патологією в залежності від функції щитоподібної залози, (M±m)

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Показник | Глюкоза натще, ммоль/л | HbA1с,% | Інсулін натще, мкМО/мл | НОМА- IR |
| Жінки | | | | |
| 2 група(n=75) | 8,45±0,34 | 7,45±0,14 | 23,56±1,71 | 8,49±0,53 |
| 3 група(n=81) | 6,77±0,23 | 7,13±0,12 | 20,67±1,17 | 6,37±0,48 |
| Значимість, р | 0,001 | >0,05 | >0,05 | 0,004 |
| Чоловіки | | | | |
| 2 група(n=81) | 8,84±0,37 | 7,69±0,15 | 21,79±1,66 | 8,04±0,47 |
| 3 група(n=12) | 8,40±0,57 | 7,59±0,20 | 17,78±0,99 | 6,72±0,78 |
| Значимість, р | >0,05 | >0,05 | >0,05 | >0,05 |

Індекс НОМА- IR у жінок з ГХ, ЦД 2 типу та СГТ був достовірно нижчий, ніж при відсутності порушення функції ЩЗ (р=0,004). У чоловіків вірогідних відмінностей знайдено не було.

При гендерному аналізі показників вуглеводного обміну та ІР в групі з поєднаним перебігом ГХ, ЦД 2 типу та СГТ було виявлено, що у чоловіків спостеріались достовірно вищі рівні глюкози натще (р=0,012), ніж у жінок. Між останніми показниками достовірних відмінностей знайдено не було.

Проведення однофакторного дисперсійного аналізу виявило достовірний вплив статі на рівень глюкози натще (р=0,012) у пацієнтів при коморбідному перебігу ГХ, ЦД 2 типу та СГТ.

З метою визначення особливостей антропометричних та метаболічних показників залежно від віку був проведений аналіз досліджуваних показників залежно від вікової підгрупи (Таблиця 3.7).

Таблиця 3.7

Антропометричні та метаболічні показникі згідно вікової підгрупи, **(**M±m**)**

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Показник/підгрупа | Група 1  (n=106) | | Група 2  ( n=156) | | Група 3  ( n=93) | |
| Підгрупа 1-І  (44- 60 років,  n=49) | Підгрупа 1-ІІ  (61-75 років, n=57) | Підгрупа 2-І  (44- 60 років, n=56) | Підгрупа 2-ІІ  (61-75 рокв,  n=100) | Підгрупа 3-І  (44- 60 років,  n=37) | Підгрупа 3-ІІ  (61-75 рокв,  n=56) |
| Вік, роки | 53,02 ±0,74 | 66,54±0,49 | 56,64±1,00 | 65,17±0,67 | 52,89±0,79 | 67,54±0,54 |
| МТ,кг | 84,43 ±1,31 | 83,78±1,11 | 90,86±1,39 | 86,68±1,13  р=0,024 | 80,89±1,83 | 81,66±1,39 |
| ІМТ,кг | 29,58 ±0,50 | 29,18±0,39 | 30,90±0,51 | 29,98±0,38 | 27,86±0,45 | 29,00±0,39 |
| ЗХС,  ммоль/л | 5,86 ±0,19 | 6,05±0,21 | 5,23±0,14 | 5,26±0,14 | 5,97±0,20 | 5,65±0,18 |
| ТГ, ммоль/л | 1,60 ±0,11 | 1,56±0,11 | 2,15±0,09 | 1,75±0,10  р=0,008 | 2,10±0,19 | 1,95±0,18 |
| ХС ЛПДНЩ, ммоль/л | 0,71±0,05 | 0,68±0,05 | 1,08±0,10 | 0,72±0,03  р=0,001 | 0,85±0,06 | 0,90±0,08 |
| ХС ЛПВЩ, ммоль/л | 1,42±0,05 | 1,41±0,06 | 1,10±0,02 | 1,28±0,04  р=0,001 | 1,34±0,07 | 1,23±0,04 |
| ХС ЛПНЩ, ммоль/л | 3,67 ±0,19 | 3,87±0,21 | 3,01±0,13 | 3,33±0,15 | 3,56±0,18 | 3,52±0,14 |
| Глюкоза натще, ммоль/л | 5,41±0,10 | 5,41±0,08 | 8,24±0,37 | 8,91±0,33 | 6,75±0,34 | 7,12±0,30 |
| HbA1с,% | 6,20±0,10 | 6,02±0,09 | 7,41±0,16 | 7,66±0,14 | 7,11±0,18 | 7,24±0,13 |

*Продовження табл. 3.7*

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Інсулін натще, мкМО/мл | 19,05±1,92 | 17,02±1,12 | 26,38±2,41 | 20,55±1,23  р=0,034 | 19,71±1,23 | 20,69±1,52 |
| НОМА- IR | 4,65±0,51 | 4,10±0,30 | 8,88±0,64 | 7,91±0,42 | 5,82±0,50 | 6,81±0,64 |
| ТТГ | 2,72±0,16 | 2,76±0,12 | 2,77±0,14 р=0,013 | 2,28±0,12 | 5,99±0,27 | 6,06±0,21 |
| Т4віл | 21,51±2,93 | 13,72±0,48 | 14,38±0,40 | 14,36±0,23 | 14,46±0,52 | 14,23 ±0,33 |
| Т3віл | 6,25±0,33 | 6,01±0,26 | 7,09±0,29 | 5,04±0,21 | 4,75±0,30 | 5,20±0,18 |
| САТ | 140,61±2,19 | 137,30±1,79 | 150,95±1,45 | 143,27±1,09  р=0,001 | 144,05±2,00 | 141,29±1,66 |
| ДАТ | 87,37±1,41 | 85,91±1,18 | 91,43±1,34 | 88,54±0,79  р=0,049 | 88,08±1,20 | 86,48±1,23 |
| ПАТ | 53,24±1,35 | 51,39±1,00 | 59,55±1,52 | 55,39±0,93 р=0,021 | 56,11±1,62 | 54,93±1,22 |

Примітка: р – рівень значущості достовірних відмінностей у порівнянні підгрупи І та підгрупи ІІ у межах однієї групи.

Внутрішньогруповий порівняльний аналіз згідно вікової підгрупи виявив відсутність вірогідних відмінностей між антропометричними та метаболічними показниками в групі пацієнтів з ізольованою ГХ. У групі пацієнтів з поєднаним перебігом ГХ та ЦД 2 типу у віковій підгрупі 44-60 років у порівнянні з пацієнтами старшої вікової підгрупі спостерігались: достовірно більша МТ (р=0,024), більш виражена дисліпідемія, що супроводжувалось достовірно вищими рівнями ТГ (р=0,008), ХС ЛПДНЩ (р=0,001) та нижчими рівнями ХС ЛПВЩ (р=0,001), достовірно вищими рівнями інсуліну (р=0,034), ТТГ (р=0,013), Т3віл (р=0,001) та рівнями АТ (САТ (р=0,001), ДАТ (р=0,049) та ПАТ (р=0,021)). Порушення вуглеводного та ліпідного обмінів, рівнів АТ у пацієнтів з ГХ, ЦД 2 типу та СГТ в віковій підгрупі 44-60 років були виражені більшою мірою, ніж в віці 61-75 років, проте достовірних відмінностей знайдено не було (р>0,05).

При порівнянні осіб однієї вікової підгрупи достовірні відмінності залежно від діагнозу було знайдено між багатьма показниками, особливо для вікової категорії 44-60 років: МТ (р1-І-2-І=0,001), ЗХС (р1-І-2-І =0,009), ТГ (р1-І-2-І =0,001), ХС ЛПДНЩ (р1-І-2-І=0,001), ХС ЛПВЩ (р1-І-2-І=0,001), ХС ЛПНЩ (р1-І-2-І=0,004), глюкоза натще (р1-І-2-І=0,001), HbA1с (р1-І-2-І=0,001), інсулін (р1-І-2-І=0,019, НОМА- IR (р1-І-2-І=0,001), Т4 віл (р1-І-2-І=0,02), САТ (р1-І-2-І =0,001), ДАТ (р1-І-2-І =0,04), ПАТ (р1-І-2-І =0,003), МТ (р1-І-3-І =0,016), ТГ (р1-І-3-І=0,026), глюкоза (р1-І-3-І=0,001), HbA1с (р1-І-3-І=0,001), ТТГ (р1-І-3-І =0,001), Т3 віл (р1-І-3-І =0,042), Т4 віл (р1-І-3-І =0,002), МТ (р2-І-3-І =0,001), ІМТ(р2-І-3-І =0,001), ЗХ (р2-І-3-І =0,002), ХС ЛПВЩ (р2-І-3-І =0,001), ХС ЛПНЩ (р2-І-3-І=0,012), глюкоза натще (р2-І-3-І =0,004), інсулін (р2-І-3-І =0,016), НОМА-IR (р2-І-3-І =0,001), ТТГ (р2-І-3-І =0,001), Т3віл (р2-І-3-І =0,001), САТ (р2-І-3-І =0,005).

Серед пацієнтів старшої вікової групи достовірні відмінності між групами пацієнтів з коморбідною патологією спостерігалися рідше, ніж у порівнянні з групою ізольованою ГХ, а саме між рівнями: ЗХС (р1-ІІ-2-ІІ=0,002), ХС ЛПНЩ (р1-ІІ-2-ІІ=0,037), глюкози натще (р1-ІІ-2-ІІ=0,001), HbA1с (р1-ІІ-2-ІІ =0,001), інсуліну (р1-ІІ-2-ІІ=0,036), НОМА- IR (р1-ІІ-2-ІІ=0,001), ТТГ (р1-ІІ-2-ІІ =0,011), Т3віл (р1-ІІ-2-ІІ=0,005), САТ (р1-ІІ-2-ІІ=0,005), ПАТ (р1-ІІ-2-ІІ =0,006), ХС ЛПДНЩ (р1-ІІ-3-ІІ =0,025), ХС ЛПВЩ (р1-ІІ-3-ІІ=0,011), глюкоза (р1-ІІ-3-ІІ=0,001), HbA1с (р1-ІІ-3-ІІ=0,001), НОМА- IR (р1-ІІ-3-ІІ =0,001), ТТГ (р1-ІІ-3-ІІ=0,001), ПАД (р1-ІІ-3-ІІ=0,026), МТ (р1-ІІ-3-ІІ=0,007), ХС ЛПДНЩ (р2-ІІ-3-ІІ=0,047), глюкоза натще (р2-ІІ-3-ІІ =0,001), HbA1с (р2-ІІ-3-ІІ =0,027), ТТГ (р2-ІІ-3-ІІ=0,001).

Для визначення впливу віку на антропометричні та метаболічні показники у пацієнтів досліджуваних груп використовувався однофакторний дисперсійний аналіз, результати якого продемонстрували достовірно значимий вплив віку на рівні багатьох досліджувальних показників лише в групі поєднаного перебігу ГХ та ЦД 2 типу: ТГ (р=0,008), ХС ЛПДНЩ (р<0,001), ХС ЛПВЩ (р=0,002), інсулін (р=0,018), ТТГ (р=0,013), САТ (р<0,001), ДАТ (р=0,049), ПАТ (р=0,014).

Таким чином, при поєднаному перебігу ГХ та ЦД 2 типу наявність субклінічної гіпофункції щитовидної залози супроводжується достовірно менш вираженою ІР, ніж при відсутності порушення функції ЩЗ. Досягнення компенсаторного стану ЦД 2 типу на тлі вживання метформіну у хворих при поєднаному перебігу ГХ, ЦД 2 типу та СГТ супроводжувалось не тільки достовірно більш низькими показниками ІР, але й більш низькими рівнями ТТГ. При поєднаному перебігу ГХ, ЦД 2 типу та СГТ пороговий рівень ТТГ-6,5 мкМОд/мл супроводжується більш значущими показниками ІР, що необхідно враховувати при оцінці загального КВР та відповідно й прогнозу.

Пацієнти старшої вікової групи з коморбідною патологією, незалежно від діагнозу, мали менш виражені порушення ліпідного обміну та рівні АТ, ніж особи віком від 44 до 60 років. Серед осіб 61-75 років з коморбідною патологією, незалежно від функціонального стану ЩЗ, спостерігалися більш виражені порушення вуглеводного обміну, ніж в осіб віком 44-60 років. Суттєвих вікових коливань тиреоїдного обміну при цих коморбідних захворюваннях виявлено не було. У пацієнтів з поєднаним перебігом ГХ та ЦД 2 типу спостерігалося зниження ознак ІР у старшій віковій групи, навпаки, у пацієнтів з ГХ, ЦД 2 типу та СГТ виявлено підвищення ІР з віком. Вікові особливості метаболічних та антропометричних порушень варто приймати до уваги не тільки оцінюючи загальний КВР, але й при розробці лікувально-профілктичних методів.

3.2. Оцінка біологічного віку та темпів старіння у хворих на гіпертонічну хворобу у поєднанні з цукровим діабетом 2 типу без порушення функції щитоподібної залози та з субклінічним гіпотиреозом

Наявні на сьогодні дані про різні темпи старіння у різних людей, відмінності в БВ дозволяють припустити наявність різних індивідуальних профілів ризику розвитку та прогресування ССЗ, ендокринопатій, а також їх поєднаного перебігу у людей одного й того ж хронологічного віку.

Прискореному старінню можуть сприяти різноманітні фактори, про що свідчать численні дослідження [95,101]. Так існують роботи, у яких показано, що ЦД 2 типу, ССЗ, обумовлені атеросклерозом, ожиріння сприяють ПТС організму [101,167].

При оцінці типу старіння ФС було виявлено в 13,21±3,29% серед пацієнтів з ізольованою ГХ, у 9,62±2,36% осіб з поєднаним перебігом ГХ та ЦД 2 типу та в 4,30±2,10% пацієнтів з ГХ, ЦД 2 типу та СГТ. Статистично значущі відмінності кількості осіб з ФС спостерігалися при порівнянні групи 1 та групи 3 (р=0,029). Уповільнений темп старіння (УТС) було виявлено у 55,56±4,83% пацієнтів групи 1, що було достовірно більше, ніж в групі 2 -36,54±3,86% пацієнтів (р=0,030) та групі 3 - 40,86±5,09% пацієнтів (р=0,038). Прискорений темп старіння (ПТС) у групі 1 (31,13±4,50% пацієнтів) спостерігався достовірно рідше, ніж у групі 2 (53,85±3,99% пацієнтів, р<0,001) та групі 3 (54,84±5,16 % пацієнтів, р<0,001). Між групами 2 та 3 достовірних відмінностей у кількості хворих з УТС та ПТС виявлено не було (р>0,05). При поєднаному перебігу ГХ та ЦД 2 типу ПТС спостерігався частіше, ніж УТС (р=0,003), в групі поєднаного перебігу ГХ, ЦД 2 типу і СГТ ці відмінності були статистично не значимі (р>0,05).

﻿Порівняльний аналіз показників, що характеризують ТС, продемонстрував наявність ознак передчасного старіння при досліджуваній коморбідній патології незалежно від функціонального стану ЩЗ (Таблиця 3.8). У хворих із ізольованою ГХ показники темпів старіння достовірно відрізнялися від групи контролю, проте характеризувались ознаками уповільненого старіння як і в контрольній групі.

При порівнянні БВ мало місце збільшення цього показника в групах з коморбідною патологією порівняно з ізольованою ГХ, проте достовірні відмінності було отримано лише при порівнянні пацієнтів групи 1та групи 2 (р=0,001).

Таблиця 3.8

Порівняльна характеристика біологічного віку та темпів старіння (M±m)

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Показник | Група контролю  (n=30) | 1 група  (n=106) | 2 група  (n=156) | 3 група  (n=93) | Значимість, (р) |
| Календар-ний вік (КВ), років | 58,40±1,80 | 60,29±0,79 | 62,11±0,64 | 61,71±0,87 | р1-2 >0,05  р1-3 >0,05  р2-3 >0,05 |
| Біологічний вік (БВ), років | 50,20±1,65 | 52,48±1,15 | 57,46±0,61\* | 55,29±0,93\* | р1-2<0,001  р1-3>0,05  р2-3=0,047 |
| Належний біологічний вік (НБВ), років | 53,30±1,24 | 53,53±0,83 | 55,95±0,41\* | 53,68±0,64 | р1-2=0,009  р1-3 >0,05  р2-3=0,002 |
| Коефіцієнт старіння (БВ-КВ), років | -8,20±0,76 | -7,81±1,12 \* | -4,72±1,08\* | -6,42±1,38\* | р1-2=0,048  р1-3>0,05  р2-3>0,05 |
| Індекс швидкості старіння (БВ/НБВ) | 0,94±0,01 | 0,96±0,04\* | 1,06±0,02\* | 1,03±0,02\* | р1-2 =0,015  р1-3 >0,05  р2-3 >0,05 |
| Коефіціент швидкості (БВ-НБВ) | - 3,10±0,76 | -1,20±1,35\* | 0,54±0,82\* | 1,48±1,08\* | р1-2 >0,05  р1-3 >0,05  р2-3 >0,05 |

Примітка: \* - р<0,05 – рівень значущості відмінностей порівняно з контрольною групою, р1-2 - рівень значущості відмінностей при порівнянні групи 1 та 2, р1-3 - рівень значущості відмінностей при порівнянні групи 1 та 3, р2-3 - рівень значущості відмінностей при порівнянні групи групи 2 та 3

При порівнянні груп пацієнтів з коморбдної патологією в групі 3 було виявлено достовірно нижчий БВ (р=0,047) порівняно з групою 2. Індекс швидкості старіння (БВ/НБВ) при коморбідної патології був достовірно вище, ніж в контрольній групі (р<0,05), порівняно з групою ізольованій ГХ статистично значимі відмінності були знайдені тільки при порівнянні вказаного індексу між пацієнтами групи 1 та групи 2 (р=0,015). Наявність СГТ приводила до зменшення індексу швидкості старіння, проте ці зміни не супроводжувались достовірними відмінностями з іншими групами пацієнтів в дослідженні.

Відмінність між біологічним віком та календарним віком (БВ-КВ, коефіцієнт старіння), що, перед усім, вважається критерієм інтенсивності старіння [103], в осіб з коморбідною патологією була менше, ніж у групі контролю та при ізольованій ГХ, проте найнижче значення відмічалося в пацієнтів групи 2, хоча достовірні відмінності спостерігались тільки при порівнянні групи 1 та групи 2 (р = 0,048). При зіставленні БВ з НБВ виявилося, що в пацієнтів групи 2 та групи 3 БВ перевищував НБВ ( у 2 групі на 0,54±0,82 року, у групі 3 на 1,48±1,08 року), тобто незважаючи на те, що особи цих груп у більшості своїй функціонально молодші свого КВ, біологічний вік усе ж є вище, ніж в однолітків із цієї популяції. Зіставлення БВ та НБВ у пацієнтів з ізольованою ГХ виявило наявність меншого БВ ніж популяційного стандарту на 1,20±1,35 років, а в групі контролю особи мали на - 3,10±0,76 років менший БВ ніж НБВ.

Порівняльний аналіз вікових показників, що характеризують темпи старіння, залежно від вікових підгруп продемонстрував, що в групі 1 та 2 особи вікової категорії 44-60 років мали вищий БВ, ніж пацієнти віком 61-75 років, проте достовірні відмінності спостерігались тільки в групі 2 (р=0,001) (Таблиця 3.9). Наявність СГТ в 3 групі не супроводжувалася віковим впливом на значення БВ, цей показник практично не відрізнявся між віковими підгрупами (р >0,05). Більш того, в усіх досліджувальних групах пацієнти похилого віку мали БВ нижче популяційного вікового стандарту (НБВ), а більш молоді пацієнти мали БВ вище, ніж НБВ*.*

Наявність ГХ та ЦД 2 типу сприяла ПТС більшою мірою, ніж ізольована ГХ, особливо у осіб віком від 44 до 60 років (індекс швидкості старіння - 1,19±0,02 проти 1,03±0,11, відповідно, (р=0,016), коефіцієнт швидкості старіння 9,53±0,82 проти 5,33±1,87, відповідно, (р=0,031). При цьому наявність СГТ не мала негативного впливу на показники старіння при порівнянні відповідних вікових підгруп з пацієнтами з ГХ та ЦД 2 типу без порушення функції ЩЗ.

Отримані дані узгоджуються з результатами робіт, у яких отримано вищий БВ та ТС у більш молодих досліджуваних, ніж у осіб старшого віку, що може бути результатом виробленої з віком адаптації до негативних екзогенних та ендогенних факторів у літньому віці [103]. Вважається, що зниження БВ щодо КВ і НБВ, яке вказує на уповільнений темп старіння, у старших вікових групах, свідчить про внутрішньо суперечливу сутність старіння, у ході якого, поряд з руйнуванням, формуються адаптивні механізми, спрямовані на підтримання постійності внутрішнього середовища організму [5].

Для вивчення залежності між показниками ліпідного, вуглеводного та тиреоїдного обміну, рівнями АТ (САТ, ДАТ, ПАТ), МТ та віковими показниками, що характеризують швидкість та ступінь старіння, використовувся лінійний кореляційний аналіз Пірсона, дані якого представлені в таблиці 3.10. До таблиці включалися лише ознаки з достовірними (ρ<0,05) зв’язками.

Таблиця 3.9

Порівняльна характеристика вікових показників, що характеризують темпи старіння, в досліджувальних групах пацієнтів залежно від вікової категорії **(**M±m**)**

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Показник/підгрупа | Група 1(n=106) | | Група 2(n=156) | | Група 3(n=93) | |
| Підгрупа 1-І  (n=49) | Підгрупа 1-ІІ  ( n=57) | Підгрупа 2-І  ( n=56) | Підгрупа 2-ІІ  (n=100) | Підгрупа 3-І  (n=37) | Підгрупа 3-ІІ  (n=56) |
| Вік, років | 53,02±0,74 | 66,54±0,49  р=0,001 | 56,64±1,00 | 65,17±0,67  р=0,001 | 52,89±0,79 | 67,54±0,54  р=0,001 |
| БВ, років | 53,53±2,09 | 51,98±1,40  р >0,05 | 60,80±0,88 | 55,81±0,74  р=0,001 | 55,06±1,89 | 55,41±1,02  р >0,05 |
| НБВ, років | 47,80±1,03 | 56,26±0,40  р=0,001 | 51,32±0,37 | 58,24±0,39  р=0,001 | 48,12±0,65 | 56,67±0,42  р=0,001 |
| Коеф.стар. (БВ-КВ років) | 4,66±2,96 | -14,95±1,39  р=0,001 | 6,67±0,97 | -10,35±1,11  р=0,001 | 2,39±1,99 | -12,32±1,19  р=0,001 |
| Інд. швидкості старіння (БВ/НБВ) | 1,03±0,11 | 0,92±0,02  р= >0,05 | 1,19±0,02 | 0,99±0,02  р=0,001 | 1,14±0,04 | 0,97±0,02  р=0,001 |
| Кт. швидкості старіння (БВ-НБВ) | 5,33±1,87 | -4,30±1,33  р=0,001 | 9,53±0,82 | -3,90±0,79  р=0,001 | 7,02±1,86 | -1,51±1,06  р=0,001 |
| Анкета СОЗ, бал | 15,22±1,49 | 17,10±0,93  р >0,05 | 14,87±0,65 | 15,96±0,34  р>0,05 | 14,71±0,93 | 15,79±0,51  р>0,05 |

Примітка: р - рівень значущості достовірних відмінностей при порівнянні І та ІІ вікових підгруп у групі

У групі пацієнтів з ізольованою ГХ вікові показники мали негативні кореляційні зв’язки з показником ліпідного обміну –ХС ЛПВЩ, позитивні кореляційні зв’язки різного ступеня з показниками вуглеводного обміну, ІР, МТ, АТ (САТ, ДАТ, ПАТ). Незважаючи на відсутність функціональних порушень з боку ЩЗ у цій групі, були виявлені позитивні кореляційні зв’язки між віковими показниками, які характеризують старіння, та показником тиреоїдного обміну – Т3віл, що підтверджує існуючі припущення про те, що гормони ЩЗ, навіть у фізіологічному діапазоні, мають суттевий вплив на фактори ризику [144].

У групі пацієнтів з ГХ та ЦД 2 типу проведення кореляційного аналізу виявило наявність значної кількості як позитивних, так і негативних достовірних зв’язків різної сили між віковими показниками та показниками ліпідного, вуглеводного, тиреоідного обміну (таблиця 3.10). Але між всіма показниками, які характеризують темпи старіння, були виявлені прямі зв’язки середньої сили з показниками артеріального тиску (САТ, ДАТ, ПАТ).

У групі хворих на ГХ, ЦД 2 типу у поєднанні із СГТ були виявлені кореляційні зв’язки між показниками, які характеризують темпи старіння, та тиреоїдний обмін. Так прямий кореляційний зв’язок було знайдено між рівнем ТТГ та НБВ (r=0,352, р=0,026), рівнем Т4віл. та коефіцієнтом старіння (r=0,389, р=0,014), індексом швидкості старіння (r=0,374, р=0,019), коефіцієнтом швидкості старіння (r=0,383, р=0,016) і зворотний між рівнем Т4віл та НБВ (r=-0,395, р=0,013). В обстежених хворих цієї групи серед показників вуглеводного обміну кореляційні зв’язкі були виявлені між HbA1с та віковими показниками: БВ (r=0,349,р=0,006), індексом швидкості старіння (r=0,274, р=0,034), коефіцієнтом швидкості старіння (r=0,288, р=0,026). Кореляційних зв`язків між показниками ліпідного обміну та віковими показниками в цій групі виявлено не було. У цій групі наявність прямих кореляційних зв’язків показників ТС та показників АТ (САТ, ПАТ) теж була виявлена, що свідчить про вагомий вплив АТ на процеси старіння незалежно від функціонального стану ЩЗ.

Таблиця 3.10

Кореляційні зв’язки між показниками, які характеризують темпи старіння, та антропометричними, метаболічними показниками

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Показники | Коефіцієнт кореляції Пірсона, r | Рівень значущості, р |
| група 1 | | |
| БВ- ХсЛПВЩ | -0,537 | 0,002 |
| БВ- HbA1с | 0,471 | 0,008 |
| БВ- Глюкоза натще | 0,550 | 0,001 |
| БВ- НОМА-IR | 0,369 | 0,041 |
| БВ-САТ | 0,480 | 0,006 |
| БВ- ПАТ | 0,535 | 0,002 |
| Інд. швидкості старіння-ІМТ | 0,407 | 0,023 |
| Кт. швидкості старіння – ХC ЛПВЩ | -0,359 | 0,048 |
| Кт. швидкості старіння - HbA1с | 0,430 | 0,016 |
| Кт. швидкості старіння - інсулін | 0,350 | 0,050 |
| Інд. швидкості старіння- НОМА-IR | 0,395 | 0,028 |
| Кт. швидкості старіння- НОМА-IR | 0,438 | 0,014 |
| Кт. швидкості старіння -МТ | 0,375 | 0,038 |
| Коеф.стар.- МТ | 0,381 | 0,035 |
| Коеф.стар.- САТ | 0,513 | 0,003 |
| Коеф.стар.-ДАТ | 0,493 | 0,005 |
| Коеф.стар.-ПАТ | 0,366 | 0,043 |
| Кт. швидкості старіння - ДАТ | 0,465 | 0,008 |
| Кт. швидкості старіння - ПАТ | 0,456 | 0,010 |
| Кт. швидкості старіння - САТ | 0,543 | 0,002 |
| БВ- Т3віл | 0,483 | 0,033 |

*Продовження табл. 3.10*

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Коеф.стар- Т3віл | 0,386 | 0,032 |
| Інд. швидкості старіння - Т3віл | 0,430 | 0,016 |
| Кт. швидкості старіння - Т3віл | 0,548 | 0,001 |
| група 2 | | |
| БВ-МТ | 0,360 | 0,001 |
| БВ-ІМТ | 0,176 | 0,050 |
| БВ- ЗХС | -0,320 | 0,001 |
| БВ-ХС ЛПВЩ | -0,257 | 0,004 |
| БВ- ХС ЛПНП | -0,334 | 0,001 |
| БВ-Т3віл | 0,221 | 0,013 |
| БВ- САТ | 0,433 | 0,001 |
| БВ -ДАТ | 0,340 | 0,001 |
| БВ- ПАТ | 0,467 | 0,001 |
| Коеф.стар-МТ | 0,331 | 0,001 |
| Коеф.стар-ХС ЛПДНЩ | 0,258 | 0,004 |
| Коеф.стар-ХС ЛПВЩ | -0,358 | 0,001 |
| Коеф.стар-ХС ЛПНЩ | -0,272 | 0,002 |
| Коеф.стар-Т3віл | 0,291 | 0,001 |
| Коеф.стар-САТ | 0,448 | 0,001 |
| Коеф.стар-ДАТ | 0,254 | 0,004 |
| Коеф.стар-ПАТ | 0,463 | 0,001 |
| Інд. швидкості старіння -МТ | 0,243 | 0,007 |
| Інд. швидкості старіння -ЗХС | -0,179 | 0,046 |
| Інд. швидкості старіння -ХС ЛПВЩ | -0,296 | 0,001 |
| Інд. швидкості старіння –ХС ЛПНЩ | -0,191 | 0,034 |
| Інд. швидкості старіння -НОМА-IR | 0,186 | 0,038 |
| Інд. швидкості старіння - САТ | 0,540 | 0,001 |

*Продовження табл. 3.10*

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Інд. швидкості старіння - ДАТ | 0,386 | 0,001 |
| Інд. швидкості старіння - ПАТ | 0,456 | 0,001 |
| Кт. швидкості старіння -МТ | 0,308 | 0,001 |
| Кт. швидкості старіння -ІМТ | 0,244 | 0,006 |
| Кт. швидкості старіння –ХС ЛПДНЩ | 0,305 | 0,001 |
| Кт. швидкості старіння –ХС ЛПВЩ | -0,238 | 0,008 |
| Кт. швидкості старіння –ХС ЛПНЩ | -0,185 | 0,040 |
| Кт. швидкості старіння -HbA1с | -0,253 | 0,005 |
| Кт. швидкості старіння -ТТГ | 0,187 | 0,037 |
| Кт. швидкості старіння -Т3віл | 0,281 | 0,002 |
| Кт. швидкості старіння -САТ | 0,542 | 0,001 |
| Кт. швидкості старіння -ДАТ | 0,436 | 0,001 |
| Кт. швидкості старіння -ПАТ | 0,430 | 0,001 |
| група З | | |
| БВ -МТ | 0,357 | 0,037 |
| БВ - HbA1с | 0,349 | 0,006 |
| БВ - САТ | 0,426 | 0,001 |
| БВ - ПАТ | 0,533 | 0,001 |
| НБВ - ТТГ | 0,352 | 0,026 |
| НБВ - Т4св | -0,395 | 0,013 |
| Коеф\_стар - Т4віл | 0,389 | 0,014 |
| Коеф.стар-САТ | 0,443 | 0,001 |
| Коеф.стар-ПАТ | 0,507 | 0,001 |
| Інд. швидкості старіння- HbA1с | 0,274 | 0,034 |
| Інд. швидкості старіння - Т4віл | 0,374 | 0,019 |
| Інд. швидкості старіння- САТ | 0,462 | 0,001 |
| Інд. швидкості старіння - ПАТ | 0,559 | 0,001 |

*Продовження табл. 3.10*

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Кт. швидкості старіння - HbA1с | 0,288 | 0,026 |
| Кт. швидкості старіння- Т4віл | 0,383 | 0,016 |
| Кт. швидкості старіння- САТ | 0,446 | 0,001 |
| Кт. швидкості старіння- ПАТ | 0,552 | 0,001 |

Проведення кореляційного аналізу між віковими показниками, які характеризують темпи старіння, та метаболічними та антропометричними показниками залежно не тільки від діагнозу, але й вікової підгрупи, продемонстрував наявність достовірного позитивного зв’язку між параметрами АТ (САТ, ДАТ, ПАТ) та віковими показниками незалежно від патологічного процесу та вікової підгрупи, сила зв’язку в вікових підгрупах 44-60 років була вище (Таблиця 3.11).

У пацієнтів з коморбідною патологією віком від 44 до 60 років незалежно від функціонального стану ЩЗ були виявлені прямі кореляційні зв`язки між віковими показниками та МТ або ІМТ, у більш старшої вікової підгрупі подібні зв`язки були знайдені лише в групі 2. Серед показників вуглеводного обміну кореляційний зв’язок був виявлений лише між рівнем HbA1с та віковими показниками в групах осіб з коморбідною патологією віком до 60 років, причому в пацієнтів без порушення функції ЩЗ зв ’язок був негативний, а при СГТ – мав позитивний характер.

У віковій категорії 61-75 років кореляційні зв`язки позитивного характеру були виявлені між віковими показниками й рівнями HbA1с та глюкози натще тільки при неушкодженій функції ЩЗ незалежно від діагнозу в групі. Наявність кореляційного зв`язку між індексом НОМА-ІR була виявлена в групі з ГХ та ЦД 2 типу, причому у віковій групі 44-60 років цей зв`язок мав негативний характер (БВ- НОМА-IR (r=-0,386,р=0,013), Інд. швидкості старіння- НОМА-IR (r=-0,401,р=0,009), Кт.швидкості старіння - НОМА-IR (r=-0,406,р=0,008), а в більш старшій групі – позитивний характер (Інд.швидкості старіння-НОМА-ІR (r=0,365, р=0,001). Були виявлені достовірні кореляційні зв’язки негативного характеру між такими показниками ліпідного обміну та віковими показниками: ХС ЛПВЩ у групі 1 та ЗХС, ХС ЛПНЩ – у 2 групі незалежно від вікової категорії. У групі поєднаного перебігу ГХ, ЦД 2 типу та СГТ кореляційних зв`язків між віковими показниками та показниками ліпідного обміну виявлено не було незалежно від вікової підгрупи пацієнтів. В групі ГХ, ЦД 2 типу та СГТ було виявлено наявність кореляційного зв`язку між рівнем ТТГ та віковими показниками, проте у віковій підгрупі 44-60 років цей зв`язок носив прямий характер (r=0,466, р=0,033), а у віковій підгрупі 61-75 рік – зворотний (r=-0,344, р=0,032). Кореляційного зв’язку з іншими показниками ліпідного, вуглеводного, тиреоїдного обміну, а також антропометричними показниками знайдено не було.

Таблиця 3.11

Кореляційний аналіз між віковими показниками, які характеризують ступінь старіння, та метаболічними й антропометричними показниками в досліджуваних групах пацієнтів залежно від вікової підгрупи

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Вікова підгрупа І (44 - 60 років) | | |
| 1 група | | |
| Показники | Коефіцієнт кореляції Пірсона, r | Рівень значущості, р |
| БВ-ХСЛПВЩ | -0,679 | 0,031 |
| БВ-ПАТ | 0,723 | 0,018 |
| Інд. швидкості старіння-ХС ЛПВЩ | -0,635 | 0,049 |
| Інд. швидкості старіння- НОМА-IR | 0,732 | 0,016 |
| Інд. швидкості старіння-Т3віл | 0,702 | 0,024 |
| Інд. швидкості старіння-САТ | 0,631 | 0,050 |

*Продовження табл. 3.11*

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| 2 група | | |
| БВ-ІМТ | 0,361 | 0,021 |
| БВ-ЗХС | -0,381 | 0,014 |
| БВ-ХС ЛПНЩ | -0,348 | 0,026 |
| БВ- HbA1с | -0,526 | 0,001 |
| БВ- НОМА-IR | -0,386 | 0,013 |
| БВ- САТ | 0,485 | 0,001 |
| БВ- ДАТ | 0,850 | 0,001 |
| БВ-ПАТ | 0,420 | 0,006 |
| Коеф.стар.-HbA1с | -0,505 | 0,001 |
| Коеф.стар - САТ | 0,862 | 0,013 |
| Коеф. стар - ДАТ | 0,902 | 0,005 |
| Коеф.стар.-ПАТ | 0,500 | 0,001 |
| Інд. швидкості старіння-МТ | 0,384 | 0,013 |
| Інд. швидкості старіння- ІМТ | 0,358 | 0,022 |
| Інд. швидкості старіння- ЗХС | -0,309 | 0,050 |
| Інд. швидкості старіння-ХС ЛПНЩ | -0,352 | 0,024 |
| Інд. швидкості старіння-HbA1с | -0,453 | 0,003 |
| Інд. швидкості старіння- НОМА-IR | -0,401 | 0,009 |
| Інд. швидкості старіння- САТ | 0,581 | 0,001 |
| Інд. швидкості старіння- ДАТ | 0,863 | 0,001 |
| Інд. швидкості старіння- ПАТ | 0,467 | 0,002 |
| Кт.швидкості старіння -МТ | 0,396 | 0,010 |
| Кт.швидкості старіння - ІМТ | 0,356 | 0,022 |
| Кт.швидкості старіння - ЗХС | -0,329 | 0,036 |
| Кт.швидкості старіння –ХС ЛПНЩ | -0,360 | 0,021 |
| Кт.швидкості старіння - HbA1с | -0,463 | 0,002 |
| Кт.швидкості старіння - НОМА-IR | -0,406 | 0,008 |

*Продовження табл. 3.11*

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Кт.швидкості старіння - САТ | 0,570 | 0,001 |
| Кт.швидкості старіння - ДАТ | 0,865 | 0,001 |
| Кт. швидкості старіння- ПАТ | 0,463 | 0,002 |
| 3 група | | |
| БВ-МТ | 0,528 | 0,014 |
| БВ-Глюкоза | 0,443 | 0,044 |
| БВ- HbA1с | 0,594 | 0,005 |
| БВ-ТТГ | 0,466 | 0,033 |
| БВ- САТ | 0,468 | 0,032 |
| БВ- ПАТ | 0,480 | 0,028 |
| Коеф.стар-МТ | 0,430 | 0,051 |
| Коеф.стар- HbA1с | 0,474 | 0,030 |
| Коеф.стар-Т4віл | 0,447 | 0,042 |
| Коеф.стар-САТ | 0,524 | 0,015 |
| Коеф.стар-ПАТ | 0,537 | 0,012 |
| Інд. швидкості старіння-МТ | 0,443 | 0,044 |
| Інд. швидкості старіння- HbA1с | 0,517 | 0,013 |
| Інд. швидкості старіння-САТ | 0,533 | 0,013 |
| Інд. швидкості старіння-ПАТ | 0,533 | 0,013 |
| Кт. швидкості старіння-МТ | 0,483 | 0,027 |
| Кт. швидкості старіння-Глюкоза | 0,459 | 0,036 |
| Кт. швидкості старіння- HbA1с | 0,544 | 0,011 |
| Кт. швидкості старіння-ТТГ | 0,431 | 0,051 |
| Кт. швидкості старіння- САТ | 0,499 | 0,021 |
| Кт. швидкості старіння-ПАТ | 0,500 | 0,021 |

*Продовження табл. 3.11*

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Вікова підгрупа ІІ (61-75 років) | | |
| 1 група | | |
| БВ-ХСЛПВЩ | -0,505 | 0,019 |
| БВ-глюкоза натще | 0,555 | 0,009 |
| БВ-HbA1с | 0,536 | 0,012 |
| Коеф.стар-ХСЛПВЩ | -0,469 | 0,032 |
| Коеф.стар-Глюкоза натще | 0,531 | 0,013 |
| Коеф.стар- HbA1с | 0,467 | 0,033 |
| Коеф.стар/САТ | 0,466 | 0,033 |
| Коеф.стар/ПАТ | 0,445 | 0,043 |
| Інд. швидкості старіння-ХС ЛПВЩ | -0,464 | 0,034 |
| Інд. швидкості старіння-глюкоза натще | 0,526 | 0,014 |
| Інд. швидкості старіння/ HbA1с | 0,504 | 0,020 |
| Кт. швидкості старіння-ХС ЛПВЩ | -0,473 | 0,030 |
| Кт. швидкості старіння-Глюкоза | 0,526 | 0,014 |
| Кт. швидкості старіння-HbA1с | 0,523 | 0,015 |
| Кт. швидкості старіння-ПАТ | 0,434 | 0,049 |
| 2 група | | |
| БВ-МТ | 0,261 | 0,017 |
| БВ-ЗХС | -0,325 | 0,003 |
| БВ-ХС ЛПВЩ | -0,252 | 0,021 |
| БВ-ХС ЛПНЩ | -0,305 | 0,005 |
| БВ- Глюкоза | 0,272 | 0,013 |
| БВ-HbA1с | 0,220 | 0,046 |
| БВ-САТ | 0,288 | 0,008 |

*Продовження табл. 3.11*

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| БВ-ПАТ | 0,429 | 0,001 |
| Інд. швидкості старіння-ХС ЛПВЩ | -0,264 | 0,016 |
| Інд.швидкості старіння- НОМА-ІR | 0,365 | 0,001 |
| Інд. швидкості старіння- САТ | 0,411 | 0,001 |
| Інд. швидкості старіння- ПАТ | 0,398 | 0,001 |
| Кт. швидкості старіння-САТ | 0,371 | 0,001 |
| Кт. швидкості старіння - ДАТ | 0,299 | 0,006 |
| Кт. швидкості старіння-ПАТ | 0,340 | 0,002 |
| 3 група | | |
| БВ - САТ | 0,426 | 0,007 |
| БВ - ПАТ | 0,605 | 0,001 |
| Коеф.стар.-ТТГ | -0,344 | 0,032 |
| Коеф.стар.-САТ | 0,332 | 0,039 |
| Коеф.стар.-ПАТ | 0,513 | 0,001 |
| Інд. швидкості старіння - САТ | 0,333 | 0,039 |
| Інд. швидкості старіння - ПАТ | 0,572 | 0,001 |
| Кт. швидкості старіння - САТ | 0,329 | 0,041 |
| Кт. швидкості старіння- ПАТ | 0,570 | 0,001 |

З віком наявність та прогресування метаболічних змін організму призводить до значного зниження всіх компенсаторних механізмів, що прискорює процеси старіння. Наявність у пацієнтів ЦД 2 типу та СГТ сприяє змінам фундаментальних механізмів старіння, що обумовлює більш швидке виникнення вікової патології, впливаючи на якість і тривалість життя та стимулюючі процеси ПС.

Був проведений аналіз метаболічних та антропометричних показників в групах з урахуванням темпу старіння – УТС та ПТС (Таблиця 3.12). Пацієнти з ФС до цього аналізу не залучались.

При порівняльному аналізі було виявлено, що в осіб з ПТС у групі 2 мала місце достовірно більша МТ (р=0,049), нижчі рівні ХС ЛПВЩ (р=0,017), ХС ЛПНЩ (р=0,024), вищі рівні ТТГ (р=0,036) ніж при УТС, в інших групах достовірних відмінностей знайдено не було. Цікавим є факт, що при УТС в усіх групах досліджених було визначено більш виражену дисліпідемію, що проявлялося більш високими значеннями ЗХ, ТГ та ХС ЛПНЩ, та нижчий індекс НОМА-IR порівняно з особами з ПТС, хоча ці відмінності не мали статистичної достовірності (крім рівнів ХС ЛПНЩ у групі 2, р=0,024). Достовірних відмінностей рівня HbA1с в залежності від темпу старіння в групах отримано не було. У пацієнтів з ознаками ПТС, незалежно від групи, були виявлені достовірно вищі значення рівнів АТ ніж при УТС: САТ (1 група - р=0,015, 2 група -р=0,001, 3 група – р=0,016), ДАТ (1 група - р=0,025, 2 група-р =0,001) і ПАТ (2 група-р=0,002, 3 група – р=0,001). ПАТ в групі пацієнтів з ізольованою ГХ і ДАТ у групі ГХ, ЦД 2 типу та СГТ залежно від темпу старіння вірогідно не відрізнялись (р>0,05). Підвищений ПАТ важається незалежним серцево-судинним фактором ризику [94], а його підвищення відбувається за рахунок судинного старіння, яке виражається в зниженні еластичності судин. Наявність достовірно вищіх рівнів ПАТ у пацієнтів з ПТС, ніж при УТС, у групах пацієнтів з коморбідною патологією можна розцінювати як непряме підтвердження значущості ПАТ як маркера судинного віку.

Таблиця 3.12

Порівняльний аналіз антропометричних та метаболічних показників в залежності від темпу старіння

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Показник | Група 1 (n=106) | | Група 2 (n=156) | | Група 3 (n=93) | |
| Темп старіння | УТС  (n=59) | ПТС  (n=33) | УТС  (n=57) | ПТС  (n=84) | УТС  (n=38) | ПТС  (n=51) |
| МТ, кг | 83,38±1,09 | 83,45±1,61 | 85,77±1,43 | 89,98±1,17  р=0,049 | 80,39±1,50 | 82,55±1,65 |
| ІМТ, кг/м2 | 28,89±0,38 | 29,63±0,58 | 29,99±0,46 | 31,43±0,42 | 28,41±0,42 | 28,68±0,42 |
| ЗХС, ммоль/л | 6,29±0,19 | 5,58±0,22 | 5,35±0,19 | 5,13±0,13 | 5,90±0,20 | 5,66±0,19 |
| ТГ, ммоль/л | 1,61±0,96 | 1,62±0,16 | 1,92±0,14 | 1,89±0,87 | 2,09±0,24 | 1,93±0,14 |
| ХС ЛПДНЩ, ммоль/л | 0,70±0,04 | 0,72±0,07 | 0,80 ±0,04 | 0,92±0,76 | 0,94±0,11 | 0,83 ±0,05 |
| ХС ЛПВЩ, ммоль/л | 1,38±0,05 | 1,47±0,08 | 1,30±0,06 | 1,14±0,03  р=0,017 | 1,24±0,04 | 1,30±0,05 |
| ХС ЛПНЩ, ммоль/л | 4,14±0,20 | 3,31±0,22 | 3,51±0,21 | 2,95±0,29  р=0,024 | 3,65±0,15 | 3,46±0,17 |
| Глюкоза натще, ммоль/л | 5,30±0,11 | 5,50±0,08 | 8,60±0,32 | 8,67±0,38 | 6,99±0,30 | 7,01±0,36 |

*Продовження табл. 3.12*

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| HbA1с, (%) | 6,14±0,09 | 6,18±0,12 | 7,71±0,18 | 7,48±0,14 | 7,08±0,16 | 7,30±0,15 |
| Інсулін натще, мкМО/мл | 17,18±1,33 | 18,86±2,14 | 18,68±1,03 | 25,94±2,00 | 19,70±1,97 | 20,59±1,14 |
| НОМА-IR | 4,29±0,39 | 4,46±0,53 | 7,01±0,38 | 9,25±0,55 | 6,22±0,79 | 6,60±0,52 |
| ТТГ, мкМОд/мл | 2,79±0,12 | 2,81±0,18 | 2,28±0,12 | 2,69±0,15  р=0,036 | 6,06±0,26 | 5,89±0,20 |
| Т4віл, пмоль/л | 14,83±0,57 | 21,84±4,37 | 14,27±0,21 | 14,45±0,35 | 14,54±0,42 | 14,14±0,409 |
| Т3віл, пг/мл | 5,70±0,26 | 6,89±0,40  р=0,010 | 5,52±0,24 | 6,03±0,29 | 5,24±0,24 | 4,90±0,23 |
| САТ, мм.рт.ст | 141,67±2,42 | 150,94±1,09  р=0,015 | 140,73±1,29 | 150,94±1,09  р=0,001 | 138,82±1,88 | 144,71±1,76  р=0,016 |
| ДАТ, мм.рт.ст | 85,37±1,91 | 88,03±1,5  р=0,025 | 85,08±1,21 | 93,24±0,64  р=0,001 | 86,29±1,53 | 87,57±1,11 |
| ПАТ, мм.рт.ст. | 51,47±1,04 | 52,86±1,34 | 52,86±1,34 | 59,55±2,90  р=0,002 | 52,26±1,18 | 57,57 ±1,45  р=0,001 |

Примітка: р- рівнь значущості відмінностей при порівнянні пацієнтів з УТС та ПТС в групах

Порівняльний аналіз антропометричних та метаболічних показників залежно від діагнозу при однаковому темпі старіння виявив, що при ПТС пацієнти з коморбідною патологією при наявності СГТ мали достовірно вищі МТ (р2-3=0,001) та ІМТ (р2-3=0,001). При ПТС у пацієнтів з ГХ , ЦД 2 типу і СГТ спостерігалися достовірно вищі рівні ЗХС (р=0,018), ХС ЛПНЩ (р=0,010) та нижчий індекс НОМА-IR (р=0,001), рівні САТ (р=0,002), ДАТ (р=0,001) ніж пацієнти з ГХ та ЦД 2 типу. При УТС достовірних відмінностей при порівнянні показників ліпідного обміну незалежно від діагнозу виявлено не було, за винятком рівня ХС ЛПНЩ, що достовірно був вище в групі 1 порівняно з групою 2 (р=0,032) та групою 3 (р=0,047) та рівнем ЗХС, що в групі 1був вірогідно вище, ніж у групі 2 (р=0,001). Значні відмінності спостерігались при порівнянні показників вуглеводного обміну в групах з коморбідною патологією: в групі 3 у порівнянні з групою 2 виявлено достовірно нижчі рівні глюкози незалежно від ТС (при УТС р2-3=0,040, при ПТС р2-3=0,001) та рівні HbA1с при УТС (р2-3= 0,002). При УТС вірогідних відмінностей рівней АТ між групами виявлено не було.

Проведення кореляційного аналізу між віковими показниками, які характеризують ТС, та метаболічними й антропометричними показниками залежно від ТС виявило значну кількість достовірних зв`язків різного характеру та сили що свідчить про наявність взаємозв'язку між процесами метаболізму та темпами старіння (Таблиця 3.13).

Таблиця 3.13

Кореляційний аналіз між метаболічними та антропометричними показниками в досліджувальних групах пацієнтів в залежності від темпу старіння

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| група 1 | | |
| УТС | | |
| Показник | Коефіцієнт кореляції Пірсона, r | Рівень значущості, р |
| БВ-ХСЛПВЩ | -0,280 | 0,032 |
| Коеф.стар.-САТ | 0,259 | 0,047 |

*Продовження табл. 3.13*

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Коеф.стар.-ДАТ | 0,317 | | 0,014 |
| Кт.швидкості старіння -ХСЛПВЩ | -0,272 | | 0,037 |
| група 2 | | | |
| УТС | | | |
| БВ-МТ | 0,371 | 0,003 | |
| БВ-ІМТ | 0,296 | 0,019 | |
| БВ-ЗХС | -0,268 | 0,035 | |
| БВ-ХС ЛПНЩ | -0,281 | 0,027 | |
| БВ-Т4віл | 0,375 | 0,003 | |
| БВ-Т3віл | 0,357 | 0,004 | |
| БВ-САТ | 0,309 | 0,015 | |
| БВ-ПАТ | 0,623 | 0,001 | |
| Коеф.стар. - МТ | 0,315 | 0,013 | |
| Коеф.стар. -ХСЛПВЩ | -0,300 | 0,018 | |
| Коеф.стар. -ТТГ | -0,315 | 0,013 | |
| Коеф.стар. -Т4віл | 0,312 | 0,014 | |
| Коеф.стар. -Т3віл | 0,320 | 0,011 | |
| Коеф.стар. -ДАТ | -0,350 | 0,005 | |
| Коеф.стар. -ПАТ | 0,427 | 0,001 | |
| Інд. швидкості старіння -інсулін | 0,485 | 0,001 | |
| Інд. швидкості старіння -НОМА | 0,393 | 0,002 | |
| Інд. швидкості старіння – Т3віл. | 0,244 | 0,050 | |
| Інд. швидкості старіння -САТ | 0,434 | 0,001 | |
| Інд. швидкості старіння -ПАТ | 0,404 | 0,001 | |
| Кт. швидкості старіння-ТГ | 0,285 | 0,021 | |
| Кт. швидкості старіння-ХС ЛПДНЩ | 0,370 | 0,002 | |
| Кт. швидкості старіння- HbA1с | -0,312 | 0,009 | |
| Кт. швидкості старіння-САТ | 0,417 | 0,001 | |

*Продовження табл. 3.13*

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Кт. швидкості старіння-ПАТ | | 0,367 | 0,003 |
| ПТС | | | |
| БВ-ЗХС | | -0,269 | 0,016 |
| Коеф.стар. -МТ | | 0,227 | 0,043 |
| Коеф.стар. –ХС ЛПДНЩ | | 0,282 | 0,011 |
| Коеф.стар. - НОМА-ІR | | -0,269 | 0,016 |
| Коеф.стар. -ДАТ | | 0,267 | 0,017 |
| Інд. швидкості старіння -МТ | | 0,315 | 0,004 |
| Інд. швидкості старіння -ІМТ | | 0,268 | 0,016 |
| Інд. швидкості старіння -глюкоза | | -0,261 | 0,019 |
| Інд. швидкості старіння- НОМА-ІR | | -0,325 | 0,003 |
| Інд. швидкості старіння -ДАТ | | 0,325 | 0,003 |
| Кт. швидкості старіння-МТ | | 0,328 | 0,003 |
| Кт. швидкості старіння-ІМТ | | 0,309 | 0,005 |
| Кт. швидкості старіння-глюкоза | | -0,438 | 0,001 |
| Кт. швидкості старіння- HbA1с | | -0,342 | 0,002 |
| Кт. швидкості старіння- НОМА-ІR | | -0,310 | 0,005 |
| Кт. швидкості старіння-ДАТ | | 0,271 | 0,015 |
| 3 група | | | |
| УТС | | | |
| Коеф.стар. - МТ | 0,426 | | 0,008 |
| Інд. швидкості старіння -ПАТ | 0,376 | | 0,020 |
| Кт. швидкості старіння-ПАТ | 0,346 | | 0,033 |
| ПТС | | | |
| БВ-МТ | 0,364 | | 0,009 |
| БВ-глюкоза | 0,388 | | 0,005 |
| БВ- HbA1c | 0,513 | | 0,001 |
| БВ-ТТГ | 0,293 | | 0,037 |

*Продовження табл. 3.13*

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Коеф.стар. –Т3віл | 0,405 | 0,003 |
| Інд. швидкості старіння -глюкоза | 0,308 | 0,028 |
| Інд. швидкості старіння - HbA1c | 0,394 | 0,004 |
| Інд. швидкості старіння –Т4віл | 0,413 | 0,003 |
| Кт. швидкості старіння-глюкоза | 0,359 | 0,010 |
| Кт. швидкості старіння-HbA1С | 0,424 | 0,002 |
| Кт. швидкості старіння- ТТГ | 0,284 | 0,044 |
| Кт. швидкості старіння-Т4віл | 0,410 | 0,003 |

При ізольованій ГХ проведення кореляційного аналізу виявило наявність кореляційних зв`язків негативного характеру між БВ та ХС ЛПВЩ (r=-0,280,р=0,032) та позитивного характеру між віковими показниками та рівнями АТ (САТ і ДАТ) при УТС. При наявності ознак ПТС кореляційних зв`язків з метаболічними та антропометричними показниками в цій групі виявлено не було.

У пацієнтів групи 2 проведення кореляційного аналізу виявило значну кількість достовірних кореляційних зв`язків різної сили та напрямку як при УТС так і при ПТС (Таблиця 3.13). У підгрупах як УТС, так і ПТС практично всі показники, що характеризують БВ і ТС, демонструють наявність кореляційних зв'язків з показниками артеріального тиску (САТ, ПАТ, ДАТ), що підтверджує існуючу думку про те, що рівень АТ, який входить в усі формули розрахунку БВ, є одним з найважливіших показників старіння. Наявність кореляційних зв'язків індексу НОМА-ІR з віковими показниками спостерігалася тільки в групі 2, причому при УТС зв'язкі мали позитивний характер (Інд. швидкості старіння –НОМА (r=0,393, р=0,002)), а при ПТС – негативний (Коеф.стар. - НОМА-ІR (r=-0,269, р=0,016), Інд. швидкості старіння- НОМА-ІR (r=-0,325, р=0,003), Кт. швидкості старіння - НОМА-ІR(r=-0,310, р=0,005)). Наявність кореляційних зв`язків між МТ, ІМТ і індексом НОМА-IR та показниками, що характеризують ТС, при УТС та при ПТС свідчить про значну роль інсулінорезистентності та МТ в процесах передчасного старіння [217,249]. Вважається, що ІР має велике значення в розвитку несприятливих фенотипів старіння та вік-асоційованих захворювань [37], проте її негативний вплив на тривалість життя не настільки однозначний. ІР, з одного боку, сприяє розвитку метаболічних порушень та пов'язаних з ними захворювань (атеросклероз, ЦД), з іншого - забезпечує реалізацію деяких захисних механізмів, що сприяють довголіттю [37,366]. Проте механізми узаємозв'язку ІР з ожирінням і запаленням до сих пір залишаються не до кінця визначеними, в тому числі у випадку вік-асоційованих захворювань.

Наявність достовірних позитивних кореляційних зв`язків між показниками тиреоїдного обміну та віковими показниками в групі 3 ще раз свідчить на користь вагомої ролі рівня ТТГ у процесах старіння.

Значна кількість достовірних кореляційних зв’язків між показниками вуглеводного обміну (HbA1c і глюкоза натще) та віковими показниками при ПТС в групах з коморбідною патологією незалежно від функціонального стану ЩЗ свідчить про суттєвий вплив порушень вуглеводного обміну на прогресування процесів старіння у цієї категорії хворих, причому в пацієнтів без порушення функції ЩЗ ці зв`язки мали негативний характер (інд. швидкості старіння – глюкоза (r=-0,261, р=0,019), кт. швидкості старіння-глюкоза (r=-0,438, р=0,001), кт. швидкості старіння - HbA1с (r=-0,342, р=0,002)), а при наявності СГТ – позитивний (БВ-глюкоза (r=0,388, р=0,005), БВ- HbA1c (r=0,513, р=0,001), інд. швидкості старіння -глюкоза (r=0,308,р=0,028), інд. швидкості старіння - HbA1c (r=0,394, р=0,004), кт. швидкості старіння-глюкоза (r=0,359, р=0,010), кт. швидкості старіння-HbA1С (r=-0,424, р=0,002)).

При аналізі заповнених хворими анкет для суб'єктивної оцінки здоров'я (СОЗ) стан свого здоров'я оцінили як «добре» або «задовільно» 16,04±3,56% пацієнтів групи 1**,** 69,87±3,67% пацієнтів групи 2 та 63,44±4,99% **-**  групи 3**,** як «погане» або «дуже погане» – 83,96±3,56% пацієнтівгрупи 1**,** 32,05±3,74% пацієнтів групи 2 та 36,56±4,99**%** пацієнтів групи 3.

Серед осіб, які оцінили своє здоров'я як «задовільне» або «добре» за допомогою анкетування, спостерігалися більш низькі рівні проатерогенних фракцій ліпідного обміну порівняно з особами, які оцінили своє здоров'я як «погане» або «дуже погане», особливо серед осіб з коморбідною патологією, проте достовірні відмінності спостерігались тільки при порівнянні рівнів ХС ЛПНЩ в групі 2 ( рівні ЗХС : група 1- 5,84±0,45ммоль/л проти-6,31±0,32 ммоль/л, р>0,05, група 2 - 5,11±0,20 ммоль/л проти 5,88± 0,47 ммоль/л, р>0,05, група 3- 5,69±0,20 ммоль/л проти 5,86±0,36 ммоль/л, р>0,05; рівні ТГ: (група 1-1,65±0,18 ммоль/л проти 1,49±0,16 ммоль/л, р>0,05, група 2 -1,85±0,13 ммоль/л проти 2,08±0,32 ммоль/л, р>0,05, група 3 - 1,85±0,17 ммоль/л проти 2,27±0,40 ммоль/л, р>0,05), ХС ЛПНЩ (група 1 -3,47±0,66 ммоль/л проти 4,23±0,33 ммоль/л, р>0,05, 2 група -2,93±0,19 ммоль/л проти 4,05±0,44 ммоль/л, р=0,021, група 3 - 3,51±0,17 ммоль/л проти 3,60±0,29 ммоль/л, р>0,05). Рівень ХС ЛПВЩ залежно від оцінки стану здоров’я достовірно не відрізнявся в усіх групах осіб (група 1-1,03±0,47 ммоль/л та 1,49±0,82 ммоль/л, відповідно, р>0,05, група 2 - 1,20±0,04 ммоль/л та 1,32±0,16 ммоль/л, відповідно, р>0,05, група 3 - 1,26±0,59 ммоль/л та 1,29±0,70 ммоль/л, відповідно, р>0,05).

При аналізі показників вуглеводного обміну рівень глюкози натще серед осіб з коморбідною патологією із задовільною оцінкою здоров'я був нижче, ніж в осіб з оцінкою стану здоров'я як «погане» або «дуже погане», досягаючи статистично значимих відмінностей в групі 3 (група 2 - 8,35±0,50 ммоль/л та 9,71±0,98 ммоль/л відповідно р>0,05, група 3- 6,16±0,24 ммоль/л та 8,28±0,60 ммоль/л, відповідно, р=0,001). Рівні HbA1с також відрізнялись – більш низькі рівні спостерігались при оцінці здоров’я як «задовільне» ніж при оцінці як «погане» або «дуже погане», достовірні відмінності спостерігаись в групі 3 (група 2 - 7,33±0,23% та 7,36±0,30 % відповідно, р>0,05, група 3- 6,80±0,16 % та 7,86±0,24 %, відповідно, р<0,001). Подібні тенденції не спостерігались в групі з ізольованою ГХ. Між особами, які за даними анкетування оцінили своє здоров`я як «задовільно» та як «погане», рівні АТ достовірно не відрізнялись.

Відомо, що чоловіча стать сама по собі є чинником ризику ССЗ [130]. На думку геронтологів на підставі біологічних процесів, що перебігають в організмі в чоловіків, органічні зміни в тканинах наступають раніше на 6 - 8 років, у них сильніше та швидше перебігають склеротичні процеси ніж у жінок, тобто біологічне старіння чоловіків відбувається раніше і БВ у чоловіків вищий. При дослідженні значення статі в процесах старіння в нашій вибірці було виявлено, що 135 (59,47±3,25%) жінок і 49 (38,28±4,29%) чоловіків мали УТС, у той час як 67 (29,52±3,03%) жінок і 76 (59,38±4,34%) чоловіків характеризувалися наявністю ознак прискореного старіння.

У групі ГХ, ЦД 2 типу та СГТ серед жінок ФС спостерігався серед 4,94±2,41% жінок, що було значно рідше, ніж серед жінок групи поєднаного перебігу ГХ та ЦД 2 типу (25,58±6,65%, р=0,037), серед чоловіків групі ГХ, ЦД 2 типу та СГТ осіб з ФС виявлено не було, проте при поєднаному перебігу ГХ та ЦД 2 типу ФС спостерігався в 8,54±3,08% чоловіків. У групах з коморбідною патологією УТС у групі 2 спостерігався частіше в жінок, ніж чоловіків (44,59 ± 5,78% проти 28,05 ± 4,96%, відповідно, р=0,032), у групі 3 достовірних відмінностей наявності УТС між чоловіками та жінками знайдено не було (40,74±5,46% проти 41,67±14,23%, відповідно, р> 0,05). Частота ПТС у групі людей з ГХ, ЦД 2 типу та СГТ між жінками та чоловіками достовірно не відрізняється (54,32 ± 5,53% проти 58,33±14,23% відповідно, р>0,05), але в групі ГХ та ЦД 2 типу ПТС у чоловіків зустрічалися достовірно частіше, ніж у жінок (62,20 ± 5,35% проти 43,24 ± 5,76%, відповідно, р=0,018).

Таким чином, у осіб середнього та похилого віку з коморбідною патологією, що включає ГХ та ЦД 2 типу без пошкодження функції ЩЗ або СГТ, біологічний вік був вище, ніж при ізольованій ГХ, крім того, коефіцієнти, що характеризують темп старіння, продемонстрували більш виражені ознаки передчасного старіння в цієї категорії пацієнтів. Пацієнти з поєднаним перебігом ГХ та ЦД 2 типу, які оцінюють за суб'єктивними ознаками своє здоров'я як «незадовільне», мали більш виражені порушення як ліпідного обміну так і вуглеводного обміну. При наявності ізольованої ГХ подібний зв'язок був не настільки виражений. Виявлення зв'язку БВ з показниками ліпідного та вуглеводного обміну роблять цей параметр досить універсальним і дозволяє використовувати його не тільки для оцінки функціонального стану організму в цілому, а й оцінки серцево-судинного ризику. Корекція показників ліпідного та вуглеводного обміну дозволить не тільки знизити загальний КВР, але й знизити темпи передчасного старіння, спрямувавши його за фізіологічним типом, що також буде сприяти активному довголіттю. Незважаючи на наявність у роботі високого КВР у осіб обох статей, у чоловіків тенденція до розвитку ПТС була більш вираженою, ніж у жінок, що підтверджує припущення, що чоловіча стать може бути чинником не тільки КВР, але й передчасного старіння.

Визначення БВ і темпу старіння в осіб високого КВР з досить високою часткою вірогідності відображає ступінь порушень фізіологічної адаптації організму, що розвивається в результаті поєднання вік-залежних та патологічних процесів. В осіб з коморбідною патологією високого КВР був виявлений переважно ПТС. Отримані результати можуть свідчити, що не тільки наявність патології серцево-судинної системи, зокрема ГХ, а й комплекс антропометричних і метаболічних порушень, обумовлений зокрема наявністю ендокринологічних захворювань, може виступати в ролі ініціюючого синдрому прискореного старіння, посилюючи тим самим наявний рівень ризику.

Результати власних досліджень розділу 3 викладені в статті [10,73,74,81,82,290], апробовані на наукових форумах [9].

РОЗДІЛ 4.

ОЦІНКА ОКСИДАТИВНОГО СТРЕСУ У ХВОРИХ НА ГІПЕРТОНІЧНУ ХВОРОБУ В ПОЄДНАННІ З ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ 2 ТИПУ БЕЗ ПОРУШЕННЯ ФУНКЦІЇ ЩИТОПОДІБНОЇ ЗАЛОЗИ ТА З СУБКЛІНІЧНИМ ГІПОТИРЕОЗОМ

4.1. Особливості оксидативного стресу у хворих на гіпертонічну хворобу в поєднанні з цукровим діабетом 2 типу без порушення функції щитоподібної залози та з субклінічним гіпотиреозом

Окидативний стрес - це порушення в організмі балансу між прооксидантами та компонентами системи АОЗ. Антиоксидантна система (АОС) організму відіграє ключову роль у виникненні та прогресуванні багатьох захворювань. Від функціональної спроможності й активності, швидкості й повноцінності АОЗ залежить динамічне підтримання гомеостазу та можливість або неможливість розвитку патологічних змін. На цей час теорія ОС вважається однією з найбільш популярних, що пояснюють виникнення та прогресування багатьох захворювань, особливо ССС, ЦД, а також узаємозв'язок між ОС та старінням організму [44,133]. З огляду на неухильне збільшення коморбідних станів, пов'язане зі збільшенням тривалості життя населення, узаємоускладнюючої дії різних патологій, питання змін та можливості впливу на різні патологічні процеси, що відбуваються в організмі, зокрема й ОС, є надзвичайно актуальними.

Ендокринні порушення значно впливають на ОС та АОЗ. Вважається, що в умовах гіперглікемії збільшується швидкість аутоокисления глюкози, з подальшим посиленням проявів ОС, який в свою чергу, супроводжується різним ступенем вираженості дефіциту інсуліну й розвитком ІР, що є факторами раннього розвитку судинних ускладнень при ЦД [138,333,372]. При гіпотиреозі відбуваються зміни, пов'язані з нестачею тиреоїдних гормонів, які впливають на антиоксидантну активність, регулюючи метаболічні процеси, уміст антиоксидантів та ПОЛ. В умовах нестачі тиреоїдних гормонів відбуваються значні метаболічні порушення, зокрема посилення проявів ОС [276]. Дані щодо впливу СГТ на оксидантно-антиоксидантний баланс, зокрема в різних вікових групах, мають суперечливий характер.

Незважаючи на наявні дані про сприятливий вплив сучасної антигіпертензивної [135,337] та антидіабетичної [20,90,277] терапії на окислювальний стрес, результати нашого дослідження демонструють наявність ОС в групах досліджуваних хворих: спостерігалися достовірне зниження АОЗ та підвищення рівня МДА між досліджуваними групами хворих, незалежно від наявності коморбідності та функціонального стану ЩЗ, і групою контролю (таблиця 4.1). При порівняльному аналізі показників ОС було виявлено наявність більш високих рівней МДА при коморбідній патології ніж при ізольованій ГХ, проте достовірні відмінності спостерігалися тільки при порівнянні груп 1 та 3 (р=0,020), між групами 2 та 3 рівні МДА достовірно не відрізнялись (р>0,05).

Таблиця 4.1

Показники оксидантно-антиоксидантної системи, (M±m)

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Показник | Група контролю(n=30) | Група 1(n=106) | Група 2(n=156) | Група 3(n=93) | Значимість, р |
| МДА,  мкмоль/л | 4,20±0,08 | 6,13±0,18\* | 6,48±0,14\* | 6,68±0,15\* | р1-2 >0,05  р1-3 =0,020  р2-3>0,05 |
| ГПО, мккат/гНв | 6,67±0,16 | 5,81±0,15\* | 5,41±0,11\* | 5,19±0,13\* | р1-2 =0,032  р1-3 =0,002  р2-3 >0,05 |
| SH-групи, мкмоль/л | 704,10±9,43 | 569,37±7,60\* | 574,86±6,08\* | 566,31±9,24\* | р1-2 >0,05  р1-3 >0,05  р2-3 >0,05 |

Примітка: \* - р<0,001 – рівень значущості відмінностей порівняно з контрольною групою, р1-2 - рівень значущості відмінностей при порівнянні групи 1 та 2, р1-3 - рівень значущості відмінностей при порівнянні групи 1 та 3, р2-3 - рівень значущості відмінностей при порівнянні групи групи 2 та 3

Серед досліджуваних груп спостерігалася тенденція до зменшення АОЗ при коморбідній патології при порівнянні з ізольованою ГХ. Так, встановлено прогресивне зменшення активності ГПО у пацієнтів з 1-ї по 3-ю групи. При цьому показники були гіршими при поєднанні ГХ із ЦД 2 типу та СГТ, ніж при поєднанні ГХ тільки з ЦД 2 типу**,** проте достовірні відмінності спостерігались як між рівнями ГПО групи 1 та 3 (р=0,002), так і між групами 1 та 2 (р=0,032).Отримані дані демонструють, що у пацієнтів з коморбідним перебігом ГХ та ендокринопатіями – ЦД 2 типу і СГТ відбувається значне зниження тіолового статусу в порівнянні з групою контролю (р<0,001),проте достовірні відмінності між досліджувальними групами пацієнтів відсутні. Не значно більш високий рівнів SH-груп при поєднаному перебігу ГХ та ЦД 2 типу ніж при ізольованій ГХ може пояснюватися позитивним впливом метформіну на ОС, як це було продемонстровано в роботах останніх років [132,334,391,204]. Більш низкі значення рівня SH-груп в групі 3, незважаючи на прийом метформіну, можуть бути пояснені впливом СГТ на процеси АОЗ. Проведення кореляційного аналізу виявило наявність достовірних кореляційних зв’язків між рівнями ТТГ та SН-груп (r=-0,227, р=0,028) та активністю ГПО (r=-0,226, р=0,029) у групі 3 та рівнями ТТГ та SН-груп (r=-0,252, р=0,002) та активністю ГПО (r=-0,204, р=0,011) у групі 2, що підтверджує значну роль тиреоїдної функції в регуляції АОЗ зокрема й при еутиреоїдному стані.

Для уточнення впливу рівня ТТГ на показники ОС був проведений однофакторний дисперсійний аналіз, який виявив значний вплив ТТГ на активність ГПО (р=0,035) у пацієнтів з ГХ, ЦД 2 типу та СГТ та рівні МДА (р<0,001) у пацієнтів з ГХ та ЦД 2 типу.

Існує достатньо робіт, у яких продемонстрована достовірна наявність ОС при СГТ, зокрема як за рахунок підвищення маркерів оксидантної системи, так і за рахунок зниження АОЗ [147,413], але перважна більшість робіт була виконана на ізольованому СГТ. Незважаючи на те, що пацієнти, які були залучені до нашого дослідження, отримували сучасну антигіпертензивну та антидіабетичну терапію, ОС у пацієнтів з поєднаним перебігом ГХ, ЦД 2 типу та СГТ був більш вираженим, ніж при відсутності порушення функції ЩЗ, що підтверджувалося змінами відповідних показників.

Згідно з отриманими даними серед досліджуваних груп не було настільки вираженого ОС, який можна було б очікувати, беручи до уваги наявність таких коморбідних патологій, як ГХ, ЦД 2 типу та СГТ, що супроводжуються значними порушеннями метаболізму як в цілому, так зокрема і інтенсифікацією ОС [147,181,233,342]. Про це свідчить незначна кількість статистично значущих відмінностей між пацієнтами з ізольованою ГХ та пацієнтами з коморбідною патологією. Цей факт може бути пояснений наявністю серед терапевтичних втручань препаратів, які сприяють зменшенню проявів оксидативного стресу, зокрема амлодіпину, вальсартану, метформіну, ІАПФ, статинів [132,257,312,391].

Існують клінічні та експериментальні дані, що свідчать про більш високий антиоксидантний потенціал у жінок порівняно із чоловіками у фізіологічних умовах [251]. Ці дослідження показують, що існує очевидний зв'язок між статтю та ОС, коли жінки здаються менш сприйнятливими до нього. При деяких захворюваннях серцево-судинної системи, ЩЗ, старінні, ЦД спостерігали різницю між статтю та ступеням ОС, хоча цей зв`язок залишається спірним і до цього часу, але при коморбідній патології ці відмінності майже не досліджувались [209,251]. З метою дослідження гендерних відмінностей ОС у пацієнтів з поєднаним перебігом ГХ та ЦД 2 типу при різному функціональному стані ЩЗ, було проведено порівняльне оцінювання показників ОС у жінок та в чоловіків (Таблица 4.2).

Таблиця 4.2

Гендерні особливості показників оксидативного стресу в пацієнтів з коморбідною патологією залежно від функції щитоподібної залози, (M±m)

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Показник | МДА,  мкмоль/л | ГПО, мккат/гНв | SH-групи, мкмоль/л |
| 2 група (n=156) | | | |
| Жінки (n=75) | 6,60±0,21 | 5,72±0,16 | 577,21±10,27 |
| Чоловіки (n=81) | 6,37±0,20 | 5,13±0,14 | 572,67±6,87 |
| Значимість, р | р>0,05 | р=0,006 | р>0,05 |
| 3 група (n=93) | | | |
| Жінки (n=81) | 6,67±0,17 | 5,23±0,14 | 560,06±9,69 |
| Чоловіки (n=12) | 6,75±0,32 | 4,92±0,39 | 608,50±27,30 |
| Значимість, р | р>0,05 | р>0,05 | р>0,05 |

Проведення порівняльного аналізу показників ОС у групах залежно від статі виявило більш виражене напруження ОС у жінок при неушкодженій функції ЩЗ: підвищення рівня МДА при наявності підвищеної активності ГПО та рівня SH-груп, проте достовірні відмінності спостерігалися тільки при порівнянні активності ГПО (р=0,006) і, навпаки, при наявності СГТ на тлі поєднаного перебігу ГХ та ЦД 2 типу ОС був більше виражений у чоловіків, що проявлялося більш високими рівнями МДА, нижчою активністю ГПО та вищіми рівнями SH-груп, що може бути компенсаторним механізмом антиоксидантної системи, але всі ці відмінності були недостовірні.

Для визначення впливу статі на показники ОС у пацієнтів досліджуваних груп використовувався однофакторний дисперсійний аналіз, який виявив достовірно значимий вплив статі на активність ГПО (р=0,006) у групі пацієнтів з ГХ та ЦД 2 типу.

Відомо, що з віком ОС посилюється, а його прогресуючий розвиток можна вважати одним із маркерів старіння [319]. Загальноприйнята думка, що зростання ОС при старінні є наслідком зниження ефективності АОЗ [258].

Рівень МДА у хворих груп 1 та 2 у віковій підгрупі 61-75 років мав достовірно нижче значення, ніж в підгрупі віком 44-60 років (р=0,034 при порівнянні у групі 1, р=0,004 – у групі 2, відповідно) (Таблиця 4.3). Наявність СГТ у групі 3 не супроводжувалась достовірними відмінностями рівня МДА з віком (р>0,05). У дослідженнях Carracedo et al. [176] було показано, що в людей з віком спостерігається значне збільшення MДA, проте у нашій роботі подібні тенденції не спостерігались.

Тіоловий статус вказує на загальний рівень SH-груп білків і вільних SH-груп та віддзеркалює стан АОЗ організму. У пацієнтів старших вікових груп відмічалося не значне зниження тіолового статусу порівняно з більш молодими хворими незалежно від патологічних станів, але вірогідних відмінностей між віковими підгрупами знайдено не було (р>0,05). Ці зміни в групах з коморбідною патологією спостерігалися на тлі достовірного зменшення активності ГПО у більш старшій групі ( р=0,028 у групі ГХ з ЦД 2 типу, р=0,041 у групі ГХ, ЦД 2 типу та СГТ, відповідно), що вказує на зниження антиоксидантної захисної сили з віком.

Підвищення активності оксидантної системи при наявності пригнічення антиоксидантної системи серед осіб старшої вікової групи при коморбідності ГХ, ЦД 2 типу та СГТ може пояснюватися не тільки вік - залежною активацією ОС, але й впливом зниження тиреоїдних гормонів навіть на субклінічному рівні. Пацієнти з ізольованою ГХ не мали суттєвої підвищеності активності ГПО (р>0,05) та зниження рівня SН-груп (р>0,05) з віком.

Таблиця 4.3

Порівняльний аналіз показників прооксидантно-антиоксидатнтного балансу залежно від вікової групи (M±m)

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Показник/підгрупа | Група 1(n=106) | | Група 2(n=156) | | Група 3(n=93) | |
| Підгрупа 1-І  (44- 60 років,  n=49) | Підгрупа 1-ІІ  (61-75 років, n=57) | Підгрупа 2-І  (44- 60 років, n=56) | Підгрупа 2-ІІ  (61-75 рокв,  n=100) | Підгрупа 3-І  (44- 60 років,  n=37) | Підгрупа 3-ІІ  (61-75 рокв,  n=56) |
| Вік, років | 53,02±0,74 | 66,54±0,49 | 56,64±1,00 | 65,17±0,67 | 52,89±0,79 | 67,54±0,54 |
| МДА, мкмоль/л | 6,54±0,30 | 5,57±0,20  р =0,034 | 7,03±0,22 | 6,17±0,18  р =0,004 | 6,64±0,25 | 6,71±0,19  р>0,05 |
| ГПО, мккат/гНв | 5,76±0,25 | 5,85±0,19  р>0,05 | 5,73±0,20 | 5,23±0,13  р =0,028 | 5,49±0,18 | 4,99±0,16  р =0,041 |
| SН-групи, мкмоль/л | 571,01±11,34 | 567,10±10,33  р>0,05 | 585,81±7,54 | 568,72±8,45  р>0,05 | 565,68±12,63 | 566,72±12,97  р>0,05 |

Примітка: р - рівень значущості відмінностей при порівнянні І та ІІ вікових підгруп в групі

При порівняльному аналізі показників ОС серед осіб однієї вікової підгрупи не було знайдено вірогідних відмінностей серед осіб 1-ї, 2-ї та 3-ї груп віком 44-60 років. Серед осіб старшої вікової групи були знайдені вірогідні відмінності активності ГПО між 1-ю та 2-ю групами (р=0,007), і між 1-ю та 3-ю групами (р=0,003), рівнями МДА між 1-ю та 3-ю групами (р=0,001), що є свідченням того, що не тільки патологічні процеси мають вплив на інтенсивність ОС, значною мірою впливає й вік.

Відомо, що при багатьох захворюваннях, зокрема ЦД, ГХ, складаються сприятливі умови для ініціації та прогресування ОС, а саме: збільшується концентрація глюкози і ліпідів - основних субстратів окислення, зменшується активність ендогенних антиоксидантів. З метою дослідження взаємозв`язку між метаболічними і антропометричними показниками та показниками оксидантно-антиоксидантної системи залежно від вікової групи в усіх досліджуваних групах був проведений кореляційний аналіз, який виявив значну кількість кореляційних зв’язків різної сили та напрямку між показниками, що оцінювались (Таблиця 4.4).

Таблиця 4.4

Кореляційні зв’язки між антропометричними , метаболічними показниками та показниками оксидативного стресу залежно від вікової групи

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Показники | Коефіцієнт кореляції Пірсона, r | Рівень значущості, р |
| Вікова підгрупа від 44 до 60 років | | |
| група 1 | | |
| МДА-ХСЛПВЩ | 0,576 | 0,001 |
| SH-групи-ХСЛПВЩ | -0,361 | 0,011 |
| ГПО-ХСЛПВЩ | -0,470 | 0,001 |
| ГПО-САТ | 0,289 | 0,044 |
| ГПО-ПАТ | 0,370 | 0,009 |
| SН-групи-САТ | 0,313 | 0,028 |

*Продовження табл. 4.4*

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| група 2 | | |
| ГПО-ЗХС | -0,297 | 0,026 |
| ГПО-ХСЛПНЩ | -0,333 | 0,012 |
| ГПО-глюкоза натще | -0,432 | 0,001 |
| ГПО-HbA1с | -0,376 | 0,004 |
| ГПО-САТ | 0,606 | 0,001 |
| ГПО-ПАТ | 0,450 | 0,001 |
| ГПО-МТ | 0,302 | 0,024 |
| МДА-МТ | -0,278 | 0,038 |
| МДА-ХСЛПВЩ | 0,288 | 0,031 |
| МДА-Т3віл | -0,288 | 0,032 |
| МДА-САТ | -0,442 | 0,001 |
| МДА-ПАТ | -0,461 | 0,001 |
| SH-групи-ТГ | -0,669 | 0,001 |
| SH-групи-ХСЛПВЩ | 0,557 | 0,001 |
| SH-групи-Т3віл | 0,298 | 0,026 |
| група 3 | | |
| ГПО-ЗХС | -0,371 | 0,024 |
| ГПО-ХСЛПНЩ | -0,339 | 0,040 |
| МДА-ЗХС | 0,415 | 0,011 |
| МДА-ХСЛПВЩ | 0,392 | 0,016 |
| SH-групи-ХСЛПВЩ | -0,396 | 0,015 |
| Вікова група від 61 до 75 років | | |
| 1 група | | |
| ГПО-ХСЛПВЩ | -0,514 | 0,001 |
| МДА-ХСЛПВЩ | 0,301 | 0,023 |
| МДА-САТ | -0,346 | 0,008 |
| МДА-ДАТ | -0,379 | 0,004 |

*Продовження табл. 4.4*

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| SH-групи-САТ | 0,345 | 0,009 |
| SH-групи-ПАТ | 0,319 | 0,015 |
| 2 група | | |
| ГПО-МТ | 0,203 | 0,043 |
| ГПО-ІМТ | 0,313 | 0,002 |
| ГПО-ЗХС | 0,362 | 0,001 |
| ГПО-ХСЛПНЩ | 0,418 | 0,001 |
| ГПО-НОМА-IR | 0,373 | 0,001 |
| МДА-інсулін | 0,203 | 0,042 |
| МДА-Т3віл | -0,226 | 0,024 |
| SH-групи-ЗХС | 0,235 | 0,019 |
| SH-групи-ХСЛПНЩ | 0,207 | 0,039 |
| SH-групи-інсулін | 0,255 | 0,011 |
| SH-групи- НОМА-IR | 0,241 | 0,016 |
| SH-групи-ТТГ | 0,239 | 0,016 |
| група 3 | | |
| ГПО-ЗХС | 0,506 | 0,001 |
| ГПО-ТГ | 0,275 | 0,040 |
| ГПО-ХСЛПНЩ | 0,283 | 0,034 |
| ГПО-ТТГ | 0,287 | 0,032 |
| SH-групи-ТТГ | -0,314 | 0,018 |

У пацієнтів з коморбідною патологією в старшій віковій підгрупі був виявлений позитивний кореляційний зв’язок між рівнями ТТГ та показником антиоксидантної системи - SH-групи в групі 2 (r=0,239,p=0,016) та негативний - в групі 3 (r=-0,314, p=0,018). У віковій підгрупі 44-60 років подібних зв’язків виявлено не було що свідчить про поглиблення з віком негативного впливу гіпофункції ЩЗ на ОС навіть на субклінічному рівні.

З метою більш детального аналізу впливу рівня субклінічної гіпофункції ЩЗ на ОС були досліджені показники ОС при різних рівнях ТТГ в групі поєднаного перебігу ГХ, ЦД 2 типу та СГТ. При розподілі на підгрупи за рівнями ТТГ (Таблиця 4.5) було виявлено більш низькі рівні МДА, підвищена активність ГПО, але більш низькі рівні SН-груп при більш високих рівнях ТТГ. Однак, зниження прооксидантного показника – МДА було не достовірно (р>0,05), і навпаки, підвищення активності ГПО та зниження рівней SH – груп були достовірні (р=0,022 та р=0,046, відповідно), це свідчить, що при наявності СГТ рівні ТТГ мають суттєве значення для інтенсивності ОС, впливаючи більшою мірою на ступінь АОЗ.

Таблиця 4.5

Порівняльна характеристика показників оксидативного стресу між пацієнтами на гіпертонічну хворобу, цукровий діабет 2 типу та субклінічний гіпотиреоз з урахуванням рівня ТТГ,(M±m)

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Показник | Група 3а  (ТТГ до 6,0 мкМОд/мл, n=52) | Група 3б  (ТТГ від 6,1 до 10 мкМОд/мл, n=41) | Значимість,  р |
| МДА, мкмоль/л | 6,88±0,22 | 6,42±0,20 | р>0,05 |
| ГПО, мккат/гНв | 4,94±0,19 | 5,50±0,14 | р=0,022 |
| SН-групи, мкмоль/л | 582,62±13,83 | 545,62±10,84 | р=0,046 |

При розподілі пацієнтів 3 групи за рівнем ТТГ до 6,5 мкМО/мл та більше 6,5 мкМО/мл були отримані достовірні відмінності активності ГПО (р=0,016), але достовірних відмінностей рівнів SH-груп та МДА отримано не було (р>0,05та р>0,05, відповідно). При розподілі пацієнтів за рівнем ТТГ до 7,0мкМО/мл та більше 7,0мкМО/мл були отримані вірогідні відмінності активності ГПО (р=0,001) та рівня SH-груп (р=0,013) при відсутності вірогідних відмінностей рівня МДА (р>0,05). Це свідчить, що рівень ТТГ 6,0 мкМО/мл може слугувати пороговим для визначення інтенсифікації ОС при коморбідному перебігу ГХ, ЦД 2 типу та СГТ.

Порівняльний аналіз показників ОС у групах залежно від статі не виявив достовірних відмінностей між жінками та чоловіками в усіх групах хворих за досліджуваними показниками, винятком є активність ГПО в групі ГХ та ЦД 2 типу, яка в жінок була достовірно вище, ніж у чоловіків (р=0,006). При коморбідній патології в групі ГХ та ЦД 2 типу в жінок рівень МДА був вище, ніж у чоловіків (6,60±0,21 мкмоль/л проти 6,37±0,20 мкмоль/л, р>0,05) а в групі поєднанго перебігу ГХ, ЦД 2 типу та СГТ навпаки – у чоловіків рівень МДА був вище, ніж у жінок (6,75±0,32 мкмоль/л проти 6,67±0,17 мкмоль/л, р>0,05)), проте ці відмінності були статистично не значимі. Активність ГПО при коморбідній патології була вище у жінок, ніж у чоловіків, проте достовірні відмінності були виявлені тільки в групі 2 (р=0,006), а при ізольованій ГХ достовірних гендерних відмінностей даного показника не відмічалося (р>0,05). Рівні SH-груп в 1 і 3 групах були вище у жінок, а в групі ГХ та ЦД 2 типу – у чоловіків, проте відміності не досягали статистичної значущості.

При порівняльному аналізі показників ОС у жінок та чоловіків між групами було виявлено суттєве зменшення АОЗ у жінок при наявності СГТ, що проявлялось в вірогідному зменшенні активності ГПО у порівнянні з жінками як групи 1 (р=0,027), так і групи 2 (р=0,019) (Таблиця 4.6). У чоловіків наявність СГТ суттєво не впливала на ступінь ОС: не спостерігались вірогідні відмінності по досліджуваним показникам між групами з коморбідною патологією. Проте були виявлені достовірні відмінності активності ГПО між чоловіками групи 1 та групи 2 (р=0,013) та групи 1 та 3 (р=0,036, відповідно).

Таким чином, зростання інтенсивності процесів ПОЛ в плазмі крові хворих з поєднаним перебігом ГХ, ЦД 2 типу та СГТ більш виражене, ніж у плазмі крові хворих з ГХ та ЦД 2 типу без порушення функції ЩЗ або при ізольованій ГХ.

Таблиця 4.6

Гендерні відмінності показників оксидативного стресу в групах досліджувальних хворих, (M±m)

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Показник | МДА мкмоль/л | ГПО (мккат/гНв) | SH-групи (мкмоль/л) |
| Жінки | | | |
| 1 група | 6,16±0,22 | 5,71±0,17 | 562,95±8,41 |
| 2 група | 6,60±0,21 | 5,72±0,16 | 577,21±10,27 |
| 3 група | 6,67±0,17 | 5,23±0,14 | 560,06±9,69 |
| Значимість, р | р1-2>0,05  р1-3>0,05  р2-3>0,05 | р1-2>0,05  р1-3=0,027  р2-3=0,019 | р1-2>0,05  р1-3>0,05  р2-3>0,05 |
| Чоловіки | | | |
| 1 група | 6,07±0,30 | 6,02±0,31 | 582,38±15,41 | |
| 2 група | 6,37±0,20 | 5,13±0,14 | 572,67±6,87 | |
| 3 група | 6,75±0,32 | 4,92±0,39 | 608,50±27,30 | |
| Значимість, р | р1-2>0,05  р1-3>0,05  р2-3>0,05 | р1-2=0,013  р1-3=0,036  р2-3>0,05 | р1-2>0,05  р1-3>0,05  р2-3>0,05 | |

Вираженість АОЗ при всіх видах коморбідної патології також нижче ніж у пацієнтів з ізольованою ГХ, при цьому наявність ГХ з ЦД 2 типу та СГТ супроводжується більш вираженим зниженням активності ГПО та рівня тіолових груп. У пацієнтів з одночасним перебігом ГХ, ЦД 2 типу та СГТ спостерігається більш виражений ОС, ніж у осіб з ГХ та ЦД 2 типу, що є одним із значущих факторів, що призводять до розвитку передчасного старіння. Отримані результати свідчать, що інтенсивність ОС в жінок більшою мірою залежить від функціонального стану ЩЗ, ніж у чоловіків. Ступінь підвищення рівнів ТТГ при субклінічному гіпотиреозі на тлі коморбідної патології має суттєве значення для інтенсифікації ОС, рівень ТТГ 6,0 мкМО/мл можна розцінювати як пороговий для визначення інтенсивності ОС при поєднаному перебігу ГХ, ЦД 2 типу та СГТ. При коморбідній патології має місце вік-асоційоване зростання інтенсивності ОС на тлі позитивного зв’язку з показниками інсулінорезистентності, вуглеводного та ліпідного обміну, що сумарно буде приводити до подальшого прогресування цих захворювань та збільшення загального КВР.

4.2. Діагностичне значення рівня 8-гідрокси-2'-деоксигуанозину у хворих на гіпертонічну хворобу у поєднанні з цукровим діабетом без порушення функції щитоподібної залози та з субклінічним гіпотиреозом

На відміну від інших модифікованих окислених форм гуаніну, 8-OHdG легко проникає з клітин у кровообіг. Завдяки цьому він вважається одним з кращих клініко-лабораторних маркерів ушкодження ДНК та ОС. Численні дослідження показали, що 8-OHdG є не тільки біомаркером ОС, можливим фактором ризику розвитку раку, ІХС, діабету та атеросклерозу, а й може бути в ролі предиктора перебігу та прогнозу ряду захворювань [373].

У цьому дослідженні у пацієнтів з ізольованою ГХ рівні 8-OHdG були достовірно вище, ніж у групі контролю (14,00±0,29 пкг/мл проти 6,77±0,16 пкг/мл, відповідно, р<0,001) (таблиця 4.7).

Таблиця 4.7

Порівнільний аналіз рівня 8-гідрокси- 2' -дезоксигуанозину (M±m)

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Показник | Група контролю  (n=30) | Група  (n=106) | Група  (n=156) | Група 3  (n=93) | Значимість, р |
| 8-OH-dG, пкг/мл | 6,77±0,16 | 14,00±0,29\* | 15,37±0,27\* | 14,13±0,36\* | р1-2<0,001  р1-3>0,05  р2-3=0,005 |

Примітка: \* - р<0,001 рівень значущості відмінностей при порівнянні з групою контролю

# Ці дані збігаються з даними Erkan Yıldırım і співавт. (2017), які виявили більш високі рівні 8-OHdG у пацієнтів з артеріальною гіпертензією, зокрема з гіпертензією білого халата, підкресливши роль цієї молекули в окислювальному ушкодженні при цій нозології [410]. Також ці дані збігаються з результатами мета-аналізу, який був проведений у 2016 році й містить 14 досліджень, у якому показано, що рівні 8-OHdG вище у пацієнтів з різними ССЗ, зокрема і АГ, ніж у здорових осіб [198].

# Рівень 8-OHdG при коморбідних станах був достовірно вищий, більш ніж у 2 рази, ніж у контрольній групі (р<0,001 для групи 2 та групи 3). Наявність одночасного перебігу ЦД 2 типу та ГХ супроводжувалося невеликим, але достовірним підвищенням цього показника щодо групи з ізольованою ГХ (14,00±0,29 пкг/мл і 15,37±0,27 пкг/мл, відповідно, р<0,001). Підвищення рівня 8-ОНdG у пацієнтів з ЦД описано в низці робіт, при цьому відзначалася кореляція між рівнем окислювального ушкодження ДНК і тяжкістю діабетичних та ССУ [156,373]. Ми припускаємо, що відсутність значного підвищення рівнів 8-OHdG при цій коморбідній патології може пояснюватися впливом метформіну, який вживали пацієнти з ЦД 2 типу, що мало місце в цьому дослідженні. Позитивний вплив антидіабетичної терапії на показники ОС, зокрема 8-OHdG, показано в низці робіт. Так у роботі [Zhang XG](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Zhang%20XG%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=29433562) і співавт. (2018) є дані, що інсулінотерапія сприяє нормалізації підвищених при діабеті рівнів 8-OHdG, що передбачає участь гіперглікемії при окислювальному ушкодженні ДНК [417]. Але наявність практично вдвічі вищого, ніж в контрольній групі, рівня 8-OHdG свідчить про виражений ОС, незважаючи на терапію, що проводиться.

# Наявність СГТ в групі 3 супроводжувалася достовірно нижчими рівнями 8-OHdG порівняно з пацієнтами з ГХ, ЦД 2 типу без порушення функції ЩЗ (14,13±0,36 пкг/мл проти 15,37±0,27 пкг/мл,відповідно, р=0,005).

Для більш детального аналізу впливу гіпофункції ЩЗ на рівні 8-OHdG рівні останнього досліджувались у групі ГХ, ЦД 2 типу та СГТ залежно від рівня ТТГ. Виявлене підвищення рівня 8-OHdG при рівнях ТТГ 6,1-10,0 мкМОд/мл порівняно з рівнями ТТГ 4,1-6,0 мкМОд/мл було статистично не значимим (13,59±0,50 пкг/мл та 14,84±0,49 пкг/мл, р>0,05). Проведення кореляційного аналізу виявило наявність негативного кореляційного зв'язку між рівнями Т4віл та 8-OHdG (r=-0,265,р=0,010) у пацієнтів при одночасному перебігу ГХ, ЦД 2 типу та СГТ, що підтверджує припущення про суттєве значення рівня ТТГ у посиленні окислювально - пошкоджуючих процесів при дисфункції ЩЗ уже на етапі СГТ. У групі пацієнтів без порушення функції ЩЗ подібних кореляційних зв'язків виявлено не було.

Таким чином, наявність поєднаного перебігу ГХ та ЦД 2 типу характеризується значно більшим рівнем 8-OHdG в сироватці крові порівняно із контрольною групою, та більш високими рівнями, ніж при ізольованій ГХ. Наявність СГТ при коморбдній патології здійснює суттєвий вплив на рівні окислювального ушкодження ДНК, незалежно від рівня ТТГ.

Проведення аналізу гендерних відмінностей рівнів 8-OH-dG в досліджуваних групах (Таблиця 4.8) виявило наявність в групі пацієнтів з ГХ, ЦД 2 типу та СГТ достовірно більш високих рівнів цього показника у чоловіків ніж у жінок (р=0,048), а у групі пацієнтів з ізольованою ГХ та ГХ з ЦД 2 типу навпаки - у жінок рівні 8-OH-dG були вищі, ніж у чоловіків, хоча ці відмінності були статистично не значимі (р>0,05).

Таблиця 4.8.

Гендерні відмінності рівня 8-гідрокси-2-деоксигуанозину в групах хворих, (M±m)

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Показник | Група  (n=106) | | Група  (n=156) | | Група 3  (n=93) | |
| Жінки | Чоловіки | Жінки | Чоловіки | Жінки | Чоловіки |
| 8-OHdG, пкг/мл | 14,03±0,36 | 13,92±0,50  р>0,05 | 15,80±0,38 | 14,98±0,37  р>0,05 | 13,97±0,32 | 15,26±0,56  р=0,048 |

Примітка: р - рівень значущості відмінностей при порівнянні показника між чоловіками та жінками в групі

Порівняльний аналіз рівнів 8-OH-dG між жінками в групах виявив достовірне підвищення цього показника при ГХ з ЦД 2 типу порівняно з пацієнтами з ізольованою ГХ (р<0,001), а при поєднаному перебігу ГХ, ЦД 2 типу та СГТ рівень 8-OH-dG у жінок був достовірно нижче, ніж у групі з ГХ та ЦД 2 типу без порушення функції ЩЗ (р=0,001). При порівнянні рівня 8-OH-dG у різних груп чоловіків достовірних відмінностей відзначено не було, проте спостерігалася тенденція до підвищення цього показника з 1-ї до 3-ї групи. Однофакторний дисперсійний аналіз виявив у групі 2 значущий вплив статі на рівні 8-OH-dG (р=0,036).

Таким чином, жінки з поєднаним перебігом ГХ, ЦД 2 типу без порушення функції ЩЗ виявилися більш чутливими до окислювального ушкодження ДНК, ніж чоловіки або жінки із СГТ та з ізольованою ГХ. Більш високі рівні 8-OH-dG у жінок у нашому дослідженні можуть бути пояснені значною кількістю жінок у постменопаузі, у яких антиоксидантний ефект естрогенів утрачений [198].

Порівняльний аналіз рівнів 8-OH-dG залежно від вікової підгрупи продемонстрував, що наявність коморбідної патології незалежно від функціонального стану ЩЗ супроводжувалася достовірним (вік-асоційованим підвищенням середнього значення 8-OH-dG в осіб більш старшої вікової групи (р=0,001 – при порівнянні в групі 2, р=0,001 – при порівнянні в групі 3) (Таблиця 4.9). Отримаін дані збігаються з результатами робіт Chung -Ching Wang і співавт., у яких був виявлений достовірний узаємозв'язок між плазмовим рівнем 8-OHdG і віком досліджуваних суб'єктів [388]. Подібних відмінностей у групі пацієнтів із ізольованою ГХ не спостерігалось. При порівняльному аналізі рівней 8-OH-dG серед осіб однієї вікової підгрупи не було знайдено достовірних відмінностей серед осіб 1-ї, 2-ї та 3-ї групи віком від 44 до 60 років. Серед осіб старшої вікової підгрупи були знайдені достовірні відмінності рівнів 8-OH-dG між 1-ю та 2-ю групами (р=0,001) та рівнів 8-OH-dG між 2-ю та 3-ю групами (р=0,001), що є свідченням того, що не тільки патологічні процеси мають вплив на процеси окислювального пошкодження ДНК, але певною мірою впливає й вік.

Таблиця 4.9

Порівняльний аналіз рівня 8-гідроксі-2-деоксігуанозіна залежно від вікової підгрупи (M±m)

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Показник/підгрупа | Група 1(n=106) | | Група 2(n=156) | | Група 3(n=93) | |
| Підгрупа  1-І  (44- 60 років,  n=49) | Підгрупа  1-ІІ  (61-75 років, n=57) | Підгрупа  2-І  (44- 60 років, n=56) | Підгрупа 2-ІІ  (61-75 рокв,  n=100) | Підгрупа  3-І  (44- 60 років,  n=37) | Підгрупа 3-ІІ  (61-75 рокв,  n=56) |
| Вік, років | 53,02 ±0,74 | 66,54±0,49 | 56,64±1,00 | 65,17±0,67 | 52,89±0,79 | 67,54±0,54 |
| 8-OH-dG, пкг/мл | 14,11±0,43 | 13,90±0,40  р>0,05 | 14,14±0,40 | 16,06±0,33  р =0,001 | 13,34±1,08 | 14,74±0,95  р=0,001 |

Примітка: р - рівень значущості відмінностей при порівнянні І та ІІ вікових підгруп в групі

Вивчаючи роль 8-OHdGяк маркера перебігу та прогнозу досліджуваних захворювань, оцінювали вплив та зв’язки між цим показником та антропометричними і метаболічними показниками, що є відомими маркерами ризику кардіоваскулярних ускладнень.

Проведення кореляційного аналізу виявило наявність кореляційних зв’язків між рівніми 8-OH-dG та такими факторами КВР як ПАТ (r=0,244, р=0,012) в групі 1, рівні ТГ (r= -0,190, р=0,018), ХС ЛПВЩ (r=0,268,р=0,001), САТ (r=0,219, р=0,006), ДАТ (r=0,216, р=0,007) в групі 2. Був виявлений негативний кореляційний зв’язок між рівнями 8-OH-dG та рівнями Т4віл (r=-0,265, р=0,010) у 3 групі.

Проведення дисперсійного аналізу виявило в групі 1 значимий вплив рівнів 8-OH-dG на рівні глюкози крові (р=0,038), інсуліну плазми крові (р=0,0001), індекс ІР HOMA-IR (p=0,0001), ДАТ (р=0,045); в групі 2 – на ІМТ (р=0,008), рівні ЗХС (р=0,004), ТГ (р=0,010), ХС ЛПНЩ (р=0,005), HbA1с (р=0,033), НОМА-IR (р=0,001), ТТГ (р=0,022) САТ (р=0,008), ПАТ (р=0,007); ПАТ (р=0,007) у групі 3.

Проведення кореляційного аналізу з урахуванням вікової підгрупи виявило значну кількість кореляційних зв’язків рівнів 8-OH-dG як позитивного, так і негативного характеру з показниками ліпідного обміну, АТ в усіх вікових групах, ІМТ для пацієнтів групи 1 вікової категорії 40-60 років ( r=-0,325, р=0,023), рівнями Т4віл для пацієнтів групи 2 віком від 61 до 75 років (r=-0,223, р=0,026) та пацієнтів групи 3 віком від 44 до 60 років (r=-0,323,р=0,050) (Таблиця 4.10). Між рівнями 8-OH-dG та показниками вуглеводного обміну був виявлений лише прямий кореляційний зв’язок з рівнем HbA1с в групі 1 пацієнтів віком від 44 до 60 років ( r=0,316, р=0,027). Серед осіб групи 3 віком від 61 до 75 років кореляційних зв’язків із зазначеними показниками знайдено не було.

Таблиця 4.10

Кореляційні зв’язки між антропометричніми , метаболічними показниками та рівнем 8-гідрокси-2'-деоксигуанозину залежно від вікової групи.

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Показники | Коефіцієнт кореляції Пірсона, r | Рівень значущості, р |
| Вікова підгрупа від 44 до 60 років | | |
| 1 група | | |
| 8-OH-dG-ІМТ | -0,325 | 0,023 |
| 8-OH-dG-HbA1с | 0,316 | 0,027 |
| 2 група | | |
| 8-OH-dG-ЗХС | -0,262 | 0,050 |
| 8-OH-dG-ХСЛПДНЩ | 0,382 | 0,004 |
| 8-OH-dG-ХСЛПНЩ | -0,416 | 0,001 |
| 8-OH-dG-САТ | 0,531 | 0,001 |
| 8-OH-dG-ПАТ | 0,517 | 0,001 |

*Продовження табл. 4.10*

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| 3 група | | |
| 8-OH-dG-Т4віл | -0,323 | 0,050 |
| Вікова підгрупа від 61 до 75 років | | |
| 1 група | | |
| 8-OH-dG-ЗХ | -0,263 | 0,048 |
| 8-OH-dG-ХСЛПДНЩ | 0,271 | 0,042 |
| 8-OH-dG-ПАТ | 0,363 | 0,006 |
| 2 група | | |
| 8-OH-dG-ХСЛПВЩ | 0,245 | 0,014 |
| 8-OH-dG/Т4віл | -0,223 | 0,026 |
| 8-OH-dG/САТ | 0,243 | 0,015 |
| 8-OH-dG/ДАТ | 0,351 | 0,001 |

Таким чином, при дослідженні маркера ушкодження ДНК було встановлено достовірно вищій рівень 8-OH-dG у пацієнтів досліджуваних груп порівняно з групою контролю, наявність СГТ на тлі поєднаного перебігу ГХ та ЦД 2 типу супроводжувалася достовірно нижчим рівнем окислювального пошкодження ДНК порівняно з групою пацієнтів з ГХ, ЦД 2 типу без порушення функції ЩЗ. Був виявлений гендерний вплив на чутливість до окислювального пошкодження ДНК в залежності від функціонального стану ЩЗ при коморбідній патології: при еутиреозі рівень 8-OH-dG був вище у жінок, а при наявності СГТ - вище у чоловіків. Крім того, відзначено вік-асоційоване підвищення середнього значення 8-OH-dG в осіб більш старшої вікової групи, але достовірні значення спостерігалися тільки при коморбідній патології незалежно від функціонального стану ЩЗ (p=0,001), що свідчить про наявність вік-асоційованого поглиблення негативного впливу коморбідності хронічних захворювань, а саме ГХ, ЦД 2 типу та СГТ, на процеси окислювального ушкодження ДНК у даної категорії пацієнтів.

4.3. Особливості взаємозв’язку біологічного віку, процесів старіння та оксидативного стресу у хворих на гіпертонічну хворобу у поєднанні з цукровим діабетом 2 типу без порушення функції щитоподібної залози та з субклінічним гіпотиреозом.

Певні фактори, так звані предиктори передчасного старіння, включаючи, згідно із сучасними концепціями, окислювальний стрес, сприяють процесу патологічного (передчасного) типу старіння [43,126].

Був проведений аналіз особливостей показників прооксидантно-антиоксидантної системи залежно від темпу старіння в досліджуваних групах хворих (Таблиця 4.11).

Таблиця 4.11

Показникі прооксидантно-антиоксидантної системи в залежності від темпу старіння, (M±m)

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Показник/  Темп старіння | Група 1  (n=106) | | Група 2  (n=156) | | Група 3  (n=93) | |
| УТС  (n=59) | ПТС  (n=33) | УТС  (n=57) | ПТС  (n=84) | УТС  (n=38) | ПТС  (n=51) |
| 8-OH-dG, пкг/мл | 14,09±0,39 | 14,12±0,54  р>0,05 | 16,10±0,41 | 14,84±0,32  р=0,017 | 14,57±0,57 | 14,07±0,46  р>0,05 |
| ГПО, мккат/гНв | 5,78±0,19 | 5,65±0,30  р>0,05 | 5,01±0,14 | 5,64±0,15  р=0,002 | 5,42±0,19 | 5,00±0,18  р>0,05 |
| SH-групи, мкмоль/л | 565,22±10,00 | 589,53±14,84  р>0,05 | 557,23±8,26 | 586,32±9,17  р=0,020 | 561,96±15,54 | 572,12± 12,20  р>0,05 |
| МДА, мкмоль/л | 6,15±0,21 | 6,07±0,35  р>0,05 | 6,23±0,19 | 6,95±0,20  р=0,010 | 6,40±0,19 | 6,93±0,17  р=0,041 |

Примітка: р- рівнь значущості відмінностей при порівнянні пацієнтів з УТС та ПТС в групах

За результатами дослідження було виявлено, що показник ПОЛ – MДA був достовірно вище при ПТС при коморбідній патології незалежно від функціонального стану ЩЗ (р=0,010 в групі 2, р=0,041 в групі 3) а при ізольованій ГХ навпаки, спостерігаються нижчі рівні МДА при ПТС, хоча отримані відмінності були статистично не значимі (р>0,05). Міжгруповий порівняльний аналіз виявив достовірно нищі рівні МДА при ПТС у групі ізольованої ГХ порівняно з групами пацієнтів з коморбідною патологією (р=0,021 при порівнянні 1 та 2 груп, р=0,033 при порівнянні 1 та 3 групи). При УТС спостерігалася тенденція до підвищення рівня МДА з 1-ї групи до 3-ї групи, проте ці відмінності були недостовірні. Наявність СГТ не приводила до достовірних відмінностей рівнів МДА між групами з коморбідною патологією як при УТС, так і ПТС.

При УТС у хворих з коморбідною патологією не спостерігалися достовірні відмінності рівнів SH-груп порівняно з ізольованою ГХ (р>0,05), що вказує на наявність механізмів, що підтримують AOЗ на певному рівні незалежно від ступеня порушення обмінних процесів. Наявність ПТС супроводжується активацією тиолового статусу в усіх досліждуваних групах, проте статистично значимі відмінності спостерігались лише в групі ГХ та ЦД 2 типу (р=0,020). Вірогідних відмінностей рівней тіолових груп між групами пацієнтів залежно від ТС знайдено не було.

Активність ГПО в пацієнтів з ізольованою ГХ при УТС була вище ніж у пацієнтів з коморбідною патологією, сягаючи достовірних відмінностей порівняно із групою пацієнтів з ГХ та ЦД 2 типу (р=0,001). Наявність ПТС у групі ГХ та ЦД 2 типу супроводжувалась вищою активністю ГПО (р=0,002). прорівняно з пацієнтами з ознаками УТС, на відміну від інших груп, де спостерігались нижча активність ГПО при ПТС. Такий неоднозначний та різноспрямований статус оксидантно-антиоксидантної системи при ПТС у пацієнтів з ГХ та ЦД 2 типу може бути пояснений тим, що механізми, які запускають процес прискореного старіння на організмовому рівні, мають як негативну, так і захисну (стимулюючу) дію відносно антиоксидантного захисту.

При порівнянні рівней 8-OH-dG в групах залежно від ТС достовірні відмінності плазмових рівнів 8-OH-dG між пацієнтами з УТС та ПТС спостерігалися лише в групі пацієнтів з ГХ та ЦД 2 типу (р=0,017). Вищі значення рівнів 8-OH-dG при УТС у хворих з коморбідною патологією незалежно від функціонального стану ЩЗ були статистично не значимими. Ці дані частково співпадають з результатами метааналізу, який був проведений Alessandro Di Minno та співавт. (2016), у якому був виявлений узаємозв`зок між рівнями 8-OH-dG, віком та ССЗ при недоведеному впливі ЦД 2 типу [198]. У нашому дослідженні спостерігалися достовірні відмінності плазмових рівнів 8-OH-dG між групою з ізольованою ГХ та групою з поєднаним перебігом ГХ та ЦД 2 типу (р=0,001), що співпадає з думкою авторів, які вважають продукти глікування при ЦД тригерами старіння клітин [167].

Цікавим є той факт, що наявність СГТ в групі 3 супроводжувалася достовірно нижчими рівнями 8-OH-dG у порівнянні з групою 2 (р=0,005), але достовірних відмінностей з групою 1 виявлено не було (р>0,05). Наявність більш низьких рівнів 8-OH-dG при ПТС у пацієнтів з коморбідною патологією скоріш за все обумовлена зниженням інтенсивності репарації ДНК з віком.

Проведення кореляційного аналізу виявило наявність певної кількості кореляційних зв’язків як позитивного, так і негативного характеру, між показниками оксидантно-антиоксидантної системи та показниками, які характеризують темпи старіння, у підгрупах як УТС (для групи 1 та 2 пацієнтів), так і ПТС у пацієнтів групи 2 (Таблиця 4.12).

Таблиця 4.12

Результати кореляційного аналізу між показниками оксидативного стресу та віковими показниками, які характеризують темпи старіння, в залежності від темпу старіння

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| УТС | | |
| 1 група | | |
| Показники | Коефіцієнт кореляції Пірсона, r | Рівень значущості, р |
| 8-OH-dG-БВ | 0,295 | 0,023 |
| SH-групи-БВ | 0,777 | 0,008 |
| SH-групи- Коеф.швид.стар. | 0,748 | 0,013 |
| 2 група | | |
| 8-OH-dG-Коеф.стар. | -0,293 | 0,018 |
| ГПО-БВ | 0,270 | 0,030 |
| ГПО-Індекс.швид.стар. | 0,336 | 0,006 |
| ГПО-Коеф.швид.стар. | 0,456 | 0,001 |
| МДА-Коеф.стар. | -0,255 | 0,041 |
| МДА-Коеф.швид.стар. | -0,356 | 0,014 |
| SH-групи-БВ | 0,316 | 0,010 |
| SH-групи-Коеф.стар. | 0,412 | 0,001 |
| SH-групи-Індекс швид.стар. | 0,307 | 0,013 |
| ПТС | | |
| 2 група | | |
| ГПО-БВ | 0,230 | 0,040 |
| ГПО-Індекс.швид.стар. | 0,3308 | 0,003 |
| ГПО-Коеф.швид.стар. | 0,387 | 0,001 |
| SH-групи-КВ | -0,410 | 0,002 |
| SH-групи-НБВ | -0,493 | 0,001 |
| SH-групи- Коеф.швид.стар. | 0,287 | 0,010 |

У групі 3 кореляційних зв’язків між показниками, що характеризують біологічний вік та темпи старіння, та показниками ОС виявлено не було.

Для визначення впливу показників ОС на показники, що характеризують БВ та ТС використовувався дисперсійний аналіз, в результаті якого було виявлено достовірно значимий вплив 8-OH-dG на рівні показників, що характеризують ступінь старіння тільки в 2 групі: на БВ (р=0,001), коефіцієнт старіння (р=0,002), індекс швидкості старіння (р=0,017).

Було виявлено статистично достовірні негативні зв'язки: між рівнем ГПО та оцінкою ТС (r =-0,397, p = 0,024) у 1-й групі і між 8-OH -dG сироватки крові й оцінкою ТС (r = -0,520, p = 0,019) - у 2-й групі, що підтверджує значущість цього показника не тільки як маркера ОС, а і як біомаркера старіння, зокрема й при коморбідній патології.

Наявність не значної кількості та сили кореляційних зв'язків між показниками, які використовували для оцінки ТС, та показниками, що характеризують ОС, може вказувати на досить виражений компенсаторний стан на цій стадії (до дослідження не було залучено пацієнтів із вираженими серцево-судинними та діабетичними ускладненнями). Проте, ПТС при коморбідній патології характеризувався значною активацією ПОЛ та стимуляцією АОЗ порівняно з особами з УТС, незалежно від функціонального стану ЩЗ.

Проведення кореляційного аналізу показників ОС з показниками ТС серед осіб груп 2 та 3 з урахуванням статі виявило значну кількість кореляційних зв’язків серед осіб обох статей групи 2 (таблиця 4.13).

# При наявності СГТ на тлі коморбідності ГХ та ЦД 2 типу кореляційні зв’язки були виявлені тільки у чоловіків та тільки з показником ПОЛ - МДА, з показниками АОЗ кореляційних зв’язків знайдено не було. Проведення оцінювання за допомогою кореляційного аналізу зв'язку між показниками ОС та характеристикою ТС з урахуванням статі виявило наявність статистично достовірного негативного зв'язку значної сили між рівнями SH-груп та характеристикою ТС (r=-0,998, p=0,044) у групі 3 для чоловіків.

Таблиця 4.13

Результати кореляційного аналізу між показниками оксидативного стресу та показниками, які характеризують темпи старіння, залежно від статі

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Показники | Коефіцієнт кореляції Пірсона, r | Рівень значущості, р |
| 2 група | | |
| Жінки | | |
| 8-OH-dG-коеф. старіння | -0,295 | 0,010 |
| 8-OH-dG-інд.швидкості старіння | -0,290 | 0,012 |
| 8-OH-dG-коеф.швид.старіння | -0,251 | 0,030 |
| МДА-БВ | 0,253 | 0,028 |
| ГПО-БВ | 0,338 | 0,003 |
| ГПО- коеф.стар | 0,384 | 0,001 |
| ГПО-інд.швид.старіння | 0,402 | 0,001 |
| ГПО -коеф.швид.старіння | 0,425 | 0,001 |
| SH-групи -БВ | 0,343 | 0,003 |
| SH-групи-коеф.стар | 0,335 | 0,003 |
| SH-групи-інд.швид.старіння | 0,268 | 0,020 |
| SH-групи/коеф.швид.старіння | 0,351 | 0,002 |
| Чоловіки | | |
| ГПО-БВ | 0,291 | 0,008 |
| ГПО-коеф.старіння | 0,275 | 0,013 |
| ГПО- інд.швид.старіння | 0,332 | 0,002 |
| ГПО- коеф.швид.старіння | 0,427 | 0,001 |
| SH-групи- інд.швид.старіння | 0,291 | 0,008 |
| SH-групи- коеф.швид.старіння | 0,258 | 0,020 |

*Продовження табл. 4.13*

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| 3 група | | |
| Чоловіки | | |
| МДА-коеф.старіння | -0,616 | 0,033 |
| МДА- Індекс.швид.стар. | -0,781 | 0,003 |
| МДА- Коеф.швид.стар. | -0,760 | 0,004 |

# Ці дані співпадають з результатами, отриманими іншими дослідниками, які засвідчили, що жінки більш стійкі до ОС та мають більш виражену адаптивну регуляцію [305]. У чоловіків ОС вважається більш значущим для розвитку та прогресування ГХ, окислювального ураження міокарда у вигдяді більш виражених депресорних впливів на антиоксиданти, ніж у жінок [65,113,329,330].

Таким чином, встановлено, що ОС у більшості випадків супроводжує перебіг як поєднаного перебігу ГХ та ЦД 2 типу без порушення функції ЩЗ, так і при наявності СГТ, незалежно від швидкості старіння. Прискорений темп старіння, незалежно від існуючих патологічних процесів і станів, супроводжується більш значними проявами ОС, ніж при уповільненому темпі старіння. Визначення БВ та швидкості старіння в період пізнього онтогенезу з високим ступенем точності відображає вираженість порушення фізіологічної адаптації організму, що розвивається в результаті поєднання вікових та патологічних процесів, включаючи ОС, тому оцінювання ОС разом з віковими характеристиками може використовуватися не тільки для оцінки стану організму, але і як інтегральний показник, що характеризує ефективність заходів лікування та профілактики.

4.4. Спосіб визначення прогресування оксидативного стресу у пацієнтів з гіпертонічною хворобою та цукровим діабетом 2 типу в поєднанні з субклінічним гіпотереозом

Для визначення прогресування ОС та його прогностичного впливу на темпи формування КВР, з метою підвищення ефективності профілактичних та лікувальних заходів у пацієнтів з ГХ та ЦД 2 типу у поєднанні з СГТ була створена модель, для якої було відібрано та обстежено 57 пацієнтів з ГХ у поєднанні зі ЦД 2 типу та СГТ. Усі пацієнти були розподілені на дві групи таким чином:

1-ша група - невиражений (неінтенсивний) оксидативний стрес (дисбаланс між оксидантною та антиоксидантною системами не виражений) (19 пацієнтів);

2-я група - виражений оксидативний стрес (виражений дисбаланс між оксидантною та антиоксидантною системами) (38 пацієнтів).

Кожному з пацієнтів було проведено комплексне клініко-інструментальне дослідження. Усі діагностичні ознаки були закодовані та поставлені відповідно вектору, який враховує відсутність, наявність, спрямованість та величину кожної ознаки.

Математична обробка результатів проводилася з використанням пакета прикладних програм SPSS 21 для Windows.

Рівняння бінарної логістичної регресії, за яким визначається ймовірність прогресування оксидативного стресу, має такий вигляд:

, (4.1)

де  – імовірність того, що ОС прогресуватиме;

z – значення логістичної функції, яка визначається згідно з формулою:

, (4.2)

де Хi – фактор ризику прогресування ОС,

 – коефіцієнти, розрахунок яких є завданням бінарної логістичної регресії.

Значення коефіцієнта  вказує на зміну відношення шансів при зміні Хi. Відношенням шансів є частка від ділення ймовірності того, що захворювання прогресуватиме, до ймовірності того, що воно не прогресуватиме, розраховується як P/(1–P).

Метод покрокового включення предикторів, який ранжує ознаки відповідно до їхнього внеску в модель, застосовувався при оцінці рівнянь регресії. Імовірність  прогресування оксидативного стресу в пацієнтів з ГХ, ЦД 2 типу та СГТ визначається за створеним рівнянням логістичної регресії:

=[1+ exp(0,953 *X1*+9,895 *X2*- 138,922 *X3*+11,200 *X4*-4,466 *X5* - 80,843)]-1, (4.3)

де  – імовірність прогресування оксидативного стресу у пацієнтів з ГХ та ЦД 2 типу в поєднанні з СГТ;

*X1*– рівень 8-гідрокси-2-дезоксигуанозину, нг/л;

*X2* – рівень малонового діальдегіду, мкмоль/л;

*X3*– ТКІМ загальної сонної артерії, мм;

*X4*– SH-групи (якісний показник,1- в межах нормальних значень, 2- нижче за норму);

*X5*– рівень ХС ЛПВЩ, ммоль/л.

Значення  лежить у межах від 0 до 1 та відображує ймовірність вираженого ОС. Чим ближче значення прогнозованої ймовірності до одиниці, тим вище вираженість та ймовірність прогресування ОС в пацієнтів з ГХ та ЦД 2 типу в поєднанні з СГТ. Якщо значення  знаходиться в діапазоні від 0 до 0,5, робиться висновок, що в пацієнта невиражений оксидативний стрес, якщо  перевищує 0,5 – оксидативний стрес у пацієнта з ГХ та ЦД 2 типув поєднанні зі СГТ виражений.

Розраховані коефіцієнти регресійної функції та результати перевірки їх значущості наведені в таблиці 4.14. Усі змінні, згідно статистики Вальда, значущі (pi <0,05) та підібрані правильно.

Таблиця 4.14

Коефіцієнти моделі бінарної логістичної регресії, створеної для визначення прогресування оксидативного стресу в пацієнтів з ГХ та ЦД 2 типу в поєднанні з СГТ

| Ознаки,  Хi | Коефіцієнти | Стандартні похибки | Критерій  Вальда | Значущість (pi) |
| --- | --- | --- | --- | --- |
|
|  | 0,953 | 0,396 | 5,784 | 0,016 |
|  | 9,895 | 4,217 | 5,507 | 0,019 |
|  | -138,922 | 61,460 | 5,109 | 0,024 |
|  | 11,200 | 5,327 | 4,421 | 0,035 |
| X5 | -4,466 | 2,271 | 3,867 | 0,049 |
| Константа | -80,843 | 35,992 | 5,045 | 0,025 |

Якість наближення регресійній моделі оцінюється за допомогою функції подібності. У дослідженні, G = 14,433 при р = 0,001 (таблиця 4.15), що вказує на те, що в цілому незалежні змінні мають значний внесок щодо прогнозування залежної змінної.

Таблиця 4.15

Характеристики моделі бінарної логістичної регресії, створеної для визначення прогресування оксидативного стресу в пацієнтів з ГХ та ЦД 2 типу в поєднанні з СГТ

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Результати заключного кроку аналізу | –2 Log Правдоподіб’я (G) | R ²  Нейджелкерка | χ² | Значущість (p) |
| 14,433 | 0,888 | 58,130 | 0,001 |

Показник Нейджелкерка, який варіюється від 0 до 1 є мірою визначеності. Згідно зі значенням розрахованого показника R² Нейджелкерка, частина дисперсії, яка пояснена за допомогою отриманої логістичної функції становить 88,8%.

На Рисунку 4. 1 представлена діаграма розподілу значень розрахованих ймовірністей  прогресування ОС в пацієнтів з ГХ та ЦД 2 типув поєднанні з СГТ. По горизонтальній осі відкладені значення передбаченої ймовірності прогресування ОС, обчислені за розробленим рівнянням бінарної логістичної регресії, по вертикалі – кількість пацієнтів з відповідним значенням . Чим ближче значення прогнозованої ймовірності до одиниці, тим вище ступінь ОС у пацієнтів з ГХ та ЦД 2 типу в поєднанні з СГТ.

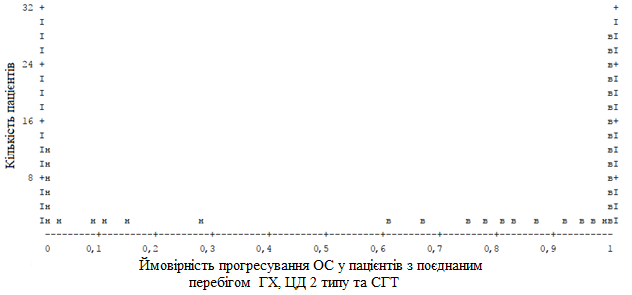


Рис. 1 – Діаграма класифікації. Символи: н – пацієнти з помірним ОС; в – пацієнти з вираженим ОС

Класифікаційна таблиця (таблиця 4.16) дозволяє судити про кількість правильних та неправильних прогнозів. З таблиці можна зробити висновок про те, що із загальної кількості пацієнтів з невираженим ОС, що дорівнює 19, тестом були визнані 18 та 1 помилково віднесений до групи з вираженим ОС. Із загальної кількості пацієнтів з вираженим ОС, рівної 38, тестом були визначені всі вірно. Загалом, правильно були розпізнані 56 випадків з 57, це становить 98,2%.

Таблиця 4.16

Класифікаційні результати моделі бінарної логістичної регресії, створеної для визначення прогресування оксидативного стресу в пацієнтів з ГХ та ЦД 2 типу в поєднанні з СГТ

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Дійсні групи | | Спрогнозовані групи | | |
| ОС | | % вірно спрогнозованих |
| Помірний | Високий |
| ОС | не інтенсивний | 18 | 1 | 94,7 |
| виражений | 0 | 38 | 100,0 |
| Загальний процент | | | | 98,2 |

Загальна оцінка згоди між впливом виявлених факторів прогресування ОС у пацієнтів з ГХ та ЦД 2 типу поєднано з СГТ та реально зафіксованим настанням несприятливого результату проводилася з використанням тесту згоди Хосмера-Лемешова () (таблиця 4.17). Отримане значення = 4,602, при рівні значущості р>0,05 (р= 0,799), свідчить про високу якість підібраної моделі.

Таблиця 4.17

Результат тесту згоди Хосмера-Лемешова

|  | Значущість (p) |
| --- | --- |
| 4,602 | 0,799 |

Для оцінки ефективності моделі використовувався також ROC-аналіз (рис. 4.2, таблиця 4.18), який виявив її характеристики, що є показником відмінної якості.

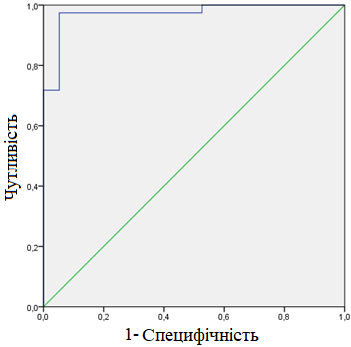


Рисунок 4.2 – ROC Крива

Значення площі під кривою AUC (Area Under Curve) становило 0,973.

Таблиця 4.18

Результати ROC-аналізу

| Характеристики ROC Кривої | | | 95% Довірчий інтервал | |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Площа | Стандартна похибка | Значущість (p) | Нижня межа | Верхня межа |
| 0,973 | 0,020 | 0,001 | 0,934 | 1,000 |

ROC-аналіз отриманої моделі виявив її характеристики, які є показником відмінної якості досліджуваної моделі.

Наступ позитивної та негативної події («невиражений ОС» та «виражений ОС») визначався за допомогою порогу відсікання.Критерієм вибору оптимального порогу відсікання (optimal cut-off value) виступала вимога максимальної сумарної чутливості і специфічності моделі:

Cutt\_off = max│Se + Sp│. (4.4)

Таким чином, згідно з координатами ROC-кривої точкою відсікання є значення 0,442, якій відповідає чутливість, рівна 0,974 (97,4%), та специфічність - 0,947 (1-0,053) (94,7%). Точкою балансу, в якій чутливість та специфічність приблизно збігаються, є 0,635.

Корисність математичної моделі була перевірена на практиці при визначенні вираженості ОС у хворих на ГХ, ЦД 2 типу та СГТ, які знаходилися на амбулаторному спостереженні в ДУ «Національний Інститут терапії ім. Л.Т. Малої НАМН України».

Було обстежено 36 пацієнтів з ГХ у поєднані з ЦД 2 типу та СГТ. Кожному з пацієнтів було проведено комплексне клініко-інструментальне дослідження з додатковим визначенням вмісту ХС ЛПВЩ, рівня МДА, SH-груп, 8-OH-dG у сироватці крові та визначення ТКІМ каротидних артерій. Усім пацієнтам був поставлений правильний прогноз.

Для ілюстрації представляємо два клінічних приклади.

Приклад 1.Хвора А., 67 років, амбулаторна картка, 2016 р., звернулася зі скаргами на слабкість, періодичний головний біль або відчуття важкості в потилиці, шум у голові, іноді запаморочення, задишку при помірному фізичному навантаженні, зниження пам'яті.

Проведено загальноприйняті методи обстеження: анамнез захворювання та анамнез життя, об’єктивне обстеження.

Анамнез захворювання**:** вважає себе хворою більш 10 років, коли вперше зафіксовано підвищення артеріального тиску та діагностовано ГХ ІІ ст., ЦД 2 типу було діагностовано 4 роки тому. При плановому обстеженні 1 рік тому було виявлено ознаки субклінічного гіпотиреозу (значення ТТГ -4,8 мОд/л, Т4 вільний-13,3 пмоль/л). При УЗД щитоподібної залози – ознаки аутоімунного тиреоїдиту без вузлоутворення, органів черевної порожнини – без патологічних змін, при проведенні ехокардіографії – гіпертрофія лівого шлуночка. На ЕКГ – синусовий ритм, ознаки гіпертрофії міокарда лівого шлуночка. Була рекомендована антигіпертензивна терапія, яка включала ІАПФ та діуретик, антидіабетична терапія – метформін 1000 мг/добу, дієта, дозовані фізичні навантаження, регулярний контроль функції ЩЗ. Більш не обстежувалась, рекомендовані медикаментозні засоби приймала регулярно, дієти практично не дотримувалась. У сімейному анамнезі – у матері гіпертонічна хвороба.

Об’єктивне обстеження**:** загальний стан відносно задовільний. Шкіра звичайного кольору, суха. Над легенями везикулярне дихання. Межі відносної серцевої тупості не змінені. Серцева діяльність ритмічна, тони приглушені. ЧСС – 66 уд. за хв. АТ – 120/70 мм. рт. ст. Периферійні набряки відсутні. Випорожнення та діурез без особливостей. Маса тіла 87 кг, зріст 169 см; індекс маси тіла- 30,62 кг/м2, що перевищує норму (25 кг/м2) та свідчить про наявність ожиріння І ступеня.

При пальпації живіт збільшений у розмірах за рахунок надлишкової жирової тканини, м'який, безболісний. Печінка не збільшена в розмірах. Хворій поряд із загальноприйнятим комплексом досліджень, проведені додаткові дослідження (дослідження рівнів 8-OH-dG, МДА, SH-груп в сироватці крові, визначення ТКІМ каротидних артерій).

Результати досліджень:

У сироватці крові: ЗХС – 3,74 ммоль/л, ТГ – 1,46 ммоль/л, ХС ЛПНЩ – 1,99 ммоль/л, ХС ЛПВЩ – 1,09 мммоль/л, глюкоза – 9,75 ммоль/л, , глікований гемоглобін -8,75%, інсулін крові –8,12 мкОд/мл, НОМА–IR = 24,34, що свідчить про наявність вираженої гіперглікемії та інсулінорезистентності при відсутності ознак порушення ліпідного обміну. Рівень ТТГ становив 5,43 мкОд/мл, Т4 вільний – 14,82 ммоль/л, що свідчить про наявність субклінічного гіпотиреозу. Вимірювання ТКІМ сонних артерій виявило збільшення ТКІМ до 0,09 мм, гемодинамічно незначиму атеросклеротичну бляшку.

Хворій додатково проведено дослідження з визначенням показників оксидантної та антиоксидантної систем: рівень 8-OH-dG у сироватці крові дорівнює 20,14 нг/л, що значно перевищує контрольні значення та свідчить про виражене окислювальне ушкодження ДНК; рівні МДА - 7,10 мкмоль/л, SH –груп – 579,25 мкмоль/л, які значно відрізняються від контролю. Виражене підвищення рівнів МДА, 8-OH-dG та зниження рівня SH –груп свідчать про наявність вираженого ОС в цієї хворої.

ГХ, ЦД 2 типу у поєднані з СГТ, незважаючи на терапію, у цієї хворої супроводжується прогресуванням кардіометаболічних порушень, про що свідчить наявність вираженого ОС в сукупності зі збільшенням ТКІМ, що може значно вплинути на перебіг захворювань та прогноз, оскільки підвищує загальний кардіоваскулярний ризик.

Таким чином, у хворої визначені такі значення прогностичних критеріїв: *X1*– рівень 8-OH-dG – 20,14 нг/л; *X2* – рівень МДА – 7,10 мкмоль/л; *X3*– ТКІМ ЗСА – 0,09 мм; *X4*– SH-групи (якісний показник) – 2; *X5*– рівень ХСЛПВЩ –1,09 ммоль/л.

Хворій проведена індивідуальна кількісна оцінка прогностичних критеріїв та розраховано в автоматичному режимі в Exсel прогностичний індекс за розробленою формулою:

=[1+ exp(-(0,953\* 20,14+9,895 \*7,10 - 138,922\* 0,09+11,200 \**2*-4,466 \*1,09 - 80,843))]-1,

Ймовірність прогресування оксидативного стресу  =0,999.

Висновок: у цієї хворої має місце виражений оксидативний стрес, що надає негативного поглиблюючого впливу на порушення обміну, які мають місце, (гіперглікемію, ознаки інсулінорезистентності) та буде сприяти подальшому прогресуванню коморбідного перебігу ГХ, ЦД 2 типу та СГТ та зростанню загального КВР.

Рекомендовано: корекція терапії з обов’язковим впливом на окислювально-антиоксидантні процеси з постійним спостереженням та моніторингом вищезгаданих лабораторно-інструментальних показників. Це необхідно для зменшення темпів прогресування ГХ у поєднанні з ЦД 2 типу та СГТ і для профілактики ускладнень шляхом зниження загального КВР, що має не тільки медичний, але й соціально-економічний ефект.

Приклад 2.Хвора Б., 50 років, амбулаторна картка, 2016 р., звернулась в поліклініку ДУ «Національний інститут терапії ім. Л.Малої НАМН України» до кардіолога зі скаргами на помірну слабкість, періодичний головний біль або відчуття важкості в потилиці на тлі підвищення артеріального тиску, а також зміни погоди, запаморочення, погіршення сну та концентрації уваги.

Проведено загальноприйняті методи обстеження: анамнез захворювання та анамнез життя, об’єктивне обстеження.

Анамнез захворювання**:** вважає себе хворою протягом 5 років, коли вперше було діагностовано ГХ ІІ ступеня, ЦД 2 типу був виявлений 1,5 роки поспіль. Під час планового обстеженні було виявлено значення ТТГ=4,2 мкОд/мл. При УЗД щитоподібної залози – без патологічних змін, ехокардіографія – ознаки гіпертрофії міокарда лівого шлуночка, органів черевної порожнини – без патологічних змін. Рекомендовано ІАПФ, діуретики, метформін 850 мг/добу, дієта, дозовані фізичні навантаження. В сімейному анамнезі – без особливостей. У подальшому не обстежувалась, постійно приймала призначене лікування, дієтичних рекомендацій намагалася дотримуватися.

Об’єктивне обстеження**:** загальний стан відносно задовільний. Шкіра звичайного кольору, суха. Над легенями везикулярне дихання. Серцева діяльність ритмічна, ЧСС 68 уд. за хв. АТ 145/85 мм. рт. ст. При пальпації живіт не збільшений у розмірах, м'який, безболісний. Печінка не збільшена в розмірах. Периферійні набряки відсутні. Випорожнення та діурез без відмінностей. Маса тіла 66 кг, зріст 158 см, ІМТ 26,4 кг/м2, що свідчить про наявність надлишкової маси тіла.

Хворій, поряд із загальноприйнятим комплексом досліджень, було проведено дослідження метаболічних показників та маркерів ОС, визначення ТКІМ сонних артерій.

Результати інструментальних досліджень: УЗД сонних артерій – ТКІМ- 0,05 мм, без наявності атеросклеротичних бляшок.

При УЗД щитовидної залози – ознаки аутоімунного тиреоїдиту без вузлоутворення, органів черевної порожнини – без патологічних змін, при проведенні ехокардіографії – гіпертрофія лівого шлуночка. На ЕКГ – синусовий ритм, ознаки гіпертрофії міокарда лівого шлуночка.

Результати лабораторних досліджень:

У сироватці крові: ЗХС – 6,78 ммоль/л, тригліцериди – 1,58 ммоль/л, ХС ЛПВЩ -1,73 ммоль/л ХС ЛПНЩ – 4,34 мкмоль/л, що свідчить про наявність вираженої дисліпідемії. Рівень ТТГ становив 5,04 мкОд/мл, Т4 вільний – 15,6 ммоль/л, що свідчить про наявність субклінічного гіпотиреозу. Рівеньінсуліну – 29,54 мкОд/мл, глюкози крові – 5,04ммоль/л, глікований гемоглобін -6,03% , НОМА –IR – 6,62, що свідчить про наявність ознак інсулінорезистентності на тлі компенсації вуглеводного обміну .

Хворій додатково було проведено дослідження з визначенням показників оксидантної та антиоксидантної систем: рівень 8-OH-dG в сироватці крові дорівнює 9,63 нг/л, рівні МДА -5,62 мкмоль/л, SH –груп – 496,75 мкмоль/л, що незначно відрізняються від контрольних значень та свідчить про наявність ОС, але помірно вираженого.

Таким чином, у хворої визначені наступні значення прогностичних критеріїв: *X1*– рівень 8-OH-dG – 9,63 нг/л, *X2* – рівень МДА – 5,62 мкмоль/л, *X3*– ТКІМ ЗСА – 0,05 мм; *X4*– рівень SH-груп (якісний показник) – 2; *X5*– ХСЛПВЩ –1,73 ммоль/л.

Хворій було здійснено індивідуальну кількісну оцінку прогностичних критеріїв та розраховано в автоматичному режимі в Exсel прогностичний індекс за розробленою формулою:

=[1+ exp(-(0,953\*9,63+9,895\*5,62 - 138,922\* 0,05+11,200\* *2*-4,466 \*1,73 - 80,843))]-1

Ймовірність прогресування оксидативного стресу у даного пацієнта  = 0,0002.

Результати:незважаючи на наявність ознаків дисліпідемії та інсулінорезистентності**,** пацієнтка має невиражений оксидативний стрес, який проявляється незначним дисбалансом оксидантної та антиоксидантної систем й окилювальним ушкодженням ДНК, що в сукупності з нормальними значеннями ХС ЛПВЩ та ТКІМ віддзеркалює мінімальний додатковий негативний вплив на перебіг ГХ з ЦД 2 типу у поєднанні зі СГТ та прогресування захворювань, незначно підвищуючи загальний КВР.

Таким чином, запропонований метод дозволяє комплексно оцінювати вираженість ОС в пацієнтів з ГХ та ЦД 2 типу в поєднанні з СГТ на основі лабораторно-інструментальних показників, що дозволить у клінічній практиці покращити своєчасне виявлення факторів, що впливають на прогресування коморбідної патології та призначення адекватних лікувально-профілактичних заходів.

Результати власних досліджень розділу 4 представлено патентом [6], викладені в статтях [70,75,78,291,293], апробовані на наукових форумах [7,12,83].

РОЗДІЛ 5

ОЦІНКА СТАНУ СУДИННОГО ЕНДОТЕЛІЮ У ХВОРИХ НА ГІПЕРТОНІЧНУ ХВОРОБУ В ПОЄДНАННІ З ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ 2 ТИПУ БЕЗ ПОРУШЕННЯ ФУНКЦІЇ ЩИТОПОДІБНОЇ ЗАЛОЗИ ТА З СУБКЛІНІЧНИМ ГІПОТИРЕОЗОМ

5.1. Діагностичне значення васкулоендотеліального фактора росту та циркулюючих десквамованих ендотеліальних клітин у хворих на гіпертонічну хворобу в поєднанні з цукровим діабетом 2 типу без порушення функції щитоподібної залози та з субклінічним гіпотиреозом

Протягом двох останніх десятиліть активно розвивається концепція ендотеліальної дисфункції як одного з основних механізмів реалізації всіх факторів серцево-судинного ризику і як раннього маркера розвитку та прогресування атеросклеротичних змін судинної стінки, ремоделюванняі судин, ангіогенезі, зокрема в осіб з ГХ [57,62]. Доведено, що ЕД асоціюється з великою кількістю різних факторів та патологічних станів як вік, постменопауза, гіперхолестеринемія, гіпертригліцеридемія, ЦД, куріння, АГ. Важливо, що ризик розвитку ЕД підвищується як в залежності від збільшення загальної кількості факторів ризику, так і від їх комбінації [203,375]. Коморбідність ГХ, ЦД 2 типу та СГТ має негативний взаємний вплив і значно погіршує перебіг цих захворювань, що також може бути пов'язано з ЕД.

До цього часу проведено достатню кількість досліджень, які підтверджують вплив ВЕФР на проникність судинної стінки, в результаті яких можна сказати, що ВЕФР є не тільки провідним фактором ангіогенезу, але й критерієм прогнозу судинних катастроф в організмі людини [62,105]. Крім того, існує думка, що ВЕФР здатний впливати на стан ліпідного обміну - зниження токсичності ЛПНЩ щодо до ендотелію [169]. У низці робіт наводяться дані, які можуть вказувати на зв'язок рівнів ВЕФР з показниками ліпідного обміну та факторами запалення [31,40,169]. Однак на цей час не існує єдиної думки про роль ВЕФР в атерогенезе. Також в літературі є поодинокі дані про зміну рівня ВЕФР у крові хворих АГ [62,260].

Визначення ЦДЕК на даний час вважається одним з найбільш простих, досить інформативних і доступних методів дослідження морфологічного стану ендотелію [261,411]. Крім того, показано збільшення цих клітин при різних патологічних станах, що містять широкий спектр серцево-судинних захворювань, ЦД [221,261,411]. В більш ранніх роботах було показано, що у хворих з гострим інфарктом міокарду високий рівень ЦДЕК в першу добу був незалежним предиктором смерті та ССУ у віддаленому періоді, що дозволяє використовувати цей маркер для стратифікації КВР [261].

Відомо, що одним з методів неінвазивного визначення структурно-функціонального стану ендотелію судин є визначення товщини комплексу інтима-медіа загальної сонної артерії (ТКІМ ЗСА), потовщення якого пов`язано **з** ризиком розвитку коронарних і цереброваскулярних ускладнень, за даними багатьох досліджень [213]. З іншого боку, існують науково-клінічні дослідження, в яких при багатьох захворюваннях, в тому числі ЦД 2 типу, СГТ, потовщення ТКІМ ЗСА розцінено як маркер розвитку атеросклерозу [344,392]. Питання взаємозв'язку ТКІМ з подальшими ССУ при різних патологічних станах продовжує вивчатися.

До цього часу дані щодо впливу тиреоїдної дисфункції, яка виникає при СГТ, на стан ендотелію та формування ЕД сильно різняться й залишаються не до кінця зрозумілими. Існують дані про ушкодження ендотелію судин під дією імунних комплексів на тлі хронічного аутоімунного тиреоїдиту, що може посилювати прояви ЕД [62]. Також існують роботи, в яких продемонстровано порушення секреції ендотелій-залежних факторів дилятації при гіпотиреозі [31,153]. В низці робіт описано потовщення ТКІМ у осіб з СГТ порівняно зі здоровими учасниками дослідження [214]. Оскільки припускається, що СГТ може сприяти розвитку або прогресуванню дисліпідемії, атеросклерозу, АГ, абдомінального ожиріння, та ССУ, цікавим є питання про вплив СГТ на рівні ВЕФР, як маркера ЕД.

Немає ніяких сумнівів, що механізми розвитку ЕД при коморбідній патології складні та вивчені недостатньо [57]. Вивчення коморбідних станів, для кожного з яких характерна наявність у патогенезі ЕД і чинників, які її поглиблюють, що може проявитися в посиленні експресії судинного ендотеліального фактора росту, відіграє важливу роль у розумінні спільності патогенетичних процесів і розробці більш ефективних профілактичних та лікувальних заходів.

При аналізі рівня ВЕФР у пацієнтів з ізольованою ГХ цей показник був достовірно вище, ніж у групі контролю (374,19±20,92 пг/мл та 121,84±11,66 пг /мл відповідно, р=0,001). Ці дані співпадають з результатами досліджень [62], у яких було виявлено достовірне підвищення сироваткового рівня ВЕФР у хворих на ГХ порівняно з практично здоровими особами, при цьому у даної категорії хворих відзначалося збільшення рівня цього чинника з віком.

Таблиця 5.1

Порівняльний аналіз показників ЕД у досліджуваних групах, (M ± m)

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Показник | Група контролю  ( n=30) | Група 1(n=106) | Група 2(n=156) | Група 3(n=93) | Значимість, р |
| ВЕФР, пг/мл | 121,84±11,66 | 374,19±20,92\* | 326,03±14,22\* | 482,77±21,34\* | р1-2=0,049  р1-3<0,001  р2-3<0,001 |
| ЦДЕК, кл./100 мкл | 4,00±0,31 | 12,15±0,36\* | 12,13±0,38\* | 10,29±0,34\* | р1-2>0,05  р1-3<0,001  р2-3<0,001 |
| ТКІМ ЗСА, мм | 0,079±0,012 | 0,076±0,002 | 0,08±0,001 | 0,08±0,002 | р1-2 >0,05  р1-3 >0,05  р2-3 >0,05 |

Примітка: \* - р<0,001 – рівень значущості відмінностей у порівнянні з контрольною групою, р1-2 - рівень значущості відмінностей при порівнянні групи 1 та 2, р1-3 - рівень значущості відмінностей при порівнянні групи 1 та 3, р2-3 - рівень значущості відмінностей при порівнянні групи групи 2 та 3

У пацієнтів з поєднаним перебігом ГХ та ЦД 2 типу спостерігався достовірно нижчий рівень ВЕФР порівняно з пацієнтами з ізольованою ГХ (374,19±20,92 пг/мл та 326,03 ± 14,22 пг/мл відповідно, р=0,049), але вище, ніж у контрольній групі (р=0,001). Отримання більш низьких показників ВЕФР при комбінації ГХ з ЦД 2 типу порівняно з ізольованою ГХ може бути пояснено ефектом метформіну, прийом якого було умовою залучення пацієнтів до цього дослідження. У цей час є численні дані, зокрема отримані в рандомізованих дослідженнях, щодо сприятливого впливу метформіну на функцію ендотелію [192,226]. Так в роботі Wu S et al (2014) було продемонстровано, що застосування метформіну протягом 12 місяців призводило до істотного поліпшення функції ендотелію [401]. Також зменшенням ступеня ЕД авторами частково пояснюється зниження захворюваності та ускладнень з боку серцево-судинної системи в пацієнтів з ЦД 2 типу [192].

# У пацієнтів при поєднаному перебігу ГХ, ЦД 2 типу та СГТ рівень ВЕФР був достовірно вище, ніж в інших групах в ці й роботі (482,77± 21,34 пг/мл, р<0,001 для всіх груп порівняння). Відомо, що тиреоїдна система активно взаємодіє з іншими нейрогуморальними системами, залученими в серцево-судинне регулювання [16].

# У хворих усіх досліджуваних груп були відзначені істотні зміни судинного ендотелію на клітинному рівні, що виражалося в значному зростанні десквамованої фракції циркулюючих ендотеліальних клітин (р<0,001 в порівнянні з контролем). Наявність ЦД в групі 2 практично не супроводжувалась змінами кількості ЦДЕК (р>0,05) при порівнянні з групою ізольованої ГХ, що також свідчить на користь позитивного впливу метформіну на ЕД.

У групі поєднаного перебігу ГХ, ЦД 2 типу та СГТ спостерігався найнижчий показник ЦДЕК , що достовірно відрізнявся від показників інших досліджуваних груп пацієнтів (р<0,001 при порівнянні з групами 1 та 2). Дослідження кількості ЦДЕК дозволило виділяти два ступеня ушкодження стінок судин: помірно виражену (кількість ДЦЕК до 10 кл./100 мкл) та виражену (більше 10 кл./100 мкл). Серед досліджуваної вибірки у 3,85±1,54% пацієнтів групи 2 та у 4,3±2,10% пацієнтів групі 3 кількість ЦДЕК знаходилася в межах контрольних значень. В групі ізольованої ГХ пацієнтів з кількістю ЦДЕК в межах нормальних значень не спостерігалось. Більш того, серед пацієнтів групи 3 майже в 2 рази рідше, ніж в групі 1 та у групі 2 зустрічалися пацієнти з вираженим морфологічним ушкодженням ендотелію (рівень ДЦЕК більше 10 кл. /100 мкл): 38,71±5,05% - у групі 3, 67,92 ±4,53% - у 1 групі та 70,51 ±3,65% пацієнтів у групі 2 (р 1-2>0,05, р1-3<0,001, р2-3<0,001 відповідно). Ці результати узгоджуються з даними робіт, в яких показано, що ЕД при СГТ не супроводжується морфологічним пошкодженням ендотелію [100]. Не було виявлено достовірних відмінностей ТКІМ ЗСА між всіма групами в дослідженні.

З метою виявлення зв`язків маркерів ЕД, ТКІМ ЗСА та показників ліпідного, вуглеводного та тиреоїдного обмінів, що досліджуються, індексу ІР, та антропометричними показниками в групах з коморбідною патологією був проведений кореляційний аналіз, який виявив наявність кореляційних зв`язків між показниками ЕД та показниками вуглеводного та ліпідного обміну у групі 2 та 3 (Таблиця 5.2). Отримані кореляційні зв'язки вказують на взаємообтяжуючій вплив ЕД, дисліпідемії, гіперглікемії та інсулінорезистентності на перебіг коморбідності ГХ та ЦД 2 типу і ГХ, ЦД 2 типу та СГТ.

Наявність кореляційних зв`язків між показниками тиреоїдного обміну та показниками, які характеризують ЕД у групі 2, та кореляційного зв`язку ВЕФР та ТТГ у групі 3 (r=0,434, р=0,001) свідчить про значний вплив

Таблиця 5.2

Результати кореляційного аналізу маркерів ЕД та антропометричнх і метаболічних показників

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Показники | Коефіцієнт кореляції Пірсона, r | Рівень значущості, р |
| 2 група | | |
| ЦДЕК-HbA1с | 0,171 | 0,033 |
| ЦДЕК-ТГ | -0,200 | 0,012 |
| ЦДЕК-ХС ЛПДНЩ | 0,271 | 0,001 |
| ЦДЕК-Т4віл | -0,168 | 0,036 |
| ЦДЕК-Т3віл | -0,162 | 0,043 |
| ЦДЕК-ТКІМ | 0,292 | 0,001 |
| ВЕФР-НОМА-IR | 0,224 | 0,005 |
| ВЕФР-інсулін | 0,291 | 0,001 |
| ВЕФР-Т3віл | -0,301 | 0,001 |
| ВЕФР-Т4віл | 0,164 | 0,040 |
| ВЕФР-ТТГ | -0,299 | 0,001 |
| ТКІМ ЗСА-МТ | 0,213 | 0,008 |
| ТКІМ ЗСА-HbA1с | 0,333 | 0,001 |
| 3 група | | |
| ВЕФР-ТТГ | 0,434 | 0,001 |
| ТКІМ ЗСА-ХС ЛПДНЩ | 0,212 | 0,042 |
| ТКІМ ЗСА-ХС ЛПНЩ | -0,263 | 0,011 |
| ТКІМ ЗСА-Глюкоза | 0,219 | 0,035 |
| ТКІМ ЗСА-HbA1с | 0,211 | 0,043 |

тиреоїдних гормонів на функціональний стан ендотелію навіть у межах нормальних значень ТТГ і погіршується за мірою зростання рівня ТТГ [1].

Результати однофакторного дисперсійного аналізу показали значний вплив ВЕФР на рівні ТТГ у пацієнтів як групи 2 (р=0,001), так і 3 групи (р<0,001). З метою виявлення впливу ВЕФР на метаболічні показники проведений дисперсійний аналіз продемонстрував значний вплив ВЕФР на рівні ЗХС (р=0,020), ХС ЛПНЩ (р=0,002), ХС ЛПВЩ (р=0,001), глюкози натще (р=0,001), HbA1с (р=0,005) та НОМА-IR (р=0,015) у групі 2пацієнтів. Був виявлений достовірний вплив ВЕФР на ТКІМ ЗСА у групі 2 (р=0,008).

Відсутність кореляційних зв`язків ЦДЕК з показниками ліпідного, вуглеводного та тиреоїдного обміну у пацієнтів 3 групи можна розцінювати як свідчення відсутності значного впливу дисфункції ЩЗ, зокрема на субклінічному рівні, на морфологічний стан ендотелію судину цієї когорти хворих.

Ураховуючи погіршення більшості досліджуваних метаболічних показників із збільшенням ТТГ, всі пацієнти 3-ї групи були розподілені на 3 підгрупи з метою уточнення впливу рівнів ТТГ на рівні ВЕФР: 3а група (n=53) - рівні ТТГ 4,1-6,0 мкМО/мл; група 3б (n=24) - рівні ТТГ 6,1-8,0 мкМО/мл і група 3в (n=16) - рівні ТТГ 8,1-10 мкМО/мл. Незважаючи на те, що такий розподіл пацієнтів клінічно недоцільний, рівні ВЕФР відрізнялися (рисунок 5.1). У підгрупах групи 3 плазмовий рівень ВЕФР був найнижчим у підгрупі 3a (375,91±19,81 пг /мл), та достовірно відрізнявся від підгруп 3б та 3в (p=0,005 для підгруп 3б та 3в), між якими достовірних відмінностей не було виявлено (3б - 416,31±17,64 пг/мл, 3в - 414,68 ± 19,24 пг / мл відповідно,

p> 0,05).

Було проаналізовано рівні ВЕФР у пацієнтів групи 3, враховуючи рівні ТТГ 4,1-7,0 мкМОд/мл та рівні ТТГ 7,1-10,0 мкМОд/мл. Отримані такі результати: у пацієнтів із рівнями ТТГв межах 4,1- 7,0 мкМОд/мл (середнє значення - 5,64±1,07 мкМОд/мл) рівень ВЕФР становив 444,39±23,14 пг/мл, що було достовірно нижче, ніж у пацієнтів, що мали рівніі ТТГ між 7,1 та 10,0 мкМОд/мл (середнє значення - 8,87±1,11 мкМОд/мл) – 614,36±40,44 пг/мл (р=0,001 відповідно).Ці дані збігаються з думкою низки авторів, які вважають рівні ТТГ 6-7 мкМОд/мл як поріг з точки зору серцево-судинного ризику[279].

Рис. 5.1. Рівні ВЕФР в залежності від рівнів ТТГ (\* -p <0,05 значущість відмінностей при порівнянні з групою контролю; 1- p<0,05 значущість відмінностей при порівнянні порівняння з групою 2; 2 - p<0,05 значущість відмінностей при порівнянні з підгрупою 3а.

Результати дослідження рівнів ВЕФР при різному ступені підвищення ТТГ підтверджують припущення про підвищення ЕД при гіпотиреозі вже на субклінічному рівні, незважаючи на наявність факторів, що сприяють його поліпшенню (у цьому випадку прийом метформіну). Пригнічення функціонального стану ендотелію виникає навіть при незначному підвищенні рівня ТТГ: рівень ВЕФР у 3а підгрупі був вищим, ніж у пацієнтів із комбінованим перебігом ГХ і ЦД 2 типу без порушення функції ЩЗ (375,91±19,81 пг/мл проти 326,03±14,22 пг/мл відповідно, p=0,005).

Таким чином, серед досліджуваних хворих на ГХ з різними супутніми захворюваннями, ЕД виявилася найбільш вираженою у пацієнтів із комбінованим перебігом ГХ, ЦД 2 типу та СГТ. Одночасний перебіг ГХ та ЦД 2 типу супроводжувався наявністю ЕД, що проявлялось підвищеними рівнями ВЕФР порівняно з контрольною групою, але значно меншою мірою, ніж з ізольованою ГХ, що можна пояснити додатковими ендотелій-протекторними ефектами метформіну. Дисфункція ЩЗ, що супроводжується навіть незначним підвищенням ТТГ, призводить до набагато більш значної ЕД, ніж при коморбідних станах без порушення функції ЩЗ, що проявляється в значному збільшенні ВЕФР.

Беручи до уваги, що ЕД розглядається в якості фактора ризику розвитку атеросклерозу та його ускладнень, отримані в роботі більш значущі прояви ЕД розвиток СГТ на тлі ГХ у поєднанні з ЦД 2 типу можна розглядати як предиктор посилення й прогресування судинних розладів у коморбідних пацієнтів.

# Останнім часом велика увага приділяється дослідженню гендерних відмінностей патогенетичних та патологічних процесів при різних захворюваннях. Проте існують поодинокі роботи, присвячені гендерним відмінностям плазмових рівнів ВЕФР при різних патологічних станах. Так, в експерименті на щурах було продемонстровано, що в самок рівні сироваткового рівня ВЕФР при індукованому запальному процесі були вищі, ніж у самців [306]. Також, у пацієнтів з хронічним обструктивним захворюванням легень (ХОЗЛ) були виявлені статеві відмінності рівнів ВЕФР в плазмі крові [194]. У пошукових базах бракує робіт, присвячених гендерним відмінностям рівня ВЕФР при ГХ та при коморбідному перебігу з ендокринними захворюваннями.

Аналіз гендерних відмінностей показників ЕД в групах з коморбідною патологією виявив таке (таблиця 5.3): у групі 2 та групі 3 рівні ВЕФР та ЦДЕК між чоловіками та жінками практично не відрізнялись (р>0,05 у групі 2 та групі 3). Величина ТКІМ у чоловіків була вище, ніж у жінок незалежно від функціонального стану ЩЗ, проте достовірні відмінності спостерігались лише при порівняні в групі 2 (р=0,005). При порівнянні рівнів ВЕФР, ЦДЕК та ТКІМ ЗСА між особами однієї статі залежно від діагнозу були виявлені суттєві відмінності: так було виявлено, що рівні ВЕФР вірогідно були вище як у жінок (р=0,001), так і у чоловіків (р=0,008) групі 3 порівняно з особами відповідної статі групи 2, кількість ЦДЕК була вище у пацієнтів обох статей групи 2, досягаючи достовірних відмінностей тільки при міжгруповому порівнянні жінок (р=0,007). Дослідження ТКІМ ЗСА не виявило достовірних відмінностей при порівнянні жінок та чоловіків між групами (р>0,05). Отримані дані свідчать про відсутність суттєвого гендерного впливу на рівні ВЕФР, кількість ЦДЕК та ТКІМ ЗСА при коморбідному перебігу ГХ та ЦД 2 типу, проте наявність СГТ приводила до погіршення маркерів ЕД як у жінок, так і в чоловіків.

Таблиця 5.3

Гендерні відмінності показників дисфункції ендотелію у хворих з коморбідною патологією залежно від функції ЩЗ, (M±m)

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Показник | ВЕФР, пг/мл | ЦДЕК, кл./100 мкл | ТКІМ ЗСА, мм |
| Жінки | | | |
| Група 2 (n=75) | 335,85±19,70 | 12,01±0,51 | 0,074±0,002 |
| Група 3 (n=81) | 484,35±23,38 | 10,33±0,35 | 0,082±0,002 |
| Значимість, р | 0,001 | 0,007 | >0,05 |
| Чоловіки | | | |
| Група 2 (n=81) | 316,94±20,49 | 12,23±0,55 | 0,079±0,002 |
| Група 3 (n=12) | 472,11±51,49 | 10,00±1,16 | 0,086±0,006 |
| Значимість, р | 0,008 | >0,05 | >0,05 |

Відомо, що старіння є одним з факторів КВР. Одним з центральних механізмів, що сприяють старінню судин та розвитку серцево-судинних подій вважається ЕД передусім за рахунок вікового ослаблення дилятуючих реакцій ендотелію, що сприяє прогресуванню ЕД [381].

Незважаючи на відсутність достовірних відмінностей між віковими підгрупами (крім кількості ЦДЕК в групі 2 (р=0,007) та ТКІМ у групі 3 (р=0,002), відповідно), незалежно від функціонального стану ЩЗ, у групах з коморбідною патологією чітко простежувалась тенденція до поглиблення ЕД з віком (Таблиця 5.4).

Таблиця 5.4

Порівняльний аналіз показників ЕД залежно від вікової групи (M±m)

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Показник | Група 1(n=106) | | Група 2(n=156) | | Група 3(n=93) | |
| Вікова підгрупа | Підгрупа 1-І  (44- 60 років,  n=49) | Підгрупа 1-ІІ  (61-75 років, n=57) | Підгрупа 2-І  (44- 60 років, n=56) | Підгрупа 2-ІІ  (61-75 рокв,  n=100) | Підгрупа 3-І  (44- 60 років,  n=37) | Підгрупа 3-ІІ  (61-75 рокв,  n=56) |
| Вік, років | 51,41 ±1,3 | 67,08±0,54 | 53,29±1,04 | 67,97±0,79 | 52,80±1,20 | 67,48±0,57 |
| ВЕФР, пг/мл | 377,64±32,68 | 371,22±27,18  р>0,05 | 312,30±25,43 | 333,72±17,05  р>0,05) | 467,74±36,00 | 492,70±26,45  р>0,05 |
| ЦДЕК, кл./100 мкл | 11,88±0,54 | 12,39±0,48  р>0,05 | 10,79±0,64 | 12,88±0,45  р =0,007 | 10,19±0,59 | 10,36±0,41  р>0,05 |
| ТКІМ ЗСА, мм | 0,079±0,003 | 0,074±0,003  р>0,05 | 0,075±0,001 | 0,078±0,002  р>0,05 | 0,074±0,002 | 0,084±0,002  р =0,002 |

Примітка: р - рівень значущості відмінностей при порівнянні І та ІІ вікових підгруп в групі

Наявність кореляційних зв`язків між рівнями ВЕФР та ТТГ в усіх вікових підгрупах групи 2 (в підгрупі І - r=-0,449, р=0,001, підгрупі ІІ - r=-0,212, р=0,034) та групі 3 (підгрупа І - r=0,414, р=0,011, підгрупа ІІ - r=0,448, р=0,001) незалежно від функціонального стану ЩЗ, ще раз свідчить про суттєве значення тіреоїдного обміну в розвитку ЕД, більшою мірою, ніж віку.

Порівняльний аналіз показників ЕД в групах залежно від ТС продемонстрував підвищення кількості ЦДЕК при УТС в усіх групах пацієнтів з коморбідною патологією, на відміну від групи з ізольованою ГХ, проте достовірні відмінності були знайдені тільки в групі 2 (р=0,017, Таблиця 5.5).

Таблиця 5.5

Порівняльний аналіз показників ЕД в залежності від темпу старіння (M±m)

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Показник/  Темп старіння | Група 1(n=106) | | Група 2(n=156) | | Група 3(n=93) | |
| УТС  (n=59) | ПТС  (n=33) | УТС  (n=57) | ПТС  (n=84) | УТС  (n=38) | ПТС  (n=51) |
| ВЕФР, пг/мл | 367,55± 26,86 | 383,83±39,53  р>0,05 | 329,55± 21,62 | 327,50±25,92  р>0,05 | 469,10±30,91 | 492,76±31,41  р>0,05 |
| ЦДЕК, кл./100 мкл | 12,00±0,481 | 12,18±0,67  р>0,05 | 13,49±0,57 | 11,45±0,52  р=0,017 | 10,71±0,51 | 9,90±0,48  р>0,05 |
| ТКІМ ЗСА, мм | 0,075±0,003 | 0,078±0,004  р>0,05 | 0,081±0,003 | 0,076±0,001  р>0,05 | 0,083±0,003 | 0,078±0,002  р>0,05 |

Примітка: р - рівень значущості відмінностей при порівнянні пацієнтів з УТС та ПТС в групі

Рівні ВЕФР не мали достовірних відмінностей між пацієнтами з ознаками УТС та ПТС незалежно від групи (р>0,05). Між тим, при порівнянні пацієнтів різних груп з однаковим ТС були виявлені достовірні відмінності при УТС: рівнів ВЕФР між групами 1 і 2 (р=0,049), групами 1 і 3 (р=0,016) та групами 2 і 3 (р=0,001), кількості ЦДЕК між групами 2 та 3 (р=0,001), ТКІМ між групами 1 і 3 (р=0,045), при ПТС: рівнів ВЕФР між групами 1 та 3 (р=0,033) та групами 2 і 3 (р=0,001), кількості ЦДЕК між групами 1 та 3 (р=0,039) та групами 2 та 3 (р=0,030).

Виявлені статистично значимі кореляційні зв`язки між рівнями ВЕФР та БВ (r=0,280, р=0,030), кількістю ЦДЕК та коеф. старіння (r=-0,268, р=0,038) в групі 3, кількістю ЦДЕК та коеф. старіння (r=-0,203, р=0,024), індексом швидкості старіння (r=-0,213, р=0,018) та коеф. швидкості старіння (r=-0,291, р=0,001) у групі 2.

Однофакторний дисперсійний аналіз виявив значний вплив ВЕФР на БВ як у групі 2 (р=0,001) так і в групі 3 (р=0,004), а також на такі вікові показники, як хронологічний вік (р=0,005), коефіцієнт старіння (р=0,018), коефіцієнт швидкості старіння (р=0,006) у пацієнтів групи 3 та НБВ (р=0,002) в групі 2.

Про значення ЕД в якості маркера судинного старіння свідчать численні дослідження, присвячені проблемі БВ [238,246,371,381]. Оскільки зміна (зазвичай зниження) функціональної активності органів і систем з віком має досить закономірний характер, представляється можливим оцінити ступінь старіння за сукупністю функціональних параметрів. Маркери функціонально-морфологічного стану ендотелію, розглядаються в якості одного з критеріїв біологічного віку, оскільки, демонструючи тісну залежність із хронологічним віком у сукупності з іншими критеріями, описують уповільнений або прискорений ТС індивідуума [4]. Наявність коморбідної патології значно впливає на ступінь ЕД, що погіршується при наявності СГТ. Тому, при оцінці впливу ЕД на судинне старіння та загальний КВР при поєднаному перебігу ГХ, ЦД 2 типу та СГТ, необхідно враховувати не тільки вік хворого та роль ГХ та ЦД 2 типу, але й наявність тиреоїдної гіпофункції навіть на субклінічному рівні .

5.2. Значення рівнів СРП та ФНП –α як маркерів хронічного системного запалення та їх влив на функцію ендотелію у хворих на гіпертонічну хворобу у поєднанні з цукровим діабетом 2 типу без порушення функції щитоподібної залози та з субклінічним гіпотиреозом

В останні роки все більше уваги звертають на роль латентного хронічного запального процесу у патології судин і зокрема атеросклерозу [420]. Латентний запальний процес в організмі визначають за показниками С-реактивного протеїну (СРП), а також цитокінів, білкових молекул - медіаторів міжклітинних комунікацій при запаленні [420], які регулюють синтез СРП, одним з яких є ФНП-α. Клінічні дослідження показали, що підвищений уміст у сироватці крові прозапальних цитокінів - ФНП-а, інтерлейкіну-6 (ІЛ-6) та - СРП свідчать про більш високий ризик і несприятливий прогноз ССЗ [67,383]. Так аналіз даних цитокінової бази дослідження VEST (велика популяція пацієнтів з ХСН) підтверджує, що циркулюючі рівні прозапальних цитокінів (ФНП-а та ІЛ-6) і цитокінові рецептори (рФНП-а-P) є незалежними предикторами смертності в пацієнтів із серцевою недостатністю [122]. Вважають, що чим вищий вміст СРП, тим більша ймовірність серцево-судинної катастрофи [67]. Так встановлено, що підвищення концентрації СРП навіть у межах, які раніше розглядалися як нормальні, пов'язане з підвищенням ризику розвитку гострого коронарного синдрому, а стабільно підвищений рівень СРП асоціюється з ризиком розвитку повторного інфаркту міокарда [110].

Дисфункція ендотелію та хронічне запалення в інтимі судин є одними із загальних патогенетичних механізмів розвитку ССЗ та ЦД 2 типу, відображенням якого може бути рівень СРП [110]. СРП у цей час розглядають як суттєвий маркер ризику розвитку ССЗ [110]. ФНП-α сприяє підвищенню генерації вільних радикалів і може стати причиною інтенсифікації процесів апоптозу ендотелію судин та інактивації NO, тому підвищення рівня ФНП-α розглядається багатьма авторами як фактор ушкодження ендотелію судин [420]. Крім регуляції запальної реакції, прозапальні цитокіни, зокрема ФНП-α, стимулюють проліферацію ендотеліоцитів, посилюють синтез колагену фібробластами та протромботичну активність ендотелію, індукують експресію молекул адгезії, що призводить до зміни структури стінки судин, розвитку та прогресуванню атеросклерозу і, таким чином, суттєво впливають на клінічний перебіг захворювання [383]. Крім того, вони вважаються маркерами несприятливого прогнозу та високого КВР [110].

Тому, з огляду на доведену важливу роль СРП та ФНП-α, визначення цих маркерів при коморбідній патології в контексті впливу на ЕД, ОС та маркери КВР являє собою відображення багатофакторних впливів на перебіг та прогноз цих захворювань.

Отримані дані свідчать про те, що наявність як ізольованої ГХ, так і коморбідність зі ЦД 2 типу незалежно від функції ЩЗ супроводжується достовірнім підвищенням СРП та ФНП-α порівняно з контрольною групою (група контролю: СРП - 3,82±0,10 мг/л , ФНП-α - 6,90±0,23 пг/мл, 1 група: СРП - 6,68±0,28 мг/л , ФНП-α - 12,24±0,49 пг/мл , 2 група:СРП- 8,52±0,27 мг/л , ФНП-α - 11,19±0,35 пг/мл, 3 група: СРП - 8,35±0,33 мг/л, ФНП-α - 12,62±0,41 пг/мл, р<0,001 при порівнянні з групою контрою для всіх груп).

Якщо роль СРП у патогенезі як атерогенезу, так й атеротромбозу, а також у якості предиктора серцево-судинних подій, не викликає сумнівів, проте, дані щодо рівня СРП у пацієнтів зі СГТ носять суперечливий характер. Є роботи, у яких показано підвищення рівня СРП у хворих зі СГТ [180], зокрема й збільшення при цьому ризику ускладнень з боку серцево-судинної системи в 3,4 рази [1,53]. Але варто відзначити, що зустрічаються й такі роботи, де не виявлено підвищення рівнів СРП у хворих СГТ порівняно з хворими без тиреоїдної патології. Так у дослідженні, яке було проведено в Бразилії та включало 12 284 осіб з ТТГ у межах від еутиреоїдного стану до СГТ, не було знайдено узаємозв`язку між ТТГ та СРП [316].

У пацієнтів групи 2 та 3 мало місце вірогідне підвищення СРП порівняно з групою 1 (р=0,001), але між групами з коморбідною патологією наявність СГТ не приводила до достовірних змін рівня СРП (р>0,05) ( рис 5.2). Не було виявлено достовірних відмінностей рівня ФНП-α між групою з ізольованою ГХ та групами з коморбідною патологією (р>0,05 порівняно з групою 2 та групою 3). Але наявність СГТ супроводжувалася достовірним підвищенням рівня ФНП-α у пацієнтів групи 3 порівняно з пацієнтами групи 2 (р=0,011).

Рис 5.2. Середні рівні СРП та ФНП-α (\* -p <0,001- значущість при порівнянні з групою контролю; 1- достовірні відмінності при порівнянні з групою 1 (p<0,05); 2 – достовірні відмінності при порівнянні з групою 2 (p<0,05)

Для виявлення взаємозв`язку маркерів хронічного запалення та показників метаболізму, ОС та ЕД був проведений кореляційний аналіз, який виявив значну кількість як позитивних, так і негативних статистично значущих узаємозв`язків між СРП і ФНП-α та показниками ліпідного, вуглеводного обміну, рівнями АТ, ТКІМ ЗСА, ЦДЕК та показниками ОС в обох групах з коморбідною патологією. (таблиця 5.6).

Таблиця 5.6

Результати кореляційного аналізу маркерів хронічного запалення, ОС, ЕД, антропометричнх і метаболічних показників

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Показники | Коефіцієнт кореляції Пірсона, r | Рівень значущості, р |
| 2 група | | |
| СРП-ЗХС | 0,260 | 0,001 |
| СРП –ХС ЛПДНЩ | 0,186 | 0,020 |
| СРП-ХС ЛПНЩ | 0,294 | 0,001 |
| СРП-ЦДЕК | 0,205 | 0,010 |
| ФНП-α-HbA1с | 0,253 | 0,001 |
| ФНП-α -ТКІМ | 0,230 | 0,004 |
| ФНП-α -ТТГ | -0,161 | 0,045 |
| ФНП-α -8-OH-dG | -0,166 | 0,038 |
| ФНП-α -МДА | 0,207 | 0,010 |
| ФНП-α-САТ | -0,268 | 0,001 |
| ФНП-α -ПАТ | -0,201 | 0,012 |
| 3 група | | |
| СРП-ТТГ | 0,434 | 0,001 |
| СРП-ГПО | -0,307 | 0,003 |
| СРП-МДА | 0,240 | 0,021 |
| СРП-SH-групи | -0,301 | 0,003 |
| ФНП-α-ХС ЛПДНЩ | 0,224 | 0,031 |
| ФНП-α - глюкоза | 0,205 | 0,048 |
| ФНП-α-МДА | -0,214 | 0,040 |
| ФНП-α-ТКІМ | 0,294 | 0,004 |

Однофакторний дисперсійний аналіз виявив значний вплив ТТГ на рівні ФНО-α (р =0,032) у пацієнтів з ГХ, ЦД 2 типу та СГТ та на рівні СРП (р=0,001) у пацієнтів з ГХ та ЦД 2 типу.

У групі пацієнтів з поєднаним перебігом ГХ, ЦД 2 типу та СГТ дослідження рівня маркерів хронічного запалення з урахуванням розподілу пацієнтів за рівнем ТТГ (Таблиця 5.7) не виявило достовірних відмінностей рівнів ФНП-α (р>0,05) та СРП (р>0,05) залежно від рівня ТТГ.

Таблица 5.7

Порівняльна характеристика маркерів хронічного системного запалення у пацієнтів з гіпертонічною хворобою, цукровим діабетом 2 типу та субклінічним гіпотиреозом з урахуванням рівня ТТГ, (M±m)

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Показник | 3а група  (ТТГ від 4,1 до 6,0 мкМОд/мл, n=52) | 3б група  (ТТГ від 6,1 до 10 мкМОд/мл, n=41) | Значимість,  р |
| ФНП-α, пг/мл | 11,95±0,50 | 13,46±0,64 | р>0,05 |
| СРП, мг/л | 8,63±0,53 | 8,00±0,33 | р>0,05 |

Досліджуючи вікові особливості процесів хронічного системного запалення, J.Danesh et а1 [124] встановили в осіб старших вікових груп ​​достовірну позитивну кореляцію між рівнем СРП і такими факторами ризику як гомоцистеїн, тканинний активатор плазміногену, а також негативний взаємозв'язок з ХС ЛПВЩ, аполіпопротеїном А1, А11. За даними Strandberg Т.Е., Tilvis RS, при оцінці 10-річної виживаності серед пацієнтів більше 75 років, базальний рівень СРП, рівний 5,22 мг/л, був достовірно вище в пацієнтів з летальним результатом, ніж зі сприятливим при значенні СРП 3,16 мг/л. При цьому концентрація СРП більше 10 мг/л виступила предиктором загальної смертності (відносний ризик 1,20) і смертності від серцево-судинної патології (відносний ризик 1,22) [124].

Проведений аналіз рівнів СРП та ФНП-α з урахуванням вікової підгрупи виявив значний вплив віку на ці показники в усіх групах, що підтверджує значимість хронічного запалення як вік-асоційованого процесу незалежно від супутнього захворювання (Таблиця 5.8). Так, у групі пацієнтів з ізольованою ГХ з віком спостерігалося достовірне зменшення рівнів ФНП-α (р=0,025) при відсутності достовірних відмінностей рівнів СРП (р>0,05). Коморбідний перебіг ГХ і ЦД 2 типу супроводжувався достовірним підвищенням рівня СРП (р=0,028) та зниженням рівня ФНО-α(р=0,004) у осіб старшої вікової групи. У пацієнтів з поєданим перебігом ГХ, ЦД 2 типу та СГТ віком від 61 до 75 років спостерігалося достовірне зменшення рівня СРП, ніж у більш молодшої групи (р=0,043) на тлі відсутності відмінностей рівня ФНО-α (р>0,05).

Таблиця 5.8

Порівняльний аналіз рівней СРП та ФНО-α залежно від вікової підгрупи, (M±m)

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Показ-ник/під-група | Група 1(n=106) | | Група 2(n=156) | | Група 3(n=93) | |
| Підгрупа 1-І  (44- 60 років,  n=49) | Підгрупа 1-ІІ  (61-75 років, n=57) | Підгрупа 2-І  (44- 60 років, n=56) | Підгрупа 2-ІІ  (61-75 рокв,  n=100) | Підгрупа 3-І  (44- 60 років,  n=37) | Підгрупа 3-ІІ  (61-75 рокв,  n=56) |
| ФНП-α, пг/мл | 12,39±0,08 | 12,11±0,09  р =0,025 | 11,88±0,55 | 10,80±0,45  р =0,004 | 12,57±0,59 | 12,65±0,55  р>0,05 |
| СРП,  мг/л | 6,61±0,38 | 6,75±0,40  р>0,05 | 8,01±0,51 | 8,80±0,24  р =0,028 | 8,94±0,40 | 7,97±0,25  р =0,043 |

Примітка: р - рівень значущості відмінностей при порівнянні І та ІІ вікових підгруп в групі

При порівнянні рівнів СРП та ФНП-α між особами однієї вікової підгрупи та з різними захворюваннями були виявлені достовірні відмінності між рівнями СРП у осіб віком 61-75 років групи 1 та 2 (р=0,001), групи 1 та 3 (р=0,025) та групи 2 і 3 (р=0,044). В осіб більш молодшої вікової групи рівні СРП достовірно відрізнялися лише між пацієнтами групи 1 та 3 (р=0,002). Міжгрупове порівняння плазмових рівнів ФНП-α у пацієнтів віком 44-60 років не виявило достовірних відмінностей (р>0,05), серед осіб старшої вікової групи достовірні відмінності спостерігалися лише при порівнянні груп 2 та 3 (р=0,013).

При порівняльному аналізі рівнів СРП та ФНП-α з урахуванням ТС не було виявлено жодних достовірних відмінностей між рівнями СРП та ФНО при УТС та ПТС в групах пацієнтів (таблиця 5.9).

Таблиця 5.9

Порівняльний аналіз рівнів ФНП-α та СРП в плазмі крові в групах пацієнтів залежно від темпу старіння (M±m)

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Показник/  Темп старіння | Група  (n=106) | | Група  (n=156) | | Група 3  (n=93) | |
| УТС  1а (n=59) | ПТС  1б (n=33) | УТС  2а (n=57) | ПТС  2б (n=84) | УТС  3а (n=38) | ПТС  3б (n=51) |
| СРП, мг/л | 6,53±0,30 | 6,17±0,56  р>0,05 | 8,74±0,26 | 9,30±0,56  р>0,05 | 7,99±0,63 | 8,69±0,65  р>0,05 |
| ФНП-α, пг/мл | 12,84±0,63 | 11,12±1,52  р>0,05 | 11,76±0,55 | 11,67±0,67  р>0,05 | 12,70±0,87 | 12,50±0,62  р>0,05 |

Примітка: р- рівнь значущості відмінностей при порівнянні пацієнтів з УТС та ПТС в групах

Однак, при порівнянні рівнів СРП та ФНП-α між особами з однаковим темпом старіння та різними захворюваннями було виявлено, що при УТС пацієнти з ГХ та ЦД 2 типу мають достовірно вищі значення СРП, ніж пацієнти групи 1 (р=0,001), а наявність СГТ при УТС не приводила до достовірних відмінностей рівнів СРП між групами (р>0,05).

В осіб з ПТС спостерігалися достовірно вищі рівні СРП у групі 2 порівняно з групою 1 (р=0,001), та у групі 3 порівняно з групою 1 (р=0,005). Між групами з коморбідною патологією при наявності ПТС достовірних відмінностей за рівнем СРП знайдено не було (р>0,05) р>0,05). Міжгруповий порівняльний аналіз рівнів ФНП-α з урахуванням ТС достовірних відмінностей не виявив.

Для уточнення зв`язку хронічного запалення з віком був проведений кореляційний аналіз рівнів СРП та ФНО-α з БВ та показниками, які характеризують ТС, в різних вікових підгрупах. Так в підгрупі пацієнтів з ізольованою ГХ віком від 61 до 75 років були виявлені позитивні кореляційні зв`язки між рівнями СРП та календарним віком (r=0,261,р=0,050), СРП та НБВ (r=0,465,р=0,034), ФНО-α та НБВ (r=0,544,р=0,011).

У пацієнтів з ГХ та ЦД 2 типу віком від 61 до 75 років були виявлені негативні кореляційні зв`язкі між ФНО-α і БВ (r=-0,296, р=0,007), ФНП-α й коеф.старіння (r=-0,267, р=0,015), ФНО-α та індексом швидкості старіння (r=-0,325, р=0,003), ФНП-α і коефіцієнтом швидкості старіння (r=-0,434, р=0,0001) та позитивний кореляційний зв`язок між рівнями ФНП-α та НБВ (r=0,217, р=0,050). У пацієнтів з коморбідним перебігом ГХ, ЦД 2 типу та СГТ віком від 44 до 60 років був виявлений позитивний кореляційний зв`язок між рівнями ФНП-α та коефіцієнтом швидкості старіння (r=0,436, р=0,001). Узазначені зв`язки були статистично значимі.

Отримані дані свідчать, що хронічне запалення може бути не тільки патогенетичним фактором розвитку та прогресування низки захворювань, але й важливою ланкою процесу старіння. В осіб з коморбідною патологією з віком негативний вплив прозапальних факторів обумовлюється вік-ассоційованим та патогенетичним синергізмом, що посилює прогностичне значення цих факторів.

Існують поодинокі дослідження, у яких оцінювався вплив статі на активність процесів хронічного запалення. Так, аналіз низки досліджень за участю практично здорових чоловіків продемонстрував, що базовий рівень активності запалення при оцінці концентрації СРП у плазмі є предиктором ризику розвитку першого інфаркту міокарда [124]. Підвищення концентрації СРП у здорових чоловіків середнього віку призводило до збільшення ризику ССУ в 2,9 рази, при цьому необхідно відзначити, що ступінь ризику в динаміці 6 років спостереження був без змін. Підвищення концентрацій СРП у сироватці крові були оцінені в дослідженні Women's Health Study, головними висновками якого стали рекомендації оцінювати прогностичну значимість рівня СРП серед пацієнтів з гіперхолестеринемією [124]. Наявність гендерних відмінностей цитокінового статусу в пацієнтів з ІМ було виявлено в низці досліджень. Так, результати дослідження MONICA Augsburg Cohort Study продемонстрували підвищення на 50% частоти ІХС у групі з базовим підвищенням концентрації СРП у плазмі через 8 років спостереження, а захворюваність на гострий інфаркт міокарда в чоловіків була вищою при наявності дворазового збільшення рівня СРП [124]. У той же час існують роботи, в яких було продемонстровано, що в жінок, порівняно із чоловіками, достовірно вище прозапальні цитокіни [39], проте протизапальна реакція у молодих жінок достовірно перевищувала протизапальну реакцію в жінок в літньому віці. Відомо, що естрогени впливають на цитокіни, забезпечуючи альтерацію їх експресії на рівні транскрипції та посттранскрипційному етапі; модуляцію експресії цитокінових рецепторів; модифікацію ефекту цитокінів на клітини-мішені [39].

Проведений аналіз відмінностей між рівнями ФНП-α та СРП плазми крові в пацієнтів досліджуваних груп з урахуванням статі (Таблиця 5.10) не виявив достовірних відмінностей рівнів СРП та ФНП-α в усіх групах.

Таблиця 5.10

Порівняльний аналіз рівнів ФНП-α та СРП в плазмі крові в групах пацієнтів в залежності від статі (M±m)

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Показник | Група 1(n=106) | | Група 2(n=156) | | Група 3(n=93) | |
| Стать | жінки  (n=71) | чоловіки  (n=35) | жінки  (n=75) | чоловіки  (n=81) | жінки  (n=81) | чоловіки  (n=12) |
| ФНП-α, пг/мл | 12,13±0,56 | 12,46±0,95  р>0,05 | 10,88±0,41 | 11,48±0,56  р>0,05 | 12,62±0,40 | 12,57±1,67  р>0,05 |
| СРП, мг/л | 6,82±0,35 | 6,40±0,45  р>0,05 | 8,24±0,35 | 8,79±0,40  р>0,05 | 8,33±0,36 | 8,50±0,80  р>0,05 |

Примітка: р - рівень значущості відмінностей при порівнянні чоловіків та жінок в групі

Порівняльний аналіз рівнів СРП та ФНП-α з урахуванням не тільки гендерних відмінностей, але й групи пацієнтів, виявив наявність достовірних відмінностей рівня СРП між жінками групи 1 та 2 (р=0,005) та групи 1 та 3 (р=0,003), між чоловіками групи 1 та 3 (р=0,025) та групи 1 та 2 (р=0,001). Рівні ФНП-α достовірно відрізнялися лише між жінками групи 2 та 3 (р=0,003).

Отримані дані свідчать, що при наявності підвищених рівнів СРП та ФНП-α внаслідок патогенетично обумовлених патологічних процесів, при порівнянні з базовими рівнями, стать не є провідним фактором, який впливає на активність хронічного запалення, хоч наявність ЦД 2 типу у чоловіків супроводжується більшою активацією прозапальних процесів, зокрема й при приєднанні СГТ, ніж у жінок.

Таким чином, дані цього дослідження свідчать, що активація хронічного запального процесу, зокрема підвищення рівня СРП та цитокіну ФНП-α, є значущим патологічним процесом, що сприяє розвитку та прогресуванню ЕД, ІР, ОС, поглибленню метаболічних порушень та є суттєвим щодо до такої поєднаної патології, як ГХ та ЦД 2 типуу. Наявність гіпофункції ЩЗ на тлі коморбідного перебігу ГХ та ЦД 2 типу, навіть на субклінічному рівні, сприяла ще більший активації процесів запалення. З віком спостерігалося підвищення рівня маркерів хронічного запалення, незалежно від діагнозу, але не було отримано переконливих даних щодо значного впливу хронічного запалення на процеси прискореного старіння при цих патологічних процесах.

Результати власних досліджень розділу 5 викладено в статтях [14,159,296], апробовані на наукових форумах [11,13,158,295,299,301].

РОЗДІЛ 6

ОЦІНКА ДОВЖИНИ ТЕЛОМЕР ЯК МАРКЕРА РИЗИКУ РОЗВИТКУ СЕРЦЕВО-СУДИННИХ УСКЛАДНЕНЬ У ХВОРИХ НА ГІПЕРТОНІЧНУ ХВОРОБУ В ПОЄДНАННІ З ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ 2 ТИПУ БЕЗ ПОРУШЕННЯ ФУНКЦІЇ ЩИТОПОДІБНОЇ ЗАЛОЗИ ТА З СУБКЛІНІЧНИМ ГІПОТИРЕОЗОМ

6.1. Оцінка довжини теломер у хворих з поєднаним перебігом гіпертонічної хвороби та цукрового діабету 2 типу без порушення функції щитоподібної залози та з субклінічним гіпотиреозом

Вважається, що зменшення довжини теломер з віком пов'язано також і з різними асоційованими зі старінням захворюваннями, до яких зокрема належать такі захворювання й пов'язані з ними ускладнення як ЦД, ГХ та інш. [154,414]. Незважаючи на те,що існує припущення щодо використання довжини теломер у якості не тільки маркера судинного старіння, але і як маркера серцево-судинного прогнозу [205] та якості контролю перебігу захворювання, однак ці дані ще нечисленні й для з'ясування та уточнення вимагають подальших досліджень.

Для дослідження довжини теломер прийнято використовувати кров [49], оскільки укорочення теломер у лейкоцитах периферичної крові може слугувати маркером не тільки старіння, але й бути індикатором системного патологічного стресу. В останні роки все більше з'являється наукових праць, у яких велика увага приділяється використанню букального епітелію в якості альтернативного джерела біологічного матеріалу для теломерного тесту з огляду на неінвазивність процедури забору матеріалу [55,259]. На цей момент недостатньо даних про довжину теломер, зокрема й у букальному епітелії, при наявності поєднаної вік-асоційованої патології, про вплив різних чинників ризику, перш за все модифікованих, на відносну довжину теломер (ВДТ), зокрема й для української популяції. У літературі є вкрай обмежене число даних про порівняльну характеристику ВДТ крові та клітин букального епітелію при поєднаному перебігу ГХ та ЦД 2 типу, як найбільш частих поєднаних патологій серед осіб старших вікових груп, без порушення функції ЩЗ та за наявності СГТ.

Проведення порівняльного аналізу ВДТ у досліджуваних групах виявило, що ВДТ у групі контролю була достовірно вище як у крові, так і в клітинах букального епітелію (р<0,01) при порівнянні з усіма досліджуваними групами хворих (Таблиця 6.1).

Таблиця 6.1

Порівняльна характеристика відносної довжини теломер крові і клітин букального епітелію, (M±m)

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Показник | Група контролю  (n=30) | Група 1  (n=106) | Група 2  (n-156) | Група 3  (n=93) | Значимість, р |
| ВДТ крові, ум.од | 1,61±0,09 | 1,29**±0,**05 | 0,95±0,04\* | 0,92±0,04\* | р1-2<0,001  р1-3<0,001  р2-3>0,05 |
| ВДТ клітин бук. епителію, ум.од. | 2,08±0,16 | 1,27**±0,**05**\*** | 0,89±0,04\* | 0,97±0,03\* | р1-2< 0,001  р1-3<0,001  р2-3>0,05 |

Примітка: \* - р<0,01 – рівень значущості відмінностей у порівнянні з контрольною групою, р1-2 - рівень значущості відмінностей при порівнянні групи 1 та 2, р1-3 - рівень значущості відмінностей при порівнянні групи 1 та 3, р2-3 - рівень значущості відмінностей при порівнянні групи групи 2 та 3

Наявність значно коротшої ВДТ при одночасному перебігу ГХ та ЦД 2 типу порівняно з ізольованою ГХ, що досягає достовірних відмінностей як в клітинах букального епітелію (р<0,001), так і в крові (р<0,001), підтверджує припущення про взаємопідсилювальний негативний вплив ГХ та ЦД 2 типу на процеси біологічного старіння. У пацієнтів групи 3 порівняно з пацієнтами групи 1 були виявлені достовірно більш короткі теломери як крові (р<0,001), так і клітин букального епітелію (р<0,001). Порівняльний аналіз між групами 2 та 3 не виявив достовірних відмінностей ВДТ як крові (р>0,05), так і клітин букального епітелію (р>0,05).

Для більш повного розуміння впливу поєднаного перебігу ГХ та ЦД 2 типу залежно від функціонального стану ЩЗ на ВДТ нами було проведено додатковий розподіл пацієнтів усіх груп на підгрупи з оглядуна значення параметра. До першої підгрупи – квартиль 1 – увійшли пацієнти з дуже короткою ВДТ: від мінімального значення в групі до верхньої межі першого квартиля (тобто нижче 25% межі розподілу). До другої підгрупи – квартиль 2 – увійшли пацієнти з ВДТ від медіани розподілу до верхньої межи нижнього квартиля. До третьої підгрупи – квартиль 3 – увійшли особи з ВДТ від медіани розподілу до 75% межі розподілу. До четвертої підгрупи – квартиль 4 – були віднесені особи з найбільшою в групі ВДТ, що становить верхній квартиль розподілу (Рис 6.1). З рисунка 6.1 видно, що коморбідна патологія, на відміну від групи з ізольованою ГХ, характеризується наявністю коротких теломер (пацієнти квартилів 1 та 2 разом) як крові так, і клітин букального епітелію у переважної кількості пацієнтів (група 1: коротка ВДТ крові виявлена у 24,39±4,18% пацієнтів, ВДТ букального епітелію - у 34,14±4,63%, група 2: коротка ВДТ крові - у 50,0±4,00% пацієнтів, ВДТ букального епітелію – у 63,83±3,85% пацієнтів, група 3: коротка ВДТ крові - у 59,2±5,09% пацієнтів, ВДТ букального епітелію – у 52,54±5,18%). Були виявлені достовірні відмінності розподілу за квартилями  згідно ВДТ між групами 1 і 2 пацієнтів (крові (χ2 = 24.397, p<0,001) та клітин букального епітелію (χ2 = 21.201, p <0,001) та між групами 1 і 3 пацієнтів (крові - (χ2 =12.154, p=0,002), букального епітелію -(χ2 = 7.769, p =0,021)).  Між групами 2 та 3 достовірних відмінностей не виявлено. Звертає на себе увагу, що серед осіб групи 2 коротка ВДТ крові (1 і 2 квартилі) зустрічається частіше, ніж у групі 3 (в 2 групі у -50,0±4,00% пацієнтів і у 59,3±5,09% пацієнтів групи 3), а коротка ВДТ клітин букального епітелію (1 і 2 квартилі), навпаки, частіше спостерігалася в осіб без порушення функції ЩЗ (у 63,83±3,85% пацієнтів - у 2 групі та 52,54±5,18% у 3 групі) ніж при наявності СГТ.

а)

б)

Рис.6.1 Розподіл пацієнтів за квартилями в залежності від відносної довжини теломер крові (а) та буккального епітелію (б)

Оскільки результати порівняльного аналізу між групами 2 та 3 мали недостовірний характер, для уточнення впливу субклінічного підвищення рівня ТТГ на ВДТ було проведено аналіз ВДТ при різних рівнях ТТГ, які можуть мати велике значення для певних категорій хворих. Так, багато авторів сходяться на думці, що навіть мінімальне підвищення концентрації ТТГ може привести до значних відхилень в роботі серцево-судинної системи та можє впливати на прогноз [129].У метааналізі N. Rodondi, що об'єднав дані більш 55тис. хворих, виявлено, що ризик ССЗ і смертності корелював з рівнем ТТГ, ризик підвищувався у хворих з ТТГ> 7 мкОД/мл, а при рівнях ТТГ 10,0-19,9 мкОД/мл ризик розвитку ССЗ підвищувався в 1,89 рази [336]. У роботі Baumgartner C та співавт. (2014 року) також було відзначено, що при СГТ ризики розвитку ускладнень і смертності від ІХС збільшувалися тільки при рівні ТТГ> 7 мкОД/мл [151]. Беручи до уваги той факт, що низка авторів виділяють рівні ТТГ 6-7 як порогові для оцінки КВР [279], була оцінена відносна довжина теломер при рівнях ТТГ від 4,1 до 6,0 мкМОд/мл і від 6,1 до 10,0 мкМОд/мл, а також від 4,1 до 7,0 мкМОд/мл і від 7,1 до 10,0 мкМОд/мл (Рис. 6.2).

|  |  |
| --- | --- |
|  |  |

Рисунок. 6.2 Порівняльна характеристика відносної довжини теломер в крові та в клітинах букального епітелію пацієнтів з поєднаним перебігом ГХ, ЦД 2 типу та СГТ залежно від рівня ТТГ

При цьому розподілі було виявлено, що ВДТ крові була коротшою при більш високих рівнях ТТГ, при пороговому рівні 7,0 мкМОд/мл ця різниця була більш вираженою, хоча достовірні відмінності не спостерігались ( ВДТ крові при рівнях ТТГ 4,1-7,0 мкМОд/мл -0,95±0,05, при рівнях ТТГ 7,1-10,0 мкОд/мл - 0,85±0,06, р>0,05; ВДТ крові при рівнях ТТГ 4,1-6,0 мкОд/ мл - 0,96±0,06, при рівнях ТТГ 6,1-10,0 мкОд/ мл -0,88±0,06, р>0,05). При розподілі по пороговому рівню ТТГ - 7 мкОд/ мл наявність довшої ВДТ при рівнях ТТГ 7,1-10,0 мкМО/мл порівняно з ВДТ при більш низьких рівнях ТТГ була статистично не значимою (ВДТ клітин букального епітеліюпри рівнях ТТГ 4,1-7,0 мкОд/мл - 0,96±0,03, при рівнях ТТГ 7,1-10,0 мкОд/мл - 1,01±0,05, р>0,05), навпаки, при розподілі по рівню ТТГ 6,0 мкМО/мл спостерігалася коротша ВДТ клітин букального епителію при більш високих рівнях ТТГ (ВДТ клітин букального епителію при рівнях ТТГ 4,1- 6,0 мкОд/ мл - 0,98±0,04, при рівняхТТГ 6,1-10,0 мкОд/ мл - 0,95±0,04, р>0,05), проте відмінності були статистично не значимі. Така неоднозначна зміна ВДТ букального епітелію може частково пояснюватися впливом додаткових факторів (наприклад, куріння), які не враховувалися в цьому дослідженні.

Таким чином, наявність коморбідної патології супроводжується наявністю достовірно більш коротких теломер, ніж при ізольованій ГХ, наявність СГТ на тлі поєднаного перебігу ГХ та ЦД 2 типу порівняно з особами з ГХ та ЦД 2 типу без порушення функції ЩЖ не супроводжується достовірними відмінностями ВДТ. Наявність більш вираженого укорочення ВДТ крові при рівні ТТГ понад 7,0 мкОД/мл дозволяє розцінювати цей рівень як пороговий, який має більш суттєвий вплив на процеси судинного старіння в осіб з коморбідним перебігом ГХ, ЦД 2 типу та СГТ.

Порівняльний аналіз ВДТ з урахуванням вікової групи виявив наявність більш короткої ВДТ крові та клітин букального епітелію в підгрупах пацієнтів старше 60 років при наявності коморбідної патології незалежно від функціонального стану ЩЗ, однак достовірні відмінності були отримані тільки при порівнянні ВДТ клітин букального епітелію в групі 3 (підгрупа 3а ВДТ - 1,06±0,05 ум.од, підгрупа 3б - 0,91±0,03 ум.од., р=0,008) (Таблиця.6.2).

Таблиця 6.2

Порівняльна характеристика відносної довжини теломер крові і клітин букального епітелію залежно від вікової групи (M±m)

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Показник/підгрупа | Група 1(n=106) | | Група 2(n=156) | | Група 3(n=93) | |
| Підгрупа 1-І  (44- 60 років,  n=49) | Підгрупа  1-ІІ  (61-75 років, n=57) | Підгрупа  2-І  (44- 60 років, n=56) | Підгрупа  2-ІІ  (61-75 рокв,  n=100) | Підгрупа 3-І  (44- 60 років,  n=37) | Підгрупа 3-ІІ  (61-75 рокв,  n=56) |
| ВДТ крові, ум.од | 1,24±0,05 | 1,33±0,07  р>0,05 | 1,04±0,08 | 0,90±0,05  р>0,05 | 0,98±0,05 | 0,89±0,06  р>0,05 |
| ВДТ клітин букального епителію, ум.од. | 1,29±0,07 | 1,25±0,06  р>0,05 | 0,96±0,09 | 0,84±0,04  р>0,05 | 1,06±0,05 | 0,91±0,03  р=0,008 |

Примітка: р - рівень значущості відмінностей при порівнянні І та ІІ вікових підгруп в групі

Порівняльний аналіз ВДТ пацієнтів однієї вікової підгрупи між групами виявив значні достовірні відмінності між пацієнтами різних груп однієї вікової категорії. Так у пацієнтів групи 1 віком від 44 до 60 років спостерігалась достовірно довша ВДТ крові (р=0,037) та клітин букального епітелію (р=0,006) порівняно з пацієнтами групи 2 та групи 3 (ВДТ крові (р=0,001), ВДТ клітин букального епітелію (р=0,008)) відповідного віку. Пацієнти групи 1 віком від 61 до 75 років мали достовірно довшу ВДТ крові (р=0,006) та ВДТ клітин букального епітелію (р=0,001), ніж у пацієнтів групи 2 та пацієнтів групи 3 (ВДТ крові - р=0,001, ВДТ клітин букального епітелію – р=0,001) відповідної вікової категорії. Між ВДТ пацієнтів 2-ї та 3-ї груп при даному віковому аналізі достовірних відмінностей виявлено не було.

З метою встановлення взаємозв`язку між ВДТ та віковими показниками, що характеризують темп старіння, був проведений кореляційний аналіз, який виявив наявність негативного кореляційного зв`язку між НБВ та ВДТ крові (r=- 0,259, р=0,004) і НБВ та ВДТ клітин букального епітелію (r= - 0,208, р=0,021) у групі 2. У групі 3були виявлені зв`язки між ВДТ крові та КВ (r=- 0,230, р=0,026), коефіцієнтом старіння (r= 0,258, р= 0,046), між ВДТ клітин букального епітелію та КВ (r=- 0,299, р=0,004), НБВ (r=- 0,316, р=0,014), коефіцієнтом старіння (r= 0,338, р= 0,008) і індексом швидкості старіння (r=0,267, р=0,040). У групі ізольованої ГХ кореляційних зв`язків між віковими показниками та ВДТ знайдено не було.

Отримані дані підтверджують значний вплив ЦД 2 типу на процеси судинного старіння, що характеризується достовірно коротшою ВДТ, ніж при ізольованій ГХ, перевішуючи такий важливий чинник як вік. Наявність СГТ надає посилюючий негативний ефект на ВДТ незалежно від віку хворих.

Визначення гендерних відмінностей ВДТ в досліджуваних групах проводилось за допомогою порівняльного аналізу, в результаті якого було виявлено відсутність достовірного впливу статі на ВДТ в групах (таблиця 6.3). Незалежно від діагнозу, чоловіки мали довшу ВДТ крові та клітин букального епітелію (за винятком ВДТ букального епітелію в 2-ї групі), але ці відмінності не досягали достовірних значень. Проведення міжгрупового аналізу ВДТ з урахуванням статі виявив достовірні відмінності ВДТ крові при порівнянні жінок 1-ї та 2-ї групи (р=0,003), групи 1 та 3 (р=0,001), чоловіків 1 та 2 групи (р=0,001), 1 та 3 групи (р=0,012), достовірні відмінності ВДТ клітин букального епітелію - при порівнянні жінок групи 1 та 2 (р=0,001), групи 1 та 3 (р=0,004), чоловіків групи 1 та 2 (р=0,001), групи 1 та 3 (р=0,030) групи 2 та 3 (р=0,027).

Таблиця 6.3

Порівняльний аналіз відносної довжини теломер крові і клітин букального епітелію в групах пацієнтів залежно від статі, (M±m)

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Показник | Група 1(n=106) | | Група 2(n=156) | | Група 3(n=93) | |
| Стать | жінки  (n=71) | чоловіки  (n=35) | жінки  (n=75) | чоловіки  (n=81) | жінки  (n=81) | чоловіки  (n=12) |
| ВДТ крові, ум.од | 1,28±0,06 | 1,29±0,08  р>0,05 | 0,91±0,05 | 0,99±0,07  р>0,05 | 0,92±0,05 | 0,96±0,10  р>0,05 |
| ВДТ клітин букального епителію, ум.од. | 1,25±0,06 | 1,31±0,08  р>0,05 | 0,91±0,06 | 0,87±0,05  р>0,05 | 0,96±0,03 | 1,02±0,10  р>0,05 |

Примітка: р- рівень значущості відмінностей при порівнянні жінок та чоловіків в групах

Таким чином, у пацієнтів з коморбідною патологією незалежно від функціонального стану ЩЗ ВДТ достовірно коротша, ніж при ізольованій ГХ. Наявність СГТ не мала суттєвого впливу на ВДТ крові та ВДТ клітин букального епітелію порівняно з пацієнтами з поєднаним перебігом ГХ та ЦД 2 типу без порушення функції ЩЗ. У групах пацієнтів з коморбідною патологією була виявлена вік-асоційована тенденція до вкорочення ВДТ з віком. Не було виявлено суттєвого гендерного впливу на ВДТ при досліджувальних патологічних станах, проте у чоловіків спостерігалась незначно довша ВДТ.

6.2. Оцінка довжини теломер залежно від гормонально-метаболічного профілю та різного рівня факторів кардіоваскулярного ризику у хворих на гіпертонічну хворобу у поєднанні з цукровим діабетом 2 типу без порушення функції щитоподібної залози та з субклінічним гіпотиреозом

Вплив на модифіковані фактори КВР, найбільш значущими з яких вважаються рівні АТ, наявність дисліпідемії, надлишкова МТ, порушення вуглеводного обміну, ТКІМ, є одним із стратегічних завдань ведення пацієнтів, що мають серцево-судинне захворювання, зокрема ГХ. Дослідження спрямоване на визначення того, чи є передчасне біологічне старіння, що оцінюється за зменшенням ВДТ, додатковим фактором, що збільшує КВР у осіб, які страждають на ГХ, зокрема при наявності коморбідного перебігу з ЦД 2 типу та СГТ, та має велике клінічне значення.

Було проведено аналіз значень показників, які використовуються як визначені маркери КВР, залежно від ВДТ. Так в групі 1 при розподілі пацієнтів за квартилями при збільшенні ВДТ ІМТ практично не змінювався (р>0,05). Наявність коморбідного перебігу ГХ та ЦД 2 типу також супроводжувалася зниженням ІМТ при ранговому збільшенні ВДТ, проте достовірні відмінності ВДТ крові були отримані тільки при порівнянні ІМТ між пацієнтами, які потрапили в квартиль 1 і 2 (31,58±0,64 та 29,83±0,55, відповідно, р=0,042) та між пацієнтами квартилів 1 та 4 (31,58±0,64 та 29,88±0,71, відповідно, р=0,049). При поєднаному перебігу ГХ, ЦД 2 типу та СГТ зниження ІМТ при збільшенні ВДТ також було не суттєвим, досягаючи достовірних відмінностей тільки при порівнянні між пацієнтами квартилів 2 та 3 ВДТ крові (29,42±0,67 та 27,58±0,55, відповідно, р=0,038). Після розподілу пацієнтів усіх груп за квартилями ВДТ клітин букального епітелію не було виявлено достовірних відмінностей ІМТ залежно від ВДТ.

Рівні АТ при розподілі пацієнтів за квартилями теломер у групах змінювалися неоднаково: так при ізольованій ГХ наявність коротких теломер асоціювалась з більш низькими рівнями САТ, ДАТ і ПАТ ніж при довгих теломерах, досягаючи достовірних відмінностей при порівнянні пацієнтів, що потрапили в квартиль 1 та квартиль 4 ВДТ клітин букального епітелію (САТ: 136,07±2,14 мм.рт.ст. проти 148,83±2,04 мм.рт.ст., відповідно, р<0,001, ДАТ: 86,22±1,63 мм.рт.ст. проти 91,50±0,87, відповідно, р=0,007, ПАТ: 49,85±0,78 мм.рт.ст. проти 57,33±1,82 мм.рт.ст., відповідно, р=0,001). У пацієнтів з коморбідною патологією незалежно від функціонального стану ЩЗ, навпаки, спостерігалися більш низькі рівні САТ, ДАТ і ПАТ при більш довгих теломерах, проте достовірні відмінності спостерігалися лише в групі пацієнтів з ГХ та ЦД 2 типу при порівнянні рівнів ПАТ у пацієнтів, які потрапили до квартилю 1 та квартилю 4 як ВДТ крові (61,28±1,20мм.рт.ст. проти 54,85±1,94 мм.рт.ст., відповідно, р=0,005), так і клітин букального епітелію (60,39±1,24 мм.рт.ст. проти 54,05±1,41, відповідно, р=0,001), рівнів САТ між пацієнтами квартилю 1 та квартилю 2 ВДТ крові (149,23±1,53 мм.рт.ст. проти 144,13±1,35 мм.рт.ст., відповідно, р=0,014) та рівнів ДАТ між пацієнтами квартиля 1 та квартиля 3 ВДТ букального епітелію (93,06±1,03 мм.рт.ст. проти 88,24±1,36мм.рт.ст., відповідно, р=0,006).

Серед показників ліпідного обміну при ізольованій ГХ рівні ЗХС були достовірно вищі при короткої ВДТ крові (6,31±0,22 ммоль/л проти 5,57±0,16 ммоль/л, відповідно, р=0,007) і клітин букального епітелію (6,25±0,22 ммоль/л проти 5,68±0,18 ммоль/л, відповідно, р=0,049), рівні ХС ЛПНЩ були вище при короткої ВДТ крові (4,13±0,22 ммоль/л проти 3,38±0,16 ммоль/л, відповідно, р=0,008) та клітин букального епітелію (4,07±0,23 ммоль/л проти 3,49±0,18 ммоль/л, відповідно, р=0,046) ніж при довгої ВДТ. При наявності загальної тенденції до зниження рівня ТГ з подовженням ВДТ, достовірно більш низькі рівні ТГ спостерігались при порівнянні пацієнтів з ВДТ крові квартиля 2 і квартиля 3 (1,81±0,12 ммоль/л проти 1,16±0,11 ммоль/л, відповідно, р<0,001) та квартиля 1 і квартиля 2 ВДТ клітин букального епітелію (1,79±0,14 ммоль/л проти 1,37±0,14 ммоль/л, р=0,041). Рівні ХС ЛПДНЩ достовірно були вище у пацієнтів з ВДТ крові квартиля 2 ніж квартиля 3 (0,79±0,05 ммоль/л проти 0,52±0,054 ммоль/л, відповідно, р=0,001).

Рангове подовження довжини теломер у групі пацієнтів з поєднаним перебігом ГХ та ЦД 2 типу без порушення функції ЩЗ супроводжувалось зменшенням ступеня атерогенної дисліпідемії. Так, у пацієнтів з ВДТ крові відповідно квартиля 1 відзначалися достовірно більш високі рівні ЗХС ніж у пацієнтів з довжиною теломер відповідно квартиля 3 (5,62±0,20 ммоль/л проти 5,01±0,18 ммоль/л, р=0,026) та достовірно вищі рівні ХС ЛПДНЩ, ніж у пацієнтів з ВДТ відповідно квартиля 4 (1,13±0,16 ммоль/л проти 0,72±0,06 ммоль/л, р=0,021). При порівнянні пацієнтів з ВДТ клітин букального епітелію відповідно квартилю 1 було виявлено достовірно більш високі рівні ЗХС (5,57±0,20 ммоль/л проти 4,86±0,21 ммоль/л, р=0,016) і рівня ХС ЛПНЩ (3,42±0,21 ммоль/л проти 2,65±0,16 ммоль/л, р=0,006) ніж у пацієнтів з ВДТ відповідно квартиля 3 та достовірно більш високі рівні ТГ (2,29±0,18 ммоль/л проти 1,62±0,09 ммоль/л, р=0,002) і рівня ХС ЛПДНЩ (0,91±0,05 ммоль/л проти 0,69±0,06 ммоль/л, р=0,012) ніж при ВДТ відповідно квартиля 4. Достовірних відмінностей рівнів ХС ЛПВЩ у результаті порівняння пацієнтів з довгою та короткою ВДТ крові або клітин букального епітелію виявлено не було. При поєднаному перебігу ГХ, ЦД 2 типу та СГТ після розподілу пацієнтів за квартилями зміни ВДТ крові та клітин букального епітелію не супроводжувалися суттєвими відмінностями показників ліпідного обміну.

Особливості вуглеводного обміну характеризувались тенденцією до зниження рівня глюкози натще при довшої ВДТ при розподілі за квартилями в усіх досліджуваних групах пацієнтів незалежно від діагнозу, однак достовірні відмінності цього показника спостерігалися тільки при порівнянні пацієнтів з ВДТ крові відповідно квартиля 1 та квартиля 3 (9,22±0,58 ммоль/л проти 7,02±0,28 ммоль/л відповідно, р=0,001) при ГХ та ЦД 2 типу, пацієнтів з ВДТ клітин букального епітелію відповідно квартиля 1 та квартиля 3 в групі ізольованої ГХ (5,52±0,11 ммоль/л проти 5,20±0,09 ммоль/л, відповідно, р=0,033) та в групі поєднаного перебігу ГХ та ЦД 2 типу (10,32±0,47 ммоль/л проти 7,59±0,24 ммоль/л, відповідно, р<0,001).

При аналізі ТКІМ залежно від ВДТ було виявлено, що наявність коротшої ВДТ асоціювалась з більшою ТКІМ, ніж при довгій ВДТ в усіх групах пацієнтів цього дослідження. Так, у групі ГХ, ЦД 2 типу та СГТ у пацієнтів з ВДТ крові відповідно квартиля 1 спостерігалося достовірно більше значення ТКІМ при зіставленні з пацієнтами з ВДТ крові відповідно квартиля 4 (0,084±0,004 мм проти 0,076±0,003 мм, відповідно, р=0,037). Значення ТКІМ при зіставленні пацієнтів з ВДТ клітин букального епітелію відповідно квртиля 1 було достовірно більше, ніж у пацієнтів з ВДТ відповідно квартиля 3 в групі ізольованої ГХ (0,076±0,004 мм проти 0,067±0,002 мм, відповідно, р=0,046), у групі поєднаного перебігу ГХ та ЦД 2 типу (0,086±0,003 мм проти 0,070±0,002 мм, відповідно, р=0,033) та в групі пацієнтів з ГХ, ЦД 2 типу та СГТ (0,083±0,004 мм проти 0,078±0,003 мм, відповідно, р=0,003).

Виявлено в групі 1 значущий вплив ДАТ (р=0,046), рівнів ЗХС (р=0,036), ХСЛПНЩ (р=0,036) на розподіл ВДТ букального епітелію по квартилях; ІМТ (р =0,001) на розподіл ВДТ крові по квартилях. Також дисперсійний аналіз, проведений у групі 2, виявив наявність достовірно значимого впливу рівня глюкози натще (р = 0,029), ТГ (р = 0,049) на ВДТ букального епітелію, рівнів ЗХС (р=0,019), ХС ЛПВЩ (р=0,032), ІМТ (р=0,029) на ВДТ. Було виявлено значимий вплив рівня ХС ЛПНЩ (р=0,001) і глікозильованого гемоглобіну (р=0,034) на розподіл ВДТ букального епітелію по квартилях у цій групі. У 3 групі в результаті дисперсійного аналізу було виявлено достовірно значимий вплив рівня ХС ЛПНЩ на ВДТ крові (р=0,042), значущий вплив ДАТ (р=0,032) на розподіл ВДТ клітин букального епітелію за квартилями, значущий вплив КВ (р=0,029) на наявність довшої ВДТ клітин букального епітелію та ІМТ (р = 0,015) на наявність коротшої ВДТ клітин букального епітелію.

Відомо, що досягнення цільових значень АТ у хворих на ЦД не менш важливо для прогнозу подальшого перебігу захворювання та розвитку його ускладнень, ніж досягнення цільового рівня контролю глікемії [38]. Крім того, рівні АТ є не тільки одним з найважливіших факторів КВР, а й існує думка, що рівень АТ, що входить до всіх формул розрахунку БВ, є одним з найважливіших показників старіння [93]. Так, незважаючи на тривалу стабільну антигіпертензивну терапію й стабільний контроль АТ, що було критерієм залучення до дослідження, цільових рівнів (відповідно до рекомендацій ЕТК, 2018) [397] САТ у групі 1 недосягли 38,68±4,73% пацієнтів, в групі 2 - 59,62±3,93% пацієнтів, в групі 3 – 53,76±5,17%. Не досягли цільових рівнів ДАТ 58,49±4,78 % пацієнтів у групі 1, 80,13±3,19 % пацієнтів у групі 2, 69,89±4,75% – в групі 3. Не досягли цільових рівнів як САТ, так і ДАТ – 58,49±4,78% пацієнтів у групі 1, 59,62±3,93 % пацієнтів - у групі 2 та 48,39±5,18% пацієнтів у групі 3.

Для уточнення значення рівня АТ для ВДТбуло проведено порівняння ВДТ при різних рівнях досягнення цільових значень АТ (відповідно до рекомендацій ЕТК 2018) [397] в групах пацієнтів. Визначено, що в пацієнтів з ізольованою ГХ не спостерігалося значної відмінності ВДТ теломер як крові, так клітин букального епітелію (Таблиця 6.4) залежно від наявності цільових або нецільових рівней АТ (як САТ, так і ДАТ).

Можливе пояснення може полягати в тому, що суб'єкти з ГХ уже відчували надмірне виснаження теломер на ранніх етапах захворювання (середня тривалість ГХ у нашому дослідженні 10,2 ± 3,7 років), що робить додаткову зміну довжини теломер при відносному контролю АТ менш очевидним.

Таблиця 6.4

Порівняльна характеристика відносної довжини теломер в залежності від досягнення цільових рівнів артеріального тиску, (M±m)

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| АТ,мм.рт.ст | САТ, мм.рт.ст.. | | ДАТ, мм.рт.ст | | ПАТ, мм.рт.ст. | |
| Досягнення цільових значень | Так | Ні | Так | Ні | Так | Ні |
| 1 група | | | | | | |
| ВДТ крові | 1,28±0,10 | 1,28±0,04 р>0,05 | 1,27±0,06 | 1,29±0,05 р>0,05 | 1,36±0,24 | 1,29±0,05 р>0,05 |
| ВДТ бук.епіт. | 1,07±0,16 | 1,28±0,05 р>0,05 | 1,12±0,10 | 1,29±0,05 р>0,05 | 1,27±0,13 | 1,27±0,05 р>0,05 |
| 2 група | | | | | | |
| ВДТ крові | 1,45±0,19 | 0,89±0,04 р=0,011 | 1,43±0,01 | 0,94±0,04 р<0,001 | 1,19±0,09 | 0,92±0,05 р=0,013 |
| ВДТ бук.епіт. | 0,99±0,09 | 0,87±0,04  р>0,05 | 1,27±0,01 | 0,88±0,04  р<0,001 | 1,06±0,05 | 0,86±0,04  р=0,004 |
| 3 група | | | | | | |
| ВДТ крові | 1,02±0,09 | 0,91±0,05  р>0,05 | 0,93±0,15 | 0,92±0,04  р>0,05 | 0,99±0,06 | 0,91±0,05  р>0,05 |
| ВДТ бук.епіт. | 0,95±0,08 | 0,97±0,03  р>0,05 | 0,96±0,13 | 0,97±0,03  р>0,05 | 0,95±0,05 | 0,98±0,03  р>0,05 |

Примітка: р - рівень значущості відмінностей при порівнянні ВДТ при наявності цільового рівня показника та нецільового рівня показника в групі

Коморбідність ГХ та ЦД 2 типу супроводжувалась наявністю суттєво більш короткої ВДТ у пацієнтів, що не мали цільових рівнів як САТ, так і ДАТ, що є вагомим фактом, який підтверджує важливість контролю АТ при ЦД (ВДТ крові при цільових рівнях САТ -1,45±0,19, при нецільових рівнях САТ - 0,89±0,04, р=0,011, відповідно; ВТД бук.епіт при цільових рівнях САТ - 0,99±0,09, при нецільових рівнях САТ - 0,87±0,04, р>0,05, відповідно; ВДТ крові при цільових рівнях ДАТ -1,43±0,01, у разі нецільових - 0,94±0,04, р<0,001, відповідно; ВДТ бук.епіт при цільових рівнях ДАТ - 1,27±0,01, при нецільових рівнях ДАТ - 0,88±0,04, р<0,001, відповідно). Наявність ПАТ у межах рекомендованих значень також супроводжувалась достовірно більш довгими теломерами як крові (р=0,013), так і клітин букального епітелію (р=0,004) порівняно з хворими при більш високих значеннях ПАТ. Таким чином, спостерігається односпрямована тенденція вкорочення ВДТ як у крові, так і клітин букального епітелію при наявності не цільових рівнів САТ і ДАТ при коморбідному перебігу ГХ та ЦД 2 типу.

При наявності СГТ на тлі поєднаного перебігу ГХ та ЦД 2 типу досягнення цільових рівнів АТ супроводжувалось наявністю довшої ВДТ крові та коротшої ВДТ клітин букального епітелію, ніж при не цільових рівнях САТ, ДАТ і ПАТ, проте статистично значимих відмінностей отримано не було(р>0,05).

При проведенні порівняльного аналізу ВДТ з урахуванням компенсації вуглеводного обміну та при її відсутності серед пацієнтів з коморбідною патологією переконливі дані про вплив глікемічного контролю на ВДТ були отримані тільки при поєднаному перебігу ГХ і ЦД 2 типу без порушення функції ЩЗ (Таблиця 6.5). У пацієнтів цієї групи при наявності рівня глюкози натще <6,5 ммоль/л спостерігалися достовірно довша ВДТ як крові (р=0,015), так і клітин букального епітелію (р=0,001), ніж при більш високих значеннях глюкози. У пацієнтів, що мали рівень глікованого гемоглобіну <6,9% спостерігалася достовірно довша ВДТ крові (р<0,001), ніж при рівні HbA1c більше 7,0%, але достовірних відмінностей ВДТ клітин букального епітелію знайдейно не було (р>0,05). У разі поєднаного перебігу ГХ, ЦД 2 типу та СГТ наявність ознак компенсації вуглеводного обміну асоціювалась з більшою ВДТ як крові, так і клітин букального епітелію, ніж у випадках недостатнього глікемічного контролю, проте достовірних відмінностей знайдено не було.

Таблиця 6.5

Порівняльна характеристика відносної довжини теломер в залежності від наявності цільових рівнів показників вуглеводного обміну, (M±m)

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Показник | Глюкоза крові натще, ммоль/л | | HbA1c,% | |
| Наявність цільових рівнів | Так | Ні | Так | Ні |
| 2 група | | | | |
| ВДТ крові | 1,02±0,07 | 0,84±0,03  р=0,015 | 1,04±0,06 | 0,78±0,03  р<0,001 |
| ВДТ бук.епіт. | 1,04±0,08 | 0,79±0,036  р=0,001 | 0,94±0,04 | 0,8610±0,05  р>0,05 |
| 3 група | | | | |
| ВДТ крові | 0,94±0,06 | 0,90±0,05  р>0,05 | 1,01±0,08 | 0,87±0,04  р>0,05 |
| ВДТ бук.епіт. | 0,98±0,04 | 0,96±0,04  р>0,05 | 0,98±0,05 | 0,96±0,04  р>0,05 |

Примітка – р- значення відмінності при порівнянні ВДТпри наявності цільових рівней та нецільових рівней показника в межах однієї групи пацієнтів

Для уточнення впливу стану ліпідного обміну на ВДТ теломер нами оцінювалася ВДТ теломер при наявності цільових рівнів ліпідів [223]та при не цільових рівнях ліпідів крові (таблиця 6.6). Було виявлено, що досягнення цільових рівнів показників ліпідного обміну при ізольованій ГХ асоціювалося з різноспрямованим характером ВДТ. Так при цільових значеннях ЗХС, ТГ, ХС ЛПНЩ ВДТ крові була коротша, а ВДТ клітин букального епітелію довша, ніж у пацієнтів, що мали нецільові рівні цих показників, проте достовірних відмінностей знайдено не було. Наявність цільових рівнів ХС ЛПВЩ асоціювалась з достовірно коротшою ВДТ крові (1,23±0,07 проти 1,40±0,05, р=0,045) та клітин букального епітелію (1,19±0,06 проти 1,40±0,08, р=0,040) у цій групі пацієнтів .

Таблиця.6.6

Порівняльна характеристика відносної довжини теломер в залежності від наявності цільових рівнів ліпідів крові, (M±m)

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Показник | ЗХС, ммоль/л | | | ТГ, ммоль/л | | ХС ЛПНЩ, ммоль/л | | | ХС ЛПВЩ, ммоль/л | |
| Досягнення цільових значень | Так | Ні | | Так | Ні | Так | | Ні | Так | Ні |
| 1 група | | | | | | | | | | |
| ВДТ крові | 1,18±0,11 | 1,31±0,05  р>0,05 | 1,27±0,07 | | 1,31±0,05  р>0,05 | | 1,12±0,12 | 1,32±0,05  р>0,05 | 1,23±0,07 | 1,40±0,05  р=0,045 |
| ВДТ бук.епіт. | 1,36±0,10 | 1,25±0,05  р>0,05 | 1,28±0,07 | | 1,24±0,05  р>0,05 | | 1,38±0,13 | 1,25±0,05  р>0,05 | 1,19±0,06 | 1,40±0,08  р=0,040 |
| 2 група | | | | | | | | | | |
| ВДТ крові | 1,02±0,07 | 0,84±0,03  р=0,015 | 1,08±0,07 | | 0,75±0,03  р<0,001 | | 0,98±0,06 | 0,82±0,05  р=0,027 | 1,05±0,08 | 0,86±0,04  р=0,035 |
| ВДТ бук.епіт. | 0,89±0,06 | 0,88±0,03  р>0,05 | 0,89±0,04 | | 0,88±0,06  р>0,05 | | 0,91±0,05 | 0,77±0,04  р=0,017 | 0,95±0,07 | 0,83±0,03  р>0,05 |
| 3 група | | | | | | | | | | |
| ВДТ крові | 1,18±0,20 | 0,88±0,04  р=0,016 | 0,97±0,07 | | 0,87±0,05  р>0,05 | | 1,16±0,02 | 0,91±0,04  р=0,046 | 1,01±0,09 | 0,88±0,05  р>0,05 |
| ВДТ бук.епіт. | 1,01±0,06 | 0,96±0,03  р>0,05 | 0,98±0,04 | | 0,96±0,04  р>0,05 | | 0,98±0,10 | 0,97±0,03  р>0,05 | 1,00±0,05 | 0,96±0,03  р>0,05 |

Примітка: ВДТ крові – відносна довжина теломер лейкоцитів крові, ВДТ бук.епіт.– відносна довжина теломер клітин букального епітелію,

р- значимість відмінності при порівнянні ВДТ при наяності цільових та нецільових рівней показника в межах однієї групи пацієнтів

Серед пацієнтів з коморбідною патологією наявність цільових рівнів ліпідів асоціювалася з довшою ВДТ, ніж при нецільових рівнях ліпідів, незалежно від функціонального стану ЩЗ. Так наявність цільових рівнів ЗХC супроводжувалася довшою ВДТ, досягаючи в крові достовірних відмінностей як при ГХ та ЦД 2 типу (р=0,015), так і при поєднаному перебігу ГХ, ЦД 2 типу та СГТ (р=0,016). Цільові рівні ХС ЛПНЩ спостерігались у пацієнтів з достовірно більшою ВДТ крові у групі 2 (0,98±0,06 проти 0,82±0,05, р=0,027) і в групі 3 (1,16±0,02 проти 0,91±0,04, р=0,046) та ВДТ клітин букального епітелію в групі 2 (0,91±0,05 проти 0,77±0,04, р=0,017). Цільові значення ТГ характеризувалися наявністю у пацієнтів довшої ВДТ, але достовірні відмінності спостерігалися лише в групі 2 при порівнянні ВДТ крові (1,08±0,07 проти 0,75±0,03, р<0,001). Аналогічна тенденція спостерігалась при наявності цільових значень ХС ЛПВЩ: довша ВДТ при цільових рівнях порівняно з не цільовими рівнями, проте достовірні відмінності спостерігались тільки при порівнянні ВДТ крові в групі 2 (1,05±0,08 проти 0,86±0,04, р=0,035).

Для визначення впливу модифікованих антропометричних і метаболічних факторів ризику, що змінюються у двох напрямках: наявність цільових рівнів і нецільових рівнів, на ВДТ використовувався дисперсійний аналіз. Достовірно значущий вплив на ВДТ крові мало досягнення цільових значень рівня ЗХС (р=0,041), ТГ (р<0,001), ХС ЛПДНЩ (р=0,049), ХС ЛПВЩ (р=0,031) у групі 2 та рівня ЗХС (р=0,016) у групі 3, вплив наявності цільових значень ХС ЛПВЩ (р=0,040) на ВДТ клітин букального епітелію в групі 1. Було виявлено значний вплив наявності компенсації ЦД 2 типу на ВДТ. Так, у групі 2 наявність цільових рівнів глюкози натще достовірно впливала як на ВДТ крові (р=0,036), так і ВДТ клітин букального епітелію (р=0,001), наявність цільових рівнів HbA1c також достовірно впливала на ВДТ крові (р=0,002) та клітин букального епітелію (р=0,018). Достовірний вплив досягнення цільових рівнів САТ на ВДТ крові був виявлений у групі 2 (р<0,001) та на наявність довшої ВДТ крові (р = 0,001) у групі 1, досягнення цільових рівней ДАТ на ВДТ клітин букального епітелію - в групі 1 (р=0,012) та групі 2 (р=0,036). Наявність рекомендованих рівнів ПАТ достовірно впливала на ВДТ в усіх групах пацієнтів: на ВДТ клітин букального епітелію в групі 1 (р=0,004), на ВДТ крові в групі 2 (р<0,001) та ВДТ клітин букального епітелію в групі 3 (р=0,039).

  Таким чином, у випадку ізольованої ГХ досягнення цільових рівнів АТ та ліпідів крові пов'язане із суперечливим впливом на ВДТ як в крові, так і букального епітелію. У пацієнтів із коморбідним перебігом ГХ та ЦД 2 типу наявність цільових значень АТ, глікемії та ліпідів крові має суттєвий вплив на ВДТ, більш значний при відсутності порушення функції ЩЗ ніж при СГТ.

Аналіз вираженості ОС, як фактора, що сприяє прогресуванню та погіршенню перебігу пацієнтів з ГХ та ЦД 2 типу, залежно від ВДТ виявив посилення окислювальних процесів на тлі зниження активації АОЗ при наявності коротких теломер у пацієнтів з поєднаним перебігом ГХ та ЦД 2 типу незалежно від функціональної активності ЩЗ ( Таблиця 6.7).

Таблиця 6.7

Порівняльна характеристика показників оксидативного стресу в залежності від відносної довжини теломер, (M±m)

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Показник | ВДТ крові | | ВДТ кліт.бук.епіт. | |
| Коротка ВДТ (1 та 2 квартиль) | Довга ВДТ ( 3 та 4 квартиль) | Коротка ВДТ (1 та 2 квартиль) | Довга ВДТ  ( 3 та 4 квартиль) |
| 2 група | | | | |
| 8-OH-dG, пкг/мл | 15,93±0,67 | 14,67±0,58  р>0,05 | 16,34±0,51 | 13,82±0,46  р=0,001 |
| МДА, мкмоль/л | 6,40±0,17 | 6,56±0,23  р=0,018 | 5,97±0,22 | 6,95±0,37  р=0,027 |
| ГПО, мккат/гНв | 5,30±0,17 | 5,53±0,14  р>0,05 | 5,41±0,25 | 6,20±0,17  р=0,009 |
| SH-групи, мкмоль/л | 575,69±9,20 | 612,71±17,46  р=0,046 | 553,82±9,09 | 586,43±12,04  р=0,032 |
| 3 група | | | | |
| 8-OH-dG, пкг/мл | 15,39±0,74 | 14,45±0,74  р>0,05 | 15,01±0,64 | 13,18±0,78  р=0,033 |
| МДА, мкмоль/л | 5,33±0,18 | 4,66±0,26  р>0,05 | 7,06±0,36 | 6,61±0,22  р=0,028 |

*Продовження табл. 6.7*

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| ГПО, мккат/гНв | 6,65±0,21 | 7,37±0,33  р=0,041 | 5,09±0,25 | 4,92±0,26  р>0,05 |
| SH-групи, мкмоль/л | 556,27±19,00 | 573,09±20,33  р>0,05 | 565,03±13,04 | 567,68±13,24  р>0,05 |

Примітка: р - рівень значущості відмінностей при порівнянні показника при короткої ВДТ та довгої ВДТ

Так, у групі 2, незважаючи на достовірно вищі рівні МДА при довгих теломерах як крові (р=0,018), так і букального епітетелію (р=0,027), але достовірно нищі рівні 8-OH-dG при довгих теломерах крові (р=0,001), спостерігалася більш виражена активація АОЗ при довгій ВДТ, що проявлялося достовірно вищими рівнями SH-груп (р=0,046 порівняно з пацієнтими з короткою ВДТ крові та р=0,032 порівняно з короткою ВДТ теломер клітин букального епітелію) та підвищеною активністю ГПО (р=0,009 порівняно з пацієнтами з короткою ВДТ клітин букального епітелію).

У пацієнтів з поєднаним перебігом ГХ, ЦД 2 типу та СГТ при короткої ВДТ клітин букального епітелію спостерігались достовірно вищі значення рівнів МДА (р=0,028) та 8-OH-dG (р=0,033) порівняно з пацієнтами з довгій ВДТ клітин букального епітелію на тлі зниження АОЗ у вигляді достовірно нижчої активності ГПО при короткої ВДТ крові (6,65±0,21 мккат/гНв проти 7,37±0,33 мккат/гНв, р=0,041) при порівнянні з пацієнтими з довгою ВДТ крові .

Порівняльний аналіз показників, що характеризують стан ендотелію, продемонстрував у пацієнтів з коморбідною патологією при коротких теломерах більш виражені ознаки ЕД, ніж при довгих теломерах, незалежно від наявності СГТ (Таблиця 6.8).

Так у пацієнтів у групі 2 з короткою ВДТ клітин букального епітелію спостерігались достовірно вищі рівні ВЕФР (406,84±29,74 пг/мл проти 342,86±29,61 пг/мл, р=0,008) та кількість ЦДЕК (13,49±0,71 кл./100 мкл проти 10,97±0,62 кл./100 мкл, р=0,01), ніж при довгій ВДТ.

Таблиця 6.8

Порівняльна характеристика показників, що характеризують стан ендотелію, залежно від відносної довжини теломер, (M±m)

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Показник | ВДТ крові | | ВДТ кліт.бук.епіт. | |
| Коротка ВДТ (1 та 2 квартиль) | Довга ВДТ  ( 3 та 4 квартиль) | Коротка ВДТ (1 та 2 квартиль) | Довга ВДТ  ( 3 та 4 квартиль) |
| 2 група | | | | |
| ВЕФР, пг/мл | 277,19±24,54 | 352,65±29,95  р>0,05 | 406,84±29,74 | 342,86±29,61  р=0,008 |
| ЦДЕК, кл./100 мкл | 13,36±0,70 | 12,71±1,13  р>0,05 | 13,49±0,71 | 10,97±0,62  р=0,01 |
| СРП, мг/л | 9,62±0,51 | 9,61±0,73  р>0,05 | 8,04±0,39 | 8,73±0,65  р>0,05 |
| ФНП-α, пг/мл | 12,23±0,89 | 11,80±0,74  р>0,05 | 13,40±0,74 | 9,24±0,45  р<0,001 |
| 3 група | | | | |
| ВЕФР, пг/мл | 535,30±45,83 | 374,92±30,84  р=0,006 | 522,36±37,23 | 416,86±40,76  р>0,05 |
| ЦДЕК, кл./100 мкл | 10,57±0,73 | 11,00±0,69  р>0,05 | 11,00±0,75 | 10,10±0,73  р>0,05 |
| СРП, мг/л | 8,25±0,50 | 8,31±0,75  р>0,05 | 7,95±0,43 | 9,00±0,86  р>0,05 |
| ФНП-α, пг/мл | 12,54±0,78 | 11,24±0,82  р>0,05 | 12,82±0,56 | 12,40±0,60  р>0,05 |

Примітка: р - рівень значущості відмінностей при порівнянні показника при короткої ВДТ та довгої ВДТ в групі

У групі 3 у хворих з короткою ВДТ крові спостерігались достовірно вищі рівні ВЕФР (535,30±45,83 пг/мл проти 374,92±30,84 пг/мл, р=0,006) ніж при довгій ВДТ крові.

Наявність коротких теломер у пацієнтів з коморбідною патологією, асоціювалася з посиленням процесів хронічного системного запалення, порівняно з пацієнтами з довгою ВДТ, незалежно від функціонального стану ЩЗ, проте достовірні відмінності спостерігались лише в групі 2 при порівнянні ВДТ клітин буквально епітелію (ФНП-α - 13,40±0,74 пг/мл проти 9,24±0,45, р<0,001).

Проведення кореляційного аналізу виявило значну кількість зв`язків між ВДТ крові та букального епітелію й антропометричними, метаболічними показниками, маркерами ЕД та ОС, що досліджуються. У таблиці 6.9 представлені кореляційні зв`язки, що мають статистичну значимість. Так було виявлено, що ВДТ як крові, так і клітин букального епітелію має значну кількість узаємозв`язків різної сили та спрямованості з показниками ліпідного обміну, вуглеводного обміну, гормонами ЩЗ, ІР, ТКІМ ЗСА, показниками ОС та ЕД (ВЕФР) передусім у групі 1 та 2 пацієнтів. Наявність більшої кількості зв`язків з досліджувальними показниками в групі 2 є ще одним доказом на користь сукупного неативного впливу ГХ та ЦД 2 типу на більшість патогенетичних ланок при коморбідному перебігу, в тому числі і вплив на процеси судинного старіння. Наявність СГТ в групі 3 супроводжується зміною напрямку кореляційного зв`язку між ВДТ крові та ВЕФР (r=-0,251, р=0,015) та між ВДТ кліт. бук.епіт та індексу HOMA-IR (r=0,211, р=0,042) порівняно з 2 групою (ВДТ крові-ВЕФР (r=0,174, р=0,030) та ВДТ кліт. бук.епіт-HOMA-IR (r=-0,172, р=0,031)

Таблиця 6.9

Результати кореляційного аналізу між відносною довжиною теломер та антропометричними і метаболічними показниками, маркерами ЕД та ОС

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Показники | Коефіцієнт кореляції Пірсона, r | Рівень значущості, р |
| 1 група | | |
| ВДТ крові-ФНП-α | -0,286 | 0,003 |
| ВДТкрові-8-OH-dG | -0,393 | 0,001 |
| ВДТкрові- ТКІМ | -0,307 | 0,001 |
| ВДТ кліт. бук.епіт-ХСЛПВЩ | -0,239 | 0,013 |
| ВДТ кліт. бук.епіт-Глюкоза натще | 0,223 | 0,022 |
| ВДТ кліт. бук.епіт-Т3віл | 0,260 | 0,007 |
| ВДТ кліт. бук.епіт-ТКІМ | -0,221 | 0,023 |
| ВДТ кліт. бук.епіт-САТ | 0,256 | 0,008 |
| ВДТ кліт. бук.епіт-пАТ | 0,264 | 0,006 |
| 2 група | | |
| ВДТкрові-ТГ | 0,165 | 0,040 |
| ВДТкрові-Т3віл | -0,185 | 0,021 |
| ВДТкрові-ВЕФР | 0,174 | 0,030 |
| ВДТкрові-8-OH-dG | -0,312 | 0,001 |
| ВДТкрові-ГПО | -0,158 | 0,049 |
| ВДТкрові-САТ | -0,213 | 0,007 |
| ВДТкрові-ПАТ | -0,220 | 0,006 |
| ВДТ кліт. бук.епіт-глюкоза натще | -0,298 | 0,001 |
| ВДТ кліт. бук.епіт-HbA1с | -0,243 | 0,002 |
| ВДТ кліт. бук.епіт-НОМА-IR | -0,172 | 0,031 |
| ВДТ кліт. бук.епіт-ТТГ | 0,328 | 0,001 |
| ВДТ кліт. бук.епіт-Т3віл | -0,178 | 0,026 |
| ВДТ кліт. бук.епіт-ФНО-α | -0,343 | 0,001 |

*Продовження табл. 6.9*

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| ВДТ кліт. бук.епіт-SH-групи | 0,175 | 0,029 |
| ВДТ кліт. бук.епіт-ТКІМ | -0,239 | 0,003 |
| 3 група | | |
| ВДТкрові-ВЕФР | -0,251 | 0,015 |
| ВДТ кліт. бук.епі-НОМА-IR | 0,211 | 0,042 |

Проведення однофакторного дисперсійного аналізу виявило достовірно значимий вплив ТТГ на рівні ВДТ клітин букального епітелію у групі 2 (р=0,014), що свідчить про суттєве значення рівнів ТТГ, навіть у межах референтних значень, на процеси біологічного, зокрема судинного старіння. Крім того, дисперсійний аналіз виявив значний вплив рівня ВЕФР на ВДТ крові як в групі 2 (р=0,005), так і в групі 3 (р=0,046), а також на рівень ВДТ букального епітелію в групі 2 (р=0,001), значний вплив на ВДТ має плазмовий рівень маркеру пошкодження ДНК - 8-OH-dG : на ВДТ крові в групі 2 (р=0,001), та ВДТ букального епітелію (р=0,002) у групі 3.

Таким чином, ураховуючи визначення ВДТ як маркера судинного старіння та її можливе значення для прогнозування подальшого перебігу деяких захворювань [399], наявність суттєво більш довгої ВДТ при поєднаному перебігу ГХ та ЦД 2 типу при наявності цільових рівней як САТ, так і ДАТ, є вагомим фактом, що підтверджує важливість контролю АТ при ЦД. За даними Mengden T et al. (2017) у цілому біля 13,9% пацієнтів із комбінованим перебігом ГХ та ЦД 2 типу у Німеччині мали контрольований АТ при амбулаторному моніторуванні [281]. Односпрямована тенденція до скорочення ВДТ як крові, так і букального епітелію, коли не досягнуто цільових рівнів АТ, також може слугувати свідченням особливої ​​важливості контролю АТ за наявності коморбідності з ЦД 2 типу.

Наявність більш значного впливу компенсації вуглеводного обміну на ВДТ при ГХ поєдна із ЦД 2 типу без порушення функції ЩЗ на відміну від поєднаного перебігу з СГТ, можливо, пояснюється наявністю самостійного негативного впливу підвищених рівнів ТТГ на ВДТ, що робить позитивний вплив корекції інших факторів ( АТ, глікемії, ліпідів крові) менш суттєвим. Цілком можливо, що вплив інших факторів при поєднаному перебігу ГХ та ЦД 2 типу має значно більш надійний вплив на ВДТ, ніж стан контролю глікемії, однак наявність значно більшої ВДТ при рівні глікемії та глікованого гемоглобіну, близьких до нормальних, дозволяє припустити можливість використання ВДТ як маркера контролю перебігу коморбідності ГХ з ЦД 2 типу. Отримані дані підтверджують високу пластичність ВДТ, зокрема під впливом модифікованих факторів КВР як рівень АТ, дисліпідемія, гіперглікемія [325]. Отримані результати також свідчать про значний вплив ЕД та ОС на процеси судинного старіння при досліджуваній коморбідності захворювань, а, з іншого боку, ВДТ може слугувати як маркер негативного впливу ЕД та ОС та використовуватися в сукупній оцінці перебігу цих захворювань.

Крім того, при поєднаному перебігу ГХ та ЦД 2 типу незалежно від функціонального стану ЩЗ мають місце достовірні зв`язки ВДТ з багатьма визнаними метаболічними та антропометричними факторами КВР, що робить припущення про можливість використання ВДТ в якості маркера серцево-судинного прогнозу ще більш значимим для цієї категорії хворих. Беручи до уваги, що ВДТ клітин букального епітелію має значну кількість статистично значущих зв`язків з показниками, які розцінюються як визнані фактори КВР (рівень глюкози натще, САТ, ТКІМ, HOMA-IR), даний параметр можна використовувати як додатковий, що підсилює діагностичну і прогностичну потужність визначення довжини теломер при оцінці факторів кардіоваскулярного ризику та ефективності їх корекції.

Результати власних досліджень розділу 6 викладені в статтях[77,80,157,297], апробовані на наукових форумах [76,298].

РОЗДІЛ 7

ПРОГНОЗУВАННЯ РОЗВИТКУ СЕРЦЕВО-СУДИННИХ УСКЛАДНЕНЬ У ПАЦІЄНТІВ НА ГІПЕРТОНІЧНУ ХВОРОБУ В ПОЄДНАННІ З ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ 2 ТИПУ БЕЗ ПОРУШЕННЯ ФУНКЦІЇ ЩИТОПОДІБНОЇ ЗАЛОЗИ ТА З СУБКЛІНІЧНИМ ГІПОТИРЕОЗОМ.

7.1. Модель індивідуалізованого прогнозування розвитку серцево-судинних ускладнень у хворих на гіпертонічну хворобу у поєднанні з цукровим діабетом без порушення функції щитоподібної залози .

В групі пацієнтів з ГХ та ЦД 2 типу протягом періоду спостереження було зафіксовано 20 випадків розвитку ССУ (ГКС, гостре порушення мозкового кровообігу різного ступеня важкості), що становило 12,82% щодо хворих цієї групи. Для ранньої діагностики ймовірних ускладнень була створена моделі індивідуалізованого прогнозування розвитку ССУ для цієї когорти хворих.

Для створення моделі прогнозування розвитку ССУ у пацієнтів на ГХ поєднаної зі ЦД 2 типу було використано дані 156 пацієнтів. Всі пацієнти були розділені на дві групи таким чином:

1-а група – 136 пацієнтів без серцево-судинних ускладнень;

2-а група – 20 пацієнтів із серцево-судинними ускладненнями.

В якості потенційних предикторів використовували такі чинники: вік, маса тіла, ІМТ, САТ, ДАТ, ПАТ, ТКІМ, СРП, ФНП-α, кількість ЦДЕК, рівень ВЕФР, активність ГПО, рівень SH-груп, МДА,8-OH-dG плазми; ВДТ крові, ВДТ клітин букального епітелію, рівні ЗХС, ТГ, ХС ЛПДНЩ, ХС ЛПВЩ, глюкози натще, інсуліну, HbA1С, ТТГ, Т4 вільного, Т3 вільного, індекс НОМА-IR. Усі показники були закодовані та поставлені відповідно вектору, який ураховує відсутність, наявність, спрямованість і величину кожного показника.

Для синтезу математичної моделі прогнозу ССУ у пацієнтів з ГХ в поєднанні з ЦД 2 типу застосовувалася бінарна логістична регресія, яка дозволяє досить точно виявити ознаки, які істотно впливають на розвиток ССУ. Для проведення цього аналізу використовували комп'ютерну програму SPSS 19.0.

Порівняння груп 1 і 2 показало, що з усіх оцінюваних чинників, статистично значимий вплив на ймовірність розвитку ССУ у пацієнтів з поєднаним перебігом ГХ та ЦД 2 типу мали: рівні ХС ЛПВЩ, індекс HOMA-IR, рівень глюкози натще, 8-OH-dG плазми, кількість ЦДЕК, та ВДТ крові.

Імовірність  виникнення ССУ у пацієнтів на ГХ та ЦД 2 типу визначається за формулою:

=[1+ exp(-(2,156\* X1 +0,391\*X2 – 1,277\* X3+0,405\* X4 +0,526\* X5 –6,240\*X6 – 7,994))]-1  (7.1)

де X1 – рівеньХС ЛПВЩ, ммоль/л;

X2 - HOMA-IR;

X3 - рівень глюкоза крові, ммоль/л;

X4 – кількість ЦДЕК, кл./100 мкл;

X5 – рівень 8-OH-dG, пкг/мл;

X6 – ВДТ крові, ум.од.

Значення знаходиться в межах від 0 до 1. Чим ближче до 1, тим вище ймовірність розвитку ССУ. Коли значення знаходиться в діапазоні від 0 до 0,5, із цього можна зробити висновок, що в пацієнта нижча ймовірність розвитку ССУ.

Коефіцієнти підібраної моделі бінарної логістичної регресії представлені в таблиці 7.1. Перевірка значущості підібраних коефіцієнтів  проводилася за допомогою статистики Вальда. Усі змінні, згідно статистики Вальда, значимі (p <0,05) і підібрані правильно.

Таблиця 7.1

Коефіцієнти моделі бінарної логістичної регресії, створеної для прогнозування ССУ в пацієнтів з ГХ та ЦД 2 типу

| Показники  Хi | Коефіцієнти | Стандартні помилки | Критерій  Вальда | Значимість (*pi*) |
| --- | --- | --- | --- | --- |
|
|  | 2,156 | 1,091 | 3,908 | 0,048 |
|  | ,391 | 0,123 | 10,161 | 0,001 |
|  | -1,277 | 0,268 | 22,754 | 0,000 |
|  | 0,405 | 0,107 | 14,251 | 0,000 |
| X5 | 0,526 | 0,185 | 8,114 | 0,004 |
| X6 | -6,240 | 1,820 | 11,758 | 0,001 |
| Константа | -7,994 | 3,534 | 5,117 | 0,024 |

Якість наближення регресійної моделі оцінювали за допомогою функції подібності (таблиця 7.2). У дослідженні, G = 50,931 при р = 0,001, що вказує на те, що в цілому незалежні змінні мають значний вклад в прогнозуванні залежної змінної.

Таблиця 7.2

Характеристики моделі бінарної логістичної регресії, створеної для прогнозування ССУ в пацієнтів з ГХ та ЦД 2 типу

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Результати заключного кроку анализу | -2 Log правдоподібність (*G*) | *R²*  Нейджелкерка | *χ²* | Значимість  (*p*) |
| 50,931 | 0,665 | 68,553 | 0,001 |

В таблиці 7.3 представлені результати класифікації, у якій реально спостережувані показники приналежності до тієї чи іншої з двох досліджуваних груп зіставляються з передбаченими на основі синтезованої логістичної регресійної моделі.

Таблиця 7.3

Класифікаційні результати моделі бінарної логістичної регресії, створеної для визначення ймовірності виникнення ССУ в пацієнтів з ГХ та ЦД 2 типу

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Групи спостереження | | Передбачені групи | | |
| ССУ | | % вірно передбачених |
| немає | наявність |
| ОС | немає ССУ | 134 | 2 | 98,5 |
| Наявність ССУ | 3 | 17 | 85,0 |
| Загальний відсоток | | | | 96,8 |

Класифікаційна таблиця 7.3 дозволяє судити про кількість правильних і неправильних прогнозів. З таблиці можна зробити висновок про те, що із загальної кількості пацієнтів без ССУ, рівного 136, тестом були правильно визначені 134 пацієнта і 2 помилково віднесені до групи зі ССУ. Із загальної кількості пацієнтів зі ССУ, рівного 20, тестом правильно були визначені 17 пацієнтів, а 3 помилково віднесені до групи пацієнтів без ССУ. Загалом, правильно були розпізнані 151 випадків з 156, це становить 96,8%.

На рисунку 7.1 подано діаграму класифікації. Точкою розподілу слугувало значення р = 0,5. По горизонтальній осі відкладені значення прогнозованої імовірності, які обчислювані за рівнянням регресії, по вертикалі - частоти. Таким чином, кожен стовпчик на діаграмі відповідає певній передбаченій імовірності, а його висота - кількості об'єктів, для яких передбачена ця можливість. Чим ближче значення прогнозованої ймовірності до одиниці, тим імовірніше розвиток ССУ.

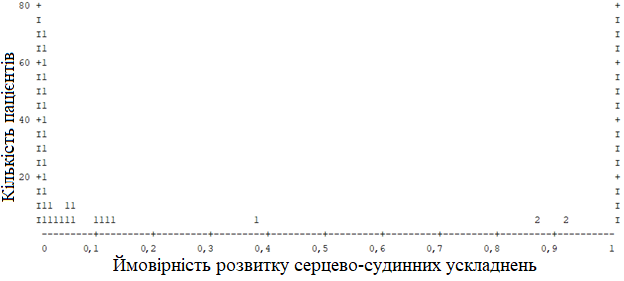


Рисунок 7.1 Діаграма класифікації. Символи: 1 – немає ССУ; 2 – наявність ССУ.

Для дослідження якості синтезованої математичної моделі проводився ROC-аналіз (receiver operating characteristic, аналіз операційної характеристичної кривої), який виявив її характеристики. Інтегральна оцінка ефективності виведеного прогностичного правила, яка заснована на співвідношенні чутливості та специфічності тесту, подана на рисунку 7.2 На рисунку 7.2 зелена діагональна лінія відповідає «марному» класифікатору, тобто повної нерозрізненості двох груп; синя крива є ROC-кривою.

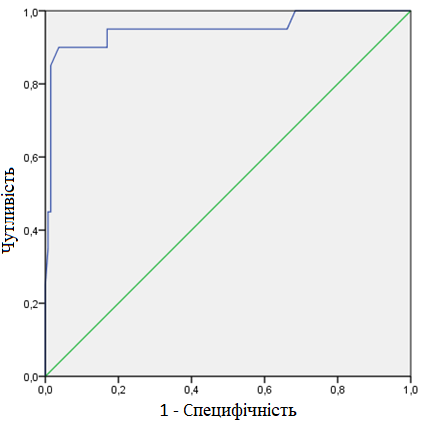


Рисунок 7.2 – ROC Крива

Представлене в таблиці 7.4 значення площі під ROC-кривої, що дозволяє оцінити діагностичну цінність моделі, становило 0,950 [0,884; 1,000], що говорить про дуже хорошу якость моделі. Вважають, що значення площі від 0,9 до 1 відповідає відмінній якості моделі, від 0,8-0,9 - дуже хороша якість моделі, 0,7-0,8 - хороша, 0,6-0,7 - середня 0,5 -0,6 - незадовільна.

Таблиця 7.4.

Результати ROC-анализу

| Характеристики ROC Кривої | | | 95% Довірчий інтервал | |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Площа | Стандартна помилка | Значимість *Р* | Нижня межа | Верхня межа |
| 0,950 | 0,034 | 0,001 | 0,884 | 1,000 |

Для ілюстрації особливостей клінічного перебігу зазначених коморбідних захворювань представляємо два клінічні випадки.

Клінічний випадок 1. Хвора С., 67 років, амбулаторна картка, 2016рік, звернулася зі скаргами на періодичний головний біль, переважно в потиличній ділянці, який частіше за все виникає на тлі підвищення артеріального тиску, важкість в голові, іноді запаморочення, порушення сну, погіршення пам’яті, слабкість, підвищену втомлюваність.

Проведено загальноприйняті методи обстеження: анамнез захворювання та анамнез життя, об’єктивне обстеження.

Анамнез захворювання**:** вважає себе хворою близько 8 років, коли вперше зафіксовано підвищення АТ та діагностовано ГХ ІІ ст. ЦД 2 типу було діагностовано 3 роки поспіль. Сімейний анамнез – без обтяження.

Об’єктивне обстеження**:** загальний стан відносно задовільний. Шкіра звичайного кольору, чиста. Над легенями везикулярне дихання. Межі відносної серцевої тупості не розширені. Серцева діяльність ритмічна, тони приглушені. ЧСС – 70 уд. за хв. АТ – 150/80 мм. рт. ст. , ПАТ- 70 мм.рт.ст. При пальпації живіт збільшений у розмірах за рахунок надлишкової жирової тканини, м'який, безболісний. Печінка не збільшена в розмірах. Периферійні набряки відсутні. Випорожнення та діурез без відмінностей. Маса тіла 107 кг, зріст 167 см; індекс маси тіла - 38,43 кг/м2, що перевищує норму (25 кг/м2) та свідчить про наявність ожиріння ІІІ ступеня.

Хворій поряд із загальноприйнятим комплексом досліджень проведені додаткові дослідження (кількості ЦДЕК, рівнів 8-OH-dG, ВЕФР, ВДТ крові).

Результати досліджень:

У сироватці крові: рівні ЗХС – 5,73 ммоль/л, ТГ – 1,52 ммоль/л, ХС ЛПНЩ – 1,47 ммоль/л; ХС ЛПВЩ – 1,32 мммоль/л, глюкози крові – 5,73 ммоль/л, глікованого гемоглобіну -6,49%, інсуліну крові – 32,43 мкОд/мл, НОМА–IR=8,83, що свідчить про наявність дисліпідемії, ІР на тлі ознаків компенсації вуглеводного обміну. Рівень ТТГ становив 1,16 мОд/л, Т4 вільний – 13,14 ммоль/л, що свідчить про відсутність порушення функції ЩЗ. Вимірювання ТКІМ = 0,07 мм, атеросклеротичних бляшок не було виявлено. При УЗД ЩЗ – залоза не ущільнена, нормальних розмірів, вузлів немає.

Хворій, згідно корисної моделі, додатково було проведено молекулярно-генетичне дослідження з визначенням ВДТ крові, яка дорівнює 0,60, що свідчить про значно коротшу ВДТ порівняно з контрольною групою. Кількість ЦДЕК становила 16 кл./100 мкл , рівень 8-OH-dG – 18,17 пг/мл що свідчить про значне підвищення порівняно з контрольним значенням.

Таким чином, у хворої при обстеженні визначені такі значення прогностичних критеріїв: рівень ХС ЛПВЩ (Х1)- 1,23 ммоль/л; індекс НОМА-IR (Х2) - 8,83; рівень глюкози крові натще (Х3) – 5,73 ммоль/л, кількість ЦДЕК (Х4) -16 кл./100 мкл, рівень 8-OH-dG (Х5) – 18,17 пг/мл, ВДТкрові (Х6)- 0,60.

Пацієнтці була здійснена індивідуальна кількісна оцінка прогностичних критеріїв та розрахована в автоматичному режимі в *Exсel* ймовірність виникнення ССУ для пацієнтів з ГХ та ЦД 2 типу за розробленою формулою:

=[1+ exp(-(2,156\* 1,32+0,391\*8,83– 1,277\* 5,73+0,405\* 16 +0,526\* 18,17 –6,240\*0,60– 7,994))]-1

Імовірність виникнення серцево-судинних ускладнень у цієї пацієнтки  = 0,964.

Висновок: в обстежуваної пацієнтки при наявності поєднаного перебігу ГХ та ЦД 2 типу виявлено високий ризик розвитку ССУ, що підтвердилося протягом періоду спостереження (у пацієнтки у 2017 році була транзиторна ішемічна атака). Рекомендовано: спостереження за пацієнткою з моніторингом та корекцією виявлених порушень досліджувальних показників, корреція лікувальної тактики, що буде сприяти зниженню ризику розвитку ССУ.

Клінічний випадок 2. Хворий А., 50 років, амбулаторна картка,2016 рік, звернувся зі скаргами на періодичний головний біль, переважно в потиличній ділянці, який частіше за все виникає на тлі підвищення АТ, важкість в голові, іноді запаморочення, шум у голові, підвищену втомлюваність, інколи підвищену пітливість.

Проведено загальноприйняті методи обстеження: анамнез захворювання та анамнез життя, об’єктивне обстеження.

Анамнез захворювання**:** вважає себе хворим протягом 6 років, коли вперше зафіксовано підвищення АТ та діагностовано ГХ ІІ ст. ЦД 2 типу було діагностовано 2 роки тому. Сімейний анамнез – без обтяження.

Об’єктивне обстеження**:** загальний стан відносно задовільний. Шкіра звичайного кольору, чиста. Над легенями везикулярне дихання. Межі відносної серцевої тупості не розширені. Серцева діяльність ритмічна, тони приглушені. ЧСС – 66 уд. за хв. АТ – 145/90 мм. рт. ст. , ПАТ- 55 мм.рт.ст. При пальпації живіт не збільшений у розмірах, м'який, безболісний. Печінка не збільшена в розмірах. Периферійні набряки відсутні. Випорожнення та діурез без відмінностей. Маса тіла 80 кг, зріст 184 см; індекс маси тіла - 23,60 кг/м2 (норма).

Хворому поряд із загальноприйнятим комплексом досліджень проведені додаткові дослідження (кількість ЦДЕК, рівнів 8-OH-dG, ВЕФР, ВДТ крові).

Результати досліджень: у сироватці крові: загальний холестерин – 3,88 ммоль/л, тригліцериди – 1,79 ммоль/л, ХС ЛПНЩ – 0,98 ммоль/л; значення ХС ЛПВЩ – 1,09 ммоль/л, глюкоза – 13,02 ммоль/л, глікований гемоглобін -9,12%, інсулін крові – 15,92 мкОд/мл, НОМА –IR=9,21, що свідчить про наявність декомпенсації вуглеводного обміну та вираженої інсулінорезистентності на тлі відсутності порушень ліпідного обміну.

Рівень ТТГ становив 1,10 мОд/л, Т4 вільний – 14,45 ммоль/л, що свідчить про відсутність порушення функції ЩЗ. Вимірювання ТКІМ=0,09 мм, атеросклеротичних бляшок не було виявлено. При УЗД ЩЗ – залоза не ущільнена, нормальних розмірів, вузлів немає.

Хворому, згідно моделі, додатково було проведено молекулярно-генетичне дослідження з визначенням ВДТ крові, яка дорівнює 1,45, що свідчить про коротшу ВДТ порівняно з контрольною групою. Кількість ЦДЕК становила 8 кл./100 мкл, рівень 8-OH-dG – 16,44 пг/мл, що свідчить про значне підвищення порівняно з контрольним значенням.

Таким чином, у хворого при обстеженні визначені такі значення прогностичних критеріїв: рівень ХС ЛПВЩ (Х1)- 1,09 ммоль/л; індекс НОМА-IR (Х2) - 9,21; рівень глюкози крові натще (Х3) – 13,02 ммоль/л, кількість ЦДЕК (Х4) -8 кл./100 мкл, рівень 8-OH-dG (Х5) – 16,44 пг/мл, ВДТ крові (Х6)- 1,45.

Пацієнту була здійснена індивідуальна кількісна оцінка прогностичних критеріїв та розрахована в автоматичному режимі в *Exсel* ймовірність виникнення ССУ для пацієнтів з ГХ та ЦД 2 тиу за розробленою формулою:

=[1+ exp(-(2,156\* 1,09+0,391\*9,21– 1,277\* 13,02+0,405\* 8 +0,526\* 16,44 –6,240\*1,45– 7,994))]-1

Імовірність виникнення ССУ у цього пацієнта  = 0,001.

Висновок: у цього пацієнта з поєднаним перебігом ГХ та ЦД 2 типу має місце низький ризик розвитку ССУ, що підтвердилося через 1 рік спостереження (відсутність ССУ).

Рекомендовано: спостереження за пацієнтом з моніторингом досліджуваних показників, своєчасний контроль за показниками з метою корекції виявлених порушень, що буде сприяти подальшому низькому ризику розвитку ССУ.

Таким чином, параметри ХС ЛПВЩ, індекс HOMA-IR, рівень глюкози натще, ЦДЕК, 8-OH-dG плазми та ВДТ крові можуть слугувати факторами, що обумовлюють вірогідність розвитку ССУ у пацієнтів з поєднаним перебігом ГХ та ЦД 2 типу.

Застосування синтезованої логістичної моделі дозволить проводити прогнозування розвитку ускладнень з боку серцево-судинної системи у хворих з поєднаним перебігом ГХ та ЦД 2 типу, що забезпечить сучасну діагностику та призначення лікувально-профілактичних заходів з метою попередження іх розвитку.

7.2. Модель індивідуалізованого прогнозування розвитку серцево-судинних ускладнень у хворих на гіпертонічну хворобу у поєднанні з цукровим діабетом 2 типу та субклінічним гіпотиреозом.

В групі пацієнтів з ГХ, ЦД 2 типу та СГТ протягом періоду спостереження було зафіксовано 15 випадків розвитку ССУ, що становило 16,31% щодо хворих цієї групи. Для ранньої діагностики ймовірних ускладнень була створена модель індивідуалізованого прогнозування розвитку ССУ для пацієнтів з ГХ, ЦД 2 типу та СГТ.

У дослідженні брало участь 93 пацієнта з ГХ в поєднанні з ЦД 2 типу та СГТ. Усі пацієнти були розділені на дві групи в такий спосіб:

1-а група - 78 пацієнтів без серцево-судинних ускладнень;

2-я група - 15 пацієнтів із серцево-судинними ускладненнями.

При визначенні клініко-діагностичних факторів у пацієнтів використовували такі ознаки: дані анамнезу, лабораторних, клінічних, біохімічних інструментальних досліджень.

Для синтезу математичної моделі прогнозу ССУ у с пацієнтів з ГХ в поєднанні зі ЦД 2 типу та СГТ застосовувалася бінарна логістична регресія. Для проведення цього аналізу використовували комп'ютерну програму SPSS 19.0.

Імовірність  виникнення ССУ у пацієнтів з ГХ, ЦД 2 типу та СГТ визначається за формулою:

=[1+ exp(-(-10,826 \* X1 – 25,252\*X2 –0,382 \* X3+0,523\* X4 – 1,438 \* X5

+2,935 \*X6 +0,016 \* X7 + 41,554))]-1  (7.2)

де X1 – ВДТкрові, ум.од;

X2 - ВДТ клітин букального епітелію, ум.од;

X3 - рівень САТ;

X4 – рівень ПАТ;

X5 – рівень 8-OH-dG плазми, пкг/мл

X6 – рівень ТТГ, мкМО/мл;

X7 – рівень ВЕФР, пкг/мл.

Значення  лежить в межах від 0 до 1. Чим ближче до 1, тим вище ймовірність розвитку ССУ. Коли значення знаходиться в діапазоні від 0 до 0,5, із цього можна зробити висновок, що в пацієнта нижча ймовірність розвитку серцево-судинних ускладнень.

Коефіцієнти підібраної моделі бінарної логістичної регресії представлені в табл. 7.5. Перевірка значущості підібраних коефіцієнтів  проводилася за допомогою статистики Вальда. Усі змінні, згідно статистики Вальда, значимі (p <0,05) і підібрані правильно.

Таблиця 7.5

Коефіцієнти моделі бінарної логістичної регресії, створеної для прогнозування серцево-судинних ускладнень у пацієнтів з ГХ, ЦД 2 типу та СГТ

| Показникі  Хi | Коефіцієнти | Стандартні помилки | Критерій  Вальда | Значимість (*pi*) |
| --- | --- | --- | --- | --- |
|
|  | -10,826 | 5,457 | 3,935 | 0,047 |
|  | -25,252 | 11,530 | 4,797 | 0,029 |
|  | -0,382 | 0,181 | 4,423 | 0,035 |
|  | 0,523 | 0,211 | 6,123 | 0,013 |
| X5 | -1,438 | 0,701 | 4,206 | 0,040 |
| X6 | 2,935 | 1,238 | 5,619 | 0,018 |
| X7 | 0,016 | 0,007 | 4,813 | 0,028 |
| Константа | 41,554 | 22,881 | 3,998 | 0,049 |

Якість наближення регресійній моделі оцінювали за допомогою функції подібності (табл. 7.6).

Таблиця 7.6

Характеристики моделі бінарної логістичної регресії, створеної для прогнозування серцево-судинних ускладнень у пацієнтів з ГХ, ЦД 2 типу та СГТ

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Результати заключного кроку анализу | -2 Log правдоподібність (*G*) | *R²*  Нейджелкерка | *χ²* | Значимість  (*p*) |
| 16,073 | 0,867 | 66,103 | 0,001 |

У дослідженні, G = 16,073 при р = 0,001, що вказує на те, що в цілому незалежні змінні мають значний унесок у прогнозуванні залежною змінною. Частина дисперсії, зрозумілої за допомогою логістичної регресії, становила 86,7%.

Далі представлені результати класифікації (таблиця 7.7), в якій реально спостережувані показники приналежності до тієї чи іншої з двох досліджуваних груп зіставляються з передбаченими на основі синтезованої логістичної регресійної моделі. Класифікаційна таблиця 7.7 дозволяє судити про кількість правильних і неправильних прогнозів. З таблиці можна зробити висновок про те, що із загальної кількості пацієнтів без ССУ, рівного 78, тестом були правильно визначені 76 пацієнтів і 2 помилково віднесені до групи зі ССУ. Із загальної кількості пацієнтів зі ССУ, рівного 15, тестом правильно були визначені 14 пацієнтів, а 1 помилково віднесений до групи пацієнтів без ССУ. Загалом, правильно були розпізнані 90 випадків з 93, це становить 96,8%.

Таблиця 7.7

Класифікаційні результати моделі бінарної логістичної регресії, створеної для визначення ймовірності виникнення серцево-судинних ускладнень у пацієнтів з ГХ, ЦД 2 типу та СГТ

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Групи спостереження | | Передбачувані групи | | |
| ССУ | | % вірно передбачених |
| немає | є |
| ОС | Немає ССУ | 76 | 2 | 97,4 |
| наявність ССУ | 1 | 14 | 93,3 |
| Загальний відсоток | | | | 96,8 |

На рисунку 7.3 подана діаграма класифікації.

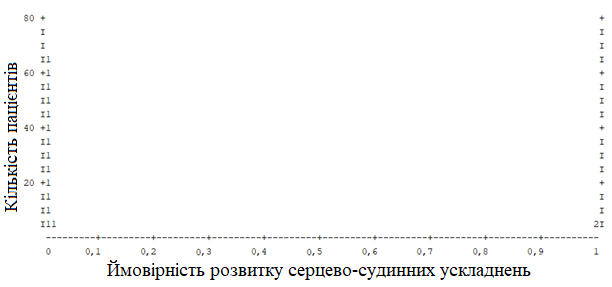


Рисунок 7.3 – Діаграма класифікації. Символи: 1 - немає ССУ; 2 - є ССУ.

Точкою розподілу слугувало значення р = 0,5.

По горизонтальній осі відкладені значення прогнозованої ймовірності, які обчислюють за рівнянням регресії, по вертикалі - частоти. Таким чином, кожен стовпчик на діаграмі відповідає певній передбаченій ймовірності, а його висота - кількості об'єктів, для яких передбачена ця можливість. Чим ближче значення прогнозованої імовірності до одиниці, тим імовірніше розвиток серцево-судинних ускладнень.

Загальна оцінка згоди між впливом виявлених у моделі факторами ризику та реально зафіксованим настанням несприятливого результату проводилася з використанням тесту згоди Хосмера-Лемешова, значення якого (= 0,554, p = 1,000), свідчить про високу якість підібраної моделі.

Для дослідження якості синтезованої математичної моделі проводився ROC-аналіз (receiver operating characteristic, аналіз операційної характеристичної кривої), який виявив її характеристики. Інтегральна оцінка ефективності виведеного прогностичного правила, заснована на співвідношенні чутливості і специфічності тесту, представлена ​​на рисунку 7.4. На рисунку 7.4 зелена діагональна лінія відповідає «марному» класифікатору, тобто повній нерозрізненості двох груп; синя крива є ROC-кривою.

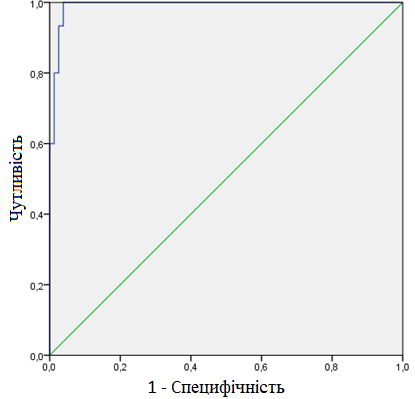


Рисунок 7.4 – ROC крива

Представлене в таблиці 7.2.4 значення площі під ROC-кривою, що дозволяє оцінити діагностичну цінність моделі, становило 0,991 [0,978; 1,000], що свідчить про дуже хорошу якість моделі. Вважають, що значення площі від 0,9 до 1 відповідає відмінній якості моделі, від 0,8-0,9 - дуже хороша якість моделі, 0,7-0,8 - хороша, 0,6-0,7 - середня 0,5 -0,6 - незадовільна.

Таблиця 7.8

Результати ROC-аналізу

| Характеристики ROC -кривої | | | 95% довірчий інтервал | |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Площа | Стандартна помилка | Значимість *Р* | Нижня межа | Верхняя межа |
| 0,991 | 0,007 | 0,001 | 0,978 | 1,000 |

Таким чином, параметри ВДТ крові, ВДТ клітин букального епітелію; САТ; ПАТ; 8-OH-dG плазми; ТТГ; ВЕФР можуть слугувати ризиком виникнення ССУ у пацієнтів на ГХ та ЦД 2 типу в поєднанні з СГТ.

Застосування синтезованої логістичної моделі дозволить проводити своєчасну оцінку ризику розвитку ССУ в пацієнтів з коморбідним перебігом ГХ, ЦД 2 типу та СГТ та проводити необхідні лікувально-профілактичні заходи щодо запобігання їх розвитку.

Для ілюстрації особливостей клінічного перебігу зазначених коморбідних захворювань наводимо два клінічні випадки.

Клінічний випадок 1. Хвора Б., 65 років, амбулаторна картка,2017,звернулася зі скаргами на періодичне відчуття болі в ділянці серця, слабкість, запаморочення, порушення сну, погіршення пам’яті, плаксивість, задишку, періодичне відчуття прискоренного серцебиття, іноді підвищену спрагу.

Проведено загальноприйняті методи обстеження: анамнез захворювання та анамнез життя, об’єктивне обстеження.

Анамнез захворювання**:** вважає себе хворою 7,5 роки, коли вперше зафіксовано підвищення артеріального тиску та діагностовано ГХ ІІ ст., цукровий діабет 2 типу було діагностовано 4,5 роки поспіль. При плановому обстеженні 6 місяців по тому діагностований субклінічний гіпотиреоз. Об’єктивне обстеження**:** загальний стан відносно задовільний. Шкіра звичайного кольору, чисті. Над легенями везикулярне дихання. Межі відносної серцевої тупості не розширені. Серцева діяльність ритмічна, тони приглушені. ЧСС – 74 уд. за хв. АТ – 140/80 мм. рт. ст. , ПАТ-60 мм.рт.ст. При пальпації живіт збільшений у розмірах за рахунок надлишкової жирової тканини, м'який, безболісний. Печінка не збільшена в розмірах. Периферійні набряки відсутні. Випорожнення та діурез без відмінностей. Маса тіла 91 кг, зріст 173 см; індекс маси тіла - 30,31 кг/м2, що перевищує норму (25 кг/м2) та свідчить про наявність ожиріння І ступеня.

Хворій поряд із загальноприйнятим комплексом досліджень проведені додаткові дослідження (дослідження рівнів 8-OH-dG, ВЕФР, ВДТ крові та клітин букального епітелію).

Результати досліджень: у сироватці крові: рівень ЗХС – 6,18 ммоль/л, ТГ – 3,04 ммоль/л, ХС ЛПНЩ – 3,53 ммоль/л; ХС ЛПВЩ – 1,28 мммоль/л, глюкоза крові – 5,48 ммоль/л, глікований гемоглобін -5,98%, інсулін крові – 20,18 мкОд/мл, НОМА –IR=4,91, що свідчить про наявність вираженої дисліпідемії, інсулінорезистентності на тлі ознаків компенсації вуглеводного обміну. Рівень ТТГ становив 5,98 мОд/л, Т4 вільний – 13,56 ммоль/л, що свідчить про наявність СГТ. Вимірювання ТКІМ сонних артерій виявило збільшення ТКІМ=0,08 мм, атеросклеротичних бляшок не було виявлено. При УЗД ЩЗ – підвищена ехогенність та розміри ЩЗ, ознаки аутоімунного тиреоїдиту, вузли ЩЗ.

Хворій, згідно моделі, додатково було проведено молекулярно-генетичне дослідження з визначенням ВДТ, яка в крові дорівнює 0,47 та в клітинах букального епітелію – 0,61, що свідчить про значно коротші теломери порівняно з контрольним значенням. Рівень ВЕФР = 523,62 пг/мл, 8-OH-dG - 12,28 пг/мл що свідчить про значне підвищення порівняно з контрольним значенням.

Таким чином, у хворої при обстежені визначені наступні значення прогностичних критеріїв: ВДТ крові (Х1)- 0,47; ВДТ клітин букального епітелію (Х2)-0,61; рівень САТ (Х3) – 140 мм.рт.ст., рівень ПАТ(Х4) - 60 мм.рт.ст., рівень 8-OH-dG (Х5) – 12,28 пг/мл, ТТГ (Х6)- 5,98 мкМОд/мл, ВЕФР (Х7) – 523,62 пг/мл.

Пацієнтці була здійснена індивідуальна кількісна оцінка прогностичних критеріїв та розрахована в автоматичному режимі в *Exсel* ймовірність виникнення ССУ для пацієнтів з ГХ, ЦД 2 типу та СГТ за розробленою формулою:

=[1+ exp(-(-10,826 \* 0,47– 25,252\*0,61–0,382 \* 140+0,523\* 60– 1,438 \* 12,28 +2,935 \*5,98+0,016 \* 523,62+ 41,554))]-1

Імовірність виникнення серцево-судинних ускладнень у цієї пацієнтки = 0,999.

Висновок: в обстежуваної високий ризик розвитку ССУ при наявності ГХ, ЦД 2 типу у поєднанні зі СГТ, що підтвердилося через 1 рік спостереження (пацієнтка у 2018 році перенесла гостре порушення мозкового кровообігу-ішемічний інсульт). Рекомендовано: корекція лікувально- профілактичних методів з постійним моніторингом додаткових клініко-інструментальних показників з метою зменьшення виражених кардіометаболічних змін, що буде сприяти зниженню подальшого прогресування захворювань та загального КВР у хворої.

Клінічний випадок 2. Пацієнтка Т., 52 роки, амбулаторна картка, 2016, звернулася зі скаргами на періодичне відчуття болі в ділянці серця, запаморочення, погіршення сну, погіршення пам’яті та концентрації уваги, періодично набряки стоп.

Проведено загальноприйняті методи обстеження: анамнез захворювання та анамнез життя, об’єктивне обстеження.

Анамнез захворювання**:** вважає себе хворою 5 років, коли вперше зафіксовано підвищення артеріального тиску та діагностовано ГХ ІІ ст. ЦД 2 типу було діагностовано 3 роки поспіль. Під час планового обстеження 6 місяців по тому був діагностований СГТ. На ЕКГ: ритм синусовий, ознаки гіпертрофії лівого шлуночка. УЗД: ЩЗ – дифузно збільшена в розмірі, ущільнена.

Об’єктивне обстеження**:** загальний стан відносно задовільний. Шкіра звичайного кольору, чиста. Над легенями везикулярне дихання. Межі відносної серцевої тупості не розширені. Серцева діяльність ритмічна, тони приглушені. ЧСС – 70 уд. за хв. АТ – 142/80 мм. рт. ст., ПАТ-62 мм.рт.ст. При пальпації живіт не збільшений у розмірах, м'який, безболісний. Печінка не збільшена в розмірах.Периферійні набряки відсутні. Випорожнення та діурез без відмінностей. Маса тіла 73 кг, зріст 162 см; індекс маси тіла - 27,86 кг/м2, що перевищує норму (25 кг/м2) та свідчить про наявність надлишкової маси тіла.

Хворій поряд із загальноприйнятим комплексом досліджень проведені додаткові дослідження (дослідження рівнів 8-OH-dG, ВЕФР, ВДТ крові та клітин букального епітелію).

Результати досліджень: у сироватці крові: рівні ЗХС – 5,2 ммоль/л, ТГ – 3,2 ммоль/л, ХС ЛПНЩ – 3,2 ммоль/л; ХС ЛПВЩ – 1,56 мммоль/л, глюкози крові – 5,6 ммоль/л, глікованого гемоглобіну - 6,32 %, інсуліну крові – 9,87 мкОд/мл, НОМА –IR= 2,46, що свідчить про наявність дисліпідемії, ознаків компенсації вуглеводного обміну. Рівень ТТГ становив 4,94 мОд/л, Т4 вільний – 11,91 ммоль/л, що свідчить про наявність СГТ. Вимірювання ТКІМ сонних артерій дорівнювало 0,08 мм, наявність атеросклеротичних бляшок, гемодинамічно не значущих. Під час УЗД ЩЗ – підвищена ехогенність, ЩЗ збільшена в розмірах, вузли ЩЗ.

Хворій, згідно моделі, додатково проводять молекулярно-генетичне дослідження з визначенням ВДТ, яка в крові дорівнює 1,64, що порівняно зі значенням в групі контрою, та в клітинах букального епітелію – 1,46, це свідчить про вкорочення порівняно з контрольним значенням. Визначено рівень ВЕФР=364,76 пг/мл, рівень 8-OH-dG = 13,07 пг/мл, що свідчить про значне підвищення порівняно с контрольним значенням.

Таким чином, у хворої при обстеженні визначені такі значення прогностичних критеріїв: ВДТ крові (Х1)- 1,64; ВДТ клітин букального епітелію (Х2)- 1,46; рівень САТ (Х3) – 142 мм.рт.ст., рівень ПАТ(Х4) -62 мм.рт.ст., рівень 8-OH-dG (Х5) – 13,07 пг/мл, ТТГ (Х6)- 4,94 мкМОд/мл, ВЕФР (Х7) – 364,76 пг/мл.

Пацієнтці було здійснено індивідуальну кількісну оцінку прогностичних критеріїв та розраховано в автоматичному режимі в *Exсel* ймовірність виникнення серцево-судинних ускладнень у пацієнтів з ГХ, ЦД 2 типу та СГТ за розробленою формулою:

=[1+ exp(-(-10,826 \* 1,64– 25,252\*1,46–0,382 \* 142+0,523\* 62– 1,438 \* 13,07 +2,935 \*4,94+0,016 \* 364,76+ 41,554))]-1

Імовірність виникнення ССУ у цієї пацієнтки  = 0,001.

Висновок: в обстежуваної низький ризик розвитку ССУ при наявності ГХ, ЦД 2 типу у поєднанні зі СГТ, що підтвердилося через 1 рік спостереження (відсутність розвитку ССУ). Рекомендовано: спостереження за пацієнткою з моніторингом досліджуваних показників з метою своєчасної корекції виявлених порушень, що сприятиме подальшому низькому ризику розвитку ССУ.

Результати власних досліджень розділу 7 викладені в статті [84], апробовані на наукових форумах [85].

РОЗДІЛ 8

ОЦІНКА ДИНАМИКИ ГОРМОНАЛЬНО-МЕТАБОЛІЧНИХ та АНТРОПОМЕТРИЧНИХ ПОКАЗНИКІВ У ПАЦІЄНТІВ З ГІПЕРТОНІЧНОЮ ХВОРОБОЮ У ПОЄДНАННІ З ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ 2 ТИПУ БЕЗ ПОРУШЕННЯ ФУНКЦІЇ ЩИТОПОДІБНОЇ ЗАЛОЗИ ТА З СУБКЛІНІЧНИМ ГІПОТИРЕОЗОМ ПІД ВПЛИВОМ ЗАПРОПОНОВАНОЇ ТЕРАПІЇ

8.1.Вплив статинотерапії на показники метаболічних процесів, оксидативного стресу, ендотеліальної дисфункції, відносну довжину теломер у хворих на гіпертонічну хворобу у поєднанні з цукровим діабетом 2 типу без порушення функції щитоподібної залози

Усе більше уваги останні роки приділяється корекції дисліпідемії при ЦД 2 типу у зв'язку зі збільшенням доказів істотного впливу її на ризик розвитку не тільки ССУ, але й ускладнень, пов'язаних безпосередньо зі ЦД 2 типу (розвиток і прогресування діабетичної нефропатії, ниркової недостаточчності та інш.) [288], зокрема мікро- і макросудинних ускладнень [224]. Діабетична дисліпідемія являє собою головний зв'язок між діабетом та підвищеним серцево-судинним ризиком у цих пацієнтів. Модифікація способу життя та контроль рівня глюкози можуть поліпшити ліпідний профіль, але терапія статинами забезпечує найбільшу перевагу щодо зниження ризику ССУ. Тому більшість пацієнтів з ЦД 2 типу повинні отримувати терапію статинами, однак на практиці ми стикаємося із ситуацією, коли статини не завжди призначаються й не завжди приймаються пацієнтами не тільки високого, але й дуже високого ризику [228].

В останні роки з'явилося чимало робіт, що описують небажану дію статинів на перебіг і контроль ЦД 2 типу, а також на ризик виникнення нових випадків ЦД при лікуванні інтенсивними дозами статинів [174].

Серед різноманітних плейотропних ефектів статинів, вплив на ЕД розглядається в якості однієї з мішенів терапії пацієнтів з різноманітною патологією. У численних дослідженнях показано, що використання статинів в різних дозуваннях має здатність відновлювати функцію ендотелію й тим самим сприяти нормальній вазомоторній відповіді судин. Однак, незважаючи на існування клінічних рекомендацій і протоколів, де чітко вказані групи пацієнтів, яким необхідне проведення статинотерапії, ми нерідко стикаємося з нагальною проблемою, яка полягає в складності формування в пацієнтів із хронічними захворюваннями, особливо з коморбідною патологією, стійкою прихильністю до прийому препаратів у зв`язку з необхідністю їх тривалого застосування.

Синергічний вплив одночасного вживання стандартної антигіпертензивної терапії та статинів щодо зниження АТ багаторазово продемостровано в клінічних дослідженнях, зокрема рандомізованих. Так субаналіз дослідження PERSPECTIVA study продемонстрував вірогідне зниження АТ у осіб, яким до комбінації периндоприл/амлодипін було додано статин [353]. У цьому дослідженні призначення статинів не мало суттєвого впливу на рівень АТ, але вживання цих засобів асоціювалось зі зниженням САТ у 11,54±2,56% пацієнтів і ДАТ у 8,97±2,29% пацієнтів групи 2, що, у свою чергу, призвело до зниження ПАТ у 19,23±3,15% пацієнтів з ГХ та ЦД 2 типу. У 1,92±1,1% пацієнтів ці зміни призвели до досягнення цільових рівней САТ та у 1,28±0,90% пацієнтів – цільових рівней ДАТ. Призначення статинів також супровождувалося невираженим зниженням МТ (р>0,05) і зменшенням ІМТ (р>0,05), що може бути результатом покращення деяких ланок метаболізму.

У цьому дослідженні використання статинів викликало очікуване зниження ЗХС, ХС ЛПНЩ, рівня ХС ЛПДНЩ, ТГ і збільшення ХС ЛПВЩ (таблиця 8.1), хоча за більшістю показників ці зміни не досягли контрольних значень, але були достовірні (до прийому статинів та через 1 рік спостереження: рівні ЗХС: 5,25±0,10 ммоль/л та 4.83±0.08 ммоль/л, відповідно, p<0,001; ХС ЛПНЩ: 3.21±0.11 ммоль/л та 2.70±0.08 ммоль/л, відповідно, p<0,001; ХС ЛПДНЩ: 0.85 ± 0.04 ммоль/л та 0.79 ± 0.04 ммоль/л, відповідно, p<0,001; ТГ: 1.90±0.07 ммоль/л та 1.81±0.07 ммоль/л, відповідно, p<0,001; ХС ЛПВЩ: 1,22±0,03 ммоль/л, 1,24±0,03 ммоль/л, відповідно, p<0,001). Але досягнення цільових рівнів ЗХС спостерігалось лише у 46,15±3,99% пацієнтів, ХСЛПНЩ – у 27,56±3,58% пацієнтів, ХСЛПВЩ – у 53,85±3,99% пацієнтів групи 2. Ці результати показують, що, незважаючи на достовірне поліпшення показників ліпідограми та досягнення цільових рівнів у більшості пацієнтів, застосування розувастатину в дозі 10 мг/добу або аторвастатину в дозі 20 мг/добу не завжди забезпечувало достатню нормалізацію показників обміну холестерину, зокрема при коморбідній патології .

Tаблиця 8.1

Порівняльний аналіз динаміки показників ліпідного обміну в пацієнтів з ГХ та ЦД 2 типу на тлі застосування статинотерапіі, (M±m)

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Показник | ЗХ (ммоль/л) | ХС ЛПНЩ (ммоль/л) | ХС ЛПДНЩ (ммоль/л) | ХС ЛПВЩ (ммоль / л) | ТГ (ммоль/л) |
| Група 2 (n=156) | | | | | |
| До лікування статинами | 5,25±0,10 | 3,21±0,11 | 0,85±0,04 | 1,22±0,03 | 1,90±0,07 |
| Через 1 рік | 4,83±0,08 \* | 2,70±0,08 \* | 0,79±0,04 \* | 1,24±0,03 \* | 1,81±0,07 \* |

Примітка: \*р<0,001- рівень значущості відмінностей при порівнянні пацієнтів 2 групи до призначення статинів та через 1 рік лікування

# На цей час накопичені дані про негативні ефекти статинів на вуглеводний обмін, синтез інсуліну та чутливість до рецепторних клітин. У 2010 році були опубліковані дані рандомізованого плацебо-контрольованого дослідження, у ході якого було оцінено вплив двомісячної терапії аторвастатином у дозах 10, 20, 40 і 80 мг/добу на рівень інсуліну, глюкози, глікозильованого гемоглобіну, ліпопротеїнів та апопротеїнів В у плазмі крові пацієнтів з гіперхолестеринемією порівняно з плацебо [2]. Було відзначено, що, незважаючи на значне зниження рівня холестерину ЛПНЩ і апо B, лікування аторвастатином збільшує рівень інсуліну натще та глікований гемоглобін на тлі підвищення резистентності до інсуліну та збільшення глікемії в пацієнтів з гіперхолестеринемією. Однак слід зазначити, що не всі дослідники виявили погіршення вуглеводного обміну на тлі використання аторвастатину. Так, Aktay G та співавт. на моделях тварин зі стрептозотоцин-індукованим цукровим діабетом отримав зниження рівня глюкози натще на тлі лікуванням аторвастатином [137].

На тлі лікуванням статинами не спостерігалось достовірних змін вуглеводного обміну, підвищення рівня інсуліну відбувалося в межах референсних значень, зниження рівнів глюкози натще (р>0,05), підвищення рівнів HbA1с (р>0,05) та HOMA-IR (р>0,05) не мали статистичної значущості, але у сукупності ці дані підтверджують думку про погіршення вуглеводного обміну та резистентності до інсуліну навіть при використанні невисоких доз статинів (таблиця 8.2).

Tаблиця 8.2.

Порівняльний аналіз динаміки показників вуглеводного обміну в пацієнтів з ГХ та ЦД 2 типу на тлі статинотерапіі, (M±m)

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Показник | Інсулін,  мкMО/мл | Глюкоза крові,  ммоль/л | HbA1с,  % | HOMA-IR |
| Група 2 (n=156) | | | | |
| До прийома статинів | 22,64±1,19 | 8,66 ±0,25 | 7,57±0,11 | 8,26 ±0,35 |
| Через 1 рік | 23,03±1,09  р>0,05 | 8,38 ±0,14  р>0,05 | 7,62±0,10  р>0,05 | 8,32±0,33  р>0,05 |

Примітка: р- рівень значущості відмінностей при порівнянні показника в групі 2 до лікування статинами та через 1 рік спостереження

На цей час показано вплив на ендотеліальну функцію таких факторів, як рівень інсуліну, глюкози. Вважається, що інсулін у периферичій крові відіграє важливу роль у підтримці судинного тонусу та функції ендотелію за допомогою впливу на фоновий (базальний) рівень ендотеліального оксиду азоту (NO) [54]. Розвиток інсулінорезистентності призводить до дифузної генералізованої дисфункції судинного ендотелію шляхом різкого зниження синтезу NO, що призводить до порушення ендотелій-залежної вазодилатації при цукровому діабеті.

Аналіз показників ЕД, що досліджувались, продемонстрував таку тенденцію при лікуванні статинами: достовірне підвищення рівнів ВЕФР (326,03±14,22 пг/мл проти 355,17±14,11 пг/мл, відповідно, р<0,001) на тлі достовірного зниження кількості ЦДЕК (12,13±0,38 кл./мл проти 10,49±0,28 кл. / мл, відповідно, р=0,001) (таблиця 8.3).

Tаблиця 8.3

Порівняльний аналіз маркерів, що характеризують морфофункціональний стан ендотелію та процеси хронічного запалення, в пацієнтів з поєднаним перебігом ГХ та ЦД 2 типу у динаміки лікування статинами

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Показник | ВЕФР  пг/мл | ДЦЕК (кл./100 мкл) | СРП,  мг/л | ФНП-α, пг/мл | ТКІМ, мм |
| Група 2 (n=156) | | | | | |
| До прийома статинів | 326,03±14,22 | 12,13±0,38 | 8,52±0,27 | 11,19±0,35 | 0,078±0,001 |
| Через  1 рік | 355,17±14,11  р<0,001 | 10,49±0,28  р=0,001 | 7,32±0,21  р=0,001 | 9,94±0,32  р=0,001 | 0,077±0,001  р>0,05 |

Примітка:р- рівень значущості відмінностей при порівнянні показника в групі 2 до лікування статинами та через 1 рік спостереження

Збільшення ВЕФР на тлі зменшення ДЦЕК в цьому дослідженні може свідчити про те, що зменшення морфологічного пошкодження тканини ендотелію відбувається за рахунок збільшення експресії факторів росту стимуляції ангіогенезу, зокрема ВЕФР. Із цієї позиції можна пояснити факт підвищення плазмового рівня ВЕФР на тлі зниження ЦДЕК при лікуванні статинами. Достовірних змін ТКІМ ЗСА під впливом статинотерапії за зазначений період спостереження знайдено не було (р>0,05).

Якщо існує достатньо доказів, зокрема і в рандомізованих дослідженнях [51] відносно зниження ТКІМ статинотерапією, дані щодо впливу статинів на рівень ВЕФР досить суперечливі[146]. Так, на тлі існуючої думки про позитивний вплив статинів на функцію ендотелію [200], є наукові праці, у яких вказується на збільшення вмісту ВЕФР на тлі статинотерапії [266]. Низка авторів розцінюють підвищення рівня ВЕФР на тлі статинотерапії як позитивне явище. Так Dongmei Yang і співавт. при вивченні внутрішньочерепного крововиливу під час проведення експерименту на тваринах у своєму дослідженні продемонстрували, що аторвастатин збільшує експресію ВЕФР на тлі зниження неврологічного дефіциту, тим самим покращує неврологічну функцію в аутологічній моделі внутрішньочерепного крововиливу [404].

З іншого боку, дані опублікованого в 2015 році метааналізу щодо впливу статинів на плазмовий рівень ВЕФР продемонстрували достовірне зниження рівня ВЕФР плазми крові на тлі не менш 4-х тижневого курсу статинотерапії [343]. На ступінь зниження впливали такі фактори: тривалість терапії, зниження рівня ліпідів, перш за все ЛПНЩ, ліпофільність статинів, стан здоров'я досліджуваних осіб. Однак, автори підтверджують необхідність проведення РКД для вивчення та розуміння того, чи бере участь зниження ВЕФР у перевагах впливу статинів на серцево-судинний прогноз [343].

Доказова база позитивного впливу статинів на функцію ендотелію досить значна та не залишає сумнівів в наявності даного плейотропного ефекту в цієї групи препаратів. Це підтверджується й динамікою зміни рівнів СРП та ФНП-α на тлі застосування статинів: спостерігалося достовірне зменьшення рівня СРП (р=0,001) та рівня ФНП-α (р=0,001) у пацієнтів з коморбідним перебігом ГХ та ЦД 2 типу. Якщо взяти до уваги, що СРП вважається одним з маркерів, що індукує дисфункцію ендотелію [28,264], то достовірне його зниження на тлі статинотерапії в пацієнтів з ГХ та ЦД 2 типу, можна розцінити як прояв не тільки протизапального, але й ендотелійпротекторного впливу статинів.

# Незалежно від ліпідзнижуючої активності, в останні роки з'явилися роботи, у яких велике значення в зниженні КВР приділяють здатності статинів впливати на ОС, запобігаючи або зменшуючи тим самим ендотеліальну дисфункцію та системне запалення [165]. Так в експериментальній роботі Celal Kilit і співавт. (2017) показано, що ловастатин перешкоджає розвитку ЕД шляхом супресії ОС при різних моделях ССЗ з високим рівнем ризику [256]. У більш ранніх експериментах, проведених в основному на тваринах, із застосуванням флувастатину, симвастатину спостерігали позитивні зміни при призначенні статинів не тільки з боку запалення, але й з боку показників ПОЛ [2]. Однак, в останні роки з`явилося чимало робіт, у яких продемонстровано негативний ефект статинів на оксидантно-антиоксидантний баланс, зокрема й при ЦД, який пов`язують передусім з токсичною дією на ферменти печінки, так званий статин-індукований оксидативний стрес [267,412] та негативний вплив на редокс-баланс β-клітин [269].

# Незважаючи на наявність даних про сприятливий вплив сучасної антигіпертензивної [97] і антидіабетичної [90] терапії на ОС, у пацієнтів групи 2 відзначено наявність вираженого ОС на тлі стандартного лікування. Призначення статинів призвело до таких змін оксидантно-антиоксидантного балансу (Таблиця 8.4): достовірне підвищення рівня SH-групи (р=0,001) та зниження рівня 8-OH-dG крові (р=0,001) на тлі статистично не значного підвищення рівнів МДА (р>0,05) та зниження активності ГПО (р>0,05). Напруження оксидантної системи з боку МДА у цієї категорії пацієнтів можна пояснити збільшенням ступеня інсулінорезистентності, що виникла на тлі статинотерапії [174], а поліпшення антиоксидантного захисту, за рахунок підвищення рівня SН-груп, підтвердженням цього плейотропного ефекту в цій групі препаратів [165]. З огляду на дані робіт останніх років, за результатами яких пропонується використовувати рівні МДА як маркери ризику розвитку ускладнень у хворих на ЦД 2 типу, особливо недостатньо компенсованого [268], тенденцію до підвищення цього маркера в групі пацієнтів з поєднаним перебігом ГХ та ЦД 2 типу варто розцінювати як небажаний ефект лікування статинами. Наявність достовірного зниження оксидантного пошкодження ДНК - 8-OH-dG на тлі статинотерапіі свідчить на користь антиоксидантного впливу статинів при цій коморбідній патології [356].

Tаблиця 8.4

Порівняльний аналіз показників оксидантно-антиоксидантного балансу у пацієнтів з поєднаним перебігом ГХ та ЦД 2 типу в динаміки лікування статинами, (M±m)

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Показник | МДА, мкмоль/л | ГПО, мккат/гНв | SН-групи, мкмоль/л | 8-OHdG, пкг/мл |
| Група 2 (n=156) | | | | |
| До лікування статинами | 6,48±0,14 | 5,41±0,11 | 574,86±6,08 | 15,37±0,27 |
| Через 1 рік спостереження | 6,55±0,14\*  р>0,05 | 5,32±0,10\*  р>0,05 | 600,18±6,91\*  р=0,001 | 14,40±0,,24 \*  р=0,001 |

Примітка: \*- р<0.001 рівень значущості відмінностей при порівнянні з групою контролю, р- значимість при порівнянні показника в 2 групі до лікування статинами та через 1 рік спостереження

Порівняльний аналіз динаміки ВДТ у пацієнтів з поєднаним перебігом ГХ та ЦД 2 типу виявив невелике, але достовірне подовження ВДТ як крові (р=0,001), так і клітин букального епітелію (р=0,008) на тлі статинотерапії, незважаючи на неоднозначний вплив статинів на вуглеводний обмін, ОС та ЕД (Рис. 8.1). Так подовшення ВДТ крові спостерігалося у 94 (60,3±3,9%) пацієнтів, вкорочення - у 34 (21,8 ± 3,3%) пацієнтів та у 28 (17,9±3,1%) пацієнтів ВДТ крові не змінилась. У свою чергу, подовшення ВДТ клітин букального епітелію спостерігалося у 76 (48,7±4,0%) пацієнтів, вкорочення - у 28 (17,9± 3,1%) пацієнтів та у 52 (33,4±3,8%) пацієнтів ВДТ клітин букального епітелію не змінилась.

**р=0,001**

**р=0,008**

Рисунок 8.1Зміни відносної довжини теломер у пацієнтів з ГХ та ЦД 2 типу на тлі лікування статинами

В осіб, у яких на тлі статинотерапії відмічалось подовження ВДТ (n=54), більшою мірою мав місце позитивний вплив на більшість досліджуваних показників, ніж у пацієнтів, у яких на тлі статинотерапії відмічалось укорочення ВДТ або відсутність будь-яких змін ВДТ (n=72). Так серед осіб, що мали на тлі терапії статинами подовження ВДТ одночасно крові та клітин букального епітелію, цільових рівней САТ досягли 44,44±6,76% пацієнта, цільових рівней ДАТ - 18,52±5,29% пацієнтів, що є більше, ніж серед тих, що мали вкорочення, або відсутність змін ВДТ крові або клітин букального епітелію (цільових рівней САТ досягли 26,39±5,19% пацієнтів, р=0,035, відповідно), цільових рівней ДАТ – 15,28±4,24% пацієнтів, р>0,05, відповідно). Покращення ліпідного обміну в осіб, що мали подовщення ВДТ на тлі статинотерапіі, було виражено більшою мірою, так мало місце достовірне зниження рівня ЗХС (рівень ЗХС серед тих, що мали подовження ВДТ як крові, так і букального епітелію - 4,46±0,13 ммоль/л, серед осіб, які мали вкорочення, або відсутність змін ВДТ -5,05±0,11ммоль/л, р=0,001 відповідно), досягнення цільових рівнів ЗХС спостерігалось у 35,18±6,50% пацієнтів, що мали подовшення ВДТ, та у 11,11%±3,70 пацієнтів, що мали вкорочення ВДТ або відсутність змін (р=0,002). Зниження рівня ХС ЛПНЩ у осіб які мали подовшення ВДТ також було більш суттєвим, ніж при негативній динаміці (2,42±0,14моль/л проти 2,96±0,12ммоль/л, відповідно, р=0,006). Крім того, серед осіб, у яких мало місце подовшення ВДТ, значне зниження рівня ХС ЛПНЩ спостерігалось у 59.26±6,69% пацієнтів при досягненні 31,48±6,32% з них цільових значень цього показника, що достовірно більше, ніж при вкроченні або відсутності змін ВДТ (12,50±3,89% пацієнтів, р=0,010). Цікавим є факт, що під впливом статинотерапії досягнення цільових рівней ХС ЛПВЩ спостерігалось в осіб, що мали вкорочення або відсутність змін ВДТ частіше, ніж при подовженні ВДТ (39 (54,16±5,87%) пацієнтів та 25 (34,72±5,61%) пацієнтів, відповідно, р=0,019), крім того, в осіб, що не мали подовження ВДТ, середнє значення ХС ЛПВЩ було вище, ніж при подовженні ВДТ (1,29±0,05ммоль/л та 1,19±0,03 ммоль/л, відповідно), проте достовірних відмінностей отримано не було (р>0,05).

Наявність динаміки ВДТ під впливом статинотерапії практично не впливала на ступінь інсулінорезистентності у хворих на ГХ та ЦД 2 типу: індекс НОМА-IR при подовженні ВДТ – 8,18±0,52, при зниженні або відсутності змін ВДТ -8,25±0,54 (р>0,05).

Подовшення ВДТ під впливом лікуванням статинами, порівняно з вкороченням ВДТ або відсутністю змін ВДТ, характеризувалось відсутністю достовірних змін показників ЕД та хронічного системного запалення: рівнів ВЕФР (335,62±27,05 пг/мл проти 374,93±20,80 пг/мл, (р>0,05), СРП (7,06±0,39 мг/л проти 7,53±0,29 мг/л, р>0,05), кількості ЦДЕК (10,42±0,52 кл./100 мкл проти 10,49±0,40 кл./100 мкл, р>0,05), ФНП-α в осіб (10,79±0,56 пг/мл та 9,39±0,49 пг/мл., відповідно, р>0,05). Динаміка зміни ВДТ на тлі лікуванням статинами не асоціювалася зі змінами ТКІМ ЗСА (0,076±0,003 мм та 0,076±0,002 мм, відповідно, р>0,05).

Особи, у яких статинотерапія супроводжувалася подовженням ВДТ, мали більше суттєве, достовірне, зниження маркеру оксидативного ушкодження ДНК - 8-OH-dG (13,41±0,37 пкг/мл та 15,16±0,39 пкг/мл відповідно, р=0,002) при відсутності змін в рівнях МДА (6,37±0,23 мкмоль/л та 6,39±0,21 мкмоль/л, відповідно, р>0,05). У осіб, що не мали подовження ВДТ, спостерігалась незначна активація АОЗ за рахунок підвищення рівня SH-груп (600,76±9,51 мкмоль/л та 588,69±10,70 мкмоль/л, відповідно), але статистично значимих відмінностей отримано не було (р>0,05). Ці результати узаємозв`язків між змінами ВДТ та визнаними факторами кардіо-васкулярного ризику надають додаткову силу щодо можливості використання ВДТ як маркера серево-судинного ризику в пацієнтів з поєднаним перебігом ГХ та ЦД 2 типу.

Проведення кореляційного аналізу в групі пацієнтів з ГХ та ЦД 2 типу виявило достовірні негативні зв`язки значної сили між ВДТ та віковими показниками, що характеризують темпи старіння, яких не було до лікування статинами, а саме: між ВДТ крові та БВ (r=-0,776,р=0,040), індексом швидкості старіння (r=-0,788,р=0,035), коефіцієнтом швидкості старіння (r=-0,769, р=0,043).

Для визначення впливу лікування статинами на різні показники метаболізму, ОС, ЕД та ВДТ у пацієнтів з ГХ та ЦД 2 типу використовувався дисперсійний аналіз, який виявив вплив прийому статинів на рівень ЗХС (р=0,001), ХС ЛПНЩ (р=0,0001), ЦДЕК(р<0,001), СРП (р<0,001), ФНП-α (р=0,009) та рівень SH-груп (р=0,006).

Отримані результати щодо протизапальної, антиоксидантної та гіполіпідемічної дії статинів поряд з ендотелій-протекторною дією, подовженням ВДТ та впливом на вікові показники старіння підтверджують припущення щодо антиейджингових властивостей статинів [152,262]. Погіршення інсулінорезистентності, незначне посилення процесів окислення робить цей вплив менш суттєвим, ніж очікувалось.

Таким чином, незважаючи на наявність суперечливих даних щодо негативного впливу статинів на окремі ланки метаболізму у пацієнтів з ГХ та ЦД 2 типу, отримані результати свідчать про незаперечну користь статинотерапії, та необхідності підвищити комплаентність пацієнтів, особливо у випадках коморбідних патологій, що збільшують ризик розвитку ССУ.

8.2. Вплив додаткового призначення замісної терапії левотироксином на показники метаболічних процесів, оксидативного стресу, ендотеліальної дисфункції, відносну довжину теломер у хворих на гіпертонічну хворобу у поєднанні з цукровим діабетом 2 типу та субклінічним гіпотиреозом.

Доцільність застосування левотироксину з метою зниження розвитку ССУ на тлі СГТ у пацієнтів різних вікових груп та різної коморбідної патології досі залишається предметом науково-практичних дискусій [155,207], особливо беручи до уваги той факт, що люди похилого та старечого віку більш чутливі до впливу тиреоїдних гормонів, ніж молоді особи, а замісна гормональна терапія L-тироксином може спровокувати як ішемію міокарда, так і ускладнюватися аритміями, резистентними до лікування антиаритмічними засобами [271].

Призначення левотироксину в індивідуально підібраних дозах у цьому дослідженні супроводжувалося досягненням пацієнтами з ГХ, ЦД 2 типу і СГТ еутиреозу (рівень ТТГ в групі до призначення замісної терапії -7,43±0,21 мкМОд/мл, через 1 рік після спостереження - 3,58±0,66 мкМОд/мл, р=0,001), достовірним зниженням антитіл до ТПО (р=0,001), хоча досягнення референсних значень за цим показником спостерігалося у 29,03±4,52% хворих.

# При проведенні порівняльного аналізу динаміки антропометричних показників у пацієнтів з ГХ, ЦД 2 типу та СГТ на тлі замісної терапії левотироксином не було виявлено значної зміни ІМТ на тлі замісної терапії левотироксином, що було продемонстровано в інших дослідженнях [309], (р>0,05) (Таблиця 8.5).

# Tаблица 8.5

Порівняльний аналіз антропометричних показників у пацієнтів з поєднаним перебігом ГХ, ЦД 2 типу та СГТ в динамікі застосування замісної терапії левотироксином, (M±m)

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Показник | ІМТ | САТ, мм.рт.ст | ДАТ, мм.рт.ст | ПАТ, мм.рт.ст |
| 3 група (n=93) | | | | |
| До прийома левотироксину | 28,29±0,54 | 140,93±2,01 | 85,85±1,36 | 55,07±1,65 |
| Через 1 рік | 27,43±0,36  р>0,05 | 136,90±1,92  р=0,001 | 83,07±1,21  р<0,001 | 52,46±1,42  р<0,001 |

# Була отримана достовірна позитивна динаміка зниження АТ на тлі лікування левотироксином: САТ (р=0,001), ДАТ (р<0,001) та ПАТ (р<0,001), що можна розцінювати як зменшення негативного впливу підвищеного АТ на КВР. Призначення левотироксину дозволило додатково ще 16,13±3,81% пацієнтам досягнути цільових рівнів САТ, 22,58±4,33% пацієнтам – цільових рівнів ДАТ.

# Існуючі дані щодо впливу терапії левотироксином на показники АТ досить суперечливі. Так у метааналізі, який вивчав вплив лікування левотироксину на АТ у пацієнтів зі СГТ та включав 29 досліджень (10 РКД та 19 проспективних досліджень) було продемонстровано, що замісна терапія значно знизила АТ в групі СГТ, що може розцінюватись як позитивний вплив на модифіковані фактори ризику ССЗ у цих пацієнтів [231]. З іншого боку, широко масштабне подвійне сліпе рандомізоване плацебо-контрольоване дослідження (TRUST) за участю 737 пацієнтів похилого віку (65 років і старше) зі СГТ не показало переваг від терапії левотироксином щодо впливу на АТ, але зниження АТ у цьому дослідженні не було кінцевою точкою та було обмежене віковими критеріями, тому його результати не можна узагальнювати для всіх вікових груп [361].

Наявність атерогенної дисліпідемії у хворих з ГХ, ЦД 2 типу та СГТ, незважаючи на прийом статинів, більшою мірою, ніж у пацієнтів групи 2 до лікування статинами, свідчить про суттевий негативний вплив гіпофункціїї ЩЖ, навіть на субклінічному рівні, на процеси атерогенезу і, як наслідок, на прогноз. Призначення левотироксину призвело до покращення всіх досліджуваних показників ліпідного обміну (таблиця 8.6).

Tаблиця 8.6

Порівняльний аналіз показників ліпідного обміну у пацієнтів з ГХ, ЦД 2 типу та СГТ у разі застосування замісної терапії левотироксином, (M±m)

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Показник | ЗХ (ммоль/л) | ХС ЛПНЩ (ммоль/л) | ХС ЛПДНЩ (ммоль/л) | ХС ЛПВЩ (ммоль/ л) | ТГ (ммоль/л) |
| Група 3 (n=93) | | | | | |
| До прийому левотироксину | 5,78±0,13 | 3,54±0,11 | 0,87±0,05 | 1,27±0,03 | 2,01±0,12 |
| Через 1 рік спостереження | 5,01±0,09 р<0,001 | 3,21±0,09  р<0,001 | 0,86±0,05  р>0,05 | 1,28±0,03  р>0,05 | 1,92±0,12  р=0,019 |

Примітка: р - рівень значущості відмінностей при порівнянні значення показника на початку спостереженя та після 12 місяців спостереження

Спостерігалися достовірні відмінності рівнів ЗХС (р<0,001),ТГ (р=0,019) та ХС ЛПНЩ (р<0,001), на тлі незначних змін рівнів ХС ЛПВЩ (р>0,05) та рівнів ХС ЛПДНЩ (р>0,05), які не досягали достовірних значень. Крім того, додаткове призначення левотироксину дозволило додатково 8,6±2,91% пацієнтам – досягнути цільових рівнів ЗХС, а 12,9±3,48% пацієнтам – цільових рівней ХСЛПВЩ.

# Отримані дані є чітким підтвердженням уже існуючих сучасних рекомендацій Національної освітньої програми з холестерину США (National Cholesterol Education Program), Американської асоціації клінічних ендокринологів (the American Association of Clinical Endocrinologists) та Американської асоціації щитовидної залози (American Thyroid Association), які рекомендують проводити скринінг на наявність гіпотиреозу, зокрема й у пацієнтів з нещодавно діагностованою гіперліпідемією до початку прийому гіполіпідемічних засобів [245,358,396].

Досягнення еутиреозу на тлі лікування левотироксином супроводжувалося поліпшенням вуглеводного обміну, що проявлялось у вигляді достовірного зниження рівня глюкози натще (6,98±0,22 ммоль/л проти 6,33±0,16 ммоль/л, відповідно, р<0,001) та глікованого гемоглобіну (7,19±0,11% проти 6,69±0,09 %, відповідно, р<0,001), що призвело, у свою чергу, до досягнення 21,51±4,26% пацієнтами цільових рівнів глюкози натще, та 22,58±4,33% пацієнтами - цільових рівнів HBA1c. Отримані результати співпадають з даними дослідників, які описують позитивний вплив терапії левотироксином на вуглеводний обмін [250,327] (Таблиця 8.7). Ці зміни, незважаючи на практично незмінений рівень інсуліну (р>0,05), супроводжувалися суттєвими зменшеннями ознак інсулінорезистентності (HOMA-IR : 6,42±0,43 проти 5,66±0,30, відповідно, р=0,001), хоча є роботи, у яких не було виявлено покращення чутливості до інсуліну при лікуванні гіпотиреоїдних станів, зокрема СГТ [311].

Tаблиця 8.7

Порівняльний аналіз показників вуглеводного обміну у пацієнтів з ГХ, ЦД 2 типуТ та СГТ динаміки на тлі замісної терапії левотироксином, (M±m)

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Показник | Інсулін  MкMО/мл | Глюкоза крові  ммоль/л | HbA1с, % | HOMA-IR |
| Група 3 (n=93) | | | | |
| До прийому левотроксину | 20,30±1,03 | 6,98±0,22 | 7,19±0,11 | 6,42±0,43 |
| Через 1 рік спостереження | 20,36±0,90  р>0,05 | 6,33±0,16  р<0,001 | 6,69±0,09  р<0,001 | 5,66±0,30  р=0,001 |

Примітка: р- рівень значущості відмінностей при порівнянні значення показника на початку спостереженя та після 12 місяців спостереження

Поліпшення функціонального стану ЩЗ на тлі лікування левотироксином супроводжувалося зменшенням дисфункції ендотелію, що проявлялося достовірним зниженням рівня ВЕФР (до лікування 482,77±21,33 пг/мл, після лікування - 418,82±15,68 пг/мл, р<0,001 відповідно) (Рисунок 8.2). Однак, не було відзначено істотного зниження рівня ЦДЕК (до лікування - 10,29 ± 0,34 (кл. /100 мкл), після лікування - 9,95 ± 0,30 (кл. / 100 мкл), р>0,05, відповідно) та достовірного зменшення ТКІМ ( до лікування - 0,080±0,002, після лікування – 0,079±0,002, відповідно, р>0,05).

Поліпшення ендотеліальної функції, що виявляється в достовірному зниженні рівнів ВЕФР, на тлі досягнення еутиреоїзу в пацієнтів досліджуваної групи збігається з результатами Gong N і співавт. [218], які виявили зниження дисфункції ендотелію на фоні лікування левотироксином в експерименті на щурах зі СГТ та даними Nasmi Niknam та співавт., які при застосуванні методу «кровотік- опосередковане розширення» (FMD – Flow Mediated Dilatation) вимірювання ЕД продемонстрували покращення

а)

б)

в)

Рисунок 8.2 Динаміка рівнів ВЕФР (а) кількості ЦДЕК (б) та ТКІМ ЗСА (в) на тлі додаткового призначення левотироксину у пацієнтів з ГХ, ЦД 2 типу та СГТ.

цього показника в пацієнтів з СГТ на тлі лікування левотироксином [302].

Відсутність достовірних змін кількості ЦДЕК на тлі замісної терапії можливо може бути пояснено існуючим уявленням, що ЕД при СГТ не супроводжується вираженим морфологічним ушкодженням ендотелію [100], а наявність підвищеної кількості ЦДЕК ще до лікування переважно обумовлена наявністю ГХ та ЦД 2 типу.

# Вивчення впливу замісної терапії левотироксином на ТКІМ у пацієнтів з СГТ проводилось неодноразово, однак до цього часу не існує однозначної точки зору. Так у метааналізі, проведеному Swaid B та співавт., який включав 7 РКД, не було виявлено достовірного впливу терапії левотироксином на ТКІМ при СГТ [365]. Подібні дані були отримані в РКД, яке включало пацієнтів зі СГТ похилого віку [161]. Результати нашого дослідження частково співпадають з результатами іншого мета-аналізу, який включав 12 РКД, де було продемонстровано не лише підвищення ТКІМ при СГТ порівняно з еутиреозом, але й достовірний регрес цього показника, як маркера субклінічного атеросклеротичного ураження судин, під впливом терапії левотироксином [148].

Покращення функціонального стану ендотелію відбувалося на тлі незначного, але достовірного зниження маркерів хронічного системного запалення СРП(8,00±0,33 мг/л проти 7,14±0,26 мг/л відповідно, р<0,001) і ФНП-α (13,4617±,64256 пг/мл, 12,1932±,57976 пг/мл, відповідно, р<0,001), що збігається з даними інших дослідників, які спостерігали зменшення процесів хронічного запалення під впливом лікування левотироксином. Так, позитивний вплив замісної терапії левотироксином на маркери хронічного запалення у пацієнтів з ішемічною хворобою серця і СГТ було продемонстровано в роботі Долбіна І.В. та співавт. [33].

Більшість наукових досліджень, присвячених вивченню впливу замісної терапії левотироксином на маркери ОС при коморбідній патології, яка містить СГТ, були проведені або на тлі ЦД 2 типу [182] або АГ [69]. Досягнення еутиреозу супроводжувалось значним покращенням балансу оксидантно-антиоксидантної системи (таблиця 8.8).

Tаблица 8.8

Порівняльний аналіз показників оксидативного стресу в пацієнтів з поєднаним перебігом ГХ, ЦД 2 типу та СГТ на тлі застосування левотироксину, (M±m)

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Показник | МДА, мкмоль/л | ГПО, мккат/гНв | SН-групи, мкмоль/л | 8-OH-dG, пкг/мл |
| Група 3 (n=93) | | | | |
| До лікування левотироксином | 6,68±0,15 | 5,19±0,13 | 566,31±9,24 | 14,13±0,36 |
| Через 1 рік | 6,58±0,13  р>0,05 | 5,48±0,11  р=0,001 | 597,10±8,66  р<0,001 | 13,62±0,36  р>0,05 |

Примітка: р - значення достовірності при порівнянні груп після 1 року спостереження

Досягнення еутиреозу супроводжувалося значним покращенням балансу оксидантно-антиоксидантної системи. Було виявлено не значне зниження інтенсивності процесів окислення -рівнів МДА (р>0,05) та 8-OHdG (р>0,05) наприкінці терміну спостереження та достовірне підвищення показників АОЗ – активності ГПО (р=0,001) та рівнів SH-груп (р<0,001). На користь позитивного впливу замісної терапії левотироксином на ОС свідчить також її дія на динаміку досліджувальних показників у осіб з різним вихідним рівнем окислювальних маркерів. Так, при первинному досліджені рівень МДА був не менший медіани групових значень у 53 (56,**99±5,13%) пацієнтів, а рівень** 8-OHdG **-** у **44 (47,31±5,17%)** з 93 пацієнтів**.** В динаміці рівень МДА знизився у 37 **(69.81±6,31%**) з 53 пацієнтів, які мали рівень МДА, вищий ніж медіана в групі, рівні 8-OHdG знизилися у значної більшості пацієнтів - 39 **(88.64±4,78%) з 44 пацієнтів,** які мали рівень цього показника вище медіани групи. Серед осіб, які мали показники менш ніж медіана групи, зниження рівнів 8-OHdG на тлі замісної терапії спостерігалось у всіх осіб, а рівнів МДА – у 21 (**52,5±7,89%)** з 40 пацієнтів. В той же час рівень антиоксидантного захисту підвищився у більшості пацієнтів незалежно від вихідних значень окислювальних показників: ГПО у 40 (**43.01±5,13%)** з 93 пацієнтів та рівень SH у всіх 93 (100±0%) пацієнтів. Подібні зміни можна розцінювати як зниження ступеня ОС та, оскільки ОС вважається додатковим фактором КВР, та припустити зниження рівня загального ризику на тлі додатково призначеної замісної терапії в подібних клінічних випадках.

Таким чином, призначення замісної терапії левотироксином пацієнтам з коморбідною патологією, яка включає ГХ, ЦД 2 типу та СГТ, призводить до покращення оксидантно-антиоксидантного балансу за рахунок інтенсифікації захисних антиоксидантних механізмів більшою мірою, ніж за рахунок пригнічення окислювальних процесів.

Беручи до уваги суперечливі дані відносно прогресування ОС на тлі лікування статинами, зокрема в осіб з коморбідною патологією, яка включає ЦД 2 типу, на підставі отриманих в досліджені даних, був запропонований метод прогнозуваннярозвитку та вираженість ОС, який полягає в тому, що у пацієнтів з ГХ, ЦД 2 типу та СГТ на тлі статинотерапії на підставі лабораторних ознак таких, як рівень МДА, рівень тіолових групп, за допомогою математичного апарата визначають вираженість ОС, який відрізняється тим**,** що додатково обстежують та ураховують, активність ГПО, рівень 8-OHdG, інформацію щодо вживання статинів, рівень САТ та рівень ТТГ, за регресійним рівнянням визначають у пацієнта ймовірність прогресування ОС за формулою:

 =[1+ exp(4,229 *X1* - 2,530 *X2*- 0,059 *X3* + 0,871 *X4*+ 3,380 *X5* - 0,149 *X6* - 0,611 *X7* + 29,490)]-1, (8.1)

де  – імовірність прогресування оксидативного стресу в пацієнтів з ГХ та ЦД 2 типу у поєднанні з СГТ на тлі статинотерапії;

*X1*– рівень МДА, мкмоль/л;

*X2* – активність ГПО, мккат/г Hb;

*X3*– рівень SH-груп, мкмоль/л;

*X4*– рівень 8-OH-dG, нг/л;

*X5*– інформація щодо прийому статинів (1 – не приймає; 2 – приймає);

*X6* – рівень САТ, мм.рт.ст;

*X7* – рівень ТТГ, мкМО/мл.

Якщо значення  знаходиться в межах від 0 до 1, то чим ближче значення прогнозованої ймовірності до одиниці, тим вище вираженість та ймовірність прогресування ОС у пацієнтів з ГХ та ЦД 2 типу у поєднанні зі СГТ на тлі стітинотерапії, якщо значення  знаходиться в діапазоні від 0 до 0,5, робиться висновок, що у пацієнта низька ймовірність прогресування ОС, якщо  перевищує 0,5 –ймовірність прогресування ОС підвищена.

Використання цих показників має високу інформативність для оцінки прогресування та прогностичного значення ОС. Так, рівень MДA є одним з найбільш інформативних маркерів активності ПОЛ та окисної системи організму, ГПО відіграє важливу роль у захисті біологічних клітинних мембран від окислювального ушкодження шляхом збільшення концентрації зниженого глутатіону (GSSG-R) в процесі аеробного гліколізу. ГПО каталізує процес розкладання пероксиду водню та органічних перекисів з одночасним окисленням глутатіону, що й надає цьому ферменту першочергове значення в АОЗ. SH-групи серед всіх антиоксидантів, які доступні в організмі, складають основну частину антиоксидантів всього тіла, та вони відіграють значну роль у захисті від активних форм кисню. Кількісне визначення 8-OH-dG запропоновано використовувати як один з маркерів вільнорадикальних процесів, він вважається одним із кращих клініко-лабораторних маркерів ушкодження ДНК та ОС. З великої кількості відомих факторів ризику САТ відноситься до одного з найбільш значимих серед факторів ризику, які модифікуються, та входить до всіх рекомендованих шкал для підрахунку ризику розвитку кардіо-васкулярних подій (SCORE, Фрамінгемська шкала та інші), а підвищення рівня ТТГ є діагностичним маркером СГТ.

У таблиці 8.9 надані розраховані коефіцієнти моделі бінарної логістичної регресії, створеної для визначення прогресування ОС на тлі статинотерапії у пацієнтів з ГХ, ЦД 2 типу у поєднанні з СГТ , та результати перевірки їх значущості. Всі змінні, згідно статистики Вальда, значущі (pi <0,05) та підібрані правильно.

Таблиця 8.9

Коефіцієнти моделі бінарної логістичної регресії, створеної для визначення прогресування оксидативного стресу в пацієнтів з ГХ та ЦД у поєднанні зі СГТ на тлі статинотерапії

| Ознаки,  Хi | Коефіцієнти | Стандартні похибки | Критерій  Вальда | Значущість (pi) |
| --- | --- | --- | --- | --- |
|
|  | 4,229 | 1,647 | 6,592 | 0,010 |
|  | -2,530 | 1,001 | 6,390 | 0,011 |
|  | -0,059 | 0,023 | 6,607 | 0,010 |
|  | 0,871 | 0,428 | 4,141 | 0,042 |
| X5 | 3,380 | 1,625 | 4,328 | 0,037 |
| X6 | -0,149 | 0,076 | 3,882 | 0,049 |
| X7 | -0,611 | 0,309 | 3,917 | 0,048 |
| Константа | 29,490 | 12,993 | 5,151 | 0,023 |

У таблиці 8.10 надані характеристики моделі бінарної логістичної регресії, створеної для визначення прогресування ОС тлі статинотерапії у пацієнтів з ГХ та ЦД 2 типу у поєднанні з СГТ. Якість наближення регресійній моделі оцінюється за допомогою функції подібності. У дослідженні, G = 20,055 при р = 0,001, що вказує на те, що в цілому незалежні змінні мають значний внесок щодо прогнозування залежної змінної.

Показник Нейджелкерка, який варіюється від 0 до 1 є мірою визначеності. Згідно зі значенням розрахованого показника R² Нейджелкерка, частина дисперсії, поясненої за допомогою отриманої логістичної функції становить 91,2%.

Таблиця 8.10

Характеристики моделі бінарної логістичної регресії, створеної для визначення прогресування оксидативного стресу у пацієнтів з АГ та ЦД в поєднанні з СГТ на тлі статинотерапії

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Результати заключного кроку аналізу | –2 Log Правдоподіб’я (G) | R ²  Нейджелкерка | χ² | Значущість (p) |
| 20,055 | 0,912 | 103,862 | 0,001 |

На Рисунку 8.3 надана діаграма розподілу значень розрахованих ймовірністей  прогресування ОС в пацієнтів з ГХ та ЦД 2 типу в поєднанні зі СГТ на тлі статинотерапії.

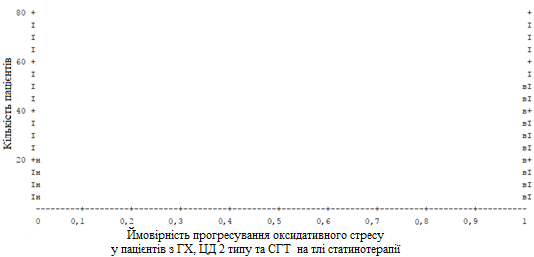


Рисунок 8.3 – Діаграма класифікації. Символи: н – пацієнти з низьким ризиком прогресування ОС; в – пацієнти з високим ризиком прогресування ОС

По горизонтальній вісі відкладені значення передбаченої ймовірності прогресування ОС, обчислені за розробленим рівнянням бінарної логістичної регресії, по вертикалі – кількість пацієнтів з відповідним значенням . Чим ближче значення прогнозованої імовірності до одиниці, тим вище вираженість оксидативного стресу у пацієнтів з ГХ та ЦД 2 типу у поєднанні з СГТ на тлі статинотерапії.

Класифікаційна таблиця (таблиця 8.11) дозволяє судити про кількість правильних та неправильних прогнозів. З таблиці можна зробити висновок про те, що із загально кількості пацієнтів з невираженим (не інтенсивним) ОС на тлі статинотерапії, рівного 32, тестом були визначені всі вірно. Із загальної кількості пацієнтів з вираженим на тлі статинотерапії ОС, рівної 61, тестом були визнані 60 та 1 помилково віднесений до групи з не вираженим ОС. Загалом, правильно були розпізнані 94 випадку з 95, це становить 98,9%.

Таблиця 8.11

Класифікаційні результати моделі бінарної логістичної регресії, створеної для визначення прогресування оксидативного стресу в пацієнтів з ГХ та ЦД 2 типу у поєднанні зі СГТ на тлі статинотерапії

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Дійсні групи | | Спрогнозовані групи | | |
| ОС | | % вірно спрогнозованих |
| не інтенсивний | виражений |
| ОС | не інтенсивний | 32 | 0 | 100,0 |
| виражений | 1 | 60 | 98,4 |
| Загальний відсоток | | | | 98,9 |

Загальна оцінка згоди між впливом виявлених факторів прогресування ОС в пацієнтів з ГХ та ЦД 2 типу поєднаної зі СГТ та реально зафіксованим настанням несприятливого результату проводилася з використанням тесту згоди Хосмера-Лемешова () (таблиця 8.12). Отримане значення = 6,184, при рівні значущості р> 0,05 (р= 0,518), свідчить про високу якість підібраної моделі.

Таблиця 8.12

Критерій Хосмера-Лемешова

|  | Ступінь свободи | Значущість (p) |
| --- | --- | --- |
| 6,184 | 8 | 0,518 |

Для оцінки ефективності моделі використовувався також ROC-аналіз (рисунок 8.4, таблиця 8.13), який виявив її характеристики, що є показником відмінної якості.

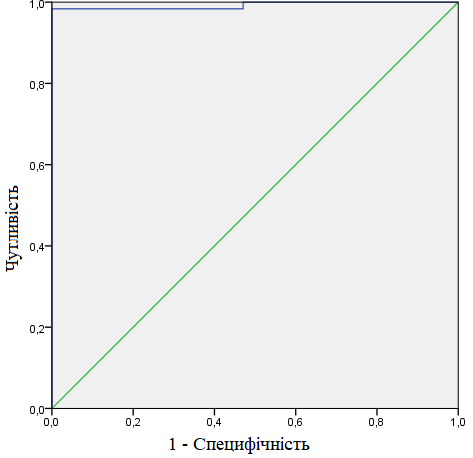


Рисунок 8.4 – ROC крива

Значення площі під кривою AUC (Area Under Curve) становило 0,992. ROC-аналіз отриманої моделі виявив її характеристики, які є показником відмінної якості досліджуваної моделі.

Таблиця 8.13

Результати ROC-аналізу

| Характеристики ROC- кривої | | | 95% Довірчий інтервал | |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Площа | Стандартна похибка | Значущість (p) | Нижня межа | Верхня межа |
| 0,992 | 0,008 | 0,001 | 0,977 | 1,000 |

Розвиток позитивної та негативної події («невиражений ОС» та «виражений ОС») визначався за допомогою порога відсікання. Критерієм вибору оптимального порогу відсікання (optimal cut-off value) виступала вимога максимальної сумарної чутливості і специфічності моделі:

Cutt\_off = max│Se + Sp│. (8.2)

Таким чином, згідно з координатами ROC-кривої точкою відсікання є значення 0,530, якій відповідає чутливість, рівна 0,984 (98,4%), та специфічність - 1 (100%). Точкою балансу, у якій чутливість та специфічність приблизно збігаються, є 0,433.

Корисність математичної моделі була перевірена на практиці при визначенні вираженності ОС у хворих на ГХ в поєднанні з ЦД 2 типу та СГТ, які приймають статини та знаходилися на амбулаторному спостереженні у ДУ «Національний Інститут терапії ім. Л.Т. Малої НАМН України». Було обстежено 25 пацієнтів з ГХ у поєднанні зі ЦД 2 типу та СГТ. Кожному з пацієнтів було проведено комплексне клініко-діагностичне дослідження з додатковим визначенням рівня МДА, 8-OH-dG в сироватці крові, SH-груп, активності ГПО, САТ, ТТГ та отримання інформації щодо прийому статинів. 15 хворих приймали статини (аторвастатин 20 мг/доб. або розувастатин 10 мг/доб.) що найменше 1 рік до обстеження, 10 хворих не приймали статини. Усім пацієнтам був поставлений правильний прогноз.

Наводимо два клінічних приклади.

Приклад 1.Пацієнтка А., 63 роки, 2016 р., звернулася зі скаргами слабкість, періодичний головний біль або відчуття важкості в потилиці, періодичне відчуття прискореного серцебиття, підвищення маси тіла протягом останнього року на 4 кг, іноді підвищену спрагу.

Були проведені загальноприйняті методи обстеження: анамнез захворювання та анамнез життя, об’єктивне обстеження.

Анамнез захворювання**:** вважає себе хворою більш 10 років, коли вперше зафіксовано підвищення артеріального тиску та діагностовано ГХ ІІ ст. ЦД 2 типу було діагностовано 6 роки поспіль. Під час планового обстеження 1,5 роки тому було виявлено ознаки СГТ (виявлено значення ТТГ -4,8 мОд/л, Т4 вільний-12,8 пмоль/л). Також було досліджено: рівень глюкози крові натще - 6,83 ммол/л, HbA1с -7,10%, ЗХС – 6,97 ммоль/л, ХС ЛПВЩ-0,76 ммоль/л, ХС ЛПНЩ- 3,7 ммоль/л, ТГ-2,2 ммоль/л; АТ=165/95 мм.рт.ст. Під час УЗД ЩЗи – ознаки аутоімунного тиреоїдиту без вузлоутворення, органів черевної порожнини – без патологічних змін, при проведенні ехокардіографії – гіпертрофія лівого шлуночка. На ЕКГ – синусовий ритм, ознаки гіпертрофії міокарда лівого шлуночка. Рекомендована антигіпертензивна терапія, яка включає ІАПФ та діуретик, антидіабетична терапія – метформін 1000 мг/добу, статини – аторвастатин 20 мг/добу, дієта, дозовані фізичні навантаження, регулярний контроль функції ЩЗ. Більш не обстежувалась, рекомендовану терапію приймала регулярно, дієти практично не дотримувалась. У сімейному анамнезі – у матері ІХС.

Об’єктивне обстеження: загальний стан відносно задовільний. Шкіра звичайного кольору, суха. Над легенями везикулярне дихання. Межі відносної серцевої тупості в межах фізіологічної норми. Серцева діяльність ритмічна, тони приглушені. ЧСС – 62 уд. за хв. АТ – 152/97 мм. рт. ст. При пальпації живіт збільшений у розмірах за рахунок надлишкової жирової тканини, м'який, безболісний. Печінка не збільшена в розмірах. Периферійні набряки відсутні. Випорожнення та діурез без відмінностей. Маса тіла 83 кг, зріст 164 см, ІМТ- 30,86 кг/м2, що перевищує норму (25 кг/м2) та свідчить про наявність ожиріння І ступеня.

Результати досліджень:

У сироватці крові: ЗХС – 5,20 ммоль/л, ТГ – 1,96 ммоль/л, ХС ЛПНЩ – 3,3 ммоль/л; значення ХС ЛПВЩ – 0,90 мммоль/л, глюкоза – 7,02 ммоль/л, , HbA1с -7,73%, інсулін крові – 24,63 мкОд/мл, НОМА – IR=7,68, що свідчить про наявність помірної дисліпідемії, гіперглікемії та інсулінорезистентності.

Рівень ТТГ становив 6,3 мОд/л, Т4 вільний – 12,08 ммоль/л, що свідчить про наявність СГТ. Вимірювання ТКІМ сонних артерій виявило збільшення ТКІМ= до 1,0 мм, атеросклеротичних бляшок не було виявлено.

Хворій додатково проводять дослідження з визначенням показників оксидантної та антиоксидантної систем: рівень 8-OH-dG у сироватці крові дорівнює 15,15 нг/л, що більш ніж у два рази перевищує контрольні значення та свідчить про виражене окислювальне ушкодження ДНК; рівні МДА -6,46 мкмоль/л, SH –груп – 487,25 мкмоль/л, ГПО-4,86 мккат/гНв які значно відрізняються від контролю. Виражене підвищення МДА, 8-OH-dG та зниження рівня SH – груп та ГПО свідчать про наявність вираженого ОС в цьому випадку.

Таким чином, у хворої визначені такі значення прогностичних критеріїв: рівень МДА (х1) – 6,46 мкмоль/л, активність ГПО (х2) – 4,86 мккат/гНв, рівень SH-групи (х3) – 487,25 мкмоль/л, рівень 8-OH-dG (х4)– 15,15 нг/л, інформація щодо прийому статинів (х5) – приймає (значення-2), САТ (х6)– 152 мм.рт.ст., рівнь ТТГ (х7)– 6,3 мОд/л.

Хворої здійснено індивідуальну кількісну оцінку прогностичних критеріїв та розраховано в автоматичному режимі в Exсel прогностичний індекс за розробленою формулою:

=[1+ exp(4,229 \**6,46*- 2,530\* *4,86*- 0,059 \**487,25*+ 0,871 \**15,15*+ 3,380\* *2* - 0,149\* *152* - 0,611\* *6,3* + 29,490)]-1,

Імовірність прогресування оксидативного стресу  = 0,999.

Висновок: у цієї хворої має місце висока ймовірність подальшого прогресування ОС, що поєднано зі СГТ надає негативного поглиблюючого впливу на порушення обміну, які мають місце, (гіперглікемія, дисліпідемія, ознаки інсулінорезистентності) та буде сприяти подальшому прогресуванню ГХ та ЦД 2 типу та підвищенню загального КВР. Уживання статинів у цьому випадку призвело до зниження ознаків дисліпідемії, деякі ознаки набули цільових значень (ХС ЛПВЩ, тригліцериди), але спостерігаються виражений ОС та інсулінорезистентність, яка потребує корекції комплексної схеми терапії. Вважається, що дисліпідемія при СГТ має не тільки атерогенний характер, а й розвивається під впливом тиреоїдної дисфункції, тому для корекції дисліпідемії в даному клінічному випадку доцільним буде розглянути можливість призначення L-тироксину в індивідуально підібраній дозі. Оскількі раніш призначена антигіпертензивна терапія не призвела до значного контролю АТ, передусім систолічного, необхідна корекція дози або всієї схеми антигіпертензивної терапії.

Приклад 2.Хвора І., 61 рік, амбулаторна картка, 2016 р., звернулась зі скаргами на помірну слабкість, періодичний головний біль або відчуття важкості в потилиці на тлі підвищення артеріального тиску, погіршення сну.

Були проведені загальноприйняті методи обстеження: анамнез захворювання та анамнез життя, об’єктивне обстеження.

Анамнез захворювання: вважає себе хворою протягом 8 років, коли вперше було діагностовано ГХ ІІ ступеня, ЦД 2 типу був виявлений 3 роки поспіль. Під час планового обстеження було виявлено значення ТТГ, що відповідало контрольному та дорівнювало 3,1 мОд/л. Також було виявлено: рівень глюкози крові - 6,78 ммол/л, HbA1с -7,15%, ЗХС – 5,93 ммоль/л, ХС ЛПВЩ-0,91 ммоль/л, ХС ЛПНЩ- 3,4 ммоль/л, ТГ-2,7 ммоль/л; АТ=150/100 мм.рт.ст. При час УЗД ЩЗ – без патологічних змін, ехокардіографія – ознаки гіпертрофії міокарда лівого шлуночка, органів черевної порожнини – без патологічних змін. Рекомендована антигіпертензивна терапія (ІАПФ, діуретики), антидіабетична терапія – метформін 850 мг на добу, розувастатин 10 мг/добу, дієта, дозовані фізичні навантаження. У сімейному анамнезі – без особливостей з боку захворювань серцево-судинної системи.

У подальшому не обстежувалась, антигіпертензивну та антідіабетичну терапію приймала регулярно, розувастатин, незважаючи на призначення, приймала тільки перші 6 місяців, в подальшому не приймала, дієтичних рекомендацій намагалася дотримуватися.

Об’єктивне обстеження**:** загальний стан відносно задовільний. Шкіра звичайного кольору, суха. Над легенями везикулярне дихання. Серцева діяльність ритмічна, ЧСС 68 уд. за хв. АТ 130/79 мм. рт. ст. При пальпації живіт не збільшений у розмірах, м'який, безболісний. Печінка не збільшена в розмірах. Периферійні набряки відсутні. Випорожнення та діурез без відмінностей.

Були оцінені антропометричні показники: маса тіла 76 кг, зріст 168 см; ІМТ 26,93 кг/м2, що свідчить про наявність надлишкової маси тіла.

Хворій, поряд із загальноприйнятим комплексом досліджень, проводять дослідження метаболічних показників та маркерів ОС, визначення ТКІМ сонних артерій, уміст ТТГ.

Результати інструментальних досліджень: За даними УЗД сонних артерій – ТКІМ =0,7 мм, без наявності атеросклеротичних бляшок. Під час УЗД ЩЗ, органів черевної порожнини – без патологічних змін, при проведенні ехокардіографії – гіпертрофія лівого шлуночка. На ЕКГ – синусовий ритм, ознаки гіпертрофії міокарда лівого шлуночка.

Результати лабораторних досліджень: у сироватці крові**:** ЗХС – 6,2 ммоль/л, ТГ – 2,8 ммоль/л, ХС ЛПВЩ -1,01 ммоль/л ХС ЛПНЩ – 3,2 мкмоль/л. Рівень ТТГ становив 4,3 мОд/л, Т4 вільний – 10,6 ммоль/л, що свідчить про наявність СГТ. Рівеньінсуліну – 19,8 мкОд/мл, глюкози крові – 6,7 ммоль/л, HbA1с-6,5%, НОМА –IR – 5,90.

Хворої додатково проводять дослідження з визначенням показників оксидантної та антиоксидантної систем: рівень 8-OH-dG у сироватці крові дорівнює 9,63 нг/л, МДА - 5,23 мкмоль/л, SH –груп – 529,18 мкмоль/л, активність ГПО - 5,27 мккат/гНв, що свідчать про наявність ОС, але помірно вираженого.

Таким чином, у хворої визначені наступні значення прогностичних критеріїв: МДА (х1) – 5,23 мкмоль/л, ГПО (х2) – 5,27 мккат/гНв, SH-групи (х3) – 529,18 мкмоль/л, 8-OH-dG (х4)– 9,63 нг/л, інформація щодо прийому статинів (х5) – не приймає (значення -1), САТ (х6)– 143 мм.рт.ст., ТТГ (х7)– 4,3 мОд/л.

Хворій здійснено індивідуальну кількісну оцінку прогностичних критеріїв та розраховано в автоматичному режимі в *Exсel* прогностичний індекс за розробленою формулою:

=[1+ exp(4,229\* *5,23*- 2,530\* *5,27*- 0,059 \**529,18*+ 0,871 \**9,63* + 3,380\* *1* - 0,149 \**143* - 0,611 \**4,3* + 29,490)]-1,

Імовірність прогресування оксидативного стресу  =0,001.

Результати:незважаючи на наявність ознаків дисліпідемії, гіперглікемії, інсулінорезистентності та ОС, який проявляється незначним дисбалансом оксидантної та антиоксидантної систем**,** пацієнтка має не високу ймовірність прогресування ОС, що у сукупності з нормальними значеннями САТ та ТКІМ віддзеркалює мінімальний додатковий негативний вплив на перебіг та прогресування ГХ з ЦД 2 типу поєднано зі СГТ на тлі статинотерапії, незначно підвищуючи загальний КВР більшою мірою за рахунок дисліпідемії, прогресування якої можливо є наслідком розвиненої гіпофункції ЩЗ. Призначення статинотерапії в цьому випадку необхідно під пильним контролем показників оксидантно-антиоксидантної системи для запобігання погіршення кардіо-васкулярного ризику.

Таким чином, запропонований спосіб дозволяє визначати розвиток та ймовірність прогресування ОС у пацієнтів з ГХ та ЦД 2 типу поєднаної з СГТ на тлі статинотерапії на основі клініко-лабораторних показників.

Лікування левотироксином призводило до збільшення ВДТ як крові, так і клітин букального епітелію, але вірогідні відмінності спостерігались тільки при порівнянні ВДТ крові (р=0,047) (Рис.8.5). Так у 63 пацієнтів (67,7±4,8%) спостерігалось збільшення ВДТ крові, у 17 пацієнтів (18,3±4,0%) – зниження ВДТ крові та в 13 пацієнтів (14,0±3,6%) рівень цього показника не змінився. Збільшення ВДТ клітин букального епітелію спостерігалось у 51 (54,8±5,2%) пацієнта, зниження цього показника спостерігалося в 37 (39,8±5,1%) пацієнтів та в 5 (5,4±2,3%) пацієнтів ВДТ букального епітелію не змінилася.

Рис.8.5. Зміни відносної довжини теломер під впливом додаткового призначення замісної терапії левотироксином наприкінці терміну спостереження

Відсутність достовірних відмінностей подовшення ВДТ клітин букального епітелію може бути частково пояснено значно більшим впливом сторонніх факторів на букальний епітелій, ніж на клітини крові, зокрема куріння, вживання занадто гарячої або холодної їжі, локальні запальні процеси та інш., які не брались до уваги при цьому дослідженні, але їхній додатковий вплив на ВДТ клітин букального епітелію виключити не можна.

# Сучасні європейські рекомендації з ведення пацієнтів зі СГТ містять досить чіткі рекомендації щодо тактики та ведення пацієнтів старше 80-85 років, вагітних жінок, молодих осіб, при рівнях ТТГ більш 10,0 мМО/ л [92,314], але й до цього часу ведуться наукові дискусії у зв'язку з недостатнім рівнем доказовості щодо ведення пацієнтів середнього та похилого віку з рівнем ТТГ між верхньою межею контрольного діапазону та 10,0 мкМО/мл та при наявності високого КВР [202,285,332]. Беручи до уваги наявність значної кількості досліджень, зокрема епідеміологічних, у яких містяться дані щодо підвищення ризику смертності серед осіб зі СГТ [24,364,377], корекція гіпофункції ЩЖ , навіть на субклінічному рівні може бути значимою щодо зниження ризику серцево-судинних ускладнень.

Був проведений аналіз змін досліджуваних показників на тлі замісної терапії залежно від вихідного рівня ТТГ до 6,0 мкМО/мл та від 6,1 до 10,0 мкМО/мл (Таблиця 8.14).

Таблиця 8.14

Порівняльна характеристика антропометричних та метаболічних показників в динаміці лікування левотироксином залежно від вихідного рівня ТТГ, (M±m)

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Підгрупа/ | Підгрупа І (ТТГ у діапазоні 4,1-6,0 мкОд /мл) | | Підгрупа ІІ (ТТГ від 6,1 до 10,0 мкОд/мл) | | Група 2 |
| Показник | До лікування левотирок-сином | Через 1 рік спостере- ження | До лікування  левотирок-сином | Через 1 рік  спостере-ження | Через 1 рік статино-терапії |
| БВ, рік | 55,29±1,07 | 53,19±0,97 | 55,07±0,93 | 52,69±1,18 | 57,55±0,59 |
| ІМТ | 28,76±0,39 | 29,05±0,40 | 28,25±0,46 | 27,95±0,37 | 30,21±0,30  р2=0,004 |
| ЗХС, ммоль/л | 5,73±0,18 | 5,00±0,13 | 5,84±0,20 | 5,02±0,13 | 4,83±0,08  р2<0,001 |
| ТГ, ммоль/л | 1,82±0,15 | 1,69±0,13 | 2,25±0,22 | 2,21±0,21  р1=0,039 | 1,81±0,07 |
| ХС ЛПДНЩ, ммоль/л | 0,81±0,06 | 0,78±0,05 | 0,97±0,10 | 0,95±0,10 | 0,79±0,04 |
| ХС ЛПВЩ, ммоль/л | 1,30±0,04 | 1,31±0,04 | 1,24±0,06 | 1,26±0,06 | 1,24±0,03 |
| ХС ЛПНЩ, ммоль/л | 3,55±0,15 | 3,20±0,12 | 3,52±0,17 | 3,21±0,13 | 2,704±0,08  р2<0,001 |

*Продовження табл. 8.14*

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Глюкоза крові, ммоль/л | 6,31±0,24 | 5,83±0,17 | 7,82±0,36 | 6,98±0,27  р1=0,001 | 8,38±0,14  р2<0,001 |
| HbA1с,% | 6,98±0,14 | 6,38±0,11 | 7,46±0,15 | 7,08±0,14  р1<0,001 | 7,61±0,10 |
| Інсулін, мкМО/мл | 19,98±1,17 | 20,00±0,89 | 20,70±1,83 | 20,82±1,72 | 23,03±1,11 |
| НОМА-IR | 5,84±0,48 | 5,21±0,29 | 7,15±0,76 | 6,24±0,56 | 8,32±0,33  р2<0,001 |
| ТТГ, мкМО/мл | 4,93±0,07 | 3,58±0,21 | 7,43±0,06 | 3,58±0,07 | 1,81±0,07 |
| ЦДЕК, кл./100 мкл | 10,21±0,44 | 9,10±0,34 | 10,39±0,534 | 9,51±0,41 | 10,49±0,28 |
| ВЕФР, пг/мл | 401,56±27,87 | 385,87±20,36 | 585,77±25,39 | 460,61±23,12  р1=0**,**012 | 355,17±14,11 |
| СРП | 8,63±0,53 | 7,42±0,33 | 8,00±0,41 | 7,14±0,26 | 7,32±0,21  р2=0,028 |
| ФНП-α | 11,95±0,50 | 11,45±0,42 | 13,46±0,64 | 12,19±0,58 | 9,94±0,32  р2<0,001 |
| 8-OH-dG, пг/мл | 13,58±0,50 | 13,01±0,46 | 14,84±0,49 | 14,40±0,60 | 14,40±0,24 |
| ГПО, мккат/гНв | 4,94±0,19 | 5,34±0,14 | 5,50±1,17 | 5,66±0,12 | 5,32±0,10 |
| МДА, мкмоль/л | 6,89±0,22 | 6,63±0,20 | 6,42±0,19 | 6,34±0,19 | 6,55±0,14 |
| SH-групи, мкмоль/л | 582,62±13,83 | 608,88±12,85 | 545,62±10,84 | 582,17±10,71 | 600,18±6,91 |
| ТКІМ,мм | 0,078±0,002 | 0,077±0,002 | 0,08±0,003 | 0,08±0,003 | 0,077±0,001 |
| ВДТ крові,  ум.од | 0,96±0,06 | 0,97±0,06 | 0,88±0,06 | 0,88±0,05 | 0,96±0,04 |
| ВДТ бук. епітелію,  ум.од. | 0,98±0,04 | 0,99±0,03 | 0,95±0,04 | 0,97±0,04 | 0,89±0,04 |

*Продовження табл. 8.14*

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| САТ,  мм.рт.ст | 143,54±1,65 | 139,40±1,23 | 140,93±2,01 | 136,90±1,92 | 146,28±0,90 |
| ДАТ,  мм.рт.ст | 88,12±1,14 | 84,87±,910 | 85,85±1,36 | 83,07±1,21 | 89,24±0,67 |
| ПАТ, мм.рт.ст | 55,65±1,17 | 54,54±1,06 | 55,07±1,651 | 52,46±1,42 | 57,04±0,77 |

Примітка: р1 - рівень достовірних відмінностей при порівнянні значення показника підгрупи І та підгрупи ІІ після 12 місяців спостереження, р2 - рівень достовірних відмінностей при порівнянні значення показника підгрупи ІІ та групи 2 після 12 місяців спостереження

Покращення ліпідного обміну спостерігалось в обох підгрупах пацієнтів з ГХ, ЦД 2 типу та СГТ, проте зниження ТГ при ТТГ <6,0 мкМО/мл було достовірно більшим, ніж у разі вихідного рівня ТТГ>6,0 мкМО/мл (1,69±0,13 ммоль/л проти 2,21±0,21ммоль/л , р=0,039). Суттєве покращення вуглеводного обміну спостерігалося незалежно від вихідного рівня ТТГ, проте за умови вихідного рівня ТТГ<6,0 мкМО/мл наприкінці періоду спостереження рівні глюкози (р=0,001) та HbA1с (р<0,001)були достовірно нижчі, ніж у пацієнтів з вихідним рівнем ТТГ >6,0 мкМО/мл. Незважаючи на значне зниження рівнів ВЕФР в обох підгрупах під впливом терапії левотироксином, в підгрупі з більш високим рівнем ТТТ рівні ВЕФР наприкінці терміну спостереження були достовірно вищі, ніж у підгрупі пацієнтів з рівнем ТТГ<6,0 мкМО/мл (р=0**,**012**).** Крім того, у пацієнтів з вихідним рівнем ТТГ<6,0 мкМО/мл під впливом лікування левотироксином спостерігалися більш низькі рівні ХС ЛПДНЩ, 8-OH-dG, SH-груп, МДА, індексу НОМА-IR, активність ГПО, хоча ці відмінності не досягали статистичної значущості (р>0,05). БВ наприкінці періоду спостереження був достовірно нижче (р<0,001), незалежно від вихідного рівня ТТГ, що може бути пояснено покращенням більшості показників, вплив яких на БВ доведено або припускається.

Звертає на себе увагу, що показники таких вагомих факторіів серцево-судинного ризику, як ІМТ, САТ, ХС ЛПВЩ, глюкоза натще, НОМА-IR у пацієнтів групи 3 з вихідним рівнем ТТГ у діапазоні 4,1-6,0 мкОд /мл до початку замісної терапії левотироксином мали кращі значення, ніж у пацієнтів з поєднаним перебігом ГХ та ЦД 2 типу без порушення функції ЩЖ після 12 місяців статинотерпії (таблиця 8.2.9), причому при порівнянні ІМТ(р=0,004), НОМА-IR (р<0,001) та глюкози натще (р<0,001) ця різниця була достовірна. З іншого боку, значення рівнів ЗХС (р<0,001), ХС ЛПНЩ (р<0,001), СРП (р=0,028), ФНП-α (р<0,001) після лікування статинами в пацієнтів 2 групи були достовірно нижче, ніж у пацієнтів групи 3 з рівнем ТТГ <6,0 мкМО/мл до початку замісної терапії левотироксином. Крім того, порівняння між цими групами показників оксидативного стресу, ЕД та ВДТ, що досліджувались, виявило різнонаправленість змін. Так на тлі незначно більш низьких рівнів 8-OH-dG плазми крові (р>0,05), більш високих рівнів ВЕФР (р>0,05), ТКІМ (р>0,05) та ВДТ букального епітелію (р>0,05) в групі 3 при ТТГ у діапазоні 4,1-6,0 мкОд /мл до призначення левотироксину мали місце більш низьки, але статистично не значимо, рівні SH-груп (р>0,05), активності ГПО (р>0,05) порівняно з групою 2 наприкінці періоду спостереження. Незважаючи відсутність достовірних відмінностей, ці дані свідчать, що підхід до замісної терапії осіб з рівнем ТТГ у діапазоні 4,1-6,0 мкОд /мл повинен бути індивідуалізованим та враховувати рівень вихідних цих показників, що є факторами КВР або мають на них значний вплив.

Для визначення впливу терапії левотироксином на різні показники в пацієнтів з ГХ, ЦД 2 типу і СГТ використовувався дисперсійний аналіз, який виявив достовірно значимий вплив замісної терапії левотироксином на рівні багатьох досліджуваних показників: ліпідного обміну (рівні ЗХС (р=0,001), ХС ЛПНЩ (р=0,021)), вуглеводного обміну (глюкози (р=0,020), HbA1с (р=0,001)), тиреоїдного обміну -ТТГ (р=0,001), функціонального стану ендотелію -ВЕФР (р=0,017),  хронічного запалення - СРП (р=0,012), антиоксидантної системи - SH-груп (р=0,016), артеріального тиску (САТ (р=0,016), ПАТ (р=0,009)) та на БВ (р=0,045).

Таким чином, застосування левотироксину в комплексному лікуванні хворих з поєднаним перебігом ГХ, ЦД 2 типу та СГТ супроводжується покращенням вуглеводного та ліпідного обміну, зниженням ІМТ, ІР, рівнів АТ, поліпшенням функціонального стану ендотелію, що в сукупності зі зниженням рівнів маркерів хронічного системного запалення й вираженості ОС та збільшенням ВДТ як крові, так і клітин букального епітелію може розцінюватися як позитивний вплив на КВР, що покращує прогноз у цієї когорти хворих. Незважаючи на досягнення еутиреозу, пацієнти з вихідним рівнем ТТГ у діапазоні 4,-6,0 мкМО/мл наприкінці спостереження мали більш виражену позитивну динаміку досліджуваних показників, ніж пацієнти з вихідним рівнем ТТГ більше 6,0 мкМО/мл.Беручи до уваги потенційні ризики від терапії левотироксином осіб старших віковіх груп, особливо при наявності ССЗ, при прийнятті рішення про необхідність замісної терапії необхідно враховувати індивідуальний ризик розвитку ССУ, особливо при рівнях ТТГ у межах 4,0-6,0 мкМО/мл.

Результати власних досліджень розділу 8 представлено патентом [22], викладені в статтях[71,72,79,81,292], апробовані на наукових форумах [8,9,15,86,294,300].

РОЗДІЛ 9

АЛГОРИТМ РАННЬОЇ ДІАГНОСТИКИ ТА ЛІКУВАЛЬНОЇ ТАКТИКИ ДЛЯ ЗАПОБІГАННЯ СЕРЦЕВО-СУДИННИХ УСКЛАДНЕНЬ У ХВОРИХ НА ПОЄДНАНИЙ ПЕРЕБІГ ГІПЕРТОНІЧНОЇ ХВОРОБИ, ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ 2 ТИПУ В ЗАЛЕЖНОСТІ ВІД ФУНКЦІОНАЛЬНОГО СТАНУ ЩИТОВИДНОЇ ЗАЛОЗИ

Отримані в цьому дослідженні дані стали підставою для створення алгоритму ранньої комплексної діагностики та лікувально-профілактичної тактики при поєднаному перебігу ГХ, ЦД 2 типу залежно від функціонального стану ЩЗ.

Алгоритм ранньої діагностики та лікувально-профілактичної тактики для запобігання розвитку ССУ у хворих на поєднаний перебіг ГХ, ЦД 2 типу залежно від функціонального стану ЩЗ включає такі етапи (рисунок 9.1.):

1. Перший етап включає опитування пацієнтів за допомогою опитувальника ризику наявності гіпотиреозу - Hypothyroid Risk Questionnaire (HRQ), що дозволяє визначити сумарний ризик розвитку гіпотиреозу за балами: низький ризик (сума балів<10), помірний ризик (сума балів 10-20), високий ризик (сума балів>20). Крім того, на цьому етапі опитування включає отримання інформації щодо комплаєнсу пацієнта до призначеної антигіпертензивної, антидіабетичної терапії, уживання рекомендованих доз статинів.

2. Хворі, у яких за даними опитування було виявлено низький ризик (сума балів<10) розвитку СГТ, підлягають динамічному спостереженню з повторним опитуванням через 1 рік. Моніторинг включає рекомендації щодо дотримання здорового способу життя, контролю за масою тіла, заняття фізичними вправами тривалістю 150 хвилин на тиждень, регулярний прийом призначеної антигіпертензивної, антидіабетичної терапії та статинотерапії.

3. Хворим з помірним(сума балів 10-20) та високим(сума балів> 20) ризиком розвитку СГТ за результатами опитувальника HRQ визначають рівень ТТГ у крові. Залежно від виявленого рівня ТТГ виділяють такі групи: пацієнти з рівнем ТТГ до 4,0 мкМОд/мл і пацієнти з рівнем ТТГ більше 4,0 мкМОд/мл.

4. Пацієнти з рівнями ТТГ нижче 4,0 мкмод/мл, які приймають статини – підлягають динамічному спостереженню. Пацієнтам, які не приймають статини без наявності в них протипоказань, згідно існуючих рекомендацій призначають – аторвастатин 20 мг/добу або розувастатин 10 мг/добу.

З метою ранньої діагностики прогнозу та перебігу ГХ у поєднанні з ЦД 2 типу без порушення функції ЩЗ необхідно додатково оцінити ризик розвитку серцево-судинних ускладнень за формулою:

=[1+ exp(-(2,156\* X1 +0,391\*X2 – 1,277\* X3+0,405\* X4 +0,526\* X5 –6,240\*X6 – 7,994))]-1

де X1 – рівень ХС ЛПВЩ в ммоль/л;

X2 - HOMA-IR;

X3 - рівень глюкози в ммоль/л;

X4 - кількість ЦДЕК (кл./100 мкл);

X5 – рівень 8-OH-dG;

X6 – ВДТ.

Значення знаходиться в межах від 0 до 1. Чим ближче до 1, тим вище ймовірність розвитку ССУ. Наразі високої ймовірності розвитку ССУ рекомендована модифікація способу життя (корекція дієти, підвищення фізичної активності за рахунок аеробного навантаження) та за потреби корекція антидіабетичної та гіполіпідемічної терапії.

5 . Пацієнтам з рівнями ТТГ більше 4,0 мкМОд/мл при нормальних значеннях Т3віл та Т4віл у не менш, ніж у двох повторних аналізах з інтервалом в 3 місяці, встановлюють діагноз – СГТ. Залежно від прийому статинів такі пацієнти розподіляються на групи: ті, які регулярно приймають статини та ті, які за відсутністю протипоказань за будь-яких обставин, не приймають статини.

6. Пацієнтам з поєднаним перебігом ГХ, ЦД 2 типу та СГТ, які не приймали статини, у разі відсутності протипоказань, рекомендовано призначення статинотерапії (згідно існуючих рекомендацій) – аторвастатин 20 мг/добу або розувастатин 10 мг/добу з подальшим динамічним спостереженням.

6. Пацієнти з ГХ, ЦД 2 типу та СГТ, які приймають статини, поділяються на дві групи: пацієнти з рівнем ТТГ від 4,1 до 6,0 мкМОд/мл та пацієнти з рівнем ТТГ більш 6,0 мкМОд/мл.

7. Пацієнтам з поєднаним перебігом ГХ, ЦД 2 типу та СГТ з рівнем ТТГ понад 6,0 мкМО/мл рекомендовано призначення левотироксину в індивідуально підібраних дозах до досягнення еутиреозу. Для визначення перебігу захворювань до початку прийому левотироксину та після досягнення еутирезу рекомендовано проведення лабораторних досліджень, які, передусім включають визнані фактори кардіо-васкулярного ризику:

* Порушення ліпідного обміну:
* ЗХС > 4,9 ммоль/л, ТГ > 1,7 ммоль/л, ХС ЛПДНЩ > 0,96 ммоль/л та ХС ЛПНЩ > 1,8 ммоль/л, ХС ЛПВЩ< 1,2 ммоль/л у **жінок та** <1,0 ммоль/л для чоловіків.
* Порушення вуглеводного обміну:
* гіперглікемія натще > 7,0 ммоль/л HbA1с >7,0%, визначення стану ІР –індекс НОМА – ІR- більше 2,7.
* Підвищення ТКІМ ЗСА ( більше 0,9 мм та виявлення наявності атеросклеротичних бляшок)
* Підвищений артеріальний тиск (САТ>130 мм.рт.ст, ДАТ>80 мм.рт.ст.)

5. Хворим з поєднаним перебігом ГХ, ЦД 2 типу та СГТ з рівнем ТТГ нижче 6,0 мкМО/мл для ранньої діагностики прогнозу та перебігу цих захворювань рекомендовано оцінити ризик розвитку серцево-судинних ускладнень за формулою:

=[1+ exp(-(-10,826 \* X1 – 25,252\*X2 –0,382 \* X3+0,523\* X4 – 1,438 \* X5 +2,935 \*X6 +0,016 \* X7 + 41,554))]-1

де X1 – ВДТ крові,

X2 - ВДТ букального епітелію,

X3 - рівень САТ ( в мм.рт.ст.),

X4 – рівень ПАТ( в мм.рт.ст.),

X5 – рівень 8-OH-dG,

X6 – рівень ТТГ (мкМОд/мл),

X7 – рівень ВЕФР.

Значення знаходиться в межах від 0 до 1. Чим ближче до 1, тим вище ймовірність розвитку ССУ. В разі високої ймовірності розвитку ССУ рекомендована модифікація способу життя (корекція дієти, підвищення фізичної активності за рахунок аеробного навантаження) та призначення левотироксину у індивідуально дібраних дозах до досягнення еутиреозу. У разі низької ймовірності розвитку ССУ рекомендовано динамічне спостереження за пацієнтом.

Дотримання запропонованого алгоритму комплексної діагностики та призначення лікувально-профілактичних заходів в пацієнтів з поєднаним перебігом ГХ та ЦД 2 типу залежно від функціонального стану щитоподібної залози, дозволить на підставі персоніфікованого підходу до оцінки ризику розвитку серцево-судинних ускладнень та індивідуалізованого терапевтичного втручання покращити прогноз та перебіг захворювань в хворих при цій коморбідній патології.

динамічне спостереження: моніторинг дієти, фізичного аеробного навантаження, антигіпертензивної, антидіабетичної терапії та

статинотерапії

призначити статини – аторвастатин (20 мг/добу) або розувастатин (10 мг/добу)

низький або помірний ризик

не приймають статини

моніторінг показників ліпідного, вуглеводного обміну, рівня АТ, ТКІМ, ТТГ

дінамічне спостереження

високий ризик

призначення левотироксину в індивідуально дібраному дозуванні до досягнення еутиреозу

приймають статини

призначити статини – аторвастатин (20 мг/добу) або розувастатин (10 мг/добу)

ТТГ 4,0-6,0 мкМОд/мл

ТТГ 6,0-10,0 мкМОд/мл

Хворі на поєднаний перебіг гіпертонічної хвороби та цукрового діабету 2 типу

Рисунок 9.1. Алгоритм ранньої діагностики та лікувальної тактики

оцінити додатковий ризик розвитку ССУ

призначення левотироксину в

індивідуально дібраному дозу-ванні до досягнення еутиреозу

оцінити додатковий ризик розвитку ССУ

високий ризик

низький або помірний ризик

низький сумарний ризик розвитку гіпотиреозу (сума балів <10) за опитувальником HRQ

помірний (сума балів 10-20) або високий (сума балів> 20) сумарний ризик розвитку гіпотиреозу за опитувальником HRQ

динамічне спостереження : моніторинг дієти, фізичного анаеробного навантаження, антигіпертензивної, антидіабетичної терапії та

статинотерапії

визначення рівня ТТГ

повторне опитування через 1 рік

ТТГ <4,0 мкМОд/мл

ТТГ>4,0 мкМОд/мл

приймають статини

не приймають статини

корекція дієти, підвищення фізичної активності,за потреби корекція антидіабетичної, антигіпертензивної та гіполіпідемичної терапії

# АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

# Поширеність, показники захворюваності, смертності та інвалідності, які пов'язані з ГХ, незважаючи на наукові досягнення протягом останніх десятиліть, продовжують залишатися високими як в Україні, так і в інших країнах. Гіпертонічна хвороба вражає 26,4% дорослого населення світу, залишаючись провідним фактором ризику передчасної смерті та втрати працездатності [208]. Проте, на цей час ізольована ГХ, особливо з віком, зустрічається не дуже часто, частіше доводиться стикатися з клінічною ситуацією, яка пов'язана з коморбідністю захворювань, причому має місце спільність патогенетичних процесів, узаємозв`язок змін, які впливають на прогноз хворих, тактику ведення та ефективність терапії. Серед таких сполучень найбільше значення має поєднаний перебіг ГХ та ЦД 2 типу. Відомо, що підвищення АТ є одним з найважливіших факторів ризику розвитку і прогресування діабетичних мікро- та макроангіопатій, а зниження АТ, навпаки, призводить до значного зниження ризику формування зазначених ускладнень ЦД. У дослідженні UKPDS було встановлено, що зниження САТ на 10 мм рт.ст. призводить до зниження ризику розвитку ускладнень ЦД 2 типу на 12%, смертності, безпосередньо обумовленої діабетом, - на 15%, інфаркту міокарда - на 11%, мікросудинних ускладнень - на 13%[46]. У цей час спостерігається зростання захворюваності на ГХ з віком, перевищуючи 60% у осіб старше 60 років та 75% - в осіб старше 75 років, що вважається пов’язано з природнім старінням організму [89]. В той же час, з віком спостерігається зростання частоти вперше виявлених випадків захворювання на ЦД 2 типу, зокрема, якщо в людей у віці 20-30 років частота ЦД в популяції досягає 2-3%, то в осіб старше 65 років - 20% [64,102]. Узаємовплив ГХ та ЦД 2 типу, інволютивні процеси природного старіння значно впливають на симптоматику та перебіг захворювань, характер і тяжкість ускладнень, погіршують якість життя хворих середнього та похилого віку, обмежують або ускладнюють лікувально-діагностичний процес, тому вкрай важливо враховувати ці особливості на всіх етапах надання медичної допомоги.

Захворювання ЩЗ на сьогодні міцно закріпилися на одному з провідних місць серед ендокринної патології за загальною захворюваністю й поширеністю у світі, посідаючи друге місце після ЦД за даними ВООЗ [369], але, якщо патологічний вплив на серцево-судинну систему, ліпідний обмін та необхідність лікування явних порушень функції ЩЗ не викликає сумнівів, то клінічна значущість прихованих порушень функції ЩЗ до цього часу залишається предметом дискусій [29,111,119]. Незважаючи на суперечливі дані відносно впливу СГТ у формувані серцево-судинної-патології [171,191,196,287,364], більшість дослідників вважають наявність підвищеного ризику розвитку ІХС та серцевої недостатності при рівнях ТТГ більше 10 мк МО/мл, тоді як при рівнях ТТГ від 4,0 до 10,0 мкМО/мл однозначної думки щодо підвищеного ризику КВР немає [328]. Крім того, вважається, що від 31% до 46,5% хворих на ЦД 2 типу мають дисфункцію ЩЗ[36]. Узаємозв’язок ЦД 2 типу і функціональних розладив ЩЗ залишається й досі не до кінця зрозумілим, але асоціюється із серцево-судинними ускладненнями та високою смертністю й інвалідністю [352].

У сучасних рекомендаціях немає чітких вказівок щодо частоти моніторингу функції ЩЗ у пацієнтів зі ЦД 2 типу, але необхідно визначити ті групи хворих, у яких виявлення дисфункції ЩЗ, зокрема СГТ, найбільш імовірне і пов'язане з певними ризиками. На сьогоднішній день накопичені певні дані, які свідчать про те, що СГТ може виступати в якості фактора, який впливає на перебіг ГХ у поєднанні зі ЦД 2 типу, але існує низка питань, які потребують більш детального вивчення з метою покращення прогнозування перебігу, ранньої діагностики КВР та методів профілактичного та терапевтичного впливу на ці фактори. Не визначений рівень ТТГ у діапазоні 4,0-10,0 мкМО/мл, який можна розцінювати як значимий для серцево-судинного ризику при поєднаному перебігу ГХ, ЦД 2 типу та СГТ.

У зв'язку із цим метою дослідження стала оптимізація ранньої діагностики, прогнозування перебігу, ризику розвитку ускладнень та лікувальної тактики в пацієнтів з ГХ поєднано зі ЦД 2 типу та СГТ на підставі комплексного визначення клініко-патогенетичних механізмів, ендотеліальної дисфункції, оксидативного стресу, системного запалення та процесів судинного старіння.

Під час виконання роботи були поставлені такі завдання: оцінити показники вуглеводного та ліпідного обмінів у хворих на гіпертонічну хворобу у поєднанні з ЦД 2 типу залежно від наявності СГТ; вивчити особливості темпів старіння та біологічного віку в пацієнтів на ГХ в поєднанні із ЦД 2 типу залежно від наявності СГТ; вивчити особливості оксидантно-антиоксидантного балансу, процесів хронічного системного запалення, функціонального стану ендотелію, ВДТ  в пацієнтів з поєднаним перебігом ГХ, ЦД 2 типу та СГТ; встановити вплив віку на гормонально-метаболічні процеси та процеси судинного старіння у пацієнтів з поєднаним перебігом ГХ та ЦД 2 типу при різній функціональній активності ЩЗ; встановити відсоток хворих з наявністю вкорочених теломер та співставити довжину теломер з антропометричними та метаболічними показниками, показниками ендотеліальної дисфункції, хронічного системного запалення та оксидативного стресу в пацієнтів на ГХ в поєднанні з ЦД 2 типу без порушення функції ЩЗ та при СГТ; оцінити вплив статинотерапії на функціональний стан ендотелію, оксидативний стрес, довжину теломер у хворих на ГХ в поєднанні з ЦД 2 типу; здійснити оцінку ефективності додаткового призначення левотироксину до комплексу лікувально-профілактичних заходів у пацієнтів з поєднаним перебігом ГХ, ЦД 2 типу та СГТ; на основі отриманих результатів дослідження побудувати багатофакторну модель прогнозування кардіоваскулярних ускладнень та розробити систему стратифікації ризику у хворих на ГХ в поєднанні із ЦД 2 типу без порушення функції ЩЗ та при СГТ.

За дизайном дослідження було проведено в три етапи. На першому етапі, у чоловіків та жінок віком 44-75 років, з обов'язковим зазначенням в анамнезі ГХ, було проаналізовано медичну документацію з метою виявлення ЦД 2 типу, СГТ, критеріїв виключення, оцінки факторів ризику за шкалою SCORE. На цьому етапі пацієнтам, які мали ГХ та ЦД 2 типу, було проведено опитування за допомогою опитувальника ризику наявності гіпотиреозу - Hypothyroid Risk Questionnaire (HRQ), що дозволив виявити осіб з різним ризиком розвитку гіпотиреозу, та дослідження тиреоїдного обміну.

Крім того, згідно інформації щодо регулярного прийому статинів, пацієнти з коморбідною патологією були розподілені на пацієнтів, які приймають статини та пацієнтів, які з будь – яких причин не приймають статини. Серед пацієнтів з коморбідною патологією до дослідження були залучені пацієнти з поєднаним перебігом ГХ та ЦД 2 типу, які не приймали статини, та пацієнти з поєднаним перебігом ГХ, ЦД 2 типу та СГТ, які регулярно приймали статини. На другому етапі, з метою виявлення СГТ, всім пацієнтам з ГХ та ЦД 2 типу було проведено дослідження тиреоїдного обміну.

За нозологією обстежений контингент пацієнтів був розподілений на такі групи: група порівняння – 109 пацієнтів з ізольованою ГХ, що склали групу 1 в дослідженні, основна група – 249 пацієнтів, з них пацієнти з поєднаним перебігом ГХ та ЦД 2 тиу - група 2 в дослідженні (n=156) та пацієнти з поєднаним перебігом ГХ, ЦД 2 типу та СГТ – група 3 в дослідженні (n=93). Поряд із цим усі пацієнти були розподілені на дві вікові підгрупи, згідно з класифікацією вікових груп ВООЗ: підгрупа І – пацієнти віком 44-60 років, підгрупа ІІ – віком 61-75 років. Усім пацієнтам було проведено комплексне клініко-лабораторне дослідження з обов'язковим вивченням маркерів оксидативного стресу, ендотеліальної дисфункції, хронічного системного запалення, і судинного старіння – ВДТ. Для більш детального вивчення впливу рівнів ТТГ на субклінічному рівні на КВР усі показники у пацієнтів з ГХ, ЦД 2 типу та СГТ були проаналізовані в тому числі залежно від вихідних рівнів ТТГ: підгрупа а – рівень ТТГ від 4,1 до 6,0 мкМО/мл; підгрупа б – рівень ТТГ від 6,1 до 10 мкМО/мл. Середній вік хворих групи 1 становив 60,29±0,79 років, із них чоловіків було 34 (32,08 %), жінок – 72 (67,92 %). Середній вік пацієнтів групи 2 становив 62,11±0,64 роки, чоловіків було 82 (52,56%), жінок – 74 (47,44 %). У групі 3 середній вік пацієнтів був 61,71±0,87 рік, чоловіків було 12 (12,9 %), жінок – 81 (87,1%). До контрольної групи ввійшло 30 осіб, середній вік 58,40±1,80 років, без наявності в анамнезі та клінічних ознак ССЗ, ендокринопатій та важких хронічних соматичних захворювань. Групи були порівнянні за віком і статтю.

Запропоноване опитування за допомогою опитувальника HRQ, що дозволяє визначити сумарний ризик розвитку гіпотиреозу (низький ризик (сума балів <10), помірний ризик (сума балів 10-20), високий ризик (сума балів>20), виявило значну його чутливість до СГТ: серед осіб з верифікованим СГТ у 83,87±3,81% був виявлений високий ризик гіпотиреозу та осіб з низьким ризиком виявлено не було. Серед пацієнтів групи 2 низький та помірний ризик гіпотиреозу мали 48,08±4,00%, високий ризик – 51,92±4,00% пацієнтів. Це свідчить, що анкетування за допомогою опитувальника HRQ може бути корисним при скринінговому обстеженні пацієнтів з коморбідною патологією для виявлення осіб з високим ризиком СГТ.

Дослідження оцінки стану ліпідного, вуглеводного, тиреоїдного обміну, показників ІР та маркерів системного запалення (СРП та ФНП-α) проводилися за загальноприйнятими методиками. У якості маркера ОС оцінювали рівні МДА, маркерів АОЗ - активність ГПО в еритроцитах та вміст SH-груп у сироватці крові фотометричним методом. У якості маркера окислювального ушкодження ДНК оцінювали вміст 8-гідрокси-2'-деоксигуанозину у сироватці крові методом імуноферментного аналізу. Визначення показників ЕД проводили на підставі оцінки морфологічного стану судинного ендотелію за допомогою підрахунку ЦДЕК у крові за методом Hladovec J. в модифікації Rajec J. та співав.[323] з використанням фазово-контрастної мікроскопії та в якості біохімічного маркеру ЕД досліджували рівень васкулоендотеліального фактору росту методом імуноферментного аналізу. За допомогою ультразвукового сканування проводилась оцінка проявів раннього атеросклерозу за допомогою дослідження екстракраніального відділу брахіоцефальних артерій з вимірюванням ТКІМ. Визначення судинного старіння здійснювалося за допомогою молекулярно-генетичного дослідження з оцінкою ВДТ у клітинах букального епітелію та лейкоцитах периферичної крові згідно з протоколом, що описано Cawthon R.M.[178].

# На третьому етапі пацієнтам з коморбідним перебігом ГХ та ЦД 2 типу згідно існуючих рекомендацій було призначено аторвастатин 20 мг або розувастатин 10 мг. Пацієнти з ГХ, ЦД 2 типу та СГТ додатково отримували левотироксин в індивідуально підібраних дозах від 25 до 75 мкг/добу з поступовим титруванням дози до досягнення цільового терапевтичного діапазону значень ТТГ (0,4-4,0 мкМОд/мл). Тривалість спостереження склала 12 місяців, наприкінці, для вивчення ефективності запропонованої комплексної терапії, було здійснене повторне обстеження пацієнтів.

Статистичний аналіз отриманих даних здійснювали за допомогою пакету прикладних програм SPSS 19 для Windows. Аналіз досліджуваних параметрів щодо нормальності розподілу здійснювали за тестом Шапіро-Уїлка. Кількісні змінні подано у вигляді (М±m), де М – середнє значення, m – його стандартна помилка, якісні ознаки описували у вигляді частоти подій (% від нормального числа спостережень). Для визначення відмінностей використовували t-критерій Стьюдента для залежних і незалежних вибірок. Частоту ознак в групах порівнювали за допомогою критерію χ2. Для визначення наявності, характеру та сили зв’язків між різними показниками та факторами різних процесів, що вивчались, проводили кореляційний аналіз з використанням критерію Пірсона (r) та шкали Чеддока. Для визначення ролі окремих факторів або показників, а також для аналізу впливу окремих факторів на мінливість будь-якої змінної використовували дисперсійний аналіз. Бінарна логістична регресія з наступним ROC аналізом, який включав розрахунки чутливості, специфічності, побудови ROC-кривої із визначенням площі під нею (AUC),  була використана для визначення ймовірності розвитку серцево-судинної події. Оцінку узгодженості моделі з використаними даними проводили за тестом Хосмера-Лемешова. Рівень значущості для статистичних критеріїв, які  застосовувались, покладався рівним 0,05.

Хворі з ГХ, ЦД 2 типу та СГТ порівняно з хворими на поєднаний перебіг ГХ та ЦД 2 типу значно частіше скаржилися на задишку (88,17±3,35% проти 78,21±3,31%, р=0,049, відповідно), проблеми зі сном (91,40±2,91% проти 48,72±4,00%, р<0,001, відповідно), відчуття поколювання в тілі (63,44±4,99% проти 50%±4,00%, р=0,040, відповідно). Достовірних відмінностей щодо частоти скарг при віковому розподілі на підгрупи, виявлено не було.

Проведення оцінки типу старіння дозволило виявити фізіологічне старіння в 13,21±3,29% пацієнтів із ізольованою ГХ, у 9,62±2,36% осіб із поєднаним перебігом ГХ та ЦД 2 типу та в 4,30±2,10% пацієнтів із ГХ, ЦД 2 типу та СГТ. Статистично значущі відмінності спостерігалися при порівнянні групи 1 та групи 3 (р=0,029). УТС було виявлено в 55,56±4,83% пацієнтів групи 1, що було достовірно більше, ніж у групі 2 -36,54±3,86% пацієнтів (р=0,030) та групі 3 - 40,86±5,09% пацієнтів (р=0,038). ПТС у групі 1 (31,13±4,50% пацієнтів) спостерігався достовірно рідше, ніж у групі 2 (53,85±3,99% пацієнтів, р<0,001) та групі 3 (54,84±5,16 % пацієнтів, р<0,001). Між групами 2 та 3 достовірних відмінностей у кількості хворих з УТС та ПТС виявлено не було (р>0,05). У групах пацієнтів з коморбідною патологією ПТС спостерігався частіше, ніж УТС, достовірно при поєднаному перебігу ГХ та ЦД 2 типу (р=0,003), у групі ГХ, ЦД 2 типу та СГТ достовірних відмінностей не було (р>0,05). У групах з коморбідною патологією УТС спостерігався частіше в жінок, ніж чоловіків, проте достовірні відмінності спостерігались лише у групі 2 (44,59±5,78% проти 28,05±4,96%, відповідно, р=0,032. Не було виявлено достовірних відмінностей частоти ПТС між жінками та чоловіками при ГХ, ЦД 2 типу та СГТ (54,32±5,53% проти 58,33±14,23% відповідно, р>0,05), але у групі ГХ та ЦД 2 типу ПТС у чоловіків зустрічався достовірно частіше, ніж у жінок (62,20±5,35% проти 43,24±5,76%, відповідно, р=0,018) . Біологічний вік у групах 2 та 3 був вище, ніж у групі 1, проте отримані відмінності були достовірні тільки при порівнянні БВ у групах 1 та 2 (р<0,001), наявність СГТ у групі 3 характеризувалось більш низьким БВ порівняно з групою 2 (р=0,047). Виявлено, що в пацієнтів групи 2 та групи 3 БВ перевищував популяційний стандарт - належний біологічний вік (НБВ) у групі 2 на 0,54±0,82 року, у групі 3 на 1,48±1,08 рік, тобто в осіб цих груп у більшості БВ є вище, ніж у однолітків цієї популяції. Крім того, в усіх досліджуваних групах пацієнти віком від 61 до 75 років мали БВ нижче НБВ, а у віковому діапазоні 44-60 років мали БВ вище, ніж НБВ, що може бути результатом виробленої з віком адаптації до негативних екзогенних та ендогенних факторів. Наявність ГХ та ЦД 2 типу сприяла ПТС більшою мірою, ніж ізольована ГХ, особливо в осіб віком від 44 до 60 років (індекс швидкості старіння 1,19±0,02 проти 1,03±0,11, р=0,016, коефіцієнт швидкості старіння 9,53±0,82 проти 5,33±1,87, р=0,031), наявність СГТ у пацієнтів групи 3 не мала суттєвого негативного впливу на показники швидкості старіння при порівнянні з відповідними віковими підгрупами пацієнтів з ГХ та ЦД 2 типу.

Переважна більшість пацієнтів незалежно від групи мала надмірну МТ або ожиріння І ступеня, найбільша кількість осіб з нормальною МТ спостерігалась в групі 3 (11,83±3,35% пацієнтів проти 2,56±1,26% пацієнтів в групі 2 та проти 5,66±2,24% пацієнтів в групі 1). Проте достовірний вплив віку на МТ було виявлено лише в групі 2 (р=0,024).

Наявність ознак атерогенної дисліпідемії спостерігалось у 62,26±4,71% пацієнтів з ізольованою ГХ, у 51,28±4,00% пацієнтів з поєднаним перебігом ГХ та ЦД 2 типу та у 74,19±4,54% пацієнтів з ГХ, ЦД 2 типу та СГТ. Наявність більш вираженої атерогенної дисліпідемії, незважаючи на прийом статинів, у хворих з ГХ, ЦД 2 типу та СГТ, ніж у пацієнтів з ГХ та ЦД 2 типу, що проявляється достовірно більш високими рівнями ЗХС (р=0,002), ХС ЛПНЩ (р=0,048) та відсутністю достовірних відмінностей між рівнями ХС ЛПВЩ (р>0,05), свідчить про суттєвий негативний вплив гіпофункціїї ЩЖ, навіть на субклінічному рівні, на процеси атерогенезу і, як наслідок, на прогноз. Проведення однофакторного дисперсійного аналізу в групі 3 виявило значущий вплив ТТГ на рівні ЗХС (р=0,005), ХС ЛПНЩ (р=0,005), ХС ЛПВЩ (р=0,018).

При порівняльному аналізі вуглеводного обміну в групі ізольованої ГХ, незважаючи на рівні показників в рамках референсних значень, спостерігались достовірні відмінності порівняно з групою контролю за всіма показниками, що є підтвердженням щодо інсулінорезистентності як важливого механізму формування ГХ. При коморбідній патології у хворих групи 3 спостерігались достовірно нижчі рівні глюкози натще (р=0,001), HbA1c (р=0,011), індексу HOMA-IR (р=0,001) порівняно з хворими групи 2, що є наслідком не тільки різноспрямованої дії тиреоїдних гормонів, але й позитивного впливу метформіну на вуглеводно-тиреоїдний обмін. Підтвердженням цієї дії є достовірно нижчі показники НОМА-IR при компенсації ЦД 2 типу (рівень HbA1с ≤ 7,0%) на тлі лікування метформіном (4,75±0,89 та 8,63±1,02, р=0,001, відповідно), та, незважаючи на відсутність достовірних відмінностей, зниження рівнів ТТГ (5,48±0,96 мкМОд/мл та 6,23±1,17 мкМОд / мл, р>0,05, відповідно). Однофакторний дисперсійний аналіз в групі пацієнтів з ГХ, ЦД 2 типу та СГТ виявив вплив ТТГ на рівні ЗХС (р=0,005), ХС ЛПНЩ (р=0,005), ХС ЛПВЩ (р=0,018), глюкози натще (р=0,001).

Проведення кореляційного аналізу між віковими показниками, які характеризують ТС, та метаболічними і антропометричними показниками дозволило виявити наявність достовірного позитивного зв’язку між рівнями артеріального тиску (САТ, ДАТ, ПАТ) та віковими показниками незалежно від патологічного процесу: в групі 1: кт. швидкості старіння – САТ (r=0,543, p=0,002), кт. швидкості старіння – ДАТ (r=0,465, p=0,008); в групі 2: БВ-САТ (r=0,433, p=0,001), БВ-ПАТ (r=0,467, р=0,001), інд. швидкості старіння – САТ (r=0,540, p=0,001), інд. швидкості старіння – ПАТ (r=0,456, p=0,001); в групі 3: БВ – САТ(r=0,426, p=0,001), інд. швидкості старіння- САТ(r=0,462, p=0,001), інд. швидкості старіння – ПАТ (r=0,559, p=0,001), кт. швидкості старіння-САТ (r=0,446, p=0,001), кт. швидкості старіння- ПАТ (r=0,552, p=0,001), що підтверджує існуючу думку, що рівень АТ, який входить практично в усі формули розрахунку БВ, є одним з найважливіших показників старіння. Наявність при ПТС значної кількості достовірних кореляційних зв’язків між показниками вуглеводного обміну та віковими показниками в групах з коморбідною патологією незалежно від функціонального стану ЩЗ свідчить про суттєвий вплив порушень вуглеводного обміну на прогресування процесів старіння у цієї категорії хворих, причому в групі 2 ці зв`язки мали негативний характер (кт. швидкості старіння-глюкоза (r=-0,438, р=0,001), кт. швидкості старіння- HbA1с (r=-0,342, р=0,002)), а при наявності СГТ у групі 3 – позитивний (БВ-глюкоза (r=0,388, р=0,005), БВ- HbA1c (r=0,513, р=0,001), інд. швидкості старіння-глюкоза (r=0,308, р=0,028), інд. швидкості старіння - HbA1c (r=0,394, р=0,004), кт. швидкості старіння-глюкоза (r=0,359,р=0,010), кт. швидкості старіння-HbA1С (r=-0,424,р=0,002)).

Значна увага в роботі приділялася дослідженню оксидантно-антиоксидантного балансу. Так, незважаючи на антигіпертензивну та антидіабетичну терапію, в усіх групах хворих спостерігались ознаки ОС у вигляді достовірного зниження АОЗ та підвищення показників окислювальних процесів порівняно з контрольною групою (р<0,05). Порівняно з групою ізольованої ГХ, при коморбідній патології було виявлено більш високі рівні МДА, проте достовірні відмінності спостерігалися тільки при порівнянні 1 та 3 груп (р=0,020), рівні 8-OHdG були достовірно вище при порівнянні групі 1 та 2 **(**р=0,001), при порівнянні групи 1 та 3 достовірних відмінностей не було виявлено. Порівняльний аналіз окислювальних маркерів між групами 2 та 3 виявив відсутність статистично значущих відмінностей рівня МДА (р>0,05) та достовірно вищий рівень 8-OHdG в групі 2 (група 2 - 15,37±0,27 пкг/мл, група 3 - 14,13±0,36 пкг/мл, відповідно, р=0,005).

Спостерігалося зменшення АОЗ при коморбідній патології порівняно з ізольованою ГХ. Так, встановлено прогресивне зменшення активності ГПО у пацієнтів з першої по третю групи (5,81±0,15 мккат/гНв проти 5,41±0,11 мккат/гНв проти 5,19±0,13 мккат/гНв, р1-2=0,032, р1-3=0,002, р2-3>0,05). Достовірне зниження толового статусу (SH-груп) спостерігалось в усіх групах пацієнтів, незалежно від нозології, по відношенню до групи контрою (р<0,001), проте між групами статистично значущих відмінностей знайдено не було.

Проведення однофакторного дисперсійного аналізу дозволило виявити значний вплив ТТГ на активність ГПО (р=0,035) у пацієнтів з ГХ, ЦД 2 типу та СГТ та рівні МДА (р<0,001) і 8-OHdG (р=0,038) у пацієнтів з ГХ та ЦД 2 типу, що підтверджує значну роль тиреоїдної функції в регуляції оксидантно-антиоксидантного балансу, в тому числі й при еутиреоїдному стані.

Дослідження ЕД як одного з основних механізмів реалізації всіх факторів серцево-судинного ризику виявило суттєві зміни судинного ендотелію на клітинному рівні за даними ЦДЕК та біохімічного маркеру ЕД - ВЕФР , що виражалося в достовірному зростанні цих показників у хворих всіх груп порівняно з контрольною групою (р<0,001). Наявність ЦД 2 типу в групі 2 практично не супроводжувалась змінами кількості ЦДЕК при порівнянні із групою ізольованої ГХ (р>0,05), що можна пояснити сприятливим впливом метформіну на ЕД. При поєднаному перебігу ГХ, ЦД 2 типу та СГТ рівень ВЕФР був достовірно вище, ніж в інших групах ( р<0,001 для всіх груп порівняння), а кількість ДЦЕК достовірно нижче ніж у групі ізольованої ГХ (р<0,001 ) та групі ГХ та ЦД 2 типу (р<0,001). У групі 3 майже в 2 рази рідше, ніж у групі 1 та в групі 2 зустрічалися пацієнти з вираженим морфологічним ушкодженням ендотелію (рівень ДЦЕК більше 10 кл. /100 мкл): 38,71±5,05% пацієнтів у групі 3 проти 67,92 ±4,53% - у групі 1 (р<0,001) та проти 70,51 ±3,65% - у групі 2 (р<0,001), що є свідченням відсутності суттєвого морфологічного ушкодження ендотелію під впливом СГТ. Наявність кореляційних зв`язків між ТТГ та рівнями ВЕФР у групі 2 (r=-0,299, p=0,001) та групі 3 (r=0,434, р=0,001) свідчить про значний вплив тиреоїдних гормонів на функціональний стан ендотелію навіть у межах нормальних значень ТТГ і погіршується за мірою зростання рівня ТТГ. Результати однофакторного дисперсійного аналізу показали значний вплив ВЕФР на рівні ТТГ у пацієнтів як 2 групи (р=0,001), так і 3 групи (р<0,001). Виявлено значний вплив ВЕФР на метаболічні показники: на рівні ЗХС (р=0,020), ХС ЛПНЩ (р=0,002), ХС ЛПВЩ (р=0,001), глюкози натще (р=0,001), HbA1с (р=0,005) та НОМА-IR (р=0,015) у групі 2 пацієнтів. Був виявлений достовірний вплив ВЕФР на ТКІМ ЗСА у групі 2 (р=0,008). Однофакторний дисперсійний аналіз дозволив виявити значний вплив ВЕФР на БВ як у групі 2 (р=0,001), так і у групі 3 (р=0,004), а також на такі вікові показники, як КВ (р=0,005), коефіцієнт старіння (р=0,018), коефіцієнт швидкості старіння (р=0,006) у пацієнтів з ГХ, ЦД 2 типу та СГТ та НБВ (р=0,002) в групі 2. Отримані в роботі більш значущі прояви ЕД при приєднанні СГТ до ГХ та ЦД 2 типу можна розглядати як предиктор посилення та прогресування судинних розладів у коморбідних пацієнтів.

Виявлено значні відмінності маркерів хронічного системного запалення між контрольною групою та групами хворих, що проявлялося в достовірно нижчих значеннях СРП та ФНП-α (СРП: група контролю - 3,82±0,10 мг/л, група 1-6,68±0,28 мг/л, група 2-8,52±0,27 мг/л, група 3 - 8,35±0,33 мг/л, відповідно, (р<0,001) при порівнянні груп 1,2,3 з групою контролю; ФНП-α: група контролю - 6,90±0,23 пг/мл, група 1 - 12,24±0,49 пг/мл, група 2-11,19±0,35 пг/мл, група 3-12,62±0,41 пг/мл, відповідно, (р<0,001) при порівнянні груп 1,2,3 з групою контролю).

У пацієнтів групи 2 та 3 мало місце вірогідне підвищення СРП (р=0,001) та відсутність достовірних відмінностей рівнів ФНП-α (р>0,05) у порівнянні з групою 1, але між групами з коморбідною патологією достовірні відмінності спостерігались тільки у рівнях ФНО-α (р=0,011). Однофакторний дисперсійний аналіз виявив значний вплив ТТГ на рівні ФНО-α (р =0,032) у пацієнтів з ГХ, ЦД 2 типу та СГТ та на рівні СРП (р=0,001) у пацієнтів з ГХ та ЦД 2 типу. Не було отримано достовірних відмінностей між рівнями СРП та ФНО-α залежно від темпу старіння в групах пацієнтів.

Проведення порівняльного аналізу ВДТ виявило, що ВДТ у групі контролю була достовірно більше як у крові, так і в клітинах букального епітелію (р<0,01) порівняно із усіма досліджуваними групами хворих. Отримані в роботі дані підтверджують значний вплив коморбідної патології на процеси судинного старіння, що характеризується наявністю достовірно більш короткої ВДТ як у групі поєднаного перебігу ГХ та ЦД 2 типу (ВДТ крові (р<0,001), ВДТ клітин букального епітелію (р<0,001)), так й при поєднаному перебігу ГХ, ЦД 2 типу та СГТ (ВДТ крові (р<0,001), ВДТ клітин букального епітелію (р<0,001)) порівняно із групою ізольованої ГХ, що підтверджує думку про узаємопосилюючий негативний вплив ГХ та ЦД 2 типу на процеси біологічного старіння. Порівняльний аналіз між групами 2 та 3 не виявив достовірних відмінностей ВДТ як крові (р>0,05), так і клітин букального епітелію (р>0,05).

Для більш повного розуміння впливу поєднаного перебігу ГХ та ЦД 2 типу залежно від функціонального стану ЩЗ на ВДТ було проведено додатковий розподіл пацієнтів усіх груп на підгрупи з огляду на значення ВДТ. До першої підгрупи – квартиль 1 – увійшли пацієнти з дуже короткою ВДТ: від мінімального значення у групі до верхньої межі першого квартиля, тобто нижче 25% межі розподілу. До другої підгрупи – квартиль 2 – увійшли пацієнти з ВДТ від медіани розподілу до нижньої межі квартиля. До третьої підгрупи – квартиль 3 – увійшли особи з ВДТ від медіани розподілу до 75% межі розподілу. До четвертої підгрупи – квартиль 4 – були віднесені особи з найбільшою в групі ВДТ, що становить верхній квартиль розподілу. Виявлено, що коморбідна патологія, на відміну від ізольованої ГХ, характеризується наявністю коротких теломер як крові, так і клітин букального епітелію (пацієнти квартилів 1 та 2 разом) у переважної більшості пацієнтів (група 1: коротка ВДТ крові виявлена у 24,39±4,18% пацієнтів, ВДТ букального епітітелію – у 34,14±4,63%; група 2: коротка ВДТ крові – у 50,0±4,00% пацієнтів, ВДТ букального епітелію – у 63,83±3,85%; група 3: коротка ВДТ крові – у 59,2±5,09% пацієнтів, ВДТ букального епітелію – у 52,54±5,18%). Встановлені достовірні відмінності між пацієнтами, що розподілені за квартілями  згідно ВДТ крові (χ2 = 24.397, p<0,001) та клітин букального епітелію (χ2 = 21.201, p<0,001) між групами 1 і 2 пацієнтів та між групами 1 і 3 пацієнтів (ВДТ крові - (χ2 =12.154, p=0,002), букального епітелію -(χ2 =7.769, p=0,021)).  Між групами 2 та 3 достовірних відмінностей у розподілені пацієнтів за квартилями виявлено не було (р>0,05). У групах пацієнтів з коморбідною патологїєю за допомогою кореляційного аналізу був встановлений узаємозв`язок між ВДТ та віковими показниками, що характеризують ТС: між НБВ та ВДТ крові (r=- 0,259, р= 0,004) та НБВ та ВДТ клітин букального епітелію (r=-0,208, р=0,021) у групі 2, між ВДТ крові та КВ (r= - 0,230, р= 0,026), ВДТ крові - коефіцієнтом старіння (r= 0,258, р=0,046), між ВДТ клітин букального епітелію та КВ (r=-0,299, р=0,004), НБВ (r=-0,316, р=0,014), коефіцієнтом старіння (r=0,338, р= 0,008) та індексом швидкості старіння (r=0,267, р= 0,040) у групі 3. У групі ізольованої ГХ кореляційних зв`язків між віковими показниками та ВДТ знайдено не було. Виявлено достовірний вплив ТТГ на рівні ВДТ клітин букального епітелію у групі 2 (р=0,014), що свідчить про суттєве значення рівнів ТТГ, навіть в межах референтних значень, для процесів біологічного, а саме судинного старіння, вплив рівня ВЕФР в групі 2 на ВДТ крові (р=0,005) та ВДТ клітин букального епітелію (р=0,001) і ВДТ крові (р=0,046) в групі 3, вплив 8-OH-dG на ВДТ крові в групі 2 (р=0,001) та ВДТ клітин букального епітелію (р=0,002) у групі 3.

У разі ГХ та ЦД 2 типу наявність довгих теломер порівняно з короткими теломерами асоціювалася із посиленням АОЗ на тлі підвищення інтенсивності окислювальних процесів, що проявлялося достовірно нижчими рівнями МДА (р=0,018 при порівнянні ВДТ крові, р=0,027 при порівнянні ВДТ клітин букального епітетелію, відповідно) та достовірно вищіми рівнями SH-груп (р=0,046 порівняно з пацієнтами з короткими теломерами крові та р=0,032 порівняно з пацієнттами з короткими теломерами букального епітелію) та більшою активностю ГПО (р=0,009 порівняно з пацієнтами з короткими теломерами клітин букального епітелію). У пацієнтів з одночасним перебігом ГХ, ЦД 2 типу та СГТ при короткій ВДТ клітин букального епітелію спостерігалася більш виражена активність окислювальних процесів за рахунок вищих рівнів МДА (р=0,028) та 8-OH-dG (р=0,033) ніж при довгих теломерах, на тлі меньшої активності АОЗ у вигляді достовірно нижчої активності ГПО при коротких теломерах крові (6,65±0,21 мккат/гНв проти 7,37±0,33 мккат/гНв, р=0,041) порівняно з пацієнтами з довгими теломерами. Наявність більш коротких теломер асоціювалася із достовірно більшою ТКІМ, ніж при довгих теломерах в усіх групах пацієнтів ((=0,037, при порівнянні ВДТ крові в групі 3, при порівнянні ВДТ бук епітелію в групі 1 (р=0,046), в групі 2 (р=0,033), (р=0,003) - в групі 3, відповідно). Ознаки ЕД у пацієнтів з коморбідною патологією при короткій ВДТ були виражені більшою мірою, ніж при довгих теломерах, незалежно від наявності СГТ. Так, у групі 2 у пацієнтів з короткою ВДТ клітин букального епітелію спостерігалися достовірно вищі рівні ВЕФР (406,84±29,74 пг/мл проти 342,86±29,61 пг/мл, р=0,008) та кількість ЦДЕК (13,49±0,71 кл./100 мкл проти 10,97±0,62 кл./100 мкл, р=0,01), ніж при довгих теломерах. У групі 3 у хворих із короткою ВДТ крові спостерігалися достовірно вищі рівні ВЕФР (535,30±45,83 пг/мл проти 374,92±30,84 пг/мл, р=0,006), ніж при довгих теломерах. Наявність коротких теломер у пацієнтів з коморбідною патологією, асоціювалася з посиленням ознак хронічного системного запалення, порівняно з пацієнтами з довгими теломерами, незалежно від наявності СГТ, проте достовірні відмінності спостерігалися лише у групі 2 (ФНП-α -13,40±0,74 пг/мл проти 9,24±0,45, р<0,001). Було виявлено достовірний вплив на ВДТ: рівня глюкози натще (р=0,029), ТГ (р=0,049) на ВДТ букального епітелію, рівнів ЗХС (р=0,019), ХС ЛПВЩ (р=0,032), ІМТ (р=0,029) на ВДТ теломер крові у групі 2, рівня ХС ЛПНП на ВДТ крові (р=0,042), КВ (р=0,029) на наявність більш довгої ВДТ клітин букального епітелію та ІМТ (р=0,015) на наявність більш короткої ВДТ клітин букального епітелію у групі 3, вплив рівня ВЕФР на ВДТ крові як у групі 2 (р=0,005), так і у групі 3 (р=0,046) та на рівень ВДТ букального епітелію у групі 2 (р=0,001), вплив рівня 8-OH-dG на ВДТ крові у групі 2 (р=0,001) та ВДТ букального епітелію (р=0,002) у групі 3.

Одним із напрямків дослідження було визначення того, чи є передчасне біологічне старіння, що оцінюється за зменшенням ВДТ, додатковим фактором, що збільшує КВР в осіб, які страждають на ГХ, у тому числі при наявності коморбідного перебігу із ЦД 2 типу та СГТ, тому має велике клінічне значення. З цією метою нами було проведено дослідження значень показників, які використовуються як визначені маркери КВР, по відношенню до ВДТ. Отже було виявлено, що при коморбідній патології коротка ВДТ асоціюються з вищими рівнями АТ, ніж при довгій ВДТ, проте достовірні відмінності спостерігалися лише у групі пацієнтів з ГХ та ЦД 2 типу при порівнянні рівнів ПАТ у пацієнтів, які потрапили до квартиля 1 та квартиля 4 як ВДТ крові (р=0,005), так й клітин букального епітелію (р=0,001), рівнів САТ між пацієнтами квартиля 1 та квартиля 2 ВДТ крові (р=0,014) та рівнів ДАТ між пацієнтами квартиля 1 та квартиля 3 ВДТ букального епітелію (р=0,006). У групі 2 спостерігалося підвищення ІМТ при більш коротких теломерах. Достовірні відмінності ІМТ було отримано в результаті порівнянні між пацієнтами, які потрапили у квартилі 1 і 2 (31,58±0,64 та 29,83±0,55, відповідно, р=0,042) та між пацієнтами квартилів 1 і 4 (31,58±0,64 та 29,88±0,71, відповідно, р=0,049). При поєднаному перебігу ГХ, ЦД 2 типу та СГТ зниження ІМТ мало достовірний характер тільки в разі порівнянні між пацієнтами квартилів 2 та 3 ВДТ крові (29,42±0,67 та 27,58±0,55, відповідно, р=0,038). Після розподілу пацієнтів усіх груп за квартилями ВДТ клітин букального епітелію не було виявлено достовірних відмінностей ІМТ залежно від ВДТ. Також було виявлено посилення атерогенності дисліпідемії за наявності більш короткої ВДТ, що спостерігалося у групах ізольованої ГХ та ГХ із ЦД 2 типу. Так, у групах 1 та 2 при короткої ВДТ порівняно з довгою ВДТ були достовірно вище рівні ЗХС (ВДТ крові – (р=0,007) у групі 1, (р=0,002) у групі 2, ВДТ клітин букального епітелію- (р=0,049) у групі 1, (р=0,016) - у групі 2), рівні ХС ЛПНЩ (ВДТ крові - (р=0,008) у групі 1, (р=0,021) у групі 2, ВДТ клітин букального епітелію- (р=0,046) у групі 1, (р=0,006) – у групі 2). При поєднаному перебігу ГХ, ЦД 2 типу та СГТ при розподілі пацієнтів за квартилями зміни ВДТ крові та клітин букального епітелію не супроводжувались суттєвими відмінностями показників ліпідного обміну.

При визначенні особливостей вуглеводного обміну було виявлено тенденцією до зниження рівня глюкози натще при більш довгих теломерах в усіх групах пацієнтів, проте достовірні відмінності цього показника спостерігались тільки у групах 1 та 2 ( при порівнянні ВДТ крові відповідно р=0,001 у групі 2, ВДТ букального епітелію (р=0,033) у групі 1 та (р<0,001) у групі 2).

Нами було проведено аналіз значення корекції визнаних модифікованих антропометричних та метаболічних факторів ризику для ВДТ. Так, оцінюючи значення рівня АТ, було проведено порівняння ВДТ при різних рівнях АТ: цільових та нецільових рівнях (відповідно до рекомендацій ЕТК, 2018). Визначено, що у пацієнтів з ізольованою ГХ не спостерігалося достовірних відмінностей ВДТ як крові, так клітин букального епітелію залежно від наявності цільових рівнів АТ, але при поєднаному перебігу ГХ та ЦД 2 типу спостерігалась суттєво більш коротка ВДТ у пацієнтів, що не мали цільових рівнів як САТ, так і ДАТ, що є вагомим фактом, який підтверджує важливість контролю АТ при ЦД (ВДТ крові при цільових рівнях САТ -1,45±0,19, при нецільових рівнях САТ - 0,89±0,04, р=0,011, відповідно; ВТД букального епітелію при цільових рівнях САТ - 0,99±0,09, при нецільових рівнях САТ - 0,87±0,04, р>0,05, відповідно; ВДТ крові при цільових рівнях ДАТ -1,43±0,01, при нецільових - 0,94±0,04, р<0,001, відповідно; ВДТ букального епітелію при цільових рівнях ДАТ - 1,27±0,01, при нецільових рівнях ДАТ - 0,88±0,04, р<0,001, відповідно). Наявність ПАТ в межах рекомендованих значень також асоціювалось з достовірно більш довгими теломерами як крові (р=0,013), так і клітин букального епітелію (р=0,004) порівняно з хворими з більш високим значенням ПАТ. У пацієнтів при поєднаному перебігу ГХ, ЦД 2 типу та СГТ не було виявлено достовірних відмінностей ВДТ крові та клітин букального епітелію залежно від наявності цільових рівнів АТ.

Було виявлено, що наявність цільових рівнів показників ліпідного обміну при ізольованої ГХ асоціювалася з різноспрямованим характером ВДТ: при цільових значеннях ЗХС, ТГ, ХС ЛПНЩ ВДТ крові була коротше , а ВДТ клітин букального епітелію довше, ніж у пацієнтів, що мали нецільові рівні цих показників, проте достовірних відмінностей знайдено не було (р>0,05). Наявність цільових рівней ХС ЛПВЩ асоціювалася з достовірно більш кроткими теломерами крові (1,23±0,07 проти 1,40±0,05, р=0,045) та букального епітелію (1,19±0,06 проти 1,40±0,08, р=0,040) у цій групі пацієнтів .

Серед пацієнтів з коморбідною патологією наявність цільових рівнів ліпідів асоціювалась з більш довгою ВДТ, ніж при не цільових рівнях ліпідів, незалежно від функціонального стану ЩЗ. Було виявлено, що цільові рівні ЗХC супроводжувались довшою ВДТ крові, ніж при нецільових рівнях ЗХС, як при ГХ та ЦД 2 типу (1,02±0,07 проти 0,84±0,03, р=0,015), так й при поєднаному перебігу ГХ, ЦД 2 типу та СГТ (1,18±0,20 проти 0,88±0,04, р=0,016) . При цільових рівнях ХС ЛПНЩ спостерігалася достовірно довша ВДТ крові у пацієнтів групи 2 (0,98±0,06 проти 0,82±0,05, р=0,027) та групи 3 (1,16±0,02 проти 0,91±0,04, р=0,046) та ВДТ клітин букального епітелію у групі 2 (0,91±0,05 проти 0,77±0,04, р=0,017), ніж при нецільових рівнях ХС ЛПНЩ. При цільових значеннях ТГ спостерігалась довша ВДТ, ніж при нецільових рівнях ТГ, але достовірні відмінності спостерігалися лише у групі 2 при порівнянні ВДТ крові (1,08±0,07 проти 0,75±0,03, р<0,001). Аналогічна тенденція спостерігалася при наявності цільових значень ХС ЛПВЩ: більш довгі теломери при цільових рівнях, проте достовірні відмінності з пацієнтами, які не мали цільових рівнів, спостерігалися тільки при порівнянні ВДТ крові у групі ГХ та ЦД 2 типу (1,05±0,08 проти 0,86±0,04, р=0,035).

Аналізуючи вплив наявності компенсаторного стану вуглеводного обміну на ВДТ у пацієнтів з коморбідною патологією, переконливі дані були отримані тільки у групі поєднаного перебігу ГХ та ЦД 2 типу: при рівнях глюкози натще <6,5 ммоль/л спостерігалися достовірно довша ВДТ як крові (1,02±0,07 проти 0,84±0,03, р=0,015), так і клітин букального епітелію (1,04±0,08 проти 0,79±0,036, р=0,001), ніж при більш високих значеннях глюкози. У пацієнтів, що мали рівень HbA1c<6,9% спостерігалася достовірно довша ВДТ крові, ніж при рівнях HbA1c більше 7,0% (1,04±0,06 проти 0,78±0,03, р<0,001), але достовірних відмінностей ВДТ клітин букального епітелію знайдейно не було (0,94±0,04 проти 0,8610±0,05, р>0,05). При поєднаному перебігу ГХ, ЦД 2 типу та СГТ наявність ознак компенсації вуглеводного обміну супроводжувалась більшою ВДТ як крові, так і клітин букального епітелію, ніж при недостатньому глікемічному контролі, проте достовірних відмінностей знайдено не було.

За допомогою однофакторного дисперсійного аналізу нами було проведено визначення впливу модифікованих антропометричних та метаболічних факторів ризику, що змінюються у двох напрямках: наявність цільових рівнів і нецільових рівнів, на ВДТ. Виявлено достовірно значимий вплив наявності цільових значень рівня ЗХС (р=0,041), ТГ (р<0,001), ХСЛПДНЩ (р=0,049), ХСЛПВЩ (р=0,031) у групі 2 та рівня ЗХС (р=0,016) у групі 3 на ВДТ крові, вплив наявності цільових значень ХС ЛПВЩ (р=0,040) на ВДТ клітин букального епітелію у групі 1. Було встановлено значний вплив наявності компенсації ЦД 2 типу на ВДТ: у групі 2 наявність цільових рівней глюкозі натще достовірно впливала як на ВДТ крові (р=0,036), так і ВДТ клітин букального епітелію (р=0,001), наявність цільових рівнів HbA1c також достовірно впливала на ВДТ крові (р=0,002) та клітин букального епітелію (р=0,018). Виявлено достовірний вплив цільових рівнів САТ на ВДТ крові у групі 2 (р<0,001), цільових рівней ДАТ на ВДТ клітин букального епітелію - у групі 1 (р=0,012) та у групі 2 (р=0,036). Досягнення рекомендованих рівнів ПАТ достовірно впливало на ВДТ в усіх групах пацієнтів: на ВДТ клітин букального епітелію у групі 1 (р=0,004), на ВДТ крові у групі 2 (р<0,001) та ВДТ клітин букального епітелію у групі 3 (р=0,039).

Отримані результати свідчать про значний вплив АТ, метаболічних порушень, ДЕ, ОС на процеси судинного старіння при досліджуваної коморбідності захворювань, що робить припущення про можливість використання ВДТ в якості маркера серцево-судинного прогнозу значимим для цієї категорії хворих.

У дисертаційній роботі певна увага приділялась дослідженню гендерних особливостей досліджуваних процесів метаболізму, ЕД, ОС, процесів судинного старіння у групах пацієнтів з коморбідною патологією. Так у групах пацієнтів з коморбідною патологією було виявлено збільшення проатерогенних фракцій ліпідів у жінок порівняно з чоловіками, але достовірних відмінностей знайдено не було. У жінок із ГХ та ЦД 2 типу при супутньому СГТ була виявлена більш виражена дисліпідемія, ніж при відсутності порушення функції ЩЖ, що проявлялося достовірним збільшенням рівнів ЗХС (р=0,036), у чоловіків вплив СГТ на показники ліпідного обміну не приводив до статистично значимих відмінностей. При аналізі показників вуглеводного обміну у жінок групи 3 спостерігалися достовірно нижчі рівні глюкози натще, ніж у чоловіків (р=0,012), між іншими показниками вуглеводного обміну достовірних відмінностей за статтю знайдено не було. При міжгруповому порівнянні у жінок групи 3 спостерігались достовірно нижчі рівні глюкози натще (р=0,001) та індекс НОМА- IR (р=0,004), ніж у жінок групи 2. Між чоловіками групи 2 та 3 статистично значущі відмінності були відсутні. Проведення однофакторного дисперсійного аналізу виявило достовірний вплив стати на рівень глюкози натще (р=0,012) у пацієнтів при коморбідному перебігу ГХ, ЦД 2 типу та СГТ.

Порівняльний аналіз показників ОС у групах пацієнтів з коморбідною патологією залежно від статі не виявив достовірних відмінностей між жінками та чоловіками в усіх групах хворих за рівнями МДА та SH-груп. Активність ГПО у групі ГХ та ЦД 2 типу в жінок була вірогідно вище, ніж у чоловіків (р=0,006), що узгоджується з результатами дослідників, які виявили більш високий антиоксидантний потенціал у женок, ніж у чоловіків у фізіологічних умовах [251], а рівень 8-OHdG в групі пацієнтів з ГХ, ЦД 2 типу та СГТ у чоловіків був достовірно вищий, ніж у жінок (р=0,048). Виявлено достовірно значимий вплив статі на активність ГПО (р=0,006) у групі пацієнтів з ГХ та ЦД 2 типу та рівні 8-OHdG (р=0,036).

Аналіз гендерних відмінностей показників ЕД та системного хронічного запалення не виявив суттєвого гендерного впливу на рівні ВЕФР, кількість ЦДЕК, СРП та ФНП-α, проте наявність СГТ приводила до погіршення маркерів ЕД як у жінок, так і в чоловіків, хоча статистично значимих відмінностей отримано не було. Значення ТКІМ у чоловіків було вище, ніж у жінок незалежно від функціонального стану ЩЗ, проте достовірні відмінності спостерігалися лише при порівняні у групі 2 (р=0,005). Також не було визначено гендерних відмінностей ВДТ в досліджуваних групах та не було виявлено достовірного впливу статі на ВДТ в групах, незалежно від патологічного процесу.

Згідно з завданнями дослідження був проведений аналіз досліджуваних показників залежно від вікової підгрупи та визначення впливу віку на показники, що досліджуються. Так, не було виявлено статистично значущіх вікових відмінностей між антропометричними та метаболічними показниками у групі пацієнтів із ізольованою ГХ. У групі пацієнтів із поєднаним перебігом ГХ та ЦД 2 типу у віковій підгрупі 44-60 років порівняно з пацієнтами старшої вікової підгрупи спостерігалась достовірно більша МТ (р=0,024), більш виражена дисліпідемія, що супроводжувалось достовірно вищими рівнями ТГ(р=0,008), ХС ЛПДНЩ (р=0,001) та нижчими рівнями ХС ЛПВЩ (р=0,001), був достовірно вищий рівень інсуліну (р=0,034), рівень ТТГ (р=0,013), Т3віл(р=0,001) та рівні артеріального тиску (САТ (р=0,001), ДАТ(р=0,049) та ПАТ (р=0,021)) ніж у пацієнтів у віковому діапазоні 61-75 років. При поєднаному перебігу ГХ, ЦД 2 типу та СГТ не спостерігалося достовірних відмінностей антропометричних та метаболічних показників залежно від вікової категорії. Було виявлено достовірний вплив віку на антропометричні та метаболічні показники у пацієнтів лише у групі поєднаного перебігу ГХ та ЦД 2 типу: влив на ТГ(р=0,008), ХС ЛПДНЩ (р<0,001), ХС ЛПВЩ (р=0,002), інсулін (р=0,018), ТТГ (р=0,013), САТ (р<0,001), ДАТ (р=0,049),ПАТ (р=0,014). Таким чином, вікові особливості метаболічних та антропометричних порушень треба приймати до уваги не тільки оцінюючи загальний КВР, але й при розробці лікувально-профілктичних методів особливо у разі поєднаного перебігу ГХ та ЦД 2 типу.

Існують дані, що з віком ОС посилюється [319]. Так у дослідженнях Carracedo et al. [176] було показано, що у людей з віком спостерігається значне збільшення MДA, проте у нашій роботі подібні тенденції не спостерігалися. Було виявивлено достовірно нижчий рівень МДА у хворих групи 1 та 2 у старшій віковій підгрупі, ніж у підгрупі віком 44-60 років (р=0,034 при порівнянні в групі 1, р=0,004 – в групі 2, відповідно). У групі 3 підвищення МДА у старшій віковій підгрупі не мало статистично значущих відмінностей. У групах пацієнтів з коморбідною патологією рівень 8-OH-dG був достовірно вище у старшій віковій підгрупі (р=0,001) незалежно від функції ЩЗ, при ізольованій ГХ достовірних відмінностей цього показника між віковими підгрупами не виявлено. У пацієнтів старшої вікової підгрупи спостерігалося зниження активності АОЗ за рахунок більш низьких рівнів SH-груп порівняно з більш молодими хворими, незалежно від патологічних станів, але достовірні відмінності між віковими підгрупами не спостерігалися (р>0,05 для усіх груп пацієнтів), та достовірно нижчої активності ГПО у групах з коморбідною патологією (р=0,028-при порівнянні у групі 2, р=0,041 – при порівнянні у групі 3, відповідно). При порівняльному міжгруповому аналізі показників ОС серед осіб віком 44-60 років не було знайдено достовірних відмінностей. Серед осіб старшої вікової підгрупи були знайдені вірогідні відмінності активності ГПО між групами 1 та 2 (р=0,007), групами 1 та 3 (р=0,003), рівнями МДА між групами 1 та 3 (р=0,001). При коморбідній патології виявлені достовірні кореляційні зв’язки показників, що характеризують ОС, з показниками вуглеводного та ліпідного обміну, рівнями АТ залежно від вікової підгрупи [ група 2 пацієнти віком 44- 60 років: ГПО-САТ (r=0,606, р=0,001) ГПО-глюкоза натще (r=-0,432, р=0,001) SH-групи-ХС ЛПВЩ (r=0,557, р<0,001), SH-групи-ТГ (r=-0,669, р<0,001); група 2 пацієнти віком 61-75років: ГПО-ХС ЛПНЩ (r=0,418, р<0,001); група 3 пацієнти віком 44-60 років: МДА-ЗХС (r=0,415, р=0,011); група 3 пацієнти віком 61-75 років: ГПО-ЗХС (r=0,506, р<0,001)], що свідчить на користь припущення про сумарний узаємозв’язок цих процесів з негативним впливом на процеси перебігу досліджуваних захворювань та збільшенням загального КВР. Встановлено наявність достовірного впливу віку на рівні 8-OH-dG(р<0,001), рівень МДА (р=0,004), активність ГПО (р=0,028) у групі ГХ та ЦД 2 типу, що є свідченням того, що при коморбідній патології не тільки патологічні процеси мають вплив на інтенсивність ОС, але значною мірою впливає й вік.

У нашому дослідженні у групах з коморбідною патологією чітко простежувалось поглиблення ЕД з віком, що узгоджується з даними більш ранніх робіт, які продемонстрували, що ЕД є одним з центральних механізмів, що сприяють старінню судин та розвитку серцево-судинних подій [381]. Проте достовірні вікові відмінності в нашій роботі спостерігались тільки в групі 2 при порівнянні кількості ЦДЕК (р=0,007) та ТКІМ (р=0,002) – в групі 3. Виявлені статистично значимі кореляційні зв`язки між рівнями ВЕФР та БВ (r=0,280, р=0,030), кількістю ЦДЕК та коеф. старіння (r=-0,268, р=0,038) у 3 групі, кількістю ЦДЕК та коеф. старіння (r=-0,203, р=0,024), індексом швидкості старіння (r=-0,213, р=0,018), коеф. швидкості старіння (r=-0,291, р=0,001) у 2 групі. У групі пацієнтів з ізольованою ГХ з віком спостерігались достовірно нижчі рівні ФНП-α (р=0,025). При поєднаному перебігу ГХ та ЦД 2 типу виявлено достовірно вищі рівні СРП (р=0,028) та нижчі рівні ФНО-α (р=0,004) у осіб старшої вікової підгрупи. У пацієнтів з ГХ, ЦД 2 типу та СГТ віком від 61 до 75 років спостерігалося достовірне зменшення рівня СРП, ніж у більш молодшої групи (р=0,043) на тлі незначних змін ФНО-α (р>0,05). Отримано достовірний вплив віку на рівні СРП (р=0,028) у групі 2. Були знайдені достовірні кореляційні зв`язки між ФНП-α і коефіцієнтом швидкості старіння у пацієнтів із ГХ та ЦД 2 типу віком від 61 до 75 років (r=-0,434,р=0,001) та у пацієнтів із ГХ, ЦД 2 типу та СГТ віком від 44 до 60 років (r=0,436,р=0,001). Отримані результати свідчать про значимість хронічного запалення як вік-асоційованого процесу незалежно від супутнього захворювання.

Порівняльний аналіз ВДТ з урахуванням вікової підгрупи виявив наявність більш короткої ВДТ крові та клітин букального епітелію у підгрупах пацієнтів старше 60 років при наявності коморбідної патології незалежно від функціонального стану ЩЗ, однак достовірні вікові відмінності були отримані тільки при порівнянні ВДТ клітин букального епітелію у 3 групі (ВДТ у пацієнтів віком 44-60 років -1,06±0,05 ум.од, віком 61-75 років - 0,91±0,03 ум.од., р=008).

Аналіз показників, що вивчались у цьому дослідженні, в групі пацієнтів із поєднаним перебігом ГХ, ЦД 2 типу та СГТ проводився зокрема з урахуванням рівня ТТГ. У метааналізі N. Rodondi продемонстровано, що ризик ССЗ і смертності підвищувався у хворих з ТТГ> 7 мкОД/мл [336]. Беручи до уваги той факт, що ряд авторів виділяють рівні ТТГ 6-7 як порогові для оцінки КВР [151,279], проте припускаючи, що наявність коморбідної патології може посилювати негативний вплив підвищенних рівнів ТТГ у нижчому діапазоні, порогом розподілу ми ураховували рівень ТТГ 6,0 мкМО/м . В процесі дослідження було виявлено, що при рівнях ТТГ 6,1-10,0 мкМОд/мл спостерігалися достовірно більш високі рівні ЗХС (5,88±0,07 ммоль/л проти ±5,70±0,05 ммоль/л, р=0,039) та ТГ (2,28±0,18 ммоль/л проти 1,81±0,15 ммоль/л, р=0,048), що вказує на більш атерогенну дисліпідемію, ніж при рівнях ТТГ до 6,0 мкМОд/мл, що необхідно враховувати оцінюючи прогноз. Співставлення показників вуглеводного обміну та інсулінорезистентності продемонструвало достовірно вищі рівні глюкози (7,82±0,36 ммоль/л проти 6,31±0,24 ммоль/л, р<0,001), рівня HbA1c (7,46±0,15% проти 6,98 ±0,14%, р=0,022), не достовірно вище значення HOMA-IR (7,15±0,76 проти 5,84±0,48, р>0,05) при рівнях ТТГ у діапазоні 6,1-10,0 мкМО/мл, ніж при більш низьких рівнях ТТГ. При рівнях ТТГ від 6,1 до 10,0 мкМОд/мл були виявлені незначно нижчі рівні МДА (р>0,05) та вищі рівні 8-OHdG (р>0,05) на тлі достовірно вищій активності ГПО (р=0,022), але достовірно нижчих рівнях SН-груп (р=0,046) порівняно із пацієнтами з рівнем ТТГ до 6,0 мкМОд/мл, що свідчить що рівні ТТГ мають суттєве значення для інтенсивності ОС, впливаючи більшою мірою на ступінь АОЗ.

При рівнях ТТГ 6,1-10,0 мкМОд/мл спостерігалися достовірно вищі рівні ВЕФР (585,77±25,39 пг/мл проти 401,56±27,87 пг/мл, р<0,001) на тлі відсутності достовірних відмінностей рівнів ФНП-α та СРП (р>0,05). ВДТ при рівнях ТТГ від 6,1до 10,0 мкМОд/мл була меньшою, ніж при нижчих рівнях ТТГ (ВДТ крові: 0,88±0,06 проти 0,96±0,06, ВДТ клітин букального епітелію: 0,95±0,04 проти 0,98±0,04,), хоча достовірних відмінностей знайдено не було (р>0,05). Отримані результати у сукупності свідчать, що при рівнях ТТГ більш 6,0 мкМОд/мл має місце суттєве погіршення показників, які впливають на загальний КВР та розцінюються в якості маркерів прогнозу або предикторів несприятливого перебігу та прогресування, що необхідно ураховувати при розробці плану лікувально-профілактичних заходів при цих коморбідних станах.

На підставі виявлених патогенетичних ланок розвитку та прогресування ГХ у поєднанні з ЦД 2 типу залежно від функціонального стану ЩЗ нами було створено метод прогнозування ССУ за допомогою бінарної логістичної регресії, яка дозволяє досить точно виявити ознаки, які істотно впливають на результат захворювання.

Згідно запропонованого методу, імовірність  виникнення серцево-судинних ускладнень у пацієнтів із ГХ та ЦД 2 типу без порушення функції ЩЗ визначається за формулою:

=[1+ exp(-(2,156\* X1 +0,391\*X2 – 1,277\* X3+0,405\* X4 +0,526\* X5 –6,240\*X6 – 7,994))]-1

де X1 – рівень ХС ЛПВЩ; X2 -значення HOMA-IR; X3 - рівень глюкози натще; X4 – кількість ЦДЕК; X5 – рівень 8-OH-dG; X6 – ВДТ крові.

Імовірність  виникнення ССУ у пацієнтів з ГХ, ЦД 2 типу та СГТ визначається за формулою:

=[1+ exp(-(-10,826 \* X1 – 25,252\*X2 –0,382 \* X3+0,523\* X4 – 1,438 \* X5 +2,935 \*X6 +0,016 \* X7 + 41,554))]-1

де X1 – ВДТ крові, X2 - ВДТ клітин букального епітелію, X3 - рівень САТ, X4 – рівень ПАТ, X5 – рівень 8-OH-dG, X6 – рівеньТТГ, X7 – рівень ВЕФР.

За допомогою ROC-аналізу доведена висока прогностична значущість визначення рівня ХС ЛПВЩ, індексу HOMA-IR, рівня глюкози натще, кількості ЦДЕК, рівня 8-OH-dG плазми, ВДТ крові відносно розвитку ССУ при ГХ та ЦД 2 типу (площа під ROC-кривою (AUC) - 0,950 (95% довірчий інтервал: 0,884-1,000; р<0,001)); а визначення ВДТ крові, ВДТ клітин букального епітелію, рівня САТ, рівня ПАТ, рівня 8-OH-dG плазми, рівня ТТГ та ВЕФР має високу прогностичну значущість відносно розвитку ССУ при ГХ, ЦД 2 типу та СГТ - площа під ROC-кривою (AUC) - 0,991 (95% довірчий інтервал: 0,978 - 1,000; р<0,001). Корисність математичних моделей була перевірена на практиці при прогнозуванні розвитку ССУ у пацієнтів відповідних категорій. Результати перевірки дозволили підтвердити, що застосування синтезованої логістичної моделі дозволить проводити своєчасну ранню діагностику, лікування та профілактику у хворих із поєднаним перебігом ГХ та ЦД 2 типу залежно від функціонального стану ЩЗ для попередження розвитку ССУ.

Згідно існуючих рекомендацій, призначення статинів є одним з основних принципів сучасної антидіабетичної терапії, яка повинна призначатися хворим на ГХ та ЦД 2 типу з метою зниження КВР. У нашому дослідженні призначення статинів у групі пацієнтів з ГХ та ЦД 2 типу асоціювалось із зниженням САТ у 11,54±2,56% пацієнтів та ДАТ у 8,97±2,29% пацієнтів, що призвело до зниження ПАТ у 19,23±3,15% пацієнтів. У 1,92±1,1% пацієнтів ці зміни призвели до досягнення цільових рівнів САТ, у 1,28±0,90% пацієнтів – цільових рівнів ДАТ. Статинотерапія пацієнтів з ГХ та ЦД 2 типу не супровождувалася достовірними змінами МТ (р>0,05) та ІМТ (р>0,05), але приводила до очікуваного покращення ліпідного обміну через 1 рік спостереження: достовірне зниження рівня ЗХС (5,25±0,10 ммоль/л проти 4.83±0.08 ммоль/л, p=0,001), ХС ЛПНЩ (3.21±0.11 ммоль/л проти, 2.70±0.08 ммоль/л, p<0,001), ХС ЛПДНЩ (0.85±0.04 ммоль/л проти 0.79±0.04 ммоль/л, p<0,001), ТГ (1.90±0.07 ммоль/л проти 1.81±0.07 ммоль/л, p<0,001), підвищення ХС ЛПВЩ (1,22±0,03 ммоль/л проти 1,24±0,03 ммоль/л, p=0,001), але досягнення цільових рівнів ЗХС спостерігалось лише у 46,15±3,99% пацієнтів, ХС ЛПНЩ – у 27,56±3,58% пацієнтів, ХС ЛПВЩ – у 53,85±3,99% пацієнтів. Додавання терапії статинами призводило до підвищення рівня інсуліну, але показники не перевищували референсних значень (23,03±1,09 мкMО/мл проти 22,64±1,19 мкMО/мл), зниження рівнів глюкози натще, підвищення рівнів HbA1с та HOMA-IR, проте отримані відмінності були не достовірні (р>0,05). З одного боку, у сукупності ці дані підтверджують існуючу думку про погіршення резистентності до інсуліну навіть при використанні невисоких доз статинів [2], проте з іншого, співпадають з результатами Aktay G та співав [137], які на моделях тварин із стрептозотоцин-індукованим ЦД отримали зниження рівня глюкози натще на тлі лікуванням аторвастатином. Призначення статинів призвело до достовірного підвищення рівнів ВЕФР (326,03±14,22пг / мл проти 355,17±14,11 пг / мл, р<0,001) на тлі зниження кількості ЦДЕК (12,13±0,38 кл./мл проти 10,49±0,28 кл./мл, р=0,001), що може свідчити про те, що зменшення морфологічного пошкодження ендотелію відбувається за рахунок збільшення експресії факторів росту стимуляції ангіогенезу, зокрема ВЕФР. Не спостерігалося достовірного зниження ТКІМ ЗСА на тлі лікуванням статинами протягом 1 року спостереження (0,078±0,001 мм проти 0,077±0,001 мм, р>0,05) у даної групи пацієнтів. Виявлене достовірне зниження рівнів СРП (р=0,001) та ФНП-α (р=0,001) на тлі статинотерапії в пацієнтів із ГХ та ЦД 2 типу можна розцінити як прояв не тільки протизапального, але й ендотелійпротекторного впливу статинів.

Виявлене у нашій роботі напруження оксидантно-антиоксидантного балансу: достовірне підвищення рівня SH-групи (р=0,001) та зниження рівня 8-OH-dG крові (р=0,001) на тлі не значного підвищення рівня МДА (р>0,05) та зниження активності ГПО (р>0,05), співпадає з даними, які з'явилися в останні роки, щодо можливого посилення ОС на тлі лікування статинами [267,269,412].

Незважаючи на неоднозначний вплив статинів на вуглеводний обмін, ОС та ЕД мало місце невелике, але достовірне подовшення ВДТ як крові (р=0,001) так і клітин букального епітелію (р=0,008). У осіб, у яких на тлі статинотерапії відмічалось подовшення ВДТ як крові, так і клітин букального епітелію (n=54), більшою мірою мав місце позитивний вплив на значну кількість досліджуваних показників порівняно з пацієнтами, у яких на тлі статинотерапії відмічалося вкорочення ВДТ або відсутність будь-яких змін ВДТ (n=72): на наявність цільових рівнів САТ (у 44,44±6,76% пацієнтів проти 26,39±5,19% пацієнтів, р=0,035), зниження рівня ЗХС (4,46±0,13 ммоль/л проти 5,05±0,11ммоль/л, р=0,001), досягнення цільових рівнів ЗХС (у 35,18±6,50% пацієнтів проти 11,11%±3,70 пацієнтів, р=0,002), зниження рівня ХС ЛПНЩ (2,42±0,14моль/л проти 2,96±0,12 ммоль/л, р=0,006), досягнення цільових рівнів ХС ЛПНЩ (у 31,48±6,32% пацієнтів проти 12,50±3,89% пацієнтів, р=0,010), достовірно нижчі рівні 8-OH-dG (13,41±0,37 пкг/мл проти 15,16±0,39 пкг/мл, р=0,002) та нижчі рівні МДА (6,37±0,23 мкмоль/л та 6,39±0,21 мкмоль/л, р>0,05), ВЕФР (335,62±27,05 пг/мл проти 374,93±20,80 пг/мл,р>0,05) і СРП (7,06±0,39 мг/л проти 7,53±0,28 мг/л, р>0,05), але достовірних відмінностей не було.

Проведення кореляційного аналізу виявило достовірні негативні зв`язки значної сили, яких не було до лікування статинами, між ВДТ та віковими показниками, що характеризують процеси старіння, а саме: між ВДТ крові та БВ (r=-0,776, р=0,040), ВДТ крові та індексом швидкості старіння (r=-0,788, р=0,035), ВДТ крові та коефіцієнтом швидкості старіння (r=-0,769, р=0,043).

Однофакторний дисперсійний аналіз дозволив виявити наявність значного впливу прийому статинів на рівень ЗХС (р=0,001), ХС ЛПНЩ (р=0,001), ЦДЕК (р<0,001), СРП (р<0,001), ФНП-α (р=0,009) та рівень SH-груп (р=0,006). Незважаючи на наявність суперечливих даних щодо негативного впливу статинів на окремі ланки метаболізму, у пацієнтів з ГХ та ЦД 2 типу отримані результати свідчать про незаперечну користь статінотерапії, а наявність асоціації між змінами ВДТ та визнаними факторами КВР на тлі лікуванням статинами надають додаткової сили щодо можливості використання ВДТ як додаткового маркера КВР в пацієнтів цієї категорії.

Приймаючи до уваги суперечливі дані відносно прогресування ОС на тлі лікування статинами, зокрема у осіб з коморбідною патологією, яка включає ЦД 2 типу, розроблено метод оцінки інтенсивності та прогнозуванняпрогресування оксидативного стресу, який полягає в тому, що у пацієнтів з ГХ, ЦД 2 тиипу та СГТ на тлі статинотерапії на підставі лабораторних ознак таких, як рівень МДА та SH-груп за допомогою математичного апарату визначають рівень ОС, додатково обстежуючи та враховуючи активність ГПО, рівень 8-OH-dG, інформацію щодо вживання статинів, рівень САТ та рівень ТТГ, за регресійним рівнянням визначають у пацієнта ймовірність прогресування ОС за формулою:

 =[1+ exp(4,229 *X1* - 2,530 *X2*- 0,059 *X3* + 0,871 *X4*+ 3,380 *X5* - 0,149 *X6* - 0,611 *X7* + 29,490)]-1,

де  – імовірність прогресування оксидативного стресу у пацієнтів з ГХ та ЦД 2 типу в поєднанні з СГна тлі статинотерапії ; *X1*– рівень МДА, *X2* – активність ГПО, *X3*– рівень SH-груп, *X4*– рівень 8-OH-dG, *X5*– інформація щодо прийому статинів (1 – не приймає; 2 – приймає), *X6* – рівень САТ, *X7* – рівень ТТГ.

Значення  лежить в межах від 0 до 1, чим ближче значення прогнозованої імовірності до 1, тим вище вираженість ОС, якщо значення  знаходиться в діапазоні від 0 до 0,5, робиться висновок, що у пацієнта низька ймовірність прогресування ОС, якщо  перевищує 0,5 – ймовірність прогресування ОС підвищена. За допомогою ROC- аналізу доведена висока прогностична значущість визначення цих показників відносно оцінки та прогнозування ОС на тлі статинотерапії (площа під ROC- кривою (AUC) - 0,992 (95% довірчий інтервал: 0,977-1,000; р<0,001)). Корисність математичної моделі була перевірена на практиці при визначенні інтенсивності ОС у пацієнтів з ГХ, ЦД 2 типу та СГТ. Запропонований метод дозволяє визначати ймовірність прогресування ОС у пацієнтів з ГХ, ЦД 2 типу та СГТ на тлі статинотерапії на основі клініко-лабораторних показників.

У роботі, згідно з завданнями дослідження, було проаналізовано ефективність застосування замісної терапії левотироксином та її вплив на основні кардіометаболічні показникі у пацієнтів з ГХ, ЦД 2 типу та СГТ. Адекватною клінічною відповіддю на індивідуально титраційні дози левотироксину через 1 рік спостереження вважали досягнення пацієнтами із ГХ, ЦД 2 типу та СГТ еутиреозу (середній рівень ТТГ до лікування -7,43±0,21 мкМОд/мл проти 3,58±0,66 мкМОд/мл наприкінці періоду спостереження, р=0,001). Слід зазначити, що досягнення еутиреозу супроводжувалося достовірною позитивною динамікою зниження АТ (САТ (р=0,001), ДАТ (р<0,001) та ПАТ (р<0,001)), що дозволило додатково ще 16,13±3,81% пацієнтам досягнути цільових рівнів САТ, 22,58±4,33% пацієнтам – цільових рівнів ДАТ. Ці дані співпадають з результатами метааналізу, який був проведений He W та співавт. у 2018 році, відносно суттєвого зніження АТ під впливом левотироксину**.** Крім того, було отримано значне покращення ліпідного обміну: достовірне зниження рівнів ЗХС (р<0,001), ТГ (р=0,019), ХС ЛПНЩ (р<0,001) та на тлі незначних змін рівнів ХС ЛПДНЩ (р>0,05) та ХС ЛПВЩ, що дозволило додатково 8,6±2,91% пацієнтам – досягнути цільових рівнів ЗХС, а 12,9±3,48% пацієнтам – цільових рівней ХС ЛПВЩ. Спостерігалося поліпшення вуглеводного обміну: достовірне зменшення рівня глюкози натще (6,98±0,22 ммоль/л проти 6,33±0,16 ммоль/л, р<0,001), HbA1c (7,19±0,11% проти 6,69±0,09%, р<0,001), достовірне зменшення індексу інсулінорезистентності - HOMA-IR (6,42±0,43 проти 5,66±0,30, р=0,001). Незважаючи на те, що в роботі нами не було отримано достовірних змін ІМТ (р>0,05), що було продемонстровано в інших дослідженнях [309], отримані результати можуть розцінюватися як позитивний вплив на модифіковані фактори КВР у цих пацієнтів.

Звертає на себе увагу зменшення проявів ДЕ на тлі досягнення еутиреозу під впливом замісної терапії левотироксином за рахунок достовірного зниження рівня ВЕФР (482,77±21,33пг/мл проти 418,82±15,68пг/мл, р<0,001) при відсутності істотного зниження рівня ЦДЕК (10,29 ± 0,34 кл./100 мкл проти 9,95±0,30 кл./100 мкл, р>0,05), що збігається з результатами Gong N і співавт. [218], які виявили зниження дисфункції ендотелію на тлі лікування левотироксином в експерименті на щурах з СГТ та даними та Nasmi Niknam та співавт., які продемонстрували поліпшення ЕД у пацієнтів з СГТ на тлі лікування левотироксином [302]. Відсутність достовірних змін кількості ЦДЕК на тлі замісної терапії можливо може бути пояснено існуючим уявленням, що ЕД при СГТ не супроводжується вираженим морфологічним ушкодженням ендотелію [100], а наявність підвищеної кількості ЦДЕК ще до лікування переважно обумовлена наявністю ГХ та ЦД 2 типу.

Достовірне зниження рівня маркерів хронічного системного запалення: СРП (8,00±0,33 мг/л проти 7,14±0,26 мг/л, р<0,001), ФНП-α (13,4617±,64256 пг/мл проти 12,1932±,57976 пг/мл, р<0,001), узгоджується із даними інших дослідників, які вивчали динаміку процесів хронічного запалення під впливом левотироксину [33]. Аналіз балансу оксидантно-антиоксидантної системи виявив не значне зниження рівней МДА (р>0,05) та 8-OHdG (р>0,05) проте достовірне підвищення активності ГПО (р=0,001) та рівнів SH-груп (р<0,001) під впливом терапії левотироксином.

На тлі замісної терапії левотироксином у 63 (67,7±4,8%) пацієнтів спостерігалось збільшення ВДТ крові, у 17(18,3±4,0%) пацієнтів – зниження ВДТ крові та у 13 (14,0±3,6%) пацієнтів ВДТ крові не змінилась. Збільшення ВДТ клітин букального епітелію спостерігалось у 51(54,8±5,2%) пацієнта, зниження - у 37 (39, 8± 5,1%) пацієнтів та у 5 (5,4 ± 2,3%) пацієнтів ВДТ клітин букального епітелію не змінилась.

Однофакторний дисперсійний аналіз дозволив виявити достовірний вплив терапії левотироксином на рівні показників ліпідного обміну (рівні ЗХС (р=0,001), ХС ЛПНЩ (р=0,021)), вуглеводного обміну (рівні глюкози (р=0,020), HbA1с (р=0,001)), тиреоїдного обміну – рівні ТТГ (р=0,001), функціонального стану ендотелію - рівні ВЕФР (р = 0,017),  хронічного запалення - рівні СРП (р=0,012), антиоксидантної системи – рівні SH-груп (р=0,016), рівні АТ (САТ (р=0,016), ПАД (р=0,009)) та на значення БВ (р=0,045).

Був проведений аналіз змін досліджуваних показників на тлі замісної терапії левотироксином залежно від вихідного рівня ТТГ (до 6,0 мкМО/мл та від 6,1 до 10,0 мкМО/мл). Покращення ліпідного обміну спостерігалося в обох підгрупах пацієнтів, проте зниження ТГ при вихідному рівні ТТГ <6,0 мкМО/мл було достовірно більшою мірою, ніж при вихідному рівні ТТГ>6,0 мкМО/мл (1,69±0,13 ммоль/л проти 2,21±0,21ммоль/л, р=0,039). Суттєве покращення вуглеводного обміну спостерігалося незалежно від вихідного рівня ТТГ, проте за умови вихідного рівня ТТГ<6,0 мкМО/мл наприкінці періоду спостереження було виявлено достовірно більш низькі рівні глюкози (5,83±0,17 ммоль/л проти 6,98±0,27 ммоль/л, р=0,001) та глікованого гемоглобіну (6,38±0,11% проти 7,08±0,14%, р<0,001), ніж у пацієнтів з вихідним рівнем ТТГ >6,0 мкМО/мл. Незважаючи на значне зниження рівнів ВЕФР в обох підгрупах під впливом терапії левотироксином, рівні ВЕФР у підгрупі з вихідним рівнем ТТТ>6,0 мкМО/мл були достовірно вищі наприкінці терміну спостереження, ніж в підгрупі пацієнтів з рівнем ТТГ<6,0 мкМО/мл (460,61±23,12 пг/мл проти 385,87±20,36 пг/мл, р=0**,**012**).** Крім того, у пацієнтів з вихідним рівнем ТТГ<6,0 мкМО/мл на тлі прийому левотироксину спостерігались більш низькі рівні ХС ЛПДНЩ, 8-OH-dG, SH-груп, МДА, індексу НОМА-IR, нижча активність ГПО, ніж у пацієнтів з вихідним рівнем ТТГ >6,0 мкМО/мл, хоча ці відмінності не досягали статистичної значущості. БВ наприкінці періоду спостереження достовірно зменшився (р<0,001), незалежно від вихідного рівня ТТГ, що може бути пояснено покращенням більшості показників, вплив яких на БВ доведено або припускається.

Звертає на себе увагу, що у пацієнтів з ГХ, ЦД 2 типу та СГТ з вихідним рівнем ТТГ в діапазоні 4,1-6,0 мкОд/мл до початку замісної терапії левотироксином такі вагомі фактори серцево-судинного ризику, як ІМТ,САТ, ХС ЛПВЩ, глюкоза натще, НОМА-IR маликращі значення, ніж у пацієнтів з поєднаним перебігом ГХ та ЦД 2 типу після 12 місяців статинотерпії, причому при порівнянні ІМТ (р=0,004), НОМА-IR (р<0,001) та глюкози натще (р<0,001) ця різниця була достовірна. З іншого боку, значення рівнів ЗХС (р<0,001), ХС ЛПНЩ (р<0,001), СРП (р=0,028), ФНП-α (р<0,001) після лікування статинами у пацієнтів групи 2 були достовірно нижче, ніж у пацієнтів групи 3 з рівнем ТТГ<6,0 мкМО/мл до початку замісної терапії левотироксином. Виявлено різноспрямованість та недостовірність відмінностей (р>0,05) показників оксидативного стресу, ЕД та ВДТ при порівнянні пацієнтів групі 3 при ТТГ в діапазоні 4,1-6,0 мкОд /мл до призначення левотироксину з групою 2 наприкінці періоду спостереження: більш низькі рівні 8-OH-dG плазми крові, більш високі рівні ВЕФР, ТКІМ та ВДТ букального епітелію, низькі рівні SH-груп, вища активнісь ГПО, що свідчить, що підхід до замісної терапії осіб з рівнем ТТГ в діапазоні 4,1-6,0 мкОд /мл повинен бути індивідуалізованим та враховувати рівень вихідних даних показників, що є факторами КВР або мають на них значний вплив.

Таким чином, незважаючи на наявність значного покращення практичної більшості досліджуваних показників на тлі додаткового призначення статинів пацієнтам з ГХ та ЦД 2 типу та левотироксину пацієнтам з поєднаним перебігом ГХ, ЦД 2 типу та СГТ, необхідно враховувати та моніторувати негативний вплив статинів на показники, перед усім, вуглеводного обміну та оксидативного стресу при поєднаному перебігу ГХ та ЦД 2 типу, а в осіб з коморбідною патологією, яка включає ГХ, ЦД 2 типу та СГТ, приймаючи до уваги потенційні ризики від терапії левотироксином у осіб старших вікових груп, особливо при наявності ССЗ, при прийнятті рішення про необхідність замісної терапії необхідно використовувати індивідуальний підхід до стратифікації ризику та прогнозу, особливо при рівнях ТТГ в межах 4,0-6,0 мкМО/мл.

Отримані дані стали підставою для створення алгоритму ранньої комплексної діагностики та лікувально-профілактичної тактики для запобігання розвитку серцево-судинних ускладнень у хворих з поєднаним перебігом гіпертонічної хвороби, цукрового діабету 2 типу залежно від функціонального стану ЩЗ.

**ВИСНОВКИ**

# 1. У дисертаційній роботі подано теоретичне узагальнення та нове вирішення актуальної науково-практичної проблеми сучасної внутрішньої медицини, а саме удосконалення ранньої діагностики, прогнозування перебігу й диференційованої лікувальної тактики хворих з поєднаним перебігом гіпертонічної хвороби, цукрового діабету 2 типу та субклінічного гіпотиреозу на підставі комплексного вивчення гормонально-метаболічних, антропометричніх показників, маркерів ендотеліальної дисфункції, оксидативного стресу й процесів судинного старіння.

# 2. У хворих з коморбідним перебігом гіпертонічної хвороби, цукрового діабету 2 типу та субклінічного гіпотиреозу порівняно з хворими з коморбідністю ГХ та ЦД 2 типу спостерігаються достовірно вищі рівні ЗХС (р=0,002), ХС ЛПНЩ (р=0,048) на тлі достовірно нижчих рівнів глюкози натще (р=0,001), глікованого гемоглобіну (р=0,011) та індексу інсулінорезистентности (р=0,001), що свідчить про значну роль підвищених рівнів ТТГ в регуляції ліпідного та вуглеводного обміну під час зазначених патологічних станів.

3. Серед хворих на коморбідну патологію порівняно з хворими на ізольовану ГХ спостерігається зменшення кількості осіб з фізіологічним темпом старіння (за наявності субклінічного гіпотиреозу в 3 рази, а у разі відсутності порушення функції щитовидної залози - у 1,7 разу) та частіше виявлявся прискорений темп старіння: при ізольованій ГХ- у 31.13±4,50% хворих, при ГХ та ЦД 2 типу -у 53,85±3,99% хворих, при ГХ, ЦД 2 типу та СГТ –у 54,84±5,16 %. Коморбідна патологія характеризується вищим біологічним віком, ніж ізольована ГХ, наявність СГТ супроводжувалася достовірно нижчим біологічним віком (р=0,047) ніж у пацієнтів без порушення функції ЩЗ.

4. У пацієнтів з поєднаним перебігом гіпертонічної хвороби, цукрового діабету 2-го типу та субклінічного гіпотиреозу відбувається посилення оксидативного стресу переважно за рахунок зниження антиоксидантного захисту, ендотеліальної дисфункції, хронічного системного запалення та вкорочення відносної довжини теломер залежно від рівня ТТГ, що підтверджується достовірним зниженням рівнів SH-груп (р=0,046), активності ГПО (р=0,022), підвищенням рівнів ВЕФР (р<0,001) на тлі посилення процесів хронічного системного запалення й наявності коротшої довжини теломер при рівнях ТТГ, вищих за 6,0 мкМО/мл та наявністю достовірного впливу рівня ТТГ на активність ГПО (р=0,035), на рівні 8-OH-dG плазми (р=0,038), МДА (р=0,001), СРП (р=0,001), ФНП-α (р=0,032), ВЕФР (р=0,001), ВДТ клітин букального епітелію (р=0,014).

5. Поєднаний перебіг гіпертонічної хвороби та ЦД 2 типу, за умови відсутності порушення функції ЩЗ, характеризується наявністю достовірного впливу віку на більшість гормонально-метаболічних показників: МТ (р=0,024), рівні ТГ (р=0,008), ХС ЛПДНЩ (р<0,001), ХС ЛПВЩ (р=0,002), інсуліну (р=0,018), артеріального тиску (САТ (р<0,001), ДАТ (р=0,049), ПАТ (р=0,014)), СРП (р=0,028), 8-OH-dG(р<0,001), МДА (р=0,004), активність ГПО (р=0,028), кількість ЦДЕК (р=0,007), що є основою формування переважно прискореного темпу старіння в цій групі.

# 6. Серед хворих на ГХ в поєднанні із ЦД 2 типу вкорочені теломери виявлено в переважної більшості незалежно від функціонального стану ЩЗ. У разі поєднаного перебігу ГХ та ЦД 2 типу коротші теломери клітин букального епітелію порівняно з довшими теломерами асоціюються з вищими рівнями тригліцеридів (р=0,002), ХС ЛПДНЩ (р=0,012), глюкози крові (р=0,008), глікозильованого гемоглобіну (р=0,003), ТТГ (р<0,001), ВЕФР (р=0,008), ФНП-α (р<0,001), 8-OH-dG (р=0,001), МДА (р=0,027), ПАТ (р=0,001) та ТКІМ (р=0,009), а за умови поєднаного перебігу ГХ, ЦД 2 типу та субклінічного гіпотиреозу – з вищими рівнями інсуліну (р=0,008). Наявність укорочених теломер крові асоціюється звищими рівнями Т3 вільного (р=0,023) і ПАТ (р=0,005) у пацієнтів з ГХ та ЦД 2 типу і вищими рівнями ВЕФР (р=0,006), ТКІМ (р=0,037) і більшою активністю ГПО (р=0,041) у разі поєднаного перебігу ГХ, ЦД 2 типу та субклінічного гіпотиреозу.

# 7. Статинотерапія характеризується достовірним впливом на рівні СРП (р=0,001), ФНП-α (р=0,001), SH-груп (р<0,001), ЦДЕК (р<0,001). Визначена протизапальна, антиоксидантна та ендотелій-протекторна дія поряд зі збільшенням довжини теломер (крові - у 94 пацієнтів (60,3±3,9%), клітин букального епітелію - у 76 пацієнтів (48,7±4,0%)) підтверджує припущення щодо антиейджингових властивостей статинів. Погіршення інсулінорезистентності, незначне посилення процесів окиснення робить ці властивості менш суттєвими, ніж очікували.

# 8. Додаткове призначення замісної терапії левотироксином у комплексі лікувальних заходів, що включає статинотерапію, пацієнтам з поєднаним перебігом гіпертонічної хвороби, цукрового діабету 2 типу та субклінічним гіпотиреозом спричиняє достовірне покращення тиреоїдного, ліпідного, вуглеводного обміну, індексу інсулінорезистентності - HOMA-IR (р=0,001), функціонального стану ендотелію (р<0,001),  процесів хронічного системного запалення (р<0,001), антиоксидантної системи (р<0,001), зниження артеріального тиску (р<0,001) та збільшення відносної довжини теломер у значної кількості хворих.

# 9. Застосування значущих чинників прогнозування розвитку серцево-судинних ускладнень у хворих з поєднаним перебігом гіпертонічної хвороби та цукрового діабету 2-го типу без порушення функції щитовидної залози: рівні ХСЛПВЩ, глюкози натще, індексу НОМА -IR, 8-OH-dG плазми, кількість ЦДЕК, відносна довжина теломер крові, а за наявності субклінічного гіпотиреозу: рівні систолічного артеріального тиску, пульсового артеріального тиску, 8-OH-dG плазми, ВЕФР, відносна довжина теломер крові та клітин букального епітелію дозволяє стратифікувати хворих за ступеням ризику розвитку ускладнень.

# ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Лікарям первинної ланки медичної допомоги рекомендується активізувати роботу з метою виявлення СГТ у хворих на ГХ та ЦД 2 типу середнього й похилого віку за допомогою опитувальника HRQ. За наявності високого ризику розвитку СГТ відповідно до даних опитувальника HRQ рекомендується щорічно контролювати рівень тиреотропного гормона, а за наявності коморбідного перебігу ГХ та ЦД 2 типу якомога раніше починати моніторинг за чинниками, що обумовлюють його прогресування й несприятливий перебіг, а саме: артеріальним тиском, дисліпідемією, порушенням вуглеводного обміну.

2. Пацієнтам з коморбідним перебігом гіпертонічної хвороби, цукрового діабету 2-го типу та субклінічного гіпотиреозу при рівнях ТТГ>6,0 мкМО/мл рекомендовано призначати левотироксин в індивідуально дібраному дозуванні, а при рівнях ТТГ<6,0 мкМО/мл рішення про призначення замісної терапії левотироксином повинно базуватися на визначенні ступеня ризику розвитку серцево-судинних ускладнень.

3. З метою прискорити редукцію кардіометаболічного ризику та сприяти профілактиці розвитку серцево-судинних подій у хворих на ГХ у поєднанні з ЦД 2 типу та СГТ рекомендовано застосувати комбіновану терапію, ураховуючи основні патогенетичні чинники, з обов’язковим призначенням статинів і левотироксину в індивідуально дібраному дозуванні - 25-75 мкг/добу, залежно від рівня ТТГ, тривалістю 12 місяців.

4. Хворим з поєднаним перебігом гіпертонічної хвороби та цукрового діабету 2 типу рекомендується застосовувати аторвастатин (20 мг/добу) або розувастатин (10 мг/добу) з моніторингом індексу інсулінорезистентності, рівня МДА та активності ГПО 1 раз на 12 місяців.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Агеев ФТ, Бланкова ЗН, Свирида ОН, Кулебов ВД. Гипотиреоз и сердечно-сосудистые заболевания: вопросы патогенеза, клиники и заместительной терапии . Кардиология. 2014;54(12):72-79.
2. Аронов ДМ. Плейотропные эффекты статинов на современном этапе их изучения: фокус на аторвастатин. Часть III. Механизмы плейотропии статинов. Кардиосоматика. 2013;2:20-26.
3. Арутюнян АВ, Дубинина ЕЕ, Зыбина НН. Методы оценки свободнорадикального окисления и антиоксидантной системы организма: методические рекомендации. СПб: ИКФ « Фолиант»; 2000.104с.
4. Ахаладзе НГ, Ена ЛМ. **Биологический возраст человека. Оценка темпа старения. Оценка состояния здоровья и жизнеспособности**. LAP LAMBERT Academic Publishing, OmniScriptum GmbH&Co.R.G., Deutschland; 2015.232с.
5. Бархударян МС, Саркисян ГТ, Коган ВЮ. Сравнительная оценка темпа старения и биологического возраста работников умственного и физического труда. Медицинская наука Армении НАН РА. 2014; LIV(2):81-87.
6. Біловол ОМ, Немцова ВД, Златкіна ВВ, Ільченко ІА, винахідники; Спосіб діагностики порушень антиоксидантної системи у хворих при поєднаному перебігу артеріальної гіпертензії, цукрового діабету 2 типу та гіпотиреозу. Патент на корисну модель Україна № 125567. МПК G01N 33/50 (2006.01). Номер заявки u201712993. Дата публ. 10.05.2018. Бюл. № 9.
7. Біловол ОМ, Немцова ВД, Златкіна ВВ, Ільченко ІА, Штереб ОІ. Вплив гіпофункції щитоподібної залози на ступінь оксидативного стресу у хворих похилого віку з коморбідною та поліморбідною патологією. В: Новітні тенденції в діагностиці та лікуванні внутрішніх хвороб: матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю, присвяченої 100-річчю від дня народження академіка Л.Т. Малої; 2019 жовт. 15-16;  Харків, Україна. Харків; 2019. с. 25.
8. Біловол ОМ, Немцова ВД, Златкіна ВВ, Ільченко ІА. Вплив середньо-терапевтичних доз статинів на показники окислювального стресу у пацієнтів з артеріальною гіпертензією та цукровим діабетом 2 типу. В: МатеріалиХІХ Національного Конгресу кардіологів України; 2018вер. 26-28; Київ, Україна.
9. Біловол ОМ, Немцова ВД, Златкіна ВВ, Ільченко ІА. Зміни метаболічних показників під впливом комбінованої терапії у хворих на гіпертонічну хворобу поєднану з цукровим діабетом 2 типу та субклінічним гіпотиреозом. B: ІХ з’їзд ендокринологів України, що присвячений 100-річному ювілею ДУ «Інститут проблем ендокринної патології ім. В.Я. Данилевського НАМН України»; 2019 лист. 19-22; Харків,Україна. Харків; 2019. c.136-138.
10. Біловол ОМ, Немцова ВД, Ільченко ІА, Златкіна ВВ. Особливості впливу метаболічних змін на біологічний вік і темпи старіння в осіб похилого віку з артеріальною гіпертензією та цукровим діабетом 2 типу. Одеський медичний журнал. 2019;2/3(172/173):8-12.
11. Біловол ОМ, Немцова ВД, Ільченко ІА. Значення фактора росту ендотелію судин як маркеру ендотеліальної дисфункції у хворих з поєднаним перебігом артеріальної гіпертензії, цукрового діабету та субклінічного гіпотиреозу. В: Досягнення та перспективи експериментальної і клінічної ендокринології» (Сімнадцяті Данилевскі читання): матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю; 2018 бер. 1-2; Харків,Україна. Харків; 2018. с.32-33.
12. Біловол ОМ, Немцова ВД, Ільченко ІА. Окислювальний стрес і старіння. Роль гіпофункції щитовидної залози в ґенезі вік-асоційованих захворювань. In: The third International scientific congress of scientists of Europe and Asia; 2018 Apr. 19-20; Vienna, Austria. Vienna; 2018. с.117-132.
13. Беловол АН, Немцова ВД, Ильченко ИА. Влияние функционального состояния щитовидной железы на эндотелиальную дисфункцию у больных с артериальной гипертензией и эндокринопатиями. В: Дисфункция эндотелия. Экспериментальные и клинические исследования: матеріали 10–й юбилейной Международной конференции; 2018 июнь 1; Витебск, Белорусь. Витебск; 2018. с.146-151.
14. Беловол АН, Немцова ВД, Потапенко АВ. Факторы кардиоваскулярного риска в зависимости от состояния сосудистого эндотелия у пациентов с артериальной гипертензией в сочетании с гипотериозом. Вісник Української медичної стоматологічної академії. 2016;16(56.ч.1.):67-71.
15. Беловол АН, Немцова ВД. Сравнительная оценка фармакотерапевтического влияния статинотерапии на состояние эндотелия у болльных артериальной гипертензией в сочетании с гипотиреозом. В: Науковий симпозіум «Соціальна фармація: стан, проблеми, перспективи» у рамках VIII Національного з'їзду фармацевтів України; 2016 вер. 15-16, Харків, Україна. Харків; 2016. с.226.
16. Бланкова ЗН, Агеев ФТ, Середенина ЕМ, Рябцева ОЮ, Свирида ОН, Иртуганов НЩ. Гипотиреоз и сердечно-сосудистые заболевания. Русский медицинский журнал. 2014;13:980-986.
17. Бобрик МИ. Взаимное влияние тиреоидного и углеводного обмена. Парадигмы и парадоксы. Международный эндокринологический журнал. 2015;(67):**127-132.**
18. Будневский АВ, Кравченко АЯ, Дробышева ЕС, Феськова АА. Субклинический гипотиреоз как одно из причин дислипидемии. Клиническая медицина. 2015;(1):13-17.
19. Будневский АВ, Кравченко АЯ, Феськова АА, Дробышева ЕС. Дислипидемия при субклинической гипофункции щитовидной железы и эффективность её коррекции заместительной терапией L-тироксином. Молодой ученый. 2014;(17):138-141.
20. Бутаева СГ, Аметов АС, Бугров АВ, Долгов ВВ. Вариабельность уровня глюкозы в крови и окислительный стресс у больных сахарным диабетом 2-го типа на фоне комбинированной сахароснижающей терапии. Терапевтический архив. 2017;(10):36-39. DOI:[10.17116/terarkh2017891036-39](http://dx.doi.org/10.17116/terarkh2017891036-39)
21. Вдовіченко ВІ, Кульчицький ВВ. Гіпертонічна хвороба в поєднанні з цукровим діабетом 2 типу: суперечливість поглядів на тактику ведення. Український терапевтичний журнал. 2015;(1):63-68.
22. Висоцька ОВ, Немцова ВД, Страшненко ГМ, винахідники; Спосіб прогнозування розвитку та ступеня оксидативного стресу. Патент на винахід Україна № 120486. МПК G01N 33/50 (2006.01). Номер заявки а201812781. Дата публ. 10.19.2019. Бюл. № 23.
23. Возрастная классификация Всемирной организации здравоохранения. URL: https://citifox.ru/2016/05/05/vozrastnaya-klassifikaciya-vsemirnoy/
24. Волкова АР. Субклинический гипотиреоз как фактор сердечно-сосудистого риска у больных ишемической болезнью сердца: диссертация ... доктора медицинских наук: 14.01.02. Санкт-Петербург; 2016.
25. Волкова АР, Беркович ОА, Дора СВ, Дыгун ОД. Субклинический гипотиреоз и риск артериальной гипертензии у больных ишемической болезнью сердца. Артериальная гипертензия. 2015;21(4):409-415. doi.org/10.18705/1607-419X-2015-21-4-409-415
26. **Воробьев РВ, Короткова АВ.** Аналитический обзор проблемы здорового старения в странах европейского региона ВОЗ и Российской Федерации. Социальные аспекты здоровья населения. 2016;5(51). URL: http://vestnik.mednet.ru/content/view/774/30/lang,ru/ **DOI: 10.21045/2071-5021-2016-51-5-3**
27. Всемирный доклад о старении и здоровье / ВОЗ. Женева: ВОЗ; 2016. URL: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/186463/9789244565049\_rus.pdf?sequence=10
28. Вьюницкая ЛВ. Маркеры дисфункции эндотелия. Лабораторная диагностика Восточная Европа.2015; 3–4(15-16):37-51.
29. Городінска ОЮ. Регіональні особливості гіпотиреозу в Полтавській області. Сімейна медицина. 2015;(59):186-188 .
30. Давыдова ИВ. Назначение статинов пациентам с артериальной гипертензией: истинные цели и доказанные преимущества. Здоров’я України. 2016; (375):3-4.
31. Дидушко ОН. Уровни васкулоэндотелиального фактора роста у больных гипотиреозом. Международный эндокринологический журнал. 2015; (72):**102-106.**
32. Дисліпідемії: діагностика, профілактика та лікування: методичні рекомендації Асоціації кардіологів України. Київ; 2018. 47с.
33. Долбин ИВ, Екимовских АЮ. Влияние заместительной терапии левотироксином на маркеры системного воспаления у больных с первичным субклиническим гипотиреозом и ишемической болезнью сердца. Вестник современной клинической медицины. 2017;10( 2):18-24.
34. Дроздова ІВ, Бабець АА, Степанова ЛГ, Омельницька ЛВ. Захворюваність, поширеність та інвалідність унаслідок гіпертонічної хвороби: підходи до аналізу й прогнозування. Український кардіологічний журнал. 2017;(1):85-93.
35. Дубашевский РА. Биологический возраст и темпы старения людей старческой группы и долгожителей с полиморбидностью. Научное обозрение. Педагогические науки. 2019;( 5-4): 49-52.
36. Дубинина ИИ, Урясьев ОМ, Берстнева СВ, Никифоров АА. Артериальная гипертензия и дисфункция эндотелия при коморбидной патологии: сахарный диабет и первичный гипотиреоз. Российский медико-биологический вестник имени академика И.П. Павлова**.** 2016;24(4):42-55. doi:10.23888/PAVLOVJ2016442-55
37. Дудинская ЕН, Браилова НВ, Стражеско ИД, Акашева ДУ, Ткачева ОН, Шестакова МВ. Роль инсулинорезистентности в процессах сосудистого старения (обзор литературы). Профилактическая медицина. 2014;17(2):35-41.
38. Ермакова ЕА, Аметов АС, Черникова НА. Сахарный диабет и артериальная гипертензия. Артериальная гипертензия. 2015;12:12-17.
39. Желтова ИН, Сукманова ИА. Гендерные особенности факторов риска и клинико-гемодинамические характеристики у пациентов с инфарктом миокарда пожилого возраста. Современные проблемы науки и образования. 2015;( 2-1). URL:http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=17483
40. Захарова НБ, Дурнов ДА, Михайлов ВЮ, Понукалин АН, Никитина ВВ, Занкина ОВ. и др. Диагностическое значение исследования фактора роста эндотелия сосудов в сыворотке крови. Фундаментальные исследования. 2011;11(1):215-220.
41. Ілляш МГ, Базика ОЄ, Довганич НВ, Яринкіна ОА, Старшова ОС. Артеріальна гіпертензія та цукровий діабет: сучасні аспекти лікування. Практикуючий лікар. 2016; 5(2):5-9.
42. Исмаилов СИ, Гулямова ХР, Ахмедова ШУ, Максутова НН. Взаимосвязь сахарного диабета и тиреоидной патологии (обзор литературы). Международный эндокринологический журнал. 2015;(67):148-152.
43. Калиниченко СЮ, Воралов ЛО, Тюзиков ИА, Тишова ЮА. Окислительный стресс как причина системного старения. Роль препаратов липоевой кислоты (эспа-липон) в лечении и профилактике возраст-ассоциированных заболеваний. Фарматека. 2014; (279):43-54.
44. Калинченко СЮ, Гусакова ДА, Ворслов ЛО, Тишова ЮА, Тюзиков ИА, Нижник АН. Окислительный стресс и старение. Роль витамина D в генезе ассоциированных с возрастом заболеваний. Эффективная фармакотерапия. 2016;(2):8-14.
45. Карамова РФ, Хасанов АГ, Нафикова РА. Новый взгляд на возрастной критерий больных хирургического профиля. Научное обозрение. Медицинские науки. 2016;(5):57-62.
46. Князькова ИИ. Контроль артериального давления у больных артериальной гипертензией с сахарным диабетом. Ліки України. 2014;(178):67-62.
47. Коваленко ВМ, Корнацький ВМ. Хвороби системи кровообігу як медико-соціальна і суспільно-політична проблема: аналіт.-стат. посіб. Київ: ДУ «ННЦ «Ін-т кардіології ім. М. Д. Стражеска»; 2014. 280с.
48. **Коваль СМ**, **Снігурська ІО, Пенькова МЮ, Мисниченко ОВ, Літвінова ОМ,** **Юшко КО.** Сучасні підходи до медикаментозного контролю артеріальної гіпертензії у хворих на цукровий діабет. Раціональна фармакотерапія. 2018;(47):24-33.
49. Коляда АК, Вайсерман АМ, Красненков ДС, Карабань ИН. Исследование длины теломер у пациентов с болезнью Паркинсона. Журнал Неврологии и Психиатрии. 2014;8:59-62.
50. Кондрацкая ИН. Сахарный диабет 2 типа. Критерии постановки диагноза. Принципы первичной антигипергликемической терапии. Проблеми ендокринної патологiї. 2015;(2):119-122.
51. Кононов СИ, Маль ГС. Влияние розувастатина на толщину комплекса интимамедиа сонных артерий у пациентов с ИБС различного пола и профиля сердечно- сосудистого риска. Фармация и фармакология. 2018; 6(2):182-196.
52. Кононова НЮ, Чернышова ТЕ, Загртдинова РМ. Оценка биологического возраста и темпа старения пациенток с недифференцированной дисплазией соединительной ткани. Архивъ внутренней медицины. 2017;7(4):287-291.  https://doi.org/10.20514/2226-6704-2017-7-4-287-291
53. Корякина ЛБ, Пивоваров ЮИ, Курильская ТЕ, Сергеева АС, Бабушкина ИВ. Дисфункция сосудистого эндотелия при артериальной гипертонии и ишемической болезни сердца (обзор литературы). Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. 2013;(2):165-170.
54. Кособян ЕП, Ярек-Мартынова ИР, Ясаманова АН, Колесникова ТИ, Мартынов МЮ. Роль эндотелиальной дисфункции в развитии цереброваскулярного поражения у пациентов с сахарным диабетом. Сахарный диабет. 2012;(1):42-48.
55. Красненков ДС, Лосева ДА, Коляда АК, Кухарский ВМ, Махний ТИ, Вайсерман АМ, Ивасюк МР. Длина теломер в буккальном эпителии у жителей разного возраста киевской области. Пробл. старения и долголетия. 2015; 24( 2):111-119.
56. Крутько ВН, Донцов ВИ, Мамиконова ОА, Пырву ВВ, Розенблит СИ. Диагностика старения и биологический возраст в медицине антистарения. Международные обзоры: Клиническая практика и здоровье. 2017;(3):82-98.
57. Курята АВ, Гречаник ММ. Функциональное состояния эндотелия сосудов у пациентов с ишемической болезнью сердца в сочетании с неалкогольной жировой болезнью печени в зависимости от массы тела и влияния статинотерапии. Запорожский медицинский журнал. 2015;(1):14-19.
58. Кутакова НС, Шушкова ТС, Юдина ТВ. Методология оценки темпов биологического старения в гигиенических исследованиях. Весник РГМУ. 2013;(5-6):59-63.
59. Ленг О, Разви С.Гипотиреоз у пожилых людей*.* Эндокринология: Новости. Мнения. Обучение. 2019;8(2):118-1129.
60. Лифшиц ВМ, Сидельникова ВИ. Медицинские лабораторные анализы. Москва: «Триада-Х»; 2003. 312с.
61. Лучихина ЛВ, Мендель ОИ, Мендель В, Голухов ГН. Остеоартрит и возраст. Роль старения в этиологии и патогенезе заболевания. Современная ревматология. 2017;11(1):4-11. doi:10.14412/1996-7012-2017-1-4-11
62. Макурина ГИ. Изучение механизмов активации васкулярного эндотелия у больных псориазом и артериальной гипертензией. Запорожский медицинский журнал. 2016;(94):19-24.
63. Мармий НВ, Есипов ДС. Биологическая роль 8-оксо-2’-дезоксигуанозина. Вестник Московского университета. Серия 16. Биология. 2015;(4):19-23.
64. Медзиновский ЮФ, Плотникова АА, Мурсалов АУ. Молекулярные взаимодействия при гипогликемических состояниях, ассоциированных с сахарным диабетом второго типа, в пожилом возрасте. Современные проблемы науки и образования. 2017;(2). URL: http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=26313 (дата обращения: 10.03.2020).
65. Мельник АВ. Статеві відмінності показників про-антиоксидантної системи в міокарді щурів за умов гіпергомоцистеїнемії. Здобутки клінічної і експериментальної медицини. 2017;(1):47-51. doi: 10.11603/1811-2471.2017.v0.i1.7558
66. Мухетдинова ГА, Вахитова ЗР, Фазлыева РМ, Ибрагимова ЛА. Сравнительная оценка сердечно-сосудистого риска при артериальной гипертензии и коморбидной патологии*.* Вестник современной клинической медицины. 2015; 8(1):27-30.
67. Нажева МИ, Демидов ИА. Диагностическое значение определения базовых концентраций С-реактивного белка и интерлейкина-6 в крови для оценки риска сердечно-сосудистых заболеваний. Медицинский вестник Юга России. 2015;(1):86-91.
68. Некрасова ТА, Стронгин ЛГ, Морозова ЕП, Дурыгина ЕМ, Казакова ЛВ. Модифицирующее влияние субклинического гипотиреоза на течение артериальной гипертензии: взаимосвязи со скрытой неэффективностью лечения, суточным профилем артериального давления и состоянием органов-мишеней. Клиническая и экспериментальная тиреоидология. 2015;11(2):55-62.
69. Некрасова ТА, Щербатюк ТГ, Давыденко ДВ, Леденцова ОВ, Стронгин ЛГ. Особенности перекисного окисления липидов и белков при аутоиммунном тиреоидите без и с минимальной тиреоидной дисфункцией. Клиническая и экспериментальная тиреоидология. 2011;7(4):38-43.
70. Немцова ВД. Вплив гіпофункції щитовидної залози на рівень 8-гідрокси-2-дезоксигуанозину як біомаркера окислювального ушкодження при коморбідних станах. Український терапевтичний журнал. 2018;(3-4):56-61.
71. Немцова ВД. Вплив левотироксину на стан ендотеліальної дисфункції у пацієнтів з поєднаним перебігом артеріальної гіпертензії, цукрового діабету 2 типу та субклінічного гіпотиреозу. Український журнал медицини, біології та спорту. 2020;3,(1):161-167.
72. Немцова ВД. Вплив левотироксину на стан оксидантно-антиоксидантного балансу у пацієнтів з поєднаним перебігом артеріальної гіпертензії, цукрового діабету 2 типу та субклінічного гіпотиреозу. Вісник проблем біології і медицини. 2019;4(153):126-130.
73. Немцова ВД. Вплив субклінічної гіпофункції щитовидної залози на ступінь інсулінорезистентності в пацієнтів з коморбідною патологією. Медицина сьогодні і завтра.2018;(80):26-32.
74. Немцова ВД. Гендерні особливості порушень ліпидного обміну у осіб похилого віку з субклінічним гіпотиреозом на тлі артеріальній гіпертензії та цукрового діабету 2 типу. Буковинський медичний вісник. 2019;23(3):72-78.
75. Немцова ВД. Стан оксидантної та антиоксидантної систем у хворих при поєднаному перебігу артеріальної гіпертензії, цукрового діабету 2 типу та гіпотиреозу. Український терапевтичний журнал. 2017;(2):67-72.
76. Немцова ВД. Вплив гіпофункції щитовидної залози на маркери судинного старіння у пацієнтів з коморбідною патологією. В: Інформаційні системи та технології в медицині» ISM-2018. Матеріали І міжнародної наук.-практ. конф.; 2018 лист. 28-30; Харків, Україна. Харків; 2018. с.166-167.
77. Немцова ВД, Беловол АН, Высоцкая ЕВ, Фалева ЕЕ. Влияние липидного контроля на относительную длину теломер при изолированной артериальной гипертензии и в сочетании с сахарным диабетом типа 2. Georgian Medical News. 2019; (291):58-63.
78. Немцова ВД, Біловол ОМ, Ільченко ІА. Особливості змін антиоксидантного захисту в залежності від функціонального стану щитоподібної залози у пацієнтів різного віку з коморбідною патологією. Український журнал медицини, біології та спорту. 2018; 3(7):129-135.
79. Немцова ВД, Євтушенко ОМ, Чайковська ВВ. Вплив комбінованої терапії статинами та левотироксином на динаміку ліпідного профілю у пацієнтів з поєднаним перебігом артеріальної гіпертензії, цукрового діабету 2 типу та субклінічного гіпотиреозу. Клінічна фармація. 2019;(3):57-61.
80. Немцова ВД, Жантуриев БМ, Чайковская ВВ, Евтушенко ЕН, Абуов ДЖ, Толганбаева КА. Влияние субклинического гипотиреоза на относительную длину теломер у пациентов высокого кардиоваскулярного риска: фокус на артериальную гипертензию в сочетании с сахарным диабетом 2 типа. Вестник Казахского национального университета. 2019;(4):285-289.
81. Немцова ВД, Златкіна ВВ, Ільченко ІА. Дінамічні зміни метаболічних показників під впливом комбінованої терапії у хворих на гіпертонічну хворобу, що протікає на тлі супутнього цукрового діабету 2 типу та субклінічного гіпотиреозу. Український терапевтичний журнал. 2019;(4):28-34. doi.org/10.30978/UTJ2019-4-28
82. Немцова ВД, Ільченко ІА, Златкіна ВВ. Вплив гормонального дисбалансу на зміну швидкості старіння у хворих на артеріальну гіпертензію і коморбідні ендокринопатії. Вісник Вінницького національного медичного університету. 2019;23(2):277-282.
83. Немцова ВД, Ільченко ІА, Євтушенко ОМ. Вік-асоційовані особливості оксидативного стресу при різному перебігу артеріальної гіпертензії та цукрового діабету 2 типу. В: Актуальні питання геронтології і геріатрії», присвяченої 95-річчю з дня народження видатного вченого Академіка В. В. Фролькіса: збірник тез матеріалів науково-практичної конференції з міжнародною участю; 2019 січ. 28; Київ, Україна. Київ; 2019. с.36-37.
84. Немцова ВД, Ільченко ІА, Златкіна ВВ, Запровальна ОЄ. Прогностична роль і особливості впливу артеріальної гіпертензії, метаболічного і ендокринного дисбалансу на зміни темпів старіння у пацієнтів з коморбідною патологією різних вікових груп. Вісник проблем біології і медицини. 2019;2(151):139-143.
85. Немцова ВД, Олейник ОВ. Факторы кардио-васкулярного риска в зависимости от состояния эндотелия у пациентов с артериальной гипертензией в сочетании с гипотиреозом. В: Щорічні терапевтичні читання: медикаментозна та не медикаментозна профілактика неінфекційних захворювань: погляд в майбутнє: матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю присвячена пам’яті академіка Л.Т.Малої; 2017 квіт. 20; Харків, Україна. Харків; 2017. с.206.
86. Немцова ВД, Сємятічко ГЕ. Вплив замісної терапії на маркери судинного старіння у пацієнтів з коморбідною патологією. B: Інформаційні системи та технології в медицині» ISM-2018. Матеріали І міжнародної наук.-практ. конф.; 2018 лист. 28-30; Харків, Україна. Харків; 2018. с.145-146.
87. Николаева АВ, Пименов ЛТ, Дударев МВ, Мельников АВ. Факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний у больных первичным гипотиреозом в зависимости от степени тиреоидной недостаточности. Практическая медицина. 2017;2(1):84-88.
88. Остроумова ОД.Статины и сахарный диабет: взгляд кардиолога. Consilium Medicum 2018;20(1):38-44. DOI: 10.26442/2075-1753\_2018.1.38-44
89. Остроумова ОД, Кочетков АИ, Черняева МС. Артериальная гипертензия у пациентов пожилого и старческого возраста в свете новых Европейских рекомендаций 2018 года. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии 2018;14(5):774-784. doi: 10.20996/1819-6446-2018-14-5-774-784
90. Панкратова ЮВ. Рандомизированное клиническое исследование: влияние метформина на маркеры оксидативного стресса и антиоксидантные резервы у больных с впервые выявленным сахарным диабетом 2 типа. Ожирение и метаболизм. 2012;(3):41-42. doi: 10.14341/2071-8713-4974
91. Паньків ВІ, Юзвенко ТЮ, Паньків ІВ. Особливості артеріального тиску та дисфункції ендотелію у хворих на цукровий діабет 2 типу і первинний гіпотиреоз. Клінічна ендокринологія та ендокринна хірургія. 2018;(62):28-33.
92. Пашковська НВ. Лікування гіпотиреозу згідно із сучасними клінічними настановами. Международный эндокринологический журнал. 2016;(78):48-58. doi: 10.22141/2224-0721.6.78.2016.81860
93. Плакуев АН, Юрьева МЮ, Юрьев ЮЮ. Современные концепции старения и оценка биологического возраста человека. Экология человека. 2011;4:17-25.
94. Починська МВ, Волков ДЄ, Лопін ДО, Яблучанський МІ. Класи пульсового артеріального тиску та параметри електрокардіостимуляції у пацієнтів на річному етапі після імплантації. Міжнародний медичний журнал. 2017;(3):11-17.
95. Пристром МС, Пристром СЛ, Семененков ИИ. Старение физиологическое и преждевременное. Современный взгляд на проблему. Международные обзоры: клиническая практика и здоровье. 2017;(№5-6):40-64.
96. Про затвердження протоколів надання медичної допомоги пацієнтам з ендокринними захворюваннями: наказ МОЗ України №574 від 5.09.2009. URL: https://zakononline.com.ua/documents/show/48894\_\_\_48894
97. Прохорович ЕА. Гипотензивная терапия: новая комбинация и новые возможности. Consilium Medicum. 2013;10:121-125.
98. Ройтман АП. Лабораторные маркеры сердечно-сосудистых заболеваний. значение в оценке эффективности терапии: диссертационная работа. Москва; 2011. URL: https://www.dissercat.com/content/laboratornye-markery-serdechno-sosudistykh-zabolevanii-znachenie-v-otsenke-effektivnosti-ter
99. Романова ІП, Козаков ОВ, Ільїна ІМ, Місюра КВ, Кравчун НО. Артеріальна гіпертензія як фактор ризику розвитку цукрового діабету. Международный эндокринологический журнал. 2013;(55):14-19.
100. Самитин ВВ. Комплексная оценка функции эндотелия при субклиническом гипотиреозе: диссертационная работа. Самара; 2010.
101. Самородская ИВ, Старинская МА. Биологический возраст и скорость старения как фактор развития неинфекционных заболеваний и смертности. Профилактическая медицина. 2016;(5):41-46.

DOI:10.17116/profmed201619541-46

1. Саприна ТВ, Файзулина НМ. Сахарный диабет 2 типа у лиц пожилого возраста – решенные и нерешенные вопросы. Сахарный диабет. 2016;19(4): 322-330. doi: 10.14341/DM7884
2. Саркисян ГТ, Бархударян МС, Коган ВЮ. Темп старения и биологический возраст как критерии для использования труда лиц старших возрастных групп в различных отраслях промышленности Армении. Медицинская наука Армении НАН РА. 2014; LIV(1):91-98.
3. Синкевич ДА, Протасов КВ, Дзизинский АА. Концепция «сосудистого возраста» как новый подход к оценке сердечно-сосудистого риска. Сибирский медицинский журнал. 2011;(6): 9-13.
4. Смирнова ЕН, Шулькина СГ, Смирнова ЕН, Шулькина СГ, Щекотов ВВ, Антипова АА. Васкулоэндотелиальный фактор роста как маркер эндотелиальной дисфункции и раннего повреждения почек у больных метаболическим синдромом. Современные проблемы науки и образования. [Internet]. 2015;5 [cited 2019 September 11 URL: https://www.science-education.ru/ru/article/view?id=21800
5. Соколова ЛА, Иевская ЕВ. Инсулинорезистентность как фактор риска сердечно-сосудистых заболеваний. Трансляционная медицина. 2015;(2):32–38.
6. Стражеско ИД, Ткачева ОН, Акашева ДУ, Дудинская ЕВ, Агальцов МВ, Кругликова АС, и др. Bзаимосвязь между различными структурно-функциональными характеристиками состояния артериальной стенки и традиционными факторами кардиоваскулярного риска у здоровых людей разного возраста. Часть 2. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2016;12(3):244-252.  doi.: 10.20996/1819-6446-2016-12-3-244-252
7. Стражеско ИД, Ткачева ОН, Акашева ДУ, Дудинская ЕВ, Агальцов МВ, Кругликова АС, и др. Взаимосвязь между факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний и длиной теломер лейкоцитов. Кардиоваскулярная терапия и профілактика. 2016; 15(3): 52–57. doi: 10.15829/1728-8800-2016-3-52-57
8. Стратегія державної політики з питань здорового та активного довголіття населення на період до 2022 року. розпорядження Кабінету Міністрів України від 11 січня 2018 р. № 10-р. URL: https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/10-2018-%D1%80
9. Стрюк РИ, Свиридова МИ, Мкртумян АМ, Голикова АА. С-реактивный белок как показатель риска сердечно-сосудистых осложнений у больных сахарным диабетом 2-го типа и его коррекция. Клиническая медицина. 2016;94 (9):683-687.
10. Ткаченко ВІ, Максимець ЯА, Видиборець НВ, Коваленко ОФ. Аналіз поширеності тиреоїдної патології та захворюваності на неї серед населення Київської області та України за 2007–2017 рр. Міжнародний ендокринологічний журнал. 2018;14(3):272-277.
11. Торба ОВ. Показники системи глутатіону у хворих з гострим абдомінальним ішемічним синдромом. Проблеми екологічної та медичної генетики і клінічної імунології. 2012;(5): 392-398.
12. Умнягина ИА, Страхова ЛА, Блинова ТВ. **Гендерные различия биохимических показателей, отражающих состояние свободнорадикального окисления и атиоксидантной защиты у работающих металлургического производства.** Медицина труда и промышленная экология. 2019;(10):877-881. doi.org/10.31089/1026-9428-2019-59-10-877-881
13. Уніфікований клінічний протокол первинної, екстреної та вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги «Артеріальна гіпертензія»: Наказ МОЗ України від 24 травня 2012 року № 384. Артеріальна гіпертензія. 2012. № 1. URL: http://www.mif-ua.com/archive/article/26382
14. Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги. Профілактика серцево-судинних захворювань: Наказ МОЗ України 13.06.2016 № 564. URL: https://dec.gov.ua/wp-content/uploads/images/dodatki/2016\_564\_PSSZ/2016\_564\_YKPMD\_PSSZ.pdf
15. Уніфікований клінічний протокол первинної та вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги цукровий діабет 2 типу: Наказ Міністерства охорони здоров'я 21 грудня 2012 року № 1118. URL: https://dec.gov.ua/wp-content/uploads/images/dodatki/2012\_1118/ 2012\_1118 YKPMD.pdf
16. Фадеев ВВ. По материалам клинических рекомендаций по субклиническому гипотиреозу европейской тиреоидной ассоциации 2013 года. Клиническая и экспериментальная тиреоидология. 2013; 9(4): 10-4.
17. Фадєєнко ГД, Колеснікова ОВ, Попович ГС. Роль довжини теломер у розвитку серцево-судинних захворювань: огляд літератури. Журнал НАМН України. 2015;21(1):28-34.
18. Фейса СВ. Субклінічний гіпотиреоз як маркер високого кардіоваскулярного ризику в пацієнтів із неалкогольною жировою хворобою печінки на фоні порушення вуглеводного обміну. Україна. Здоров’я нації. 2017; (44):270-275.
19. Феоктистова BC, Вавилова TB, Сироткина ОВ, Болдуева СА, Гайковая ЛБ, Леонова ИА, и др. Новый подход к оценке дисфункции эндотелия: определение количества циркулирующих эндотелиальных клеток методом проточной цитометрии. Клиническая лабораторная диагностика. 2015;4:23-39.
20. Феськова АА, Дробышева ЕС. Значение субклинического гипотиреоза в патогенезе заболеваний сердечно-сосудистой системы (обзор литературы). Молодой ученый. 2014;(17): 207-210.
21. Хазова ЕВ, Булашова ОВ, Ослопов ВН, Малкова МИ, Заплатова ДА, Колпакова ЕА, Газизянова ВМ.Фактор некроза опухоли а - маркер системного воспаления у пациентов с сердечной недостаточностью*.* Практическая медицина. 2017; (103):24-27.
22. Хаммад ЕВ, Белоусова ОН, Хмельницкий АВ, Полторацкий АН, Щекатуров АА. Современные биоматериалы старения для стратификации рисков развития возраст-ассоциированных заболеваний (обзор литературы). Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия: Медицина. Фармация.2017;39(19):29-39.
23. Хоролец ЕВ, Хаишева ЛА, Шлык СВ, Бекетов ПА. Диагностическая значимость С-реактивного белка в генезе патологии сердечно-сосудистой системы. Журнал фундаментальной медицины и биологии. 2013;(1):23-28.
24. Чернишов ВА, Чирва ОВ, Валентинова ІА. Деякі особливості вторинної дисліпідемії у пацієнтів з високим кардіометаболічним ризиком. Український терапевтичний журнал. 2016;(1):50-60.
25. Чернышева EН, Панова ТН, Донская MГ. Процессы перекисного окисления липидов и преждевременное старение при метаболическом синдроме. Кубанский научный медицинский вестник. 2013;1(136):181-183.
26. Чукур ОО. Динаміка захворюваності й поширеності патології щитоподібної залози серед дорослого населення України. Вісник соціальної гігієни та організації охорони здоров’я України. 2018; (78):19-25.
27. Чупина МС, Гудовских НВ, Толмачёв ДА. Определение биологического возраста у пенсионеров. Международный научно-исследовательский журнал. 2019;83(1):108-110. doi: 10.23670/IRJ.2019.83.5.021
28. Шестакова ТП. Субклинический гипотиреоз – современный взгляд на проблему. РМЖ. 2016;1: 6–8.
29. Шкатова ЕЮ, Бакшаев ИН, Королькова ГС. Гендерные особенности факторов риска и клинического течения артериальной гипертензии. Саратовский научно-медицинский журнал. 2015; 11(4):542-7.
30. Щербань НГ, Горбач ТВ, Гусєва НР, и др. Лаборатоорные методики для изучения состояния антиоксидантной системы организма и уровня перекисного окисления липидов. Харьков: ХГМУ; 2004. 36с.
31. Abdel-Moneim A, Abdel-Reheim ES, Semmler M, Addaleel W. The Impact of Glycemic Status and Metformin Administration on Red Blood Cell Indices and Oxidative Stress in Type 2 Diabetic Patients. Malays J Med Sci. 2019;26(4):47-60. doi: 10.21315/mjms2019.26.4.6.
32. Abudawood M, Tabassum H, Almaarik B, Aljohi A. Interrelationship between oxidative stress, DNA damage and cancer risk in diabetes (Type 2) in Riyadh, KSA. Saudi J Biol Sci. 2020;27(1):177-183. doi: 10.1016/j.sjbs.2019.06.015
33. Ahirwar AK, Singh A, Jain A, Patra SK, Goswami B, Bhatnagar MK, Bhattacharjee J. Role of Sub Clinical Hypothyroidism in Association with Adiponectin Levels Causing Insulin Resistance in Metabolic Syndrome: A Case Control Study. Tokai J Exp Clin Med. 2017;42(2):96-103.
34. Ahmad KA, Yuan Yuan D, Nawaz W, Ze H, Zhuo CX, Talal B, et al. Antioxidant therapy for management of oxidative stress induced hypertension. Free Radic Res. 2017;51(4):428-438. doi: 10.1080/10715762.2017.1322205.
35. Aksoy N, Yeler MT, Ayan NN, Ozkeskin A, Ozkan Z, Serin NO. Association between thyroid hormone levels and insulin resistance and body mass index. Pak J Med Sci. 2015;31(6):1417-20. doi: 10.12669/pjms.316.7560.
36. Aktay G, Gürsoy ŞÖ, Uyumlu U, Ünüvar S, İlhan N. Protective effect of atorvastatin on oxidative stress in streptozotocin-induced diabetic rats independently their lipid-lowering effects. J Biochem Mol Toxicol. 2019;33(5):e22295. doi: 10.1002/jbt.22295.
37. Al-Aubaidy HA, Jelinek HF. Oxidative DNA damage and obesity in type 2 diabetes mellitus. Eur J Endocrinol. 2011;164(6):899-904. doi:10.1530/EJE-11-0053
38. Alem MM. Endothelial Dysfunction in Chronic Heart Failure: Assessment, Findings, Significance, and Potential Therapeutic Targets. Int J Mol Sci. 2019;20(13). pii: E3198. doi: 10.3390/ijms20133198.
39. Andersen MN, Olsen AM, Madsen JC, Faber J, Torp-Pedersen C, Gislason GH, Selmer C. Levothyroxine Substitution in Patients with Subclinical Hypothyroidism and the Risk of Myocardial Infarction and Mortality. PLoS One. 2015;10(6):e0129793. doi: 10.1371/journal.pone.0129793.
40. Arhluwalia N, Dwyer J, Terry A, Moshfegh A, Johnson C. Update on NHANES Dietary Data: Focus on Collection, Release, Analytical Considerations, and Uses to Inform Public Policy.Adv Nutr. 2016 Jan 15;7(1):121-34. doi: 10.3945/an.115.009258.
41. Arsenis NC, You T, Ogawa EF, Tinsley GM, Zuo L. Physical activity and telomere length: Impact of aging and potential mechanisms of action. Oncotarget. 2017;8(27):45008–45019. doi:10.18632/oncotarget.16726
42. Astuti Y, Wardhana A, Watkins J, Wulaningsih W; PILAR Research Network. Cigarette smoking and telomere length: A systematic review of 84 studies and meta-analysis. Environ Res. 2017;158: 480-489. doi: 10.1016/j.envres.2017.06.038.
43. Asvold BO, Bjøro T, Vatten LJ. Associations of TSH levels within the reference range with future blood pressure and lipid concentrations: 11-year follow-up of the HUNT study; Eur J Endocrinol. 2013;169(1):73-82. doi: 10.1530/EJE-13-0087.
44. Asvold BO, Vatten LJ, Nilsen TI. The association between TSH within the reference range and serum lipid concentration in population-based stady. The HUNT Study. Eur J Endocrinol. 2007;20:932-936.
45. Aydın K, Ersöz Gülçelik N, Tuncel M, Balcı C, Akın Ş, Çınar N, et al. Thyroid volumes and serum VEGF levels in dyslipidemic patients: effects of statin treatment. Turk J Med Sci. 2019;49(3):738-745. doi: 10.3906/sag-1708-106.
46. Aydogdu A, Karakas EY, Erkus E, Altıparmak İH, Savık E, Ulas T, Sabuncu T. Epicardial fat thickness and oxidative stress parameters in patients with subclinical hypothyroidism. Arch Med Sci. 2017;13(2):383-389. doi: 10.5114/aoms.2017.65479
47. Aziz M, Kandimalla Y, Machavarapu A, Saxena A, Das S, Younus A, et al. Effect of Thyroxin Treatment on Carotid Intima-Media Thickness (CIMT) Reduction in Patients with Subclinical Hypothyroidism (SCH): a Meta-Analysis of Clinical Trials. J Atheroscler Thromb. 2017;24(7):643-659. doi: 10.5551/jat.39917.
48. Bahrami A, Bo S, Jamialahmadi T, Sahebkar A. Effects of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitors on ageing: Molecular mechanisms. Ageing Res Rev. 2020;58:101024. doi: 10.1016/j.arr.2020.101024.
49. Barrows IR, Ramezani A, Raj DS. Inflammation, Immunity, and Oxidative Stress in Hypertension-Partners in Crime? Adv Chronic Kidney Dis. 2019; 26 (2): 122-130. doi: 10.1053/j.ackd.2019.03.001.
50. Baumgartner C, Blum MR, Rodondi N. Subclinical hypothyroidism: summary of evidence in 2014. Swiss Med Wkly. 2014;144:14058. doi: 10.4414/smw.2014.14058.
51. Belchamber KBR, Donnelly LE. Correcting the "Wandering" Neutrophil with Statins. A Novel Antiaging Strategy? Am J Respir Crit Care Med. 2017;196(10):1243-1244. doi: 10.1164/rccm.201707-1410ED.
52. Berta E, Lengyel I, Halmi S, Zrínyi M, Erdei A, Harangi M, et al. Hypertension in Thyroid Disorders. Frontiers in Endocrinology. 2019 ;10:482. doi: 10.3389/fendo.2019.00482
53. Bhupatiraju C, Saini D, Patkar S, Deepak P, Das B, Padma T. Association of shorter telomere length with essential hypertension in Indian population. Am J Hum Biol. 2012;24(4):573-8. doi: 10.1002/ajhb.22264.
54. Bielecka-Dabrowa A, Godoy B, Suzuki T, Banach M, von Haehling S. Subclinical hypothyroidism and the development of heart failure: an overview of risk and effects on cardiac function. Clin Res Cardiol. 2019;108(3):225-233. doi: 10.1007/s00392-018-1340-1.
55. Bigagli E, Lodovici M. Circulating Oxidative Stress Biomarkers in Clinical Studies on Type 2 Diabetes and Its Complications. Oxid Med Cell Longev. 2019;2019:5953685. doi: 10.1155/2019/5953685
56. Bilovol OM, Nemtsova VD. Effect of carbohydrate metabolism levels on the relative length of telomeres in patients with hypertension and in combination with diabetes mellitus type 2. Медицина сьогодні і завтра. 2018;(81):4-11.
57. Bilovol OM, Nemtsova VD, Ilchenko IA. Vascular endothelial growth factor as a marker of endothelial dysfunction in patients with arterial hypertension, type 2 diabetes and subclinical hypothyroidism comorbidity. In: International research and practice conference «Relevant issues of modern medicine: the experience of Poland and Ukraine»; 2017 Oct. 20-21; Lublin, Republic of Poland. Lublin; 2017. р.14-18.
58. Bilovol O, Nemtsova V, Ilchenko I, Zlatkina V. Influence of hormonal disorders on endothelial dysfunction in patients with arterial hypertension and comorbide endocrinopathies. Inter Collegas. Experientia doce. 2019;(3):132-136.
59. Biondi В, Cappola A, Cooper D. Subclinical Hypothyroidism: A Review. JAMA. 2019; 322(2):153–160. doi: 10.1001/jama.2019.9052.
60. Blum MR, Gencer B, Adam L, Feller M, Collet TH, da Costa BR, et al. Impact of Thyroid Hormone Therapy on Atherosclerosis in the Elderly With Subclinical Hypothyroidism: A Randomized Trial. J Clin Endocrinol Metab. 2018;103(8):2988-2997. doi: 10.1210/jc.2018-00279.
61. Boekholdt SM, Titan SM, Wiersinga WM, Chatterjee K, Basart DC, Luben R. et al. Initial thyroid status and cardiovascular risk factors: the EPIC-Norfolk prospective population study. Clin. Endocri. (Of). 2010;72: 404—10. doi.org/10.1111/j.1365-2265.2009.03640.x
62. Bos MM, Smit RAJ, Trompet S, van Heemst D, Noordam R. Thyroid Signaling, Insulin Resistance, and 2 Diabetes Mellitus: A Mendelian Randomization Study. J Clin Endocrinol Metab. 2017;102(6):1960-1970. doi: 10.1210/jc.2016-2816.
63. Brouilette SW, Moore JS, McMahon AD, Thompson JR. West of Scotland Coronary Prevention Study Group. Telomere length, risk of coronary heart disease, and statin treatment in the West of Scotland Primary Prevention Study: a nested case-control study. Lancet. 2007; 369:107-114. doi: 10.1016/S0140-6736(07)60071-3.
64. Bruder-Nascimento T, Callera GE, Montezano AC, Belin de Chantemele EJ, Tostes RC, Touyz RM. Atorvastatin inhibits pro-inflammatory actions of aldosterone in vascular smooth muscle cells by reducing oxidative stress. Life Sci. 2019;221:29-34. doi: 10.1016/j.lfs.2019.01.043.
65. Brunström M, Carlberg B. Effect of antihypertensive treatment at different blood pressure levels in patients with diabetes mellitus: systematic review and meta-analyses. BMJ. 2016; 352. doi: https://doi.org/10.1136/bmj.i717.
66. Burton DGA, Faragher RGA. Obesity and type-2 diabetes as inducers of premature cellular senescence and ageing. Biogerontology. 2018;19(6):447-459. doi: 10.1007/s10522-018-9763-7.
67. Buse JB, Wexler DJ, Tsapas A, Rossing P, Mingrone G, Mathieu C, et al. 2019 update to: Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes, 2018. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). Diabetologia. 2020;63(2):221-228. doi: 10.1007/s00125-019-05039-w.
68. Cahill PA, Redmond EM. Vascular endothelium - Gatekeeper of vessel health.Atherosclerosis.2016;248:97-109. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2016.03.007
69. Cai R, Yuan Y, Sun J, Xia W, Huang R, Tian S, et al. Statins worsen glycemic control of T2DM in target LDL-c level and LDL-c reduction dependent manners: a meta-analysis. Expert Opin. Pharmacother. 2016;17:1839–1849. doi: 10.1080/14656566.2016.1220539.
70. Cai Y, Ren Y, Shi J. Blood pressure levels in patients with subclinical thyroid dysfunction: a meta-analysis of cross-sectional data. Hypertens Res. 2011;34:1098–105. doi: 10.1038/hr.2011.91.
71. Campos C, Guzmán R, López-Fernández E, Casado A. Evaluation of urinary biomarkers of oxidative/nitrosative stress in adolescents and adults with Down syndrome. Biochim Biophys Acta;1812(7):760-768. doi: 10.1016/j.bbadis.2011.03.013
72. Canaris GJ, Manowitz NR, Mayor G, Ridgway EC. The Colorado thyroid disease prevalence study. Arch. Intern. Med. 2000; 160(4): 526–534. doi: 10.1001/archinte.160.4.526.
73. Carmena R, Betteridge DJ. Diabetogenic Action of Statins: Mechanisms. Curr Atheroscler Rep. 2019;21(6):23. doi: 10.1007/s11883-019-0780-z.
74. Carty CL, Kooperberg C, Liu J, Herndon M, Assimes T, Hou L,  et al*.* Leukocyte Telomere Length and Risks of Incident Coronary Heart Disease and Mortality in a Racially Diverse Population of Postmenopausal Women. Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. 2015;35(10):2225–2231. doi: 10.1161/ATVBAHA.115.305838.
75. Carracedo J, Ramírez-Carracedo R, Martínez de Toda I, Vida C, Alique M, De la Fuente M, Ramírez-Chamond R. Protein carbamylation: a marker reflecting increased age-related cell oxidation. Int J Mol Sci.2018;19:1495. doi: 10.3390/ijms19051495.
76. Catapano AL, Graham I, De Backer G, Wiklund O, Chapman MJ, Drexel H,  et al; ESC Scientific Document Group. 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias. Eur Heart J 2016;37(39):2999-3058. doi: 10.1093/eurheartj/ehw272
77. Cawthon R.M. Telomere length measurement by a novel monochrome multiplex quantitative PCR method. Nucleic Acids Res. 2009; 37(3):e21.
78. Cawthon RM,  Smith KR,  O'Brien E,  Sivatchenko A,  Kerber R A. Association between telomere length in blood and mortality in people aged 60 years or older. Lancet. 2003;361(9355):393-5.  doi: 10.1016/S0140-6736(03)12384-7.
79. Chang Y-C, Hua S-C, Chang C-H, Kao W-Y, Lee H-L, Chuang L-M, et al. High TSH Level within Normal Range Is Associated with Obesity, Dyslipidemia, Hypertension, Inflammation, Hypercoagulability, and the Metabolic Syndrome: A Novel Cardiometabolic Marker. Journal of Clinical Medicine*.* 2019; 8(6):817. doi: 10.3390/jcm8060817
80. Chaudhary P, Pandey A, Azad CS, Tia N, Singh M, Gambhir IS. Association of oxidative stress and endothelial dysfunction in hypertension. Anal Biochem. 2020;590:113535. doi: 10.1016/j.ab.2019.113535
81. Chen Y, Wu G, Xu M. The effect of L-thyroxine substitution on oxidative stress in early-stage diabetic nephropathy patients with subclinical hypothyroidism: a randomized double-blind and placebo-controlled study. Int Urol Nephrol. 2018;50(1):97-103. doi: 10.1007/s11255-017-1756-y
82. Cheserek MJ, Wu GR, Ntazinda A, Shi YH, Shen LY, Le GW. Association Between Thyroid Hormones, Lipids and Oxidative Stress Markers in Subclinical Hypothyroidism. J Med Biochem. 2015;34(3):323-331. doi: 10.2478/jomb-2014-0044
83. Chrysant SG. The Current Debate over Treatment of Subclinical Hypothyroidism to Prevent Cardiovascular Complications. Int J Clin Pract. 2020 Mar 11:e13499. doi: 10.1111/ijcp.13499
84. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes—2018. American Diabetes Association. Diabetes Care Jan. 2018;41 (Supplement 1) :S13-S27. doi**:** 10.2337/dc18-S002
85. Clinical Guidelines on the Identification, Evaluation and Treatment of Overweight and Obesity in Adults. NIH/NHLBI (National Institutes of Health, National Heart, Lung, and Blood Insitute).U.S. Department of Health and Human Services, *Public Health Service*, 1998.
86. Cojić M, Cvejanov-Kezunović L. Subclinical Hypothyroidism - Whether and When To Start Treatment ?  Open Access Maced J Med Sci. 2017;5(7):1042-1046. doi:10.3889/oamjms.2017.195
87. Colpani V, Baena CP, Jaspers L, van Dijk GM, Farajzadegan Z, Dhana K, et al. Lifestyle factors, cardiovascular disease and all-cause mortality in middle-aged and elderly women: a systematic review and meta-analysis. Eur J Epidemiol. 2018;33(9):831-845. doi: 10.1007/s10654-018-0374-z.
88. Cosentino F, Grant PJ, Aboyans V, Bailey CJ, Ceriello A, Delgado V, et al.; ESC Scientific Document Group. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. Eur Heart J. 2020;41(2):255-323. doi: 10.1093/eurheartj/ehz486.
89. Davies MJ, D'Alessio DA, Fradkin J, Kernan WN, Mathieu C, Mingrone G, et al. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes, 2018. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). Diabetologia. 2018;61(12):2461-2498. doi: 10.1007/s00125-018-4729-5.
90. Decandia F. Risk factors for cardiovascular disease in subclinical hypothyroidism. Ir J Med Sci. 2018;187(1):39-43. doi: 10.1007/s11845-017-1617-9.
91. de Jager J, Kooy A, Schalkwijk C, van der Kolk J, Lehert P, Bets D, et al. Long-term effects of metformin on endothelial function in type 2 diabetes: a randomized controlled trial. J Intern Med. 2014;275(1):59–70. doi: 10.1111/joim.12128.
92. Delitala AP, Scuteri A, Maioli M, Mangatia P, Vilardi L, Erre GL. Subclinical hypothyroidism and cardiovascular risk factors. Minerva Med. 2019;110(6):530-545. doi: 10.23736/S0026-4806.19.06292-X.
93. de Torres JP, Casanova C, Pinto-Plata V, Varo N, Restituto P, Cordoba-Lanus E, et al. Gender differences in plasma biomarker levels in a cohort of COPD patients: a pilot study. PLoS One. 2011;6(1):e16021. doi: 10.1371/journal.pone.0016021.
94. Devaraj S, Valleggi S, Siegel D, Jialal I. Correction to: Role of C-Reactive Protein in Contributing to Increased Cardiovascular Risk in Metabolic Syndrome. Curr Atheroscler Rep. 2019;21(1):4. doi: 10.1007/s11883-019-0769-7
95. Dey A, Kanneganti V, Das D. A study of the cardiac risk factors emerging out of subclinical hypothyroidism. J Family Med Prim Care. 2019;8(7):2439-2444. doi: 10.4103/jfmpc.jfmpc\_348\_19.
96. Dimic D, Golubovic MV, Radenkovic S, Radojkovic D, Pesic M.  The effect of metformin on TSH levels in euthyroid and hypothyroid newly diagnosed diabetes mellitus type 2 patients. Bratisl Lek Listy.  2016;117(8):433-435. doi:10.4149/bll\_2016\_084
97. Di Minno A, Turnu L, Porro B, Squellerio I, Cavalca V, Tremoli E, Di Minno MN. 8-Hydroxy-2-Deoxyguanosine Levels and Cardiovascular Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis of the Literature. Antioxid Redox Signal. 2016;24(10):548-55. doi: 10.1089/ars.2015.6508
98. Dos Santos PB, Gertrudes LN, Conceição FL, de Andrade BM, de Carvalho DP, Vaisman M, Teixeira PFDS. Effects of Metformin on TSH Levels and Benign Nodular Goiter Volume in Patients Without Insulin Resistance or Iodine Insufficiency. Front Endocrinol (Lausanne). 2019;10:465. doi: 10.3389/fendo.2019.00465.
99. Dworacka M, Krzyżagórska E, Wesołowska A, Borowska M, Iskakova S, Dworacki G. Statins in low doses reduce VEGF and bFGF serum levels in patients with type 2 diabetes mellitus. Pharmacology. 2014;93:32–38. doi: 10.1159/000357476.
100. Ellehoj H, Bendix L, Osler M. Leucocyte Telomere Length and Risk of Cardiovascular Disease in a Cohort of 1,397 Danish Men and Women. Cardiology. 2016;133(3):173-7. doi: 10.1159/000441819.
101. Erem C, Suleyman AK, Civan N, Mentese A, Nuhoglu İ, Uzun A, et.al. The effect of L-thyroxine replacement therapy on ischemia-modified albümin and malondialdehyde levels in patients with overt and subclinical hypothyroidism. Endocr Res. 2016;41(4):350-360. doi:10.3109/07435800.2016.1163722
102. Erman H, Gelisgen R. Cengiz M, Tabak O, Erdenen F, Uzun H. The association of vascular endothelial growth factor, metalloproteinases and their tissue inhibitors with cardiovascular risk factors in the metabolic syndrome. Eur Rev Med Pharmacol Sci. 2016; 20(6):1015-22.
103. Esteghamati A, Eskandari D, Mirmiranpour H, Noshad S, Mousavizadeh M, Hedayati M, Nakhjavani M. Effects of metformin on markers of oxidative stress and antioxidant reserve in patients with newly diagnosed type 2 diabetes: a randomized clinical trial. Clin Nutr. 2013;32(2):179-85. doi: 10.1016/j.clnu.2012.08.006.
104. Fadeienko GD, Kolesnikova OV, Vysotska OV, Radchenko AO. Vascular aging factors in individuals with different cardiovascular risk. Global Journal of Medical Research: F Diseases. 2019;19( 2):21-28.
105. Fagard RH. Predicting risk of fatal cardiovascular disease and sudden death in hypertension. J Hypertens. 2017;35(11):2165-2167. doi: 10.1097/HJH.0000000000001485.
106. Floriani C, Gencer B, Collet TH, Rodondi N. Subclinical thyroid dysfunction and cardiovascular diseases: 2016 update. Eur. Heart J. 2018;39:503–507. doi: 10.1093/eurheartj/ehx050.
107. Forouzanfar MH, Alexander L, Bachman VF, Biryukov S, Brauer M, Casey D, et al.  Global, regional, and national comparative risk assessment of 79 behavioural, environmental and occupational, and metabolic risks or clusters of risks in 188 countries, 1990-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. Lancet. 2015;386:2287–323. doi: 10.1016/S0140-6736(15)00128-2.
108. Fortunato RS, Braga WM, Ortenzi VH, Rodrigues DC, Andrade BM, Miranda-Alves L, et al. Sexual dimorphism of thyroid reactive oxygen species production due to higher NADPH oxidase 4 expression in female thyroid glands. Thyroid. 2013; 23(1):111–9. doi: 10.1089/thy.2012.0142.
109. Franceschi C, Capri M, Monti D, Giunta S, Olivieri F, Sevini F, et al. Inflammaging and anti-inflammaging: a systemic perspective on aging and longevity emerged from studies in humans. Mech Ageing Dev 2007;128(1):92-105.
110. Fulop T, Larbi A, Dupuis G, Le Page A, Frost EH, Cohen AA, et al. **Immunosenescence and Inflamm-Aging As Two Sides of the Same Coin: Friends or Foes?** Front Immunol. 2017;8 :1960.
111. Gadalla SM, Cawthon R, Giri N,  Alter BP, Savage SA.  Telomere length in blood, buccal cells, and fibroblasts from patients with inherited bone marrow failure syndromes. Aging (Albany NY). 2010;2 (11):867—874. doi: 10.18632/aging.100235.
112. Gałąska R, Kulawiak-Gałąska D, Chmara M, Chlebus K, Mickiewicz A, Rynkiewicz A, et al. Carotid intima-media thickness (IMT) in patients with severe familial and non-familial hypercholesterolemia: The effect of measurement site on the IMT correlation with traditional cardiovascular risk factors and calcium scores. Cardiol J. 2020. doi: 10.5603/CJ.a2020.0032.
113. Gao N, Zhang W, Zhang YZ, Yang Q, Chen SH, et al. Carotid intima\_media thickness in patients with subclinical hypothyroidism: A meta\_analysis. Atherosclerosis. 2013; 227(1):18–25. doi: 10.1016/ j.atherosclerosis.2012.10.070.
114. Garin MC, Arnold AM, Lee JS, Tracy RP, Cappola AR. Subclinical hypothyroidism, weight change, and body composition in the elderly: the Cardiovascular Health Study. J Clin Endocrinol Metab. 2014;99(4):1220-6. doi: 10.1210/jc.2013-3591.
115. Glasser S P, Halberg D L, Sands C, Gamboa C M, Muntner P, Safford M. Is Pulse Pressure an Independent Risk Factor for Incident Acute Coronary Heart Disease Events? The REGARDS Study. Am J Hypertens. 2014; 27(4): 555–563. doi: 10.1093/ajh/hpt168.
116. Gomez-Sanchez M, Gomez-Sanchez L, Patino-Alonso MC, Cunha PG, Recio-Rodriguez JI, Alonso-Dominguez R, et al.; EVA Investigators. Vascular aging and its relationship with lifestyles and other risk factors in the general Spanish population: Early Vascular Ageing Study. J Hypertens. 2020; 38(6):1110-1122. doi: 10.1097/HJH.0000000000002373.
117. Gong N, Gao C, Chen X, Wang Y, Tian L. Adipokine expression and endothelial function in subclinical hypothyroidism rats. Endocr Connect. 2018;7(2):295-304. DOI: 10.1530/ec-18-0007
118. Gong N, Gao C, Chen X, Fang Y, Tian L. Endothelial Function in Patients with Subclinical Hypothyroidism: A Meta-Analysis. Horm Metab Res. 2019;51(11):691-702. doi: 10.1055/a-1018-9564
119. Gonzalez Gil L, de la Sierra A. Prevalence of hypertension and other cardiovascular risk factors in subjects with subclinical hypothyroidism. Med Clin (Barc). 2017;148(8):351-353. doi: 10.1016/j.medcli.2016.10.041
120. Gozhenko AI, Kuznetsova HS, Kuznetsova KS, Kuznetsova OM, Byts TM, ZukowW. Morpho-functional basis of endothelial dysfunction in diabetes mellitus. **Journal of Education, Health and Sport. 2017;7(6):**516-524. doi.org/10.22141/2307-1257.7.1.2018.122215
121. Grossman A, Grossman E. Blood pressure control in type 2 diabetic patients. Cardiovasc Diabetol.  2017;16(1):3. doi: 10.1186/s12933-016-0485-3.
122. Grundy SM, Stone NJ, Bailey AL, Beam C, Birtcher KK, Blumenthal RS, et al. 2018 HA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/ AGS/APhA/ASPC/

# NLA/PCNA Guideline on the Management of Blood Cholesterol: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. Circulation. 2019;139(25):е1082-е1143. doi: 10.1161/CIR.0000000000000625.

1. Guo F, Zhou T, Tang J, Dong M, Wei Q. Related Risk Factors between Subclinical Carotid Atherosclerosis and Diabetic Retinopathy in Newly Diagnosed Type 2 Diabetes Mellitus in China. Exp Clin Endocrinol Diabetes. 2019 Apr 9. doi: 10.1055/a-0865-1754
2. Gupta G, Sharma P, Kumar P, Itagappa M. Study on Subclinical Hypothyroidism and its Association with Various Inflammatory Markers. J Clin Diagn Res. 2015;9(11):BC04-BC6. doi:10.7860/JCDR/2015/14640.6806
3. Hamidi Shishavan M, Henning RH, van Buiten A, Goris M, Deelman LE, Buikema H. Metformin Improves Endothelial Function and Reduces Blood Pressure in Diabetic Spontaneously Hypertensive Rats Independent from Glycemia Control: Comparison to Vildagliptin. Sci Rep. 2017;7(1):10975. doi: 10.1038/s41598-017-11430-7
4. Hammad EV, Belousova ON, Khmelnitsky AV, Poltoratsky AN, Shchekaturov AA. Modern biomaterials of aging for stratification of risks associated with development of age-associated diseases (review). Scientific Bulletins of BelSU. Series: medicine. Available from: https://cyberleninka.ru/article/n/sovremennye-biomaterialy-stareniya-dlya-stratifikatsii-riskov-razvitiya-vozrast-assotsiirovannyh-zabolevaniy-obzor-literatury. [Last accessed on 19 Sep 2018]
5. Hammad MA, Syed Sulaiman SA, Aziz NA, Mohamed Noor DA. Prescribing statins among patients with type 2 diabetes: The clinical gap between the guidelines and practice. J Res Med Sci. 2019;24:15. doi: 10.4103/jrms.JRMS\_100\_18.
6. Hardikar S, Song X, Risques RA, Montine TJ, Duggan C, Blount PL, et al. Obesity and inflammation markers in relation to leukocyte telomere length in a cross-sectional study of persons with Barrett’s esophagus. BMC obes 2015; 2: 32–32. doi: 10.1186/s40608-015-0063-3
7. Haribabu A, Reddy VS, Pallavi Ch, Bitla AR, Sachan A, Pullaiah P, et al. Evaluation of protein oxidation and its association with lipid peroxidation and thyrotropin levels in overt and subclinical hypothyroidism. Endocrine. 2013;44(1):152-7. doi: 10.1007/s12020-012-9849-y.
8. He W, Li S, Zhang JA, Zhang J, Mu K, Li XM. Effect of levothyroxine on blood pressure in patients with subclinical hypothyroidism: a systematic review and meta-analysis. Front Endocrinol. 2018;9:454. doi:10.3389 / fendo.2018.00454
9. Hernández-Mijares A, Jover A, Bañuls C, Solá E, Veses S,  et al. Relation between lipoprotein subfractions and TSH levels in the cardiovascular risk among women with subclinical hypothyroidism. Clin Endocrinol (Oxf). 2013; 78(5):777–82. doi: 10.1111/cen.12064.
10. Hirsch GE, Heck TG. Inflammation, oxidative stress and altered heat shock response in type 2 diabetes: the basis for new pharmacological and non-pharmacological interventions. Arch Physiol Biochem. 2019 Nov; 20:1-15. doi: 10.1080/13813455.2019.1687522.
11. Höhn A, Weber D, Jung T, Ott C, Hugo M, Kochlik B, Kehm R, König J, Grune T, Castro JP. Happily (n)ever after: Aging in the context of oxidative stress, proteostasis loss and cellular senescence. Redox Biol. 2017;11:482-501. doi: 10.1016/j.redox.2016.12.001
12. Huang TF, Tang ZP, Wang S, Hu MW, Zhan L, Yi Y, et al. Decrease in Serum Levels of Adiponectin and Increase in 8-OHdG: a Culprit for Cognitive Impairment in the Elderly Patients with Type 2 Diabetes. Curr Mol Med. 2019;20(1):44-50. doi: 10.2174/1566524019666190819160403
13. Hussain A, Elmahdawi AM, Elzeraidi NE, Nouh F, Algathafi K. The Effects of Dyslipidemia in Subclinical Hypothyroidism. Cureus. 2019;11(11):e6173. doi: 10.7759/cureus.6173.
14. Hypothyroid Risk Questionnaire™ by Joseph J. Collins, RN, ND. URL: https://www.yourhormones.com/
15. Incalza MA, D'Oria R, Natalicchio A, Perrini S, Laviola L, Giorgino F. Oxidative stress and reactive oxygen species in endothelial dysfunction associated with cardiovascular and metabolic diseases. Vascul Pharmacol. 2018;100:1-19. doi: 10.1016/j.vph.2017.05.005
16. Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, Diamant M, Ferrannini E, Nauck M, et al. Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2015: A Patient-Centered Approach: Update to a Position Statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. Diabetes Care. 2015;38(1):140-149. doi: 10.2337/dc14-2441.
17. Ito F, Sono Y, Ito T. Biomarker of Oxidative Stress: Measurement and Clinical Significance of Lipid Peroxidation: Oxidative Stress in Diabetes, Atherosclerosis, and Chronic Inflammation. Antioxidants (Basel). 2019; 8 (3):72.  doi: 10.3390/antiox8030072
18. Izzo C, Carrizzo A, Alfano A, Virtuoso N, Capunzo M, Calabrese M et al. The Impact of Aging on Cardio and Cerebrovascular Diseases. Int J Mol Sci. 2018 Feb; 19(2): 481. doi: 10.3390/ijms19020481
19. Jahangiry L, Farhangi MA, Rezaei F. Framingham risk score for estimation of 10-years of cardiovascular diseases risk in patients with metabolic syndrome. J Health Popul Nutr. 2017;36(1):36. doi: 10.1186/s41043-017-0114-0.
20. Janić M, Lunder M, Prezelj M, Šabovič M. A combination of low-dose fluvastatin and valsartan decreases inflammation and oxidative stress in apparently healthy middle-aged males. Journal of Cardiopulmonary Rehabilitation and Prevention*.* 2014;34(3):208–212. doi: 10.1097/HCR.0000000000000027
21. Janić M, Lunder M, Šabovič M. A low-dose combination of fluvastatin and valsartan: a new "drug" and a new approach for decreasing the arterial age. Biomed Res Int. 2015;2015:235709. doi:10.1155/2015/235709
22. Jellinger P, Smith D, Mehta A, Ganda O, Handelsman Y, Rodbard H, et al. American Association of Clinical Endocrinologists' guidelines for management of dyslipidemia and prevention of atherosclerosis. Endocr Pract. 2012;18(Suppl 1):1–78. doi: 10.4158/EP.18.S1.1
23. Jia G, Aroor AR, Jia C, Sowers JR. Endothelial cell senescence in aging-related vascular dysfunction. Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis. 2019;1865(7):1802-1809. doi: 10.1016/j.bbadis.2018.08.008
24. Jonklaas J, Bianco AC, Bauer AJ, Burman KD, Cappola AR, Celi FS, et al.; American Thyroid Association Task Force on Thyroid Hormone Replacement. Guidelines for the treatment of hypothyroidism: prepared by the american thyroid association task force on thyroid hormone replacement. Thyroid. 2014;24(12):1670-751. doi: 10.1089/thy.2014.0028
25. Jose SS, Bendickova K, Kepak T, Krenova Z, Fric J. Chronic Inflammation in Immune Aging: Role of Pattern Recognition Receptor Crosstalk with the Telomere Complex? Front Immunol. 2017; 8:1078. https://doi.org/10.3389/fimmu.2017.01078
26. Jura M, Kozak LP. Obesity and related consequences to ageing. Age (Dordr). 2016;38(1):23. doi: 10.1007/s11357-016-9884-3
27. Kalra S, Aggarwal S, Khandelwal D. Thyroid Dysfunction and Type 2 Diabetes Mellitus: Screening Strategies and Implications for Management. Diabetes Ther. 2019;10(6):2035-2044. doi: 10.1007/s13300-019-00700-4.
28. Kander MC, Cui Y, Liu Z. Gender difference in oxidative stress: a new look at the mechanisms for cardiovascular diseases. J Cell Mol Med. 2017;21(5):1024-1032. doi: 10.1111/jcmm.13038
29. Kant M, Akış M, Çalan M, Arkan T, Bayraktar F, Dizdaroglu M, İşlekel H. Elevated urinary levels of 8-oxo-2'-deoxyguanosine, (5'R)- and (5'S)-8,5'-cyclo-2'-deoxyadenosines, and 8-iso-prostaglandin F2α as potential biomarkers of oxidative stress in patients with prediabetes. DNA Repair (Amst). 2016;48:1-7. doi: 10.1016/j.dnarep.2016.09.004
30. Kautzky-Willer A, Harreiter J. Sex and gender differences in therapy of type 2 diabetes. Diabetes Res Clin Pract. 2017;131:230-41 doi: 10.1016/j.diabres.2017.07.012.
31. Khalangot MD, Krasnienkov DS, Chizhova VP, Korkushko OV, Shatilo VB, Kukharsky VM, et al. Additional Impact of Glucose Tolerance on Telomere Length in Persons With and Without Metabolic Syndrome in the Elderly Ukraine Population. Front Endocrinol (Lausanne). 2019;10:128. doi: 10.3389/fendo.2019.00128.
32. Khan SH, Fazal N, Ijaz A, Manzoor SM, Asif N, Rafi T, et al. Insulin Resistance and Glucose Levels in Subjects with Subclinical Hypothyroidism. J Coll Physicians Surg Pak. 2017;27(6):329-333.
33. Kilit C, Koçak FE, Paşalı Kilit T. Comparison of the effects of high-dose atorvastatin and high-dose rosuvastatin on oxidative stress in patients with acute myocardial infarction: A pilot study. Turk Kardiyol Dern Ars. 2017;45(3):235-243. doi: 10.5543/tkda.2017.22792.
34. Kim HJ, Han SJ, Kim DJ, Jang HC, Lim S, Choi SH, et al. Effects of valsartan and amlodipine on oxidative stress in type 2 diabetic patients with hypertension: a randomized, multicenter study. Korean J Intern Med. 2017;32(3):497-504. doi: 10.3904/kjim.2015.404
35. Kim JY, Kim OY, Paik JK, Kwon DY, Kim H-J, Lee JH. Association of age-related changes in circulating intermediary lipid metabolites, inflammatory and oxidative stress markers, and arterial stiffness in middle-aged men. Age (Dordr). 2013;35(4):1507-1519. doi:10.1007/s11357-012-9454-2
36. Kolesnikova E, Potapenko A. Еffect the cardiometabolic risk factors on vascular aging in patients with non-alcoholic fatty liver disease concomitant with subclinical hypothyroidism. Georgian Med News. 2017 Sep;(270):69-75.
37. Konukoglu D, Uzun H. Endothelial Dysfunction and Hypertension. Adv Exp Med Biol. 2017;956:511-540. doi: 10.1007/5584\_2016\_90.
38. Lampka М, Grоbczewska Z, Jendryczka-Mackiewicz E, Hołyńska-Iwan I, Sukiennik A, Kubica J,  et al. Circulating endothelial cells in coronary artery disease. Kardiologia Polska. 2010;68(10):1100-1105.
39. Lei J, Gu X, Ye Z, Shi J, Zheng X. Antiaging effects of simvastatin on vascular endothelial cells. Clin Appl Thromb Hemost. 2014;20(2):212-8. doi: 10.1177/1076029612458967
40. Lekakis J, Abraham P, Balbarinr A, Blann A, Boulanger CM, Cockcroft J,  et al. Methods for evaluating endothelial function: a position statement from the European Society of Cardiology Working Group on Peripheral Circulation. Eur J Cardiovasc Prev. 2011;18(6):775-89. doi: 10.1177/1741826711398179
41. Li X, Yang G, Zhao G, Wu B, Edin ML, Zeldin DC, Wang DW. Rosuvastatin attenuates the elevation in blood pressure induced by overexpression of human C-reactive protein. Hypertens Res. 2011;34(7):869-875. doi: 10.1038/hr.2011.44
42. Libertini G, Corbi G, Cellurale M, Ferrara N. Age-Related Dysfunctions: Evidence and Relationship with Some Risk Factors and Protective Drugs. Biochemistry (Mosc). 2019 Dec;84(12):1442-1450. doi: 10.1134/S0006297919120034.
43. Liinamaa MJ, Savolainen MJ. High vitreous concentration of vascular endothelial growth factor in diabetic patients with proliferative retinopathy using statins. Ann Med. 2008; 40(3):209-214.
44. Liu A, Wu Q, Guo J, Ares I, Rodríguez JL, Martínez-Larrañaga MR, et al. Statins: Adverse reactions, oxidative stress and metabolic interactions. Pharmacol Ther. 2019;195:54-84. doi: 10.1016/j.pharmthera.2018.10.004
45. Lodovici M, Bigagli E, Luceri C, Mannucci E, Rotella CM, Raimondi L. Gender-related drug effect on several markers of oxidation stress in diabetes patients with and without complications. Eur J Pharmacol. 2015;766:86-90. doi: 10.1016/j.ejphar.2015.09.041
46. Lorza-Gil E, de Souza JC, García-Arévalo M, Vettorazzi JF, Marques AC, Salerno AG, et al. Coenzyme Q10 protects against β-cell toxicity induced by pravastatin treatment of hypercholesterolemia. J Cell Physiol. 2019;234(7):11047-11059. doi: 10.1002/jcp.27932.
47. Lu YH, Xia ZL, Ma YY, Chen HJ, Yan LP, Xu HF. Subclinical hypothyroidism is associated with metabolic syndrome and clomiphene citrate resistance in women with polycystic ovary syndrome. Gynecol. Endocrinol. 2016;32:852–855. doi: 10.1080/09513590.2016.1183193
48. Mahase E. Subclinical hypothyroidism: doctors shouldn't routinely prescribe hormones. BMJ. 2019;365:l2262. doi:10.1136/bmj.l2262
49. Mahdi HSh, Henning RH,  van Buiten A,  Goris M,  Deelman LE,   Buikema H. Metformin Improves Endothelial Function and Reduces Blood Pressure in Diabetic Spontaneously Hypertensive Rats Independent from Glycemia Control: Comparison to Vildagliptin. Sci Rep. 2017;7: 0975. doi:  10.1038/s41598-017-11430-7
50. Mahmood SS, Levy D, Vasan RS, Wang TJ. The Framingham Heart Study and the epidemiology of cardiovascular disease: a historical perspective. Lancet. 2014;383(9921):999-1008. doi: 10.1016/S0140-6736(13)61752-3
51. Maloberti A, Vallerio P, Triglione N, Occhi L, Panzeri F, Bassi I, et al. Vascular Aging and Disease of the Large Vessels: Role of Inflammation. High Blood Press Cardiovasc Prev. 2019;26:175–182.  doi.org/10.1007/s40292-019-00318-4
52. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redón J, Zanchetti A, Böhm M, et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). J of Hypertension. 2013;31(7):1281–1357. doi: 10.1097/01.hjh.0000431740.32696.cc.
53. Mancini A, Di Segni C, Raimondo S, Olivieri G, Silvestrini A, Meucci E, Currò D. Thyroid Hormones, Oxidative Stress, and Inflammation. Mediators Inflamm. 2016;2016:6757154. doi: 10.1155/2016/6757154.
54. Marques C, Gonçalves A, Pereira PMR, Almeida D, Martins B, Fontes-Ribeiro C, et al. The dipeptidyl peptidase 4 inhibitor sitagliptin improves oxidative stress and ameliorates glomerular lesions in a rat model of type 1 diabetes. Life Sci. 2019;234:116738. doi: 10.1016/j.lfs.2019.116738
55. Masi S, D’Aiuto F, Cooper J, Salpea K, Stephens JW, Hurel SJ, et al. Telomere length, antioxidant status and incidence of ischaemic heart disease in type 2 diabetes. Int J Cardiol 2016; 216:159–164. doi: 10.1016/j.ijcard.2016.04.130
56. McQuade C, Skugor M, Brennan DM, Hoar B, Stevenson C, Hoogwerf BJ. Hypothyroidism and moderate subclinical hypothyroidism are associated with increased all-cause mortality independent of coronary heart disease risk factors: a PreCIS database study. Thyroid. 2011;21(8):837-43. doi: 10.1089/thy.2010.0298
57. Mehran L, Amouzegar A, Rahimabad PK, Tohidi M, Tahmasebinejad Z, Azizi F. Thyroid Function and Metabolic Syndrome: A Population-Based Thyroid Study. Horm. Metab. Res. 2017;49(3):192–200. doi: 10.1055/s-0042-117279
58. Mengden T, Ligges U, Mielke J, Bramlage P, Korzinek A, Sehnert W. Blood pressure control and cardiovascular risk in hypertensive patients with type 2 diabetes: The German T2 Target registry. J Clin Hypertens (Greenwich). 2017;19(8):757-763. doi:10.1111/jch.13001
59. Mihos CG, Pineda AM, Santana O. Cardiovascular effects of statins, beyond lipid-lowering properties. Pharmacol Res. 2014;88:12-9. doi: 10.1016/j.phrs.2014.02.009
60. Molani GR, Rafraf M, Asghari JM. Evaluation of cardiovascular risk factors in women referring to health centers in Tabriz, Iran, 2017. Health Promot Perspect. 2018;8(4):315-322. doi: 10.15171/hpp.2018.45
61. Murillo-Ortiz B, Albarran-Tamayo F, Arenas-Aranda D,  Benítez-Bribiesca L, Malacara-Hernández JM, Martínez-Garza S, et al. Telomere length and type 2 diabetes in males, a premature aging syndrome. Aging Male. 2012;15(1): 54–58. doi: 10.3109/13685538.2011.593658.
62. Mutlu S, Parlak A, Aydogan U, Aydogdu A, Soykut B, Akay C, et al. The effect of levothyroxine replacement therapy on lipid profile and oxidative stress parameters in patients with subclinical hypothyroid. Arch Pharm Res. 2013 Aug 8. doi: 10.1007/s12272-013-0227-y
63. Nagao M, Kobashi G, Umesawa M, Cui R, Yamagishi K, Imano H, et al.; CIRCS Investigators. Urinary 8-Hydroxy-2'-Deoxyguanosine Levels and Cardiovascular Disease Incidence in Japan. J Atheroscler Thromb. 2020; 27(10):1086-1096. doi: 10.5551/jat.51664.
64. Nanchen D, Gussekloo J, Westendorp RG, Stott DJ, Jukema JW, Trompet S, et al.; PROSPER Group. Subclinical thyroid dysfunction and the risk of heart failure in older persons at high cardiovascular risk. J Clin Endocrinol Metab. 2012;97(3):852-61. doi: 10.1210/jc.2011-1978
65. Narindrarangkura P, Bosl W, Rangsin R, Hatthachote P. Prevalence of dyslipidemia associated with complications in diabetic patients: a nationwide study in Thailand. Lipids Health Dis. 2019;18(1):90. doi: 10.1186/s12944-019-1034-3.
66. Needham BL, Diez Roux AV, Bradley R, Bradley R, Fitzpatrick AL, Jacobs DR, et al. A Test of Biological and Behavioral Explanations for Gender Differences in Telomere Length: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. Biodemography Soc Biol. 2014;60:156–173. doi: 10.1080/19485565.2014.947471.
67. Nemtsova VD. Effects of biological age and aging rates on the expression of risk factors in patients with arterial hypertension and type 2 diabetes mellitus. Проблеми екології та медицини. 2019;(5-6):25-30.
68. Nemtsova VD. Impact of prooxidant-antioxidant imbalance on the biological age and the rate of aging in arterial hypertension with type 2 diabetes mellitus. Запорожский медицинский журнал. 2020;22(1):19-25.
69. Nemtsova VD. The effect of statin therapy on oxidative stress indices in patients with arterial hypertension and tyre 2 diabetes mellitus. Запорожский медицинский журнал. 2018;20(1): 26-30.
70. Nemtsova V, Bilovol O, Ilchenko I, Shalimova A. Age-assocaated features of oxidative stress as marker of vascular aging in comorbid course of hypertension and type 2 diabetes mellitus.Vessel Plus. 2018;(2):27.
71. Nemtsova VD, Bilovol OM, Ilchenko IA. Features of changes of antioxidant protection in patients with arterial hypertension and type 2 diabetes mellitus on the background of statins in medium doses. In: Science and society. Proceedings of the 5th International conference. Accent Graphics Communications & Publishing. 2018 June 15; Hamilton, Canada. Hamilton; 2018. р. 879– 892.
72. Nemtsova VD, Bilovol OM, Oleynik OV. Endothelium–dependent cardio-vascular risk factors in patients with arterial hypertension and diabetes 2 type. В: Первоочередные задачи развития кардиологии и кардиохирургии в Узбекистане: матеріали Республіканській науково-практичній конференції з міжнародною участю; 2017 май 25–26;   Ташкент, Узбекистан. Ташкент; 2017. с.102.
73. Nemtsova V, Bilovol O, Shalimova A. Vascular endothelial growth factor as a marker of endothelial dysfunction in poly- and comorbidity: focus on hypertension, type 2 diabetes mellitus and subclinical hypothyroidism. Arterial hypertension. 2019;(23):98-104.
74. Nemtsova V, Shalimova A, Bondar T. Effect of achieving blood pressure targets on the relative telomere length in hypertensive patients with and without type 2 diabetes mellitus. Arterial hypertension.2020.№24(2).Р.61-66. doi: 10.5603/AH.a2019.0016.
75. Nemtsova V, Bilovol O, Zlatkina V, Ilchenko I. Impact of subclinical hypothyroidism on the relative leukocyte telomere length in elderly patients with the different comorbidity: focus on hypertension, type 2 diabetes. In: 15th International Congress of the European Geriatric Society; 2019 Sept. 25-27; Krakow, Poland. Eur Geriatr Med. 2019;10(Supl):223.
76. Nemtsova V, Bilovol O, Zlatkina V. Cardiovascular risk factors depending on the vascular endothelium damage in patients with comorbid course of arterial hypertension and subclinical hypothyroidism. In: EuroPrevent 2019; 2019 Apr. 11-13; Lisbon, Portugal. P216.
77. Nemtsova V, Bilovol O, Zlatkina V, Ilchenko I. The effect of middle-dose statin therapy on the vascular endothelium function in patients with a combined course of hypertension, type 2 diabetes and subclinical hypothyroidism. In: 87th European Atherosclerosis society Congress; 2019 May 26-29; Maastricht, Netherlands. Atherosclerosis. 2019;287:e260.
78. Nemtsova V, Bilovol O, Zlatkina V. Dependence of cardiovascular risk factors on vascular endothelium damage in patients with comorbidity of arterial hypertension and subclinical hypothyroidism. B: ХХ Національний конгрес кардіологів України; 2019 вер. 25-27; Київ, Україна.
79. Niknam N, Khalili N, Khosravi E, Nourbakhsh M. Endothelial dysfunction in patients with subclinical hypothyroidism and the effects of treatment with levothyroxine. Adv Biomed Res. 2016;5:38. doi: 10.4103/2277-9175.178783
80. Nilsson PM, Boutouyrie P, Laurent S. Vascular aging: a tale of EVA and ADAM in cardiovascular risk assessment and prevention. Hypertension 2009;54:3-10. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.109.129114.
81. North ВJ, Sinclair DA. The Intersection Between Aging and Cardiovascular Disease. Circ Res. 2012 Apr 13; 110(8): 1097–1108.  doi: 10.1161/CIRCRESAHA.111.246876.
82. Norton CE, Jacobsen NL, Sinkler SY, Manrique-Acevedo C, Segal SS. Female sex and Western-style diet protect mouse resistance arteries during acute oxidative stress. Am J Physiol Cell Physiol. 2020;318(3):С627-С639. doi: 10.1152/ajpcell.00342.2019
83. Obuchowicz E, Nowacka M, Paul-Samojedny M, Bielecka-Wajdman AM, Małecki A. Sex differences in the effect of acute peripheral IL-1β administration on the brain and serum BDNF and VEGF expression in rats. Cytokine. 2017;90:6-13. doi: 10.1016/j.cyto.2016.10.001
84. Ohara M, Kohata Y, Nagaike H, Koshibu M, Gima H, Hiromura M, et al. Diabetes mellitus and hypertension: a cross-sectional study. Diabetol Metab Syndr. 2019; 11: 29. doi: 10.1186 / s13098-019-0425-y
85. Palui R, Sahoo J, Kamalanathan S, Kar SS, Sridharan K, Durgia H, Raj H, Patil M.  Effect of metformin on thyroid function tests in patients with subclinical hypothyroidism: an open-label randomised controlled trial. J Endocrinol Invest. 2019;42(12):1451-1458. doi:10.1007/s40618-019-01059-w
86. Pandrc MS, Ristić A, Kostovski V, Stanković M, Antić V, Milin-Lazović J, Ćirić J. The Effect of Early Substitution of Subclinical Hypothyroidism on Biochemical Blood Parameters and the Quality of Life. J Med Biochem. 2017;36(2):127-136. doi: 10.1515/jomb-2017-0007
87. Park ZH, Juska A, Dyakov D, Patel RV. Statin-associated incident diabetes: a literature review. Consult Pharm. 2014;29(5):317-34. doi: 10.4140/TCP.n.2014.317
88. Pasandideh R, Hosseini SM, Veghari G, Hezarkhani S. The effects of 8 weeks of levothyroxine replacement treatment on metabolic and anthropometric indices of insulin resistance in hypothyroid patients. Endocr Metab Immune Disord Drug Targets. 2020; 20 (5): 745-752. doi: 10.2174 / 1871530319666191105123005
89. Paseban M, Mohebbati R, Niazmand S, Sathyapalan T, Sahebkar A. Comparison of the Neuroprotective Effects of Aspirin, Atorvastatin, Captopril and Metformin in Diabetes Mellitus. Biomolecules. 2019; 9 (4). pii: E118. doi: 10.3390 / biom9040118
90. Pearce EN. Update in lipid alterations in subclinical hypothyroidism. J Clin Endocr. 2012; 97(2): 326—33. doi: 10.1210/jc.2011-2532.
91. Pearce SH, Brabant G, Duntas LH, Monzani F, Peeters RP, Razvi S, Wemeau JL. 2013 ETA Guideline: Management of Subclinical Hypothyroidism. Eur Thyroid J. 2013;2(4):215-28. doi: 10.1159/000356507
92. Pearce SHS, Gan EH. Low-dose levothyroxine did not improve symptoms in asymptomatic older people with subclinical hypothyroidism. Gen. Med. 2018; 23(1): 1–3. doi: 10.1136 / ebmed-2017-110819.
93. Peixoto de Miranda ÉJF, Bittencourt MS, Santos IS, Lotufo PA, Benseñor IM. Thyroid Function and High-Sensitivity C-Reactive Protein in Cross-Sectional Results from the Brazilian Longitudinal Study of Adult Health (ELSA-Brasil): Effect of Adiposity and Insulin Resistance. Eur. Thyroid J. 2016;5:240–246. doi: 10.1159/000448683
94. Perrone-Filardi P, Coca A, Galderisi M, Paolillo S, Alpendurada F, de Simone G, et al. Non-invasive cardiovascular imaging for evaluating subclinical target organ damage in hypertensive patients: A consensus paper from the European Association of Cardiovascular Imaging (EACVI), the European Society of Cardiology Council on Hypertension, and the European Society of Hypertension (ESH). Eur Heart J Cardiovasc Imaging. 2017;18(9):945-960. doi: 10.1093/ehjci/jex094.
95. Peters KE, Chubb SAP, Bruce DG, Davis WA, Davis TME. Prevalence and incidence of thyroid dysfunction in type 1 diabetes, type 2 diabetes and latent autoimmune diabetes of adults: The Fremantle Diabetes Study Phase II. Clin Endocrinol (Oxf). 2020;92(4):373-382. doi: 10.1111/cen.14164.
96. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, Albus C, Brotons C, Catapano AL, et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). Atherosclerosis 2016;252:207-274. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2016.05.037
97. Polat Canbolat I, Belen E, Bayyigit A, Helvaci A, Kilickesmez K. Evaluation of Daily Blood Pressure Alteration in Subclinical Hypothyroidism. Acta Cardiol Sin. 2017;33(5):489-494. doi:10.6515/acs20170220b
98. Prabu P, Poongothai S, Shanthirani CS, Anjana RM, Mohan V, Balasubramanyam M. Altered circulatory levels of miR-128, BDNF, cortisol and shortened telomeres in patients with type 2 diabetes and depression. Acta Diabetol. 2020 Feb 6. doi: 10.1007/s00592-020-01486-9
99. Qiu YL, Zhu H, Ma SG, Liu H, Li Q, Ji CM. Evaluation of inflammatory and oxidative biomarkers in children with well-controlled congenital hypothyroidism. J Pediatr Endocrinol Metab. 2015;28(7-8):761-5. doi: 10.1515/jpem-2014-0428
100. Rajec J, Tisonova J, Kriska M, Kristova V, Vojtko R, Dukat A, et al. Endothelaemia-a marker of vascular damage. Bratisl Lek Listy. 2007;108(9):403-5.
101. Raschenberger J, Kollerits B, Titze S, Köttgen A, Bärthlein B, Ekici AB, et al.; GCKD study Investigators. Association of relative telomere length with cardiovascular disease in a large chronic kidney disease cohort: the GCKD study. Atherosclerosis. 2015;242(2):529-34. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2015.08.020
102. Raschenberger J, Kollerits B, Titze S, Köttgen A, Bärthlein B, Ekici AB, et al. Do telomeres have a higher plasticity than thought? Results from the German Chronic Kidney Disease (GCKD) study as a high-risk population. Exp Gerontol. 2015;72:162-166. doi: 10.1016/j.exger.2015.09.019
103. Rastgooye Haghi A, Solhjoo M, Tavakoli MH. Correlation Between Subclinical Hypothyroidism and Dyslipidemia. Iran J Pathol. 2017;12(2):106-111.
104. Ray S, Ghosh S. Thyroid disorders and diabetes mellitus: double trouble. J Diabetes Res Ther. 2016;2:1–7. doi.org/10.16966/2380-5544.113
105. Raza SA, Mahmood N. Subclinical hypothyroidism: Controversies to consensus. Indian J Endocrinol Metab. 2013;17(Suppl3):S636-S642. doi:10.4103/2230-8210.123555
106. Reckelhoff JF. Gender differences in hypertension. Curr Opin Nephrol Hypertens. 2018;27(3):176-81. doi: 10.1097/MNH.0000000000000404.
107. Reckelhoff JF, Romero DG, Yanes Cardozo LL. Sex, Oxidative Stress, and Hypertension: Insights From Animal Models. Physiology (Bethesda). 2019;34(3):178-188. doi: 10.1152/physiol.00035.2018
108. Reddy VS, Gouroju S, Suchitra MM, Suresh V, Sachan A, Srinivasa Rao PV, Bitla AR. Antioxidant defense in overt and subclinical hypothyroidism. Horm Metab Res. 2013;45(10):754-8. doi: 10.1055/s-0033-1348262
109. Redford С, Vaidya В. Redford С. Subclinical hypothyroidism: Should we treat? Post Reprod Health. 2017;23(2):55–62. doi: 10.1177/2053369117705058
110. Rehman K,Akash MSH. Mechanism of Generation of Oxidative Stress And Pathophysiology of Type 2 Diabetes Mellitus: How Are They Interlinked? J Cell Biochem. 2017;118(11):3577-3585. doi: 10.1002/jcb.26097
111. Ren H, Shao Y, Wu C, Ma X, Lv C, Wang Q. Metformin alleviates oxidative stress and enhances autophagy in diabetic kidney disease via AMPK/SIRT1-FoxO1 pathway. Mol Cell Endocrinol. 2020;500:110628. doi: 10.1016/j.mce.2019.110628
112. Rizvi S, Raza ST, Mahdi F. Telomere length variations in aging and age-related diseases. Curr Aging Sci. 2014;(3):161-167. doi: 10.2174/1874609808666150122153151.
113. Rodondi N, den Elzen WP, Bauer DC, Cappola AR, Razvi S, Walsh JP, et al; Thyroid Studies Collaboration. Subclinical hypothyroidism and the risk of coronary heart disease and mortality. JAMA. 2010;304(12):1365-74. doi: 10.1001/jama.2010.1361.
114. Rodríguez-Lara SQ, Trujillo-Rangel WA, Castillo-Romero A, Totsuka-Sutto SE, Garcia-Cobián TA, Cardona-Muñoz EG, et al. Effect of Telmisartan in the Oxidative Stress Components Induced by Ischemia Reperfusion in Rats. Oxid Med Cell Longev. 2019;2019:1302985. doi: 10.1155/2019/1302985
115. Rosário PWS, Calsolari MR. Subclinical Hypothyroidism with TSH>7 mIU/l and≤10 mIU/l and Coronary Artery Disease. Horm Metab Res. 2020;52(2):85-88. doi: 10.1055/a-1083-6509
116. Ross DS, Burch HB, Cooper DS, Greenlee MC, Laurberg P, Maia AL, et al. 2016 American Thyroid Association Guidelines for Diagnosis and Management of Hyperthyroidism and Other Causes of Thyrotoxicosis. Thyroid. 2016;26(10):1343-1421. doi: 10.1089/thy.2016.0229. Erratum in: Thyroid. 2017 ;27(11):1462.
117. Roth  SM. Physical Activity May Improve Aging Through Impacts on Telomere. Human Kinetics Journals. 2015; 4(1):99-106. doi.org/10.1123/kr.2014-0083
118. Rugge JB, Bougatsos C, Chou R. Screening for and Treatment of Thyroid Dysfunction: An Evidence Review for the U.S. Preventive Services Task Force [Internet]. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2014 Oct. (Evidence Syntheses, No. 118.).  URL: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK285869/
119. Sadeghabadi ZA, Abbasalipourkabir R, Mohseni R, Ziamajidi N. Investigation of oxidative stress markers and antioxidant enzymes activity in newly diagnosed type 2 diabetes patients and healthy subjects, association with IL-6 level. Journal of Diabetes & Metabolic Disorders.2019;18:437-443. doi: 10.1007/s40200-019-00437-8
120. Sahebkar A, Ponziani MC, Goitre I, Bo S. Does statin therapy reduce plasma VEGF levels in humans? A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Metabolism. 2015;64(11):1466-1476. doi: 10.1016/j.metabol.2015.08.002.
121. Saif A, Mousa S, Assem M, Tharwat N, Abdelhamid A. Endothelial dysfunction and the risk of atherosclerosis in overt and subclinical hypothyroidism. Endocr Connect. 2018;7(10):1075-1080. doi: 10.1530/EC-18-0194
122. Sanders JL, Newman AB. Telomere length in epidemiology: a biomarker of aging, age-related disease, both, or neither? Epidemiol Rev. 2013;35:112-31. doi: 10.1093/epirev/mxs008
123. Scheller Madrid, L. Rode, B.G. Nordestgaard, S.E. BojesenShort Telomere Length and Ischemic Heart Disease: Observational and Genetic Studies in 290 022 Individuals. Clin Chem. 2016;62(8):1140-9. doi: 10.1373/clinchem.2016.258566
124. Schofield JD, Liu Y, Rao-Balakrishna P, Malik RA, Soran H. Diabetes Dyslipidemia. Diabetes Ther. 2016;7(2):203-19. doi: 10.1007/s13300-016-0167-x.
125. Sеlbarán TA, Silva ER, Maestre G. Isolated systolic hypertension: a new challenge in medicine. J Hum Hypertens. 2002;16 (1):S44-7. doi: 10.1038/sj.jhh.1001341.
126. Senior R, Becher H, Monaghan M, Agati L, Zamorano J, Vanoverschelde JL, et al.; EACVI Scientific Documents Committee for 2014–16 and 2016–18; EACVI Scientific Documents Committee for 2014–16 and 2016–18. Clinical practice of contrast echocardiography: recommendation by the European Association of Cardiovascular Imaging (EACVI) 2017. Eur Heart J Cardiovasc Imaging. 2017;18(11):1205-1205af. doi: 10.1093/ehjci/jex182
127. Shen Q, Zhao X, Yu L, Zhang Z, Zhou D, Kan M, et al. Association of Leukocyte telomere length with type 2 diabetes in mainland Chinese populations. J Clin Endocrinol Metab. 2012;97(4):1371–1374. doi: 10.1210/jc.2011-1562
128. Shinkov A, Borissova AM, Kovatcheva R, Atanassova I, Vlahov J, Dakovska L. The prevalence of the metabolic syndrome increases through the quartiles of thyroid stimulating hormone in a population-based sample of euthyroid subjects. Arq Bras Endocrinol Metabol*.* 2014;58(9):926-32. doi: 10.1590/0004-2730000003538.
129. Silvia WD, Gandham Rajeev, Venkata Bharat Kumar Pinnelli. Thyroid Dysfunction in Type 2 Diabetes Mellitus. International Journal of Clinical And Diagnostic Research. 2014;1(1).
130. Sirenko Y, Radchenko G; PERSPECTIVA Study Group. Impact of Statin Therapy on the Blood Pressure-Lowering Efficacy of a Single-Pill Perindopril/Amlodipine Combination in Hypertensive Patients with Hypercholesterolemia. High Blood Press Cardiovasc Prev. 2017;24(1):85-93. doi: 10.1007/s40292-017-0184-5
131. Somwaru LL, Rariy CM, Arnold AM, Cappola AR. The natural history of subclinical hypothyroidism in the elderly: the cardiovascular health study. J. Clin. Endocrinol. Metab. 2012; 97:1962-1969. doi: 10.1210/jc.2011-3047.
132. Song F, Bao C, Deng M, Xu H, Fan M, Paillard-Borg S, et el. The prevalence and determinants of hypothyroidism in hospitalized patients with type 2 diabetes mellitus. Endocrine. 2017;55(1):179-185. doi:10.1007/s12020-016-1095-2
133. Sørensen AL, Hasselbalch HC, Nielsen CH, Poulsen HE, Ellervik C. Statin treatment, oxidative stress and inflammation in a Danish population. Redox Biol. 2019;21:101088. doi: 10.1016/j.redox.2018.101088
134. Spannella F, Filipponi A, Giulietti F, Di Pentima C, Bordoni V, Sarzani R. Statin therapy is associated with better ambulatory blood pressure control: a propensity score analysis. J Hypertens. 2020;38(3):546-552. doi: 10.1097/HJH.0000000000002276
135. Stamatouli A, Bedoya P, Yavuz S. Hypothyroidism: Cardiovascular Endpoints of Thyroid Hormone Replacement. Front Endocrinol (Lausanne). 2019;10:888. doi: 10.3389/fendo.2019.00888
136. Standards of Medical Care in Diabetes-2016. American Diabetes Association. Diabetes Care 2016;39(Suppl. 1):S60–S71. doi: 10.2337/dc16-S011
137. Stein JH, Fraizer MC, Aeschlimann SE, Nelson-Worel J, McBride PE, Douglas PS. Vascular age: integrating carotid intima-media thickness measurements with global coronary risk assessment. Clin Cardiol 2004;27:388-92. doi: 10.1002/clc.4960270704.
138. Stott DJ, Rodondi N, Bauer DC, Group TS. Thyroid hormone therapy for older adults with subclinical hypothyroidism. N Engl J Med. 2017; 376(26):2534-2544. doi: 10.1056/NEJMoa1603825.
139. Strandberg TE, Saijonmaa O, Fyhrquist F, Tilvis RS, Strandberg AY, Miettinen TA, et al. Telomere length in old age and cholesterol across the life course. J Am Geriatr Soc. 2011;59(10):1979–81. doi: 10.1111/j.1532-5415.2011.03610\_13.x
140. Strandberg TE, Saijonmaa O, Tilvis RS, Pitkälä KH, Strandberg AY, Miettinen TA, Fyhrquist F. Association of telomere length in older men with mortality and midlife body mass index and smoking. J Gerontol A Biol Sci Med Sci. 2011;66(7):815-20. doi: 10.1093/gerona/glr064
141. Sun J, Yao L, Fang Y, Yang R, Chen Y, Yang K, Tian L. Relationship between Subclinical Thyroid Dysfunction and the Risk of Cardiovascular Outcomes: A Systematic Review and Meta-Analysis of Prospective Cohort Studies. Int J Endocrinol. 2017;2017:8130796. doi: 10.1155/2017/8130796
142. Swaid B, Kheiri B, Sundus S, Shah Miran M, Haykal T, Zayed Y, Bachuwa G. The effect of levothyroxine treatment in individuals with subclinical hypothyroidism on surrogate markers of atherosclerosis: a meta-analysis of randomized controlled trials. J Community Hosp Intern Med Perspect. 2019;9(4):305-309. doi: 10.1080/20009666.2019.1625704
143. Szosland K, Lewinski A. Insulin resistance – «the good or the bad and ugly». Neuro Endocrinol Lett. 2018;39(5):355-362.
144. Talwalkar P, Deshmukh V, Bhole M. Prevalence of hypothyroidism in patients with type 2 diabetes mellitus and hypertension in India: a cross-sectional observational study. Diabetes Metab Syndr Obes. 2019;12:369-376. doi:10.2147/DMSO.S181470
145. Tangelloju S, Little BB, Esterhay RJ, Brock G, LaJoie S. Statins are associated with new onset type 2 diabetes mellitus (T2DM) in Medicare patients ≥65 years. Diabetes Metab Res Rev. 2020 Mar 12:e3310. doi: 10.1002/dmrr.3310
146. Taylor PN, Albrecht D, Scholz A. Global epidemiology of hyperthyroidism and hypothyroidism. Nat Rev Endocrinol.2018;14(5):301-316. doi: 10.1038/nrendo.2018.18.
147. Tellechea ML, Pirola CJ. The impact of hypertension on leukocyte telomere length: a systematic review and meta-analysis of human studies. J Hum Hypertens. 2017;31(2):99-105. doi: 10.1038/jhh.2016.45
148. Tesauro M, Mauriello A, Rovella V, Annicchiarico-Petruzzelli M, Cardillo C, Melino G, Di Daniele N. Arterial ageing: from endothelial dysfunction to vascular calcification. J Intern Med. 2017;281(5):471-482. doi:10.1111/joim.12605
149. Testa R, Bonfigli AR, Prattichizzo F, La Sala L, De Nigris V, Ceriello A. The «Metabolic Memory» Theory and the Early Treatment of Hyperglycemia in Prevention of Diabetic Complications. Nutrients. 2017;9:437-45. doi: 10.3390/nu9050437.
150. Thomas MC, Woodward M, Li Q, Pickering R, Tikellis C, Poulter N, et al.; ADVANCE Collaborative Group. Relationship Between Plasma 8-OH-Deoxyguanosine and Cardiovascular Disease and Survival in Type 2 Diabetes Mellitus: Results From the ADVANCE Trial. J Am Heart Assoc. 2018;7(13). pii: e008226. doi: 10.1161/JAHA.117.008226
151. Tian L, Shao F, Qin Y, Guo Q, Gao C. Hypothyroidism and related diseases: a methodological quality assessment of metaanalysis. BMJ Open 2019;30;9(3):e024111. doi: 10.1136/bmjopen-2018-024111
152. Tognini S, Pasqualetti G, Calsolaro V, Polini A, Caraccio N, Monzani F. Cardiovascular risk and quality of life in elderly people with mild thyroid hormone deficiency. Front Endocrinol (Lausanne). 2014;5:153. doi: 10.3389/fendo.2014.00153
153. Tognini S, Polini A, Pasqualetti G, Ursino S, Caraccio N, Ferdeghini M, et al. Age and gender substantially influence the rela-tionship between thyroid status and the lipo-protein profile: results from a large cross-sectional study. Thyroid. 2012;22: 1096-103. doi: 10.1089/thy.2012.0013.
154. Tsai TY, Tu YK, Munir KM, Lin SM, Chang RH, Kao SL, et al. Association of hypothyroidism and mortality in the elderly population: A systematic review and meta-analysis. J Clin Endocrinol Metab. 2019;105(6):dgz186. doi: 10.1210/clinem/dgz186
155. Turner KJ, Vasu V, Griffin DK. Telomere Biology and Human Phenotype. Cells. 2019;8(1):73. doi: 10.3390/cells8010073
156. Tzanetakou IP, Katsilambros NL, Benetos A, et al. «Is obesity linked to aging?»: adipose tissue and the role of telomeres. Ageing Res Rev. 2012; 11(2):220-9. doi: 10.1016/j.arr.2011.12.003.
157. Uçaktürk SA, Alışık M, Uğur Ç, Elmaoğulları S, Mengen E, Erel Ö. Dynamic Thiol/Disulphide Homeostasis in Children and Adolescents with Non-Autoimmune Subclinical Hypothyroidism. Med Princ Pract. 2018;27(1):44-48. doi.org/10.1159/000487138
158. Ungvari Z, Tarantini S, Kiss T, Wren JD, Giles CB, Griffin CT, et al. Endothelial dysfunction and angiogenesis impairment in the ageing vasculature. Nat Rev Cardiol. 2018;15(9):555-565. doi: 10.1038/s41569-018-0030-z
159. Urbaniak SK, Boguszewska K, Szewczuk M, Kaźmierczak-Barańska J, Karwowski BT. 8-Oxo-7,8-Dihydro-2'-Deoxyguanosine (8-oxodG) and 8-Hydroxy-2'-Deoxyguanosine (8-OHdG) as a Potential Biomarker for Gestational Diabetes Mellitus (GDM) Development. Molecules.2020;25(1):202. doi:10.3390/molecules25010202
160. van 't Klooster CC, van der Graaf Y, Ridker PM, Westerink J, Hjortnaes J, Sluijs I, et al.; UCC-SMART study group. The relation between healthy lifestyle changes and decrease in systemic inflammation in patients with stable cardiovascular disease. Atherosclerosis. 2020;301:37-43. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2020.03.022
161. Viscogliosi G, Donfrancesco C, Lo Noce C, Vanuzzo D, Carle F, Giampaoli S, Palmieri L. Prevalence and Correlates of Statin Underuse for Secondary Prevention of Cardiovascular Disease in Older Adults 65-79 Years of Age: The Italian Health Examination Survey 2008-2012. Rejuvenation Res. 2020. doi: 10.1089/rej.2019.2268
162. Vishram JK, Borglykke A, Andreasen AH, Jeppesen J, Ibsen H, Jørgensen T, et al, MORGAM Project. Impact of age on the importance of systolic and diastolic blood pressures for stroke risk: the MOnica, Risk, Genetics, Archiving, and Monograph (MORGAM) project. Hypertension. 2012;60(5):1117-23.
163. Vural P, Kabaca G, Firat RD, Degirmencioglu S. Administration of Selenium Decreases Lipid Peroxidation and Increases Vascular Endothelial Growth Factor in Streptozotocin Induced Diabetes Mellitus. Cell J. 2017;19(3):452-460. doi:10.22074/cellj.2017.4161
164. Wang C, Yu T, Shih S,  Huang KC, Chang TC. Low total and free triiodothyronine levels are associated with insulin resistance in non-diabetic individuals. Sci Rep.2018;8(1):10685. doi:10.1038/s41598-018-29087-1
165. Wang CC, Chen WL, Liou SH. The difference between plasma and urinary 8-hydroxy-2-deoxyguanosine biomarkers measured by liquid chromatrography tandem mass spectrometry. Occup Environ Med. 2016;73:A14. doi: 10.1007/s11356-016-6898-4.
166. Wang CY, Chang TC, Chen MF. Associations between subclinical thyroid disease and metabolic syndrome. Endocrine Journal. 2012;59(10):911–17. doi: 10.1507/endocrj.ej12-0076.
167. Wang J, Dong X, Cao L, Sun Y, Qiu Y, Zhang Y, et al. Association between telomere length and diabetes mellitus: A meta-analysis. J Int Med Res. 2016;44(6):1156-1173. doi: 10.1177/0300060516667132
168. Wang L, Shi W, Gao X, SreeHarsha N, Zhang D. Cardioprotective role of metformin against sodium arsenite-induced oxidative stress, inflammation, and apoptosis. IUBMB Life. 2020;72(4):749-757. doi: 10.1002/iub.2174
169. Wang M, Sui J, Wang S, Wang X. Correlations of carotid intima-media thickness with endothelial function and atherosclerosis degree in patients with type 2 diabetes mellitus. Clin Hemorheol Microcirc. 2019;72(4):431-439. doi: 10.3233/CH-180486
170. Wang Q, Zhan Y, Pedersen NL, Fang F, Hägg S. Telomere Length and All -Cause Mortality: A Meta-analysis. Ageing Res Rev. 2018;48:11-20. doi: 10.1016 / j.arr.2018.09.002
171. Wang Y, Kuang ZM, Feng SJ, Jiang L, Chen QX, Ji XY, et al. Combined antihypertensive and statin therapy for the prevention of cardiovascular events in patients with hypertension without complications: protocol for a systematic review and meta-analysis. BMJ Open. 2018;8(5):e019719. doi: 10.1136/bmjopen-2017-019719
172. Weischer M, Bojesen SE, Cawthon RM, Freiberg JJ, Tybjærg-Hansen A, Nordestgaard BG. Short telomere length, myocardial infarction, ischemic heart disease, and early death. Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. 2012;32(3):822–829. doi: 10.1161/ATVBAHA.111.237271.
173. Willard DL, Leung AM, Pearce EN. Thyroid function testing in patients with newly diagnosed hyperlipidemia. JAMA Intern Med. 2014;174:287–9. doi: 10.1001/jamainternmed.2013.12188
174. Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, Burnier M, et al; ESC Scientific Document Group. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management 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). Eur Heart J. 2018;39(33):3021-104. doi: 10.1093/eurheartj/ehy339
175. Wojcicki JM, Elwan D, Lin J, Blackburn E, Epel E. Chronic Obesity and Incident Hypertension in Latina Women Are Associated with Accelerated Telomere Length Loss over a 1-Year Period. Metab Syndr Relat Disord. 2018;16(6):262-266. doi: 10.1089/met.2017.0134
176. World Population Ageing 2019 / United Nations Department of Economic and Social Affairs. Population Division. New York; 2020. URL: https://www.un.org/development/desa/pd/sites/www.un.org.development.desa.pd/files/files/documents/2020/Jan/un\_2019\_worldpopulationageing\_report.pdf
177. Wright JT Jr, Williamson JD, Whelton PK, Snyder JK, Sink KM, Rocco MV, et al. SPRINT Research Group. A randomized trial of intensive versus standard blood pressure control. N Engl J Med. 2015;373(22):2103-16. doi: 10.1056/NEJMoa1511939.
178. Wu S, Li X, Zhang H. Effects of metformin on endothelial function in type 2 diabetes. Exp Ther Med. 2014;7(5):1349–1453. doi: 10.3892/etm.2014.1582
179. Xu C, Zhou L, Wu K, Li Y, Xu J, Jiang D, Gao L. Abnormal Glucose Metabolism and Insulin Resistance Are Induced via the IRE1α/XBP-1 Pathway in Subclinical Hypothyroidism. Front Endocrinol (Lausanne).  2019;10:303. doi: 10.3389/fendo.2019.00303
180. Yandrapalli S, Pal S, Nabors C, Aronow WS. Drug treatment of hypertension in older patients with diabetes mellitus. Expert Opin Pharmacother. 2018;19(7):633-642. doi: 10.1080/14656566.2018.1456529.
181. Yang D, Han Y, Zhang J, Chopp M, Seyfried DM. Statins Enhance Expression of Growth Factors and Activate the PI3K/Akt-mediated Signaling Pathway after Experimental Intracerebral Hemorrhage. World J Neurosci. 2012;2(2): 2974–2980. doi: 10.4236/wjns.2012.22011
182. Yang L, Lv X, Yue F, Wei D, Liu W, Zhang T. Subclinical hypothyroidism and the risk of metabolic syndrome: A meta-analysis of observational studies. Endocr. Res. 2016;41:158–165. doi: 10.3109/07435800.2015.1108332
183. Yang Y, Liu JL, Hu P, et al. Association of shortened telomere length with oxidative stress in leukocytes of T1DM and T2DM patients. Chin J Diabetes 2013; 21: 252–255.
184. Yao K, Zhao T, Zeng L, Yang J, Liu Y, He Q, Zou X. Non-invasive markers of cardiovascular risk in patients with subclinical hypothyroidism: A systematic review and meta-analysis of 27 case control studies. Sci Rep. 2018;8(1):4579. doi: 10.1038/s41598-018-22897-3
185. Ye Y, Xie H, Zeng Y, Zhao X, Tian Z, Zhang S. Association between subclinical hypothyroidism and blood pressure--a meta-analysis of observational studies. Endocr Pract. 2014;20(2):150–8. doi: 10.4158/EP13237.OR
186. Yeh JK, Wang CY. Telomeres and Telomerase in Cardiovascular Diseases. Genes (Basel). 2016; 7(9):58. doi: 10.3390/genes7090058.
187. Yıldırım E, İpek E, Bavunoğlu I, Yıldırım N, Cengiz M, Yavuzer S, et al. The impact of protein oxidation on sustained and white coat hypertension. Anatol J Cardiol. 2017;17(3):210-216. doi: 10.14744/AnatolJCardiol.2016.
188. Yuryk II, Bodnar YY, Trach-Rosolovska SV, Hladii OI, Bodnar PY, Voloshyn VD. Peculiarities of morphological changes of endotheliocytes and remodeling of the arteries under the experimental hypercholesterolemia. Wiad Lek. 2019;72(5 cz 2):972-977.
189. Zeng H, Liu Z. Atorvastatin Induces Hepatotoxicity in Diabetic Rats via Oxidative Stress, Inflammation, and Anti-Apoptotic Pathway. Med Sci Monit. 2019;25:6165-6173. doi: 10.12659/MSM.915790
190. Zha K, Zuo C, Wang A, Zhang B, Zhang Y, Wang B, et al. LDL in patients with subclinical hypothyroidism shows increased lipid peroxidation. Lipids Health Dis. 2015;14:95. doi: 10.1186/s12944-015-0092-4
191. Zhan Y, Song C, Karlsson R, Tillander A, Reynolds CA, Pedersen NL, Hagg S. Telomere Length Shortening and Alzheimer Disease-A Mendelian Randomization Study. JAMA Neurol. 2015;72:1202-1203. doi: 10.1001/jamaneurol.2015.1513.
192. Zhang W, Zhu S, Bai X, Zhao DL, Jian SM, Li J, et al.  Select aging biomarkers based on telomere length and chronological age to build a biological age equation. Age (Dordr). 2014;36(3): 9639. doi: 10.1007/s11357-014-9639-y
193. Zhang WQ, Tian Y, Chen XM, Wang LF, Chen CC, Qiu CM. Liraglutide ameliorates beta-cell function, alleviates oxidative stress and inhibits low grade inflammation in young patients with new-onset type 2 diabetes. Diabetol Metab Syndr. 2018;10:91. doi: 10.1186/s13098-018-0392-8
194. Zhang XG, Zhang YQ, Cheng QP, Cao Y, Sun JM, Lv XF. The impact of insulin pump therapy to oxidative stress in patients with diabetic nephropathy.Eur J Med Res. 2018;23(1):7. doi: 10.1186/s40001-018-0304-2
195. Zhao W, Katzmarzyk PT, Horswell R, Wang Y, Li W, Johnson J, et al. Aggressive blood pressure control increases coronary heart disease risk among diabetic patients. Diabetes Care. 2013;36(10):3287-96. doi: 10.2337/dc13-0189
196. Zhou J, Cheng M, Liao YH, Hu Y, Wu M, Wang Q, et al. Rosuvastatin enhances angiogenesis via eNOS-dependent mobilization of endothelial progenitor cells. PLoS ONE*.* 2013;8(5):e63126. doi: 10.1371/journal.pone.0063126.e63126
197. Zhu Y, Xian X, Wang Z, Bi Y, Chen Q, Han X, et al. Research Progress on the Relationship between Atherosclerosis and Inflammation. Biomolecules. 2018;8(3):80. doi: 10.3390/biom8030080
198. Zilov AV, Abdelaziz S,  Shammary A,  Zahrani A, Amir A, Assaad Khalil SH, et al. Mechanisms of action of metformin with special reference to cardiovascular protection. Diabetes Metab Res Rev. 2019;35(7):e3173. doi: 10.1002/dmrr.3173

ДОДАТОК А

Опитувальник для оцінки ризику наявності гіпотиреозу (Hypothyroid Risk Questionnaire™) [237]

|  |  |
| --- | --- |
| Секція A Симптоми (в балах)  Слабкість Знижена температура тіла Збільшення маси тіла  Складнощі з концентрацією уваги Складнощі з процесом мислення Погіршення пам'яті Погіршення короткочасної пам'яті Повільність мислення Депресія Похмурість і дратівливість Зниження сексуальної активності Відсутність відчуття відпочинку після сну Стоншування брів Випадіння волосся Підвищена чутливість до холоду Відчуття холодних рук і ніг Уповільнений пульс Зниження артеріального тиску Випорожнення рідше 1 разу на день Запаморочення або хиткість Затримка рідини Часті головні болі Часті інфекції Набряклість або відчуття «мішків» під очима Одутлість обличчя Блідість, набряклість шкірних покривів Зменшення волосяного покриву на тілі Збільшення язика в розмірі Відбитки зубів на язику  Стоншування вій Жовтушний відтінок долонь або підошов Сухість шкіри  Свербіж шкіри в холодну пору року Зниження пітливості Підвищений рівень холестерину в крові Нічне апное  Почуття закладеності носа Відчуття оніміння рук і ніг Осиплість голосу Почуття скутості і біль в суглобах М'язові болі  Загальний бал для секції А | Секція B Ризики (в балах)  Анамнез Чи є у Вас автоімунні захворювання такі як системний червоний вовчак, ревматоїдний артрит, саркоїдоз?  Чи проходили Ви коли-небудь лікування з приводу будь-якого захворювання щитовидної залози? Чи приймали Ви коли-небудь препарати літію або аміодарон?   Загальний бал секції В:  Секція C Додаткові ризики (в балах) Спосіб життя і харчування Чи палили Ви коли-небудь? Чи приймали Ви коли-небудь препарати йоду в дозі 1 мг і більше? Обмежуєте Ви вживання всіх зазначених продуктів: сіль, морепродукти, молочні продукти, морська капуста? Ви часто вживаєте в їжу брюссельську капусту, броколі, білокачанну капусту, цвітну капусту, кольрабі, листовий салат, пшоно, редис, брукву, ріпу або сою?  Сімейний анамнез Будь-хто з Ваших близьких родичів має автоімунні захворювання такі , як системний червоний вовчак, ревматоїдний артрит, саркоїдоз? Хто-небудь з близьких родичів має захворювання щитоподібної залози?    Тільки для жінок  Чи мають місце різні прояви ПМС  Інтенсивні менструальні кровотечі  Чи були Ви хоча б один раз вагітні?  Чи були у вас викидні?  Вам 40 років або більше?    Тільки для чоловіків  Чи має місце еректильна дисфункція  Гінекомастія (збільшення в розмірах грудних залоз)  Вам 50 років і більше?  Загальний бал секції C |
| Оцінка ризику розвитку гіпотиреозу: | |
| Загальний ризик за симптомами: = бал секції А +8 | |
| Загального ризику розвитку гіпотиреозу: = бал секції (В X 10)+ бал секції (СX5) | |
| Зіставлення ризику за симптомами та ризику розвитку гіпотиреозу визначає сумарний ризик розвитку гіпотиреозу за балами:   * низький ризик (сума балів <10) * помірний ризик (сума балів 10-20) * високий / дуже високий ризик (сума балів> 20). | |

Інтерпретація результатів опитування

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Загальна кількість балів | Рівень ризику СГ | Рекомендації |
| <10 | низький ризик | Рекомендовано продовжувати здоровий спосіб життя |
| 10-20 | помірний ризик | Можливо СГ, бажано перевірити рівень ТТГ і вільний Т4 в крові, необхідно змінити свій спосіб життя, можливо знадобляться медикаментозна корекція для контролю рівня гормонів щитоподібної залози |
| > 20 | високий/дуже високий ризик | Цілком ймовірно має місце СГ, необхідно перевірити і контролювати рівень ТТГ і вільний Т4 в крові, змінити свій спосіб життя і показана медикаментозна корекція для контролю рівня гормонів щитоподібної залози |

**Додаток В**

# СПИСОК НАУКОВИХ РОБІТ, ОПУБЛІКОВАНИХ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

Наукові праці, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації:

1. Nemtsova V.D.The effect of statin therapy on oxidative stress indices in patients with arterial hypertension and tyre 2 diabetes mellitus.*Запорожский медицинский журнал*. 2018.- Т.20, №1 (106).C. 26-30.
2. Nemtsova V.D. Impact of prooxidant-antioxidant imbalance on the biological age and the rate of aging in arterial hypertension with type 2 diabetes mellitus.*Запорожский медицинский журнал*. 2020. Т.22, №1 (118).C. 19-25.
3. Немцова В.Д. Гендерні особливості порушень ліпидного обміну у осіб похилого віку з субклінічним гіпотиреозом на тлі артеріальній гіпертензії та цукрового діабету 2 типу.Б*уковинський медичний вісник.* 2019. Том 23, № 3 (91). С.72-78.
4. Немцова В.Д. Стан оксидантної та антиоксидантної систем у хворих при поєднаному перебігу артеріальної гіпертензії, цукрового діабету 2 типу та гіпотиреозу. *Український терапевтичний журнал.* 2017.№ 2.С.67-72.
5. Немцова В.Д. Вплив гіпофункції щитовидної залози на рівень 8-гідрокси-2-дезоксигуанозину як біомаркера окислювального ушкодження при коморбідних станах.*Український терапевтичний журнал.* 2018.№ 3-4.С.56-61.
6. Немцова В.Д. Вплив левотироксину на стан ендотеліальної дисфункції у пацієнтів з поєднаним перебігом артеріальної гіпертензії, цукрового діабету 2 типу та субклінічного гіпотиреозу.*Український журнал медицини, біології та спорту.*  2020.Т.3, № 1(23).С.161-167.
7. Немцова В.Д. Вплив субклінічної гіпофункції щитовидної залози на ступінь інсулінорезистентності в пацієнтів з коморбідною патологією. *Медицина сьогодні і завтра*.2018. №3(80). С.26-32.
8. Немцова В.Д. Вплив левотироксину на стан оксидантно-антиоксидантного балансу у пацієнтів з поєднаним перебігом артеріальної гіпертензії, цукрового діабету 2 типу та субклінічного гіпотиреозу. *Вісник проблем біології і медицини*. 2019. Випуск 4, Том 1 (153). С. 126-130.
9. Nemtsova V.D. Effects of biological age and aging rates on the expression of risk factors in patients with arterial hypertension and type 2 diabetes mellitus. *Проблеми екології та медицини*.2019.№5-6.С.25-30.
10. Nemtsova V., Bilovol O., Shalimova A. Vascular endothelial growth factor as a marker of endothelial dysfunction in poly- and comorbidity: focus on hypertension, type 2 diabetes mellitus and subclinical hypothyroidism. *Arterial hypertension*. 2019. №2(23).P. 98-104. *(Здобувачкою здійснено відбір тематичних хворих, аналіз одержаного матеріалу, статистичну обробку даних, підготовку статті до друку).*
11. Немцова В.Д., Беловол А.Н., Высоцкая Е.В., Фалева Е.Е. Влияние липидного контроля на относительную длину теломер при изолированной артериальной гипертензии и в сочетании с сахарным диабетом типа 2. *Медицинские новости Грузии (Georgian Medical News.* 2019.№ 6 (291). С.58-63. (*Здобувачкою виконано пошук та аналіз літературних джерел, клінічне обстеження пацієнтів, аналіз отриманих даних*).
12. Bilovol O., Nemtsova V., Ilchenko I., Zlatkina V. Influence of hormonal disorders on endothelial dysfunction in patients with arterial hypertension and comorbide endocrinopathies. Inter Collegas. Experientia doce. 2019.№ 3 (6).-P.132-136. *(Здобувачка самостійно проводила обстеження тематичних хворих, аналіз отриманих результатів,підготувала статтю до друку)*.
13. Немцова В.Д., Ільченко І.А., Златкіна В.В. Вплив гормонального дисбалансу на зміну швидкості старіння у хворих на артеріальну гіпертензію і коморбідні ендокринопатії. *Вісник Вінницького національного медичного університету.*2019.№2 (т.23). С.277-282. (*Здобувачкою сформовано групи, проведено клінічне обстеження пацієнтів, проведено аналіз та статистична обробка даних, підготовка статті до друку*).
14. Немцова В.Д., Євтушенко О.М., Чайковська В.В. Вплив комбінованої терапії статинами та левотироксином на динаміку ліпідного профілю у пацієнтів з поєднаним перебігом артеріальної гіпертензії, цукрового діабету 2 типу та субклінічного гіпотиреозу. *Клінічна фармація.* 2019. № 3(23). С.57-61.*( Здобувачка самостійно проводила обстеження тематичних хворих, аналіз отриманих результатів,підготувала статтю до друку)*.
15. Немцова В.Д., Ільченко І.А., Златкіна В.В., Запровальна О.Є. Прогностична роль і особливості впливу артеріальної гіпертензії, метаболічного і ендокринного дисбалансу на зміни темпів старіння у пацієнтів з коморбідною патологією різних вікових груп. *Вісник проблем біології і медицини*. 2019. Випуск 2, Том 2 (151). С. 139-143. *(Здобувачкою зібрано частину клінічного матеріалу, проведено аналіз та узагальнення отриманих даних, здійснено підготовку статті до друку).*
16. Немцова В.Д., Біловол О.М., Ільченко І.А. Особливості змін антиоксидантного захисту в залежності від функціонального стану щитоподібної залози у пацієнтів різного віку з коморбідною патологією.*Український журнал медицини, біології та спорту. -* 2018. Том 3, № 7 (16). С.129-135. (*Здобувачкою проведено обстеження хворих, аналіз отриманих даних, формування висновків*).
17. Беловол А.Н., Немцова В.Д., Потапенко А.В. Факторы кардиоваскулярного риска в зависимости от состояния сосудистого эндотелия у пациентов с артериальной гипертензией в сочетании с гипотериозом. *Вісник Української медичної стоматологічної академії.* 2016.Т. 16, Випуск 4 (56) ч.1. С.67-71. *(Здобувачка сформувала групи, здійснила аналіз отриманих даних, підготувала статтю до друку).*
18. Bilovol O.M., Nemtsova V.D. Effect of carbohydrate metabolism levels on the relative length of telomeres in patients with hypertension and in combination with diabetes mellitus type 2. *Медицина сьогодні і завтра*.2018. №4(81).-С.4-11. (*Здобувачкою проведено обстеження хворих, аналіз отриманих даних, підготовка статті до друкуформування висновків*).
19. Немцова В.Д., Златкіна В.В., Ільченко І.А. Дінамічні зміни метаболічних показників під впливом комбінованої терапії у хворих на гіпертонічну хворобу, що протікає на тлі супутнього цукрового діабету 2 типу та субклінічного гіпотиреозу. *Український терапевтичний журнал.* 2019. №4. с.28-34. *(Здобувачка сформувала групи, здійснила обстеження пацієнтів, аналіз та узагальнення отриманих даних).*
20. Біловол О.М., Немцова В.Д., Ільченко І.А., Златкіна В.В. Особливості впливу метаболічних змін на біологічний вік і темпи старіння в осіб похилого віку з артеріальною гіпертензією та цукровим діабетом 2 типу. *Одеський медичний журнал*.2019.№2/3(172/173).-С.8-12. (*Здобувачкою виконано пошук та аналіз літературних джерел, клінічне обстеження пацієнтів, аналіз та статистична обробка отриманих даних*).
21. Спосіб прогнозування розвитку та ступеня оксидативного стресу: пат. на винахід № 120486, Україна, МПК G01N 33/50 (2006.01). / О.В. Висоцька, Немцова В.Д., Страшненко Г.М.; Харківський національний університет радіоелектроніки; № а201812781; заявл. 21.12.2018; опубл. 10.19.2019, Бюл. № 23. *(Здобувачкою запропоновано ідею, проведено клінічне обстеження пацієнтів, аналіз і узагальнення результатів, розроблено та оформлено заявку до розгляду БРіВ).*
22. Немцова В.Д., Жантуриев Б.М., В.В. Чайковская, Е.Н. Евтушенко, Абуов Д.Ж., Толганбаева К.А. Влияние субклинического гипотиреоза на относительную длину теломер у пациентов высокого кардиоваскулярного риска: фокус на артериальную гипертензию в сочетании с сахарным диабетом 2 типа. *Вестник казахского национального университета*. 2019.№4.С.285-289. *(Особисто здобувачкою розроблено дизайн дослідження, проведено обстеження хворих, виконано статистичну обробку отриманих результатів та проаналізовані отримані дані).*
23. Nemtsova V., Bilovol O., Ilchenko I., Shalimova A. Age-assocaated features of oxidative stress as marker of vascular aging in comorbid course of hypertension and type 2 diabetes mellitus.*Vessel Plus*.2018.N2.P27. *(Здобувачкою розроблено концепцію та дизайн дослідження, проведено аналіз та узагальнення отриманих даних, підготовлено статтю до друку).*

Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації:

1. Немцова В.Д. Вплив гіпофункції щитовидної залози на маркери судинного старіння у пацієнтів з коморбідною патологією. *«Інформаційні системи та технології в медицині» ISM-2018:* матеріали І міжнародної наук.-практ. конф.(м. Харків, 28-30 листопада 2018р). Харків,2018.С.166-167.
2. Nemtsova V., Bilovol O., Zlatkina V., Ilchenko I. Impact of subclinical hypothyroidism on the relative leukocyte telomere length in elderly patients with the different comorbidity: focus on hypertension, type 2 diabetes. *15th International Congress of the European Geriatric Society,25-27 September 2019.- Krakow, Poland*- Eur Geriatr Med. -2019- 10(Supl).-P.223. (*Здобувачка здійснила аналіз та узагальнення отриманих матеріалів, підготувала матеріали до друку*).
3. Nemtsova V., Bilovol O., Zlatkina V. Cardiovascular risk factors depending on the vascular endothelium damage in patients with comorbid course of arterial hypertension and subclinical hypothyroidism. *EuroPrevent 2019 (11-13 April 2019, Lisbon, Portugal)*.- аbstract book: P216. (*Здобувачкою проведено обстеження хворих, аналіз даних, підготовлено матеріали для тез*).
4. Nemtsova V., Bilovol O., Zlatkina V., Ilchenko I. The effect of middle-dose statin therapy on the vascular endothelium function in patients with a combined course of hypertension, type 2 diabetes and subclinical hypothyroidism. *87th European Atherosclerosis society Congress, 26-29 May 2019, Maastricht, Netherlands*.- Atherosclerosis. – 2019.- V.287.-P.e260. (*Здобувачкою виконано клінічне обстеження пацієнтів, аналіз отриманих даних, оформлення тез до друку*).
5. Немцова В. Д., Сємятічко Г.Е. Вплив замісної терапії на маркери судинного старіння у пацієнтів з коморбідною патологією. *Матеріали IІ Міжнародної науково-практичної конференції «Інформаційні системи та технології в медицині» (IСM–2019) (м.Харків, 28–29 листопада 2019 р*.). м.Харків, 2019.С.145-146. (*Здобувачкою виконано клінічне обстеження пацієнтів, статистична обробка та аналіз отриманих даних, підготовлено матеріали тез*).
6. О.М. Біловол, Немцова В.Д., Златкіна В.В., Ільченко І.А. Зміни метаболічних показників під впливом комбінованої терапії у хворих на гіпертонічну хворобу поєднану з цукровим діабетом 2 типу та субклінічним гіпотиреозом. *Матеріали ІХ з’їзду ендокринологів України, що присвячений 100-річному ювілею ДУ «Інститут проблем ендокринної патології ім.. В.Я. Данилевського НАМН України» (*м.Харків*,*19-22 листопада 2019) Харків, 2019.С.136-138. *(Здобувачка здійснила відбір тематичних хворих, провела клінічне дослідження, підготовку тез до друку).*
7. Nemtsova V., Bilovol O., Zlatkina V. Dependence of cardiovascular risk factors on vascular endothelium damage in patients with comorbidity of arterial hypertension and subclinical hypothyroidism/.// Матеріали ХХ Національного конгресу кардіологів України, 25-27 вересня 2019.-Киів-С. *(Здобувачкою проведено клінічне обстеження, статистичну обробку даних, аналіз отриманих даних).*
8. Біловол О.М., Немцова В.Д., Ільченко І.А. Окислювальний стрес і старіння. Роль гіпофункції щитовидної залози в ґенезі вік-асоційованих захворювань. The third International scientific congress of scientists of Europe and Asia (Vienna, Austria, 19-20 April 2018) Vienna, Austria. 2018. C.117-132. *(Здобувачкою сформовано групи, проведено клінічне обстеження пацієнтів, аналіз отриманих даних лабораторного дослідження, статистичну обробку даних).*
9. Біловол О.М., Немцова В.Д., Ільченко І.А. Значення фактора росту ендотелію судин як маркеру ендотеліальної дисфункції у хворих з поєднаним перебігом артеріальної гіпертензії, цукрового діабету та субклінічного гіпотиреозу.*Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю «Досягнення та перспективи експериментальної і клінічної ендокринології» (Сімнадцяті Данилевскі читання)*, (м.Харків,1-2 березня 2018)Харків, 2018. С.32-33. *(Здобувачкою здійснено збір та аналіз одержаного матеріалу, статистичну обробку даних, підготовку матеріалів до друку).*
10. Беловол А.Н., Немцова В.Д., Ильченко И.А. Влияние функционального состояния щитовидной железы на эндотелиальную дисфункцию у больных с артериальной гипертензией и эндокринопатиями. *Матеріали 10 –й юбилейной Международной конференции «Дисфункция эндотелия» Экспериментальные и клинические исследования* (м.Витебск, 1 июня 2018) Витебск (Белорусь), 2018. С.146-151. *(Здобувачкою сформовано групи, проведено клінічне обстеження хворих, статистичну обробку даних, підготовлено тези до друку).*
11. Біловол О.М., Немцова В.Д., Златкіна В.В., Ільченко І.А. «Вплив середньо-терапевтичних доз статинів на показники окислювального стресу у пацієнтів з артеріальною гіпертензією та цукровим діабетом 2 типу»,  Матеріали  ХІХ Національного Конгресу кардіологів України (26-28 вересня  2018, Київ, Україна). *(Здобувачкою здійснено клінічне обстеження тематичних хворих, збір та аналіз одержаного матеріалу, підготовку тез до друку).*
12. Bilovol O. M., Nemtsova V.D, Ilchenko I.A.Vascular endothelial growth factor as a marker of endothelial dysfunction in patients with arterial hypertension, type 2 diabetes and subclinical hypothyroidism comorbidity. *International research and practice conference “Relevant issues of modern medicine: the experience of Poland and Ukraine”*(Lublin, 20-21 October 2017) Lublin, Republic of Poland, 2017. P.14-18. *(Здобувачкою сформовано групи, проведено клінічне обстеження хворих, статистичну обробку даних, підготовлено тези до друку).*
13. Nemtsova V.D., Bilovol O.M., Ilchenko I.A. Features of changes of antioxidant protection in patients with arterial hypertension and type 2 diabetes mellitus on the background of statins in medium doses. *Science and society. Proceedings of the 5th International conference. Accent Graphics Communications & Publishing.* (Hamilton, 15 June 2018) Hamilton, Canada, 2018. P. 879– 892. *(Здобувачкою проведено відбір хворих, статистичне опрацювання та аналіз отриманих результатів, підготовлено тези до друку).*
14. Немцова В.Д., Ільченко І.А., Євтушенко О.М. Вік-асоційовані особливості оксидативного стресу при різному перебігу артеріальної гіпертензії та цукрового діабету 2 типу. *Збірник тез матеріалів науково-практичної конференції з міжнародною участю: «Актуальні питання геронтології і геріатрії», присвяченої 95-річчю з дня народження видатного вченого Академіка В. В. Фролькіса* , (м. Київ ,28 січня 2019) Київ, 2019.С.36-37. *(Здобувачкою розроблено концепцію та дизайн дослідження, проведено аналіз та узагальнення отриманих даних, підготовлено тези до друку)*
15. Біловол О.М.,Немцова В.Д., Златкіна В.В., Ільченко І.А.,Штереб О.І.Вплив гіпофункції щитоподібної залози на ступінь оксидативного стресу у хворих похилого віку з коморбідною та поліморбідною патологією.*Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю "Новітні в діагностиці та лікуванні внутрішніх хвороб",присвяченої 100-річчю від дня народження академіка Л.Т. Малої* (м.Харків, 15-16 жовтня 2019) Харків, 2019. С25. *(Здобувачкою проведено відбір та клінічне обстеження хворих, статистичне опрацювання та аналіз отриманих результатів).*
16. Беловол А.Н.,Немцова В.Д. Сравнительная оценка фармакотерапевтического влияния статинотерапии на состояние эндотелия у больных артериальной гипертензией в сочетании с гипотиреозом. *Науковий симпозіум "Соціальна фармація: стан, проблеми, перспективи" у рамках VIII Національного з'їзду фармацевтів України* (м*. Харків,*15-16 вересня 2016) Харків.2016. С.226. *(Здобувачкою проведено відбір та клінічне обстеження хворих, статистичне опрацювання отриманих результатів, підготовка тез до друку).*
17. Немцова В.Д., Олейник О.В. Факторы кардио-васкулярного риска в зависимости от состояния эндотелия у пациентов с артериальной гипертензией в сочетании с гипотиреозом. *Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю «Щорічні терапевтичні читання: медикаментозна та не медикаментозна профілактика неінфекційних захворювань: погляд в майбутнє» присвячена пам’яті академіка Л.Т.Малої* (м.Харків, 20 квітня 2017 року) Харків. 2017.С.206. *(Особисто здобувачкою виконано обстеження хворих, проаналізовано характер змін показників, підготовлено тези до друку).*
18. Nemtsova V.D., Bilovol O.M., Oleynik O.V. Endothelium–dependent cardio-vascular risk factors in patients with arterial hypertension and diabetes 2 type–с.102 *Матеріали Республіканській науково-практичній конференції з міжнародною участю «Первоочередные задачи развития кардиологии и кардиохирургии в Узбекистане»* (25–26 мая 2017 года, г. Ташкент), Ташкент, Узбекістан. *(Здобувачкою здійснено обстеження тематичних хворих, проведена статистична обробка даних, підготовка тез до друку).*

Наукові праці, які додатково відображують наукові результати дисертації:

1. Спосіб діагностики порушень антиоксидантної системи у хворих при поєднаному перебігу артеріальної гіпертензії, цукрового діабету 2 типу та гіпотиреозу: пат. на корисну модель № 125567, Україна, МПК G01N 33/50 (2006.01). /О.М. Біловол, Немцова В.Д., Златкіна В.В., Ільченко І.А.; Харківський національний медичний університет; № u201712993; заявл. 27.12.2017; опубл. 10.05.2018, Бюл. № 9. *(Здобувачці належить ідея винаходу, проведено аналіз інформаційно-літературних джерел, клініко-інструментальне обстеження хворих, сформульовано формулу винаходу).*