**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ’Я УКРАЇНИ**

**ХАРКІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ**

Кваліфікаційна наукова

праця на правах рукопису

КИСИЛЕНКО Катерина Володимирівна

УДК: 616.12 – 008.331.1 – 056.257: 616.13 – 004.6: 57. 083.3 (043.3)

**ДИСЕРТАЦІЯ**

РОЛЬ ІНТЕРЛЕЙКІНУ-22 В ФОРМУВАННІ АТЕРОГЕННОГО РИЗИКУ У ХВОРИХ НА ГІПЕРТОНІЧНУ ХВОРОБУ З ОЖИРІННЯМ

14.01.02 – внутрішні хвороби

Подається на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук

Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей, результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне джерело

\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_Кисиленко К. В.

Науковий керівник: Ковальова Ольга Миколаївна, доктор медичних наук, професорка

Харків - 2021

**АНОТАЦІЯ**

*Кисиленко К. В.* Роль інтерлейкіну-22 в формуванні атерогенного ризику у хворих на гіпертонічну хворобу з ожирінням. — Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.02 — внутрішні хвороби. — Харківський національний медичний університет МОЗ України, Харків, 2021.

Дисертація присвячена оптимізації ранньої діагностики та прогнозування дисліпідемії та предикторів атеросклерозу на підставі визначення плазматичного рівня інтелейкіну-22 (ІЛ-22), аполіпопротеїну В (Апо В), показників ліпідного спектру натще та постпрандіально у комплексі з оцінкою структурно-функціональних змін серця та судин у хворих на гіпертонічну хворобу (ГХ) з ожирінням.

**Для вирішення поставлених завдань було обстежено 121 пацієнт, з них 96 пацієнтів з ГХ та надлишковою масою тіла/ожирінням (62 жінки, 34 чоловіки), 25 пацієнтів хворих на ГХ з нормальною масою тіла (13 жінок, 12 чоловіків), що склали групу порівняння, та 12 практично здорових осіб** співставних за віком і статтю**, які становили групу контролю.**

У 2,5% пацієнтів мала місце ГХ 1 ст., у 22,3% - ГХ 2 ст. та у 75,2% - ГХ 3 ст. При розподілі хворих в залежності від індексу маси тіла (ІМТ) першу клінічну групу склали 47 хворих на ГХ з надмірною масою тіла (ІМТ = 25-30 кг/м2), другу – 30 хворих на ГХ з супутнім ожирінням 1 ст. (ІМТ = 30-34,9 кг/м2), третю – 19 хворих на ГХ з супутнім ожирінням 2-3 ст. (ІМТ > 35 кг/м2). Групу порівняння склали 25 хворих на ГХ з нормальною масою тіла (ІМТ<25 кг/м2). Також хворі були розподілені в залежності від наявності абдомінального ожиріння (АО), яке діагностували при окружності талії (ОТ) для чоловіків більше 102 см, а для жінок більше 88 см.

Усім пацієнтам було проведено стандартне комплексне клінічне обстеження, виміряні антропометричні показники (зріст, маса тіла, ОТ та окружність стегон (ОС)). Визначення параметрів ліпідного спектру проводилося ферментативним методом з використанням стандартних наборів з подальшим розрахунком холестерину ліпопротеїдів низької щільності (ХС ЛПНЩ), холестерину ліпопротеїдів дуже низької щільності (ХС ЛПДНЩ), коефіцієнту атерогенності (КА) та ХС не-ЛПВЩ. Рівень Апо В визначали імуноферментним методом з використанням набору Assay Max® Human Apolipoprotein B ELISA Kit.

Показники ліпідного профілю вивчали не тільки натще, а також постпрандіально через 6 годин після жирового навантаження (ЖН) згідно модифікованої методики J. R. Patsch – вживання натщесерце 20,0% вершків в середньому 644,58±16,25 г (з розрахунку 65,0 г емульгованого жиру на 1,0 м2 поверхні тіла) з 50,0 г білого хліба, калорійність близько 1300,0 ккал. У нашій роботі постпрандіальні показники визначали саме через 6 годин, тому що цей період є найінформативнішим, бо приріст тригліцеридів (ТГ) та ХС ЛПНЩ у ранню постпрандіальну фазу є фізіологічним і супроводжується досить швидкою нормалізацією показників ліпідного спектру у здорових осіб.

Визначення рівня вмісту ІЛ-22 у плазмі крові проводили імуноферментним методом із застосуванням набору Bender Medsystems® Human IL-22 Platinum ELISA.

Додатково хворим проводилося ультразвукове дослідження (УЗД) серця та загальних сонних артерій (ЗСА). За допомогою УЗД серця визначали структурно-функціональний стан міокарда лівого шлуночка та визначали певний варіант ремоделювання відповідно до маси міокарда лівого шлуночка, розмірів його порожнини та товщини стінок.

Товщину комплексу інтима-медіа (КІМ) вимірювали в середній третині ЗСА по задній стінці за методикою P. Pignoli, як відстань між характерною ехозоною, що утворена поверхнями просвіт-інтима та медіа-адвентиція у поперечному перетині. Там же вимірювали діаметр просвіту ЗСА, а також оцінювали швидкісні характеристики кровотоку. Розраховували відносну товщину стінок та масу артеріального сегменту, згідно з рекомендаціями Європейського товариства кардіологів. Тип ремоделювання ЗСА оцінювався згідно класифікації, яка була запропонована О.В. Агафоновим та співавт.

Статистичний аналіз отриманих даних проводили з використанням непараметричного критерію Манна-Уїтні, рангового дисперсійного аналізу Краскела-Уолліса, коефіцієнта рангової кореляції Спірмена та метода кластерного аналізу за методом К-середніх. Результати представлені у вигляді Ме (Q25;Q75), де Ме – медіана (50-й процентиль), Q25 і Q75 – 25-й і 75-й процентилі (нижній і верхній квартилі відповідно).

У ході виконання дисертаційної роботи встановлено, що вміст інтерлейкіну-22 достовірно вищий у хворих на ГХ за наявності надмірної маси тіла (28,64 (27,49; 28,94) пг/мл) та ожиріння (40,05 (35,23; 53,02) пг/мл) порівняно з пацієнтами з нормальною масою тіла (23,14 (22,47; 23,76) пг/мл) та групою контролю (19,81 (18,77; 20,15) пг/мл; p<0,05). Рівень ІЛ-22 у плазмі крові у хворих на ГХ в поєднанні з АО (30,82 (28,43; 49,26) пг/мл) достовірно перевищує рівень хворих без ознак АО (26,95 (23,22; 29,61) пг/мл; (р<0,05)), та рівень контрольної групи (19,81 (18,77; 20,15) пг/мл; (р<0,05)). Отримані результати підтверджують припущення про те, що збільшений вміст ІЛ-22 у плазмі крові асоціюється зі зростанням рівня артеріального тиску (АТ) та маси тіла хворих на ГХ.

За результатами дослідження у хворих на ГХ виявлено базальну дисліпідемію: гіперхолестеринемію у 37,9 % випадках, гіпертригліцеридемію – 10,3 %, гіпоальфахолестеринемію мали 27,6 % хворих (з них 87,5 % жінки та 12,5 % чоловіки), збільшення вмісту ХС ЛПНЩ – 27,6%, а також порушення толерантності метаболізму ліпідів у постпрандіальний період гіперхолестеринемію у 38,9 % пацієнтів, гіпертригліцеридемію – у 70 % пацієнтів, гіпоальфахолестеринемію – у 33,3 % пацієнтів (серед яких 88,9 % жінки та 11,1 % чоловіки), збільшення рівню ХС ЛПНЩ – 36,4%, що підтверджує діагностичне значення проведення стандартного тесту жирового навантаження з метою визначення прихованих атерогенних дисліпідемій.

У хворих на гіпертонічну хворобу за наявності ожиріння відзначено максимальні значення інтерлейкіну-22 - 30,25(28,64;40,05) пг/мл у взаємозв’язку з несприятливими змінами параметрів ліпідної панелі, а саме зростанням проатерогенних фракцій (загальний холестерин (ЗХС) – 6,3 (5,5;7,2) ммоль/л; ТГ – 2,1 (1,9;2,5) ммоль/л; ХС ЛПНЩ – 4,1 (3,5; 4,9) ммоль/л) та зниженням антиатерогенних фракцій ліпідів (холестерин ліпопротеїдів високої щільності (ХС ЛПВЩ) – 1,09 (0,87; 1,3) ммоль/л) порівняно з хворими на гіпертонічну хворобу з нормальною масою тіла та контрольною групою.

Встановлено залучення ІЛ-22 до розвитку гіпертрофії міокарду лівого шлуночку (ГМЛШ) на що вказували отримані нами дані щодо достовірно вищого рівню ІЛ-22 у хворих з гіпертрофічними типами ремоделювання, а саме концентрична гіпертрофія й ексцентрична гіпертрофія порівняно з хворими з наявністю нормальної геометрії лівого шлуночка (ЛШ) та концентричного ремоделювання. Встановлено достовірні кореляційні зв’язки між ІЛ-22 та масою міокарда лівого шлуночка (ММЛШ) (R=0,4305; p<0,040) у хворих на ГХ з надмірною масою тіла; між ІЛ-22 та товщиною задньої стінки лівого шлуночка (ТЗСЛШ) (R=0,4496; p<0,028), ММЛШ (R=0,5091; p<0,011) та індексом маси міокарда лівого шлуночка за зростом (ІММЛШз2,7) (R=0,4329; p<0,035) у хворих на ГХ з ожирінням.

Проведений кластерний аналіз виявив вірогідний зв’язок між особливостями розподілу рівнів ІЛ-22 та Апо В і характером структурно-функціональних змін ЗСА, а саме формуванням концентричної гіпертрофії ЗСА та концентричного ремоделювання у хворих з найвищими показниками гіперінтерлейкінемії та гіперхолестеринемії. На основі встановлених нами клінічних особливостей ремоделювання ЗСА у хворих на ГХ, можно припустити, що ІЛ-22 залучено до розвитку ендотеліальної дисфункції та атерогенезу у хворих при коморбідності ГХ та ожиріння, а Апо В є учасником ліпідних порушень, виконуючи роль транспортера збільшених атерогенних фракцій.

Ключові гіпертонічна хвороба, ожиріння, інтерлейкін-22, ліпідний спектр натще та постпрандіально, ремоделювання міокарду, ремоделювання сонних артерій.

**ABSTRACT**

*Kysylenko K. V.* Role of the interleukin-22 in atherogenic risk formation in the patients with arterial hypertension with obesity. Qualification research. Manuscript.

Dissertation for obtaining PhD scientific degree in specialty 14.01.02 — internal diseases. — Kharkiv National Medical University Ministry of Healthcare of Ukraine, Kharkiv, 2021.

The dissertation is focused on improving early diagnosis and prediction of dyslipidemia and atherosclerosis based on plasma inteleukin-22 (IL-22) and apolipoprotein B (Apo B) levels, fasting and postprandial lipid profiles, in combination with assessment of structural and functional cardiac changes in hypertensive patients with obesity.

To address these objectives, 121 patients were examined, including 96 patients with hypertension (HT) and overweight/obesity (62 women, 34 men) who were compared with a second group (comparison group) of 25 patients with HT and normal body weight (13 women, 12 men). The age and sex matching control group consisted of 12 healthy subjects (without the disease being studied).

Grade 1 HT was found in 2.5% of patients, Grade 2 HT in 22.3% and HT 3 in 75.2% of patients. Based on the Body Mass Index (BMI), patients with HT were divided into 3 clinical groups, where the first clinical group consisted of 47 patients with HT and overweight (BMI = 25-30 kg/m2), the second – 30 patients with HT and Class 2 obesity (BMI = 30-34.9 kg/m2), the third – 19 patients with HT and Class 2-3 obesity (BMI > 35 kg/m2). The comparison group included 25 patients with HT with normal body weight (BMI <25 kg/m2). In addition, patients were distributed depending on the presence of abdominal obesity (AO), which was defined as waist circumference (WC) ≥88 cm and ≥102 cm for women and men, respectively.

All patients underwent a standard comprehensive clinical examination with measurements of anthropometric parameters (height, body weight, WC and hip circumference (HC)). Lipid profiling was performed using standard enzyme activity assay kits with subsequent calculation of low-density lipoprotein (LDL) cholesterol, very-low-density lipoprotein (VLDL) cholesterol, atherogenic index of plasma (AIP) and non-high-density-lipoprotein (non-HDL) cholesterol. The level of Apo B was determined by enzyme-linked immunosorbent assay using Assay Max® Human Apolipoprotein B ELISA Kit.

Lipid profile parameters were analyzed in fasting and postprandial (6 hours after fat load, FL) blood samples, using a modified approach published by J.R. Patsch – oral fat load on an empty stomach that included ingestion of on average 644.58 ± 16.25 g of 20.0% cream (the total amount calculated at a rate of 65.0 g of emulsified fat per 1.0 m2 of body surface) with 50.0 g of white bread, caloric content of about 1,300.0 kcal. Postprandial parameters were determined after 6 hours, because this time point is the most informative, since increased triglycerides (TG) and LDL cholesterol levels observed in the early postprandial phase are physiological and are followed by a relatively rapid normalization of lipid profile parameters in healthy individuals.

IL-22 blood plasma levels were determined by enzyme-linked immunosorbent assay using Bender Medsystems® Human IL-22 Platinum ELISA kit.

In addition, patients underwent ultrasound examination of the heart and common carotid arteries (CCA). Heart ultrasound was aimed at determining the structural and functional state of the left ventricular myocardium and at assessing the presence of cardiac remodeling based the left ventricular myocardium mass, cavity size and wall thickness.

Intima–media thickness (IMT) was measured in the middle third of the posterior wall of the CCA according to P. Pignoli's method, as a cross-sectional measurement of the width of the characteristic echozone formed by the lumen-intima interface and the media-adventitia interface. In addition, on the same image, the diameter of the lumen of the CCA and blood flow velocity were measured. The relative wall thickness and the weight of coronary segment were calculated according to the recommendations of the European Society of Cardiology. The type of CCA remodeling was evaluated according to the classification proposed by A.V. Agafonov et.al.

Statistical analysis of the obtained data was performed using the nonparametric Mann-Whitney test, Kruskal-Wallis H test, Spearman's rank correlation coefficient and k-means clustering. The results are presented as Median (Q25; Q75), where Median is the 50th percentile, Q25 and Q75 are the 25th and 75th percentiles (lower and upper quartiles, respectively).

It was found that the content of interleukin-22 was significantly higher in patients with HT who also had overweight (28.64 (27.49; 28.94) pg/ml) and obesity (40.05 (35.23; 53.02) pg/ml) compared with patients with normal body weight (23.14 (22.47; 23.76) pg/ml) and the control group (19.81 (18.77; 20.15) pg)/ml, p <0.05). The level of IL-22 in the blood plasma of patients with HT and AO (30.82 (28.43; 49.26) pg/ml) was significantly higher than in patients without signs of AO (26.95 (23.22; 29,61) pg/ml; (p <0.05)) and in the control patients (19.81 (18.77; 20.15) pg/ml; (p <0.05)). These results confirm the assumption that the increased content of IL-22 in blood plasma is associated with increased blood pressure (BP) and body weight of patients with HT.

According to the study results, patients with HT demonstrated basal dyslipidemia (hypercholesterolaemia in 37.9% of patients, hypertriglyceridaemia in 10.3%, and hypo-alpha-cholesterolaemia in 27.6% of patients (out of these 87.5% were women and 12.5% were men)); increased LDL cholesterol - in 27.6%, as well as impaired fat tolerance in the postprandial period (hypercholesterolaemia in 38.9% of patients, hypertriglyceridaemia in 70% of patients, hypo-alpha-cholesterolaemia in 33.3% of patients (out of these 88.9% were women and 11.1% were men), increased LDL cholesterol - in 36.4% of patients. These results confirm the diagnostic value of a standard fat test to determine latent atherogenic dyslipidaemia.

Hypertensive patients with obesity had the highest levels of interleukin-22 (30.25 (28.64; 40.05) pg/ml) associated with negative changes in the lipid profile, namely, a higher level of pro-atherogenic fractions (total cholesterol (TC) - 6,3 (5,5; 7,2) mmol/L, TG - 2,1 (1,9; 2,5) mmol/L, LDL cholesterol - 4,1 (3,5; 4, 9) mmol/L) and a lower level of anti-atherogenic fractions of lipids (high-density lipoprotein cholesterol (HDL cholesterol) - 1.09 (0.87; 1.3) mmol/L) compared with hypertensive patients with normal body weight and the control.

The role of IL-22 in the development of left ventricular hypertrophy (LVH) has been established, as indicated by significantly higher levels of IL-22 in patients with hypertrophic types of left ventricular remodeling, namely concentric hypertrophy and eccentric hypertrophy, compared with patients with normal left ventricular geometry and concentric remodeling. Significant correlations was observed between IL-22 and left ventricular myocardial mass (LVM) (R=0.4305; p<0.040) in hypertensive patients with overweight; between ІЛ-22 and left ventricular posterior wall thickness (LVPWT) (R=0,4496; p<0,028), LVM (R=0,5091; p<0,011) and LV mass indexed for height (LVMIh2,7) (R=0,4329; p<0,035) in hypertensive patients with obesity.

Cluster analysis found a possible association between the distribution of IL-22 and Apo B levels and the nature of structural and functional changes in CCA, namely the formation of concentric CCA hypertrophy and concentric remodeling in patients with the highest rates of hyperinterleukinaemia and hypercholesterolaemia. Based on the clinical features of CCA remodeling in patients with HT identified in this study, it can be assumed that IL-22 is involved in the development of endothelial dysfunction and atherogenesis in patients with HT associated with obesity, while Apo B plays role in lipid disorders, acting as a transporter of higher levels of atherogenic fractions.

Key words: hypertension, obesity, interleukin-22, fasting and postprandial lipid profile, myocardial remodeling, remodeling of the carotid arteries.

**Список публікацій здобувача:**

1. Кисиленко К.В. Інтерлейкін-22 у хворих на гіпертонічну хворобу з абдомінальним ожирінням / О.М. Ковальова, Т.В. Ащеулова, К.В. Кисиленко // Вісник проблем біології і медицини. – 2017, Вип. 4, том 1 (139). – С. 161-167. *(Здобувачем проведено пошук та аналіз літератури, клінічне обстеження хворих на ГХ, статистичну обробку отриманих даних, підготовку статті до друку).*
2. Кисиленко К.В. Дисліпідемія та вміст інтерлейкіну-22 у плазмі крові хворих на гіпертонічну хворобу з супутніми надлишковою масою тіла або ожирінням / О.М. Ковальова, Т.В. Ащеулова, К.В. Кисиленко // Львівський клінічний вісник. – 2017. – № 4. – С. 8-14. *(Здобувач здійснила аналіз та узагальнення отриманих матеріалів, підготувала матеріали до друку).*
3. Кисиленко К.В. Взаимосвязь уровня интерлейкина−22 с развитием ожирения у пациентов с гипертонической болезнью / К.В. Кисиленко // Международный медицинский журнал. – 2018. – № 1. – С. 29-32.
4. Kysylenko K. Carbohydrate and lipid disorders and adipokines levels in relation to nutritional status in hypertensive patients / T. Ashcheulova, G. Demydenko, T. Ambrosova, K. Kysylenko, N. Gerasimchuk, O. Kochubiei // Revista Mexicana de Cardiología. – 2018. – Vol. 29 (2). – P.74-82. *(Здобувачем проведено аналіз та узагальнення літератури, підготовка статті до друку).*
5. Kysylenko K. The relations between proinflammatory and atherogenic markers and vessels remodeling in patients with hypertensive disease / K. Kysylenko, O. Kovalyova // Inter Collegas. – 2018. – Vol. 5. - №3. Р. 111-116. *(Здобувачем проведено пошук та аналіз літератури, клінічне обстеження хворих на ГХ, статистичну обробку отриманих даних, підготовку статті до друку).*
6. Кисиленко К.В. Постпрандіальна дисліпідемія у хворих на гіпертонічну хворобу з ожирінням / К.В. Кисиленко, О.М. Ковальова // Медицина сьогодні і завтра. -2018. - № 3 (80). – С. 28-32 *(Здобувачем проведено формування груп хворих, клінічні дослідження, аналіз та узагальнення отриманих результатів лабораторних досліджень, підготовка статті до друку).*
7. Kysylenko K. Interleukin-22 level and vascular remodeling in patients with hypertension in associated with abdominal obesity / K. Kysylenko, O. Kovalyova // Biological Markers and Guided Therapy. – 2019. – Vol. 6. – № 1. Р. 63-68 *(Здобувачем проведено клінічні дослідження, аналіз та узагальнення літератури, підготовка статті до друку).*

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

1. Патент на корисну модель № 142161, Україна, МПК G01N 33/48 (2006.01). Спосіб діагностики розвитку атеросклеротичного процесу у хворих на гіпертонічну хворобу / К. В. Кисиленко, О. М. Ковальова; Харківський національний медичний університет. – № u 2019 07697; заявл. 08.07.2019; опубл. 25.05.2020, Бюл. №10 (*Здобувач запропонувала ідею, здійснила патентний пошук, клінічні дослідження)*.

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

1. Кисиленко К.В. Гендерний розподіл вмісту інтерлейкіну-22 в сироватці крові хворих на гіпертонічну хворобу / О.М. Ковальова, К.В. Кисиленко // Коморбідні стани – міждисциплінарна проблема: матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю, Харків, 19 травня 2017 р. – С. 59-60. *(Здобувачем проведено пошук та аналіз літератури, клінічне обстеження хворих на ГХ, статистичну обробку отриманих даних, підготовку тез до друку).*
2. Кисиленко К.В. Взаємозв’язок сироваткового рівня інтерлейкіну-22 з ожирінням та надлишковою масою тіла у хворих на гіпертонічну хворобу // Профілактика. Антиейджинг. Україна: матеріали конгресу, Харків, 28-29 вересня 2017 р. – С. 19.
3. Кисиленко К.В. Рівень інтерлейкіну-22 у хворих на гіпертонічну хворобу з супутнім ожирінням та дисліпідемією / О.М. Ковальова, Т.В. Ащеулова, К.В. Кисиленко, О.А. Кочубєй // Особливості коморбідного перебігу захворювань та їх фармакотерапія в клініці внутрішньої медицини: матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю, Чернівці, 5-6 жовтня 2017 р. – С. 58-59. *(Здобувачем проведено підбір хворих, статистична обробка отриманих даних, підготовка тез до друку).*
4. Кисиленко К.В. Уровень интерлейкина-22 в сыворотке крови у больных гипертонической болезнью в сочетании с абдоминальным ожирением / К.В. Кисиленко // “Медицина третього тисячоліття”: матеріали межвузівської конференції молодих вчених та студентів, присвяченої 213-ій річниці відкриття Харківської вищої медичної школи, Харків, 23-24 січня 2018 р. – С. 101-102.
5. Кисиленко К.В. Діагностичне значення індексу співвідношення об’єму талії до зросту у хворих на гіпертонічну хворобу с дисліпідемією / К.В. Кисиленко // Реалії, пріоритети та перспективи внутрішньої медицини: матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю, що присвячена 125-річчю кафедри пропедевтики внутрішньої медицини №1, основ біоетики та біобезпеки, Харків, 18 квітня 2018 р. – С.28.
6. Кисиленко Е.В. Гендерные особенности взаимосвязи индекса формы тела с кардиометаболическими факторами риска у больных гипертонической болезнью с абдоминальным ожирением / Е.В. Кисиленко // Коморбідність: міждисциплінарні аспекти та сучасний пацієнт: матеріали науково-пактичної конференції з міжнародною участю, що присвячена 80-річчю кафедри пропедевтики внутрішньої медицини № 2 та медсестринства ХНМУ, Харків, 27 вересня 2018 р. – С. 38-39.
7. Постпрандіальна дисліпідемія як прогностичний маркер субклінічного атеросклерозу у хворих на гіпертонічну хворобу з ожирінням / Кисиленко К.В. // Медицина III тисячоліття: збірник тез міжвузівської конференції молодих вчених та студентів присвяченої 215-ій річниці відкриття харківської вищої медичної школи, 30-31 січня 2019 р. / Харківський національний медичний університет. – С. 107-108.
8. Dependence of anthropometric and hemodynamic parameters on the interleukin-22 level in patients with arterial hypertension / Kysylenko K. // Матеріали Буковинського міжнародного медико-фармацевтичного конгресу студентів і молодих учених, BIMCO 2019, Буковинський державний медичний університет. – С. 163.
9. Постпрандиальные изменения липидного профиля у пациентов с гипертонической болезнью и ожирением / Кисиленко Е.В. // VII Евразийский Конгресс кардиологов, 17–18 мая 2019 г., Ташкент, Узбекистан. – С.109.
10. Інтерлейкін-22 та гіпертрофія міокарду лівого шлуночка у хворих на гіпертонічну хворобу з ожирінням / Кисиленко К.В. // Медицина III тисячоліття: збірник тез міжвузівської конференції молодих вчених та студентів присвяченої 215-ій річниці відкриття харківської вищої медичної школи, 20–22 січня 2020 р. / Харківський національний медичний університет. – С. 131-132.

**ЗМІСТ**

ЗМІСТ………………………………………………………………………….....15

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ …………………………………….…….16

ВСТУП……………………………………………………………………………18

РОЗДІЛ 1. ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ…………………………………………....…25

* 1. Сучасний погляд на особливості клінічного перебігу гіпертонічної хвороби з ожирінням. Роль інтерлейкінів …………..………………..…25
  2. Особливості ліпідного обміну у хворих на гіпертонічну хворобу з ожирінням, постпрандіальна дисліпідемія та рівень прозапальних цитокінів …………………………………………………………………..38
  3. Роль цитокінів у структурно-функціональній перебудові серця та судин при гіпертонічній хворобі, що асоційована з ожирінням ………………50

РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ……………….……...60

* 1. Клінічна характеристика хворих…………………………………………60
  2. Методи дослідження……………………………………………...............67

РОЗДІЛ 3. ВЛАСНІ ДОСЛІДЖЕННЯ………………………………………….76

3.1. Інтерлейкін-22 у пацієнтів хворих на гіпертонічну хворобу з коморбідним ожирінням ………………………………………………………………………..76

3.2. Базова оцінка ліпідного спектру натще та постпрандіально, аполіпопротеїну В у пацієнтів хворих на гіпертонічну хворобу з ожирінням: взаємозвязок з рівнем інтерлейкіну-22 ………………………………………...94

3.3 Плазматичний вміст інтерлейкіну-22, ремоделювання серця та судин у хворих на гіпертонічну хворобу з супутнім ожирінням …………………..…108

РОЗДІЛ 4. АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ………………………………………………………………..122

ВИСНОВКИ………………………………………………………………….…141

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ ………………………………………………142

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ ……………………………………………………....144

**ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ ТА СКОРОЧЕНЬ**

|  |  |
| --- | --- |
| АГ | Артеріальна гіпертензія |
| АО | Абдомінальне ожиріння |
| Апо В | Аполіпопротеін В |
| Апо(а) | Аполіпопротеін а |
| АТ | Артеріальний тиск |
| ВЖК | Вільні жирні кислоти |
| ВООЗ | Всесвітня організація охорони здоровя |
| ГМЛШ | Гіпертрофія міокарда лівого шлуночка |
| ГПІ | Гомілково-плечовий індекс |
| ГХ | Гіпертонічна хвороба |
| ДАТ | Діастолічний артеріальний тиск |
| ЕхоКГ | Ехокардіографія |
| ЄТА | Європейське товариство атеросклерозу |
| ЄТК | Європейське товариство кардіологів |
| ЖН | Жирове навантаження |
| ЗСА | Загальна сонна артерія |
| ЗХС | Загальний холестерин |
| ІЛ-22 | Інтерлейкін-22 |
| ІММЛШз2,7 | Індекс маси міокарда лівого шлуночка за зростом |
| ІМТ | Індекс маси тіла |
| ІР | Інсулінорезистентність |
| ІФН-ɣ | Інтерферон-гамма |
| ІХС | Ішемічна хвороба серця |
| КА | Коефіцієнт атерогенності |
| КДО | Кінцевий діастолічний об’єм |
| КДР | Кінцевий діастолічний розмір |
| КІМ | Комплекс інтима-медіа |
| КСО | Кінцевий систолічний об’єм |
| КСР | Кінцевий систолічний розмір |
| ЛШ | Лівий шлуночок |
| ММЛШ | Маса міокарда лівого шлуночка |
| МС | Метаболічний синдром |
| ОС | Окружність стегон |
| ОТ | Окружність талії |
| ОТ/ОС | Співвідношення окружність талії/окружність стегон |
| ПАТ | Пульсовий артеріальний тиск |
| ППТ | Площа поверхні тіла |
| РААС | Ренін-ангіотензинова система |
| САС | Симпато-адреналова система |
| САТ | Систолічний артеріальний тиск |
| СН | Серцева недостатність |
| СРБ | С-реактивний білок |
| ССЗ | Серцево-судинні захворювання |
| ТГ | Тригліцериди |
| ТЗСЛШ | Товщина задньої стінки лівого шлуночка |
| ТМЛШ | Товщина міокарда лівого шлуночка |
| УЗД | Ультразвокове дослідження |
| УО | Ударний об’єм |
| ФВ | Фракція викиду |
| ХМ | Хіломікрони |
| ХС ЛПВЩ | Холестерин ліпопротеїнів високої щільності |
| ХС ЛПДНЩ | Холестерин ліпропротеїнів дуже низької щільності |
| ХС ЛПНЩ | Холестерин ліпопротеїнів низької щільності |
| ХС ЛППЩ | Холестерин ліпопротеїнів проміжної щільності |
| ЧСС | Частота серцевих скорочень |

**ВСТУП**

**Актуальність теми.**

ГХ є найпоширенішим у світі хронічним захворюванням серед захворювань серцево-судинної системи. Згідно даним офіційної статистики Міністерства охорони здоров’я, в Україні в 2016 році зареєстровано понад 12,5 млн. хворих на ГХ, що складає 32,2% дорослого населення країни [1, 2]. ГХ розглядається як провідний фактор ризику виникнення кардіальної та цереброваскулярної патології, що суттєво впливає на наслідки і на 88% визначає рівень смертності від захворювань системи кровообігу [3].

Важливу роль у виникненні серцево-судинних захворювань та в погіршенні їх клінічного перебігу відіграє ожиріння. Згідно даним Всесвітньої організації охорони здоров’я (ВООЗ) починаючи з 1975 року кількість дорослих осіб з ожирінням потроїлася. Станом на 2016 рік більш ніж 1,9 міл’ярдів дорослих у віці 18 років і старше мали надмірну масу тіла, з них понад 650 мільйонів страждали на ожиріння [4]. В Україні, за даними з того ж джерела, кількість людей з ожирінням у віці понад 18 років склала 17,6% серед чоловіків і 22,1% серед жінок. Дані Фремінгемського дослідження свідчать, що у людей з ожирінням ймовірність розвитку АГ на 50% вище ніж у осіб без ожиріння, а саме на кожні додаткові 4,5 кг систолічний артеріальний тиск (САТ) підвищується на 4,4 мм.рт.ст. у чоловіків та на 4,2 мм.рт.ст. у жінок, причому у 78% чоловіків і 65% жінок виявлено АГ в поєднанні з ожирінням [5]. Певну патофізіологічну специфічність ожирінню надає додаткове визначення характеру розподілу жирової тканини. Проведені дослідження довели, що саме абдомінальне ожиріння (АО) є фактором ризику серцево-судинної патології [6]

Поряд з ожирінням, важливим фактором ризику в розвитку серцево-судинних подій, є порушення ліпідного обміну. Добре дослідженим фактором ризику розвитку атеросклерозу судин життєво важливих органів є підвищення рівню ЗХС та ТГ визначаємих натще [7]. Однак близько 30% пацієнтів, в яких є клінічно виражений атеросклероз, мають показники атерогенних фракцій ліпідів та ліпопротеїнів у межах норми. На сьогоднішній день відомо, що після вживання жирної їжі навіть у здорових людей розвивається постпрандіальна ліпемія, яка визначається, головним чином, підвищенням рівня ТГ у сироватці крові. У хворих на ішемічну хворобу серця (ІХС) у відповідь на ЖН виникає феномен постпрандіальної гіперліпемії, який характеризується більш вираженим кількісним та часовим зсувами у ліпідному профілі крові [8]. Це також підтверджують результати проведених клінічних досліджень, що демонструють участь постпрандіальної гіперліпемії у розвитку і прогресуванні атеросклерозу та ІХС [9]. Атерогенність постпрандіальної гіперліпемії зумовлена підвищеним утворенням в кишківнику хіломікронів, багатих на ТГ, і накопиченням у кровотоці після їх ліполізу ремнантів. Харчові жирові навантаження є важливою складовою повсякденного життя людини. Залежно від об'єму та складу їжі постпрандіальна ліпемічна відповідь може тривати до 8 годин, тому можно вважати, що людина безперервно знаходиться у стані постпрандіальної ліпемії. На сьогоднішній день відомо, що найінформативнішим маркером атерогенезу є Апо В.

Останнім часом активно досліджується роль імунної системи в регулюванні метаболізму [10]. Вченими Квінслендського університету проводилось дослідження впливу прозапального цитокіну – ІЛ-22 на метаболічні порушення. У дослідженні на мишах з надлишковою масою тіла було встановлено вплив ІЛ-22 на метаболічні процеси, у тому числі на ліпідний обмін у печінці та жировій тканині [11]. Також було встановлено, що ІЛ-22 приймає участь у захисті β-клітин підшлункової залози від оксидативного стресу у експерименті на мишах. Так, ін'єкції з ІЛ-22 мишам з цукровим діабетом 2 типу дали позитивний результат – у них відновилася робота β-клітин підшлункової залози, нормалізувався рівень цукру у крові і навіть відновилась чутливість клітин і тканин до інсуліну [11]. Також у цьому дослідженні було встановлено, що тварини, яким вводився ІЛ-22, втрачали надлишкову вагу, але механізм цього явища доки не ясний. Не зважаючи на різноманіття ефектів ІЛ-22, виявлених завдяки експериментальним дослідженням, вплив його на стан ліпідного профілю у людей є недостатньо вивченим, тому важливим і актуальним є подальше вивчення особливостей активності даного цитокіну в плазмі крові в аспекті порушень ліпідного профілю у хворих на гіпертонічну хворобу з ожирінням, що дозволить удосконалити діагностику та оптимізувати тактику лікування таких хворих.

Незважаючи на вже проведені експериментальні та клінічні дослідження, залишилася низка питань, що потребує більш детальнішого вивчення з метою розробки методів ранньої діагностики, більш ретельнішої профілактики гіпертонічної хвороби у поєднанні з ожирінням.

**Зв'язок роботи з науковими програмами**, **планами, темами**. Дисертація є фрагментом науково-дослідної роботи кафедри пропедевтики внутрішньої медицини №1, основ біоетики та біобезпеки Харківського національного медичного університету МОЗ України «Роль та прогностична концепція глюкометаболічних порушень у хворих на артеріальну гіпертензію та цукровий діабет 2 типу», номер держреєстрації 0113U002269 термін виконання: 01.2013 - 12.2015 рр, «Роль новітніх біомаркерів метаболізму жирової тканини в оцінці серцево-судинного ризику у хворих на артеріальну гіпертензію з ожирінням», номер держреєстрації 0116U004988 термін виконання: 01.2016 - 12.2018 рр.

**Мета дослідження**: оптимізація ранньої діагностики дисліпідемії та прогнозування предикторів атерогенезу на підставі визначення показників ліпідного профілю натще та постпрандіально, аполіпопротеіну В, плазматичного рівня інтерлейкіну-22 у комплексі з оцінкою структурно-функціональних змін серця та судин у хворих на гіпертонічну хворобу з ожирінням..

Виходячи з поставленої мети, визначено наступні завдання дослідження:

1. Дослідити плазматичний рівень інтерлейкіну-22 у пацієнтів на гіпертонічну хворобу залежно від наявності, ступеня та типу ожиріння.
2. Визначити параметри ліпідного профілю натще та після стандартного жирового навантаження (сурогатного сніданку) і рівень аполіпопротеїну В у хворих на гіпертонічну хворобу в залежності від наявності ожиріння.
3. Вивчити у плазмі крові вміст прозапального інтерлейкіну-22 у взаємозв’язку з параметрами ліпідного профілю та аполіпопротеїну В у хворих на гіпертонічну хворобу з ожирінням.
4. Проаналізувати структурно-функціональні параметри міокарду лівого шлуночка та визначити особливості ремоделювання міокарду лівого шлуночка у хворих на гіпертонічну хворобу з ожирінням в залежності від рівня інтерлейкіну-22.
5. Дослідити екстракраніальні судини та визначити особливості ремоделювання загальних сонних артерій у хворих на гіпертонічну хворобу з ожирінням залежно від рівня інтерлейкіну-22 та аполіпопротеїну В.

*Об'єкт дослідження*: гіпертонічна хвороба в поєднанні з ожирінням.

*Предмет дослідження*: клінічні, антропометричні показники, показники кардіогемодинаміки, параметри ліпідного профілю натще та постпрандіально, аполіпопротеїну В, інтерлейкін-22, ремоделювання міокарду та загальної сонної артерії у хворих на гіпертонічну хворобу з ожирінням.

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

**Наукова новизна одержаних результатів**

Уперше проведено клінічне дослідження щодо комплексного вивчення плазматичного рівня інтерлейкіну – 22, показників ліпідного спектру натще та постпрандіаьно, аполіпопротеїну В, антропометричних показників, параметрів центральної та периферичної кардіогемодинаміки, оцінкою структурно-функціональних змін загальних сонних артерій у хворих на гіпертонічну хворобу, асоційовану з ожирінням. Встановлено прогіпертензивний ефект ІЛ-22, про що свідчать достовірно вищі його значення у хворих на ГХ порівняно з нормотензивними особами контрольної групи та, що підтверджується наявністю достовірних кореляційних зв’язків між ІЛ-22 та рівнем АТ. Виявлено асоціацію ІЛ-22 з розвитком ожиріння, особливо абдомінального його типу у хворих на ГХ. Визначено вплив досліджуваного цитокіну на формування порушень ліпідного профілю. Вперше проведено вивчення взаємозв'язку між рівнем інтерлейкіну – 22 в плазмі крові та показниками ліпідного профілю натще та постпрандіальними змінами ліпідів крові та асимптомним атеросклерозом у хворих на гіпертонічну хворобу з ожирінням. Поряд з базальною дисліпідемією, виявлено наявність прихованих порушень ліпідного метаболізму у пацієнтів на ГХ на підставі аналізу результатів постпрандіальних показників ліпідного спектру після проведення стандартного тесту жирового навантаження. У хворих на ГХ з супутнім ожирінням продемонстровано максимальні значення ІЛ-22 на тлі зростання проатерогенних фракцій ліпідів та зниження антиатерогенних фракцій. Відзначено асоціацію ІЛ-22 з розвитком гіпертрофії міокарду (ГМЛШ) та його достовірно високий рівень у хворих на ГХ з гіпертрофічними типами ремоделювання міокарду ЛШ – гіпертрофічна та ексцентрична гіпертрофія. Виявлено взаємозв’язок між вмістом ІЛ-22 та аполіпопротеїну В та характером структурно-функціональних змін загальних сонних артерій за даними ультразвукового дослідження, формуванням концентричної гіпертрофії та концентричного ремоделювання загальних сонних артерій, що може свідчити про можливу асоціацію ІЛ-22 з атерогенезом у хворих на ГХ з супутнім ожирінням.

**Практична значимість отриманих результатів**

Розроблено комплексний підхід до виявлення предикторів розвитку атеросклерозу у хворих на гіпертонічну хворобу з ожирінням. Отримані результати обґрунтовують необхідність обстеження пацієнтів хворих на гіпертонічну хворобу у поєднанні з ожирінням в аспекті визначення рівню інтерлейкіну – 22 в плазмі крові, параметрів ліпідного спектру крові (загального холестерину, тригліцеридів, холестерину ліпопротеїнів високої щільності, холестерину ліпопротеїнів дуже низької щільності, холестерину ліпопротеїнів не-ЛПВЩ, аполіпотротеїну В та розрахунок коефіцієнту атерогенності), проведення ультразвукового дослідження серця та судин з метою ранньої персоніфікованої діагностики проатерогенних порушень та субклінічного ураження серця та судин. З метою оптимізації ранньої діагностики прихованої дисліпідемії обгрунтовано доцільність проведення у хворих на ГХ з нормальними показниками параметрів ліпідного профілю натще стандартного тесту жирового навантаження з аналізом через 6 годин ліпідного спектру постпрандіально у даної категорії хворих. Урахування даних, отриманих у дослідженні, дозволить оптимізувати діагностично-лікувальну тактику ведення хворих на гіпертонічну хворобу, асоційовану з ожирінням, надасть можливість лікарям розробити персоніфіковані стратегічні підходи з метою попередження виникнення дисліпідемії, що призведе до зменшення кардіоваскулярного ризику.

Результати дисертаційної роботи впроваджено в діяльність закладів практичної охорони здоров’я, а саме КЗОЗ «Харківська міська клінічна лікарня №13», КЗОЗ «Харківська міська лікарня №3», КЗ «Центр первинної медико-санітарної допомоги №1» м. Кременчуг, Київська клінічна лікарня на залізничному транспорті №2 філія «Центр охорони здоров’я» ПАТ «Укрзалізниця», центр первинної медико-санітарної допомоги м. Ізюм, поліклініка Лозівської міської лікарні, КЗ «Центр первинної медико-санітарної допомоги №3» м. Кременчуг з метою поліпшення якості ранньої діагностики порушень ліпідного обміну та оцінки кардіоваскулярного ризику, вдосконалення клінічних підходів до диференційованого лікування та покращення якості життя пацієнтів на гіпертонічну хворобу з супутнім ожирінням.

**Особистий внесок дисертанта**. Здобувачем проаналізовано стан питання на сучасному етапі з визначенням об’єкту та предмету дослідження. Розроблено карти обстеження хворих, заповнено первинну медичну документацію особисто. Визначено основні методи та методики дослідження. Проведено скринінг пацієнтів з гіпертонічною хворобою та ожирінням для участі у дослідженні. Усі клінічні обстеження і науковий аналіз результатів імунологічних і біохімічних досліджень тематичних хворих виконано особисто. Створено комп’ютерну базу даних пацієнтів, проведено статистичну обробку, науковий аналіз отриманих результатів та підготовлено публікації за темою дисертаційної роботи. Самостійно оформлені результати дослідження, сформульовані основні положення дисертації.

**Апробація результатів дослідження**. Основні положення дисертації представлено на науково-практичній конференції з міжнародною участю “Коморбідні стани – міждисциплінарна проблема” (Харків, 19 травня 2017 р.), конгресі “Профілактика. Антиейджинг. Україна” (Харків, 28-29 вересня 2017 р.), міжвузівській конференції молодих вчених та студентів, присвяченої 213-ій річниці відкриття Харківської вищої медичної школи, «Медицина третього тисячоліття» (Харків, 23-24 січня 2018 р.), на науково-практичній конференції з міжнародною участю, що присвячена 125-річчю кафедри пропедевтики внутрішньої медицини №1, основ біоетики та біобезпеки, “Реалії, пріоритети та перспективи внутрішньої медицини” (Харків, 18 квітня 2018 р.), міжвузівській конференції молодих вчених та студентів, присвяченої 215-ій річниці відкриття Харківської вищої медичної школи, «Медицина третього тисячоліття» (Харків, 30-31 січня 2019 р.), Буковинському міжнародному медико-фармацевтичному конгресі студентів і молодих вчених, BIMCO (Чернівці, 5 квітня 2019 р.), VII Евразийскому Конгресі кардиологів, (Ташкент, 17–18 мая 2019 г.).

**Публікації.** За результатами дисертації опубліковано 18 наукових робіт, серед яких 7 статей, 5 статей у фахових виданнях, рекомендованих МОН України, і 2 статті у іноземних виданнях, з них 1 одноосібно, отримано 1 патент України на корисну модель, 10 тез у матеріалах конгресів, з’їздів і конференцій.

**РОЗДІЛ 1**

**ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ**

* 1. **Сучасний погляд на особливості клінічного перебігу гіпертонічної хвороби з ожирінням. Роль інтерлейкінів**

Коморбідність гіпертонічної хвороби (ГХ) та атеросклерозу має несприятливий вплив на формування фатальних та нефатальних серцево-судинних ускладнень, насамперед інфаркту міокарду та інсульту. Поєднання ГХ та атеросклерозу представляють небезпечний коморбідний стан, який характеризується високою агресивністю і раннім розвитком серцево-судинних ускладнень. Клінічні та експериментальні дослідження встановили загальні нейрогуморальні, імунозапальні, ендотелій-залежні міжклітинні порушення, які є спільними ланками патогенезу ГХ та атеросклерозу.

На підставі експериментальних і клініко-морфологічних досліджень встановлено, що патогенетичні фактори ГХ потенціюють класичні механізми атерогенезу і викликають акселерацію атеросклеротичної бляшки в результаті запуску патологічного каскаду тканинних руйнівних процесів, пусковим моментом яких можливо розглядати хронічний гемодинамічний стрес при ГХ. Атерогенез на сучасному етапі представляють як складний запальний фибропроліферативний процес реорганізації (структурної та функціональної) ендотелію та гладком’язових клітин стінки артерій у відповідь на пошкодження, яке має складний множинний характер механічного, імунозапального, токсичного, метаболічного та оксидативного стресу [12].

Механізми акселерації атеросклерозу умовно можна розділити на прямі та опосередковані. Прямі ефекти пов’язані з безпосереднім впливом підвищеного артеріального тиску (АТ) на пошкодження судинної стінки внаслідок таких гемодинамічних факторів, як зміни току крові з утворенням турбулентного потоку, що призводить до формування такого феномену, як напруження зсуву - shear stress. Непрямі (опосередковані) механізми акселерації атеросклерозу пов’язані з непрямими ефектами різних регуляторних систем з множинними біологічними реакціями. Основними з яких при ГХ є нейрогуморальна активація симпато-адреналової системи (САС) та ренін-ангіотензи-адреналової системи (РААС) з дисбалансом вазопресорних та вазодепресорних субстанцій, ендотеліальна дисфункція, судинний оксидативний стрес зі збільшенням продукції вільних радикалів, збільшення хемотаксису, адгезії моноцитів, Т-лімфоцитів, лейкоцитів до ендотелію і міграція макрофагів, ліпідів в інтиму, експресія цитокінів та пов’язана з цим запальна проліферація гладком’язових клітин стінки артерій.

При ГХ ключовим первинним фактором запуску ендотеліальних реакцій є гемодинамічні фактори. Коливання гемодинамічного навантаження при ГХ призводить до формування напруження зсуву ендотеліоцитів. Цей процес характерезиується тим, що клітини ендотелію змінюють форму і розміри, розташовуються хаотично. Розміри ендотеліоцитів збільшуються в зонах великих гемодинамічних навантажень (турбулентні зміни току крові) та виникають конгломерати деформованих ендотеліоцитів. Ці зони стають вразливими для бактеріальної та вірусної агресії, схильні до пошкодження при дисліпідеміях та імунозапальних зсувах, та формують тканинну відповідь на напруження зсуву “shear stress response element”. У субендотеліальному шарі під деформованими ендотеліоцитами виявляється скупчення імунокомпетентних клітин – нейтрофілів, макрофагів, мононуклеарів, які утворюють в глибині інтими клітинні колонії, що продукують колаген та інші структури позакклітинного матриксу, що сприяє формуванню ліпідного ядра атероматозної бляшки та призводить до ремоделювання судин [13].

Така структурна перебудова ендотеліоцитів при ГХ сприяє тому, що ендотеліоцити формують і патологічно змінену функціональну відповідь. А саме, зменшення продукції біологічно активних речовин з вазодилятируючим ефектом (насамперед NO) і підвищена відповідь судинної стінки на пресорні агенти в результаті метаболічного стресу та апоптозу клітин створюють основу для формування спазму, підвищення АТ, збільшення проникності стінки судин для білків, ліпопротеїдів, вільних радикалів та медіаторів запалення. Таким чином створюються умови для прогресування як підвищення АТ , так и формування атероми.

У відповідь на біомеханічний зсув напруги, підвищується біосинтетична активність ендотеліоцитів, що проявляється зміною синтезу в системі тромбоксан/простациклін, дисбалансом факторів росту, компонентів систем коагуляції/фібринолізу, молекул позаклітинного матриксу, дисбалансом синтезу вазоконстриктори/вазодилятори [14]. Структурні зміни судин, індуковані нейрогуморальними порушеннями та ендотеліальна дисфункція є основними механізмами формування та прогресування як ГХ, так і атеросклерозу [15].

Також важливим фактором, який запускає біологічну стимуляцію регуляторних систем, ендотеліальну дисфункцію, а також акселерацію атеросклерозу служить ожиріння. Ожиріння є добре відомим фактором ризику розвитку значної кількості захворювань та патологічних станів, таких як ГХ, ішемічна хвороба серця (ІХС), інсулінорезистентність (ІР) та асоційованих з ожирінням метаболічних порушень.

Ожиріння - поліетіологічне хронічне захворювання, що характеризується порушенням ліпідного обміну і супроводжується надлишковим накопиченням жирової тканини в жирових депо і появою її там, де в нормі вона не зустрічається [16]. Ожиріння обумовлено різними порушеннями витрати енергії в організмі, пов'язаними з ферментними, метаболічними дефектами, порушеннями окислювальних процесів, симпатичної іннервації. За чисельними даними літератури і клінічних спостережень пошкодження серцево-судинної системи у хворих з ожирінням є превалюючим [17]. Дані наукових дослідження останніх десятиліть підкреслюють, що важливе значення має не тільки і не стільки загальна кількість жирової тканини, скільки особливості її розподілу. Основна тригерна роль відводиться абдомінальному типу розподілу жирової тканини. Доведено, що у пацієнтів незалежно від ступеня ожиріння менший кардоваскулярний ризик при гіноїдному ожирінні (жіночий, стегнево-сідничий тип) та максимальний ризик при андроїдному (чоловічий, центральний, абдомінальний тип).

У 1998 році Американська асоціації серця підтвердила, що абдомінальне ожиріння (АО) - незалежний модифифікований фактор ризику розвитку ІХС. Так, в дослідження Nurses Health Study ризик розвитку ІХС збільшувався в 2 рази при наявності надлишкової маси тіла і в 3 рази - при ожирінні. Показано, що ризик розвитку ССЗ залежить не тільки від наявності та ступеня ожиріння, а й від характеру розподілу жирової тканини. Результати патоморфологічного дослідження показали, що виражений коронарний атеросклероз у осіб з товщиною абдомінальної жирової складки > 3 см зустрічався в 2 рази частіше, ніж у тих, у кого ця складка була меншою. Збільшення маси тіла на 5-8 кг супроводжувалася збільшенням ризику розвитку інфаркту міокарда і смерті від ІХС на 25%, коронарна смертність збільшувалася в 2 рази при досягненні ІМТ 27 кг/м2, а при ІМТ 30 кг/м2 - в 4,5 рази. Внесок ожиріння в структуру смертності від ІХС чоловіків становить 14,9%, а жінок - 47,7% [18, 19].

Чіткий зв’язок між ожирінням і розвитком серцево-судинних ускладнень була встановлений в Фремінгемському дослідженні, яке тривало 26 років та до якого було залучено 5209 чоловік та жінок. Однією з гілок дослідження було встановлення гендерних відмінностей у факторах загального кардіоваскулярного ризику. Множинний логістичний аналіз показав, що у чоловіків відносна маса тіла (дійсна маса/ідеальна маса) на початку дослідження грала прогностичну роль у розвитку різних клінічних форм ІХС (стенокардії, нестабільної стенокардії, інфаркту міокарда, раптової смерті), серцевої смертності, серцевої недостатності, а вплив ожиріння на прогноз не залежав від віку, рівня систолічного артеріального тиску (САТ), холестерину, кількості сигарет, випалених впродовж дня, ступеня гіпертрофії міокарда та наявності порушень толерантності до глюкози [20]. У жінок значення відносної маси тіла мало статистично достовірний зв’язок з розвитком інфаркту міокарда, мозкового інсульту, серцевої недостатності, а також з рівнем серцево-судинної смертності. Стосовно вікових особливостей, встановлено, що у осіб молодше 50 років ожиріння мало довгострокове прогностичне значення щодо серцево-судинних захворювань (ССЗ), а подальше збільшення маси тіла з віком підвищувало ступінь ризику виникнення ССЗ як у чоловіків, так і у жінок, незалежно від початкової маси тіла або наявності інших факторів ризику, пов'язаних зі збільшенням маси тіла [21].

У осіб з індексом маси тіла (ІМТ)> 25 кг/м2 ризик розвитку ІХС збільшувався вдвічі, а при ІМТ> 29 кг/м2 - вчетверо вище, ніж в осіб з нормальним ІМТ. Показано, що величина ІМТ і відносного ризику смертності тісно взаємопов’язані. Підвищений ризик, пов’язаний з ожирінням, багато в чому обумовлений високою частотою коронарних і церебральних подій у осіб з ожирінням [22]. Високі показники смертності і частоти розвитку серцевих ускладнень є в основному наслідком ураження судин, тому ожиріння є важливим фактором розвитку дисліпідемії (до 30% осіб з ожирінням мають гіперліпідемію), цукрового діабету 2 типу (до 80% хворих на діабет 2 типу мають надлишкову масу тіла або ожиріння), артеріальної гіпертензії (АГ) (приблизно ½ половина осіб з ожирінням одночасно мають АГ) і раптової смерті [23].

Однією з основних нозологічних одиниць тісно пов’язаних з ожирінням є АГ, широко поширена як у всьому світі, так і в Україні. В Україні понад 12 млн. пацієнтів з ГХ. Найбільший показник поширеності відзначається у віковій категорії 55-64 роки (серед жителів сіл: 80,0% чоловіків, 72,0% жінок; серед жителів міст: 65,9% чоловіків, 76,2% жінок) З усіх пацієнтів обізнані про свою хворобу 63%, отримують лікування 38%, а досягають цільового рівня АТ тільки 14% [24].

Дослідження міжнародної групи вчених показало, що 30% світового населення страждає від надлишкої маси тіла (ІМТ 25-30 кг/м2). З кожним роком кількість людей, які помирають від проблем зі здоров’ям, викликаних ожирінням, збільшується. Серед основних загроз для здоров’я тучних людей – ССЗ, діабет та різні види раку. У новому дослідженні були проаналізовані дані, зібрані в 195 країнах за період з 1980 по 2015 рік. За даними фахівців, у всьому світі в 2015 році від зайвої маси тіла страждали 2,2 млрд. осіб. Ця цифра постійно збільшується, причому темпи зростання дитячого ожиріння на сьогоднішній день набагато вищі, ніж у дорослих. Найвищий рівень ожиріння серед дітей і підлітків спостерігається в США (майже 13%). Якщо говорити про доросле населення, то найбільший відсоток страждаючих ожирінням людей – в Єгипті (35%).  У більшості розвинених країн Європи від ожиріння страждає від 15 до 25 % дорослого населення [25].

В популяціях економічно розвинених країн ожиріння набуває розмах пандемії, яка відображає зміни способу життя людей (дієтичні звички, рівень фізичної активності тощо). І тому реєстрована протягом останніх років епідемія ожиріння вже сама по собі служить достатньою підставою для детального вивчення різних функцій жирової тканини.

Особливу небезпеку для організму представляє центральний тип ожиріння з відкладанням жиру в ділянці живота (абдомінальний, вісцеральний або андроїдний) в порівнянні з нижнім (стегнової-сідничні або гіноідний) типом. Це пояснюється тим, що вісцеральна жирова тканина характеризується високою ендокриною активністю і грає істотну роль в розвитку важких метаболічних порушень [26].

Сполучною ланкою патофізіологічних проявів при метаболічних порушеннях є ІР, проте не виключають ініціюючої ролі АО, оскільки зв’язок ожиріння з кожним із компонентів метаболічного синдрому (МС) простежується як в клінічних, так і в біохімічних напрямах. За даними міжнародної федерації діабету IDF (2005), саме АО найбільш активно корелює з іншими компонентами та проявами МС і визначено основним компонентом цієї класифікації [27].

Встановлено, що основні порушення при ожирінні, як метаболічному захворюванні, спостерігаються на рівні проміжного обміну речовин у клітинах, зокрема в адипоцитах. Адипоцити розрізняються числом і розмірами як у окремих людей, так і в жирових депо (сідницях, животі тощо). Розрахунки показують, що в середньому в організмі дорослої людини приблизно 30 млрд. жирових клітин. Кількість їх визначається в основному статтю і віком індивіда. Свого часу вважали, що адипоцити можуть утворюватися тільки протягом так званих критичних періодів (до 2 років і між 10 і 16 роками). Пізніше стало ясно, що під впливом додаткових чинників їх кількість може зростати і у дорослих людей. Проте, уявлення про гіперпластичне (за рахунок числа адипоцитів) і гіпертрофічне (за рахунок їх розмірів) ожиріння все-таки базується на тому, що перше розвивається переважно у осіб молодого віку і впливати на нього значно складніше, друге формується у осіб зрілого віку та є фактором кардіометаболічного ризику.

Для гіпертрофованих адипоцитів характерно більше споживання глюкози і її окислювання, при цьому збільшення швидкості гліколізу сприяє посиленню утворення α-гліцерофосфату. Поряд із цим, великі жирові клітки відрізняються підвищеним ліпогенезом, коли базальна швидкість синтезу жирних кислот із глюкози зростає в декілька разів. Гіпертрофія адипоцитів супроводжується зниженням чутливості жирової тканини до інсуліну, тобто розвитком ІР, яка пов’язана або зі зменшенням кількості рецепторів інсуліну на поверхні адипоцитів, або з реакціями, що викликані в клітині після з’єднання цього гормону з рецептором. Активація ліпопротеїдів в гіпертрофованих адипоцитах сприяє надходженню тригліцеридів в жирове депо й може потенціювати гіперфагію.

Адипозна тканина традиційно вважалася органом енергозбереження, однак останні дослідження відводять їй нову роль - у якості ендокринного органу, який здатний секретувати значну кількість біологічно активних речовин, що отримали назву адипокіни. Як свідчать дослідження останніх років, жирова тканина володіє ауто-, пара- та ендокринної функцією і секретує велику кількість речовин, що володіють різними біологічними ефектами, які можуть викликати формування асоціованих з ожирінням захворювань [28].

АО сприяє підвищенню секреції прозапальних цитокінів, вивчення різноманітних ефектів яких демонструє, що вони залучені до системних відповідей, а саме, регуляції імунної відповіді, гемопоезу, запалення, проліферації, диференціювання та апоптозу більшості типів клітин .

Цитокіни – це розчинні гормоноподібні імуномодулятори, синтез та секреція яких відбувається активованими імунокомпетентиними клітинами (лімфоцитами, моноцитами/макрофагами та іншими клітинами імунної системи.) Для більшості цитокінів характерна плейотропніть дії, тобто вони мультифункціональні та мають широкий спектр біологічної дії на різноманітні клітини та тканини. Цитокіни - це пептидні фактори, що здійснюють короткодистантну регуляцію міжклітинних та міжсистемних взаємодій. Сімейство цитокінів володіє основними загальними ефектами: по-перше, цитокіни мають атокринний вплив - спричинюють вплив на клітину-продуцент); по-друге, цитокіни володіють паракринним впливом - впливають на сусідні до клітини-продуцента клітини; по-третє, цитокіни мають ендокринний вплив - впливають на віддалені клітини органів та тканин. І саме ендокринний вплив цитокінової системи та дисбаланс прозапальних та протизапальних цитокінів призводить до феномену системного запалення, який розглядають важливою патогенетичною ланкою формування більшості ССЗ.

Інтерлейкіни представлені широким спектром регуляторних протеїнових молекул, що формують основу імунозапальної відповіді при різноманітних кардіоваскулярних захворюваннях.

Інтерелейкін-22 (ІЛ-22) – прозапальний цитокін, гомодимер з молекулярною масою 25 кД, відноситься до сімейства інтерлейкіну-10, переважно виробляється активованими Тh1, зокрема клітинами пам’яті фенотипу і тучними клітинами, виробляється також моноцитами, Т- та В- клітинами, NК-клітинами. Цитокін зв’язується рецепторним комплексом, який складається з ІL-22R1 та ІL-10R2. ІL-22R1 експресується переважно в підшлунковій залозі та інших тканинах шлунково-кишкового тракту, нирок та шкіри. ІЛ-22 стимулює продукцію прозапальних цитокінів у кератиноцитах людини [29, 30]. Існують дані щодо підвищення рівня ІЛ-22 при хронічних імунозапальних станах, таких як псоріаз, атопічний дерматит, ревматоїдний артрит, цукровий діабет 2 типу [31]. Однак роль ІЛ-22 у патогенезі ожиріння є недостатньо вивченою.

ІЛ-22 невеликий протеїн, який було вперше описано дослідницькою групою Renauld у 2000 році [32]. Основним джерелом продукції ІЛ-22 є CD4+ Т хелпери. Th-клітини можуть бути функціонально розподілені на 3 групи залежно від профілю цитокінів, які вони продукують: Th 1, Th 2, Th 17, які в основному секретують інтерферон – гама (ІФН-γ), ІЛ-4 та ІЛ-17, відповідно. Дефицит ІФН-γ та ІЛ-17 значно знижують рівень АТ у ангіотензин II-індукованих моделях гіпертензії [33,34]. Дефицит ІЛ-4 значно прискорює фіброзне ремоделювання міокардупри ангіотензин II-індукованій гіпертрофії, при цьому не впливаючи на рівень АТ [35].

Відносно нещодавно, а саме у 2009 році була ідентифікована четверта субпопуляція Th-клітин - Th 22 клітини [36]. Дані, що надійшли з експериментальних та клінічних досліджень продемонстрували залучення *Th* 22 клітин до запальних та аутоімунних захворювань, таких як атеросклероз [37], міокардит [38], ревматоїдний артрит [39] та системний червоний вовчак [40] шляхом секреції ІЛ-22.

ІЛ-22 є прозапальним цитокіном, що належить до сімейства ІЛ-10. До цього ж сімейства належать 6 членів, включаючи ІЛ-10, ІЛ-19, ІЛ-20, ІЛ-22, ІЛ-24 та ІЛ-26 [41]. ІЛ-10 є протизапальним цитокіном та його антигіпертензивну роль встановлено у низці досліджень [42,43,44]. ІЛ-19 – також є протизапальним, в той час як ІЛ-20 – це прозапальний цитокін. Хоча протективна роль ІЛ-19 та атерогенна роль ІЛ-20 була ідентифікована [45, 46, 47], значення цих інтерлейкінів у контексті гіпертензії залишається невідомим. ІЛ-24 секретується як імунними, так і неімунними клітинами. Lee та співавт встановили зниження ІЛ-24 у гіпертензивних щурів та його зростання після антигіпертензивної терапії [48]. В додаток введення ІЛ-24 пом’якшує вираженність судинного запаленя та зв’язанних з гіпертензією генів у судинних гладком’язових клітинах, що визначає ІЛ-24 як новітню терапевтичну мішень при гіпертензії. ІЛ-26 – прозапальний цитокін, що в основному секретується Th 17 клітинами, відіграє патогенетичну роль при гіпертензії шляхом регуляції відповіді Th 17-типу та промотуючи продукцію прозапальних цитокінів [49].

ІЛ-22 секретують низка типів клітин, включаючи активовані Th 1 клітини, Th 17 клітини, Th 22 клітини, NK клітини, Th 22 клітини при цьому є критичним ресурсом ІЛ-22 на пізніх стадіях запалення [50, 51].Активність ІЛ-22 зростає при багатьох хронічних та аутоіммунних захворюваннях та точна роль залежить від специфічного запального мікрооточення. Протективну роль ІЛ-22 відзначено в експериментальних моделях міокардиту[52]**,** в той час як патогенетичну роль ІЛ-22 продемостровано при атеросклерозі [53].Оскільки невідомими залишалася роль ІЛ-22 при гіпертензії, було проведено експериментальне дослідження його ефектів при ангіотензин II-індукованій гіпертензії[54].

Запалення відіграє критичну роль при гіпертензії. Значна кількість запальних медіаторів, таких як ІФН-γ, ІЛ-17, ІЛ-1β, ІЛ-6 та ФНП-α, які суттєво сприяють розвитку гіпертензії та ураженню органів-мішеней в моделях гіпертензії [55, 56, 57, 58].

Зібрано докази, що демонструють, що ІЛ-22 підвищує експресію ІЛ-1β, ІЛ-6 та ІЛ-17, що підтверджує той факт, що ІЛ-22 може бути залучено до регуляції рівня АТ через індукцію продукції цих запальних медіаторів. В експериментальній моделі ангіотензин II-індукованої гіпертензії у мишей було показано, що ІЛ-22 підвищує продукцію ІЛ-1β, ІЛ-6, ІЛ-17, ФНП-α, та інших медіаторів запалення, в той час як введення анти-ІЛ-22 mAb значно знижував рівень цих медіаторів. Разом ці результати свідчать про те, що ІЛ-22 має бути залучено до гіпертензії через посилення запальної відповіді в експерименті [54].

Існує достатньо доказів про те, що ендотеліальна дисфункція викликає підвищення рівня АТ та слугує містком між ангіотензином II та гіпертензією [59, 60, 61].

При експериментальному дослідженні ролі ІЛ-22 у регуляції ендотеліальної функції, показано, що ІЛ-22 є промотором ефектів ангіотензину II на ендотелій залежну та –незалежну релаксацію. Отже, не виключено, що ІЛ-22 може підвищувати рівень АТ шляхом порушення ендотеліальної функції [54].

При досліджені рівня ІЛ-22 у плазмі крові нормотензивних осіб та хворих на ГХ встановлено статистично достовірне підвищення інтерлейкіну у гіпертензивних хворих порівняно з нормотензивними особами. Виявлено позитивні кореляційні зв’язки між ІЛ-22 та рівнем САТ, диастолічного артеріального тиску (ДАТ). Ці результати підтверджують експериментальні дані та свідчать про щільний взаємозв’язок між ІЛ-22 та гіпертензією. Однак, дослідники зазначають, що кількість зразків, що взяті у пацієнтів є недостатньою, також не враховано такі типи гіпертензії, як гіпертензія білого халату, погано контрольована гіпертензія, добре контрольована гіпертензія [54].

Підсумовуючи результати дослідження, автори зазначили, що вперше було продемонстровано ІЛ-22 у якості промотора підвищення рівня АТ, що введення ангіотензина II сприяє підвищенню активності Th 22/ІЛ-22 відповіді при ангіотензин II-індукованій гіпертензії. Хоча точні механізми ІЛ-22 при гіпертензії не було встановлено, посилення запальної відповіді та сприяння розвитку ендотеліальної дисфункції можуть бути медіаторами ефектів ІЛ-22 при гіпертензії. Та відповідно блокування ефектів Th 22/ІЛ-22 може бути терапевтичною опцією для попередження та лікування гіпертензії. А сам ІЛ-22 визначено як нову мішень при гіпертензії [54].

Незважаючи на вже проведені дослідження, невідомими залишаються точні клітинні ресурси ІЛ-22 при захворюваннях у людини, що припускають залежить від причин патологічних змін. Продукція ІЛ-22 провокується такими цитокінами, як ІЛ-23, ІЛ-1β та ФНП-α. Цей факт є важливим, оскільки запалення низького ступеня спостерігається у хворих з АО та метаболічними порушеннями та через ці медіатори запалення може викликати постійну продукцію ІЛ-22 [62].

Останніми роками було проведено низку досліджень з метою визначення ролі ендогенного ІЛ-22 в розвитку АО та метаболічних порушень. В першу чергу це стосується експериментальних досліджень. Так, дві групи дослідників, які вивчали моделі тварин – це були миші яких годували високо жировою дієтою, незалежно прийшли до одного й того самого висновку, що ендогенний ІЛ-22 не має ніякого впливу на формування АО та метаболічних порушень [63]. Так, фактично не було виявлено ніякої різниці у масі тіла, толерантності до глюкози, ІР між групою тварин з дефіцитом ІЛ-22 та контрольними тваринами. Науковці припустили, що це може бути обумовлено дуже низьким рівнем ІЛ-22 (співставним с рівнем у контрольних мишей) у молодих піддослідних гризунів, яких годували висококалорійною дієтою та хлібом, та у яких не було інших джерел запалення [64].

Але зрозуміло, що не можна просто переносити результати цих спостережень, що проведені на експериментальних тваринах на людину. При дослідженнях за участю людини отримано протилежні дані, а саме, показано збільшення кількості Th-клітин, що продукують ІЛ-22 у пацієнтів з ЦД 2 типу [65]. Більш того, зростає вміст CD4+ Т-клітин – клітин продуцентів ІЛ-22 в адипозній тканині у хворих на ЦД 2 типу. Встановлено факт присутності ІЛ-1β у білій адипозній тканині людини. Цей цитокін є промотором продукції ІЛ-22 у адипозній тканині людини CD4+ Т-клітин. Відповідно концентрація ІЛ-22 у кровотоці зростає у пацієнтів на ЦД 2 типу [66,67].

Можливою причиною цієї відмінності з гризунами може слугувати те, що більшість хворих є старшими за віком, розвиток АО та метаболічних порушень тривали довше, впродовж цього часу ці особи мали іноді запальні процеси з зовнішніми тригерами, що могло посилювати генерацію ІЛ-22 продукуючих клітин. На цій підставі автори зробили висновок про те, що наявність підвищеного рівня ІЛ-22 у адипозній тканині людини може бути механізмом-протидії імунної системи для обмеження розвитку адипозного ожиріння та метаболічних порушень [62].

Ця гіпотеза не співпадає з загально прийнятою думкою про те, що запалення загалом погіршує метаболічні порушення. Однак, не все так однозначно. Наприклад, результати експериментальних досліджень показали, що введення екзогенного ІЛ-22 мишам з ожирінням спроможне покращити метаболічний профіль: значно зменшувалася маса тіла, рівень глюкози крові, інтолерантність до глюкози та інсулінорезистентність у мишей, яких 8 тижнів годували високо жировою дієтою. Це залежало від дози ІЛ-22 та тривалості метаболічних захворювань [63, 68].

Крім того, було встановлено, що високий рівень ІЛ-22 діє на адипоцити та підвищує експресію генів, які залучено до ліполізу тригліцеридів та окислення жирних кислот. Відповідно, вміст тригліцеридів у білій адипозній тканині та плазмі крові знижувався у мишей, яким вводили екзогенний ІЛ-22. Високий рівень ІЛ-22 підвищує чутливість до інсуліну у печінці, мязах та адипозній тканині; покращує утилізацію глюкози в коричневій адипозній тканині [69]. Лікування ІЛ-22 призводить до зниження концентрації інсуліну у плазмі крові мишей з ожирінням та відновлює продукцію інсуліну у відповідь на глюкозу [68,69].

Таким чином, розгляд взаємовпливу патогенетичних аспектів тканинного і гемодинамічного пошкодження, реакцій системного запалення, які індуковані дисбалансом в системі інтерлейкінів і біологічної стимуляції регуляторних систем організму людини при коморбідності ГХ, ожиріння та атеросклерозу є актуальним перспективним напрямком наукового пошуку в клініці внутрішніх хвороб. Наведені в огляді літератури невизначені питання спільних патогенетичних ланок ГХ, ожиріння та атерогенного ризику ураження судин, проблеми коморбідності кардіальних, судинних та метаболічних порушень потребують подальшого вивчення та деталізації цих питань.

**1.2. Особливості ліпідного обміну у хворих на гіпертонічну хворобу з ожирінням, постпрандіальна дисліпідемія та рівень прозапальних цитокінів**

Протягом багатьох років концепція профілактики кардіоваскулярних захворювань грунтувалася на контролі над різними факторами ризику, такими як АГ, дисліпідемія, цукровий діабет, ожиріння, куріння, тощо.

Кожен з цих факторів часто розглядався ізольовано, як таргетна мішень медичного втручання, а відомості про їх інтегральний вплив на прогноз кардіоваскулярних захворювань були засновані на ретроспективних і популяціонних дослідженнях. Подібний підхід не відображав мультифакторної природи кардіоваскулярних захворювань та не висвітлював складні взаємини між різними факторами ризику і супутньою патологією, які формують загальне поняття сумарного або тотального серцево-судинного ризику.

Починаючи з 90-х років минулого століття, в клінічному керівництві Task Force of European Societies вперше було запропоновано використовувати розрахунок сумарного кардіоваскулярного ризику для прийняття рішення про інтенсивність профілактичного/лікувального втручання [70], що повинно було індивідуалізувати стратегію терапії. Даний підхід пропонувався як спосіб ідентифікації в загальній популяції асимптомних пацієнтів з високим ризиком виникнення ускладнень.

Крім того, згідно з рекомендаціями Європейського товариства кардіологів (ЄТК), велике значення мають не тільки способи профілактики серцево-судинних ускладнень, але і стратегічні підходи до запобігання маніфестації клінічних ознак атеросклерозу будь-якої локалізації, включаючи мозковий інсульт, захворювання периферичних артерій і атеротромбоз. Таким чином, модель розрахунку сумарного кардіоваскулярного ризику стала невід'ємною частиною стратегії, спрямованої на запобігання виникнення серцево-судинних ускладнень при різних комбінаціях традиційних факторів ризику і супутньої патології.

З 2003 року в Європі для оцінки сумарного кардіоваскулярного ризику рекомендується використання шкали SCORE, яку розроблено на підставі результатів ряду когортних досліджень, проведених в 12-ти європейських країнах за участю 205178 пацієнтів. Згідно зі шкалою SCORE, пацієнтом високого ризику можна вважати будь-якого суб'єкта з 5% ризиком смерті від ІХС або кардіоваскулярних ускладнень протягом наступних 10 років.

Разом з тим, багато пацієнтів з верифікованим діагнозом ІХС, а також особи з цукровим діабетом, ізольованою систолічною АГ, дисліпідемією з діагностичної та терапвтичної точки зору можуть потребувати дещо відмінних стратифікаційних підходів до виявлення факторів ризику.

В останніх рекомендаціях ЄТК та Європейського товариства атеросклерозу (ЄТА) (2016) з діагностики та лікування дисліпідемій було представлено нову концептуальну модель різних стратегій втручання в залежності від загального ризику розвитку серцево-судинной патології (за SCORE) та рівня ХС ЛПНЩ (де для ХС ЛПНЩ було виділено п’ять рівней 1:нижче 1,8 ммоль/л; 2: 1,8-2,6 ммоль/л; 3: 2,6-4,0 ммоль/л; 4: 4,0-4,9 ммоль/л; 5: більше 4,9 ммоль/л [71].

Проблема коморбідності ГХ, дисліпідемії та ожиріння тісно пов’язана з загальним механізмом ІР, який є об’єднуючим патогенетичним ланцюгом для цих захворювань і станів. Термін «метаболічний синдром» означає одночасну наявність певних факторів ризику: абдомінального ожиріння, підвищеного рівня ТГ, зниженого рівня ХС ЛВПЩ, порушення толерантності глюкози і АГ [72]. Метаболічні порушення є одними з найважливіших передумов формування гемодинамічних і ішемічних каскадних процесів, що призводять до формування АГ, атероклерозу судин, ІХС й розвитку серцевої недостатності (СН)[73].

Надлишкова маса тіла й ожиріння підвищують ризик розвитку АГ, ІХС, СН, цукрового діабету 2 типу. Дослідження останніх років продемонстрували, що саме АО найбільш тісно корелює з компонентами МС. На підставі проведених епідеміологічних і клінічних досліджень встановлено, що саме абдомінальний тип розподілу жирової тканини є чинником ризику серцево-судинної патології [74].

МС супроводжується більш високим ризиком розвитку ССЗ, ніж в загальній популяції. Дані останнього мета-аналізу вказують на те, що у пацієнтів, які страждають на МС, в 2 рази підвищений ризик розвитку серцево-судинної патології, а смертність від будь-яких причин вище в 1,5 рази [74].

Специфічні ознаки дисліпідемії на тлі ІР та цукрового діабету 2 типу. Діабетична дисліпідемія являє собою поєднання порушень змісту в плазмі ліпідів і ліпопротеїдів, які взаємопов'язані на рівні метаболізму. Гіпертригліцеридемія або низький рівень ХС ЛПВЩ, або їх поєднання зустрічаються у половини хворих на цукровий діабет. Збільшення концентрації великих часток ХС ЛПДНЩ при цукровому діабеті 2 типу ініціює каскад метаболічних порушень, що призводить до збільшення в циркулюючої крові залишків хиломикронів, ХС ЛПДНЩ, дрібних і щільних часток ХС ЛПНЩ [75, 76].

Гіпертригліцеридемія, підвищення ХС ЛПНЩ та зменьшення ХС ЛПВЩ складають атерогену ліпідну тріаду. Важливим є той факт, що багаті на ТГ ліпопротеїди (включаючи хиломікрони) і їх залишки несуть по одній молекулі Апо B, як і частки ХС ЛПНЩ. Таким чином, злоякісний характер діабетіческой дисліпідемії не завжди вдається виявити при проведенні рутинного аналізу ліпідів, так як рівень ХС ЛПНЩ залишається в нормальних межах. Підвищений рівень ТГ або знижений рівень ХС ЛПВЩ зустрічаються приблизно у половини пацієнтів з цукровим діабетом 2 типу [77]. Зміни ліпідного профілю випереджають розвиток цукровий діабет на кілька років і часто спостерігаються у пацієнтів з АО, МС [77].

Дисліпідемия при МС є комплексом порушень метаболізму ліпідів і ліпопротеїдів, включаючи підвищення рівнів ТГ, Апо B, малих щільних ХС ЛПНЩ, а також низький рівень ХС ЛПВЩ і Апо A1 натще і постпрандіально. ХС-неЛВЩ або рівень Апо B є гарними маркерами рівня ліпопротеїдів, насичених триглицеридами [78]

Як свідчать епідеміологічні дослідження, підвищення рівня ТГ в крові натще є незалежним чинником ризику ІХС [79].

Частки ХС ЛПДНЩ, збагачені ТГ, частіше піддаються ендоцитозу через рецептори на макрофагах з подальшим перетворенням в пінисті клітини (механізм, що веде до розвитку атеросклерозу), ніж катаболізуються за звичайним печінковим шляхом [80].

Вперше концепція про можливу атерогенну роль постпрандіпльних ТГ, а саме хіломикронів (ХМ), ХС ЛПДНЩ і їх ремнантів була запропонована Zilversmit D.B. ще в кінці 70-х років минулого століття.

Збільшення в крові вільних жирних кислот (ВЖК) в період постпрандіальної ліпемії посилює вплив збагачених ТГ частинок ХС ЛПДНЩ на функцію ендотелію, а ефект ліпотоксичності ХС ЛПДНЩ зростає при підвищенні співвідношення ВЖК / альбумін [81].

Збагачення ТГ часток ХС ЛПДНЩ також сприяє порушенням метаболізму ХС ЛПНЩ з підвищеним утворенням дрібних щільних часток ХС ЛПНЩ, що надають токсичну дію на клітини судинного ендотелію і захоплює переважно шляхом ендоцитоза через рецептори на поверхні макрофагів [82].

Концентрація ТГ має суттєвий вплив на субфракційний спектр ХС ЛПНЩ. Так, при рівні ТГ > 1,5-1,7 ммоль/л в крові переважає підфракції дрібних щільних частинок ХС ЛПНЩ. Зниження концентрації ТГ в крові супроводжується зміною розміру ХС ЛПНЩ-часток в сторону більших [83].

Фундаментальні дослідження з вивчення пострандіальної ліпемії були пронаведені Patsch J.R. і співавторами за допомогою стандартного жрового навантаженя у здорових осіб для виявлення взаємозв'язків між рівнями ліпідів, ліпопротеїдів і аполіпопротеідов крові в постпрандіальний період. Автори дійшли висновку, що збільшення вмісту в крові другої підфракції частинок ХС ЛПВЩ сприяє прискоренню кліренсу постпрандіального жиру в порівнянні з низьким рівнем цих частинок в кровотоці. Подальші дослідження в цій області дозволили встановити, що вираженість постпрандіальної ліпемії тісно корелює з рівнем ТГ натще і назад залежить від вмісту в крові ХС ЛПВЩ [84].

Додатково було показано, що кліренс постпрандіальних ліпопротеїдів у пацієнтів з ІХС і нормоліпідемія натще більше уповільнені в порівнянні з пацієнтами без ІХС. Ці дані лягли в основу гіпотези про ролі постпрандіальних ліпопротеїдів в патогенезі атеросклерозу [85].

Цікаві дані були отримані під час проведення жирового навантаження здоровим дорослим синам, батьки яких мали задокументовану ІХС. Встановлено, що у здорових пробандів з обтяженою щодо ІХС спадковістю постпрандіальная гіпертрігліцерідемія більш тривала [86].

Зміни метаболізму постпрандіальних ліпопротеїдів розглядають можливим механізмом спадкової схильності до ІХС [87].

Надалі було виявлено, що сироваткові концентрації ТГ в постпрандіальний період є незалежними предикторами ризику розвитку інфаркту міокарда в майбутньому [88].

В дослідженні Kalsch T., та співавт. (2008) встановлені виражені прокоагуляційні і прозапальні ефекти постпрандіальної ліпемії у пацієнтів, які перенесли інфарт міокарду, ускладнений фибриляцією шлуночків [89].

Іншими авторами виявлено значне уповільнення швидкості виведення з кровотоку постпрнандіальних ТГ і ретинил пальмитата (маркера збагачених ТГ ліпопротеїдів кишкового походження) у пацієнтів з ІХС в порівнянні з контролем, що дозволило пояснити механізм, що лежить в основі схильності пацієнтів з ІХС до атеросклерозу [90].

Як свідчать дані регресійного аналізу, концентрацію постхарчових ТГ в сироватці крові можна вважати найбільш точним предиктором (68%) наявності або відсутності ІХС [91].

Постпрандіальна ліпемія вивчається вже більш 20 років, але, на жаль, до сих пір не встановлено рівень патологічного постпрандіального рівня ТГ в крові і відсутні міжнародні рекомендації по застосування в клінічній практиці уніфікованого тесту з жировим навантаженням [92].

Проте, вивчення постпрандіальної ліпемії/глікемії залишається актуальним науковим напрямом, оскільки значну частину свого життя людина проводить в постпрандіальному стані, споживаючи їжу кілька разів на день.

Питання оцінки додаткового ризику крім традиційних факторів ризику в клінічній практиці залишається відкритим. Загальний серцево-судинний ризик може буде вищим, ніж вказано в таблицях SCORE, наприклад, у безсимптомних осіб з проявами субклінічного атеросклеротичного судинного ушкодження, встановленого за допомогою кальцієвого індексу в коронарних артеріях, гомілково-плечового індексу (ГПІ), швидкості поширення пульсової хвилі або ультрасонографиії сонних артерій.

Для пацієнтів, які знаходиться в стадії проміжного ризику, інші чинники, в тому числі метаболічні, такі як збільшення Апо B, ліпопротеїду (а), ТГ або С-реактивного білка (СРБ), або наявність альбумінурії, можуть вплинути на класифікацію ризику. Багато інших біомаркерів також пов’язані з підвищеним ризиком ССЗ, хоча лише деякі з них вносять свій внесок в рекласифікацію ризику [93,94].

Додатковими маркерами метаболічного ризику у хворих при коморбідності ГХ та ожиріння можуть розглядатися ЛП. При формуванні ІР в жирових клітинах підвищується ліполіз, що призводить до вивільнення великої кількості ВЖК в кровотік через воротну вену. ВЖК є основним субстратом синтезу ТГ печінкою та надлишкової продукції ХС ЛПДНЩ, які під впливом печінкової ліпази перетворюються в дрібні та щільні часточки – ХС ЛПНЩ. Дрібні ліпідні часточки швидко окислюються та мігрують до субендотеліального простору, та ініціюють механізми формування дисфункції ендотелія, активацію макрофагів, провокують та підсилюють запальний процесс, що призводить до атеросклеротичного ураження судин.

Ідентифіковано декілька класів ліпопротеїдів залежно від константи їх седиментації: ХС ЛПВЩ, ХС ЛПНЩ. Аполіпопротеїни є обов’язковими компонентами ліпопротеїдів. Серед Апо В-вмістовних ліпопротеїдів які приймають участь в атерогенезі найбільший інтерес викликають ХС ЛПНЩ і ХС ЛПДНЩ. Не дивлячись на те, що значення атерогенних ліпопротеїдів у формуванні і прогресуванні атеросклерозу достоіменно встановлено, внутрішні інтимні молекулярні і клітинні механізми цих відносин до кінця не з’ясовані. Є декілька гіпотез, які пояснюють роль ХС ЛПНЩ в ініціації атеросклерозу. В основі гіпотези «відповідь на пошкодження» (the response-to-injury hypothesis) лежать механізми порушення цілісності ендотелія судин при інфільтрації стінки ХС ЛПНЩ, що призводить до виникнення локальної запальної реакції, в результаті формується атерома і дисфункція ендотелія.

Гіпотеза «відповіді на оксидативний стресс» (the response-to-oxidation hypothesis) заснована на тому, що модифіковані шляхом пероксидації ліпопротеїдів здатні локально впливати на артеріальну стінку і сприяють формуванню атероми. Гіпотезу «відповідь на ретенцію» (the response-to-retention hypothesis) основано на тому, що субендотеліальна фіксація ліпопротеїдів з наступною їх оксидативною модифікацією є ініціюючою ланкою, що зв’язує розвиток дисфункції ендотелія, прозапальні реакції та оксидативний стрес.

Наведені гіпотези доповнюють одна іншу і демонструють складність взаємозв’язків між атерогенними ліпопротїдми, аполіпопротеїнами, ТГ, прозапальними чинниками і структурами судинної стінки (субендотелієм, екстрацелюлярним матриксом, протеогліканами та колагеном).

Аполіпопротеїни або апопротеїни виконують наступні функції: при взаємодії з фосфоліпідами допомагають солюбілізувати етери ЗХС і ТГ; регулюють взаємодію ліпідів з ферментами – ліпопротеїнліпазою; забезпечують зв’язування ліпопротеїдів зі специфічними рецепторами клітинної мембрани Апо В головний компонент білків ХС ЛПНЩ, холестерину ліпопротеїдів проміжної щільності (ХС ЛППЩ), ЛПДНЩ та хіломікронів. Однак хіломікрони не присутні в плазмі натще, і майже весь Апо В міститься в атерогенних ліпопротеїдах.

Концентрація Апо В розглядається як маркер атерогенності ліпопротеїдів плазми, особливо у пацієнтів з гіпертригліцеридемією і в осіб з нормальними концентраціями ЛПНЩ [95, 96].

Порушення обміну ліпопротеїдів відіграє важливу роль в патогенезі атеросклеротичного процесу, про що свідчать результати багаточисельних експериментальних, клінічних і епідеміологічних досліджень. Окрім добре відомих чинників ризику атеросклерозу — ЗХС, ХС ЛПНЩ, ХС ЛПДНЩ, ТГ, останнім часом велику увагу приділяють дослідженню ліпопротеїду (а), Апо В-100 і Апо А-1 в якості маркерів коронарного атеросклерозу [97-99].

На думку багатьох авторів, ці показники є більш значущими прогностичними критеріями ризику ІХС на відміну від інших ліпідних параметрів [100].

Ліпопротеїд (а) (Апо (а)) синтезується печінкою, має декілька фізичних та хімічних властивостей, подібних до властивостей ХС ЛПНЩ. Але наявність Апо(а) в частинці Лп(а) наділяє його властивостями, які не притаманні ХС ЛПНЩ [101].

Відомо, що ліпопротеїд (а) здатен проникати в судинну стінку та взаємодіяти з секвенджер-рецепторами макрофагів з наступним формуванням пінистих клітин, багатих на ліпідні вакуолі, які є одними з головних клітинних компонентів атеросклеротичної бляшки [102].

Є дані стосовно того, що підвищення концентрації ліпопротеїду (а) вище 27 – 30 мг/дл та Апо В вище 129 (110 – 130) мг/дл в крові людини корелює з прискореним атеросклеротичним ураженням коронарних, сонних, периферичних артерій, аутовенозних шунтів після операцій аортокоронарного шунтування, частотою рестенозування оперованих судин після коронарної ангіопластики [103, 104].

Обов’язковими компонентами ліпопротеїдів є аполіпопротеїни. Виділяють два класи аполіпопротеїнів: незмінні Апо-В100 та Апо-В48 та змінні:Апо-АІ, Апо-АІІ Апо-АІV, Апо-СІ, Апо-СІІ, Апо-СІІІ та Апо-Е. Апо В-100 — секреторний протеїн, який синтезується в рибосомах саркоплазматичного ретикулума гепатоцитів. Він є компонентом ХМ, ХС ЛПНЩ, ХС ЛПДНЩ та ліпопротеїду (а). Більш ніж 90 % білка ХС ЛПНЩ складає Апо В100, причому кількість Апо В у ХС ЛПНЩ постійна, а кількість ЗХС може змінюватись в широких межах [105].

Підвищення концентрації Апо В призводе до прискорення швидкості секреції ХС ЛПДНЩ, збільшення транспортної швидкості ХС ЛПНЩ, чим пояснюється незалежна атерогенність Апо В при нормальному рівні ЗХС у пацієнтів на ІХС. З’являються дані про те, що в субпопуляції осіб, котрі захворіли на коронарний атеросклероз, але з відносно нормальним рівнем ЗХС та ХЛ ЛПНЩ, визначають високі рівні Апо В у плазмі крові [105].

За даними дослідження LIPID [106] підвищення рівня Апо В більш достовірно пов’язано з ризиком розвитку ІХС, ніж підвищення концентрації ліпопротеїдів, що не відносяться до ХС ЛПВЩ. Рівень Апо В у плазмі крові відображає загальну кількість атерогенних фракцій ліпопротеїдів взагалі, які не відносяться до ХС ЛПВЩ. По результам LIPID рівень Апо В був більш достовірним предиктором ризику ІХС (ОR 2,10,р=0,008) на фоні терапії статинами, ніж показники ХЛ ЛПНЩ (ОR 1,20,р=0,04).

У клінічних дослідженнях (АFCAPS / TexCFPS trial) рівень Апо В у плазмі крові використовували не тільки в якості основного методу селекції пацієнтів в групу високого кардіоваскулярного ризику, а також розглядали як спосіб контролю за ефективністю гіполіпідемічних заходів [107].

Але єдиної відповіді на питання, чи є рівень Апо В більш чутливим показником ризику захворювання коронарних артерій, ніж рівень ЗХС та ХС ЛПНЩ, в останніх ретроспективних та багатоцентрових дослідженнях не отримано. Незважаючи на велику кількість досліджень в останні роки, що присвячені вивченню впливу ліпопротеїду (а) та Апо В100 на розвиток атеросклерозу та його наслідків, питання щодо впливу цих показників на прогноз і розвиток ускладнень у хворих з різними клінічними варіантами ІХС на сьогоднішній день остаточно не з’ясовані. Поки що немає єдиної відповіді на питання, стосовно ролі ліпопротеїду (а), Апо В та Апо А-1, як незалежних факторів ризику розвитку хронічних та гострих форм ІХС, а також нестабільної стенокардії та гострого інфаркту міокарда.

Скринінг на дисліпідемію завжди показаний у пацієнтів з ССЗ, при деяких клінічних станах, асоційованих з підвищеним загальним серцево-судинним ризиком [108].

В сучасних рекомендаціях стратифікація серцево-судинного ризику та і цілі ліпідзнижуючої терапії основані на визначенні рівнів ЗХС та ХС ЛПНЩ.

При цьому оцінка аполіпопротеїнів в звичайній клінічній практиці не проводиться. Проте наукові дані дозволяють розглядати аполіпротеїни як додатковий маркер дисліпідемії.

Так, у канадському проспективному дослідженні Quebec Cardiovascular Study продемонстровано вірогідний зв'язок між АО та діабетогенним, атерогеними, протромботичними та прозапальними станами. Сукупність АО з гіперінсулінемією та підвищеним рівнем Апо В та ХС ЛПНЩ у 20 разів збільшує ризик розвитку ІХС у чоловіків середнього віку [109].

Ряд дослідників демонструють, що прогностичне значення рівней проатерогенного Апо В, і антиатерогенного Апо А1 та їх співвідношення (АпоВ/АпоА1) є більш вагомими в прогнозуванні основних атеросклеротичних подій, ніж визначення ЗХС та ліпідів.

Міжнародний колектив вчених провів клінічне дослідження INTERHEART, метою якого стало порівняння ефективності індекса АпоВ/АпоА1 і основних холестеринових індексів атерогенності як маркерів ризику інфаркту міокарду. В дослідженні прийняли участь 12461 пацієнтів з першим гострим інфарктом міокарду та 14637 осіб без встановлено серцево-судинної патології. Встановлено, що індекс АпоВ/АпоА1 демонстрував значно більший популяційний ризик інфаркту міокарду (54,0%) у порівнянні з традиційними індексами атерогенності – ЗХС/ХС ЛПВЩ (39,1%), ХС ЛПНЩ/ХС ЛПВЩ (37,0%). Показник популяційного ризику інфаркту міокарду був також більш вищім при визначенні індексу АпоВ/АпоА1 порівнянні з рівнями ЗХС (16,2%), ХС ЛПВЩ (29,5%), Апо В (29,7%), Апо А1 (53,3%). При цьому дослідниками, встановлено,що збільшення на кожне стандартне відхилення індекса АпоВ/АпоА1 супроводжувалося більшим ризиком інфаркту міокарду (відношення шансів 1,59) у порівнянні з показниками відношень ЗХС/ХС ЛПВЩ (відношення шансів 1,17) ЗХС (відношення шансів 1,16), ХС ЛПВЩ (відношення шансів 0,85), Апо А1 (відношення шансів 0,67) та Апо В (відношення шансів 1,32).

Таким чином, за даними дослідження INTERHEART співвідношення АпоВ/АпоА1 було значно ефективнішим в оцінці ризику розвитку інфаркту міокарду у порівнянні з традиційними показниками ЗХС та індексів, що розраховані на визначенні ліпопротеїдів [110].

В дослідженні доктора Allan D. Sniderman (Клініка Royal Victoria Hospital, Монреаль) наведені дані, що у хворих з тригліцеридемією і високим рівнем Апо В спостерігаються гіперглікемія, ІР, підвищення активності прозапальних та протромбогенних маркерів [111,112].

На підставі даних дослідження IRAS ((Insulin Resistance Atherosclerosis Study) 1522 пацієнтів віком 49-69 років) визначено, що визначення концентрації Апо В дозволить більш точніше визначити серцево-судинний ризик та необхідно застосовувати для оцінки ефектів ліпідкоригуючої терапії стантинами у пацієнтів з тригліцеридемією та низьким рівнем ХС ЛПВЩ.

Згідно результатів дослідження Health Professionals Follow-up Study, Апо В є більш надійним предиктором ризику ІХС, ніж ХС ЛПВЩ невисокої щільності (ХС не-ЛПВЩ).

Доктор Tobias Pischon и его коллеги (Гарвардска Школа Суспільного здоров’я, Бостон, Массачусетс) порівнювали прогностичну цінність рівней Апо В та ХС не-ЛПВЩ, ХС ЛПНЩ та інших показників ліпідного обміну по відношенню до ризика ІХС шляхом виконання дослідження "випадок-контроль" серед 18225 учасників проекту Health Professionals Follow-up Study, що не мали серцево-судинної патології на початок дослідження. За 6 років спостереження у 266 учасників зареєстровано розвиток нефатального інфаркту міокарду чи фатальна ІХС. Відносних ризик ІХС був вірогідно вищим у осіб з максимальними рівнями ХС не-ЛПВЩ (205 и 114 мг/дл в пятій и першій квінтилі відповідно): відношення ризику 3.01. При поквінтильному порівнянні рівней Апо В (121 проти 66 мг/дл), ХС ЛПНЩ (168 проти 86 мг/дл), ХС ЛПВЩ (62 проти 32 мг/дл) були отримані відношення ризиків 1.81, 0.31 и 2.41, відповідно. При аналізі поправок концентрацій ХС не-ЛПВЩ і Апо В тільки рівень Апо В вірогідно значимо прогнозував ризик ІХС - відносний ризик [113].

Ряд публікацій демонструють, що встановлено взаємозв’язок підвищення індексу АпоВ/АпоА1 з іншими компонентами МС (АГ, дисліпідемія, гіперглікемія, ожиріння). Група дослідників на чолі з доктором Rachel Fisher (Karolinska Institute, Стокгольм, Швеція) проаналізували ліпідні профілі і метаболізм інсуліна у 2955 пацієнтів (дослідження NHANES ). Встановлено, що у пацієнтів з ІР відношення АпоВ/АпоА1 було достовірно вищим у порівнянні з особами, які мали нормальні показники метаболізму інсуліна (0,85 и 0,69 відповідно). Шведські вчені довели, що відношення АпоВ/АпоА1 є вірогідним та незалежним пре диктором розвитку ІР у осіб без цукрового діабету [114, 115]. Однак прогностичне значення і доцільність визначення рівнів аполіпопротеїнів в плазмі крові в рутинній практиці, а також проведення дослідження ліпідного профілю крові після жирового навантаження, потребує подальшого обґрунтування більшими клінічними дослідженнями.

**1.3 Роль цитокінів у структурно-функціональній перебудові серця та судин при гіпертонічній хворобі, що асоційована з ожирінням**

Гіпертонічна хвороба пов’язана чи може бути причиною гіпертрофії міокарду лівого шлуночка (ГМЛШ) або лівошлуночкової систолічної та діастолічної дисфункції та їх клінічними маніфестаціями, такими як кардіальні аритмії та серцева недостатність [116,117]. Класична точка зору на ці процеси полягає в тому, що в умовах перевантаження тиском, що притаманно системній гіпертензії, лівий шлуночок підлягає інтенсивному росту, що призводить до формування ГМЛШ і це вважається спробою підтримати серцевий викид, незважаючи на постійно зростаюче після навантаження, яке викликане системною гіпертензією [118].

Однак, дані клінічних та епідеміологічних спостережень свідчать про те, що не у всіх пацієнтів на ГХ в наявності є клінічно визначена ГМЛШ, що слугувало причиною виникнення припущення стосовно того, що тривалий гемодинамічний стрес у комбінації з впливом іншими факторами, які включать такі коморбідності, як ожиріння, цукровий діабет, хронічні захворювання нирок, стать, вік, фактори зовнішнього середовища та генетичні фактори сумісно призводять до гіпертрофії та дисфункції міокарду ЛШ і як логічний фінал – до формування серцевої недостатності .

Результатом несприятливих змін структури і функції міокарду є формування його ремоделювання. Ремоделювання міокарду – це комплексний процес рухомий відповіддю кардіоміоцитів, інших резидентних клітин міокарду (фібробласти, ендотеліальні клітини, імунні клітини), клітин з кровотоку на різноманітні динамічні стимули, що включають механічні та не механічні стимули, що присутні при кардіальному ушкодженні [119,120]. Як наслідок, розвиваються взаємопов’язані зміни об’єму, складу та біофізіології кардіоміоцитів, інтерстиціального простору, коронарних мікросудин, що вносять згубний внесок як в кардіальну функцію, так і в клінічний результат захворювання [120, 121].

Патофізіологічний континуум ремоделювання гіпертензивного серця за фактор ініціації має стійке підвищення рівня артеріального тиску, що розпочинає субклінічну фазу. Серед сприяючих факторів виділяють генетичні, вікові та коморбідності. Прогресивний процес міокардіального ремоделювання, а саме: гіпертрофія кардіоміоцитів, фіброз кардіоміоцитів, інтерстиціальний фіброз, інтерстиціальне запалення, потовщення стінок артеріол і зниження капіляризації, маніфестується вже як клінічне захворювання у гіпертензивних пацієнтів. Основні клінічні маніфестації це: гіпертрофія та дисфункція міокарду лівого шлуночка, серцева недостатність, аритмії та знижений резерв коронарного кровотоку, які розглядаються як клінічна фаза підвищують ризик госпіталізацій, серцево-судинної смерті та раптової смерті у пацієнтів хворих на ГХ [122].

Гіпертрофія кардіоміоцитів є первинною відповіддю, завдяки якій серце знижує стрес на стінку ЛШ, який спричинений перевантаженням тиском. Стимуляція інтрацелюлярних сигнальних каскадів активує експресію генів й впливає на синтез протеїнів, стабільність протеїнів або на обидва процеси, що в подальшому призводить до збільшення вмісту та розмірів протеїнів та організації саркомерів, що в свою чергу є причиною збільшення розмірів кардіоміоцитів. Слід зазначити, що у більшості випадків, але не у всіх, магнитуда росту кардіоміоцитів буде визначати зростання маси ЛШ і відповідно розвиток його гіпертрофії. Більш того, існують ще зміни в саркомерних протеїнах, що регулюють пасивну жорсткість кардіоміоцитів [123-125]. Серед локальних гуморальних механізмів, активація яких відбувається в умовах перевантаження тиском, виділяють такі нейрогормони як катехоламін та ангіотензин II, а також фактори росту та цитокіни, які продукуються фібробластами, судинними клітинами та клітинами крові та які також відіграють визначальну роль в активації експресії генів та промотують гіпертрофію кардіоміоцитів через специфічні мембранні рецептори [126].

Гіпертрофічна відповідь кардіоміоцитів на стійке та тривале перевантаження тиском може бути пов’язана з їх смертю, тобто з апоптозом. Дизрегуляція синтезу/обробки протеїнів під час гіпертрофічного процесу у ендоплазматичному ретикулюмі в результаті комплексних взаємодій індукує запуск апоптотичного каскаду. Апоптоз кардіоміоцитів здатен спричинювати розвиток дисфункції міокарду ЛШ чи серцевої недостатності у гіпертензивному міокарді трьома різними шляхами як припускають деякі дослідники на підставі результатів проведених досліджень.

Перший шлях: втрата кардіоміоцитів в результаті апоптозу паралельно погіршує систолічну функцію у експериментальних моделях гіпертензивних щурів [127]. Дослідники розцінили ці дані, як підтвердження того, що апоптоз може бути одним з механізмів, що залучено до втрати контрактильних елементів та погіршення функції міокарду при гіпертонічній хворобі.

Другий шлях полягає к тому, що деякі механізми, що активуються під час апоптотичного процесу можуть також погіршувати функцію життєспроможних кардіоміоцитів ще до настання їх апоптотичної загибелі [128]. До цих механізмів залучено активацію Каспаз-3, викид цитохрому С з мітохондрій, що порушує оксидативну фосфорилізацію, тощо, що в комплексі викликає енергетичні та функціональні порушення.

Третій шлях: в додаток до гістологічного ремоделювання, апоптотична загибель кардіоміоцитів може також призводити до геометричного ремоделювання ЛШ. Фактично у випадку залучення значної кількості кардіоміоцитів до запуску апопточної смерті, відбуваються зміни на клітинному рівні та потоншення стінок й дилатація порожнини ЛШ. І тому, реструктиризація, яка є вторинною по відношенню до значного апоптозу кардіоміоцитів, викликає з часом незворотні зміни в міокарді , прогресивну дилатацію та погіршення гемодинаміки та перформанса ЛШ.

Дослідження останніх років свідчать про те, що не тільки наявність гіпертензії є пусковим механізмом структурно-функціональних змін міокарду. Драматичне зростання розповсюдженості ожиріння та його потужна асоціація з ССЗ є причиною безпрецедентною інтересу до розуміння ефектів ожиріння на ССС, в тому числі це стосується механізмів, що пов’язують ожиріння та різноманітні аспекти ремоделювання міокарду Чисельні докази свідчать про те, що ожиріння асоціюється зі структурно-функціональними змінами міокарду як людини, так і в моделях тварин. Вважається що більшість цих змін, таких як ГМЛШ, збільшення лівого передсердя, субклінічне ураження діастолічної та систолічної функції ЛШ, є прекурсорами переходу кардіальної дисфункцї до серцевої недостатності. [129].

Багаточисельні експериментальні дослідження моделей тварин було присвячено визначенню механізмів, завдяки яким ожиріння може спричинювати кардіальне ушкодження та дисфункцію. Але необхідно зазначити, що неможливим є механічний перенос результатів, що отримано в експерименті на тваринах, на пояснення впливу наявності ожиріння на формування кардіальних змін у людини. Складно порівнювати подібні ситуації у експериментальних тварин та у людини ще й тому, що ожиріння часто асоціюється з порушенням толерантності до глюкози, цукровим діабетом та гіпертензією [130, 131].

Слід зазначити, що більшість досліджень було виконано на гризунах: це щури з генералізованим ожирінням чи трансгенні миші з таргетною мутацією кардіоміоцитів. Експериментальні моделі тварин з генералізованим ожирінням були двох типів: генетичні мутації як результат ожиріння та ожиріння, яке було спричинено дієтою з високим вмістом жирів. Інтерпретація внеску маніпуляцій дієтою на структуру та функцію серця у моделях тварин здійснювалася за рахунок різниці складу ліпідів в дієті, таких як сатуровані проти несатурованих жирів та незалежно від того, дієти з високим вмістом жирів є ізокалорійними або сприяють ожирінню. Так наприклад, отримано результати, що ізокалорійна дієта дієти з високим вмістом жирів, яка асоціювалася зі зниження рівню інсуліну та лептину зменшувала гіпертрофію ЛШ та мінімізувала ремоделювання ЛШ у щурів з інфарктом [132-134]. В протилежність цьому, годування щурів дієтою з високим вмістом жирів призводило до розвитку інсулінорезистентності та ожиріння та асоціювалося з формуванням дисфункції ЛШ у більшості [135-137], але не у всіх дослідженнях [138].

За висновками багатьох досліджень ожиріння є незалежною причиною гіпертрофії міокарду у людини [139-142]. У декількох дослідженнях показано що маса ЛШ може збільшуватися при ожирінні відповідно до розміру тіла у випадку якщо ожиріння не обтяжено коморбідною патологією, такою, як гіпертензія, цукровий діабет, ішемічна хвороба серця, тощо [143,144].

Існують дещо суперечливі дані щодо ступеня гіпертрофії та особливо геометричних ознак ЛШ. більш ранні дослідження на відносно невеликій кількості пацієнтів показали у осіб з ожирінням переважно дилатацію камер серця [145,146]. Пізніше було припущено, що цей дилатаційний фенотип скоріш за все є результатом коморбідних станів, а не прямим результатом ожиріння [143,144]. В подальшому у низці проспективних досліджень більшої когорти пацієнти від молодого до похилого віку з ожирінням не мали ознак органічних захворювань ССС [139, 143, 144, 147]. У всіх цих дослідженнях було використано неінвазивні методи візуалізації такі, як ультразвукове дослідження, радіонуклідні дослідження чи МРТ для оцінки кардіальних розмірів, геометрії та функції.

Останні дані підтвердили наявність гіпертрофії ЛШ у переважної кількості пацієнтів з ожирінням. В додаток до цього ці результати свідчили про те, що як розмір порожнини ЛШ, так і товщина стінки є більшими у пацієнтів з ожирінням порівняно з особами відповідного віку з нормальною масою тіла [139, 140, 142-144, 147,148].

Нещодавні дослідження досить чітко показали, що системне запалення та імунітет є центральними драйверами в ушкодженні органів-мішеней, що індуковані гіпертензією [149-151]. Наразі існують експериментальні докази, що підтверджують суттєве залучення запального компоненту у моделях тварин з гіпертензивним ураженням серця, особливо у відповідь на адміністрацію екзогенного ангіотензину II [152], альдостерону [152] та інших металокортикоїдів [153], стимуляції симпатичної нервової системи [154] та індукцію перевантаження тиском [155]. У цих експериментальних тварин мала місце підвищена проникність капілярних стінок різного ступеня, індукція цитокінів та хемокінів, а також рекрутмент запальних клітин, що будуть інфільтровані в міокард.

В подальших дослідженнях кардіоміоцити були визначені у якості додаткових гравців у оркестрі запальної відповіді у гіпертензивному серці [156]. Ушкоджені кардіоміоцити викидають фрагменти ДНК, різноманітні протеїни шоку, матріклітинні протеїни, інструктуючи оточуючи здорові кардіоміоцити продукувати запальна медіатори, такі як інтерлейкін-1β, інтерлейкін-6, макрофаг хемоаттрактантний протеїн-1, фактор некрозу пухлин-α, тощо, які в свою чергу активують сигнальні шляхи у кардіоміоцитах, що вижили та є тригерами активації та рекрутмента лейкоцитів.

Зростає науковий інтерес щодо взаємозв’язків між ожирінням та системним запаленням [157-160]. Показано, що імунозапальна реакція є одночасно як причиною інфаркту міокарду, так і одним з первинних компонентів реакції на інфаркт міокарду [161, 162]. У низці досліджень встановлено чітку кореляцію між маркерами запалення та смертністю у пацієнтів із серцевою недостатністю [163, 164]. Виявляється, що диспропорція в системі запальних цитокінів виникає у людей з ожирінням з серцевою недостатністю, тоді як прозапальні цитокіни, такі як ІЛ-6, ІЛ-1β, передсердний натрійуретичний пептид (ANP) та фактор некрозу пухлин-α збільшуються, немає відповідного збільшення протизапальних цитокінів, таких як ІЛ-10 та TGF-β [165, 166]. Ступінь і характер запалення можуть впливати на подальше прогресування хвороби як через прямі міокардіальні ефекти, так і на інші компоненти серцево-судинної системи. Зараз існує чимало повідомлень, які вказують на те, що різні прозапальні цитокіни можуть грати роль у процесі ремоделювання міокарда, безпосередньо впливаючи на такі аспекти, як гіпертрофія, апоптоз, фіброз та в кінцевому рахунку скоротливість [167, 168].

Накопичено достатньо експериментальних доказів з тваринних моделей, які свідчать про те, що патогенез метаболічної дисфункції, пов’язаної з ожирінням, передбачає розвиток системного, субфебрильного запального стану [169,170]. Епідеміологічні дослідження також продемонстрували зв’язок між ожирінням та запаленням низького ступеня. Наприклад, збільшення жирової маси у жінок, що страждають ожирінням, пов'язане з підвищенням рівня плазматичного вмісту прозапального маркера С-реактивного білка (СРБ). Крім того, вважається, що високий рівень СРБ та ІЛ-6 є предикторами розвитоку діабету 2 типу. На відміну від цього, в інших дослідженнях отримано дані про те, що втрата маси тіла призводить до зниження рівня СРБ та ІЛ-6. Ці висновки підтверджують, що ожиріння досить щільно пов’язане з хронічним системним запаленням через зміни в експресії цитокінів жировою тканиною [171].

В результаті проведених експериментальних та клінічних досліджень за останні два десятиліття стало очевидним, що жирова тканина є джерелом імуномодулюючих білків – адипокінів, які діють як модулятори метаболічних та серцево-судинних процесів. Жирова тканина в основному знаходиться у вісцеральних та підшкірних депо, але вона також широко присутня по всьому організму й особливо актуальними у контексті впливу на серцево-судинні захворювання є такі депо, як епікардіальна, периваскулярна та легенева жирова тканина. Цікавими є дані про те, що хоча депо жирової тканини відрізняється один від одного залежно від відносного рівня вироблення адипокінів, ожиріння, як правило, сприятиме виробленню прозапальних адипокінів незалежно від місця розташування депо [172, 173].

Перелік ідентифікованих цитокінів постійно зростає та слід зазначити, що більшість з них є прозапального спрямування та їх рівень зростає за наявності ожиріння. В умовах ожиріння ці адипокіни функціонують як промотори метаболічних та серцево-судинних захворювань. Найбільш вивченими прозапальними цитокінами є ФНП-α, лептин, ІЛ-6, резистин, RBP4, ліпокалін 2, ІЛ-18, ANGPTL2 та інші. [174]. Крім численних прозапальних адипокінів, жирова тканина також виділяє меншу кількість протизапальних факторів. До таких факторів відносяться адипонектин, який був предметом інтенсивного дослідження [175, 176], і SFRP5, який нещодавно був визначений як адипокін із протизапальною діяльністю [177].

Одним з типових ранніх уражень органів-мішеней у хворих на ГХ є артеріальне ремоделювання. Останнім часом все більшу увагу приділяють проблемі ремоделювання серця і судин при ГХ. Це обумовлено тим, що структурно-функціональні зміни, що виникають при підвищенні артеріального тиску є не тільки компенсаторною відповіддю, а й самостійним фактором подальшого прогресування захворювання. Ремоделювання судин визначають як зміни структури резистентних судин, що призводить до зростання системної судинної резистентності при гіпертензії [178].

Першим, хто звернув увагу на те, що атеросклеротичне звуження просвіту судин є не просто результатом атеросклеротичних бляшок, був Glagov et al. у 1987 році [179]. Дослідники звернули увагу на те, що артерії, замість ремоделювання звуженого простору, підлягають також багатьом змінам, таким як наприклад, збільшення зовнішнього діаметру з метою збереження кровотоку. Ця адаптивність артерій є важливою захисною реакцією при їх захворюваннях. Так, ішемічна хвороба серця атеросклеротичного генезу, захворювання периферичних судин та гіпертензія можуть вважатися станами судинної недостатності, при яких артеріальна стінка нездатна зберігати достатній розмір для підтримка нормального кровотоку.

Нещодавно було припущено, що така неспроможність судин ремоделюватися є шляхом до «судинної недостатності», подібної, що спостерігається при серцевій недостатності [178].

Спроби класифікувати морфологічні зміни судин здійснювалися впродовж багатьох років. Так, Feihl et al. запропонували класифікацію, що базується на відповіді судинної стінки на тривале та стійке підвищення рівня артеріального тиску. Це зміни переважно співвідношення медіа-просвіт, товщини стінки судини за рахунок зростання м’язової маси або реорганізації клітинних та неклітинних елементів [180].

Об’єднуючим механізмом патологічних станів, що асоційовані з ГХ є імунне запалення, медіаторами якого є прозапальні цитокіни, і яке залучено як до ожиріння, дисліпідемії, так і до порушень архітектоніки судин [181, 182]. Цитокіни це розчинні протеїни, що формують комплексну сигнальну сітку, критичну в регуляції адаптивної запальної відповіді. Цитокіни модулюють запальну відповідь через вплив на ріст, розвиток та активацію лейкоцитів та інших запальних клітин. Наприклад, досить докладно вивчений цитокін – фактор некрозу пухлин-α (ФНП-α) є ключовим медіатором системного запалення зі значною роллю у стимуляції продукції інших цитокінів, міграції та активації клітин, промоції прокоагулянтного стану, активації металопротеїназ, індукції гіпертрофії кардіоміоцитів [183]. ФНП-α визначається у ендотеліальних клітинах та гладко-м’язових клітинах на всіх стадіях формування атеросклеротичної бляшки [184].

Останніми роками активно досліджується роль інтерлейкінів у цьому контексті. Існує більш за 30 відомих членів сімейства інтерлейкінів. Вони підрозділяються згідно подібної структури або гомології рецепторів. Трансформація судинного гомеостазу до запального стану обумовлена дисбалансом про- та протизапальних активностей інтерлейкінів як свідчать дослідження. Наприклад показано, що роль ІЛ-1 полягає в стимуляції молекул адгезії, хемокінів, факторів росту, тканьових факторів та інших цитокінів. Встановлено, що експресія рівня антагоніста рецепторів ІЛ-Ра значно зростає при нестабільній стенокардії порівняно зі стабільною стенокардією. А знижений його рівень після коронарного стентування може бути пов’язаним з низьким ризиком рекурентної ішемії [185]. Багаточисельні дослідження показали центральну роль у запаленні ІЛ-6 – мультифункціонального цитокіну, зростання рівня котрого підвищує ризик інфаркту міокарду та смертність у пацієнтів на ішемічну хворобу серця [186].

ІЛ-10 має плейотропні властивості та впливає на різноманітні популяції клітин. Відзначено, що його найбільш важлива роль при запальних процесах при ушкодженні судин пов’язана з Th2 відповіддю. Експресія ІЛ-10 зменшую експресію прозапальних цитокінів, та Th1 фенотип. Цей протизапальний цитокін також зменшує NF-kB сигнальні шляхи, що в свою чергу зменшує синтез прозапальних цитокінів, молекул адгезії, хемоаттрактанітів та факторів росту. Показана роль ІЛ-10 у пацієнтів на артеріальну гіпертензію з супутнім предіабетом та цукровим діабетом 2 типу [187,188].

Перелік відомих інтерлейкінів постійно поповнюється. Наприклад, вивчаються біологічні ефекти інтерлейкіну-22 (ІЛ-22) – члена сімейства ІЛ-10 з прозапальними властивостями. Ці ефекти ІЛ-22 різноманітні і включають в себе участь у багатьох фізіологічних і патофізіологічних процесах, а саме запалення, регенерація тканин та ін. [37-39]. Однак значення його в патогенезі кардіоваскулярної патології залишається недостатньо вивченим, тому доцільним є визначити і проаналізувати вплив ІЛ-22 на ремоделювання артерій еластичного типу на прикладі загальних сонних артерій (ЗСА) у пацієнтів хворих на ГХ та ожиріння. Потенційна важливість імунозапальної відповіді у судинній стінці та у міокарді як мішені терапевтичного втручання залишається не до кінця вивченою. Для цього необхідно розуміння патогенетичних механізмів залучення запальних медіаторів, таких як ІЛ-22 до ремоделювання серця та судин у пацієнтів на ГХ, що мають надмірну масу тіла та ожиріння.

**РОЗДІЛ 2**

**МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ**

**2.1. Клінічна характеристика обстежених хворих**

Відповідно до поставленої мети та задач дослідження було проведено комплексне обстеження 121 хворого на ГХ, які проходили лікування у терапевтичному відділенні КЗОЗ «Харківська міська клінічна лікарня № 11».

Верифікацію діагнозу ГХ проводили на підставі перегляду рекомендацій Європейського товариства гіпертензії (ESH) по веденню артеріальної гіпертензії (2013). Наявність надмірної маси тіла або ожиріння встановлювалась за допомогою розрахунку ІМТ згідно класифікації ВООЗ, 2006 р. Наявність АО діагностували при ОТ для чоловіків більше 102 см, а для жінок більше 88 см, за даними Асоціації кардіологів України за 2012р [189, 190].

Усіх хворих на ессенціальну ГХ під час виконання роботи було розподілено на 2 групи відповідно до поставленої мети залежно від коморбідного стану: першу (основну групу) склали 96 хворих на ГХ в поєднанні з надмірною масою тіла та ожирінням (середній вік 63,0 (54,0; 68,0) років), другу (групу порівняння) – 25 хворих на ГХ з нормальною масою тіла (середній вік 64,0 (52,0; 69,0) років). Контрольну групу склали 12 практично здорових осіб.

Рис.2.1.1. Розподіл обстежених по основній, порівняльній та контрольній групі

У зв’язку з тим, що за даними чисельних клінічних досліджень встановлені гендерні особливості перебігу як ГХ так и розподілу жирової тканини при ожирінні, з метою встановлення гендерних відмінностей перебігу цих коморбідних станів, хворих було розподілено за статтю, що представлено на рис. 2.1.2.

Рис.2.1.2. Розподіл обстежених за статтю

При сумаційному підході в основній групі та в групі порівняння кількість чоловіків становила 46 осіб, що становило 38 %, кількість жінок – 75 осіб, що склало 62%. Серед обстежених осіб основної групи кількість чоловіків становила 34 (35,4%), жінок – 62 (64,6%); у 2-й групі: чоловіків – 12 (48 %), жінок – 13 (52%). Слід зазначити, що в основній групі при коморбідності ГХ та ожиріння превалювали жінки, що відображає загальні тенденції збільшення відсотку надлишкові маси тіла та ожиріння в популяції жінок середнього та похилого віку, що можна пов’язати с постменопаузальним періодом.

За віком уся отримана когорта пацієнтів розглядалась з точки зору таких вікових категорій, як середній та похилий вік. Відповідно до класифікації ВООЗ, люди середнього віку – це особи від 44 до 60 років, люди похилого віку – це особи 60- 74 років, старими називають осіб 75-89 років, а довгожителями – тих, кому за 90. За середніми показниками віку основну групу склали пацієнти похилого віку, середній показник 61,4 (54,0; 68,0) роки, вікові характеристики в групі порівняння були в межах 62,2 (52,0; 69,0) роки, а в контрольній групі вік обстежених у середньому склав 51,4 (48,5; 55,0) роки, що представлено на рис.2.1.3.

Рис.2.1.3. Середні значення вікових градацій обстежених в основній, порівняльній та контрольній групах

Більш детальний аналіз вікових та гендерних особливостей у хворих на ГХ представлено у табл. 2.1.1.

Таблиця 2.1.1

Розподіл обстежених хворих за віком та статтю

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Показник  Група | Середній вік (n-абс/%) | | Похилий вік (n-абс/%) | |
| Ч  (39-60 років) | Ж  (44-60 років) | Ч  (61-78 років) | Ж  (61-78 років) |
| ГХ+ОЖ | 16/16,7 | 28/29,2 | 18/18,7 | 34/35,4 |
| ГХ | 7/28 | 4/16 | 5/20 | 9/36 |

Звертає увагу, що у віковій та гендерній структурі всієї вибірки встановлено достовірно вищий середній вік у жінок 64,0 (54,0; 69,0) років, ніж у чоловіків 60,5 (53,0; 67,0) років (p>0,05), що можна пояснити довшою тривалістю життя жінок в Україні.

Аналіз тривалості ГХ у загальній когорті обстежених пацієнтів за анамнестичними даними показав середню давність захворювання 8,69 ± 0,82 років, та коливався в межах від 6 місяців до 30 років (табл. 2.1.2). Було встановлено, що ГХ тривала менше 5 років у 33,8 % хворих, ГХ тривалістю від 5 до 10 років мала місце у 37,8 % хворих, а більш тривалий анамнез хвороби (довше 10 років) встановлено у 28,4 % пацієнтів. При детальному аналізі в основній групі тривалість ГХ менше 5 років була встановлена у 33,3 % обстежених, від 5 до 10 років – у 37,5 % пацієнтів, більше 10 років - у 29,2 % пацієнтів. При детальному аналізі в групі порівняння тривалість ГХ менше 5 років була встановлена у 48 % обстежених, від 5 до 10 років – у 32 % пацієнтів, більше 10 років - у 20 % пацієнтів.

Таблиця 2.1.2

Анамнестичні дані тривалості ГХ в групах хворих, залежно від наявності надмірної маси тіла та ожиріння

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Показник  Група | Тривалість ГХ | | |
| < 5 рр. | 5 – 10 рр. | > 10 рр. |
| n-абс. /% | n-абс. /% | n-абс. /% |
| Хворі на ГХ з надмірною масою та ожирінням, n=96 | 32/33,3 | 36/37,5 | 28/29,2 |
| Хворі на  ГХ з нормальною масою тіла, n=25 | 12/48 | 8/32 | 5/20 |

В залежності від ступеня ураження органів-мішеней, ГХ IІ стадії встановлена у 100 (82,6 %) пацієнтів; IІI стадії – у 21 (17,4 %) пацієнта.

Рівень САТ під час першого візиту коливався в межах від 110 до 190 мм рт.ст., а діастолічний артеріальний тиск (ДАТ) мав показники в діапазоні 60–110 мм рт.ст. В залежності від ступеня підвищення АТ, хворі були розподілені наступним чином: у 3 пацієнтів (2,5 %) було діагностовано АГ 1 ступеня, АГ 2 ступеня спостерігалася у 27 хворих (22,3 %), АГ 3 ступеня – у 91 (75,2 %). Середні показники САД та ДАД в групі хворих на ГХ з надмірною масою тіла та ожирінням - 160 (145; 170) та 90 (80; 100) мм рт. ст. відповідно. В групі пацієнтів хворих на ГХ з нормальною масою тіла ці показники становили 145 (140-155) та 80 (80-90) мм рт. ст. Таким чином, за наявності ожиріння пацієнти мали тенденцію до більш високого рівня АТ, хоча різниця між показниками виявилась не достовірною (p>0,05).

Наявність та ступінь ожиріння оцінювали за значенням ІМТ, середнє значення якого в основній групі обстежених склало 30,11 (27,83; 34,02) кг/м2, в групі порівняння – 23,1 (21,67; 23,87) кг/м2, у контрольній групі – 24,31 (22,0; 24,84) кг/м2, що наглядно представлено на рис.2.1.4.

Рис. 2.1.4. Середні значення індексу маси тіла обстежених в основній, порівняльній та контрольній групах

В загальній когорті обстежених превалювали пацієнти з надмірною масою тіла – 39 %, ожиріння 1 ступеня зафіксовано у 25 % обстежених, 21 % склали пацієнти з нормальною масою тіла, у 12 % зафіксовано ожиріння 2 ступеня, у 3 % - ожиріння 3 ступеня, графічне відображення чого представлено на рис. 2.1.5.

Рис. 2.1.5. Розподіл обстежених за значенням індексу маси тіла

Характер розподілу жирової тканини оцінювався за допомогою показника ОТ, що оцінювався за класифікаційними критеріями IDF (2005р.), який загалом в основній групі складав 95,0 (90,0; 101,0) см, у чоловіків – 99,0 (97,0; 112,0) см, у жінок – 94,0 (89,0; 103) см. Так, абдомінальне ожиріння згідно показника ОТ було діагностовано у 58 (47,9%) осіб - 98,0 (94,0; 109,0) см, серед них чоловіків – 12 (20,7 %) – 118,0 (108,0; 124,0) см, у жінок – 46 (79,3 %) – 95,0 (93,0; 103) см. Інші 63 (52,1%) особи мали ОТ у межах фізіологічної норми 84,0 (77,0; 94,0) см, серед них чоловіків – 34 (54 %) –93,5 (80,0; 97,0) см, у жінок – 29 (46 %) – 80,0 (76,0; 83,0) см.

При опитуванні наявність церебральних скарг з’ясовано у 111 пацієнтів, що становило 91,7 %: головного болю – у 113 (93,4 %), запаморочення – у 100 (82,6 %), тимчасового порушення зору („мушки” перед очима) – у 42 (34,7 %), шуму у вухах – у 36 (29,8 %). Скарги кардіального характеру спостерігалися у 93 пацієнтів (76,9 %): біль у ділянці серця – у 77 (63,6 %), серцебиття при звичайному фізичному навантаженні – у 38 (31,4 %), серцебиття при незначному фізичному навантаженні – у 50 (41,3 %), серцебиття при будь якому фізичному навантаженні та у стані спокою – у 11 (9,1 %), задуха при звичайному фізичному навантаженні – у 47 (38,8 %), задуха при незначному фізичному навантаженні – у 60 (49,6 %), задуха при будь кому фізичному навантаженні та у стані спокою – у 10 (8,3 %) та периферичні набряки – у 45 пацієнтів (37,2 %). Скарги астено-невротичного характеру мали місце у 87 випадках (79,1 %): стомлюванність при звичайному фізичному навантаженні – у 59 (48,8 %), стомлюванність при незначному фізичному навантаженні – у 58 (47,9 %), стомлюванність при будь якому фізичному навантаженні та у стані спокою – у 9 (7,4 %).

**2.2. Методи дослідження**

Дослідження виконувалися за наявності інформованої згоди пацієнтів та відповідали етичним нормам діючого в Україні законодавства: Закону України «Про лікарські засоби», 1996, ст. 7, 8, 12, принципів ІСН GСP (2008 р.), наказу МОЗ України № 690 від 23.09.2009 «Про затвердження Правил проведення клінічних випробувань та експертизи матеріалів клінічних випробувань і Типового положення про комісію з питань етики», зі змінами і доповненнями.

Дослідження виконане з мінімальними психологічними втратами з боку пацієнтів, також вони повністю інформовані про методи та об'єм досліджень. Перед початком дослідження усі хворі отримали письмову інформацію щодо мети та суті дослідження. Пацієнти були попереджені про можливість у будь-який момент припинити участь у дослідженні без пояснень причин, а також додатково проконсультуватися з приводу дослідження у іншого лікаря. Карта досліджень і формуляр інформованої згоди пацієнта були схвалені комісією з питань біоетики Харківського національного медичного університету МОЗ України (м. Харків).

Усім хворим було проведено стандартні методи дослідження, регламентовані протоколами надання медичних послуг, що затверджені МОЗ України, щодо обстеження хворих на гіпертонічну хворобу.

Верифікацію діагнозу гіпертонічної хвороби проводили на підставі клініко-анамнестичного та лабораторно-інструментального досліджень з використанням критеріїв, рекомендованих Українським товариством кардіологів [191] та експертами ВООЗ, та згідно останніх рекомендацій Європейського товариства гіпертензії та Європейського товариства кардіології 2013 року. [190].

Стадія ГХ встановлювалась на підставі класифікації за ураженням органів-мішеней. Ступінь артеріальної гіпертензії визначався також згідно відповідних клінічних настанов [191]. Згідно з настановами, ГХ – є підвищення САТ понад 140 мм рт. ст. або ДАТ понад 90 мм рт. ст., якщо таке підвищення є стабільним, тобто підтверджується при повторних вимірюваннях АТ (не менш ніж 2–3 рази у різні дні протягом 4 тижнів).

Таблиця 2.2.1

Класифікація гіпертонічної хвороби за рівнем артеріального тиску

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Категорії | | САТ, мм рт. ст. | ДАТ, мм рт. ст. |
| Оптимальний | | <120 | <80 |
| Нормальний | | 120-129 | 80-84 |
| Високий нормальний | | 130-139 | 85-89 |
| Гіпертонія | 1 ступінь | 140-159 | 90-99 |
| 2 ступінь | 160-179 | 100-109 |
| 3 ступінь | ≥ 180 | ≥ 110 |
| Ізольована систолічна гіпертензія | | ≥ 140 | < 90 |

Опитування хворих проводилось за загальноприйнятою схемою (наказ МОЗ України № 384 від 24.05.2012 та № 1118 від 21.12.2012). Згідно з протоколом надання медичної допомоги хворим із гіпертонічною хворобою, обов’язкові методи дослідження включали:

- збір скарг та анамнезу;

- клінічний огляд;

- вимірювання АТ;

- вимірювання маси тіла та окружності талії;

- аускультацію серця, судин шиї та в точках проекції ниркових артерій;

- лабораторне обстеження (загальні аналізи крові та сечі, аналіз сечі за Нечипоренком, креатинін, холестерин, тригліцериди, глюкоза, калій, натрій крові;

- ЕКГ у 12 стандартних відведеннях;

- ЕхоКГ;

- огляд очного дна.

Додатково пацієнтам були проведені наступні дослідження:

- вимірювання зросту, окружності стегон;

- визначення постпрандіальної ліпемії;

- визначення вмісту аполіпопротеїну В в крові;

- визначення вмісту нтерлейкну-22 в крові;

- УЗД судин шиї.

**Антропометричні дослідження**

Антропометричні вимірювання включали визначення росту, маси тіла, площі поверхні тіла, ОТ, ОС із розрахунком співвідношення ОТ/ОС.

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

ІМТ або індекс Кетле, розраховували за формулою:

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

Наявності та ступінь ожиріння визначали згідно величини ІМТ (табл. 2.2.2).

Таблиця 2.2.2

Визначення наявності та ступеня ожиріння за показником ІМТ[4]

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

Площу поверхні тіла (ППТ) розраховували за формулою Дюбуа [192].

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

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

Наявність АО діагностували за ОТ для чоловіків більш ніж 102 см, а для жінок більш ніж 88 см, за даними Асоціації кардіологів України за 2012г.

Співвідношення окружності талії до окружності стегон (індекс ОТ/ОС) використовувалося як додатковий критерій, що характеризує тип розподілу жирової тканини. Розраховувався цей показник за формулою [193]:

Індекс ОТ/ОС=,

де: ОТ – окружність талії (см),

ОС – окружність стегон (см).

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

**Лабораторні методи дослідження**

Для лaборaторних досліджень кров зaбирaли нaтщесерце з кубітaльної вени, після 12–годинного нічного голодування, та додатково для визначення постпрандіальної ліпемії кров забирали повторно через 6 годин після жирового навантаження (за модифікованою методикою Patsch JR, 1983: вживання натщесерце 20 % вершків в середньому 644,58±16,25 г (з розрахунку 65 г емульгованого жиру на 1 м2 поверхні тіла) з 50 г білого хліба. Калорійність 1300 ккал).

Для одержaння плазми, пробірки з кров’ю центрифугувaли протягом10 хвилин при 1500 об/хв. Зберігали зразки при температурі -20 ºС.

Дослідження проводились у біохімічному відділі Центральної науково-дослідної лабораторії Харківського національного медичного університету.

Рівень загального холестерину (ЗХС, ммоль/л), холестерину ліпопротеїдів високої щільності (ХС ЛПВЩ, ммоль/л) і тригліцеридів (ТГ, ммоль/л) визначалися ферментативним методом з використанням стандартних наборів. Рівень холестерину ліпопротеїдів дуже низької щільності (ХС ЛПДНЩ, ммоль/л) розраховували за формулою:

ХС ЛПДНЩ = ТГ/2,2

Холестерин ліпопротеїдів низької щільності (ХС ЛПНЩ, ммоль/л) визначали за формулою:

ХС ЛПНЩ = ХС - (ХС ЛПВЩ + ХС ЛПДНЩ)

Коефіцієнт атерогенності (КА) розраховували за формулою Клімова:

КА = (ХС - ХС ЛПВЩ) / ХСЛПВЩ

ХС не ЛПВЩ розраховувався за формулою:

ХС не - ЛПВЩ = ЗХС – ХС ЛПВЩ.

Згідно рекомендацій European Society of Cardiology (ESC) 2016 року, дисліпідемією вважається підвищення ХС > 4,9 ммоль/л та/або підвищення ХС ЛПНЩ > 3,0 ммоль/л та/або зниження ХС ЛПВЩ < 1,0 ммоль/л у чоловіків та < 1,2 ммоль/л у жінок та/або підвищення ТГ > 1,7 ммоль/л. [194].

Рівень інтерлейкіну-22 визначався імуноферментним методом з використанням набору «BenderMedsystems® Human IL-22 Platinum ELISA», рівень аполіпопротеїну В з використанням набору виробництва «AssayMax® HumanApolipoprotein B ELISA Kit».

Ліпідний профіль натще був визначений у 133 обстежених. Тест з жировим навантаженням був виконаний у 29 осіб. Рівень ІЛ-22 та Апо В був визначений у 95 обстежених осіб. Ультразвукове дослідження ЗСА було виконане 72 пацієнтам.

**Критерії включення/виключення пацієнтів**

Критеріями включення в дослідження були: вік від 30 до 80 років; ессенціальна ГХ І–ІІІ стадії, рівень офісного АТ на момент включення > 140 але < 220 мм рт.ст та ДАТ > 90 але < 120 мм рт.ст.; наявність супутнього ожиріння або надмірної маси тіла, хронічна серцева недостатність (ХСН) 0–ІІІ функціонального класу (ФК); нормальна швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ); нормокреатинінемія; відсутність протеїнурії (допустима лише мікроальбумінурія); фракція викиду (ФВ) > 50%.

Критеріями виключення хворих із дослідження були: симптоматичний характер артеріальної гіпертензії; наявна патологія щитоподібної залози; аутоімунні захворювання; онкологічна патологія; загострення хронічних запальних процесів чи наявність гострих запальних захворювань; гострий інфаркт міокарда чи інсульт, гостра ліво- чи правошлуночкова недостатність; травматичні ушкодження центральної нервової системи; супутні психічні захворювання, а також дифузні захворювання сполучної тканини.

**Інструментaльні методи дослідження**

Вимірювання АТ проводилось аускультативним сфігмоманометром на обох верхніх кінцівках після відпочинку впродовж не менше ніж 5 хвилин з кратністю не менш ніж 3 вимірювання з інтервалом 5 хвилин і подальшим обчисленням середніх значень. [190, 191].

ЕКГ реєструвалося в 12 загальноприйнятих відведеннях. Амплітуду і тривалість інтервалів та зубців ЕКГ вимірювали відповідно до рекомендацій Американської Асоціації серця та Американської колегії кардіологів.

Дослідження функціонального стану серця та його структурно-геометричних показників проводили за допомогою неінвазивного методу діагностики ремоделювання міокарда - ехокардіографії (ЕхоКГ), який включено до переліку обов’язкових методів дослідження у хворих на ГХ [190]. Морфофункціональні показники серця оцінювали за даними двовимірної трансторакальної ЕхоКГ на медичному автоматизованому діагностичному комплексі Radmir ТИ 628А за загальновизнаною методикою в М- і В-режимах ехолокації з використанням фазованого датчика, відповідно до рекомендацій Американського ехокардіографічного товариства (American Ssociety of Echocardiography - ASF) [195, 196, 197]. Вимірювання здійснювали в 3 послідовних серцевих циклах з подальшим усередненням отриманих даних.

Нa підстaві ЕхоКГ визнaчaвся хaрaктер ремоделювaння лівого шлуночка (ЛШ) у відповідності до мaси міокaрдa лівого шлуночка (ММЛШ), розмірів його порожнини тa товщини стінок. У М-режимі ЕхоКГ нa рівні хорд мітрaльного клaпaнa оцінювaли тa вимірювaли покaзники ЛШ серця:

- кінцеводіастолічний розмір ЛШ (КДР, см);

- кінцевосистолічний розмір ЛШ (КСР, см);

- товщину міжшлуночкової перетинки (ТМШП, см);

- товщину задньої стінки ЛШ (ТЗСЛШ, см).

На підставі безпосередніх вимірювань розраховували низку показників внутрішньосерцевої гемодинаміки:

кінцевий діастолічний об’єм (КДО, мл):

;

кінцевий систолічний об’єм (КСО, мл):

;

ударний об’єм (УО, мл):

;

фракцію викиду (ФВ):

;

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

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

Нa дaний чaс, ввaжaється, що оцінювaння гіпертрофії міокарду лівого шлуночка (ГМЛШ) лише нa підстaві ММЛШ є не досить коректним, більш доцільно використовувaти індекс ММЛШ (ІММЛШ), що врaховує ППТ з індивідуaльними пaрaметрaми мaси тілa та зросту.

Згідно з ESH /ESC (2007) ГМЛШ реєструвaли при знaченнях ІММЛШ понaд 125г/м2 для чоловіків тa понaд 110 г/м2 для жінок. Для нaступного визнaчення типу ремоделювaння ЛШ вaжливо обчислення відносних покaзників стінок ЛШ, a сaме:

1. відноснa товщинa стінок лівого шлуночкa (ВТСЛШ):

відноснa товщинa зaдньої стінки лівого шлуночку (ВТЗСЛШ):

1. відноснa товщинa міжшлуночкової перетинки (ВТМШП):

Дослідження екстракраніальних судин проводилось методом дуплексного сканування 7,5 МГц на апараті Radmir ТИ 628А. Датчик встановлюють по черзі на кожній стороні шиї в області грудино-ключично-соскоподібного м'яза у проекції загальної сонної артерії. При цьому візуалізуються ЗСА, їх біфуркації, внутрішні яремні вени. Аналізуються прохідність судин, їх геометрію, товщину комплексу інтима-медіа (мм) загальної сонної артерії. Товщину комплексу інтима-медіа (КІМ) вимірювали в середній третині ЗСА по задній стінці за методикою P. Pignoli, як відстань між характерною ехозоною, що утворена поверхнями просвіт-інтима та медіа-адвентиція у поперечному перетині [198]. Там же вимірювали діаметр просвіту ЗСА, а також оцінювали швидкісні характеристики кровотоку. Розраховували відносну товщину стінок та масу артеріального сегменту, згідно з рекомендаціями Європейського товариства кардіологів [199]. Тип ремоделювання ЗСА оцінювався згідно класифікації, яка була запропонована О.В. Агафоновим та співавт. [200].

**Методи статистичного аналізу даних**

Усі дані, що були отримані в результаті дослідження оброблено на персональному комп’ютері за допомогою Microsoft Excel та професійного пакету програм обробки даних загального призначення Statistica for Windows, версії 10.0 з використанням параметричних та непараметричних методів аналізу. Статистичний аналіз даних проводили методами непараметричної статистики. У вибірках з непараметричним розподілом даних результати представлені у вигляді Ме (Q25; Q75), де Ме – медіана (50-й процентіль), Q25 та Q75 – 25-й і 75-й процентилі відповідно (верхній і нижній квартилі). Для порівняння результатів використовували критерій Манна-Уітні, ранговий дисперсійний аналіз Краскела-Уолліса, медіанний тест. Для оцінки міри залежності використовували коефіцієнт рангової кореляції Спірмена. Нульову гіпотезу відкидали при рівні достовірності (р < 0,05).

**РОЗДІЛ 3**

**ВЛАСНІ ДОСЛІДЖЕННЯ**

**3.1. Інтерлейкін-22 у пацієнтів хворих на гіпертонічну хворобу з коморбідним ожирінням**

Надмірна маса тіла та ожиріння вважаються важливими чинниками ризику виникнення ГХ. Наявність ожиріння тісно асоційована з формуванням дисліпідемії та активацією запального компоненту імунної реакції у цих хворих [201]. У зв’язку з цим, хворих на ГХ було розділено на 3 групи залежно від наявності надмірної маси тіла або ожиріння: до першої групи увійшли 25 хворих (20,7 % від загальної кількості обстежених) на ГХ з нормальною масою тіла, із яких 12 (48%) чоловіків та 13 (52%) жінок. Вік обстежених хворих цієї групи коливався від 42 до 78 років, медіана становить 62,0 роки. До другої групи включено 47 хворих (38,8 %) на ГХ з надмірною масою тіла, із яких 18 (38,3%) чоловіків та 29 (61,7%) жінок. Вік обстежених хворих коливався від 43 до 78 років, медіана становить 64,5 роки. Третю групу склали 49 хворих (40,5%) на ГХ з ожирінням 1-3 ступенів. Вік обстежених хворих, із яких 16 (32,7%) чоловіків та 33 (67,3%) жінок, коливався від 42 до 78 років. Медіана склала 58,0 років.

В групу контролю увійшли 12 практично здорових осіб, з них 4 (33,3%) чоловіків та 8 (66,7%) жінок. Вік осіб у цій групі коливався від 41 до 60 років, медіана склала 52,5 років.

Ми проаналізували антропометричні показники у групах пацієнтів, порівняльну характеристику котрих наведено у таблиці 3.1.1.

Таблиця 3.1.1

Характеристика обстежених за антропометричними та гемодинамічними показниками, Ме (Q25;Q75)

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Група  Показник | Пацієнти з ГХ та нормальною масою тіла | Пацієнти з ГХ та надмірною масою тіла | Пацієнти з ГХ та ожирінням 1-3 ступенів | Група контролю |
| Маса тіла, кг | 63 (62; 70) | 75,5 (72; 80) | 99 (88; 105) | 67 (61,5;74,5) |
| Зріст, см | 170 (165; 173) | 164,5 (161; 170) | 165 (164; 170) | 169 (164; 174) |
| ІМТ,кг/м2 | 23,0 (21,5; 23,9) | 27,7(27,1; 28,6) | 34,8(31,9; 36,7) | 24,3 (22,0; 24,8) |
| ОТ, см | 74 (68; 83) | 94 (89; 98) | 103 (95; 113) | 73,5 (70; 77) |
| ОС, см | 93 (90; 103) | 109,5(103; 114) | 114 (105; 117) | 94 (92,5; 98) |
| ОТ/ОС, | 0,79 (0,75; 0,83) | 0,84(0,81; 0,88), | 0,93 (0,87; 0,96) | 0,77 (0,76; 0,79) |
| ІЛ-22, пг/мл | 23,14 (22,47; 23,76) | 28,64 (27,49; 28,94) | 40,05 (35,23; 53,02) | 19,81 (18,77; 20,15) |
| САТ, мм рт.ст. | 140 (130; 150) | 140 (130; 160) | 150 (130; 160) | 120 (117,5; 122,5) |
| ДАТ, мм рт.ст. | 80 (80;90) | 80 (80;90) | 80 (80;90) | 70 (70;80) |
| ПАТ, мм рт.ст | 50 (40; 60) | 60 (50; 60) | 60 (50; 70) | 42,5 (40; 50) |
| ЧСС, уд/хв | 80 (78; 85) | 80 (70; 86) | 80 (72; 84) | 67 (64,5; 71) |
| Тривалість ГХ, роки | 7 (2; 10) | 7 (3; 12) | 7 (3; 15) | - |

Було визначено, що найвищі показники ІЛ-22 спостерігаються у хворих на ГХ в поєднанні з ожирінням І-ІІІ ступенів.

У нашому дослідженні ми дослідили вміст ІЛ-22 у гіпертензивних пацієнтів залежно від наявності у них надлишкової маси тіла або ожиріння, результати графічно представлені на рисунку 3.1.1.



Рис. 3.1.1. Вміст інтерлейкіну-22 у плазмі крові досліджених хворих та групи контролю.

Нами отримані результати , що свідчать про достовірно більший вміст ІЛ-22 в плазмі крові у хворих на ГХ з ожирінням 1-3 ступенів (40,05 (35,23; 53,02) пг/мл) порівняно з хворими на ГХ з надмірною масою тіла (28,64 (27,49; 28,94) пг/мл) та з хворими на ГХ з нормальною масою тіла (23,14 (22,47; 23,76) пг/мл); (р<0,001). А також відзначено, що вміст ІЛ-22 в основних групах хворих значно та достовірно перевищував вміст у групі контролю (19,81 (18,77; 20,15) пг/мл); (р<0,001). Отримані результати підтверджують припущення про те, що збільшений вміст ІЛ-22 у плазмі крові асоціюється зі зростанням кардіоваскулярного ризику у хворих на ГХ з ожирінням [202].

Також були досліджені кореляційні зв’язки ІЛ-22 з антропометричними та гемодинамічними показниками у групах хворих на ГХ в залежності від наявності ожиріння.

У групі пацієнтів хворих на ГХ з ожирінням виявлено пряму достовірну залежність між рівнем ІЛ-22 та САТ, пульсовим артеріальним тиском (ПАТ). Позитивний кореляційний взаємозв’язок мав місце між ІЛ-22 та такими антропометричними показниками, як маса тіла, ІМТ, ОТ, індексом ОТ/ОС (таблиця 3.1.2).

Таблиця 3.1.2

Кореляційні взаємозв’язки між ІЛ-22, гемодинамічними та антропометричними показниками у пацієнтів хворих на ГХ з ожирінням

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Показник | N | R | p-level |
| САТ&ІЛ-22 | 49 | **0,4653** | **0,006** |
| ДАТ&ІЛ-22 | 49 | 0,3069 | 0,082 |
| ПАТ&ІЛ-22 | 49 | **0,3990** | **0,021** |
| Тривалість АГ&ІЛ-22 | 49 | -0,1527 | 0,396 |
| Маса тіла&ІЛ-22 | 49 | **0,6553** | **0,0001** |
| ІМТ&ІЛ-22 | 49 | **0,6798** | **0,0001** |
| ОТ&ІЛ-22 | 49 | **0,5268** | **0,002** |
| ОС&ІЛ-22 | 49 | 0,2262 | 0,206 |
| ОТ/ОС&ІЛ-22 | 49 | **0,6113** | **0,0001** |

У групах пацієнтів на ГХ з надмірною та нормальною масою тіла кореляційні взаємозв’язки між рівнем виявилися недостовірними (таблиці 3.1.3-3.1.4)

Таблиця 3.1.3

Кореляційні взаємозв’язки між ІЛ-22, гемодинамічним та антропометричними показниками у пацієнтів хворих на ГХ з надмірною масою тіла

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Показник | N | R | p-level |
| САТ&ІЛ-22 | 47 | 0,2002 | 0,280 |
| ДАТ&ІЛ-22 | 47 | 0,1698 | 0,361 |
| ПАТ&ІЛ-22 | 47 | 0,1723 | 0,354 |
| Тривалість АГ&ІЛ-22 | 47 | 0,0985 | 0,598 |
| Маса тіла&ІЛ-22 | 47 | 0,1614 | 0,386 |
| ІМТ&ІЛ-22 | 47 | -0,0560 | 0,765 |
| ОТ&ІЛ-22 | 47 | 0,1408 | 0,450 |
| ОС&ІЛ-22 | 47 | -0,0551 | 0,769 |
| ОТ/ОС&ІЛ-22 | 47 | 0,3163 | 0,083 |

Таблиця 3.1.4

Кореляційні взаємозв’язки між ІЛ-22, гемодинамічними та антропометричними показниками у пацієнтів хворих на ГХ з нормальною масою тіла

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Показник | N | R | p-level |
| САТ&ІЛ-22 | 25 | -0,4010 | 0,089 |
| ДАТ&ІЛ-22 | 25 | -0,2709 | 0,262 |
| ПАТ&ІЛ-22 | 25 | -0,2846 | 0,238 |
| Тривалість АГ&ІЛ-22 | 25 | 0,2826 | 0,241 |
| Маса тіла&ІЛ-22 | 25 | 0,0434 | 0,860 |
| ІМТ&ІЛ-22 | 25 | -0,0384 | 0,876 |

Продовження таблиці 3.1.4

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Показник | N | R | p-level |
| ОТ&ІЛ-22 | 25 | 0,0985 | 0,688 |
| ОС&ІЛ-22 | 25 | 0,0792 | 0,747 |
| ОТ/ОС&ІЛ-22 | 25 | 0,0739 | 0,764 |

Літературні джерела свідчать про взаємозв’язок між ГХ і запальним процесом, який погіршується за наявності надлишкової маси тіла [203]. Біологічними маркерами запального процесу є С-реактивний білок, прозапальні цитокіни та інші речовини [204, 205]. Останнім часом активно вивчається роль цитокінів у патогенезі ГХ та метаболічних порушень.

Задля більш детального вивчення взаємозв’язку цитокіну з антропометричними та гемодинамічними параметрами, усіх хворих на ГХ було розподілено на тертілі в залежності від рівня ІЛ-22 в плазмі крові натще: 1-й тертіль – рівень ІЛ-22 склав від 20,23 пг/мл до 27,40 пг/мл; 2-й тертіль – рівень ІЛ-22 склав від 27,49 пг/мл до 31,51 пг/мл; 3-й тертіль – рівень ІЛ-22 склав від 31,61 пг/мл до 54,93 пг/мл. Порівняльний аналіз середніх значень антропометричних показників (маса, зріст, ІМТ, ОТ, ОС, індекс ОТ/ОС), рівня САТ, ДАТ, ПАТ, частоти серцевих скорочень (ЧСС), тривалості ГХ у пацієнтів з гіпертонічною хворобою в залежності від рівня ІЛ-22 наведений у таблиціі 3.1.5.

Таблиця 3.1.5

Середні значення антропометричних та гемодинамічних показників у пацієнтів з ГХ в залежності від рівня ІЛ-22

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Показник | ІЛ 22  1-й тертіль | ІЛ-22  2-й тертіль | ІЛ-22  3-й тертіль |
| САТ, мм рт.ст. | 140 (130; 150) | 150 (140; 160) \* | 170 (160; 170) \* \*\* |

Продовження таблиці 3.1.5

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Показник | ІЛ 22  1-й тертіль | ІЛ-22  2-й тертіль | ІЛ-22  3-й тертіль |
| ДАТ, мм рт.ст. | 80 (80; 90) | 90 (80; 90) \* | 90 (90; 100) \* |
| ПАТ, мм рт.ст. | 55 (40; 60) | 60 (50; 60) \* | 70 (70; 80) \* \*\* |
| ЧСС, уд/хв | 80 (76; 85) | 78 (70; 86) | 80 (74; 86) |
| Тривалість ГХ, роки | 5 (2; 7) | 10 (6; 14) \* | 17 (11; 20) \* \*\* |
| Маса тіла, кг | 69 (62; 76) | 76 (73; 88) \* | 100 (90; 109) \* \*\* |
| Зріст, см | 168 (164; 173) | 164 (162; 170) | 166 (164; 172) |
| ІІМТ, кг/м2 | 23,8 (21,9 27,5) | 28,1 (27,5; 29,1 \*) | 35,4 (31,9; 37,0) \* \*\* |
| ОТ, см  Чол.  Жін. | 89 (69; 94)  78 (70; 91,5) | 94 (88; 98) \*  97 (91,5; 98) \* | 104 (99; 121) \* \*\*  106 (94; 109) \* \*\* |
| ОС, см | 100 (91; 110) | 110 (104; 114) \* | 114 (105; 118) \* |
| ОТ/ОС | 0,82 (0,78; 0,86) | 0,89 (0,81; 0,9) \* | 0,95 (0,88; 0,96) \* \*\* |

Примітка: \* - різниця між групами хворих 1-го и 2-го, 3-го тертілів достовірна, р<0,05; \*\* - різниця між групами хворих 2-го и 3-го тертілів достовірна, р<0,05.

Під час порівняння середніх значень гемодинамічних показників (САТ, ДАТ і ПАТ) виявлено, що їх рівні достовірно зростають паралельно підвищенню рівня ІЛ-22 у плазмі крові хворих (p<0,05). Так значення САТ, ДАТ і ПАТ достовірно вище у другому тертілі, ніж у першому (р<0,05), та в третьому тертілі вище, ніж в другому (р<0,05). Тривалість підвищення АТ також достовірно вище в другому тертілі при порівнянні з першим, та в третьому при порівнянні з другим (р<0,05). Під час порівняння антропометричних показників встановлено, що чим вище рівень ІЛ-22 в плазмі крові тим більше маса тіла, показник ІМТ, ОТ, ОС, індекс ОТ/ОС (р<0,05). У хворих 1-го тертіля нормальна маса тіла була виявлена у 62,96% хворих, надлишкову масу тіла мали 29,63% хворих, ожиріння 1 ступеня було відмічено у 7,41% пацієнтів. Хворі 2-го тертіля характеризувались наступними значеннями: нормальну масу тіла не мав жоден пацієнт, надмірну масу тіла мали 85,2% хворих, ожиріння 1 ступеня відмічено у 14,8% пацієнтів. У хворих 3-го тертіля спостерігалася зворотня тенденція в порівнянні з хворими 1-го тертіля: нормальна та надлишкова маса тіла не відмічена у жодного з пацієнтів 3-го тертіля, ожиріння 1 ступеня мали 44,5% хворих, ожиріння 2 ступеня було відмічено також у 44,5% хворих, ожиріння 3 ступеня мали 11% хворих.

Кількість хворих на ГХ, які мають АО в залежності від рівня ІЛ-22 у тертілях відображена на рисунку 3.1.2

Рис.3.1.2. Наявність АО у хворих на ГХ в тертілях в залежності від рівня ІЛ-22.

Таким чином на рисунку відображено, що з підвищенням рівня ІЛ-22 в плазмі крові збільшується кількість хворих, які мають абдомінальне ожиріння.

При проведенні кореляційного аналізу у пацієнтів 1-го та 2-го тертілів нами не виявлено статистично достовірного взаємозв’язку між ІЛ-22 та антропометричними показниками, такими як маса тіла, ІМТ, ОТ, ОС та співвідношення ОТ/ОС.

На відміну від цих результатів у пацієнтів хворих на ГХ 3-го тертилю, які характеризувалися максимальними значеннями ІЛ-22, кореляційний аналіз показав наявність достовірних прямих взаємозв’язків між рівнем ІЛ-22 та масою тіла пацієнтів (R=0,64; р<0,05), що графічно відображено на рисунку 3.1.3.



Рис. 3.1.3. Кореляційні взаємозв’язки між ІЛ-22 та масою тіла у пацієнтів 3-го тертилю

Також нами виявлено сильний позитивний зв'язок між рівнем цитокіну та ІМТ (R=0,75; р<0,05) (рисунок 3.1.4)

****

Рис. 3.1.4. Кореляційні взаємозв’язки між ІЛ-22 та ІМТ у пацієнтів 3-го тертілю

Прямий середньої сили достовірний кореляційний зв'язок (R=0,48; р<0,05) мав місце між ІЛ-22 та ОТ у пацієнтів 3-го тертілю (рисунок 3.1.5)

****

Рис. 3.1.5. Кореляційні взаємозв’язки між ІЛ-22 та ОТ у пацієнтів 3-го тертилю

Взаємозв’язки між ІЛ-22 та ОС у пацієнтів хворих на ГХ 3-го тертілю мали подібні характеристики, тобто середні достовірні та позитивної направленості (R=0,39; р<0,05) (Рисунок 3.1.6)

****

Рис. 3.1.6. Кореляційні взаємозв’язки між ІЛ-22 та ОС у пацієнтів 3-го тертилю

В той час, як кореляційний зв'язок між ІЛ-22 та індексом ОТ/ОС виявився більш щільним (R=0,56; р<0,05) та також був прямим та достовірним (Рисунок 3.1.7)

****

Рис. 3.1.7. Кореляційні взаємозв’язки між ІЛ-22 та індексом ОТ/ОС у пацієнтів 3-го тертілю

Ми провели порівняльний аналіз середніх значень вмісту ІЛ-22 у плазмі крові хворих на ГХ в залежності від наявності АО та групи контролю, результати якого відображено на рисунку 3.1.8.

****

Рис.3.1.8. Вміст ІЛ-22 у плазмі крові у досліджених хворих

Нами отримані дані, що свідчать про достовірно вищій рівень ІЛ-22 у пацієнтів хворих на ГХ з АО (30,82 (28,43; 49,26) пг/мл) порівняно з пацієнтами хворими на ГХ без АО 2 (26,95 (23,22; 29,61) пг/мл); (р<0,001). А також відзначено, що вміст ІЛ-22 в обох групах хворих значно та достовірно перевищував вміст у групі контролю (19,81 (18,77; 20,15) пг/мл); (р<0,05).

При порівнянні показників концентрації ІЛ-22 серед чоловіків у групі хворих на ГХ з АО (51,64 (35,23; 53,02) пг/мл) та у групі хворих на ГХ без АО (28,84 (23,73; 31,61) пг/мл), вони виявились достовірно вищими у чоловіків хворих на ГХ в поєднанні з АО (р<0,05). Порівнюючи рівні ІЛ-22 у чоловіків в основних групах хворих з чоловіками контрольної групи (20,15 (20,07; 20,62) пг/мл), встановлено достовірно вищий рівень ІЛ-22 у чоловіків в основних групах (р<0,05), що графічно відображено на рисунку 3.1.9.

****

Рис. 3.1.9. Вміст ІЛ-22 у плазмі крові чоловіків у групах хворих на ГХ та групі контролю.

Жінки хворі на ГХ з АО також характеризувалися достовірно вищими показниками рівню ІЛ-22 у плазмі крові (29,21 (28,22; 39,95) пг/мл) в порівнянні з жінками хворими на ГХ без ознак АО (24,93 (22,54; 27,49) пг/мл); (р<0,05). При порівнянні вмісту ІЛ-22 у жінок в основних групах з групою контролю (18,93 (18,66; 19,81) пг/мл), він виявився значно та достовірно вищим у жінок в основних групах (р<0,05). Отримані дані графічно представлені на рисунку 3.1.10.

****

Рис. 3.1.10. Вміст ІЛ-22 у плазмі крові жінок у групах хворих на ГХ та групі контролю.

При зіставленні рівню ІЛ-22 в групах хворих та контрольній групі залежно від статі нами відзначено достовірно вищі рівні ІЛ-22 у чоловіків всіх груп, що аналізувалися. Отримані дані наведено на рисунку 3.1.11.



Рис.3.1.11. Вміст ІЛ-22 у плазмі крові хворих основних груп та групи контролю залежно від статі.

Так, у групі хворих на ГХ в поєднанні з АО рівень ІЛ-22 чоловіків становив - 51,64 (35,23; 53,02) пг/мл проти жінок – 29,21 (28,22; 39,95) пг/мл; р<0,05. У групі хворих з ізольованою ГХ вміст ІЛ-22 у чоловіків - 28,84 (23,73; 31,61) пг/мл також перевищував рівень ІЛ-22 у жінок – 24,93 (22,54; 27,49) пг/мл; р<0,05. У контрольній групі також мали місце подібні розбіжності, тобто рівень ІЛ-22 у чоловіків – 20,15 (20,07; 20,62) пг/мл був достовірно вищим за жінок – 18,93 (18,66; 19,81) пг/мл; р<0,05.

Кореляційний аналіз взаємозв’язків ІЛ-22 з антропометричними та гемодинамічними показниками наведений у таблицях 3.1.6 та 3.1.7.

Нами виявлено більшу кількість та більш щільні взаємозв’язки між рівнем ІЛ-22 та гемодинамічними та антропометричними показниками у групі пацієнтів хворих на ГХ з АО в порівнянні з пацієнтами з ГХ без АО.

Таблиця 3.1.6

Кореляційні взаємозв’язки між ІЛ-22, гемодинамічними та антропометричними показниками у пацієнтів хворих на ГХ з абдомінальним ожирінням

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Показник | N | R | p-level |
| САТ&ІЛ-22 | 43 | **0,5174** | **0,0001** |
| ДАТ&ІЛ-22 | 43 | 0,2918 | 0,058 |
| ПАТ&ІЛ-22 | 43 | **0,5381** | **0,0001** |
| Тривалість АГ&ІЛ-22 | 43 | -0,1872 | 0,229 |
| Маса тіла&ІЛ-22 | 43 | **0,8099** | **0,0001** |
| ІМТ&ІЛ-22 | 43 | **0,8371** | **0,0001** |
| ОТ&ІЛ-22 | 43 | **0,6348** | **0,0001** |
| ОС&ІЛ-22 | 43 | 0,2104 | 0,176 |
| ОТ/ОС&ІЛ-22 | 43 | **0,7379** | **0,0001** |

Таблиця 3.1.7

Кореляційні взаємозв’язки між ІЛ-22, гемодинамічними та антропометричними показниками у пацієнтів хворих на ГХ без абдомінального ожиріння

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Показник | N | R | p-level |
| САТ&ІЛ-22 | 40 | 0,0857 | 0,599 |
| ДАТ&ІЛ-22 | 40 | -0,1756 | 0,279 |
| ПАТ&ІЛ-22 | 40 | 0,2489 | 0,121 |
| Тривалість АГ&ІЛ-22 | 40 | -0,1647 | 0,310 |
| Маса тіла&ІЛ-22 | 40 | **0,6786** | **0,0001** |
| ІМТ&ІЛ-22 | 40 | **0,8222** | **0,0001** |
| ОТ&ІЛ-22 | 40 | **0,6456** | **0,0001** |
| ОС&ІЛ-22 | 40 | **0,4244** | **0,006** |
| ОТ/ОС&ІЛ-22 | 40 | **0,6374** | **0,0001** |

Отримані нами результати узгоджуються з даними отриманими в попередніх дослідженнях, де було визначено гендерні відмінності рівня ІЛ-22, а саме його переважне зростання у чоловіків хворих на ішемічну хворобу серця (ІХС) та цукровий діабет 2 типу [202]. В нашому дослідженні ми отримали подібні дані у хворих на ГХ в поєднанні з АО.

Вміст інтерлейкіну-22 достовірно збільшується у хворих на гіпертонічну хворобу в порівнянні з групою контролю, що може свідчити про гіпертензивний ефект цього цитокіну. За наявності надмірної маси тіла та ожиріння у хворих на гіпертонічну хворобу цей показник достовірно більший в порівнянні з хворими на гіпертонічну хворобу з нормальною масою тіла та групою контролю.

Рівень ІЛ-22 у плазмі крові у хворих на гіпертонічну хворобу в поєднанні з абдомінальним ожирінням – 30,82 (28,43; 49,26) пг/мл достовірно перевищує рівень ІЛ-22 у хворих на гіпертонічну хворобу без ознак абдомінального ожиріння – 26,95 (23,22; 29,61) пг/мл; (р<0,05), та рівень ІЛ-22 у осіб контрольної групи – 19,81 (18,77; 20,15) пг/мл; (р<0,05).

Встановлені гендерні відмінності рівня ІЛ-22, показники якого статистично достовірно були вищими у чоловіків хворих на гіпертонічну хворобу з абдомінальним ожирінням порівняно з жінками (чоловіки – 51,64 (35,23; 53,02) пг/мл VS жінки – 29,21 (28,22; 39,95) пг/мл; р<0,05); у чоловіків хворих на гіпертонічну хворобу без абдомінального ожиріння (чоловіки – 28,84 (23,73; 31,61) пг/мл VS жінки – 24,93 (22,54; 27,49) пг/мл; р<0,05); у чоловіків контрольної групи (чоловіки – 20,15 (20,07; 20,62) пг/мл VS жінки – 18,93 (18,66; 19,81) пг/мл; р<0,05).

Виявлено більш щільні прямі достовірні кореляційни зв’язки ІЛ-22 з антропометричними показниками (ОТ, ОС, ОТ/ОС, масою тіла та ІМТ) в групі хворих на гіпертонічну хворобу з супутнім абдомінальним ожирінням порівняно з групою хворих на гіпертонічну хворобу без ознак абдомінального ожиріння.

Пацієнти третього тертіля з максимальними значеннями ІЛ-22 характеризувалися достовірно вищими антропометричними показниками (масою тіла, ІМТ, ОТ, ОС і індексом ОТ/ОС).

Рівень АТ і тривалість його підвищення у пацієнтів з ГХ третього тертіля були максимальними в порівнянні з показниками першого і другого тертіля.

Хворі на ГХ з нормальною масою тіла віднесені до першого тертілю з мінімальним рівнем ІЛ-22, в той час як у другому тертілі переважали пацієнти з надмірною масою тіла, і в третьому, з максимальним рівнем ІЛ-22, превалювали пацієнти з 1 і 2 ступенями ожиріння.

Кількість хворих на ГХ, які мають АО, зростає в тертілях паралельно підвищенню рівня ІЛ-22 у плазмі крові.

У тертілі з найвищим вмістом ІЛ-22 у плазмі крові відзначені тісні прямі кореляційні зв'язки між рівнем ІЛ-22 і масою тіла, ІМТ, ОТ, індексом ОТ/ОС.

Результати, викладені в даному розділі, опубліковані в наступних наукових працях автора:

1. Кисиленко К.В. Інтерлейкін-22 у хворих на гіпертонічну хворобу з абдомінальним ожирінням / О.М. Ковальова, Т.В. Ащеулова, К.В. Кисиленко // Вісник проблем біології і медицини. – 2017, Вип. 4, том 1 (139). – С. 161-167.
2. Кисиленко К.В. Взаимосвязь уровня интерлейкина−22 с развитием ожирения у пациентов с гипертонической болезнью / К.В. Кисиленко // Международный медицинский журнал. – 2018. – № 1. – С. 29-32.

**3.2. Базова оцінка ліпідного спектру натще та постпрандіально, аполіпопротеїну В у пацієнтів хворих на гіпертонічну хворобу з ожирінням: взаємозв’язок з рівнем інтерлейкіну-22**

Нами були досліджені рівні показників ліпідного спектру у групах хворих на ГХ в залежності від наявності ожиріння та надмірної маси тіла.

Аналіз рівнів ліпідного профілю, виявив достовірне підвищення ЗХС у групах хворих з ізольованою ГХ та ГХ з ожирінням в порівнянні з групою контролю. Також спостерігалася достовірна різниця між показниками ЗХС в основній групі та групі порівняння.

Встановлено також, що через 6 годин після проведення стандартного жирового навантаження у обстежених хворих на ГХ з ожирінням відзначалось статистично значиме підвищення рівню ЗХС майже на 9% і тригліцеридів на 18% (рисунок 3.2.1).

Рис. 3.2.1. Рівень ЗХС натще та постпрандіально в групах обстежених осіб

Рівень ТГ був максимальним, як натще так і постпрандіально у пацієнтів хворих на ГХ з ожирінням, достовірно вищим за аналогічні показники КГ (рисунок 3.2.2). Разом з тим, нами не виявлено достовірних відмінностей рівня ТГ натще та через 6 годин після стандартного жирового навантаження постпрандіально у пацієнтів хворих на ГХ з нормальною масою тіла та КГ.

**\***достовірна відмінність з КГ(р<0,05);

**\*\***достовірна відмінність з групою хворих на ГХ (р<0,05)

Рис. 3.2.2. Рівень ТГ натще та постпрандіально в групах обстежених осіб

Результати нашого дослідження свідчать про достовірно нижчі показники рівню ХС ЛПВЩ у хворих на ГХ з нормальною масою тіла та у хворих на ГХ з супутнім ожирінням порівняно з КГ (рисунок 3.2.3)

Рис. 3.2.3. Рівень ХС ЛПВЩ натще та постпрандіально в групах обстежених осіб

При аналізі рівня ХС ЛПНЩ нами встановлено чітку тенденцію зростання його рівня залежно від наявності ГХ та надмірної маси тіла та ожиріння (рисунок 3.2.4). У групі хворих на ГХ відзначалось стійке підвищення ХС ЛПНЩ на 26% у постпрандіальний період, при тому що базальний рівень їх був майже на верхній межі норми. Це може свідчити про приховану неспроможність компенсаторних метаболічних структур у цих хворих.

**\***достовірна відмінність з КГ(р<0,05);

**\*\***достовірна відмінність з групою хворих на ГХ (р<0,05)

Рис. 3.2.4. Рівень ХС ЛПНЩ натще та постпрандіально в групах обстежених осіб

Під час тесту з жировим навантаженням ми отримали наступні результати, підвищений рівень ЗХС натще мали 37,9 % пацієнтів, постпрандіально підвищений рівень ЗХС мали 62,1 % пацієнтів. Слід зазначити, що серед цих пацієнтів з постпрандіальною гіперхолестеринемією, у 38,9 % рівень ЗХС натще був у межах норми. Тобто, у них мало місце приховане порушення метаболізму ЗХС. Підвищений рівень ТГ до проведення жирового навантаження мали 10,3 % пацієнтів, після жирового навантаження кількість пацієнтів з гіпертригліцеридемією зросла до 34,5 % обстежених. При цьому у 70 % з них базальний рівень ТГ був у межах референтних значень. Аналіз рівня ХС ЛПНЩ натще виявив у 27,6 % обстежених його підвищений рівень. Після проведення тесту у 42,3 % пацієнтів виявлено підвищений рівень ХС ЛПНЩ, хоча з них 36,4 % мали нормальний рівень ХС ЛПНЩ натще. Під час аналізу рівнів ХС ЛПВЩ хворі були розподілені за статтю. Встановлено, що низький рівень ХС ЛПВЩ натще мали 27,6 % хворих (з них 87,5 % жінки та 12,5 % чоловіки), постпрандіально - у 31,1 % хворих був виявлений низький рівень ХС ЛПВЩ, серед них 33,3 % пацієнтів (серед яких 88,9 % жінки та 11,1 % чоловіки) мали допустимі значення до проведення жирового навантаження.

Отримані нами дані підтверджують діагностичне значення тесту з жировим навантаженням, оскільки він дає змогу виявити приховані порушення ліпідного профілю.

У таблиці 3.2.1 представлено кореляційний аналіз зв’язків між ІЛ-22 та показниками ліпідного профілю до та після жирового навантаження у групі хворих на ГХ з ІМТ > 25м2/кг.

Таблиця 3.2.1

Кореляційні взаємозв’язки між ІЛ-22 та показниками ліпідного профілю у пацієнтів хворих на ГХ з ІМТ > 25 м2/кг

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Показник | N | R | p-level |
| ЗХС (натще)&ІЛ-22 | 64 | **0,5766** | **0,0001** |
| ЗХС (постпрандіально)&ІЛ-22 | 18 | **0,4938** | **0,037** |
| ТГ (натще)&ІЛ-22 | 64 | **0,4691** | **0,0001** |
| ТГ (постпрандіально)&ІЛ-22 | 18 | 0,0348 | 0,891 |
| ХС ЛПВЩ (натще)&ІЛ-22 | 64 | -0,1258 | 0,228 |

Продовження таблиці 3.2.1

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Показник | N | R | p-level |
| ХС ЛПВЩ (постпрандіально)&ІЛ-22 | 18 | **-0,5522** | **0,018** |
| ХС ЛПНЩ (натще)&ІЛ-22 | 64 | **0,6108** | **0,0001** |
| ХС ЛПНЩ (постпрандіально)&ІЛ-22 | 18 | 0,3417 | 0,165 |
| ХС ЛПДНЩ (натще)&ІЛ-22 | 64 | **0,4691** | **0,0001** |
| ХС ЛПДНЩ (постпрандіально)&ІЛ-22 | 18 | 0,0348 | 0,891 |
| КА (натще)&ІЛ-22 | 64 | **0,5774** | **0,0001** |
| КА (поспрандіально)&ІЛ-22 | 18 | -0,1538 | 0,542 |
| ХС не-ЛПВЩ (натще)&ІЛ-22 | 64 | **0,6363** | **0,0001** |
| ХС не-ЛПВЩ (поспрандіально)&ІЛ-22 | 18 | 0,3036 | 0,221 |
| Апо В&ІЛ-22 | 64 | **0,4048** | **0,001** |

Під час проведення кореляційного аналізу встановлено щільні прямі зв’язки ІЛ-22 з ЗХС натще та поспрандіально, ТГ натще, ХС ЛПНЩ натще, ХС ЛПДНЩ натще, КА натще, ХС не-ЛПВЩ натще та Апо В. З ХС ЛПВЩ постпрандіально виявлено зворотній зв’язок.

Під час кореляційного аналізу зв’язків ІЛ-22 з показниками ліпідного профілю у групі хворих на ГХ з ІМТ < 25 м2/кг достовірних зв’язків виявлено не було.

У таблиці 3.2.2 представлено базальні показники ліпідного обміну у хворих на ГХ з відсутнім або наявним АО та у осіб контрольної групи.

Таблиця 3.2.2

Показники ліпідного обміну у хворих на ГХ залежно від наявності АО.

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Показник | ГХ+АО | | ГХ | | КГ | |
| Чоловіки | Жінки | Чоловіки | Жінки | Чоловіки | Жінки |
| ЗХС, ммоль/л | 6,6 (5,8; 7,7) | 6,5 (5,3; 7,3) | 5,3 (4,1; 6,6) | 5,1 (4,7; 6,2) | 4,1 (4,1; 4,2) | 4,1 (3,4; 4,4) |
| ТГ, ммоль/л | 2,3 (2,1; 2,7) | 2,1 (1,9; 2,6) | 1,9 (1,7; 2,0) | 2,0 (1,6; 2,2) | 1,8 (1,7; 1,8) | 1,8 (1,7; 1,8) |
| ХС ЛПВЩ, ммоль/л | 1,03 (1,2; 0,93) | 1,1 (0,9; 1,4) | 1,2 (0,9; 1,7) | 1,4 (1,1; 1,8) | 1,7 (1,7; 1,8) | 1,8 (1,8; 1,9) |
| ХС ЛПНЩ, ммоль/л | 4,5 (3,7; 5,4) | 4,1 (3,4; 5,1) | 3,6 (2,0; 4,2) | 3,0 (2,3; 3,8) | 1,6 (1,5; 1,7) | 1,5 (0,8; 1,7) |
| ХС ЛПДНЩ, ммоль/л | 1,06 (0,95; 1,2) | 0,96 (0,84; 1,17) | 0,84 (0,76; 0,92) | 0,89 (0,72; 0,99) | 0,82 (0,75; 0,82) | 0,81 (0,79; 0,82) |
| КА | 5,3 (5,0; 8,5) | 4,5 (4,0; 5,0) | 3,5 (2,6; 4,9) | 3,3 (1,9; 4,0) | 1,4 (1,2; 1,5) | 1,3 (0,9; 1,4) |
| ХС не – ЛПВЩ, ммоль/л | 5,54 (4,8; 6,6) | 5,1 (4,3; 6,2) | 4,1 (2,6; 5,0) | 3,6 (3,0; 4,8) | 2,4 (2,2; 2,4) | 2,3 (1,6; 2,5) |
| Аро В, мкг/мл | 164,7 (155,1; 176,4) | 172,7 (164,1; 179,4) | 143,8 (118,7; 166,2) | 127,7 (117,6; 145,9) | 116,7 (113,7; 117,2) | 11,4 (110,4; 112,8) |

Нами встановлено, що рівні ЗХС, ТГ, ХС ЛПНЩ, ХС ЛПДНЩ, КА, ХС не–ЛПВЩ та Аро В достовірно вищі у чоловіків хворих на ГХ в поєднанні з АО в порівнянні з чоловіками з ГХ без АО (р<0,05). Під час порівняння середніх значень показників ліпідного профілю жінок хворих на ГХ з АО та без ознак АО, достовірно вищими у жінок з коморбідною патологією виявились ЗХС, ХС ЛПНЩ, КА, ХС не–ЛПВЩ та Аро В (р<0,05). Показники ліпідного профілю в основних групах хворих були достовірно вищими за показники у групі контролю (р<0,05).

Проведено кореляційний аналіз показників ліпідного метаболізму з антропометричними та гемодинамічними показниками у групі хворих на ГХ в залежності від наявності АО. В результаті у чоловіків хворих на ГХ з АО нами встановлено достовірні прямі взаємозв’язки між ЗХС, ТГ, ХС ЛПНЩ, ХС ЛПДНЩ, КА, ХС не-ЛПВЩ, Апо В та масою тіла, ІМТ, ОТ, ОТ/ОС. В той час, як нами не виявлено достовірних кореляційних зв’язків між рівнем ХС ЛПВЩ та антропометричими показниками. Встановлено також щільні прямі кореляційні зв’язки між КА, Апо В та САТ. (Таблиця 3.2.3)

Таблиця 3.2.3

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Кореляційні взаємозв’язки між показниками ліпідного профілю з антропометричними та гемодинамічними показниками у чоловіків хворих на ГХ з АО | | | | | | | | |
|  | **ЗХС** | **ТГ** | **ХС ЛПВЩ** | **ХС ЛПНЩ** | **ХС ЛПДНЩ** | **КА** | **ХС не-ЛПВЩ** | **АпоВ** |
| **ЧСС** | ,0448 | -,3297 | -,3936 | ,1329 | -,3297 | ,2823 | ,0882 | ,2724 |
|  | p=,909 | p=,386 | p=,295 | p=,733 | p=,386 | p=,462 | p=,821 | p=,478 |
| **САТ** | ,3947 | ,4406 | -,5871 | ,4468 | ,4406 | **,7045** | ,4566 | **,6917** |
|  | p=,293 | p=,235 | p=,096 | p=,228 | p=,235 | **p=,034** | p=,217 | **p=,039** |
| **ДАТ** | ,3408 | ,3676 | -,3623 | ,3698 | ,3676 | ,5166 | ,3782 | ,5131 |
|  | p=,369 | p=,330 | p=,338 | p=,327 | p=,330 | p=,154 | p=,316 | p=,158 |
| **ПАТ** | ,3096 | ,3577 | -,5970 | ,3656 | ,3577 | ,6390 | ,3733 | ,6220 |
|  | p=,418 | p=,345 | p=,090 | p=,333 | p=,345 | p=,064 | p=,322 | p=,074 |
| **Тривалість АГ** | -,3618 | -,3802 | ,1041 | -,3597 | -,3802 | -,2997 | -,3703 | -,5749 |
|  | p=,339 | p=,313 | p=,790 | p=,342 | p=,313 | p=,433 | p=,327 | p=,105 |
| **Маса тіла** | **,8472** | ,6042 | -,2108 | **,8705** | ,6042 | **,7140** | **,8634** | **,7991** |
|  | **p=,004** | p=,085 | p=,586 | **p=,002** | p=,085 | **p=,031** | **p=,003** | **p=,010** |
| **ІМТ** | **,9428** | **,7113** | -,1947 | **,9596** | **,7113** | **,7572** | **,9564** | **,8192** |
|  | **p=,000** | **p=,032** | p=,616 | **p=,000** | **p=,032** | **p=,018** | **p=,000** | **p=,007** |
| **ОТ** | **,8814** | **,7314** | -,1978 | **,8915** | **,7314** | **,7268** | **,8959** | **,8490** |
|  | **p=,002** | **p=,025** | p=,610 | **p=,001** | **p=,025** | **p=,027** | **p=,001** | **p=,004** |

Продовження таблиці 3.2.3

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  | **ЗХС** | **ТГ** | **ХС ЛПВЩ** | **ХС ЛПНЩ** | **ХС ЛПДНЩ** | **КА** | **ХС не-ЛПВЩ** | **АпоВ** |
| **ОС** | ,3583 | ,1894 | -,1772 | ,3862 | ,1894 | ,2770 | ,3749 | ,4730 |
|  | p=,344 | p=,625 | p=,648 | p=,305 | p=,625 | p=,471 | p=,320 | p=,198 |
| **ОТ/ОС** | **,7857** | **,6981** | -,1515 | **,7865** | **,6981** | ,6619 | **,7958** | **,7221** |
|  | **p=,012** | **p=,036** | p=,697 | **p=,012** | **p=,036** | p=,052 | **p=,010** | **p=,028** |

Що стосується жінок хворих на ГХ з АО, то у цій групі кореляційний аналіз показав наявність достовірних зворотних зв’язків між ХС ЛПВЩ та САТ, ПАТ, та прямих зв’язків між КА та САТ, ПАТ, ІМТ (таблиця 3.2.4). Крім того нами виявлено пряму залежність рівня ЗХС від маси тіла, ІМТ та ОТ у жінок хворих на ГХ з АО. З’ясовано також прямі достовірні зв’язки між ХС ЛПНЩ, ХС не-ЛПВЩ та масою тіла, ІМТ. Рівень Апо В корелював лише с такими антропометричними показниками, як ОТ а ОС у цій групі пацієнтів.

Таблиця 3.2.4

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Кореляційні взаємозв’язки між показниками ліпідного профілю з антропометричними та гемодинамічними показниками у жінок хворих на ГХ з АО | | | | | | | | |
|  | **ЗХС** | **ТГ** | **ХС ЛПВЩ** | **ХС ЛПНЩ** | **ХС ЛПДНЩ** | **КА** | **ХС не-ЛПВЩ** | **Апо В** |
| **ЧСС** | ,0598 | -,1996 | -,1856 | ,1799 | -,1996 | ,2105 | ,1198 | -,1586 |
|  | p=,737 | p=,258 | p=,293 | p=,309 | p=,258 | p=,232 | p=,500 | p=,370 |
| **САТ** | ,0287 | ,2491 | **-,4019** | ,1130 | ,2491 | **,4622** | ,1532 | ,0157 |
|  | p=,872 | p=,155 | **p=,018** | p=,525 | p=,155 | **p=,006** | p=,387 | p=,930 |
| **ДАТ** | -,1077 | ,0167 | -,1523 | -,0784 | ,0167 | ,0843 | -,0669 | -,1924 |
|  | p=,544 | p=,926 | p=,390 | p=,659 | p=,926 | p=,635 | p=,707 | p=,276 |
| **ПАТ** | ,1057 | ,3233 | **-,4433** | ,2003 | ,3233 | **,5665** | ,2470 | ,1412 |
|  | p=,552 | p=,062 | **p=,009** | p=,256 | p=,062 | **p=,000** | p=,159 | p=,426 |
| **Тривалість АГ** | ,0072 | ,0147 | ,0349 | -,0068 | ,0147 | -,0373 | -,0031 | -,1018 |
|  | p=,968 | p=,934 | p=,844 | p=,969 | p=,934 | p=,834 | p=,986 | p=,567 |
| **Маса тіла** | **,4727** | ,2928 | ,2032 | **,4180** | ,2928 | ,1881 | **,4358** | ,1816 |
|  | **p=,005** | p=,093 | p=,249 | **p=,014** | p=,093 | p=,287 | **p=,010** | p=,304 |
| **ІМТ** | **,4964** | ,3101 | ,0212 | **,5039** | ,3101 | **,3434** | **,5165** | ,2571 |
|  | **p=,003** | p=,074 | p=,905 | **p=,002** | p=,074 | **p=,047** | **p=,002** | p=,142 |

Продовження таблиці 3.2.4

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  | **ЗХС** | **ТГ** | **ХС ЛПВЩ** | **ХС ЛПНЩ** | **ХС ЛПДНЩ** | **КА** | **ХС не-ЛПВЩ** | **Апо В** |
| **ОТ** | ,1824 | ,2621 | -,0742 | ,1787 | ,2621 | ,1975 | ,2149 | **,4116** |
|  | p=,302 | p=,134 | p=,677 | p=,312 | p=,134 | p=,263 | p=,222 | **p=,016** |
| **ОС** | -,0414 | ,1769 | -,1985 | -,0220 | ,1769 | ,1058 | ,0171 | **,4289** |
|  | p=,816 | p=,317 | p=,260 | p=,902 | p=,317 | p=,552 | p=,924 | **p=,011** |
| **ОТ/ОС** | ,3096 | ,2345 | ,0706 | ,2851 | ,2345 | ,1958 | ,3046 | ,2317 |
|  | p=,075 | p=,182 | p=,692 | p=,102 | p=,182 | p=,267 | p=,080 | p=,187 |

У групі хворих на ГХ без АО чоловіків встановлено наявність позитивних кореляційних зв’язків між ЗХС, ТГ, ХС ЛПНЩ, ХС ЛДНЩ, КА, ХС не-ЛПВЩ, Апо В та масою тіла, ІМТ. Крім того, рівень ЗХС корелював ще з ОТ, ХС ЛПНЩ з ОТ та Апо В з ОТ, ОС, індексом ОТ/ОС (таблиця 3.2.5)

Таблиця 3.2.5

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Кореляційні взаємозв’язки між показниками ліпідного профілю з антропометричними та гемодинамічними показниками у чоловіків хворих на ГХ без АО | | | | | | | | |
|  | **ЗХС** | **ТГ** | **ХС ЛПВЩ** | **ХС ЛПНЩ** | **ХС ЛПДНЩ** | **КА** | **ХС не-ЛПВЩ** | **Апо В** |
| **ЧСС** | -,1662 | ,1636 | ,0017 | -,2115 | ,1636 | -,1734 | -,1715 | ,0520 |
|  | p=,449 | p=,456 | p=,994 | p=,333 | p=,456 | p=,429 | p=,434 | p=,814 |
| **САТ** | ,1119 | ,0067 | -,0246 | ,1297 | ,0067 | ,0364 | ,1226 | ,0993 |
|  | p=,611 | p=,976 | p=,911 | p=,555 | p=,976 | p=,869 | p=,577 | p=,652 |
| **ДАТ** | -,2017 | -,1078 | -,1077 | -,1678 | -,1078 | -,2028 | -,1747 | -,0596 |
|  | p=,356 | p=,624 | p=,625 | p=,444 | p=,624 | p=,353 | p=,425 | p=,787 |
| **ПАТ** | ,2769 | ,0911 | ,0574 | ,2696 | ,0911 | ,1967 | ,2674 | ,1529 |
|  | p=,201 | p=,679 | p=,795 | p=,213 | p=,679 | p=,368 | p=,217 | p=,486 |
| **Тривалість АГ** | -,1155 | ,0279 | -,1168 | -,0938 | ,0279 | -,0759 | -,0833 | -,1248 |
|  | p=,600 | p=,899 | p=,596 | p=,670 | p=,899 | p=,731 | p=,706 | p=,571 |
| **Маса тіла** | **,6088** | **,5557** | -,1011 | **,6051** | **,5557** | **,5322** | **,6573** | **,5863** |
|  | **p=,002** | **p=,006** | p=,646 | **p=,002** | **p=,006** | **p=,009** | **p=,001** | **p=,003** |
| **ІМТ** | **,7041** | **,6044** | -,1218 | **,7081** | **,6044** | **,6273** | **,7617** | **,7215** |
|  | **p=,000** | **p=,002** | p=,580 | **p=,000** | **p=,002** | **p=,001** | **p=,000** | **p=,000** |
| **ОТ** | **,4805** | ,3758 | ,0201 | **,4560** | ,3758 | ,3585 | **,4883** | **,6815** |
|  | **p=,020** | p=,077 | p=,927 | **p=,029** | p=,077 | p=,093 | **p=,018** | **p=,000** |
| **ОС** | ,4128 | ,2964 | ,0779 | ,3766 | ,2964 | ,2095 | ,4010 | **,5137** |
|  | p=,050 | p=,170 | p=,724 | p=,076 | p=,170 | p=,337 | p=,058 | **p=,012** |
| **ОТ/ОС** | ,2899 | ,2530 | -,0283 | ,2837 | ,2530 | ,3062 | ,3070 | **,5006** |
|  | p=,180 | p=,244 | p=,898 | p=,190 | p=,244 | p=,155 | p=,154 | **p=,015** |

У жінок хворих на ГХ без АО достовірними виявилися взаємозв’язки між наступними показниками: ТГ та масою тіла, ХС ЛПВЩ мав негативний напрямок зв’язку з САТ, ДАТ, ПАТ, масою тіла, ІМТ (таблиця 3.2.6). Прямий достовірний взаємозв’язок між ХС ЛПДНЩ та масою тіла, між КА та масою тіла, ІМТ. Крім того, з’ясовано позитивний взаємозв’язок між Апо В та всіма антропометричними параметрами, що вивчалися, а саме маса тіла, ІМТ, ОТ, ОС, індекс ОТ/ОС.

Таблиця 3.2.6

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Кореляційні взаємозв’язки між показниками ліпідного профілю з антропометричними та гемодинамічними показниками у жінок хворих на ГХ без АО | | | | | | | | |
|  | **ЗХС** | **ТГ** | **ХС ЛПВЩ** | **ХС ЛПНЩ** | **ХС ЛПДНЩ** | **КА** | **ХС не-ЛПВЩ** | **Апо В** |
| **ЧСС** | -,2156 | ,0678 | -,2869 | -,1519 | ,0678 | ,1301 | -,1199 | ,1515 |
|  | p=,406 | p=,796 | p=,264 | p=,561 | p=,796 | p=,619 | p=,647 | p=,562 |
| **САТ** | -,1370 | ,1469 | **-,6284** | ,0369 | ,1469 | ,4239 | ,0668 | ,3775 |
|  | p=,600 | p=,574 | **p=,007** | p=,888 | p=,574 | p=,090 | p=,799 | p=,135 |
| **ДАТ** | -,0993 | ,0779 | **-,4945** | ,0482 | ,0779 | ,2981 | ,0610 | ,2308 |
|  | p=,705 | p=,766 | **p=,044** | p=,854 | p=,766 | p=,245 | p=,816 | p=,373 |
| **ПАТ** | -,1276 | ,1592 | **-,5549** | ,0177 | ,1592 | ,4020 | ,0524 | ,3850 |
|  | p=,625 | p=,542 | **p=,021** | p=,946 | p=,542 | p=,110 | p=,842 | p=,127 |
| **Тривалість АГ** | -,0478 | -,2286 | ,0602 | -,0152 | -,2286 | -,0186 | -,0662 | ,2046 |
|  | p=,856 | p=,377 | p=,819 | p=,954 | p=,377 | p=,944 | p=,801 | p=,431 |
| **Маса тіла** | ,2445 | **,5498** | **-,6786** | ,3709 | **,5498** | **,7354** | ,4577 | **,5664** |
|  | p=,344 | **p=,022** | **p=,003** | p=,143 | **p=,022** | **p=,001** | p=,065 | **p=,018** |
| **ІМТ** | ,1830 | ,2691 | **-,5769** | ,3392 | ,2691 | **,6431** | ,3647 | **,6974** |
|  | p=,482 | p=,296 | **p=,015** | p=,183 | p=,296 | **p=,005** | p=,150 | **p=,002** |
| **ОТ** | ,1107 | ,0507 | -,2575 | ,2012 | ,0507 | ,3490 | ,1912 | **,6234** |
|  | p=,672 | p=,847 | p=,318 | p=,439 | p=,847 | p=,170 | p=,462 | **p=,008** |
| **ОС** | -,0570 | -,0209 | -,3540 | ,0698 | -,0209 | ,3037 | ,0574 | **,5446** |
|  | p=,828 | p=,937 | p=,163 | p=,790 | p=,937 | p=,236 | p=,827 | **p=,024** |
| **ОТ/ОС** | ,2914 | ,1363 | -,0455 | ,3020 | ,1363 | ,2884 | ,3009 | **,5216** |
|  | p=,256 | p=,602 | p=,862 | p=,239 | p=,602 | p=,262 | p=,241 | **p=,032** |

Також нами були досліджені кореляційні зв’язки ІЛ-22 з показниками ліпідного профілю. Ми отримали наступні результати: у пацієнток хворих на ГХ з АО достовірними були взаємозв’язки між ІЛ-22 та такими параметрами ліпідного спектру як ЗХС, ТГ, ХС ЛПНЩ, ХС ЛПДНЩ, КА, ХС не-ЛПВЩ, Апо В, щодо взаємозв’язку між ІЛ-22 та ХС ЛПВЩ, то він виявився недостовірним (таблиця 3.2.7).

Таблиця 3.2.7

Кореляційні взаємозв’язки між показниками ліпідного профілю з ІЛ-22 у жінок хворих на ГХ з АО

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Показник | N | R | p-level |
| ЗХС&ІЛ-22 | 46 | **0,5610** | **0,001** |
| ТГ&ІЛ-22 | 46 | **0,5362** | **0,001** |
| ХС ЛПВЩ&ІЛ-22 | 46 | -0,1192 | 0,502 |
| ХС ЛПНЩ&ІЛ-22 | 46 | **0,5751** | **0,0001** |
| ХС ЛПДНЩ&ІЛ-22 | 46 | **0,5362** | **0,001** |
| КА&ІЛ-22 | 46 | **0,5204** | **0,002** |
| ХС не-ЛПВЩ&ІЛ-22 | 46 | **0,6275** | **0,0001** |
| Апо В&ІЛ-22 | 46 | **0,3703** | **0,001** |

У чоловіків цієї ж групи спостерігалася подібна тенденція, а саме наявність достовірних взаємозв’язків між ІЛ-22 та параметрами ліпідного спектру, окрім ХС ЛПВЩ (таблиця 3.2.8).

Таблиця 3.2.8

Кореляційні взаємозв’язки між показниками ліпідного профілю з ІЛ-22 у чоловіків хворих на ГХ з АО

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Показник | N | R | p-level |
| ЗХС&ІЛ-22 | 12 | **0,7456** | **0,021** |
| ТГ&ІЛ-22 | 12 | **0,7392** | **0,023** |
| ХС ЛПВЩ&ІЛ-22 | 12 | -0,2696 | 0,483 |
| ХС ЛПНЩ&ІЛ-22 | 12 | **0,7530** | **0,019** |
| ХС ЛПДНЩ&ІЛ-22 | 12 | **0,7392** | **0,023** |
| КА&ІЛ-22 | 12 | **0,7066** | **0,033** |

Продовження таблиці 3.2.8

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Показник | N | R | p-level |
| ХС не-ЛПВЩ&ІЛ-22 | 12 | **0,7692** | **0,015** |
| Апо В&ІЛ-22 | 12 | **0,8172** | **0,007** |

За результатами проведеного нами кореляційного аналізу у групі хворих на ГХ без АО з’ясовано значно меншу кількість достовірних взаємозв’язків між ІЛ-22 та показниками ліпідного профілю. Так, у жінок достовірним зворотнього напрямку були зв’язки між ІЛ-22 та ХС ЛПВЩ, прямі зв’язки між ІЛ-22 та КА, Апо В (таблиця 3.2.9).

Таблиця 3.2.9

Кореляційні взаємозв’язки між показниками ліпідного профілю з ІЛ-22 у жінок хворих на ГХ без АО

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Показник | N | R | p-level |
| ЗХС&ІЛ-22 | 29 | 0,0788 | 0,764 |
| ТГ&ІЛ-22 | 29 | 0,3651 | 0,150 |
| ХС ЛПВЩ&ІЛ-22 | 29 | **-0,5821** | **0,014** |
| ХС ЛПНЩ&ІЛ-22 | 29 | 0,2016 | 0,438 |
| ХС ЛПДНЩ&ІЛ-22 | 29 | 0,3651 | 0,150 |
| КА&ІЛ-22 | 29 | **0,6015** | **0,011** |
| ХС не-ЛПВЩ&ІЛ-22 | 29 | 0,2640 | 0,306 |
| Апо В&ІЛ-22 | 29 | **0,5935** | **0,012** |

У чоловіків хворих на ГХ без АО нами встановлено, що рівень ІЛ-22 корелював достовірно з ЗХС, ХС ЛПНЩ, КА, ХС не-ЛПВЩ, Апо В (таблиця 3.2.10).

Таблиця 3.2.10

Кореляційні взаємозв’язки між показниками ліпідного профілю з ІЛ-22 у чоловіків хворих на ГХ без АО

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Показник | N | R | p-level |
| ЗХС&ІЛ-22 | 34 | **0,4999** | **0,015** |
| ТГ&ІЛ-22 | 34 | 0,3735 | 0,079 |
| ХС ЛПВЩ&ІЛ-22 | 34 | -0,1273 | 0,563 |
| ХС ЛПНЩ&ІЛ-22 | 34 | **0,5256** | **0,010** |
| ХС ЛПДНЩ&ІЛ-22 | 34 | 0,3735 | 0,079 |
| КА&ІЛ-22 | 34 | **0,4590** | **0,028** |
| ХС не-ЛПВЩ&ІЛ-22 | 34 | **0,5532** | **0,006** |
| Апо В&ІЛ-22 | 34 | **0,6319** | **0,001** |

У групі контролю достовірних кореляційних зв’язків не було виявлено.

Таким чином, отримані нами у клінічному дослідженні дані можуть свідчити про залучення інтерлейкіну-22 до прогресування порушень ліпідного профілю, патогенезу розвитку гіпертонічної хвороби, що асоційована з абдомінальним ожирінням.

Результати, викладені в даному розділі, опубліковані в наступних наукових працях автора:

1. Кисиленко К.В. Дисліпідемія та вміст інтерлейкіну-22 у плазмі крові хворих на гіпертонічну хворобу з супутніми надлишковою масою тіла або ожирінням / О.М. Ковальова, Т.В. Ащеулова, К.В. Кисиленко // Львівський клінічний вісник. – 2017. – № 4. – С. 8-14.
2. Кисиленко К.В. Постпрандіальна дисліпідемія у хворих на гіпертонічну хворобу з ожирінням / К.В. Кисиленко, О.М. Ковальова // Медицина сьогодні і завтра. -2018. - № 3 (80). – С. 28-32.

**3.3 Плазматичний вміст інтерлейкіну-22, ремоделювання серця та судин у хворих на гіпертонічну хворобу з супутнім ожирінням**

ГХ призводить до ураження таких органів-мішеней, як серце та судини. У зв’язку з чим ми проаналізували структурно-функціональні параметри міокарду лівого шлуночку (ЛШ) за даними ультразвукового дослідження серця (табл. 3.3.1).

Таблиця 3.3.1

Особливості лінійних параметрів лівого шлуночка серця у хворих на ГХ в залежності від наявності надмірної маси тіла та ожиріння

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Показник | Хворі на ГХ нормальною масою тіла | Хворі на ГХ з надмірною масою тіла | Хворі на ГХ з ожирінням |
| КДР, см | 4,4 (4,1; 4,9) | 4,7 (4,4; 5,3) **\*** | 4,9 (4,7; 5,1) **\*** |
| КСР, см | 2,8 (2,4; 3,1) | 2,82 (2,6; 3,39) | 3,1 (2,9; 3,4) **\*** |
| ТМШП, см | 1,2 (1,1; 1,3) | 1,13 (1,1; 1,3) | 1,2 (1,1; 1,3) |
| ТЗСЛШ, см | 1,1 (1,03; 1,2) | 1,1 (1,0; 1,2) | 1,1 (1,0; 1,3) |
| ВТСЛШ | 0,55 (0,45; 0,57) | 0,47 (0,42; 0,54) | 0,47 (0,43; 0,5) |
| ММЛШ, г | 178,3 (145,5; 230,1) | 216,5 (163,3; 241,1) | 203,2 (183,2; 248,4) |
| іММ, г/м2  чоловіки  жінки | 106,0 (95,2; 125,4)  95,7 (83,9; 104,7) | 121,1 (106,2; 135,4)  101,6 (78,5; 118,9) | 107,4 (101,9; 129,1)  86,9 (82,7; 101,9) |
| іММз2,7, г/м2,7 | 42,4 (36,4; 48,3) | 52,4 (39,1; 60,5) **\*** | 55,6 (45,9; 61,8) **\*** |
| ІЛ-22, пг/мл | 23,14 (22,47; 23,76) | 28,64 (27,49; 28,94) | 40,05 (35,23; 53,02) |

Примітки: **\*** – відмінність статистично достовірна в порівнянні з хворими на ГХ з нормальною масою тіла; ММЛШ – маса міокарда лівого шлуночку; іММ – індекс маси міокарда; іММз2,7 - індекс маси міокарда за зростом; ТМШП – товщина міжшлункової перетинки; ТЗСЛШ – товщина задньої стінки лівого шлуночку; КДР – кінцевий діастолічний розмір, КСР - кінцевий сістолічний розмір, ВТСЛШ – відносна товщина стінки лівого шлуночка.

Відмічається вірогідна тенденція до зростання середніх значень КДР та КСР у обстежених хворих з приєднанням надмірної маси тіла та ожиріння з досягненням найвищих показників серед пацієнтів із ожирінням 1-3 ступеню (4,9 (4,7; 5,1) см та 3,1 (2,9; 3,4) см) відповідно, в порівнянні з пацієнтами з нормальною масою тіла (4,4 (4,1; 4,9) см та 2,8 (2,4; 3,1) см), та пацієнтами хворими на ГХ з надмірною масою тіла (4,7 (4,4; 5,3) см та 2,82 (2,6; 3,39) см).

На особливу увагу заслуговує той факт, що традиційно використовувана індексація маси міокарда за площею поверхні тіла показала результати, що вірогідно не відрізнялися між різними клінічними групами. Враховуючи літературні дані про обмежену інформативність такого підходу у хворих із високими ступенями ожиріння [206-208], додатково був проведений розрахунок індексу маси міокарда ЛШ за зростом2,7, що виявився вірогідно підвищеним в групі пацієнтів із ожирінням, відображаючи більш виражене ураження міокарда у хворих з ожирінням. (іММз2,7 у цій групістановив55,6 (45,9; 61,8) г/м2,7 в порівнянні з хворими з нормальною масою тіла, де іММз2,7 дорівнював 42,4 (36,4; 48,3) г/м2,7).

Нами було проведено аналіз кореляційних зв’язків ІЛ-22 з лінійними параметрами ЛШ серця у хворих на ГХ в залежності від наявності надмірної маси тіла та ожиріння.

У хворих на ГХ з надмірною масою тіла нами встановлено, що рівень ІЛ-22 корелював достовірно лише з ММЛШ (табл.3.3.2)

Таблиця 3.3.2

Кореляційні зв’язки ІЛ-22 з лінійними параметрами ЛШ серця у хворих на ГХ з надмірною масою тіла

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Показник | N | R | p-level |
| КДР&ІЛ-22 | 23 | 0,2799 | 0,196 |

Продовження таблиці 3.3.2

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Показник | N | R | p-level |
| КСР&ІЛ-22 | 23 | 0,3085 | 0,152 |
| ТМШП&ІЛ-22 | 23 | 0,3493 | 0,102 |
| ТЗСЛШ&ІЛ-22 | 23 | 0,1499 | 0,495 |
| ВТСЛШ&ІЛ-22 | 23 | -0,0302 | 0,891 |
| ММЛШ&ІЛ-22 | 23 | **0,4305** | **0,040** |
| іММ&ІЛ-22 | 23 | 0,3606 | 0,091 |
| іММз2,7&ІЛ-22 | 23 | 0,2732 | 0,207 |

За результатами проведеного нами кореляційного аналізу у групі хворих на ГХ з ожирінням виявлено значно більшу кількість достовірних взаємозв’язків між ІЛ-22 та лінійними параметрами ЛШ серця. Так, було встановлено достовірні прямі зв’язки між ІЛ-22 та ТМШП, ММЛШ, іММз2,7 (табл.3.3.3)

Таблиця 3.3.3

Кореляційні зв’язки ІЛ-22 з лінійними параметрами ЛШ серця у хворих на ГХ з ожирінням

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Показник | N | R | p-level |
| КДР&ІЛ-22 | 24 | 0,3752 | 0,071 |
| КСР&ІЛ-22 | 24 | 0,2327 | 0,274 |
| ТМШП&ІЛ-22 | 24 | 0,3362 | 0,108 |
| ТЗСЛШ&ІЛ-22 | 24 | **0,4496** | **0,028** |
| ВТСЛШ&ІЛ-22 | 24 | -0,2174 | 0,308 |
| ММЛШ&ІЛ-22 | 24 | **0,5091** | **0,011** |
| іММ&ІЛ-22 | 24 | 0,3984 | 0,054 |
| іММз2,7&ІЛ-22 | 24 | **0,4329** | **0,035** |

У групі контролю достовірних кореляційних зв’язків не було виявлено.

Характеристика об’ємних параметрів ЛШ у хворих на ГХ в залежності від наявності надмірної маси тіла та ожиріння наведені в таблиці 3.3.4

Таблиця 3.3.4

Ехокардіографічні показники центральної кардіогемодинаміки у хворих на ГХ в залежності від наявності надмірної маси тіла та ожиріння

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Показник | Хворі на ГХ нормальною масою тіла | Хворі на ГХ з надмірною масою тіла | Хворі на ГХ з ожирінням |
| КДО, мл3 | 87,7 (74,2; 112,8) | 104,4 (87,7; 132,4) **\*** | 112,8 (100,6; 126,7)**\*** |
| КСО, мл3 | 28,5 (19,3; 37,9) | 30,1 (24,6; 47,1) | 38,1 (31,9; 45,8) **\*** |
| УО, мл3 | 65,1 (45,6; 72,9) | 70,6 (59,5; 83,3) | 81,8 (61,4; 82,3) **\*** |
| ХО, л/хв | 4,5 (3,4; 5,6) | 5,4 (4,3; 6,0) | 5,9 (4,6; 6,9) **\*** |
| ФВ, % | 66,9 (58,9; 74,1) | 69,1 (60,0; 73,6) | 65,2 (59,5; 70,9) |
| ІЛ-22, пг/мл | 23,14 (22,47; 23,76) | 28,64 (27,49; 28,94) | 40,05 (35,23; 53,02) |

Примітки: \* – відмінність статистично достовірна в порівнянні з хворими на ГХ з нормальною масою тіла; КДО – кінцевий діастолічний об’єм; КСО - кінцевий систолічний об’єм; УО – ударний об’єм; ХО – хвилинний об’єм, ФВ – фракція викиду.

Таким чином, виявлено, що збільшення ІМТ негативно впливає на перебіг ГХ, що проявляється несприятливими змінами параметрів геометрії міокарда ЛШ.

Аналіз кореляційних зв’язків між ІЛ-22 та показниками об’єму ЛШ у хворих на ГХ в залежності від наявності надмірної маси тіла та ожиріння не виявив достовірних залежностей.

Наявність гіпертрофії міокарду ЛШ (ГМЛШ) встановлено у 27,9 % пацієнтів.

Нами було проаналізовано лінійні параметри лівого шлуночка серця у хворих на ГХ в залежності від наявності в них гіпертрофії міокарда лівого шлуночка (табл.3.3.5)

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Показник | Хворі з ГМЛШ | Хворі без ГМЛШ |
| КДР, см | 5,2 (4,8; 5,4) | 4,67 (4,4; 4,98) |
| КСР, см | 3,17 (2,75; 3,55) | 2,93 (2,6; 3,23) |
| ТМШП, см | 1,3 (1,11; 1,37) | 1,13 (1,05; 1,2) |
| ТЗСЛШ, см | 1,26 (1,1; 1,36) | 1,1 (1,0; 1,2) |
| ВТСЛШ | 0,48 (0,43; 0,54) | 0,47 (0,43; 0,54) |
| ММЛШ, г | 256,04\* (228,85; 293,08) | 186,72 (152,63; 211,87) |
| іММ, г/м2  чоловіки  жінки | 135,62\* (127,98; 139,59) | 95,71 (82,98; 106,02) |
| іММз2,7, г/м2,7 | 65,58\* (58,52; 71,09) | 45,12 (38,92; 51,85) |
| ІЛ-22, пг/мл | 29,19\* (28,49; 39,95) | 27,81 (23,49; 32,05) |

Примітки: \* – відмінність статистично достовірна в порівнянні з хворими без ГМЛШ;

У хворих на ГХ з ГМЛШ визначаються достовірно вищі значення ММЛШ 256,04 (228,85; 293,08) г в порівнянні з показниками хворих на ГХ без ГМЛШ 186,72 (152,63; 211,87) г, іММ у хворих з ГМЛШ дорівнював 135,62 (127,98; 139,59) г/м2, що достовірно перевищує цей показник у хворих без ГМЛШ 95,71 (82,98; 106,02) г/м2 (р<0,05). Також було встановлено достовірно вищій іММз2,7 у хворих з ГМЛШ 65,58 (58,52; 71,09) г/м2,7 в порівнянні з хворими без ГМЛШ 45,12 (38,92; 51,85) г/м2,7 (р<0,05). Плазматичний вміст ІЛ-22 також достовірно вищім був у хворих на ГХ з ГМЛШ 29,19 (28,49; 39,95) пг/мл порівняно з хворими на ГХ без ГМЛШ 27,81 (23,49; 32,05) пг/мл (р<0,05).

Також нами було проаналізовано показники об’єму ЛШ у хворих на ГХ в залежності від наявності в них гіпертрофії міокарда ЛШ (табл. 3.3.6)

Таблиця 3.3.6

Ехокардіографічні показники центральної кардіогемодинаміки у пацієнтів хворих на ГХ в залежності від наявності в них гіпертрофії міокарда лівого шлуночка

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Показник | Хворі з ГМЛШ | Хворі без ГМЛШ |
| КДО, мл3 | 129,5 (107,6; 141,3)  р\*=0,00001 | 100,6 (87,7; 117,1) |
| КСО, мл3 | 39,9 (28,3; 52,7) | 32,9 (24,6; 41,9) |
| УО, мл3 | 82,4 (73,3; 91,7)  р\*=0,0001 | 65,4 (54,0; 72,9) |
| ХО, л/хв | 6,4 (5,3; 7,5)  р\*=0,004 | 4,7 (4,1; 6,0) |
| ФВ, % | 68,1 (60,6; 75,3) | 66,4 (58,9; 70,8) |
| ІЛ-22, пг/мл | 29,19 (28,49; 39,95)  р\*=0,01 | 27,81 (23,49; 32,05) |

Примітки: p\* – у порівнянні з хворими на ГХ без ГМЛШ.

У хворих з ГМЛШ визначаються достовірно вищі показники центральної кардіогемодинаміки в порівнянні з хворими без ГМЛШ. Так, КДО у хворих з ГМЛШ становить 129,5 (107,6; 141,3) мл3, що статистично достовірно вище за показники хворих без ГМЛШ 100,6 (87,7; 117,1) мл3 (р<0,05). УО 82,4 (73,3; 91,7) мл3 та ХО 6,4 (5,3; 7,5) л/хв у хворих з ГМЛШ значно перевищували ці показники у хворих без ГМЛШ 65,4 (54,0; 72,9) мл3 та 4,7 (4,1; 6,0) л/хв відповідно (р<0,05). Вміст ІЛ-22 також був достовірно вищім у хворих з гіпертрофією міокарду лівого шлуночка 29,19 (28,49; 39,95) пг/мл в порівнянні з цим показником у хворих без ознак гіпертрофії лівого шлуночка 27,81 (23,49; 32,05) пг/мл (р<0,05).

Нами був проведений кореляційний аналіз зв’язків ІЛ-22 з показниками об’єму ЛШ у хворих на ГХ в залежності від наявності ГМЛШ.

Ми отримали наступні результати: у пацієнтів хворих на ГХ без ГМЛШ достовірними були взаємозв’язки між ІЛ-22 та такими показниками об’єму ЛШ як КДО, КСО, УО та ХО, щодо взаємозв’язку між ІЛ-22 та ФВ, то він виявився недостовірним (таблиця 3.3.7).

Таблиця 3.3.7

Кореляційні зв’язки ІЛ-22 з показниками об’єму ЛШ у хворих на ГХ без гіпертрофії міокарда лівого шлуночка

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Показник | N | R | p-level |
| КДО&ІЛ-22 | 62 | **0,4897** | **0,001** |
| КСО&ІЛ-22 | 62 | **0,4062** | **0,007** |
| УО&ІЛ-22 | 62 | **0,4334** | **0,004** |
| ХО&ІЛ-22 | 62 | **0,3689** | **0,015** |
| ФВ&ІЛ-22 | 62 | -0,1434 | 0,359 |

У групі хворих на ГХ з ГМЛШ достовірних кореляційних зв’язків між ІЛ-22 та показниками об’єму ЛШ не було виявлено.

За геометричними моделями ЛШ спостерігався наступний розподіл (рис. 3.3.1): нормальна геометрія ЛШ (НГ) мала місце у 23,3% хворих на ГХ, концентричне ремоделювання (КР) встановлено у 17,4 пацієнтів, у 47,7% пацієнтів встановлено концентричну гіпертрофію (КГ) та у 11,6 % обстежених виявлено ексцентричну гіпертрофію (ЕГ).

Рисунок 3.3.1 Розподіл пацієнтів в залежності від типу геометрії ЛШ

Також ми дослідили рівень ІЛ-22 у плазмі крові хворих на ГХ в залежності від типу ремоделювання міокарда ЛШ (табл. 3.3.8)

Таблиця 3.3.8

Рівень ІЛ-22 у плазмі крові хворих на ГХ в залежності від типу ремоделювання міокарду ЛШ

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Показник | Нормальна геометрія ЛШ | Концентричне ремоделювання ЛШ | Концентрична гіпертрофія ЛШ | Ексцентрична гіпертрофія ЛШ |
| ІЛ-22, пг/мл | 23,73 (20,23; 27,76) | 26,64 (22,52; 31,61)  \* | 29,18 (28,15; 39,95)  \* # | 28,93 (28,64; 38,50)  \* # |

Примітки: \* – відмінності вірогідні (р<0,05) у порівнянні з хворими на ГХ з нормальною геометрією міокарда ЛШ; # - у порівнянні з хворими на ГХ з концентричним ремоделюванням ЛШ.

Ми дослідили зв’язок прозапального цитокіну - ІЛ-22 та ліпідних маркерів у формуванні структурних змін сонних артерій, які є ранніми субклінічними предикторами атеросклеротичного ураження судин у когорти хворих на гіпертонічну хворобу та ожиріння. Таку коморбідну патологію можна розглядати тригерним механізмом запуску несприятливих метаболічних подій, які характеризуються несприятливим ліпідним профілем та надають обґрунтування для віднесення цих пацієнтів до зони високого кардіометаболічного ризику.

Для більш детального вивчення взаємозв’язків між рівнем ІЛ-22 та Апо В з антропометричними показниками, параметрами периферичної гемодинаміки, ліпідного метаболізму, а також товщиною комплексу інтима- медіа ЗСА було проведено кластеризацію масиву хворих на ГХ за значенням вмісту ІЛ-22 та Апо В плазми крові і проведено розподіл на 4 кластери (рис.3.3.2).

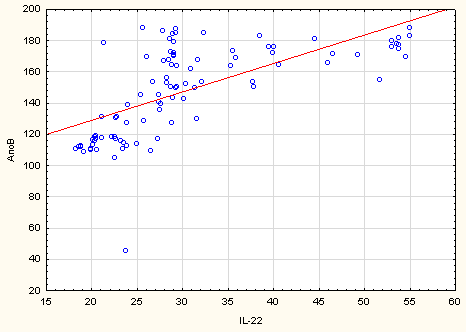


Рис.3.3.2. Результати кластеризації хворих на ГХ відповідно до значень рівня інтерлейкіну-22 та аполіпопротеїну В.

1 кластер склали пацієнти з найнижчими показниками ІЛ-22 та Апо В, до 2 кластеру увійшли пацієнти з найвищими рівнями ІЛ-22 та Апо В. 3 і 4 кластери склали пацієнти з проміжними рівнями ІЛ-22 та Апо В.

Характеристика пацієнтів 1 кластеру: рівні САТ та ДАТ, ІМТ та ОТ характеризувалися нормальними значеннями, показники ліпідного спектру не перевищували нормативних показників, рівень КІМ також знаходився в межах норми (Табл. 3.3.9). У 2 кластері до якого увійшли пацієнти з найвищими рівнями ІЛ-22 та Апо В спостерігалось підвищення САТ до 140 (140; 150) мм рт.ст. при нормальному ДАТ 80 (80; 90) мм рт.ст., спостерігалось значне збільшення ІМТ та ОТ. Показники ліпідного обміну в даному кластері демонстрували проатерогенні зміни, так підвищувався рівень ЗХС вище цільових значень для даної когорти 6,67 (5,65; 7,36) ммоль/л, рівень ТГ також перевищує порогові значення 2,11 (1,85; 2,87) ммоль/л, та значно підвищується рівень ХС ЛПНЩ з медіаною 4,90 (4,64; 5,37) ммоль/л, при тому рівень ХС ЛПДНЩ і ХС ЛПВЩ у пацієнтів 2 кластеру залишається в межах варіативної норми.

Таблиця 3.3.9

Загальна характеристика гемодинамічних, антропометричних, ліпідних показників і комплексу інтима-медіа в кластерах

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Показники | Кластер 1  N=21 | | | Кластер 2  N=20 | | Кластер 3  N=23 | | Кластер 4  N=20 |
| CАД, мм рт.ст. | 120 (120; 150) | | | 140 (140; 150) | | 160 (150; 165) | | 130 (130; 140) |
| ДАД, мм рт.ст. | 80 (80; 90) | | | 80 (80; 90) | | 100 (90; 100) | | 80 (80; 80) |
| ІМТ, кг/м2 | 23 (21; 29) | | | 31 (28; 36) | | 29 (27; 34) | | 28 (25; 30) |
| ОТ, см | 80 (70; 92) | | | 97 (91,5; 109) | | 97 (89; 112) | | 94 (89; 97) |
| ЗХС, ммоль/л | 5,2 (4,5; 6,2) | | | 6,67 (5,65; 7,36) | | 5,80 (4,76; 6,60) | | 5,97 (4,93; 6,90) |
| ТГ, ммольл | 1,87(1,69;2,20) | | | 2,11 (1,85; 2,87) | | 2,09 (1,75; 2,24) | | 1,94 (1,56; 2,07) |
| ХС ЛПНЩ, ммоль/л | 3,01(2,31;3,47) | | | 4,90 (4,64; 5,37) | | 3,90 (3,75; 4,60) | | 4,31(2,68; 4,71) |
| ХС ЛПДНЩ, ммоль/л | 0,85(0,76;1,00) | | | 0,96(0,84; 1,30) | | 0,95 (0,79; 1,01) | | 0,88(0,71; 0,94) |
| ХС не-ЛВПЩ | 3,8 (2,9; 5,1) | | | 5,4 (4,6; 6,6) | | 4,65 (3,7; 5,5) | | 4,65 (3,6; 5,6) |
| ХС ЛПВЩ, ммоль/л | | 1,42(1,09;1,67) | 1,05 (0,86; 1,34) | | 1,05 (0,87;1,26) | | 1,30(0,93; 1,76) | |
| КІМ, мм | | 0,9 (0,8; 0,9) | 1,1 (1,0; 1,15) | | 1,0 (0,9; 1,1) | | 1,0 (0,85; 1,0) | |
| D ЗСА, мм | | 7,1 (6,6; 7,4) | 5,8 (5,2; 6,8) | | 6,0 (5,5; 6,4) | | 5,7 (5,4; 6,5) | |

На фоні підвищених рівнів АТ, ІМТ та ОТ та атерогенної дисліпідемії у пацієнтів даного кластеру спостерігається перевищення нормальних показників КІМ 1,1 (1,0; 1,15) мм. Зміни КІМ на фоні хронічного гемодинамічного навантаження високим артеріальним тиском та атерогенної дисліпідемії, що індукована підвищеною активністю ІЛ-22 (основа формування кластера) можна пояснити тим, що оксидантний стрес потенцiює процеси запалення у судинній стiнцi, що призводить до посилення фiброзування судин, пролiферацiї гладком’язових клiтин на тлi зниженої ендотелiйзалежної вазодилатацiї, що поступово призводе до погiршення еластичних властивостей артерiй i збiльшення їх жорсткості.

При аналізі показників 3 та 4 кластеру (с проміжними цифрами ІЛ-22 та Апо В) найбільш значущі відмінності були зареєстровані в 3 кластері. Пацієнти цього кластеру мали найвищі рівні САТ і ДАТ - 160 (150; 165) і 100 (90; 100) відповідно. Показники ліпідного спектру характеризувалися тенденцією до збільшення вище нормальних значень ЗХС, ТГ та ХС ЛПНЩ. Встановлені нами в 2 та 3 кластері ліпідні порушення у хворих з найвищими та проміжними рівнями ІЛ-22 та Апо В можливо відображають додаткову патогенетичну роль ліпідів у ремоделюванні судин.

Задля більш детального розуміння особливостей ремоделювання судин, що були характерними для різних кластерів, було проаналізовано розподіл обстежених пацієнтів за класифікацією типів геометрії ЗСА за О.В. Агафоновим (табл.3.3.10)

Таблиця 3.3.10

Кластерний аналіз типів геометрії загальних сонних артерій.

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Типи геометрії загальних сонних артерій | Кластер 1  N=21 | Кластер 2  N=20 | Кластер 3  N=23 | Кластер 4  N=20 |
| Нормальна геометрія ЗСА, абс, (%) | 18 (85,7) | 6 (30) | 7 (30,4) | 9 (45) |
| Концентричне ремоделювання ЗСА, абс. (%) | 3 (14,3) | 3 (15) | 10 (43,5) | 7 (35) |
| Концентрична гіпертрофія ЗСА абс. (%) | - | 9 (45) | 3 (13,05) | 3 (15) |
| Ексцентрична гіпертрофія ЗСА абс. (%) | - | 2 (10) | 3 (13,05) | 1 (5) |

При аналізі морфофункціональних параметрів ЗСА для 1 кластеру найбільш характерними були нормальна геометрія ЗСА та концентрична гіпертрофія ЗСА (Табл. 3.3.11). В 2 кластері характерним було зростання питомої ваги пацієнтів з концентричною гіпертрофією ЗСА, в 3 кластері переважали пацієнти з концентричним ремоделюванням ЗСА, а в 4 кластері хворі розподілились з однаковою частотою між нормальною геометрією та концентричним ремоделюванням.

Проведений кластерний аналіз виявив вірогідний зв’язок між особливостями розподілу рівнів ІЛ-22 та Апо В і характером структурно-функціональних змін ЗСА, а саме формуванням концентричної гіпертрофії ЗСА та концентричного ремоделювання у хворих з найвищими показниками гіперінтерлейкінемії та гіперхолестеринемії.

Нами була проаналізована товщина КІМ ЗСА у хворих на ГХ в залежності від наявності надмірної маси тіла та ожиріння.

Як показали отримані нами результати (табл. 3.3.11), товщина КІМ ЗСА була достовірно (р<0,05) збільшеною в порівнянні з контрольною групою в усіх пацієнтів з ГХ, а саме: у середньому на 32,35% у хворих з ізольованою ГХ (І група), на 52,94% у пацієнтів з ГХ і надмірною масою тіла (ІІ група) і на 60,29% у хворих на ГХ з ожирінням (ІІІ група). При цьому, достовірні відмінності значень цього показника відмічалися й між ІІІ й І групами (на 21,11%).

Що стосується такого показника, як D ЗСА, то мало місце достовірне зменшення його в усіх хворих на ГХ у порівнянні з групою контролю, а саме: у середньому на 6,55% в пацієнтів з ізольованою ГХ (р<0,05), на 22,37% у хворих на ГХ з надмірною масою тіла (р<0,01) і на 26,60% у пацієнтів із ГХ та ожирінням (р<0,01). При цьому, якщо за даним показником ІІІ й ІІ групи достовірно не відрізнялись між собою, то обидві вони були достовірно нижчими в порівнянні з таким у І групі.

Таблиця 3.3.11

Структурний стан ЗСА у хворих на ГХ

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Показник | Досліджувані | | | |
| Група контролю | Пацієнти з ізольованою ГХ | Хворі на ГХ з надмірною масою тіла | Хворі на ГХ з ожирінням |
| Товщина КІМ ЗСА, мм | 0,68 (0,61; 0,75) | 1,0 (0,9; 1,1)\* | 1,1 (0,9; 1,2)\* | 1,0 (0,9; 1,05)\* |
| D ЗСА, мм | 7,33 (7,1; 7,5) | 6,85 (6,0; 7,5)\* | 5,7 (5,4; 6,3)\*\* | 5,4 (5,1; 6,3)\*\* |

Примітка: достовірність різниці стосовно норми: \*– при р<0,05; \*\* – при р<0,01, \*\*\* – при р<0,001.

Тобто, з підвищенням маси тіла закономірно зменшується D ЗСА, у зв’язку з чим даний показник і може розглядатися як додатковий, причому відносно ранній маркер імовірності розвитку атеросклеротичного процесу у хворих на ГХ.

До того ж, нами виявлено, що вміст ІЛ-22 у плазмі крові хворих на ГХ з нормальною масою тіла, надмірною масою тіла, а також з ожирінням укладався в інтервали 21,53–24,75, 27,33–29,95 і 30,54–49,56 пг/мл, тобто значно (у середньому на 16,81%, на 44,57% й на 102,17% відповідно) і достовірно (р<0,001) перевищував такий в групі контролю (18,94–20,68 пг/мл). При цьому, рівень даного цитокіну в пацієнтів з ГХ, асоційованою з ожирінням, був достовірно вищим порівняно з таким як у хворих на ГХ з нормальною масою тіла (на 73,08%; р<0,001), так і з надмірною масою тіла (на 39,84%; р<0,01), а в останніх – і в порівнянні з попередніми (на 23,77%; р<0,05).

Ми розподілили обстежених хворих на 2 групи до першої групи увійшли хворі на ГХ з нормальною масою тіла, до другої – хворі на ГХ з надмірною масою тіла та ожирінням. В свою чергу хворі з кожної групи були розподілені на підгрупи в залежності від товщини КІМ ЗСА (таблиця 3.3.12)

Таблиця 3.3.12

Рівень ІЛ-22 в плазмі крові хворих на ГХ в залежності від наявності надмірної маси тіла, ожиріння та товщини КІМ ЗСА

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Показник | ГХ з нормальною масою тіла | | ГХ з надмірною масою тіла та ожирінням | |
| КІМ ≥ 0,9 мм | КІМ < 0,9 мм | КІМ ≥ 0,9 мм | КІМ < 0,9 мм |
| ІЛ-22, пг/мл | 29,95 (23,21; 29,61) | 26,16 (23,01; 30,44) | 32,05 (28,64; 51,64) | 28,49 (26,81; 32,26) |

Отже, рівень ІЛ-22 у хворих на ГХ з ожирінням при товщині КІМ ≥ 0,9 мм складав 32,05 (28,64; 51,64) пг/мл і був на 12,50% вищим (р<0,05) у порівнянні з таким в пацієнтів, в яких КІМ < 0,9 мм – 28,49 (26,81; 32,26) пг/мл, а у хворих з ізольованою ГХ при товщині КІМ ≥ 0,9 мм концентрація даного цитокіну становила 26,95 (23,21; 29,61) пг/мл і була на 3,02% вищою (р˃0,05) у порівнянні з такою в пацієнтів, в яких КІМ < 0,9 мм – 26,16 (23,01; 30,44) пг/мл.

Отримані результати свідчать на користь того, що рівень ІЛ-22 в плазмі крові пов’язаний з більш значним ступенем ураження судинної стінки у хворих на ГХ як з ожирінням, так і без нього. Встановлено позитивний кореляційний зв’язок між плазматичним рівнем ІЛ-22 й товщиною КІМ при ГХ з ожирінням (R=0,67; р<0,05) і без нього (R=0,39; р<0,05). Більш високі рівні ІЛ-22 у групі хворих на ГХ як з ожирінням, так і без нього на тлі нормальної товщини КІМ у порівнянні з контрольною групою, імовірно свідчить про те, що збільшення ІЛ-22 формує раннє ураження ендотелію судинного русла. До того ж, у загальній кількості хворих (n=121) рівень ІЛ-22 мав негативну кореляцію з D ЗСА (R=-0,26; р<0,05), у той же час як кореляційний аналіз у групах хворих не виявив достовірних зв’язків.

Результати, викладені в даному розділі, опубліковані в наступних наукових працях автора:

1. Kysylenko K. The relations between proinflammatory and atherogenic markers and vessels remodeling in patients with hypertensive disease / K. Kysylenko, O. Kovalyova // Inter Collegas. – 2018. – Vol. 5. - №3. Р. 111-116.
2. Kysylenko K. Interleukin-22 level and vascular remodeling in patients with hypertension in associated with abdominal obesity **/** K. Kysylenko, O. Kovalyova // Biological Markers and Guided Therapy. – 2019. – Vol. 6. – № 1. Р. 63-68.
3. Патент на корисну модель № 142161, Україна, МПК G01N 33/48 (2006.01). Спосіб діагностики розвитку атеросклеротичного процесу у хворих на гіпертонічну хворобу / К. В. Кисиленко, О. М. Ковальова; Харківський національний медичний університет. – № u 2019 07697; заявл. 08.07.2019; опубл. 25.05.2020, Бюл. №10.

**РОЗДІЛ 4**

**АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ**

Серцево-судинні захворювання залишаються провідною причиною захворюваності та смертності в усьому світі, в тому числі і в Україні. Незважаючи на те, що більшість факторів ризику цих захворювань, таких як надмірна маса тіла та ожиріння, тютюнопаління, чоловіча стать, підвищений рівень артеріального тиску, дисліпідемія та цукровий діабет досить добре відомі, точні механізми розвитку ССЗ залишаються не до кінця зрозумілими.

Гіпертонічна хвороба посідає провідні місця в структурі ССЗ, є загрозливою причиною інвалідізації та смертності серед працездатного населення [209, 210]. Складність проблеми ГХ обумовлена багатофакторністю патогенетичних механізмів її розвитку. Серед них залучення таких органів-мішеней ГХ, як серце та судини з розвитком їх ремоделювання, що є ключовим моментом в контексті незалежного фактору ризику та впливу на клінічний перебіг захворювання.

Ожиріння також вважається фактором ризику кардіальної патології, в тому числі і ГХ. Ожиріння та метаболічні порушення, що з ним асоційовані, є величезною соціально-економічною та клінічною проблемою в усьому світі. Це обумовлено тим, що ожиріння з коморбідностями має руйнівний ефект на серцево-судинну функцію та створює умови, що сприяють розвитку ССЗ. Описано чисельні механізми, через які ожиріння промотує ССЗ, що включають ектопічну депозицію ліпідів, гіперглікемію, розвиток прокоагулянтного стану та системне імунозапалення, маркерами якого є цитокіни [17-21].

Поряд з ожирінням, важливим фактором ризику в розвитку серцево-судинних подій є порушення ліпідного метаболізму, що характеризується підвищенням рівню ЗХС, ТГ, ХС ЛПНЩ, ХС ЛПДНЩ та зниженням рівню ХС ЛПВЩ натще [7]. Дисліпідемія є визначальним фактором ризику розвитку атеросклеротичного ураження життєво важливих органів. Як свідчать результати досліджень, одним із інформативних маркерів атерогенезу є аполіпопротеїн В.

Останнім часом активно досліджується роль імунної системи не тільки в патогенезі низки серцево-судинних захворювань, таких як ГХ, але й в регулюванні метаболізму [11]. Так, наразі вивчаються такі медіатори імунозапальної відповіді, як інтерлейкіни. Сімейство інтерлейкінів налічує вже близько 40 членів з про- та протизапальною активністю. Одним із відносно нещодавно відкритих інтерлейкінів є ІЛ-22, який є членом субсімейства ІЛ-10. Основними джерелами продукції ІЛ-22 є окремі популяції лімфоцитів, однак невідомими залишаються точні клітинні ресурси цитокіну при захворюваннях у людини. ІЛ-22 активує утворення антибактеріальних та антигрибкових пептидів, хемокінів та цитокінів епітеліальними клітинами та стимулює процеси їх регенерації. Багато ефектів ІЛ-22 потенціюється одночасною дією ІЛ-17 [211]. Існують свідчення залучення ІЛ-22 до патогенезу псоріазу, злоякісних новоутворень, IL-22 експресується в широкому масиві тканин, включаючи печінку, легені, шкіру, вилочкової залозу, підшлункову залозу, нирки, шлунково-кишковий тракт, синовіальні тканини, серце, жирову тканина, молочні залози та очі [29, 62, 212-220].

Оскільки IL-22 виробляється в місцях запалення, він може бути посередником фізіологічної відповіді на відновлення локального пошкодження тканин, або це може сприяти патофізіологічному запаленню. Є широкі докази того, що IL-22 опосередковує захист та регенерацію епітеліальних тканин на експериментальних моделях, включаючи гепатит, панкреатит, коліти та травматичне ушкодження тимусу [50, 62, 212, 213, 221].

Однак, незважаючи на вже проведені експериментальні та клінічні дослідження, залишилася низка питань щодо патогенетичної ролі ІЛ-22 у розвитку дисліпедемії, ремоделюванні серця та судини, що потребує більш детальнішого вивчення з метою розробки методів ранньої діагностики, більш ретельнішої профілактики гіпертонічної хвороби у поєднанні з ожирінням.

У зв’язку з чим, метою нашого дослідження була оптимізація ранньої діагностики дисліпідемії та прогнозування предикторів атерогенезу на підставі визначення показників ліпідного профілю натще та постпрандіально, аполіпопротеіну В, плазматичного рівня інтерлейкіну-22 у комплексі з оцінкою структурно-функціональних змін серця та судин у хворих на гіпертонічну хворобу з ожирінням.

Для виконання цієї мети визначено наступні задачі дослідження:

1. Дослідити плазматичний рівень інтерлейкіну-22 у пацієнтів на гіпертонічну хворобу залежно від наявності, ступеня та типу ожиріння.
2. Визначити параметри ліпідного профілю натще та після стандартного жирового навантаження (сурогатного сніданку) і рівень аполіпопротеїну В у хворих на гіпертонічну хворобу в залежності від наявності ожиріння.
3. Вивчити у плазмі крові вміст прозапального інтерлейкіну-22 у взаємозв’язку з параметрами ліпідного метаболізму та аполіпопротеїну В у хворих на гіпертонічну хворобу з ожирінням.
4. Проаналізувати структурно-функціональні параметри міокарду лівого шлуночка та визначити особливості ремоделювання міокарду лівого шлуночка у хворих на гіпертонічну хворобу з ожирінням в залежності від рівня інтерлейкіну-22.
5. Дослідити екстракраніальні судини та визначити особливості ремоделювання загальних сонних артерій у хворих на гіпертонічну хворобу з ожирінням залежно від рівня інтерлейкіну-22 та аполіпопротеїну В.

Дисертація є фрагментом науково-дослідної роботи кафедри пропедевтики внутрішньої медицини №1, основ біоетики та біобезпеки Харківського національного медичного університету МОЗ України «Роль та прогностична концепція глюкометаболічних порушень у хворих на артеріальну гіпертензію та цукровий діабет 2 типу», номер держреєстрації 0113U002269 термін виконання: 01.2013 - 12.2015 рр, «Роль новітніх біомаркерів метаболізму жирової тканини в оцінці серцево-судинного ризику у хворих на артеріальну гіпертензію з ожирінням», номер держреєстрації 0116U004988 термін виконання: 01.2016 - 12.2018 рр. у рамках даних науково-дослідних робіт кафедри, здобувачем проведено аналіз наукової літератури, патентно-інформаційний пошук, клінічне обстеження пацієнтів, статистичну обробку та інтерпретацією отриманих результатів, публікацію наукових праць.

Відповідно до мети та задач дослідження обстежено 133 особи (50 чоловіків та 83 жінки у віці від 41,0 до 78,0 років), з них 121 хворий на ГХ і 12 практично здорових осіб, які проходили обстеження в терапевтичному відділенні КЗОЗ «Харківська міська клінічна лікарня № 11» - клінічної бази кафедри пропедевтики внутрішньої медицини № 1, основ біоетики та біобезпеки ХНМУ.

Верифікацію діаґнозу ГХ проводили на підставі переглянутих рекомендацій Європейського товариства гіпертензії (ESH) щодо діаґностики та лікування артеріальної гіпертензії (2013) [189]. Наявність надмірної маси тіла або ожиріння встановлювалась згідно класифікації Всесвітньої орґанізації охорони здоров’я (ВООЗ, 2006) [190].

Критеріями виключення хворих із дослідження були: симптоматичний характер артеріальної гіпертензії; наявні хвороби щитоподібної залози; аутоімунні захворювання; онколоґічні хвороби; загострення хронічних запальних процесів чи наявність гострих запальних захворювань; гострий інфаркт міокарда чи інсульт, гостра ліво- чи правошлуночкова недостатність; травматичні ушкодження центральної нервової системи; супутні психічні захворювання, а також дифузні захворювання сполучної тканини.

Дослідження виконувалися з інформованої згоди пацієнтів та відповідають етичним нормам відповідно до діючого в Україні законодавства: Закону України «Про лікарські засоби», 1996, ст. 7, 8, 12, принципів ІСН GСP (2008 р.), наказу МОЗ України № 690 від 23.09.2009 «Про затвердження Правил проведення клінічних випробувань та експертизи матеріалів клінічних випробувань і Типового положення про комісію з питань етики», зі змінами і доповненнями.

Всім хворим були проведені стандартні методи дослідження, регламентовані протоколами надання медичних послуг, що затверджені МОЗ України, щодо обстеження хворих на гіпертонічну хворобу.

Кров на біохімічні та імуноферментні дослідження забирали із кубітальної вени вранці натще. Визначення показників ліпідного обміну: ЗХС, ТГ, холестерину ліпопротеїдів високої щільності (ХС ЛПВЩ) в плазмі крові натще проводилося ферментативним методом з використанням стандартних наборів з подальшим розрахунком холестерину ліпопротеїдів низької щільності (ХС ЛПНЩ) за формулою W.T. Friedewald: ХС ЛПНЩ = ЗХС – (ХС ЛПВЩ + ТҐ/2,22); холестерину ліпопротеїдів дуже низької щільності (ХС ЛПДНЩ) - за формулою: ХС ЛПДНЩ = ТҐ/2,2; коефіцієнту атероґенності (КА) - за формулою: КА = (ЗХС – ХС ЛПВЩ)/ХС ЛПВЩ; та ХС не – ЛПВЩ, який розраховувався за формулою ХС не-ЛПВЩ = ЗХС – ХС ЛПВЩ. В низці міжнародних рекомендацій з діагностики та лікування порушень ліпідного профілю, на додаток до визначення вмісту ХС ЛПНЩ пропонується альтернативний показник – ХС не-ЛПВЩ. Цей параметр враховує усі атероґенні ліпопротеїди крові, в тому числі і частки, багаті на ТГ. Згідно думки експертів, цей показник краще відображує якість контролю, аніж тільки вміст ХС ЛПНЩ .

Показники ліпідного спектру вивчали не тільки натще, а також постпрандіально через 6 годин після жирового навантаження (ЖН) згідно модифікованої методики J. R. Patsch – вживання натщесерце 20,0% вершків в середньому 644,58±16,25 г (з розрахунку 65,0 г емульґованого жиру на 1,0 м2 поверхні тіла) з 50,0 г білого хліба, калорійність близько 1300,0 ккал. У нашій роботі постпрандіальні показники визначали саме через 6 годин, тому що цей період є найінформативнішим. Приріст ТГ, ХС ЛПНЩ у ранню постпрандіальну фазу є фізіологічним і супроводжується досить швидкою нормалізацією показників ліпідного спектру у здорових осіб.

Визначення вмісту аполіпопротеїну В (Апо В) визначали імуноферментним методом з використанням набору Assay Max® Human Apolipoprotein B ELISA Kit.

Дослідження ІЛ-22 у плазмі крові проводили імуноферментним методом із застосуванням набору Bender Medsystems® Human IL-22 Platinum ELISA.

Статистичний аналіз отриманих результатів проводили методами непараметричної статистики. У вибірках з непараметричним розподілом даних результати представлені у вигляді Ме (Q25;Q75), де Ме - медіана (50-й процентіль), Q25 та Q75 - 25-й і 75-й процентілі відповідно. Для порівняння результатів використовували критерій Манна- Уїтні, критерій Ф. Вілкоксона, ранговий дисперсійний аналіз Краскела- Уолліса. Для оцінки міри залежності використовували коефіцієнт ранґової кореляції Спірмена. Нульову гіпотезу відкидали за достовірності (р<0,05).

Методи дослідження використовувалися з дотриманням прав людини, відповідно до діючого в Україні законодавства, відповідають міжнародним етичним вимогам і не порушують етичних норм у науці та стандартів проведення біомедичних досліджень.

Результати вже проведених досліджень свідчать про те, що активність ІЛ-22 зростає при низці хронічних захворювань і він є медіатором чи то прозапальної, чи то протективної відповіді при різноманітних патофізіологічних станах [222, 223]. Це залежить від специфічного запального мікрооточення, в експериментальних моделях міокардиту його дія протективна [38, 52, 219], тоді як, при атеросклерозі – патогенетична [37]. Щодо гіпертензії, то отримано експериментальні дані про те, що ІЛ-22 посилює запальну відповідь, індукує ендотеліальну дисфункцію та промотує підвищення рівня артеріального тиску у ангіотензин II – індукованій гіпертензії у мишей. Отримані нами дані співпадають з результатами невеликого дослідження, у якому виявлено достовірне підвищення рівню ІЛ-22 у плазмі крові пацієнтів з вперше виявленою ГХ порівняно з особами, артеріальний тиск, яких був у межах норми. Крім того, було виявлено прямі достовірні кореляцій зв’язки між рівнем ІЛ-22 та рівнем САТ та ДАТ, що може бути підтвердженням щільного взаємозв’язку між ІЛ-22 та гіпертензією [54].

Так, у нашому дослідженні ми проаналізували рівень ІЛ-22 у хворих на ГХ порівняно з відносно здоровими особами групи контролю та залежно від маси тіла пацієнтів. Нами встановлено, що рівень цього цитокіну у гіпертензивних пацієнтів (28,88 (25,50; 87,68) пг/мл) статистично достовірно перевищував рівень нормотензивних осіб контрольної групи (19,81 (18,77; 20,15) пг/мл) (Рис. 4.1).

Рис. 4.1. Рівень ІЛ-22 у плазмі крові осіб контрольної групи та групи хворих на ГХ.

Імунозапальна відповідь, медіаторами якої є цитокіни, це спільна патогенетична ланка ГХ та ожиріння. Ожиріння впливає на продукцію в адипозній тканині про- та протизапальних цитокінів, які призводять до розвитку метаболічних та кардіоваскулярних захворювань [158-160]. Так наприклад, вченими Квінслендського університету проводилось дослідження впливу прозапального цитокіну – ІЛ-22 на метаболічні порушення. Було встановлено, що ІЛ-22 приймає участь у захисті β-клітин підшлункової залози від оксидативного стресу у експерименті на мишах. Так, ін’єкції ІЛ-22 мишам з цукровим діабетом 2 типу дали позитивний результат – у них відновилася робота β-клітин підшлункової залози, нормалізувався рівень цукру у крові і навіть відновилась чутливість клітин і тканин до інсуліну. Також у цьому дослідженні було встановлено, що тварини, яким вводився екзогенний ІЛ-22, втрачали надлишкову масу тіла, але механізм цього явища залишається доки не ясним [11]. В інших експериментальних дослідженнях показано, що ендогенний ІЛ-22 не впливає на розвиток метаболічних порушень у піддослідних тварин [224]. Результати, що отримано у дослідженнях за участю людини дещо різняться з експериментальними даними.

Так, ми отримали дані, що підтверджують асоціацію ІЛ-22 з ожирінням у хворих на ГХ. При розподілі пацієнтів залежно від маси тіла з’ясовано максимальний вміст цитокіну у хворих на ГХ з супутнім ожирінням 1-3 ступеня (40,05 (35,23; 53,02) пг/мл) порівняно з хворими з надмірною масою тіла (28,64 (27,49; 28,94) пг/мл; p<0,05) та нормальною масою тіла (23,14 (22,47; 23,76) пг/мл; p<0,05) (Рис. 4.2). При цьому, у всіх цих групах пацієнтів рівень ІЛ-22 достовірно перевищував значення контрольної групи.

Рис. 4.2. Рівень ІЛ-22 у плазмі крові хворих на ГХ залежно від маси тіла.

Проведений кореляційний аналіз в групах пацієнтів на ГХ, розділених залежно від маси тіла показав наявність статистично достовірних взаємозв’язків між ІЛ-22 та антропометричними й гемодинамічними показниками лише в групі хворих на ГХ з супутнім ожирінням 1-3 ступеня. Так, мав місце прямий середньої сили зв’язок між ІЛ-22 та такими показниками периферичної гемодинаміки, як рівень САТ (R = 0,4553; p<0,006) і значення ПАТ (R = 0,3990; p<0,021), що може вважатися підтвердженням залучення ІЛ-22 до підвищення рівня АТ. Крім того, прямі сильні статистично достовірні взаємозв’язки між ІЛ-22 та такими антропометричними показниками, як маса тіла (R = 0,6553; p<0,0001), ІМТ (R = 0,6798; p<0,0001), (R = 0,5268; p<0,002) та співвідношення ОТ/ОС (R = 0,6113; p<0,0001) можуть свідчити про взаємозв’язок між підвищенням рівня ІЛ-22 та розвитком ожиріння у хворих на ГХ.

З метою підтвердження залучення ІЛ-22 до підвищення рівня АТ, зростання маси тіла та розвитку ожиріння ми розділили хворих на ГХ на більш однорідні за рівнем ІЛ-22 тертілі: 1-й тертіль – 20,23 - 27,40 пг/мл; 2-й тертіль – 27,49 - 31,51 пг/мл; 3-й тертіль – 31,61 - 54,93 пг/мл. Нами виявлено пряму залежність між зростанням рівню цитокіну та показниками рівню АТ, тривалості захворювання і антропометричними показниками хворих на ГХ. Достовірні відмінності виявлено щодо рівню САТ та ПАТ (Рис. 4.3).

Рис. 4.3. Рівень САТ та ПАТ залежно від вмісту ІЛ-22 у хворих на ГХ.

Тривалість захворювання, також, була більшою при вищих значеннях ІЛ-22. Так, у 1-му тертілі вона становила 5 (2;7) років, у 2-му – 10 (6;14) років, та у 3-му – 17 (11;20) років (p<0,05 у всіх випадках). Ще одним підтвердженням впливу ІЛ-22 на розвиток ожиріння можуть вважатися отримані нами дані щодо зростання значень антропометричних показників: маса тіла, ІМТ, ОТ, ОС, індексу ОТ/ОС паралельно збільшенню плазматичного вмісту ІЛ-22 у хворих на ГХ. Відмінності значення ІМТ у хворих на ГХ, розділених на тертілі залежно від рівню ІЛ-22 у плазмі крові графічно відображено на рис. 4.4.

Рис. 4.4. Значення ІМТ залежно від вмісту ІЛ-22 у хворих на ГХ.

Для більш детального вивчення ролі ІЛ-22 у формуванні ожиріння у кожному тертілі ми проаналізували показники маси тіла пацієнтів. В результаті нами встановлено, що у 1-му тертілі з мінімальним значеннями ІЛ-22 переважали пацієнти з нормальною масою тіла (62,96%), надмірну масу тіла мали 29,63%, та лише у 7,41 % відзначено наявність ожиріння 1 ступеня. У 2-му тертілі у більшості хворих на ГХ встановлено надмірну масу тіла та 14,8% мали ожиріння 1 ступеня. У хворих 3-го тертілю з максимальними значеннями ІЛ-22 виявлено лише ожиріння, причому 1-го та 2-го ступеня у рівній кількості – а саме у 44,5% випадках, та 11% хворих мали ожиріння 3-го ступеня (Рис. 4.5).

Рис. 4.5. Маса тіла хворих на ГХ залежно від рівня ІЛ-22

Таким чином, нами встановлено, що пацієнти на ГХ з мінімальним рівнем ІЛ-22 у плазмі крові переважно мали нормальну масу тіла, з середніми значеннями цитокіну – надмірну масу тіла, тоді як у хворих з максимальним вмістом ІЛ-22 виявлено лише наявність ожиріння.

Дані експериментальних досліджень щодо впливу ІЛ-22 на розвиток ожиріння та загалом метаболічних порушень дещо різняться. Так, при дослідженнях за участю експериментальних тварин було показано, що ендогенний ІЛ-22 не впливає на формування абдомінального ожиріння. У іншому дослідженні продемонстровано, що введення екзогенного ІЛ-22 мишам з ожирінням спроможне покращити метаболічний профіль, а саме знижувалась маса тіла, зменшувався рівень глюкози крові, інтолерантність до глюкози та інсулінорезистентність у мишей, яких годували 8 тижнів дієтою з високим вмістом жирів. Ці ефекти залежали від дози ІЛ-22 та тривалості метаболічних захворювань [11, 224].

При дослідженнях за участю людини отримано протилежні дані. Показано зростання таких клітин–продуцентів ІЛ-22, як Th-клітини у пацієнтів на ЦД 2 типу. Більш того, виявлено зростання кількості CD4 + T клітин, які продукують ІЛ-22 у адипозній тканині. Відомо, що ІЛ-1β присутній у білій адипозній тканині людини. Цей цитокін є промотором продукції ІЛ-22 CD4 + T клітинами, що може пояснити зростання рівню ІЛ-22 при ЦД 2 типу та абдомінальному ожирінні [65-67].

У нашому дослідженні отримано подібні результати. Ми виявили, що чим більший рівень ІЛ-22 у плазмі крові, тим більший відсоток хворих, що мають абдомінальний тип ожиріння. Так наприклад, у пацієнтів 1-го тертілю це лише 25,9%, у пацієнтів 2-тертілю – 59,3%, та у пацієнтів 3-го тертілю відсоток наявності АО становив 74,1%. Проведений кореляційний аналіз підтвердив достовірний взаємозв’язок між рівнем ІЛ-22 та всіма антропометричними показниками: масою тіла (R=0,64; р<0,05), ІМТ (R=0,75; р<0,05), ОТ (R=0,48; р<0,05), ОС (R=0,39; р<0,05) та співвідношенням ОТ/ОС у пацієнтів на ГХ 3-го тертілю з максимальними значеннями ІЛ-22. Тоді, як у 1-му та 2-му тертілі достовірних взаємозв’язків не виявлено.

Для більш детального вивчення впливу ІЛ-22 на розвиток АО ми проаналізували його рівень у хворих на ГХ, розділених на групи залежно від наявності АО. В результаті встановлено, достовірно вищі значення рівню ІЛ-22 у плазмі крові хворих на ГХ з наявним АО порівняно з хворими на ГХ з відсутнім АО та контрольною групою. Крім того, мали місце гендерні відмінності рівню цитокіну, що узгоджуються з літературними даними про переважне зростання рівня ІЛ-22 у чоловіків хворих на ІХС та ЦД 2 типу [202]. За нашими даними рівень ІЛ-22 у плазмі крові, також, був достовірно вищим у чоловіків порівняно з жінками у всіх групах порівняння (Рис. 4.6).

Рис. 4.6. Рівень ІЛ-22 у пацієнтів на ГХ залежно від супутнього АО та у осіб контрольної групи.

Існують свідчення того, що ІЛ-22 може бути медіатором чи то прозапальної, чи то протективної відповіді при різноманітних патологічних станах [223]. ІЛ-22 призводить до порушення біології адипозної тканини у пацієнтів з ЦД 2 типу, частково за рахунок зростання локальної продукції ІЛ-1β [67]. Крім того, ІЛ-1β, ІЛ-17 та ІЛ-22 можуть промотувати антиадипогенну відповідь та інсулінорезистентність в адипоцитах, що може призводити до розвитку ЦД 2 типу у пацієнтів з ожирінням [63,65]. У інших дослідженнях встановлено, що високий рівень ІЛ-22 підвищує чутливість до інсуліну у печінці, м’язах та адипозній тканині, а також покращує процеси засвоєння глюкози коричневою адипозною тканиною [63, 69]. У дослідженні на мишах з надлишковою масою тіла було встановлено вплив ІЛ-22 на метаболічні процеси, у тому числі на ліпідний обмін у печінці та жировій тканині [11].

В результаті аналізу показників ліпідного профілю в нашому дослідженні у хворих на гіпертонічну хворобу виявлено базальну гіперхолестеринемію у 37,9% випадках, гіпертриґліцеридемію – 10,3%, гіпоальфахолестеринемію мали 27,6 % хворих (з них 87,5 % жінки та 12,5 % чоловіки), збільшення вмісту холестерину ліпопротеїдів низької щільності – 27,6%. Однак, за даними досліджень близько 30% пацієнтів, в яких є клінічно виражений атеросклероз, мають показники атерогенних фракцій ліпідів та ліпопротеїнів у межах норми [84]. На сьогоднішній день відомо, що після вживання жирної їжі навіть у здорових людей розвивається постпрандіальна ліпемія, яка визначається, головним чином, підвищенням рівня ТГ у сироватці крові. У хворих на ішемічну хворобу серця (ІХС) у відповідь на жирове навантаження розвивається феномен постпрандіальної гіперліпемії, який характеризується більш вираженим кількісним та часовим зсувами у ліпідному профілі крові. Це також підтверджують результати проведених клінічних досліджень, що демонструють участь постпрандіальної гіперліпемії у розвитку і прогресуванні атеросклерозу та ІХС [88-89]. Атерогенність постпрандальної гіперліпемії зумовлена підвищеним утворенням в кишківнику хіломікронів, багатих на ТГ, і накопиченням у кровотоці після їх ліполізу ремнантів. Харчові жирові навантаження є важливою складовою повсякденного життя людини. Залежно від об’єму та складу їжі постпрандіальна ліпемічна відповідь може тривати до 8 годин, тому можно вважати, що людина безперервно знаходиться у стані постпрандіальної ліпемії [78-80].

На підставі того, що не всі хворі мають порушення метаболізму ліпідів натще, було запропоновано визначення постпрандіальних показників ліпідного спектру після стандартного тесту жирового навантаження з метою виявлення ранніх та прихованих порушень ліпідного профілю.

У нашому дослідженні на підставі визначення постпрандіальних показників рівню ліпідів крові після стандартного тесту жирового навантаження ми отримали подібні результати, а саме ми виявили наступні приховані порушення ліпідного профілю: гіперхолестеринемію у 38,9% пацієнтів, гіпертригліцеридемію – у 70 % пацієнтів, гіпоальфахолестеринемію – у 33,3 % пацієнтів (серед яких 88,9 % жінки та 11,1 % чоловіки), збільшення рівню ХС ЛПНЩ – 36,4%.

В експериментальних дослідженнях гризунів показано вплив високого рівня ІЛ-22 на адипоцити та приводить до зростання експресії генів, що залучено до ліполізу тригліцеридів та окислення жирних кислот. При введенні екзогенного ІЛ-22 спостерігалося зниження вмісту ТГ у білій адипозній тканині та сироватці крові. При клінічних дослідженнях за участю людини отримано протилежні результати. Як пояснили дослідники, можливою причиною таких відмінностей може слугувати те, що хворі з АО та іншими метаболічними порушеннями були старшими за віком та відповідно патологічні процеси у них тривали довший період часу. Крім того, ці особи іноді мали хронічні запальні захворювання, що могло посилювати генерацію ІЛ-22-продукуючих клітин [222].

У нашому дослідженні встановлено вплив ІЛ-22 на формування атерогенної дисліпедемії, про що свідчили достовірні кореляційні взаємозв’язки між рівнем ІЛ-22 у плазмі крові хворих на ГХ з надмірною масою тіла та ожирінням та показниками ЗХС натще (R=0,5766;p=0,0001) і постпрандіально (R=0,4938: p=0,037). Пряма залежність між вмістом ІЛ-22 та наступними показниками ліпідного профілю мала місце лише натще: ТГ (R=0,4691;p=0,0001), ХС ЛПНЩ (R=0,6108;p=0,0001), ХС ЛПДНЩ (R=0,4691;p=0,0001); КА (R=0,5774;p=0,0001); ХС не-ЛПВЩ (R=0,6363;p=0,0001); Апо В (R=0,4048;p=0,001) та зворотна залежність зі вмістом ХС ЛПВЩ ((R=0,5522;p=0,018).

Ще одним підтвердженням впливу ІЛ-22 на дисліпідемію та зростання атерогенного ризику можуть слугувати отримані нами результати щодо кореляційних взаємозв’язків між рівнем цитокіну та показниками ліпідного спектру у хворих на ГХ з АО. Так, у жінок нами виявлено пряму залежність між рівнем ІЛ-22 та ЗХС (R=0,561; p<0,001), ТГ (R=0,536; p<0,001), ХС ЛПНЩ (R=0,575; p<0,0001), ХС ЛПДНЩ (R=0,536; p<0,001), КА (R=0,529; p<0,002), ХС не-ЛПВЩ (R=0,628; p<0,0001) та Апо В (R=0,370; p<0,001). У чоловіків хворих на ГХ та наявністю абдомінального типу розподілу жирової тканини нами встановлено подібні за напрямом, тобто прямі зв’язки, але більш щільні за силою. А саме між рівнем ІЛ-22 у плазмі крові хворих чоловіків на ГХ з АО з’ясовано наявність позитивних сильних та достовірних зв’язків з рівнем ЗХС (R=0,746; p<0,021), ТГ (R=0,739; p<0,023), ХС ЛПНЩ (R=0,753; p<0,019), ХС ЛПДНЩ (R=0,739; p<0,023), КА (R=0,707; p<0,033), ХС не-ЛПВЩ (R=0,769; p<0,015) та Апо В (R=0,817; p<0,007). Стосовно рівню ХС ЛПВЩ, то взаємозв’язки з вмістом ІЛ-22 мали зворотній напрямок, але були статистично недостовірними, як у чоловіків, так і жінок хворих на ГХ з супутнім АО.

Нещодавно отримано докази, що демонструють роль ІЛ-22 у кардіоваскулярній патології. У експериментальних моделях ангіотензин-II-індукуваної кардіальної гіпертрофії у мишей показано залучення цитокіну до гіпертрофії міокарду, введення анти-ІЛ-22-нейтралізуючих антитіл значно знижувало вираженість гіпертрофії, попереджувало розвиток порушень дііастолічної та систолічної функції, зменшувало кардіальний фіброз та тому було припущено, що зниження регуляції ІЛ-22 може бути новітньою терапевтичною стратегією попередження розвитку кардіальної гіпертрофії [224]. Поодинокі клінічні дані показали зростання рівня ІЛ-22 у плазмі крові хворих на ХСН з функціональним класом II та III за NYHA порівняно з контрольною групою. Однак, точні механізми залучення ІЛ-22 до формування гіпертрофії міокарду залишаються невідомими та патогенез потребує уточнення зазначили дослідники [225].

Наші клінічні дані підтверджують асоціацію ІЛ-22 з розвитком гіпертрофії міокарду, про свідчать достовірні кореляційні зв’язки між його рівнем та ММЛШ (R=0,4305; p<0,040) у хворих на ГХ з надмірною масою тіла; між ІЛ-22 та ТЗСЛШ (R=0,4496; p<0,028), ММЛШ (R=0,5091; p<0,011) та ІММЛШз2,7 (R=0,4329; p<0,035). При аналізі вмісту ІЛ-22 залежно від типу ремоделювання МЛШ нами також встановлено, що рівень ІЛ-22 у хворих з гіпертрофічними типами ремоделювання, а саме концентрична гіпертрофія (КГ) й ексцентрична гіпертрофія (ЕГ) був достовірно вищим за значення у хворих з наявністю нормальної геометрії ЛШ (НГ) та концентричного ремоделювання (КР) (Рис. 4.7).

Рис. 4.7. Рівень ІЛ-22 залежно від типу ремоделювання лівого шлуночка у хворих на ГХ

Існує достатньо доказів того, що ендотеліальна дисфункція викликає підвищення рівня АТ та слугує містком між ангіотензином II та гіпертензією [44, 59-61]. При експериментальних дослідженнях Ангіотензин II-індукованої гіпертензії щодо ролі ІЛ-22 у регуляції ендотеліальної функції показано, що ІЛ-22 є промотором ефектів Ангіотензина II на ендотелій-залежну та –незалежну релаксацію. Отже, не виключено, що ІЛ-22 може підвищувати рівень АТ шляхом порушення ендотеліальної функції [54].

У нашому дослідженні для детального вивчення патогенетичного значення ІЛ-22 та ліпідних маркерів у формуванні структурних змін загальних сонних артерій, що вважається ранніми предикторами атеросклеротичного ураження судин у хворих на ГХ з ожирінням, ми провели кластеризацію масиву хворих за значеннями вмісту ІЛ-22 та Апо В. Отримані нами дані у хворих на ГХ з найвищими значеннями ІЛ-22 та Апо В свідчать про те, що на фоні підвищених рівнів АТ, максимальних значень ІМТ, ОТ атерогенної дисліпідемії спостерігалося перевищення нормальних показників КІМ – 1,1 (1,0; 1,15) мм. Такі зміни КІМ, що мали місце на тлі хронічного гемодинамічного навантаження підвищеним рівнем АТ та атерогенної дисліпідемії, промотором чого був підвищений вміст ІЛ-22 (основа формування кластеру), можна пояснити тим, що оксидантний стрес потенцiює процеси запалення у судинній стiнцi, що призводить до посилення фiброзування судин, пролiферацiї гладком’язових клiтин на тлi зниженої ендотелiйзалежної вазодилатацiї, що поступово призводе до погiршення еластичних властивостей артерiй i збiльшення їх жорсткості.

Проведений кластерний аналіз виявив вірогідний зв'язок між особливостями розподілу рівнів ІЛ-22 та Апо В і характером структурно-функціональних змін ЗСА, а саме формуванням концентричної гіпертрофії ЗСА та концентричного ремоделювання ЗСА у хворих з найвищими показниками гіперінтерлейкінемії та гіперхолестеринемії.

При аналізі рівню ІЛ-22 у групах пацієнтів на ГХ з нормальною масою тіла та ГХ з надмірною масою тіла та ожирінням нами встановлено чітку залежність між зростанням ІЛ-22 та показника КІМ в обох групах (Рис. 4.8).

Рис. 4.8. Рівень ІЛ-22 залежно від значення КІМ та наявності надмірної маси тіла та ожиріння у хворих на ГХ.

Крім того, отримані результати свідчать на користь того, що рівень ІЛ-22 в плазмі крові пов’язаний з більш значним ступенем ураження судинної стінки у хворих на ГХ як з ожирінням, так і без нього. Встановлено позитивний кореляційний зв’язок між плазматичним рівнем ІЛ-22 й товщиною КІМ при ГХ з ожирінням (R=0,67; р<0,05) і без нього (R=0,39; р<0,05). Більш високі рівні ІЛ-22 у групі хворих на ГХ як з ожирінням, так і без нього на тлі нормальної товщини КІМ у порівнянні з контрольною групою, імовірно свідчить про те, що збільшення ІЛ-22 формує раннє ураження ендотелію судинного русла.

Таким чином, нами отримано результати, що підтверджують прогіпертензиний, проатерогенний, прогіпертрофічний ефекти ІЛ-22 у хворих на ГХ, особливо за наявності супутнього ожиріння.

**ВИСНОВКИ**

1. У роботі представлено вирішення актуального завдання сучасної внутрішньої медицини, а саме оптимізація ранньої діагностики та прогнозування дисліпідемії та предикторів атеросклерозу у хворих на гіпертонічну хворобу з ожирінням на підставі визначення плазматичного рівня інтерлейкіну-22, аполіпопротеїну В, показників ліпідного профілю натще та постпрандіально у комплексі з оцінкою структурно-функціональних змін серця та судин.
2. Вміст інтерлейкіну-22 в плазмі крові достовірно вищій у хворих на гіпертонічну хворобу за наявності надмірної маси тіла та ожиріння І-ІІІ ступенів (р<0,05). Рівень інтерлейкіну-22 в плазмі крові у хворих на гіпертонічну хворобу в поєднанні з абдомінальним ожирінням в 1,3 рази перевищує рівень у хворих без ознак абдомінального ожиріння (р<0,05) та в 1,6 разів вище за рівень контрольної групи (р<0,05).
3. У хворих на гіпертонічну хворобу в поєднанні з надмірною масою тіла та ожирінням виявляється базальна дисліпідемія: гіперхолестеринемія у 37,9% випадках, гіпертриґліцеридемія – 10,3%, гіпоальфахолестеринемію мають 27,6 % хворих, збільшення вмісту холестерину ліпопротеїдів низької щільності – 27,6 %, а також порушення ліпідного профілю у постпрандіальний період: гіперхолестеринемія у 38,9 % пацієнтів, гіпертригліцеридемія – у 70 % пацієнтів, гіпоальфахолестеринемія – у 33,3 % пацієнтів, збільшення рівню ХС ЛПНЩ – 36,4%.
4. У хворих на гіпертонічну хворобу за наявності ожиріння відзначаються максимальні значення інтерлейкіну-22 у взаємозв’язку з несприятливими змінами параметрів ліпідної панелі, а саме зростання проатерогенних фракцій (ЗХС – 6,3 (5,5;7,2) ммоль/л; ТГ – 2,1 (1,9;2,5) ммоль/л; ХС ЛПНЩ – 4,1 (3,5; 4,9) ммоль/л) та зниження антиатерогенних фракцій ліпідів (ХС ЛПВЩ – 1,09 (0,87; 1,3) ммоль/л)
5. Рівень ІЛ-22 у хворих з гіпертрофічними типами ремоделювання серця, а саме концентрична гіпертрофія й ексцентрична гіпертрофія лівого шлуночка достовірно вищій за значення у хворих з наявністю нормальної геометрії та концентричного ремоделювання лівого шлуночка (р<0,05).
6. У хворих з коморбідним перебігом гіпертонічної хвороби та ожиріння простежується взаємозв’язок між рівнем інтерлейкіну-22 і аполіпопротеїну В та характером структурних змін загальних сонних артерій, а саме формуванням концентричної гіпертрофії та концентричного ремоделювання загальних сонних артерій.

**ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ**

1. З метою ранньої діагностики проатерогенних порушень та субклінічного ураження судин хворим на гіпертонічну хворобу з ожирінням рекомендовано комплексне дослідження показників ліпідного спектру, аполіпопротеїну В та проведення ультразвукового дослідження екстракраніальних судин.
2. Для виявлення прихованих порушень ліпідного профілю на етапі безсимптомного атеросклеротичного ураження судин хворим на гіпертонічну хворобу з супутнім ожирінням з нормальними показниками натще рекомендується проводити визначення ліпідів крові через 6 годин після стандартного жирового навантаження в комплексі з оцінкою рівня інтерлейкіну-22.
3. Для своєчасного призначення заходів щодо модифікації стилю життя, що дозволить запобігти розвитку ускладнень гіпертонічної хвороби в поєднанні з ожирінням, рекомендовано досліджувати плазматичний рівень інтерлейкіну-22 у якості маркера та предиктора гіпертензії, дисліпідемії, надмірної маси тіла та ожиріння.

**СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ**

1. Коваленко ВМ, Корнацький ВМ, редактори. Проблеми здоров’я і тривалості життя в сучасних умовах. Київ: Нац. акад. мед. наук України, ННЦ «Ін-т кардіології ім. акад. М.Д. Стражеска»; 2017. 209 с.
2. Горбась ІМ. Високий серцево-судинний ризик населення України: вирок чи точка відліку. Львівський клінічний вісник*.* 2013;3:45–48.
3. Сіренко ЮМ. Медико-соціальні проблеми кардіологічної допомоги в Україні: шляхи вирішення. Проблеми безперервної мед. освіти та науки. 2014;2:6–10.
4. World Health Organization (WHO). Obesity and overweight. 2018. [cited 2018 Feb 16]. Available from:

<https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>

1. Kannel WB., Larson M. Long-term epidemiologic prediction of coronary disease. TheFramingham experience.Cardiology. 1993;82:137-152.
2. Каминский АВ. Ожирение: эпидемилогия, риск для здоров’я, классификция и формы распределения жировой ткани. Ліки України. 2005;2:37-41.
3. [Erbel R](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Erbel%20R%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=23701995), [Lehmann N](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Lehmann%20N%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=23701995), [Churzidse S](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Churzidse%20S%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=23701995), [Möhlenkamp S](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=M%C3%B6hlenkamp%20S%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=23701995), [Moebus S](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Moebus%20S%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=23701995), [Mahabadi AA](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Mahabadi%20AA%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=23701995). et al. Gender-specific association of coronary artery calcium and lipoprotein parameters: the Heinz Nixdorf Recall Study. Atherosclerosis. 2013;229(2):531-540.
4. [Hyson D](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Hyson%20D%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=14525676), [Rutledge JC](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Rutledge%20JC%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=14525676), [Berglund L](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Berglund%20L%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=14525676). Postprandial lipemia and cardiovascular disease. Current Atherosclerosis Reports. 2003;5(6):437-444.
5. Charpentier G, Riveline JP, Dardari D, Varroud-Vial M. Should postprandial hyperglycaemia in prediabetic and type 2 diabetic patients be treated? Drugs*.*2006;66(3):273-286.
6. Dalmas E, Donath MY. A role for interleukin-22 in the alleviation of metabolic syndrome. Nature Medicine. 2014;20(12):1379-1381.
7. Shen J, Fang Y, Zhu H, Ge W. Plasma interleukin-22 levels are associated with prediabetes and type 2 diabetes in the Han Chinese population. J Diabetes Investig. 2018;9(1):33-38. doi:10.1111/jdi.12640
8. Libby P, Ridker PM, Maseri A. Inflammation and atherosclerosis. Circulation*.* 2002;105:1135-1143.
9. Chatterjee M, Denney WS, Jing H, Diamond SL. Systems biology of coagulation initiation: Kinetics of thrombin generation in resting and activated human blood. PLoS computational biology. 2010;6(9):e1000950, doi:10.1371/journal.pcbi.1000950.
10. Lipinski B, Pretorius E, Oberholzer HM, Van der Spuy WJ. Iron enhances generation of fibrin fibers in human blood: implications for pathogenesis of stroke. Microscopy Research & Technique. 2012;75(9):1185-1190.
11. Hwang S, Ballantyne CM, Sharrett AR, Smith LC, Davis CE, Gotto AM. Jr. Boerwinkle E. Circulating adhesion molecules VCAM-1, ICAM-1, and E-selectin in carotid atherosclerosis and incident coronary heart disease cases: the Atherosclerosis Risk In Communities (ARIC) study. Circulation. 1997;96(12):4219-4125.
12. Xavier Pi-Sunyer F, Dietz W. Clinical Guidelines on the Identification, Evaluation, and Treatment of Overweight and Obesity in Adults-The Evidence Report. National Institutes of Health*.* 1998. 262 p.
13. De Marco VG, Aroor AR, Sowers JR. The pathophysiology of hypertension in patients with obesity. Nature Reviews Endocrinology. 2014;10(6):364–376. doi:10.1038/nrendo.2014.44.
14. Geisler T, Bhatt DL. The role of inflammation in atherothrombosis: current and future strategies of medical treatment. Medical Science Monitor. 2004;10(12):308-316.
15. Karastergiou K; Mohamed-Ali V. The autocrine and paracrine roles of adipokines. Molecular & Cellular Endocrinology*.* 2010;318(1-2):69-78.
16. Shiina Y, Homma Y. Relationships between the visceral fat area on CT and coronary risk factor markers. Internal Medicine*.* 2013;52:1775–1780.
17. Shah RV, Murthy VL, Abbasi SA, Blankstein R, Kwong RY, Goldfine AB et al. Visceral adiposity and the risk of metabolic syndrome across body mass index: the MESA Study. JACC. Cardiovascular imaging. 2014;7(12),1221–1235. doi:10.1016/j.jcmg.2014.07.017.
18. Hansson G. Mechanisms of disease: inflammation, atherosclerosis, and coronary artery disease. New England Journal of Medicine*.* 2005;352(16):1685-1695.
19. Emanuela F, Grazia M, De Robertis M, Luconi MP, Furlani G, Boscaro M. Inflammation a link between obesity and metabolic syndrome. Journal of Nutrition and Metabolism. 2012;476380. doi: [10.1155/2012/476380](https://dx.doi.org/10.1155%2F2012%2F476380).
20. Горбась ІМ, Смирнова ІП, Вакалюк ІП, Кайдашев ІП, Кваша ОО, Срібна ОВ. Епідеміологічна ситуація щодо артеріальної гіпертензії у сільській популяції україни. [Ліки України](http://www.irbis-nbuv.gov.ua/cgi-bin/irbis_nbuv/cgiirbis_64.exe?Z21ID=&I21DBN=UJRN&P21DBN=UJRN&S21STN=1&S21REF=10&S21FMT=JUU_all&C21COM=S&S21CNR=20&S21P01=0&S21P02=0&S21P03=IJ=&S21COLORTERMS=1&S21STR=%D0%9616999). 2013;7:88-91.
21. Єрмоленко НО, Зарудна ОІ, Голик ІВ. Ожиріння – проблема сучасності. Медсестринство. 2016;1:23-26.
22. Sironi AM, Gastaldelli A, Mari A, [Ciociaro](https://www.ahajournals.org/doi/full/10.1161/01.HYP.0000137982.10191.0a?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori%3Arid%3Acrossref.org&rfr_dat=cr_pub%3Dpubmed) D, [Postano](https://www.ahajournals.org/doi/full/10.1161/01.HYP.0000137982.10191.0a?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori%3Arid%3Acrossref.org&rfr_dat=cr_pub%3Dpubmed) V, [Buzzigoli](https://www.ahajournals.org/doi/full/10.1161/01.HYP.0000137982.10191.0a?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori%3Arid%3Acrossref.org&rfr_dat=cr_pub%3Dpubmed) E et al. Visceral fat in hypertension: influence on insulin resistance and beta-cell function. Hypertension. 2004;44:127–133.
23. Matsushita Y, Nakagawa T, Yamamoto S, [Takahashi Y](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Takahashi%20Y%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=23408393), [Yokoyama T](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Yokoyama%20T%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=23408393), [Mizoue T](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Mizoue%20T%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=23408393) et al. Effect of longitudinal changes in visceral fat area on incidence of metabolic risk factors: the Hitachi health study. Obesity. 2013;21:2126–2129.
24. Chandran M, Phillips SA, Ciaraldi T, Henry RR. Adiponectin: more than just another fat cell hormone?. *Diabetes Care*. 2003;26(8):2442-2450. doi:10.2337/diacare.26.8.2442.
25. Белова ОВ, Арион ВЯ, Сергиенко ВИ. Роль цитокинов в иммуологической функции кожи. Иммунопатология, аллергология, инфектология*.* 2008;1:41-55.
26. Wolk K, Witte E, Witte K, [Warszawska K](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Warszawska%20K%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=20127093), [Sabat R](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Sabat%20R%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=20127093). Biology of interleukin-22. Seminars Immunopathology. 2010;32:17–31.
27. Yang L, Zhang Y, Wang L, [Fan F](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Fan%20F%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=20452699), [Zhu L](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Zhu%20L%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=20452699), [Li Z](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Li%20Z%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=20452699). et al. Amelioration of high fat diet іnduced liver lipogenesis and hepatic steatosis by interleukin-22. Journal of Hepatology. 2010;53:339–347.
28. Dumoutier L, Louahed J, Renauld JC. Cloning and characterization of IL-10-related T cell-derived inducible factor (IL-TIF), a novel cytokine structurally related to IL-10 and inducible by IL-9. The Journal of Immunology*.* 2000;164:1814–1819.
29. Kamat NV, Thabet SR, Xiao L, Saleh MA, Kirabo A, Madhur MS et al. Renal transporter activation during angiotensin II hypertension is blunted in interferon gamma and interleukin 17A mice. Hypertension. 2015;65:569–576.
30. Madhur MS, Lob HE, McCann LA, Iwakura YB, linder Y, Guzik TJ et al. Interleukin 17 promotes angiotensin II induced hypertension and vascular dysfunction. Hypertension. 2015;55:500–507.
31. Peng  H, Sarwar  Z, Yang  XP, Peterson  EL, Xu  J, Janic  B, Rhaleb  N, Carretero  OA, Rhaleb  NE. Profibrotic role for interleukin 4 in cardiac remodeling and dysfunction. Hypertension. 2015; 66:582–589.
32. Eyerich  S, Eyerich  K, Pennino  D, Carbone  T, Nasorri  F, Pallotta  S, Cianfarani F., Odorisio T., Traidl Hoffmann C., Behrendt H., Durham SR, SchmidtWeber  CB, Cavani  A. Th22 cells represent a distinct human T cell subset involved in epidermal immunity and remodeling. J Clin Invest. 2009;119:3573–3585.
33. Rattik  S, Hultman  K, Rauch  U, Soderberg  I, Sundius  L, Ljungcrantz  I, Hultgardh,Nilsson  A, Wigren  M, Bjorkbacka  H, Fredrikson  GN, Nilsson  J. IL 22 affects smooth muscle cell phenotype and plaque formation in apolipoprotein E knockout mice. Atherosclerosis. 2015;242:506–514.
34. Kong  Q, Wu  W, Yang  F, Liu  Y, Xue  Y, Gao  M, Lai  W, Pan  X, Yan  Y, Pang  Y, Deng  Y. Increased expressions of IL 22 and Th22 cells in the coxsackievirus B3 induced mice acute viral myocarditis. Virol J. 2012;9:232–241.
35. Zhao  M, Li  Y, Xiao  W. Anti apoptotic effect of interleukin 22 on fibroblast like synoviocytes in patients with rheumatoid arthritis is mediated via the signal transducer and activator of transcription 3 signaling pathway. Int J Rheum Dis. 2016;20:214–224.
36. Azizi  G, Simhag  A, El  RN, Mirshafiey  A. Th22 cells contribution in immunopathogenesis of rheumatic diseases. Iran J Allergy Asthma Immunol. 2015;14:246–254.
37. Conti  P, Kempuraj  D, Frydas  S, Kandere  K, Boucher  W, Letourneau  R, Madhappan  B, Sagimoto  K, Christodoulou  S, Theoharides  TC. IL 10 subfamily members: IL 19, IL 20, IL 22, IL 24 and IL 26. Immunol Lett. 2003;88:171–174.
38. Chatterjee  P., Chiasson  V.L., Kopriva  S.E., Young  K.J.., Chatterjee  V., Jones  K.A., Mitchell  B. M. Interleukin 10 deficiency exacerbates toll like receptor 3 induced preeclampsia like symptoms in mice. Hypertension. 2011;58:489–496.
39. Kim  H.Y., Cha  H.J., Kim  H.S. CCL5 upregulates IL 10 expression and partially mediates the antihypertensive effects of IL 10 in the vascular smooth muscle cells of spontaneously hypertensive rats. Hypertens Res. 2015;38:666–674.
40. South  S, Chiasson  VL, Mitchell  BM. Interleukin 10 reduces inflammation, endothelial dysfunction, and blood pressure in hypertensive pregnant rats. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol. 2010;298:713–719
41. Ellison  S., Gabunia  K., Kelemen  S.E., England  R.N., Scalia  R, Richards  J.M., Orr  A.W., Traylor  J.G.  Jr., Rogers  T., Cornwell  W., Berglund  L.M., Goncalves  I., Gomez  M.F., Autieri  M.V. Attenuation of experimental atherosclerosis by interleukin 19. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2013;33:2316–2324.
42. Gabunia  K., Ellison  S., Kelemen  S., Kako  F., Cornwell  W.D., Rogers  T.J, Datta  P.K., Ouimet  M., Moore  K.J., Autieri  M.V. IL 19 halts progression of atherosclerotic plaque, polarizes, and increases cholesterol uptake and efflux in macrophages. Am J Pathol. 2016;186:1361–1374.
43. Chen  W.Y., Cheng  B.C., Jiang  M.J., Hsieh  M.Y., Chang  M.S. IL 20 is expressed in atherosclerosis plaques and promotes atherosclerosis in apolipoprotein E deficient mice. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2006;26:2090–2095.
44. Lee  K.M., Kang  H.A., Ko  C.B., Oh  E.H., Park  M., Lee  H.Y., Choi  H.R, Yun  C.H., Jung  W.W., Oh  J.W., Kang  H.S. Differential gene expression profiles in spontaneously hypertensive rats induced by administration of enalapril and nifedipine. Int J Mol Med. 2013;31:179–187.
45. Corvaisier  M., Delneste  Y., Jeanvoine  H., Preisser  L., Blanchard  S., Garo  E, Hoppe  E., Barré  B., Audran  M., Bouvard  B., Saint André  J.P., Jeannin  P. IL 26 is overexpressed in rheumatoid arthritis and induces proinflammatory cytokine production and Th17 cell generation. PLoS Biol. 2012;10:e1001395.
46. Dudakov  JA, Hanash  AM, van den Brink  MR. Interleukin 22: immunobiology and pathology. Annu Rev Immunol. 2015;33:747–785.
47. Basu  R., O'Quinn  D.B., Silberger  D.J., Schoeb  T.R., Fouser  L., Ouyang  W., Hatton  R.D., Weaver  C.T. Th22 cells are an important source of IL 22 for host protection against enteropathogenic bacteria. Immunity. 2012; 37:1061–1075.
48. Guo Y., Wu W., Cen Z., Li X., Kong Q., Zhou Q. IL-22-producing Th22 cells play a protective role in CVB3-induced chronic myocarditis and dilated cardiomyopathy by inhibiting myocardial fibrosis. *Virol J*. 2014; Dec 30;11:230. doi: 10.1186/s12985-014-0230-z. PMID: 25547181; PMCID: PMC4304148.
49. The effect of interleukin-22 on the inflammatory properties of human aortic smooth muscle cells Gorzelak, P. et al. *Atherosclerosi.* 235: Issue 2, e89.
50. Jing Ye., Qingwei Ji., Jianfang Liu, Ling Liu., Ying Huang., Ying Shi., Lei Shi., Menglong Wang, Mengling Liu, Ying Feng, Huimin Jiang, Yao Xu, Zhen Wang, Junlong Song, Yingzhong Lin, Jun Wan. Interleukin 22 Promotes Blood Pressure Elevation and Endothelial Dysfunction in Angiotensin II–Treated Mice. *Journal of the American Heart Association*. 2017;6:e005875.
51. Itani  H.A., McMaster  W.J., Saleh  M.A., Nazarewicz  R.R., Mikolajczyk  T.P.,Kaszuba A.M., Konior A., Prejbisz A., Januszewicz A., Norlander A.E.,Chen  W., Bonami  R.H., Marshall  A.F., Poffenberger  G., Weyand  C.M., Madhur  M.S., Moore  D.J., Harrison  D.G., Guzik  T.J . Activation of human T cells in hypertension: studies of humanized mice and hypertensive humans. Hypertension. 2016;68:123–132
52. Brands M.W., Banes‐Berceli A.K., Inscho E.W., Al‐Azawi H., Allen  A.J, Labazi  H. Interleukin 6 knockout prevents angiotensin II hypertension: role of renal vasoconstriction and janus kinase 2/signal transducer and activator of transcription 3 activation. Hypertension. 2010;56:879–884.
53. Zhang  J., Patel  M.B., Griffiths  R., Mao  A., Song  Y.S., Karlovich  N.S., Sparks  M.A., Jin  H., Wu  M., Lin  E.E., Crowley  S.D. Tumor necrosis factor‐alpha produced in the kidney contributes to angiotensin II‐dependent hypertension. Hypertension. 2014;64:1275–1281.
54. Takahashi  M., Suzuki  E., Takeda  R., Oba  S., Nishimatsu  H., Kimura  K.,  Nagano  T., Nagai  R., Hirata  Y.. Angiotensin II and tumor necrosis factor‐alpha synergistically promote monocyte chemoattractant protein‐1 expression: roles of NF‐kappaB, p38, and reactive oxygen species. Am J Physiol Heart Circ Physiol. 2008;294:2879–2888.
55. Craige  S.M., Kroller‐Schon  S., Li C., Kant S., Cai S., Chen K., Contractor M.M., Pei Y., Schulz E, Keaney  J.J. PGC‐1alpha dictates endothelial function through regulation of eNOS expression. Sci Rep. 2016; 6:38210.
56. Boegehold MA, Drenjancevic I, Lombard  JH. Salt, angiotensin II, superoxide, and endothelial function. Compr Physiol. 2015;6:215–254.
57. Hernanz  R., Martinez‐Revelles S., Palacios R., Martin A., Cachofeiro V., Aguado A., Garcia‐Redondo L., Barrus M.T., de Batista P.R., Briones A.M., Salaices M., Alonso M.J. Toll‐like receptor 4 contributes to vascular remodelling and endothelial dysfunction in angiotensin II‐induced hypertension. Br J Pharmacol. 2015;172:3159–3176.
58. Sabat R., Ouyang W., Wolk K. Therapeutic opportunities of the IL-22-IL-22R1 system. *Nat Rev Drug Discovery*. 2014;13(1):21–38. doi: 10.1038/nrd4176.
59. Wang X., Ota N., Manzanillo P., Kates L., Zavala-Solorio J., Eidenschenk C., et al. Interleukin-22 alleviates metabolic disorders and restores mucosal immunity in diabetes. Nature. 2014;514(7521):237–241.
60. Park O., Ki S.H., Xu M., Wang H., Feng D., Tam J. et al. Biologically active, high levels of interleukin-22 inhibit hepatic gluconeogenesis but do not affect obesity and its metabolic consequences. *Cell Biosci*. 2015; 5:25. doi: 10.1186/s13578-015-0015-0.
61. Guo H., Xu B.C., Yang X.G., Peng D., Wang Y., Liu X.B. et al. A high frequency of peripheral blood IL-22 CD4 T cells in patients with new onset type 2 diabetes mellitus.  *PLoS One.* 2013; 8(7): e68446. doi: 10.1371/journal.pone.0068446
62. Fabbrini E., Cella M., McCartney S.A., Fuchs A., Abumrad N.A., Pietka T.A. et al. Association between specific adipose tissue CD4+ T-cell populations and insulin resistance in obese individuals. *Gastroenterology*. 2013;145(2):366–74 e1-3. doi:10.1053/j.gastro.2013.04.010.
63. Dalmas E., Venteclef N., Caer C., Poitou C., Cremer I., Aron-Wisnewsky J. et al. T cell-derived IL-22 amplifies IL-1beta-driven inflammation in human adipose tissue: relevance to obesity and type 2 diabetes. *Diabetes*. 2014;63(6):1966–1977. doi: 10.2337/db13-1511.
64. Hasnain S.Z., Borg D.J., Harcourt B.E., Tong H, Sheng Y.H., Ng C.P. et al. Glycemic control in diabetes is restored by therapeutic manipulation of cytokines that regulate beta cell stress. *Nat Med.* 2014; 20(12):1417–1426. doi: 10.1038/nm.3705.
65. Zhang Yi., Lelong H., Kretz S. еt аl. Characteristics and Future Cardiovascular Risk of Patients With Not-At-Goal Hypertension in General Practice in France: The AVANT’AGE Study // J. Clin. Hypertens. (Greenwich). — 2013. — Vol. 15. — P. 291-295.
66. Piepoli M.F., Hoes A.W., Agewall S. 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. *Eur J Prev Cardiol.* 2016; 23:NP1-96.
67. Cachofeiro V.; Miana M.; de las Heras N.; Martin-Fernandez B.; Ballesteros S.; Balfagon G.; Lahera V. Inflammation: A link between hypertension and atherosclerosis. Curr. *Hypertens*. Rev., 2009, 5(1), 40-48.
68. [Sandfort V](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Sandfort%20V%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=27413040), [Lai S](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Lai%20S%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=27413040), [Ahlman MA](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Ahlman%20MA%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=27413040)et al. Obesity Is Associated With Progression of Atherosclerosis During Statin Treatment. [*J Am Heart Assoc.*](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27413040) 2016; 5(7):1213-1232.
69. Sabatine M.S., Giugliano R.P., Keech A.C. et al. Evolocumab and clinical outcomes in patients with cardiovascular disease. *N Engl J Med.* 2017; 376:1713-22.
70. Collins R., Armitage J., Parish S. et al. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol-lowering with simvastatin in 5963 people with diabetes: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet.* 2003;361:2005-16.
71. Fukuda S., Hirata A., Nishizawa H. et al. Systemic arteriosclerosis and eating behavior in Japanese type 2 diabetic patients with visceral fat accumulation. Cardiovasc Diabetol. 2015; 14:8.
72. Banach M., Jankowski P., Jóźwiak J. et al. PoLA/CFPiP/PCS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias for Family Physicians. *Arch. Med. Sci.*2016; 13(1): 1–45.
73. Sidhu D., Naugler C. Fasting time and lipid levels in a community-based population: a cross-sectional study. *Arch Intern Med*. 2012; 172:1707-10.
74. Langsted A., Freiberg J.J., Nordestgaard B.G. Fasting and nonfasting lipid levels: influence of normal food intake on lipids, lipoproteins, apolipoproteins and cardiovascular risk prediction. *Circulation.*2008;.118:2047-2056.
75. Parks E.J. Recent findings in the study of postprandial lipemia. *Curr. Atheroscler. Rep*. 2001; 3:462–470.
76. Goudriaan J.R., Espirito Santo S.M., Voshol P.J. et al. The VLDL receptor plays a major role in chylomicron metabolism by enhancing LPL-mediated triglyceride hydrolysis. *J. Lipid Res.* 2004; 45:1475–1481.
77. Kalsch T., Elmas E., Nguyen X.D. et al. Alimentary lipemia enhances procoagulatory effects of inflammation in patients with a history of acute myocardial infarction complicated by ventricular fibrillation. *Int. J. Cardiol*. 2008; 123:131–137.
78. Соколов Е.И., Перова Н.В., Щукина Г.Н. Мелкие плотные частицы липопротеидов низкой плотности: механизмы образования, атерогенные свойства, возможности изменения их содержания в плазме крови. *Кардиология*. 2005;10:91–96.
79. Братусь В.В., Талаева Т.В., Шумаков В.А.; под ред. Коваленко В.Н. Ожирение, инсулинорезистентность, метаболический синдром: фундаментальные и клинические аспекты: монография. К.: *Четверта хвиля.* 2009:416.
80. Lemieux I., Couillard C., Pascot A. et al. The small, dense LDL phenotype as a correlate of postprandial lipemia in men. *Atherosclerosis*. 2000; 153: 423–432.
81. Lemieux I., Laperriere L., Dzavik V. et al. A 16-week fenofibrate treatment increases LDL particle size in type IIA dyslipidemic patients. *Atherosclerosis.* 2002; 162:363–371.
82. Przybycien K., Kornacewicz-Jach Z., Torbus-Lisiecka B. et al. Is abnormal postprandial lipemia a familial risk factor for coronary artery disease in individuals with normal fasting concentrations of triglycerides and cholesterol? *Coron. Artery Dis.* 2000; 11(5):377–381.
83. Tiret L., Gerdes C., Murphy M.J. et al. Postprandial response to fat tolerance test in young adults with a parental history of premature coronary heart disease – the EARS II study. *Eur. J. Clin. Invest.* 2000;. 30(7):578–585.
84. Parks E.J. Recent findings in the study of postprandial lipemia. *Curr. Atheroscler. Rep*. 2001; 3:462–470.
85. Przybycien K., Kornacewicz-Jach Z., Torbus-Lisiecka B. et al. Is abnormal postprandial lipemia a familial risk factor for coronary artery disease in individuals with normal fasting concentrations of triglycerides and cholesterol? *Coron. Artery Dis*. 2000. 11(5):377–381.
86. Kalsch T., Elmas E., Nguyen X.D. et al. Alimentary lipemia enhances procoagulatory effects of inflammation in patients with a history of acute myocardial infarction complicated by ventricular fibrillation. *Int. J. Cardiol.* 2008; 123:131–137.
87. Parks E.J. Recent findings in the study of postprandial lipemia. *Curr. Atheroscler. Rep.* 2001; 3:462–470.
88. Nordestgaard B.G., Benn M., Schohr P. et al. Nonfasting triglycerides and risk of myocardial infarction, ischemic heart disease, and death in men and women. *JAMA*. 2007; 298:299–308.
89. Kolovou G.D., Anagnostopoulou K.K., Daskalopoulou S.S. et al. Clinical relevance of postprandial lipaemia. *Curr. Med. Chem.* 2005; 12:1931–1945.
90. Bartlomiejczyk M.A., Penson P., Banach M. Worldwide Dyslipidemia Guideline. *Curr. Cardiovasc. Risk. Rep.* 2019; 13: 2. DOI: 10.1007/signal-12170-019-0597-x.
91. Ridker, P.M.; Morrow, D.A. C-reactive protein, inflammation and coronary risk. *Cardiol. Clin*. 2003; 21(3): 315-325.
92. Lewis G. F., Rader D. J. New insights into the regulation of HDL metabolism and reverse cholesterol transport. *Circ. Res.-*2005; 96(12):1221 – 1232.
93. Danesh J., Collins R., Peto R. et al. Lipoprotein (a) and Сoronary Heart Disease. Meta-analysis of prospective studies. *Circulation*. 2000; 120:1082 – 1085.
94. Визир В. А., Березин А. Е. Аполипопротеины как маркеры кардиоваскулярного риска. *Український медичний часопис*. 2008;. 6:53 – 61.
95. Barter P. J., Rye K. A. The rationale for using apoA-I as a clinical marker of cardiovascular risk. *J. Intern. Med.* 2006; 259(5):447 – 454.
96. Grundy S. Low-density lipoprotein, non-high- density lipoprotein, and apolipoprotein B as targets of lipid-lowering therapy. *Circulation.-*2002; 106:2526 – 2529.
97. Barter P. J., Rye K. A. The rationale for using apoA-I as a clinical marker of cardiovascular risk. *J. Intern. Med*. 2006; 259(5):447 – 454.
98. Danesh J., Collins R., Peto R. et al. Lipoprotein (a) and Сoronary Heart Disease. Meta-analysis of prospective studies. *Circulation*. 2000; 120:1082 – 1085.
99. Grundy S. Low-density lipoprotein, non-high- density lipoprotein, and apolipoprotein B as targets of lipid-lowering therapy. *Circulation.* 2002; 106:2526 – 2529.
100. Чумакова О. С., Затейщиков Д. А., Сидоренко Б. А. Аполипопротеин В: структура, функция, полиморфизм гена и связь с атеросклерозом. *Кардиология.* 2005. Том 45(N6.):43 – 56.
101. Sniderman A. D. Applying apoB to the Diagnosis and Therapy of the atherogenic dyslipoproteinemias: a clinical diagnostic algorithm. *Curr. Opin. Lipidol.-* 2004; 15(4):433 – 438.
102. LIPID study group.Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels. The Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease (LIPID) Study Group. *The New England Journal of Medicine*. 1998; 339(19):1349-1357.
103. Gotto A. M., Whitney E., Steein E. A. et al. Relation between baseline and on-treatment lipid parameters and first acute major coronary events in the Air Force. Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study (AFCAPS / TexCAPS) *Circulation*. 2000; 101(2):477 – 484.
104. Gasziou P.P, Irwig L, Heritier S. et al. Monitoring cholesterol levels: measurement error or true change? *Ann Intern Med*. 2008; 148:656-661.
105. Lamarche B., Moorjani S., Lupein P. Apolipoprotein A-1 and B levels and the risk of ischemic heart disease during a five-year Followup of men in the Quebec Cardiovascular Study.*Circulation.-*1996; 94(3):273 – 278.
106. Yusuf, S. INTER-HEART: a study of risk factors for first myocardial infarction in 52 countries and over 27,000 subjects. Paper presented at the European Society for Cardiology Congress 2004, 29 August-1 September, Munich, Germany. Summary prepared by Murphy M.S.A. [www.cardiosource.com.](http://athero.ru/www.cardiosource.com)
107. Sniderman A.D., Furberg C.D., Keech A. et al. Apolipoproteins versus lipids as indices of coronary risk and targets for statin treatment. *Lancet.* 2003; 361(9359):777-780.
108. Sniderman A.D. Applying apoB to the diagnosis and therapy of the atherogenic dyslipoproteinemias: a clinical diagnostic algorithm. *Curr.Opin.Lipidol*. 2004; 15(4):433-438.
109. Pischon T., Girman C.J., Sacks F.M. et al. Non-high-density lipoprotein cholesterol and apolipoprotein B in the predictor of coronary heart disease in men. Circulation. 2005; 112:3375-83.
110. Fisher E.A., Ginsberg H.N. Complexcity in secretory partway: the assembly and secretion of apolipoprotein B containing lipoproteins. *J.Biol.Chem*. 2002; 276(30):17377-17380.
111. Lawes C.M., Vander Hoorn S., Rodgers A. International Society of Hypertension. Global burden of blood-pressure-related disease. *Lancet.*2008; 371:1513–1518. doi: 10.1016/S0140-6736(08)60655-8.
112. Forouzanfar M.H., Liu P., Roth G.A. et al. Global burden of hypertension and systolic blood pressure of at least 110 to 115 mm Hg, 1990-2015. *JAMA*. 2017; 317:165–182. doi: 10.1001/jama.2016.19043.
113. Izzo J.L., Gradman A.H. Mechanisms and management of hypertensive heart disease: from left ventricular hypertrophy to heart failure. *Med Clin North Am*. 2004; 88:1257–1271. doi: 10.1016/j.mcna.2004.06.002.
114. Lazzeroni D., Rimoldi O., Camici P.G. From left ventricular hypertrophy to dysfunction and failure. *Circ J.* 2016; 80:555–564. doi: 10.1253/circj.CJ-16-0062.
115. Shimizu I., Minamino T. Physiological and pathological cardiac hypertrophy. *J Mol Cell Cardiol.* 2016; 97:245–262. doi: 10.1016/j.yjmcc. 2016.06.001.
116. Knöll R., Iaccarino G., Tarone G., Hilfiker-Kleiner D, Bauersachs J, Leite-Moreira AF, Sugden PH, Balligand JL; European Society of Cardiology. Towards a re-definition of ‘cardiac hypertrophy’ through a rational characterization of left ventricular phenotypes: a position paper of the Working Group ‘Myocardial Function’ of the ESC. *Eur J Heart Fail.* 2011; 13:811–819. doi: 10.1093/eurjhf/hfr071.
117. Zile M.R., Baicu C.F., Ikonomidis J.S., Stroud R.E., Nietert P.J., Bradshaw A.D., Slater R., Palmer B.M., Van Buren P., Meyer M., Redfield M.M., Bull D.A., Granzier H.L., LeWinter M.M. Myocardial stiffness in patients with heart failure and a preserved ejection fraction: contributions of collagen and titin. *Circulation.* 2015; 131:1247–1259. doi: 10.1161/ CIRCULATIONAHA. 114.013215.
118. Kamo T., Akazawa H., Komuro I. Cardiac nonmyocytes in the hub of cardiac hypertrophy. *Circ Res.* 2015; 117:89–98. doi: 10.1161/CIRCRESAHA. 117.305349.
119. Facundo H.D.T.F., Brainard R.E., Caldas F.R.L., Lucas A.M.B. Mitochondria and cardiac hypertrophy. *Adv Exp Med Biol.* 2017; 982:203–226. doi: 10.1007/978-3-319-55330-6\_11.
120. Tuomainen T., Tavi P. The role of cardiac energy metabolism in cardiac hypertrophy and failure. *Exp Cell R*e**s**. 2017; 360:12–18. doi: 10.1016/j.yexcr. 2017.03.052.
121. Kuwahara K., Kinoshita H., Kuwabara Y., Nakagawa Y., Usami S., Minami T., Yamada Y., Fujiwara M., Nakao K. Myocardin-related transcription factor A is a common mediator of mechanical stress- and neurohumoral stimulation-induced cardiac hypertrophic signaling leading to activation of brain natriuretic peptide gene expression. *Mol Cell Biol*. 2010; 30:4134–4148. doi: 10.1128/MCB.00154-10.
122. Whelan R.S., Kaplinskiy V., Kitsis R.N. Cell death in the pathogenesis of heart disease: mechanisms and significance.*Annu Rev Physiol.* 2010; 72:19–44. doi: 10.1146/annurev.physiol.010908.163111.
123. Narula J., Arbustini E., Chandrashekhar Y., Schwaiger M. Apoptosis and the systolic dysfunction in congestive heart failure. Story of apoptosis interruptus and zombie myocytes. *Cardiol Clin.* 2001; 19:113–126.
124. Abel E.D., Litwin S.E., Sweeney G. Cardiac remodeling in obesity. *Physiol Rev.* 2008; 88(2): 389-419.
125. Buchanan J., Mazumder P.K., Hu P., Chakrabarti G., Roberts M.W., Yun U.J., Cooksey R.C., Litwin S.E., Abel E.D. Reduced cardiac efficiency and altered substrate metabolism precedes the onset of hyperglycemia and contractile dysfunction in two mouse models of insulin resistance and obesity. *Endocrinology.* 2005; 146:5341–5349.
126. Mazumder P.K., O’Neill B.T., Roberts M.W., Buchanan J., Yun U.J., Cooksey R.C., Boudina S, Abel ED. Impaired cardiac efficiency and increased fatty acid oxidation in insulin-resistant *ob*/*ob* mouse hearts. *Diabetes.* 2004; 53:2366–2374.
127. Morgan E.E., Rennison J.H., Young M.E., McElfresh T.A., Kung T.A., Tserng K.Y., Hoit B.D., Stanley W.C., Chandler M.P. Effects of chronic activation of peroxisome proliferator-activated receptor-alpha or high-fat feeding in a rat infarct model of heart failure. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2006; 290: 1899–1904.
128. Okere I.C., Chess D.J., McElfresh T.A., Johnson J., Rennison J., Ernsberger P., Hoit B.D., Chandler M.P., Stanley W.C. High-fat diet prevents cardiac hypertrophy and improves contractile function in the hypertensive Dahl salt-sensitive rat. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 2005;32:825–831.
129. Okere I.C., Young M.E., McElfresh T.A., Chess D.J., Sharov V.G., Sabbah H.N., Hoit B.D., Ernsberger P., Chandler M.P., Stanley W.C. Low carbohydrate/high-fat diet attenuates cardiac hypertrophy, remodeling, altered gene expression in hypertension. *Hypertension.* 2006; 48:1116–1123.
130. Ouwens D.M., Boer C., Fodor M., de Galan P., Heine R.J., Maassen J.A., Diamant M. Cardiac dysfunction induced by high-fat diet is associated with altered myocardial insulin signalling in rats. *Diabetologia.* 2005; 48:1229–1237.
131. Park S.Y., Cho Y.R., Kim H.J., Higashimori T., Danton C., Lee M.K., Dey A., Rothermel B., Kim Y.B., Kalinowski A., Russell K.S., Kim J.K. Unraveling the temporal pattern of diet-induced insulin resistance in individual organs and cardiac dysfunction in C57BL/6 mice. *Diabetes.* 2005; 54:3530–3540.
132. Relling D.P., Esberg L.B., Fang C.X., Johnson W.T., Murphy E.J., Carlson E.C., Saari J.T., Ren J. High-fat diet-induced juvenile obesity leads to cardiomyocyte dysfunction and upregulation of Foxo3a transcription factor independent of lipotoxicity and apoptosis. *J Hypertens.* 2006; 24:549–561.
133. Carroll J.F., Zenebe W.J., Strange T.B. Cardiovascular function in a rat model of diet-induced obesity. *Hypertension.* 2006; 48:65–72.
134. Avelar E., Cloward T.V., Walker J.M., Farney R.J., Strong M., Pendleton R.C., Segerson N., Adams T.D., Gress R.E., Hunt S.C., Litwin S.E. Left ventricular hypertrophy in severe obesity: interactions among blood pressure, nocturnal hypoxemia, body mass. *Hypertension.* 2007; 49:34–39.
135. Morricone L., Malavazos A.E., Coman C., Donati C., Hassan T., Caviezel F. Echocardiographic abnormalities in normotensive obese patients: relationship with visceral fat. *Obes Res.* 2002; 10:489–498.
136. Poirier P., Giles T.D., Bray G.A., Hong Y., Stern J.S., Pi-Sunyer F.X., Eckel R.H. Obesity and cardiovascular disease: pathophysiology, evaluation, effect of weight loss: an update of the 1997 American Heart Association Scientific Statement on Obesity and Heart Disease from the Obesity Committee of the Council on Nutrition, Physical Activity, Metabolism. *Circulation.* 2006; 113:898–918.
137. Wong C.Y., O’Moore-Sullivan T., Leano., Byrne N., Beller E., Marwick T.H. Alterations of left ventricular myocardial characteristics associated with obesity. *Circulation.* 2004; 110:3081–3087.
138. Iacobellis G. True uncomplicated obesity is not related to increased left ventricular mass and systolic dysfunction. *J Am Coll Cardiol.* 2004; 44:2257–2258.
139. Iacobellis G., Ribaudo M.C., Zappaterreno A., Iannucci C.V., Di Mario U., Leonetti F. Adapted changes in left ventricular structure and function in severe uncomplicated obesity. *Obes Res.* 2004; 12:1616–1621.
140. Alpert M.A., Hashimi M.W. Obesity and the heart. *Am J Med Sci.*1993; 306:117–123.
141. Alpert M.A., Lambert C.R., Panayiotou H., Terry B.E., Cohen M.V., Massey C.V., Hashimi M.W., Mukerji V. Relation of duration of morbid obesity to left ventricular mass, systolic function, and diastolic filling, and effect of weight loss. *Am J Cardiol.*1995; 76:1194–1197.
142. Peterson L.R., Waggoner A.D., Schechtman K.B., Meyer T., Gropler R.J., Barzilai B., Davila-Roman V.G. Alterations in left ventricular structure and function in young healthy obese women: assessment by echocardiography and tissue Doppler imaging. *J Am Coll Cardiol.* 2004; 43:1399–1404.
143. Heckbert S.R., Post W., Pearson G.D., Arnett D.K., Gomes A.S., Jerosch-Herold M., Hundley W.G., Lima J.A., Bluemke D.A. Traditional cardiovascular risk factors in relation to left ventricular mass, volume, systolic function by cardiac magnetic resonance imaging: the Multiethnic Study of Atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol.* 2006; 48: 2285–2292.
144. Kvakan H., Luft F.C., Muller D.N. Role of the immune system in hypertensive target organ damage. *Trends Cardiovasc Med.* 2009; 19:242–246. doi: 10.1016/j.tcm.2010.02.004.
145. McMaster W.G., Kirabo A., Madhur M.S., Harrison D.G. Inflammation, immunity, and hypertensive end-organ damage. *Circ Res.* 2015; 116:1022–1033. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.116.303697.
146. Altara R., Mallat Z., Booz G.W., Zouein F.A. The CXCL10/CXCR3 axis and cardiac inflammation: implications for immunotherapy to treat infectious and noninfectious diseases of the heart. *J Immunol Res.* 2016; 2016:4396368. doi: 10.1155/2016/4396368.
147. Behr T.M., Willette R.N., Coatney R.W., Berova M., Angermann C.E., Anderson K., Sackner-Bernstein J.D., Barone F.C. Eprosartan improves cardiac performance, reduces cardiac hypertrophy and mortality and downregulates myocardial monocyte chemoattractant protein-1 and inflammation in hypertensive heart disease. *J Hypertens.* 2004; 22:583–592.
148. Yoshida K., Kim-Mitsuyama S., Wake R., Izumiya Y., Izumi Y., Yukimura T., Ueda M., Yoshiyama M., Iwao H. Excess aldosterone under normal salt diet induces cardiac hypertrophy and infiltration via oxidative stress. *Hypertens Res.*2005; 28:447–455. doi: 10.1291/hypres.28.447.
149. Ogata T., Miyauchi T., Sakai S., Takanashi M., Irukayama-Tomobe Y., Yamaguchi I. Myocardial fibrosis and diastolic dysfunction in deoxycorticosterone acetate-salt hypertensive rats is ameliorated by the peroxisome proliferator-activated receptor-alpha activator fenofibrate, partly by suppressing inflammatory responses associated with the nuclear factor-kappa-B pathway. *J Am Coll Cardiol.* 2004; 43:1481–1488. doi: 10.1016/j.jacc.2003.11.043.
150. Levick S.P., Murray D.B., Janicki J.S., Brower G.L. Sympathetic nervous system modulation of inflammation and remodeling in the hypertensive heart. *Hypertension.* 2010; 55:270–276. doi: 10.1161/ HYPERTENSIONAHA.1 09.142042.
151. Deckx S., Heggermont W., Carai P., Rienks M., Dresselaers T., Himmelreich U., Van Leeuwen R., Lommen W., van der Velden J., Gonzalez A., Diez J., Papageorgiou A.P., Heymans S. Osteoglycin prevents the development of age-related diastolic dysfunction during pressure overload by reducing cardiac fibrosis and inflammation. *Matrix Biol.* 2018; 66:110–124. doi: 10.1016/j.matbio. 2017.09.002.
152. Ghigo A., Franco I., Morello F., Hirsch E. Myocyte signalling in leucocyte recruitment to the heart. *Cardiovasc Res.* 2014; 102:270–280. doi: 10.1093/cvr/cvu030.
153. Despres J.P. Inflammation and cardiovascular disease: is abdominal obesity the missing link? *Int J Obes Relat Metab Disord.* 2003; 27(Suppl 3):22–24.
154. Despres J.P., Lemieux I. Abdominal obesity and metabolic syndrome. *Nature.* 2006; 444:881–887.
155. Lee Y.H., Pratley R.E. The evolving role of inflammation in obesity and the metabolic syndrome. *Curr Diab Rep.* 2005; 5:70–75.
156. Lisman K.A., Stetson S.J., Koerner M.M., Farmer J.A., Torre-Amione G. The role of inflammation in the pathogenesis of heart failure. *Curr Cardiol Rep.* 2002; 4:200–205.
157. Tanaka T., Ozaki K. Inflammation as a risk factor for myocardial infarction. *J Hum Genet.* 2006;51:595–604.
158. Ingelsson E., Arnlov J., Sundstrom J., Lind L. Inflammation, as measured by the erythrocyte sedimentation rate, is an independent predictor for the development of heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2005; 45:1802–1806.
159. Mueller C., Laule-Kilian K., Christ A., Brunner-La Rocca H.P., Perruchoud A.P. Inflammation and long-term mortality in acute congestive heart failure. *Am Heart J.* 2006; 151:845–850.
160. Gullestad L., Kjekshus J., Damas J.K., Ueland T., Yndestad A., Aukrust P. Agents targeting inflammation in heart failure. *Expert Opin Invest Drugs.*2005; 14:557–566.
161. Von Eynatten M., Hamann A., Twardella D., Nawroth P.P., Brenner H., Rothenbacher D. Relationship of adiponectin with markers of systemic inflammation, atherogenic dyslipidemia, heart failure in patients with coronary heart disease. *Clin Chem.* 2006; 52:853–859.
162. Aukrust P., Yndestad A., Damas J.K., Gullestad L. Inflammation and chronic heart failure: potential therapeutic role of intravenous immunoglobulin. *Autoimmun Rev.* 2004; 3:221–227.
163. Hilfiker-Kleiner D., Landmesser U., Drexler H. Molecular mechanisms in heart failure focus on cardiac hypertrophy, inflammation, angiogenesis, apoptosis. *J Am Coll Cardiol*. 2006; 48:A56–66.
164. Hotamisligil G.S. Inflammation and metabolic disorders. *Nature*. 2006; 444:860–867.
165. Shoelson S.E., Lee J., Goldfine A.B. Inflammation and insulin resistance. *J Clin Invest.* 2006; 116:1793–1801.
166. Nakamura K., Fuster J.J., Walsh K. Adipokines: a link between obesity and cardiovascular disease. *J Cardiol*. 2014; 63(4): 250-259.
167. Samaras K., Botelho N.K., Chisholm D.J., Lord R.V. Subcutaneous and visceral adipose tissue gene expression of serum adipokines that predict type 2 diabetes. *Obesity* (Silver Spring) 2010; 18:884–889.
168. Chatterjee T.K., Stoll L.L., Denning G.M., Harrelson A., Blomkalns A.L., Idelman G., Rothenberg F.G., Neltner B., Romig-Martin S.A., Dickson E.W., Rudich S., Weintraub N.L. Proinflammatory phenotype of perivascular adipocytes: influence of high-fat feeding. *Circ Res.* 2009; 104:541–549.
169. Ouchi N., Parker J.L., Lugus J.J., Walsh K. Adipokines in inflammation and metabolic disease. *Nat Rev Immunol.* 2011; 11: 85–97.
170. Ouchi N, Kihara S, Funahashi T, Matsuzawa Y, Walsh K. Obesity, adiponectin and vascular inflammatory disease. *Curr Opin Lipidol.* 2003; 14:561–566.
171. Berg A.H., Scherer P.E. Adipose tissue, inflammation, and cardiovascular disease. *Circ Res.* 2005; 96:939–949.
172. Ouchi N., Higuchi A., Ohashi K., Oshima Y., Gokce N., Shibata R., Akasaki Y., Shimono A., Walsh K. Sfrp5 is an anti-inflammatory adipokine that modulates metabolic dysfunction in obesity. *Science.* 2010; 329:454–457.
173. Renna N.F., Heras N., Miatello R.M. Pathophysiology of vascular remodeling in hypertension. *Int J of Hypertens*. 2013; 2013: doi: [10.1155/2013/808353](https://dx.doi.org/10.1155%2F2013%2F808353)
174. Glagov S., Weisenberg E., Zarins C.K., Stankunavicius R., Kolettis G.J. Compensatory enlargement of human atherosclerotic coronary arteries. *The New England Journal of Medicine*. 1987; 316(22):1371–1375.
175. Feihl F, Liaudet L, Waeber B, Levy BI. Hypertension: a disease of the microcirculation? *Hypertension*. 2006; 48(6):1012–1017.
176. Mulvany M.J. Small artery remodeling in hypertension. *Current Hypertension Reports*. 2002; 4(1):49–55.
177. Simon G. Pathogenesis of structural vascular changes in hypertension. *Journal of Hypertension*. 2004; 22(1):3–10.
178. Ashcheulova T. V., Honchar О, Smyrnova V, Gerasimchuk N, Ivanchenko S. Left ventricular remodeling in hypertension: evolution of the approach. *Inter Collegas*. 2017; 4 (1):10–14.
179. Sack MN. Tumor necrosis factor-*α* in cardiovascular biology and the potential role for anti-tumor necrosis factor-*α* therapy in heart disease. *Pharmacology and Therapeutics*. 2002; 94(1-2):123–135.
180. Patti G, Di Sciascio G, D’Ambrosio A, Dicuonzo G, Abbate A, Dobrina A. Prognostic value of interleukin-1 receptor antagonist in patients undergoing percutaneous coronary intervention. *American Journal of Cardiology*. 2002;89(4):372–376.
181. Hernández-Rodríguez J, Segarra M, Vilardell C, et al. Elevated production of interleukin-6 is associated with a lower incidence of disease-related ischemic events in patients with giant-cell arteritis: angiogenic activity of interleukin-6 as a potential protective mechanism. *Circulation*. 2003;107(19):2428–2434.
182. Ashcheulova T. TNF-alpha, IL-10, IL-6 serum activity in patients with obesity-associated arterial hypertension depend on bronchial obstruction presence. *22nd European Meeting on Hypertension and Cardiovascular Protection. – London (Great Britain)*. 2012: 618.
183. Ащеулова Т.В. Інтерлейкінемія, артеріальна гіпертензія, що асоційована з предіабетом та цукровим діабетом 2 типу: Фокус на гендерні відмінності / Т.В. Ащеулова, О.М. Ковальова, М.А. Сайєд, А.Н. Абдель Нур // Український кардіологічний журнал. – 2014. - №6. – С.46-53.
184. Segiet A, Smykiewicz P, Kwiatkowski P, Żera T. Tumour necrosis factor and interleukin 10 in blood pressure regulation in spontaneously hypertensive and normotensive rats. *Cytokine*. 2019;113:185-194. doi:10.1016/j.cyto.2018.07.003.
185. ESC Authors/Task Force Members. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension. *European Heart Journal*. 2013; 34: 2159‑219.
186. Obesity: preventing and managing the global epidemic: report of a WHO consultation / WHO Geneva: WHO, 2000; 894: 253.
187. Робоча група з артеріальної гіпертензії Укр. асоц. кардіологів. Артеріальна гіпертензія. Оновлена та адаптована клінічна настанова, заснована на доказах (2012 рік): практичні рекомендації. Артериальная гипертензия. 2012;1:96-152.
188. Du Bois, D., Du Bois Е. A formula to estimate the approximate surface area if height and weight be known. *Arch. Intern. Med.*  1916; 17:863–871.
189. Waist Circumference and Waist–Hip Ratio: report of a WHO Expert Consultation / WHO. – Geneva: WHO, 2008; 39.
190. Mach F, Baigent C, Catapano AL, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J*. 2020;41(1):111-188. doi:10.1093/eurheartj/ehz455.
191. Mitchell C, Rahko PS, Blauwet LA, et al. Guidelines for Performing a Comprehensive Transthoracic Echocardiographic Examination in Adults: Recommendations from the American Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr*. 2019;32(1):1-64. doi:10.1016/j.echo.2018.06.004.
192. Halperin, Jonathan L., et al. "Further Evolution of the ACC/AHA Clinical Practice Guideline Recommendation Classification System: a Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force On Clinical Practice Guidelines." *Circulation,*vol. 133, no. 14, 2016, pp. 1426-8.
193. Arnett DK, Claas SA. Tracing and Assessing the Evolution of Clinical Guidelines. Journal of the American Heart Association. 2019 Oct;8(19):e014060. DOI: 10.1161/jaha.119.014060.
194. Pignoli, Р., Tremoli, E., Poli, A., Oreste, P., Paoletti, R. (1986). Intimal plus medial thickness of the arterial wall: a direct measurement with ultrasound imaging. Circulation, 74, 1399-1406.
195. [Laurent, S](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Laurent%20S%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=17000623)., [Cockcroft, J](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Cockcroft%20J%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=17000623)., [Van Bortel, L](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Van%20Bortel%20L%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=17000623)., [Boutouyrie, P](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Boutouyrie%20P%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=17000623)., [Giannattasio, C](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Giannattasio%20C%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=17000623)., [Hayoz, D](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Hayoz%20D%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=17000623)., [Struijker-Boudier, H](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Struijker-Boudier%20H%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=17000623). (2006). Expert consensus document on arterial stiffness: methodological issues and clinical applications. European Heart Journal, 27, 2588-2605.
196. Docenko, N.Ja., Docenko, S.Ja., Porada, L.V. (2011). Tehnicheskie vozmozhnosti issledovanija uprugojelasticheskih svojstv sosudov. [Technical possibilities of studying the elastic properties of vessels]. Arterial'naja gipertenzija, 2(16), 69-73.
197. Безродная, Л.В. Артериальная гипертензия и дислипидемия / Л.В. Безродная // Здоров’я України. – 2007. – №8. – С.28-29 (Bezrodnaya, L.V. Arterial Hypertension and Dislipidemia [Text] / L.V. Bezrodnaya // Health of Ukraine . – 2007. – №8. – P. 28-29).
198. Herder, C. Serum levels of interleukin-22, cardiometabolic risk factors and incident type 2 diabetes: KORA F4/FF4 study / C. Herder, M. Kannenberg, Carstensen-Kirberg M. [et al.] // Cardiovascular Diabetology. – 2017. – Vol.16. – P. 17.
199. Poulos S. P. The development and endocrine functions of adipose tissue / S.P. Poulos, D.B. Hausman, G.J. Hausman // Molecular and Cellular Endocrinology. – 2010. – Vol. 323(1). – P. 20-34.
200. Kearney, P. Worldwide prevalence of hypertension: a systematic review / P. Kearney, M. Whelton, K. Reynolds [et al.] // J. of Hypertens. — 2004. — Vol. 22. — P.11—19.].
201. Xu T. Relationship of C-reactive protein with hypertension and interactions between increased C-reactive protein and other risk factors on hypertension in Mongolion people, China / T. Xu, W. Tong, Y. Liu [et al.] // Circulation Journal. – 2008. – Vol. 72(8). – P. 1324-1328.
202. Ащеулова Т. В. Клиническое значение вариантов эксцентрического ремоделирования левого желудочка сердца у больных артериальной гипертензией / Т. В. Ащеулова, А. В. Гончарь, С. В. Иванченко [и др.] // Щорічні терапевтичні читання :  від досліджень до реалій клінічної практики ХХІ століття :  матеріали наук.-практ. конф. з міжнар. участю, присвяченої пам’яті акад. Л. Т. Малої, 23–24 квітня 2015 р. / НАМН України, МОЗ України, ДУ «Національний інститут терапії ім. Л. Т. Малої НАМН». — Харків, 2015. — С. 20.
203. Alpert M. A. Effects of Obesity on Cardiovascular Hemodynamics, Cardiac Morphology, and Ventricular Function / M. A. Alpert, J. Omran, B. P. Bostick // Curr. Obes. Rep. — 2016. — Vol. 15. — P. 156–171.
204. Associations between body mass index, ambulatory blood pressure findings, and changes in cardiacstructure :  relevance of pulse and nighttime pressures / M. Fedecostante, F. Spannella, F. Giulietti [et al.] // J. Clin. Hypertens. (Greenwich). — 2015. — Vol. 17 (2). — P. 147–153.
205. Проблеми здоров’я і медичної допомоги та модель покращення в сучасних умовах: посібник / Нац. акад. мед. наук України, ННЦ «Ін-т кардіології ім. акад. М.Д. Стражеска»; під ред. В. М. Коваленка, В. М. Корнацького. – К. : Гордон, 2016. – 261 с.
206. Rocha E. Cardiovascular risk scores: Usefulness and limitations. *Rev Port Cardiol*. 2016;35(1):15-18. doi:10.1016/j.repc.2015.11.002.
207. Белозоров А.П. Т-хэлперы-17 – новая субпопуляция эффекторных хэлперных CD4+ лимфоцитов. *Лаб.діагностика*. 2011; 1(55): 57-63.
208. Sugita S, Kawazoe Y, Imai A, Usui Y, Takahashi M, Mochizuki M. Suppression of IL-22- producing T helper 22 cells by RPE cells via PD-L1/PD-1 interactions. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2013; 54:6926–6933.
209. Zaidi T, Zaidi T, Cywes-Bentley C, Lu R, Priebe GP, Pier GB. Microbiota-Driven Immune Cellular Maturation Is Essential for Antibody-Mediated Adaptive Immunity to Staphylococcus aureus Infection in the Eye. *Infect Immun*. 2014; 82:3483–3491.
210. Sugita S, Kawazoe Y, Imai A, Kawaguchi T, Horie S, Keino H, Takahashi M, Mochizuki M. Role of IL-22− and TNF-alpha-producing Th22 cells in uveitis patients with Behcet's disease. *J Immunol*. 2013; 190:5799–5808.
211. Witte E, Witte K, Warszawska K, Sabat R, Wolk K. Interleukin-22: A cytokine produced by T, NK and NKT cell subsets, with importance in the innate immune defense and tissue protection. *Cytokine & Growth Factor Reviews*. 2010; 21:365–379.
212. Sonnenberg GF, Fouser LA, Artis D. Border patrol: regulation of immunity, inflammation and tissue homeostasis at barrier surfaces by IL-22. *Nat Immunol*. 2011; 12:383–390.
213. Fabbrini E, Cella M, McCartney SA, Fuchs A, Abumrad NA, Pietka TA, Chen Z, Finck BN, Han DH, Magkos F, Conte C, Bradley D, Fraterrigo G, Eagon JC, Patterson BW, Colonna M, Klein S. Association between specific adipose tissue CD4+ T-cell populations and insulin resistance in obese individuals. *Gastroenterology*. 2013; 145:366–374. e1–e3.
214. Cordero-Coma M, Calleja S, Llorente M, Rodriguez E, Franco M, Ruiz de Morales JG. Serum cytokine profile in adalimumab-treated refractory uveitis patients: decreased IL-22 correlates with clinical responses. *Ocul Immunol Inflamm.* 2013; 21:212–219.
215. Kong Q, Xue Y, Wu W, Yang F, Liu Y, Gao M, Lai W, Pan X. IL-22 exacerbates the severity of CVB3-induced acute viral myocarditis in IL-17A-deficient mice. *Mol Med Rep*. 2013; 7:1329– 1335.
216. Rainard P, Cunha P, Bougarn S, Fromageau A, Rossignol C, Gilbert FB, Berthon P. T helper 17- associated cytokines are produced during antigen-specific inflammation in the mammary gland. *PLoS One*. 2013; 8:e63471.
217. Dudakov JA, Hanash AM, Jenq RR, Young LF, Ghosh A, Singer NV, West ML, Smith OM, Holland AM, Tsai JJ, Boyd RL, van den Brink MRM. Interleukin-22 Drives Endogenous Thymic Regeneration in Mice. *Science*. 2012; 336:91–95.
218. Sabat R, Wolk K. Deciphering the role of interleikin-22 in metabolic alterations. *Cell Biosci*. 2015; 5: 68 DOI 10.1186/s13578-015-0060-8.
219. Zenewicz LA, Flavell RA. Recent advances in Il-22 biology. *Int Immunol*. 2011; 23: 159-163.
220. Ye J, Liu L, Ji Q, Huang Y, Shi Y, Shi L, Liu J, Wang M, Xu Y, Jiang H, Wang Z, Lin Y, Wan J. Anti-Interleukin-22-neutralizing antibody attenuates Angiotensin II-induced cardiac hypertrophy in mice. *Hindawi Mediators of Inflammation.* 2017; Article ID: 5635929. <http://doi.org/10.1155/2017/5635929>.
221. Gangemi S, Parisi P, Ricciardi L, et.al. Is interleukin-22 a possible indicator of chronic heart failure’s progression? *Archives of Herontology and Geriatrics*. 2010; Vol.50(3): 311-314.