

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ХАРКІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

АРТЕРІАЛЬНА ГІПЕРТЕНЗІЯ ТА КОМОРБІДНІСТЬ

МОНОГРАФІЯ

За редакцією О. М. Біловола

Харків
ХНМУ
2020

Затверджено
Вченою радою ХНМУ.
Протокол № 11 від 19.12.2019.

Авторський колектив:

Андон'єва Н. М., Березін О. Є., Березін О. О., Біловола О. М., Боб А. О., Валієва М. Ю., Гуц О. А., Дубовик М. Я., Жебель В. М., Князькова І. І., Ковальова О. М., Коцюба О. І., Кремзер О. О., Лісовий В. М., Лозинський С. Е., Лозинська М. С., Лахно І. В., Пасечко Н. В., Пасієшвілі Л. М., Пасієшвілі Т. М., Радецька Л. В., Савченко І. П., Салахиддинов З. С., Самура Т. О., Смачило І. В., Старжинська О. Л., Усманова У. І., Хоміцька А. І., Ергашева З. Аб., Юсупова Ш. К., Ярема Н. І.

Рецензенти:

Коркушко О. В. – д-р мед. наук, акад. (ДУ «Інститут геронтології ім. Д. Ф. Чеботарьова НАМН України»)
Сіренко Ю. М. – д-р мед. наук, проф. (ННЦ «Інститут кардіології ім. акад. М. Д. Стражеска НАМН України»)

А 86 **Артеріальна гіпертензія та коморбідність:** монографія / Н. М. Андон'єва, О. Є. Березін, О. О. Березін та ін. ; за ред. О. М. Біловола. – Харків : ХНМУ, 2019. – 176 с.

Монографія присвячена одній з найактуальніших і складних проблем клінічної медицини – діагностиці та лікуванню серцево-судинних захворювань. Розглянуті питання епідеміології гіпертонічної хвороби з урахуванням поліморфізму окремих генів в різних регіонах України, висвітлені вікові зміни ендотеліальної функції при цьому захворюванні, сучасні стратегії лікування артеріальної гіпертензії. Представлені сучасні підходи до діагностики вторинної артеріальної гіпертензії при ендокринних захворюваннях, а також до менеджменту вагітних із прееклампсією. Детально розглянуті сучасні підходи до ведення хворих з серцево-судинною патологією та коморбідними станами та питання фармакотерапії серцево-судинних захворювань.

Для кардіологів, лікарів загальної практики – сімейної медицини, нефрологів та ендокринологів.

УДК 616.12-008.331.1-06

© Харківський національний
медичний університет, 2020
© Андон'єва Н. М., Березін О. Є.,
Березін О. О. та ін., 2020

ЗМІСТ

Передмова	5
Перелік умовних позначень, символів, одиниць, скорочень і термінів	6
1. Артеріальна гіпертензія в структурі коморбідності у пацієнтів з хронічними хворобами нирок (Лісовий В. М., Андон'єва Н. М., Дубовик М. Я., Гуц О. А., м. Харків, Україна)	8
2. Лікування порушень сну у пацієнтів з артеріальною гіпертензією та ожирінням (Біловол О.М., Князькова І. І., м. Харків, Україна)	34
3. Некласичні імунні фенотипи циркулюючих ендотеліальних прогеніторних клітин CD309/TIE2 ⁺ ТА CD14/TIE2 ⁺ як предиктори метаболічного синдрому (Березін О. Є., Кремзер О. О., Самура Т. О., Березін О. О., м. Запоріжжя, Україна)	43
4. Можливості кількісного визначення гіпертрофії лівого шлуночка за даними ЕКГ (Жебель В. М., Лозинський С. Е., Лозинська М. С., Старжинська О. Л., м. Вінниця, Україна)	54
5. Артеріальна гіпертензія та цукровий діабет. Вивчення проблеми (Салахїддинов З. С., Усманова У. І., Валієва М. Ю., Юсупова Ш. К., Ергашева З. Аб., м. Андижан, Узбекистан)	62
6. Артеріальна гіпертензія та гіперфункція щитоподібної залози (Салахїддинов З. С., Усманова У. І., Валієва М. Ю., Юсупова Ш. К., Ергашева З. Аб., м. Андижан, Узбекистан)	101
7. Перебіг артеріальної гіпертензії у ВІЛ-інфікованій популяції (Салахїддинов З. С., Усманова У. І., Валієва М. Ю., Юсупова Ш. К., Ергашева З. Аб., м. Андижан, Узбекистан)	115
8. Особливості перебігу гіпертонічної хвороби у жінок постменопаузального періоду з порушеннями мінеральної щільності кісткової тканини та дисліпідемією (Ярема Н. І., Пасєчко Н. В., Коцюба О. І., Хоміцька А. І., Радецька Л. В., Савченко І. П., Боб А. О., Смачило І. В., м. Тернопіль, Україна)	122
9. Профілактика артеріальної гіпертензії у жінок з синдромом полікістозних яєчників – міждисциплінарний підхід (Лахно І. В., м. Харків, Україна)	143
10. Артеріальна гіпертензія та кислотозалежні захворювання травного тракту: гастроезофагеальна рефлюксна хвороба та пептична виразка (Пасієшвілі Т. М., Ковальова О. М., Пасієшвілі Л. М., м. Харків, Україна)	157
11. Аортальні вади серця та артеріальна гіпертензія (Жадан А. В., м. Харків, Україна)	164

ПЕРЕДМОВА

Серцево-судинні захворювання є однією з найактуальніших медико-соціальних проблем сьогодення внаслідок значної та зростаючої їх розповсюдженості, а також прогресуючого їх «омолодження». Згідно з сучасними українськими популяційними дослідженнями, на артеріальну гіпертензію страждає третина населення, серед яких 5 млн є особами працездатного віку. Серед найбільш частих ускладнень артеріальної гіпертензії виділяють інсульт, інфаркт міокарда, гостру та хронічну серцеву недостатність, виникнення яких притаманне, насамперед, хворим з неконтрольованим перебігом гіпертензії. При цьому прогнозується ще більше погіршення медико-демографічної ситуації в майбутньому, якщо не вдасться здолати загрозливі тенденції зростання і поширеності серцево-судинної патології. На сьогодення наша країна займає одне з перших місць в Європі за рівнем смертності від хвороб системи кровообігу та мозкових інсультів.

У монографії розглянуті питання епідеміології гіпертонічної хвороби з урахуванням поліморфізму окремих генів у різних регіонах України. За генотипами встановлено групи ризику змін ключових ланок патогенезу артеріальної гіпертензії. Розглянуто способи підвищення проангіогенної активності ендотелію на підставі вивчення взаємозв'язку рівня фактора росту ендотелію судин з функціональним станом ендотелію та активністю внутрішньосудинного запалення у хворих похилого віку з гіпертонічною хворобою.

Викладено аналіз супутньої патології хвороб серця та судин у хворих на хронічну хворобу нирок. Програма розвитку нефрологічної служби передбачає своєчасний підхід до співпраці спеціалістів різних галузей медицини при наданні медичної допомоги пацієнту на різних стадіях хронічної хвороби нирок. Представлені сучасні підходи до діагностики вторинної артеріальної гіпертензії при ендокринних захворюваннях, а також лікування порушень сну у пацієнтів з артеріальною гіпертензією та ожирінням.

Розглянуті новітні підходи до ведення хворих з серцево-судинною патологією. Висвітлені діагностичні та терапевтичні напрямки ведення аортальних вад серця та артеріальної гіпертензії. Розглянуті питання профілактики артеріальної гіпертензії у жінок з синдромом полікістозних яєчників, особливості перебігу гіпертонічної хвороби у жінок постменопаузального періоду з порушеннями мінеральної щільності кісткової тканини та дисліпідемією, перебігу артеріальної гіпертензії у ВІЧ-інфікованої популяції. Приділено увагу питанням підвищення ефективності лікування хворих на гіпертонічну хворобу та супутній цукровий діабет.

Монографія «Артеріальна гіпертензія та коморбідність» є результатом поєднання досвіду світових та вітчизняних фахівців, а також власного досвіду авторів.

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ, ОДИНИЦЬ, СКОРОЧЕНЬ І ТЕРМІНІВ

АМГ	– антимюллерів гормон
А	– андростендіон
АГ	– артеріальна гіпертензія
АГТ	– антигіпертензивна терапія
АОС	– антиоксидантна система
АС	– аортальний стеноз
АТ	– артеріальний тиск
АОЗ	– антиоксидантний захист
ВШ	– відношення шансів
ВР	– відносний ризик
ГКН	– глюкоза в сироватці крові натще
ГЛШ	– гіпертрофія лівого шлуночка
ГХ	– гіпертонічна хвороба
ДАТ	– діастолічний артеріальний тиск
ДІ	– добовий індекс
ДМАТ	– добовий моніторинг артеріального тиску
ДН	– діабетична нефропатія
ЕКГ	– електрокардіографія
ЕПК	– ендотеліальні прогеніторні клітини
ЕПО	– еритропоетин
ЕхоКГ	– ехокардіографія
Е2	– естрадіол
ЗХС	– загальний холестерин
ІАПФ	– інгібітори ангіотензинперетворюючого ферменту
ІМТ	– індекс маси тіла
ІРКТ	– індекс ремоделювання кісткової тканини
ІМ	– інфаркт міокарда
іММЛШ	– індекс маси лівого шлуночка
ІХС	– ішемічна хвороба серця
КА	– коефіцієнт атерогенності
КОК	– комбіновані оральні контрацептиви
КТ	– каталаза
ЛШ	– лівий шлуночок
ЛГ	– лютеїнізуючий гормон
МА	– малоновий альдегід
ММЛШ	– маса міокарда лівого шлуночка
МНО	– метаболічно не активне ожиріння
МС	– метаболічний синдром
МЦКТ	– мінеральна щільність кісткової тканини
НПЗЗ	– нестероїдні протизапальні засоби
ПОЛ	– перекисне окиснення ліпідів
РААС	– ренін-ангіотензин-альдостеронова система
РАС	– ренін-ангіотензинова система
САТ	– систолічний артеріальний тиск

СОД	– супероксиддисмутаза
СПКЯ	– синдром полікістозних яєчників
СРБ	– С-реактивний білок
ССЗ	– серцево-судинні захворювання
ССУ	– серцево-судинні ускладнення
Т	– тестостерон
ТГ	– тригліцериди
ФСГ	– фолікулостимулюючий гормон
ХОЗЛ	– хронічна обструктивна хвороба легенів
ХС ЛПВЩ	– холестерин ліпопротеїдів високої щільності
ХС ЛПНЩ	– холестерин ліпопротеїдів низької щільності
ХНН	– хронічна ниркова недостатність
ХСН	– хронічна серцева недостатність
ХХН	– хронічна хвороба нирок
ЦД	– цукровий діабет
ЧСС	– частота серцевих скорочень
ШКФ	– швидкість клубочкової фільтрації
АМ (Age Matched)	– відсоткове співвідношення МЦКТ у пацієнта до стандартизованих середніх популяційних показників
ВМС	– вміст мінералів у кістковій тканині
ВМД	– мінеральна щільність досліджуваної кісткової тканини
ІЛ	– інтерлейкін
НьА1с	– рівень глікозильованого гемоглобіну
SH-групи	– сульфгідрильні групи
Т	– стандартизоване відхилення від показника середньої максимальної мінеральної щільності кісткової тканини
TNF	– фактор некрозу пухлин
Z	– стандартизоване відхилення від середніх популяційних показників мінеральної щільності кісткової тканини
А	– адреналін
АГ	– артеріальна гіпертензія
ДА	– дофамін
ІМТ	– індекс маси тіла
КА	– катехоламіни
МАО	– моноаміноксидаза
МДА	– малоновий діальдегід
НА	– норадреналін
ПОЛ	– перекісне окислення ліпідів
РААС	– ренін-ангіотензин-альдостеронова система
САС	– симпатoadреналова система
ЦД-2	– цукровий діабет 2-го типу
ССЗ	– серцево-судинні захворювання
ТТГ	– тиреотропний гормон
ФР	– фактор ризику

1. АРТЕРІАЛЬНА ГІПЕРТЕНЗІЯ В СТРУКТУРІ КОМОРБІДНОСТІ У ПАЦІЄНТІВ З ХРОНІЧНИМИ ХВОРОБАМИ НИРОК

Взаємозв'язок діяльності організму з органами сечовидільної системи очевидний. Їх безперервна спільна діяльність підтримує гомеостаз, забезпечує злагодженість процесів, захищає. У той же час в реальному житті ідеальний з точки зору природи організм щомиті стикається з безліччю патологічних агентів, під дією яких окремі його складові виходять з ладу, призводячи до розвитку захворювання. Після цього сотні адаптаційних і захисних механізмів запуснуть тисячі хімічних реакцій і фізіологічних процесів, спрямованих на пригнічення, обмеження і повне усунення хвороби, а також на попередження її ускладнень.

Однією з головних особливостей сучасної медицини є той факт, що різні захворювання втрачають свій мононозологічний характер, набуваючи статус коморбідності.

Співіснування декількох хвороб у одного пацієнта у вітчизняних роботах описують як «поєднані», «супутні», «асоційовані» захворювання або стани. У зарубіжній літературі частіше застосовують терміни «коморбідні» захворювання або стани, «коморбідність» «поліморбідність», «мультиморбідність».

На думку деяких авторів, найбільш поширені два терміни: «коморбідність» і «поліморбідність». Незважаючи на те, що дані поняття більшість клініцистів використовують як синоніми, в даний час коморбідність визначена як наявність одночасно декількох захворювань, пов'язаних єдиним патогенетичним механізмом, а поліморбідність – як наявність множинних захворювань, можливо, не пов'язаних між собою.

Подібні розбіжності стосуються і поняття «мультиморбідність». Деякі автори визначають цей термін як наявність множинних захворювань, не пов'язаних між собою доведеними на даний момент патогенетичними механізмами. Інші стверджують, що мультиморбідність – поєднання безлічі хронічних або гострих захворювань у однієї людини, не роблячи наголосу на єдність або різницю їх патогенезу.

Історичні аспекти походження даних термінів підкреслюють різницю їх значень. В основі слова «поліморбідність» лежать дві головних складових: «poly» і «morbidity». Слово «poly» має грецьке походження (polus) і означає «багато-багато». Слово «morbidity» (захворюваність) вперше згадується в 1656 р. і має латинське походження (від слова morbidus – хворий), яке, в свою чергу, походить від слова morbus – хвороба.

Спочатку термін використовували в країнах, де населення говорить мовами романо-німецької групи, лише потім він отримав подальше поширення на території країн Східної Європи і нинішніх країн СНД. Так, в українській мові використовують термін «поліморбідність», в чеському – «polymorbidity», в білоруській «палімарбіднасць». Поширення цього слова відбулося завдяки активації наукового і науково-практичного співробіт-

ництва країн Східної і Західної Європи, і в даний час термін «поліморбідність» міцно увійшов в ужиток медичної термінології більшості країн, включаючи Україну.

У 1970 р. Alvan Feinstein, видатний американський лікар, дослідник і епідеміолог, запропонував поняття «коморбідність» (лат. со – разом, morbus – хвороба). Він вкладав у цей термін уявлення про наявність додаткової клінічної картини, яка вже існує або може з'явитися самостійно, крім поточного захворювання, і завжди відрізняється від нього.

Явище коморбідності А. Feinstein продемонстрував на прикладі соматичних хворих з гострою ревматичною лихоманкою, виявивши гірший прогноз у пацієнтів, що страждають одночасно кількома захворюваннями.

Н. С. Kraemer і М. van den Akker (1998) виділяють наступні види коморбідності:

– причинну, що характеризується паралельним ураженням різних органів і систем, яке обумовлено єдиним патогенетичним механізмом (наприклад, поєднання у одного хворого атеросклеротичного ураження судин головного мозку, вінцевих артерій серця та судин нижніх кінцівок);

– ускладнену, яка буває результатом основного захворювання і проявляється через деякий час у вигляді ураження органів-мішеней (наприклад, хронічна ниркова недостатність (ХНН) внаслідок діабетичної нефропатії (ДН) у хворих на цукровий діабет (ЦД) 2-го типу);

– ятрогенну, що проявляється при вимушеному негативному впливі лікаря на пацієнта за умови заздалегідь встановленої небезпеки тієї чи іншої медичної процедури.

Проблемою впливу коморбідності на клінічний перебіг основного соматичного захворювання, ефективність медикаментозної терапії, найближчий і віддалений прогноз у хворих займалися талановиті клініцисти і вчені різних медичних спеціальностей у багатьох країнах світу. Серед них були М. Kaplan (1974), М. Charlson (1987), F. Schell-levis (1993), Н. С. Kraemer (1995), М. van den Akker і співавт. (1996), Т. Pincus та L. Holland (1996), А. Grimby (1997), S. Greenfield (1999), М. Fortin і співавт. (2004), А. Vanasse і С. Hudon (2005), Л. Б. Лазебник (2005), А. Л. Верткін і О. В. Зайратьянц (2008), G. E. Caughey (2008), Ф. І. Беялов (2009), Л. А. Лучихін (2010) і багато інших. Під їх впливом з'явилося безліч синонімів у терміна «коморбідність», серед яких найбільш яскраво виділяються «поліморбідність», «мультиморбідність», «мультифакторіальні захворювання», «поліпатія», «співчутливість», «подвійний діагноз», «плюрипатологія» та ін. Завдяки роботам зазначених авторів деякою мірою стали зрозумілі причини коморбідності: анатомічна близькість, єдиний патогенетичний механізм, причинно-наслідковий зв'язок і ускладнення. Однак, незважаючи на велику кількість визначень і синонімів, єдина класифікація та загальноприйнята термінологія коморбідності сьогодні відсутні.

Першими способами оцінки поліморбідності стали система Cumulative Illness Rating Scale (CIRS) і індекс Kaplan-Feinstein, розроблені у 1968 і 1974 рр. відповідно. Система CIRS, запропонована В. S. Linn, була революційною, тому що дала можливість практичним лікарям оцінювати кількість і тяжкість хронічних захворювань в структурі коморбідного статусу хворих.

Серед найбільш вживаних систем оцінки коморбідності найбільш поширений індекс Charlson, запропонований для оцінки віддаленого прогнозу хворих у 1987 р. професором Mary Charlson. Цей індекс являє собою бальну систему оцінки (від 0 до 40) наявності певних супутніх захворювань і використовується для прогнозу летальності. При його розрахунку підсумовують бали, відповідні супутнім захворюванням, а також додають 1 бал на кожні 10 років життя при перевищенні пацієнтом 40-річного віку (50 років – 1 бал, 60 років – 2 бали тощо).

Коморбідність широко поширена серед пацієнтів, госпіталізованих в нефрологічні стаціонари.

Профілактика і лікування хронічних захворювань позначені ВООЗ як пріоритетний проект другого десятиліття XXI століття, спрямований на поліпшення якості життя населення світу. Цим обумовлена повсюдна тенденція до проведення великомасштабних епідеміологічних досліджень, виконаних із застосуванням серйозних статистичних розрахунків згідно з принципами доказової медицини.

Актуальність проблеми коморбідності в нефрологічній практиці визначається кількома обставинами. Детальне вивчення патологічних процесів в організмі пацієнта, як правило, супроводжується виявленням двох і більше захворювань, що створює прецедент високої поширеності коморбідності.

Порушення функції нирок є одним з найважливіших факторів ризику серцево-судинних ускладнень (ССУ). Результати епідеміологічних досліджень свідчать про те, що ранні субклінічні порушення функції нирок є незалежним фактором ризику ССУ і смерті. Нирки є частиною мікроциркуляторної системи організму, впливають на формування артеріальної гіпертензії (АГ), особливо в поєднанні з ЦД, серцевою недостатністю та іншими нирковими захворюваннями.

Взаємини ниркової патології і АГ дуже складні. З одного боку, АГ – симптом ниркового захворювання і наслідок нефросклерозу, а з іншого, АГ сама є причиною ниркової дисфункції.

Нирки відіграють важливу роль в регуляції артеріального тиску. На думку Ж. Гайтона, АГ не виникає без порушень ниркової екскреції натрію. Дійсно, практично всі види артеріальної гіпертензії у пацієнтів, а також в експерименті показали порушену екскрецію натрію нирками. У своєму експерименті на тваринах та ізольованій перфузії нирки Ж. Гайтон показав, що різке підвищення артеріального тиску (АТ) призводить до значного збільшення екскреції натрію нирками з подальшою нормалізацією АТ.

У той час як навантаження натрієм викликає підвищення АТ тільки при зменшенні екскреції натрію нирками, яка була спровокована абляцією 70 % ниркової маси або призначенням ангіотензину або альдостерону. В цих умовах підвищення артеріального тиску було результатом збільшення обсягу позаклітинної рідини, незважаючи на зменшення загального периферичного опору. На цій стадії підвищення артеріального тиску відбувається внаслідок збільшення серцевого викиду і виявляється переважним підвищенням показників систолічного АТ. У подальшому після нормалізації об'єму позаклітинної рідини і серцевого викиду АТ зберігається внаслідок збільшення загального периферичного опору, проявом якого є підвищення діастолічного АТ.

Хронічна хвороба нирок (ХХН) є загальносвітовою проблемою в епідемічному масштабі, а кількість пацієнтів, які отримують замісну ниркову терапію, з кожним роком неухильно зростає. Термін «хронічна хвороба нирок», ледь з'явившись, завоював права громадянства не тільки в США, але і в багатьох інших країнах, в тому числі і в Україні. Він порівняно недавно з'явився в медичній літературі, тому не зайвим буде нагадати, що про цей стан можна говорити, коли є:

- будь-яке пошкодження нирок тривалістю більше трьох місяців, яке проявляється у вигляді структурних або функціональних порушень діяльності органу зі зниженням або без швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ);

- зниження ШКФ менше 60 мл/хв/1,73 м² протягом трьох і більше місяців при наявності або відсутності інших ознак пошкодження нирок.

Актуальність епідеміологічних проблем ХБП підкреслюється тим, що прогресивне зростання кількості хворих зі хронічною нирковою патологією деякі автори розцінюють як пандемію. Така точка зору не суперечить і результатам тих досліджень, в яких поширеність захворювань нирок здавалася не настільки значною. Наприклад, згідно з даними World Health Report 2000 і Global Burden Disease (GBD) project, патологія нирок і сечових шляхів щорічно призводить до смерті приблизно 850 000 людей і забезпечує 15 010 167 випадків втрати працездатності. Вона займає 12-е місце як причина смерті і 17-е як причина втрати працездатності. Однак є підстави вважати, що справжня поширеність і захворюваність ХХН в цих і ряді інших розробок може недооцінюватися. Недооцінка поширеності ХХН у даному контексті може бути пов'язана, наприклад, з тим, що ЦД відповідальний за 89 500 смертей і 3 421 231 випадок втрати працездатності в рік. З іншого боку, в даний час із 170 млн хворих на ЦД приблизно у 30 % є ДН. Однак такі пацієнти не враховуються в ряді оцінок, зокрема, в World Health Report 2000. Іншими словами, величини поширеності і захворюваності ХХН, одержувані в конкретних спостереженнях, істотно залежать від повноти обліку і ряду інших факторів. Так чи інакше, ХХН у даний час розглядається як одна з найбільш важливих проблем системи охорони здоров'я. У дослідженні NHANES було продемонстровано, що поширеність дисфункції нирок досягає 5 % у загальній популяції, а потенційно частка таких індивідумів може виявитися ще більшою.

Після введення Національним фондом нирки США класифікації на основі ШКФ і наявності або відсутності ознак ураження нирок поширеність ХХН була краще досліджена. Пацієнти з ХХН 1-ї та 2-ї стадії мають ознаки ураження нирок (наприклад, протеїнурії) і ШКФ >90 і 60–89 мл/хв, ХХН 3-ї, 4-ї і 5-ї стадії відповідають ШКФ 30–59, 15–29 і <15 мл/хв відповідно, незалежно від будь-яких інших ознак пошкодження нирок. За даними Coresh, 10–13 % дорослого населення США страждають на ХХН різної стадії.

Аналіз епідеміологічних даних ХХН, проведених зарубіжними дослідниками за останні десятиліття, показав, що поширеність термінальної ХНН в середньому становить 50–60 хворих на 1 млн населення. Основними причинами виникнення ХНН є хронічний гломерулонефрит, ДН, а також сателітні нефропатії внаслідок системних васкулітів, онконефрології, подагри і т. д. З усіх хворих, померлих від уремії, за даними різних авторів, 30–70 % хворих потребували активних методів лікування.

В Україні в 2017 р. кількість пацієнтів, які постійно отримують діалізу терапію, склало 7 645 осіб або 18,0 на 100 тис. населення, з них вперше стали отримувати діалізу терапію 1 551 осіб, або 3,7 на 100 тис. населення. Популяція пацієнтів з ХХН у США в 2015 р. склала 762 970 осіб. При цьому зберігається тенденція до збільшення віку пацієнтів, які перебувають на замісній нирковій терапії. На тлі незаперечного значення віку, як незалежного предиктора захворюваності та смертності пацієнтів з ХХН, у даній популяції є висока поширеність таких важких супутніх патологічних станів, як серцево-судинні захворювання і ЦД, кожне з яких значною мірою впливає на життєвий прогноз.

ХХН займає серед хронічних неінфекційних хвороб особливе місце, оскільки вона широко поширена, пов'язана з різким погіршенням якості життя, високою смертністю і в термінальній стадії призводить до необхідності застосування дорогих методів ЗНТ – діалізу та пересадки нирки. Багато років серйозність проблеми ХХН недооцінювалася, вона залишалася в «тіні» інших соціально значущих захворювань. Спалах інтересу до проблеми ХХН виник на початку ХХІ століття, коли з'явилися дані великих епідеміологічних досліджень (NHANES та ін.), що показали високу частоту порушень функції нирок в популяції, а також коли стало очевидно, що діалізні служби в усьому світі, незважаючи на відкриття нових центрів діалізу, не справляються з припливом пацієнтів із термінальною нирковою недостатністю. Але у 47,2 % випадків причиною смерті таких хворих є не уремічна інтоксикація, а серцево-судинна патологія, летальність від якої в 3 рази вище порівняно з загальною популяцією населення. Структуру серцево-судинної патології при уремії визначають АГ, ішемічна хвороба серця та кардіоміопатія. Саме ці три коморбідні захворювання є в кінцевому підсумку причиною гострих судинних катастроф або розвитку застійної серцевої недостатності і ведуть до смерті хворих з ХХН.

Незначні порушення ниркової функції можуть лежати в основі патогенезу есенціальної гіпертензії, що підтверджується кількома дослідженнями. У когорті пацієнтів з нирковою недостатністю, обумовленою гістологічно доведеним нефросклерозом в результаті гіпертонії, пересадка нирки від донорів, які не страждають на АГ, призвела до нормалізації АТ. Крім того, було встановлено, що люди з нормальним АТ, але з сімейним анамнезом АГ реагують на натрієве навантаження меншою екскрецією натрію і більш високим рівнем АТ, ніж популяція з необтяженою спадковістю щодо АГ. У пацієнтів, які страждали на АГ, виявляється менша кількість нефронів. Однак залишається неясною справжня причина ураження ниркових структур, що відповідають за невідповідність екскреції натрію, або факторів, які впливають на подальше підвищення периферичного опору.

Значна роль об'ємного перевантаження при АГ внаслідок ХХН недооцінюється у зв'язку із застосуванням ультрафільтрації або діуретиків для контролю АТ у пацієнтів з ХХН. Лише невелика частина пацієнтів, яким проводиться 8-годинний гемодіаліз тричі на тиждень або короткий щоденний гемодіаліз, потрібна антигіпертензивна терапія для нормалізації АТ. Також кращий контроль АТ може бути досягнутий шляхом перитонеального діалізу або використанням петльових діуретиків на ранніх стадіях ХХН.

Позитивний натрієвий баланс є домінуючим, але не єдиним фактором в АГ у пацієнтів з ХХН. Артеріальна гіпертонія внаслідок затримки натрію і води підтримується за рахунок підвищеного периферичного опору.

Активация системи «ренін-ангіотензин» (РАС) наочно продемонстрована дослідженнями у діалізних хворих з неконтрольованою гіпертензією, незважаючи на оптимізовану ультрафільтрацію. При лікуванні таких хворих було виявлено, що двостороння нефректомія або застосування інгібіторів РАС, призводить до адекватного контролю АТ, що, імовірно, пов'язано з виключенням вироблення надлишкового реніну. Крім прямого пресорного ефекту реніну, можливо, що активация РАС сприятиме підвищенню АТ у хворих ХХН за допомогою стимуляції симпатичної нервової системи. При мікронефрографічному дослідженні пацієнтів з ХХН було відзначено збільшення активності симпатичної нервової системи, яка реагує на і-АПФ або білатеральну нефректомію. Навіть при збереженій функції нирок активация РАС є важливим фактором у патогенезі гіпертензії при полікістозі нирок, що може бути обумовлено звуженням ниркових судин внаслідок збільшення розміру кіст.

У той час як етіологія окисної реакції при АГ і хронічній нирковій хворобі невідома, вона часто супроводжує обидва розлади і, як вважають, вносить свою лепту у ланки їх патогенезу. Функція графту після трансплантації нирок є важливим предиктором АГ.

У зарубіжній літературі зустрічаються дані про те, що хворі зі хронічною серцевою недостатністю (ХСН) мають високу коморбідність (Vincent M. van Deursen, 2014). За даними ряду авторів, в переважній більшості у хворих старшої вікової групи ХСН майже ніколи не протікає ізольовано:

в 12 % випадків поєднується з хронічною обструктивною хворобою легень (ХОЗЛ), в 30 % – з ХХН, в 6 % – з цереброваскулярними захворюваннями (Vincent M. van Deursen, 2014). Коморбідність впливає і на клінічний перебіг ХСН (у хворих частіше спостерігаються фібриляція передсердь) і на ремоделювання серця (у хворих з ХСН та зі хронічною хворобою нирок більше діаметр лівого передсердя).

Артеріальна гіпертонія – вельми поширене захворювання. Її частота в загальній популяції досягає 33,3 %. Незважаючи на таку високу поширеність АГ, виражені ниркові ураження при ній зустрічаються відносно нечасто. Залучення нирок в патологічний процес при АГ не є облігатним. У США та Західній Європі приблизно одну третину хворих з термінальною ХНН складають хворі з есенційною АГ у стадії ниркової недостатності. Така висока частка АГ в структурі причин термінальної ХНН свідчить про відсутність ефективної нефропротективної терапії на етапі перебігу АГ без ниркової недостатності і в початковий період ХНН. Між тим успіх сучасної нефропротекції визначається своєчасністю її застосування, що робить особливо актуальним питання про діагностику ранніх стадій ниркового ураження.

Артеріальна гіпертензія є основним фактором ризику розвитку серцево-судинних і ниркових захворювань. З іншого боку, хронічні захворювання нирок є найбільш поширеною формою вторинної АГ, і деякі дослідження показали, що дана патологія є незалежним фактором ризику розвитку ССЗ і є частою причиною смертності. Артеріальна гіпертензія залишається однією з актуальних проблем охорони здоров'я у зв'язку з високою поширеністю і соціально-економічною значимістю. Пацієнти з АГ, як правило, мають одну або кілька супутніх патологій. Найбільш часто зустрічаються ЦД, метаболічний синдром, хронічна хвороба нирок, ХОЗЛ, цереброваскулярна хвороба та ін.

Незважаючи на високу поширеність АГ і наявність ефективних гіпотензивних препаратів, досягти рекомендованих цільових рівнів вдається лише невеликій кількості пацієнтів. Дані проспективних досліджень пацієнтів з ХХН з виявлення і контролю АГ показали, що своєчасне лікування покращує прогноз захворювання і знижує ризик ССУ у пацієнтів з ХХН.

Артеріальна гіпертонія також надзвичайно поширена серед пацієнтів, які перебувають на гемодіалізі або перитонеальному діалізі, а також серед пацієнтів з трансплантованими нирками. Варто відзначити, що у пацієнтів, які перебувають на перитонеальному діалізі, видалення рідини після процедури призводить до різних показників АГ до, після і під час діалізу. Ці відмінності АГ перешкоджають чіткому визначенню гіпертензії та цільового АТ у пацієнтів, що знаходяться на гемодіалізі. Агарвал і Льюїс запропонували кордон АТ до діалізу 150/85 мм рт. ст. для визначення гіпертензії та контролю. Вони показали, що АТ > 150/85 мм рт. ст. може призвести до АГ під час діалізу з чутливістю до 80 %. Виходячи з цього визначення, вони виявили, що у 86 % пацієнтів на гемодіалізі була гіпер-

тонія, в тому числі лише 30 % мали адекватний контроль АТ. Аналогічна поширеність АГ відзначена у перитонеальних діалітичних хворих і у більш 70 % реципієнтів ниркового трансплантата.

Аналіз даних показує пряму залежність між АТ і смертністю. Однак у пацієнтів, які перебувають на гемодіалізі з початково нижчим АТ, рівень смертності вищий. Хоча точна патофізіологічна причина цієї невідповідності неясна, передбачається, що високий рівень смертності у пацієнтів на діалізі з більш низьким кров'яним тиском пов'язаний з наявністю супутньої тяжкої серцевої недостатності. Є достовірні дані, що після трансплантації АГ є незалежним фактором ризику відторгнення трансплантата і смерті, а адекватний контроль АТ знижує цей ризик.

Більш ніж у 50 % випадків смертність пацієнтів з ХХН обумовлена ускладненнями з боку серцево-судинної системи. Таким чином, у пацієнтів з ХХН з високим ризиком ускладнень надзвичайно необхідний контроль модифікованих факторів ризику (наприклад, АГ).

Найбільш актуальна асоціація ХХН і есенціальної АГ. Стан ниркової функції завжди знаходився і знаходиться в центрі уваги при вивченні патогенезу і лікуванні АГ. Це обумовлено тим, що, з одного боку, нирки є регулятором АТ, а з іншого – самі є органом-мішенню при його підвищенні. В даний час зросла кількість досліджень, присвячених особливостям діагностики та лікування коморбідної патології. Так, у деяких з них показано, що якщо у віці 50–59 років 36 % пацієнтів мають два–три захворювання, то у віці 60–69 років вже у 40,2 % пацієнтів виявляється до чотирьох–п'яти захворювань, у віці 75 років і старше 65,9 % мають більше п'яти захворювань. За даними літератури, серед пацієнтів, які надійшли в багато-профільний стаціонар з приводу декомпенсації хронічного захворювання (середній вік $67,8 \pm 11,6$ року), частота коморбідності складає 94,2 %.

Поєднана патологія створює нову клінічну ситуацію, що вимагає від фахівця обліку всіх особливостей при виборі тактики ведення пацієнта. Не тільки терапевти і лікарі загальної практики стикаються з проблемою коморбідності. Нерідко пацієнти з поєднаною патологією потрапляють на прийом до вузького фахівця. Найбільш поширеною помилкою є лікування тільки профільного захворювання. На жаль, в існуючій практиці хірурги, гінекологи, пульмонологи, кардіологи, урологи, отоларингологи, офтальмологи і інші фахівці виносять в діагноз лише «своє» захворювання, віддаючи пошук та лікування супутньої патології іншим фахівцям. У такій ситуації на перший план виходить консультативна робота терапевта, лікаря загальної практики (сімейного лікаря), які проводять синдромний аналіз пацієнта, а також формування діагностичної та лікувальної концепції, що враховує потенційні ризики хворого та віддалений прогноз.

Відповідно до останніх стандартних рекомендацій з профілактики, виявлення, оцінки та лікування АГ та рекомендацій з оцінки результатів лікування захворювання нирок у пацієнтів з ХХН цільовий рівень АТ повинен становити $< 130/80$ мм рт. ст. Як було зазначено вище, досягнення

цілових значень АТ уповільнює прогресування ниркової дисфункції при ХХН і протеїнурії. Лікування АГ знижує ризик смертності і покращує прогноз.

Однак залишається неясним, чи є дане цільове значення АТ застосовним для всіх пацієнтів з ХХН. По-перше, немає певних даних про те, що пацієнтам без значної протеїнурії необхідний жорсткий контроль АТ, як пацієнтам з ізольованою АГ без ХХН. По-друге, не встановлено, що у пацієнтів старше 70 років зниження АТ також сприятливо впливає на прогноз перебігу захворювання через те, що в більшості досліджень дана група пацієнтів була виключена. По-третє, аналіз значної кількості проспективних клінічних досліджень показав, що у пацієнтів з ХХН підтримання АТ на рівні нижче 120 мм рт. ст. пов'язане з високим ризиком інсульту або інфаркту міокарда, якщо діастолічний тиск нижче 80 мм рт. ст.

Слід зазначити, що питома вага ХХН вище в когорті хворих з резистентною і злякисною АГ. Частота резистентних форм коливається від 10 до 20 %. За даними перехресного американського дослідження, що включало 470 000 обстежених, поширеність резистентної АГ склала 15,3 %. В іспанській когорті 68 045 хворих АГ при проведенні добового моніторингу АТ резистентність була виявлена у 15 % випадків. За даними шведського когортного дослідження за участю 53 090 хворих з АГ, при резистентних формах АГ відносний ризик ХХН становить 1,38 (1,23–1,54).

Поширеність реноваскулярної АГ становить приблизно 3,7/1 000 пацієнтів в осіб старше 65 років або 6,8 % цієї популяції, а серед хворих з гострим коронарним синдромом досягає 20 %. Факт наявності ураження даного судинного басейну призводить до зростання серцево-судинної смертності. У діагностиці реноваскулярної АГ без змін з неінвазивних візуалізуючих методів зберігають свою актуальність ультразвукове дослідження ниркових артерій (чутливість – 63 %, специфічність – 95 %), спіральна комп'ютерна (чутливість – 88 %, специфічність – 80 %) та магнітно-резонансна томографія (чутливість – 81 %, специфічність – 63 %), однак «золотим стандартом» залишається ниркова ангіографія.

В аспекті реноваскулярної АГ атеросклеротичного генезу в останні роки відбулися певні зміни в тактиці лікування. Зокрема, раніше широко використовувалися методи ревазуляризації ниркових артерій, однак результати рандомізованих клінічних досліджень ASTRAL (2009) і CORAL (2014) продемонстрували відсутність їх переваги перед консервативним лікуванням АГ із застосуванням статинів щодо збереження ниркової функції. Таким чином, в даний час показання до ревазуляризації істотно звузилися і в основному стосуються випадків реноваскулярної резистентної до медикаментозного лікування АГ з вираженим стенозом більше 70 %, переважно двостороннім. Разом з тим зберігаються показання до ангіопластики ниркових артерій при їх фібромускулярній дисплазії.

В останні роки змінилося також ставлення до денервації ниркових артерій, яка раніше сприймалася як ефективний метод лікування резистент-

них АГ. У багатоцентровому дослідженні PRAGUE-15 при порівнянні ефективності фармакотерапії, у тому числі з додаванням спіронолактону, і ниркової артеріальної денервації було показано, що в групі фармакотерапії протягом 12 міс добовий систолічний АТ (САТ) знижувався на 6,4 проти 8,2 мм рт. ст. у групі ниркової денервації ($p = 0,002$). Однак у підгрупі зі спіронолактоном це зниження склало 15 мм рт. ст. ($p = 0,003$), що перевершувало ефект денервації.

У єдиному на сьогоднішній момент подвійному сліпому рандомізованому клінічному дослідженні SYMPLICITY HTN-3 офісний САТ у хворих після ниркової артеріальної денервації знижувався впродовж 6 міс спостереження однаково з групою фіктивної процедури денервації ($14,13 \pm 23,93$ проти $11,74 \pm 25,94$ мм рт. ст., різниця між групами – 2,39 мм рт. ст., $p = 0,261$). При аналізі САТ за результатами ДМАТ також не було отримано відмінностей в ступені зниження АТ у групі після ниркової денервації і групі фіктивної процедури ($6,75 \pm 15,11$ проти $4,79 \pm 17,25$ мм рт. ст., різниця – 1,96 мм рт. ст., $p = 0,98$). Дане дослідження протиставляє отримані дані з результатами попередніх, що продемонстрували переваги хірургічного підходу перед медикаментозним. Однак, враховуючи сліпе рандомізоване клінічне дослідження SYMPLICITY HTN-3, результати його уявляються більш об'єктивними. В даний час відбувається перегляд показань до застосування ниркової артеріальної денервації в бік обмеження її застосування при резистентних формах АГ.

Серед екзогенних факторів, що підвищують ризик розвитку АГ, слід виділити лікарські. Зокрема, нестероїдні протизапальні засоби (НПЗЗ) здатні викликати стійку гіпертензивну реакцію за допомогою впливу на простагландин-опосередковані ниркові механізми контролю АТ, а формування АГ пояснюється в першу чергу розвитком хронічного тубулоінтерстиціального медикаментозного нефриту, іменованого також НПЗЗ-нефропатією. У ряді досліджень було показано, що НПЗЗ, що застосовуються в сіб з АГ через артро- і дорсопатії, здатні викликати НПЗЗ-нефропатії. Зокрема, в загальнонаціональному тайванському продовженому когортному дослідженні взяли участь 31 976 дорослих хворих на АГ без ХХН, з яких 10 782 пацієнта не отримували НПЗЗ, 10 605 –отримували НПЗЗ короткий час і 10 589 отримували їх тривало. В результаті при прийомі НПЗЗ протягом від 1 до 89 днів ризик розвитку ХХН підвищувався на 18 %, протягом 90 днів і більше – на 32 %, а якщо при цьому прийом НПЗЗ був щоденним – на 62 %. У нещодавно проведеному метааналізі п'яти досліджень була продемонстрована нефротоксичність традиційних НПЗЗ, що виявлялася у підвищенні ризику розвитку гострого ниркового ушкодження.

В останні роки сформувалося ставлення до цільових значень АТ при АГ в поєднанні з ХХН. При контролі АТ, на думку Європейського товариства кардіологів, цільовий рівень САТ повинен бути нижче 140 мм рт. ст., ДАТ – нижче 90 мм рт. ст., а в разі високої протеїнурії САТ має бути нижче 130 мм рт. ст. Препаратами першого ряду є блокатори РААС (ІАПФ або БРА).

При зниженні швидкості клубочкової фільтрації менше 30 мл/хв / 1,73 м² рекомендують в антигіпертензивну терапію включати петльові діуретики.

У клінічних рекомендаціях блокатори РААС також вказані як основний компонент комбінованої терапії, відзначено їх здатність сповільнювати прогресування ниркової дисфункції та знижувати альбумінурію/протеїнурію.

Разом з тим незалежно від наявності або відсутності альбумінурії/протеїнурії саме поєднання АГ з ХХН (за винятком ішемічної хвороби нирок) є показанням для старту терапії блокаторами РААС. Велику кількість проведених досліджень з нефро- і кардіопротекції при АГ в поєднанні з ХХН, починаючи з другої половини 80-х років ХХ ст. дало право комітетам міжнародних експертів вважати нефропротективні ефекти блокаторів РААС клас-специфічними і дозволило рекомендувати ІАПФ або БРА рівною мірою. Проте в цих рекомендаціях не вказуються конкретні препарати, що володіють більшою або меншою нефропротекцією, незважаючи на те, що деякі з них досліджені більш детально, ніж інші.

Таким чином, висока поширеність АГ та ХХН, а також їх взаємна обумовленість ставлять проблему нефрокардіальної коморбідності в число першорядних при АГ.

Слід зазначити, що на відміну від загальної популяції серцево-судинних хворих, де найбільш актуальними є проблема гострого коронарного синдрому та інші серцево-судинні катастрофи, для захворюваності та смертності осіб з ХХН є деяка диспропорція на користь застійної серцевої недостатності. При встановленні патофізіологічних причин, що призводять до такої диспропорції, багатьма дослідженнями було виявлено зменшення еластичних (демпферних) властивостей аорти та інших великих артерій. Подібні зміни судин нагадують віковий артеріосклероз і призводять до порушення механічних властивостей судинної стінки, обумовлюючи прискорення поширення пульсової хвилі, збільшення роботи серця (систолічне перевантаження тиском), порушення перфузії коронарних артерій. Доказано, що подібне ремоделювання периферичних артерій може призводити також до субендокардіальної ішемії навіть за відсутності значимої атеросклеротичної обструкції коронарних артерій, яка найчастіше є «німою», безбольовою ішемією міокарда та зустрічається приблизно в 49 % випадків.

За сучасними уявленнями в основі розвитку ССЗ при ХХН лежить атеросклероз, артеріосклероз, АГ і анемія, що призводять в остаточному підсумку до ішемічної хвороби серця (ІХС) з трансформацією в дилатаційну ішемічну кардіоміопатію з серцевою недостатністю. Ремоделювання міокарда лівого шлуночка формується в початковій стадії ХНН і прогресує по мірі втрати фільтраційної функції нирок. Частота гіпертрофії міокарда лівого шлуночка зростає з 30 % (при початковій стадії ХНН) до 80 % (при термінальній стадії ХНН). При цьому на міокард впливають як фактори переднавантаження (гіперволемічна гіпергідратація, ниркова анемія, гіперфосфатемія), так і чинники постнавантаження (систолічна гіпертензія, уремічний гіперальдостеронізм, аортальний стеноз *de novo*

внаслідок кальцифікації клапанів). Ексцентрична форма гіпертрофії міокарда лівого шлуночка призводить до діастолічної дисфункції з ХСН і нестабільністю гемодинаміки, збільшує віддалену кардіальну смертність в 3–4 рази. Крім того, мають місце порушення ауторегуляції коронарного кровотоку при ХНН, викликані гіпертрофією субепікардіальних артерій з інгібіцією неоангіогенезу капілярів міокарда (small vessel disease), а також його ремоделюванням. По мірі прогресування гіпертрофії міокарда лівого шлуночка збільшується невідповідність між масою міокарда і обсягом коронарного кровотоку, і стає все більш складним максимальне розширення коронарних артерій. Постійне збільшення коронарного опору при ХНН супроводжується прогресуючим зниженням коронарного перфузійного резерву, прогресуванням ІХС.

Патогенез атеросклерозу (основного чинника розвитку ІХС) називають атерогенезом. Відомо, що цей процес відбувається в кілька етапів. Розвиток атеросклеротичного ураження – це сукупність процесів надходження в інтиму і виходу з неї ліпопротеїнів і лейкоцитів, проліферації і загибелі клітин, утворення й перебудови міжклітинної речовини, а також розростання судин і їх звапніння. Ці процеси управляються безліччю сигналів, часто різноспрямованих, складними патогенетичними зв'язками між змінами функції клітин судинної стінки, лейкоцитами, які мігрували в неї, та факторами ризику розвитку атеросклерозу. Атеросклеротична бляшка розвивається з ліпідної плями, але не всі плями стають бляшками. Якщо для ліпідних плям характерно накопичення ксантомних клітин, то для бляшок – фіброз. Міжклітинну речовину в бляшці синтезують в основному гладком'язові клітини, міграція та проліферація яких, ймовірно, – критичний момент у формуванні фіброзної бляшки на місці скупчення ксантомних клітин. Міграцію в ліпідні плями гладком'язових клітин, їх проліферацію і синтез міжклітинної речовини викликають цитокіни та фактори росту, які виділяються під впливом модифікованих ліпопротеїнів та інших речовин макрофагами і клітинами судинної стінки. Крім звичайних факторів ризику, на пізніх стадіях розвитку атеросклерозу важливу роль відіграють зміни в системі згортання крові. Для появи ліпідних плям не потрібно пошкодження ендотелію, але надалі в ньому можуть виникати мікроскопічні розриви. На оголеній базальній мембрані відбувається адгезія тромбоцитів, і в цих місцях утворюються дрібні тромбоцитарні тромби. Активовані тромбоцити виділяють ряд речовин, що прискорюють фіброз. Зазвичай ці тромби розчиняються. У міру розвитку бляшки в неї починають рясно вростати *vasa vasorum* (судини судин), які створюють велику поверхню для міграції лейкоцитів як всередину бляшки, так і з неї. Крім того, нові судини – джерело крововиливу в бляшку: як і при діабетичній ретинопатії, вони дрібні і схильні до розриву. Виникаючі крововиливи ведуть до тромбозу, з'являється тромбін, що стимулює поділ гладком'язових клітин з виділенням ними цитокінів і синтез ендотелієм чинників зростання.

Гемодинамічні наслідки судинної кальцифікації – втрата еластичності артерій, збільшення пульсового тиску, розвиток гіпертрофії лівого шлуночка, зниження перфузії коронарних артерій, ішемія міокарда і серцева недостатність. Ці порушення – головна причина смерті більшості пацієнтів із ХХН. У атеросклеротичній бляшці і при кальцифікації медії експресується ряд білків, пов'язаних з кістковою тканиною: остеокальцин, остеокальпон та ін. І хоча основні процеси, особливо початкові етапи, різні, деякі з них можуть бути спільними. Не перевищення меж розчинності $RxCa$, що призводить до преципітації, як вважали колись, а індукція фосфатами трансформації судинних гладком'язових клітин в остеобласт відіграє головну роль на початку мінералізації клітин, підвищенні вмісту остеогенних білків. Хоча остеогенні механізми беруть участь у багатьох, якщо не у всіх основних формах судинної кальцифікації, не будь-яка кальцифікація судин веде до осифікації. Ряд авторів асоціює термінальну ниркову недостатність з МІА-синдромом як одного з компонентів запального процесу. Виділяють три основні складові МІА-синдрому:

- «порушення харчування» – прогресуюче зниження маси тіла на тлі активації процесів катаболізму;
- «запалення» – насамперед наявність гострофазової відповіді і гіперцитокінемії, тобто проявів системної запальної реакції;
- «атеросклероз» – наявність клінічних та біохімічних проявів цієї нозології.

У більшості хворих із термінальною хронічною нирковою недостатністю розвивається типовий патологічний процес – хронічне системне запалення, патогенез якого формує багато факторів: системну запальну реакцію, дистрес-реакцію гіпоталамо-гіпофізарно-надниркової системи, мікротромбоутворення та ін. А одним із ключових моментів прискореного розвитку атеросклерозу при термінальній ХНН визнана дисфункція ендотелію, яка може бути зумовлена цілим рядом факторів, що можуть виступати у вигляді специфічних антигенів. За останні роки відбулася переоцінка ключових положень патогенеза атеросклерозу та ІХС з позицій розвитку імунного запалення в стінці. Встановлено, що запалення – важлива ознака розвитку атеросклерозу і ІХС, який може визначати їх прогресування, приводити до судинної дисфункції і розриву бляшки з подальшою тромботичною оклюзією і розвитком ССУ, у тому числі гострих коронарних синдромів: нестабільної стенокардії та гострого інфаркту міокарда.

Численні дослідження останніх десятиліть були спрямовані на вивчення різних патогенетичних ланок і чинників прогресування ІХС та ХХН, які виявили багато спільних точок дотику, таких, як прогресування атеросклеротичного процесу, загальне системне запалення, порушення фосфорно-кальцієвого та ліпідного обміну, що призводять до судинної кальцифікації. Але, незважаючи на придбання величезного багажу знань з даного питання, залишаються важливими для подальшого дослідження питання своєчасної неінвазивної діагностики безбольової ішемії міокарда,

предикторів прогресування ІХС та гострих коронарних синдромів у хворих на ХХН. Епідеміологічні дослідження зі впевненістю вказують також на зв'язок гіпокальціємії, вторинного гіперпаратиреозу і виникнення ІХС та смерті хворих внаслідок серцевої недостатності. Дослідники звертають увагу на пряму кардіотоксичну і дисметаболічну дію паратгормону, що призводить до загибелі міоцитів і гіпоксії. Дисліпідемія і оксидативний стрес також важливі фактори, що впливають на прогресування ІХС. У хворих з патологією нирок метаболізм ліпопротеїнів порушений. Більшою мірою це відноситься до профілю аполіпопротеїнів, ніж до профілю ліпідів. ХНН зазвичай пов'язана з підвищеною поширеністю гіпертригліцеридемії та порушенням обміну ліпопротеїнів, включаючи підвищення ЛПНЩ і ЛПДНЩ і зниження ЛПВЩ. В результаті проведених популяційних досліджень в різних регіонах світу було доведено, що незалежним чинником ризику ІХС є специфічний ліпопротеїн (а), або Апо(А). Точний механізм його участі в атерогенезі не відомий. Вважається, що Апо(А) конкурує з плазміногеном у процесах фібринолізу, знижуючи тим самим ефективність останнього. У хворих як із стабільною, так і з нестабільною стенокардією відзначено накопичення Апо(А) в місцях атеросклеротичного ураження судин. Апо(А) має здатність активувати моноцити і тим самим бере участь у процесах пошкодження ендотелію.

У розвитку атеросклерозу і атеротромботичних ускладнень при уремії вагому роль відіграє ендотеліальна дисфункція. Безпосередньо з нею пов'язані порушення коагуляції у хворих з уремією, при уремії часто підвищена концентрація фібриногену. Зрушення в системі коагуляції призводять до тромботичних ускладнень, особливо у випадках вже сформованого атеросклерозу. Можливо, саме це визначає те, що більше 20 % всіх випадків смерті при термінальній стадії ниркової недостатності обумовлені інфарктом міокарда (ІМ). Використання діалізу, хоча і покращує виживання в цілому, не знижує ризик ІМ. За даними С. А. Herzogetal, до кінця першого року замісної терапії ІМ відбувається у 30 % пацієнтів, до кінця другого року – у 52 %. Але епідеміологія ІМ при ХХН залишається недостатньо вивченою у зв'язку з наявністю численних труднощів у своєчасній і коректній діагностиці ІМ у нефрологічних хворих. Ниркова дисфункція асоційована також з більш високими рівнями летальності та частоти рецидивів ішемії міокарда в тому числі повторного ІМ, що принаймні пов'язано з співвідношенням СРБ, САА та Апо(А) ліпопротеїну в асоціації з ЛПДНЩ та ЛПВЩ (рис. 1.1).

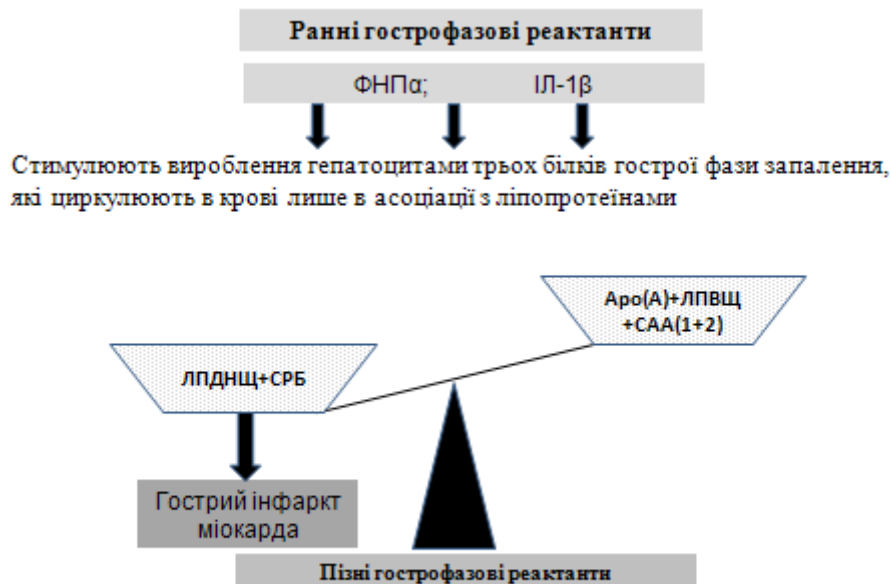


Рис. 1.1. Чинники гострофазової реакції запалення

Золотим стандартом діагностики ІМ залишається коронароангіографія. Раннє застосування цього методу дослідження дозволяє при необхідності перейти до черезшкірного інтервенційного втручання на коронарних судинах (балонної ангіопластики, стентування). Для нефрологічних хворих це також повною мірою справедливо. Наявність ХХН не повинна бути протипоказанням для ангіографії та подальшого інтервенційного втручання на коронарних судинах при гострих коронарних синдромах.

При лікуванні саме пацієнти з ІМ на тлі важкої патології нирок повинні в першу чергу розглядатися як кандидати на проведення реперфузії за допомогою черезшкірного коронарного втручання. Існують доказові дані, що підтверджують доцільність такої тактики. Наприклад, в обсерваційному дослідженні ЕС Keeley et al. було показано, що у пацієнтів з вираженою ХХН проведення черезшкірної коронаровентрикулографії при інфаркті забезпечило зниження кількості несприятливих результатів та рівня летальності майже на 50 % порівняно з консервативним лікуванням; дещо менші переваги були виявлені для методики аортокоронарного шунтування. Однак, якщо черезшкірну коронаровентрикулографію неможливо провести, то ефект реперфузійного лікування все одно залишається більш кращим, ніж консервативна терапія, тому необхідно розглянути можливість проведення тромболітичної терапії. С. А. Herzogetal. показали, що тромболітична терапія при ІМ з підйомом сегмента ST у хворих, які отримують діаліз у зв'язку з термінальною стадією ХХН, асоційована з 28 % зниження відносного ризику смерті від усіх причин протягом 2 років. Патологія нирок сама по собі навіть не згадується ні в абсолютних, ні у відносних протипоказаннях до тромболізу з приводу ІМ з підйомом ST. Головне, що намагаються нині донести до практичного лікаря експерти

міжнародних кардіологічних товариств – це думка про те, що діагностика, лікування та профілактика гострих коронарних подій у хворих з нирковою недостатністю повинні проводитися в повному обсязі і настільки ж активно (агресивно), як і в загальній популяції серцево-судинних хворих. Переваги такої стратегії для цієї категорії пацієнтів навіть вищі, враховуючи більш високий кардіоваскулярний ризик, а можливі заходи обережності не повинні істотно зв'язувати лікарям руки.

Кардіальна патологія у хворих із ХХН має багатофакторний характер, а клінічно проявляється, окрім порушень серцевого ритму та ІХС, уремичною кардіоміопатією, яка хоча і не знаходить своїх прихильників у наші дні, проте не може бути залишена без розгляду. Сучасний термін «кардіоміопатія» передбачає розвиток концентричної або ексцентричної гіпертрофії міокарда, що призводять з часом до систолічної або діастолічної дисфункції лівого шлуночка і до формування серцевої недостатності. Гіпертрофія лівого шлуночка (ГЛШ) безперечно призводить до збільшення потреби міокарда в кисні, проте не тільки і не стільки один цей фактор сприяє прояву недостатності коронарного кровообігу. Уремична кардіоміопатія викликає структурні зміни інтраміокардіальних артеріол (потовщення їх стінки і зменшення просвіту), капілярного ложа (зменшення щільності розподілу капілярів), формування інтраміокардіального фіброзу і загибель міоцитів. Перераховані мікросудинні і структурні зміни міокарда властиві уремії і відсутні в експериментальних моделях ГЛШ, обумовлених есенційною або вазоренальною гіпертензією. Потовщення стінки інтраміокардіальних артеріол внаслідок гіпертрофії гладком'язових клітин і зменшення їх просвіту не тільки призводять до збільшення судинного опору, але і сприяють зниженню перфузійного резерву.

В експериментальних дослідженнях було доведено, що провідна роль у поразці інтраміокардіальних артерій належить паратгормону, що відповідає отриманим нами даним: у групі пацієнтів, які перенесли ІМ, за 1–6 міс до гострої коронарної події було відзначено достовірне наростання іПТГ. Істотних змін при уремії зазнає і капілярна ложа: зростання капілярів не встигає за гіпертрофією міоцитів, в результаті знижується щільність розподілу капілярів, збільшується міжкапілярна дистанція для дифузії кисню, страждає оксигенація та живлення міоцитів, що в кінцевому підсумку підвищує чутливість міокарда до будь-яких ішемічних стимулів. Зміни інтраміокардіальних артеріол і капілярів отримало назву в англійській літературі *microvascular disease* або *small vessel disease*, що, не маючи звичного дослівного перекладу, може бути позначено як мікроваскулопатія.

Іншою морфологічною ознакою уремичної кардіоміопатії є інтраміокардіальний фіброз, що порушує архітекtonіку капілярного ложа і, отже, сприяє ішемії міокарда. При уремії зазнають змін також артерії еластичного і м'язового типу. В експериментальній нирковій недостатності було встановлено збільшення товщини стінки еластичних судин (аорта) і артерій м'язового типу (мезентеріальної артерії). Ці зміни, очевидно, лише

частково обумовлені високим артеріальним тиском і більшою мірою властиві уремії як такої. У хворих із термінальною нирковою недостатністю ехокардіографічно було знайдено потовщення стінки каротидних артерій і зниження їх розтяжності (податливості). Крім того, було встановлено зменшення еластичних (демпферних) властивостей аорти та інших великих артерій. Подібні зміни судин нагадують віковий артеріосклероз і призводять до порушення механічних властивостей судинної стінки, обумовлюючи прискорення поширення пульсової хвилі, збільшення роботи серця (систолічне перевантаження тиском), порушення перфузії коронарних артерій. Доведено, що подібне ремоделювання периферичних артерій може призводити до субендокардіальної ішемії, навіть за відсутності значимої атеросклеротичної обструкції коронарних артерій, яка найчастіше є «німою», безбольовою ішемією міокарда.

Досить часто АГ і ХБП поєднуються з ЦД, що істотно погіршує прогноз щодо фатальних і нефатальних ССУ. Як відомо, ефективний контроль АТ і глікемії є запорукою успішного ведення пацієнтів з таким коморбідним фоном. При цьому факт поєднання АГ з ЦД 2-го типу, а також ХХН підвищує ризик серцево-судинних результатів навіть у разі офісної та маскової гіпертензії порівняно з клінічними ситуаціями відсутності такого поєднання, що було показано в дослідженні HONEST.

У нещодавно опублікованому об'єднаному дослідженні 11 реєстрів ішемічного інсульту країн Європи і США було показано, що предиктором церебрального інциденту в 59,3 % є АГ і в 19,8 % – ЦД. Обидва ці фактори, особливо при їх поєднанні, істотно підвищують ризик ішемічних церебральних подій.

Механізмів потенціюючого впливу АГ і ЦД 2-го типу на ССУ багато, серед них: розвиток судинної нефропатії (гіпертонічної, діабетичної), підвищення ретенції і споживання кухонної солі з їжею, ожиріння, акселерація розвитку дисліпідемії і атеросклерозу та ін. Так, хворі на АГ в поєднанні з ЦД 2-го типу і протеїнурією більше 0,5 г/доб в 81 % випадків мають атерогенну дисліпідемію, в 40 % – макросудинні ускладнення, в 12 % – ХСН.

Незважаючи на високий серцево-судинний ризик при поєднанні АГ та ЦД, кожне з цих захворювань навіть у початковій стадії підвищує ризик розвитку коморбідного патологічного процесу, що робить їх поєднання прогностично небезпечним навіть на ранніх стадіях. В іранському дослідженні за участю 12 808 осіб було показано, що як передгіпертензія (високе нормальне АТ), так і переддіабет (порушення толерантності до глюкози) істотно підвищують ризик розвитку як АГ, так і ЦД 2-го типу.

Ще одним елементом коморбідності, що пов'язує між собою ХХН, особливо на тлі ЦД, порушення регуляції АТ та підвищення кардіоваскулярної летальності, є нефрогенна анемія. Причому у хворих на ЦД вона розвивається раніше, частіше і протікає важче, ніж у хворих з патологією нирок іншого генезу. За результатами епідеміологічного дослідження NHANES III (National Health and Nutrition Examination Survey), що прово-

дилося в США, зниження гемоглобіну у хворих ХХН III–IV стадій на тлі ЦД спостерігалось в 2 рази частіше, ніж у пацієнтів з відповідним порушенням функції нирок при іншій патології.

Відповідно до рекомендацій ВООЗ критерієм діагнозу анемії є зниження рівня гемоглобіну < 120 г/л у жінок і < 130 г/л у чоловіків. Однак у клінічній практиці анемія часто діагностується тільки в тих випадках, коли рівень гемоглобіну падає значно нижче запропонованих порогових значень. Якщо керуватись цими критеріями, то від анемії страждає приблизно кожен четвертий хворий на ЦД 1-го або 2-го типу (близько 23 %). Більш виражене зниження рівня гемоглобіну (< 110 г/л) спостерігається приблизно у 7–8 % пацієнтів.

Розвиток нефрогенної анемії при ЦД характеризується цілим рядом клінічних особливостей порівняно з даним ускладненням при іншій патології нирок.

По-перше, анемія при ДН нерідко розвивається на ранніх стадіях пошкодження нирок – при нормальному рівні ШКФ 90 мл/хв, що не характерно для іншої нефрологічної патології. Vosman і співавт. порівняли поширеність анемії у хворих на ЦД 1-го типу і хронічний гломерулонефрит. Анемія була виявлена у половини хворих з ДН і була відсутня у всіх пацієнтів у групі порівняння. Більше того, зниження рівня гемоглобіну реєстрували у хворих на ЦД без порушення функції нирок (швидкість клубочкової фільтрації > 90 мл/хв), хоча це не завжди вказує на реальну відсутність нефропатії. Цей факт дозволив передбачити, що виявлення анемії може служити більш раннім маркером пошкодження нирок у хворих на ЦД, ніж поява мікроальбумінурії.

По-друге, при рівному ступені зниження фільтраційної функції нирок анемія при ЦД розвивається частіше, ніж при пошкодженні нирок іншої етіології. Так, за даними обстеження КЕЕР, у хворих з діабетичною нефропатією частота анемії при ШКФ 60–89 мл/хв у 1,5 рази, а при ШКФ 30–59 мл/хв майже в 3 рази перевищила таку при недіабетичному ураженні нирок.

По-третє, ЦД сприяє розвитку більш важкої анемії. E. Ishimura і співавт. зіставили рівні гемоглобіну у хворих на ЦД 2-го типу та пацієнтів з недіабетичними захворюваннями нирок. Концентрація гемоглобіну у пацієнтів з діабетом була значно нижча, ніж у хворих контрольної групи ($p < 0,01$). На думку авторів, ЦД є незалежним чинником ризику розвитку анемії.

Хоча загальновідомо, що при діабетичній нефропатії анемія розвивається раніше, частіше і протікає важче, ніж у пацієнтів із захворюванням нирок іншої етіології, у багатьох випадках її розвитку не надають особливого значення. Однак дані останніх досліджень свідчать, що анемія має несприятливий вплив на прогресування діабетичних ускладнень, підвищує ризик ССЗ і збільшує смертність. Дані останніх досліджень свідчать про те, що пацієнти з хронічними захворюваннями нирок і анемією мають більш високі показники частоти госпіталізацій, кардіоваскулярних захворювань, когнітивних порушень і смертності. Встановлено, що смертність

пацієнтів на діалізі при гемоглобіні < 80 г/л в 2 рази вище, ніж при гемоглобіні 100–110 г/л. Слід зазначити, що безпосередньою причиною анемії у хворих на ХХН вважається недостатнє вироблення еритропоєтину (ЕПО) у відповідь на зниження рівня гемоглобіну. У здорових людей існує зворотна залежність між вмістом еритропоєтину та гемоглобіну. Фізіологічний механізм утворення і дії ЕПО чітко описується комплексною моделлю зворотного зв'язку, відповідно до якої відбувається регуляція продукції еритроцитів. Основним результатом цього процесу є підтримка адекватного постачання тканин киснем шляхом контролю кількості циркулюючих у крові еритроцитів. У фізіологічно нормальних умовах організм здатний компенсувати підвищену потребу в ЕПО, утримуючи рівновагу між утворенням ЕПО і рівнем гемоглобіну. При деяких патологічних станах, таких, як порушення функції нирок, запалення, інфекції, наявність пухлинного процесу, утворення ЕПО в нирках знижується або відбувається порушення його дії в кістковому мозку. Це призводить до зниження кількості циркулюючих еритроцитів і, отже, до зниження концентрації гемоглобіну крові.

Зв'язок між пошкодженням нирок і продукцією ЕПО не може бути описаний у вигляді простої моделі. Порушення функції нирок може впливати на продукцію ЕПО декількома шляхами: 1) зменшення кількості ЕПО-продукуючих клітин; 2) підвищення порогу чутливості функції кисневого сенсору; 3) утворення токсинів, які сповільнюють продукцію ЕПО; 4) зниження екскреторної функції нирок; і 5) підвищення ниркової екскреції ЕПО.

Крім зниження функції нирок і більш вираженого пошкодження тубулоінтерстицію суттєвий внесок у ранній розвиток анемії при ЦД робить порушення інервації нирок у зв'язку з розвитком автономної вегетативної нейропатії, яка також призводить до неадекватного вироблення еритропоєтину при анемії. Виявлено, що у хворих на ЦД і анемію мають місце більш виражені ознаки периферичної і автономної нейропатії (порушення температурної чутливості), яка викликає зміни в механізмі зворотнього зв'язку між оксигенацією тканини і синтезом еритропоєтину.

Важливу роль у розвитку і підтримці анемії у хворих на ЦД відіграє наявність системного запалення, раннього атеросклерозу і зв'язаного з ним утворення прозапальних цитокінів. Виявлено, що останні сприяють пригніченню секреції еритропоєтину в нирках і його активності в кістковому мозку.

У хворих з нефротичним синдромом на фоні ДН при розвитку білково-енергетичної недостатності маса циркулюючих еритроцитів може значно зменшуватися в зв'язку з порушенням основного обміну.

Крім того, нефрогенна анемія часто супроводжується дефіцитом заліза і фолієвої кислоти. Залізо в організмі знаходиться переважно в ретикулоендотеліальній системі і в циркулюючих еритроцитах. Транспорт його з ретикулоендотеліальної системи до клітин крові здійснюється трансферином.

Дефіцит заліза може бути абсолютним – при знижені його запасів в депо і функціональним, коли запаси заліза адекватні, але знижена біодоступність. Феритин сироватки досить точно відображає запаси заліза в організмі. На думку багатьох авторів, концентрація феритину в сироватці хворих ХХН повинна бути не менше 100 мкг/л. Однак деякі вчені вважають, що дефіцит заліза спостерігається і при вищих значеннях цього параметра.

Насичення трансферина залізом – функціональний показник метаболізму заліза, який відображає ступінь насичення білка-переносника залізом. Кожна молекула трансферину може зв'язати дві молекули заліза. Насичення трансферина залізом в нормі складає 15–45 %, для забезпечення нормального еритропоезу не повинне зменшуватися нижче 15 %.

Як зазначалося вище, анемія у пацієнтів з ХХН є фактором розвитку кардіоваскулярних ускладнень. Анемічний синдром викликає зміни з боку серцево-судинної системи: збільшення серцевого викиду, розвивається гіпоксична периферична вазодилатація зі зниженням периферичного судинного опору. Компенсаторно збільшується маса лівого шлуночка, що призводить до його гіпертрофії, яка разом з атероматозним ураженням коронарних судин і зниженням кисневої ємності крові може призводити до посилення ішемії міокарда і частих ангінальних нападів. Спостерігається збільшення розмірів, порушення скоротливості міокарда, систолічної і діастолічної функції лівого шлуночка з поступовим зниженням його скоротливої здатності і погіршенням толерантності до фізичного навантаження.

Захворювання серця при ХНН розділяють на дві категорії. До однієї з них відноситься стандартна ішемічна хвороба серця, а до другої – кардіоміопатія, або дисфункція міокарда. Анемія є фактором ризику виникнення саме кардіоміопатії. Foley і співавтори показали, що зниження гемоглобіну на кожний 10 г/л поєднується з підвищенням ризику виникнення дилатації лівого шлуночка на 49 %, ризику діастолічної дисфункції – на 55 %, застійної серцевої недостатності – на 24 % і ризику смерті – на 25 %. Однак ці дані характеризують лише зв'язок між анемією та її ускладненнями, і досі не доведено, що корекція анемії знижує частоту застійної серцевої недостатності або летальності.

В загальній популяції частота ГЛШ, за даними Фремінгемського дослідження, складає 17–20 %, у хворих з ХНН на початок нирковозамісної терапії вона сягає до 70–95 % випадків в окремих групах хворих, таких, як пацієнти з ЦД. Дилатація лівого шлуночка констатується у 52 % таких хворих, діастолічна дисфункція – у 25 %.

Зазначено, що ГЛШ може виникати вже на ранніх стадіях ХНН і її частота прямо пропорційно зв'язана зі ступенем втрати функції нирок. Levin і співавт. діагностували ГЛШ у 37 % хворих при рівні швидкості клубочкової фільтрації вище 50 мл/хв, у 41 % випадків – при ШКФ 25–49 мл/хв і в 55 %, якщо ШКФ була нижче 25 мл/хв.

Серцево-судина патологія є провідною причиною смерті хворих з ХХН. В останні роки встановлено, що у пацієнтів з ХНН анемія призводить до гіперкінетичного типу кровообігу, сприяє об'ємному перенавантаженню серця і відіграє провідну роль в формуванні ексцентричної гіпертрофії лівого шлуночка. При прогресуванні ХХН наростає анемія і відповідно прогресує гіпертрофія лівого шлуночка, а частота її виявлення прямо пропорційна важкості ниркової анемії. По мірі прогресування ГЛШ наростає невідповідність між різко збільшеною масою міокарда і об'ємом коронарного кровотоку.

Отже, анемія призводить не тільки до появи ряду симптомів, які погіршують якість життя хворих, їх фізичну і когнітивну функцію, сон, апетит, толерантність до фізичного навантаження, але і до збільшення частоти серцевих скорочень і серцевого викиду, прогресуючої гіпертрофії міокарда і порушення його діастолічної функції. Гіпертрофія міоцитів із наступним фіброзом інтерстицію міокарда і патологічною перебудовою міокардіальних артерій і артеріол викликають ішемію і гіпоперфузію міокарда, що підвищує ризик розвитку коронарного синдрому і раптової смерті.

Патофізіологічне коло взаємозв'язків захворювання нирок, анемії і серцево-судинної патології було назване «кардіоренальний анемічний синдром». Доведено, що ХХН сприяє прогресуванню анемії і серцевої недостатності, які в свою чергу погіршують стан нирок і негативно впливають один на одного. Патогенез цього синдрому достатньо складний. У хворих з анемією на фоні гіпоксії розвивається периферична вазодилатація, відбувається зниження судинного опору і АТ. Далі у відповідь на АГ збільшується активність симпатичної нервової системи, що в свою чергу призводить до звуження периферичних судин, збільшення частоти серцевих скорочень і серцевого викиду.

Однак необхідно відмітити, що одночасно відбувається і звуження судин нирок, викликаючи зниження ниркового кровотоку і ШКФ. Дані зміни під впливом РААС прогресують. Затримка рідини і збільшення об'єму плазми веде до розвитку ГЛШ, на тлі якої відбувається некроз і апоптоз кардіоміоцитів, що в кінцевому результаті призводить до серцевої недостатності. Відомо також, що у хворих на ХСН відбувається підвищення рівня фактора некрозу α , що також відіграє роль в розвитку ниркової анемії і її прогресування.

Таким чином, ЦД, ускладнений ХНН, є надзвичайно високим ризиком прискореного розвитку серцево-судинної патології. Це обумовлено одночасно комплексною дією і взаємодією сукупності традиційних, вивчених факторів ризику захворювань серцево-судинної системи і процесів, які неминуче виникають внаслідок важкого пошкодження функції нирок і зв'язаними з цим порушеннями гомеостаза, метаболізму і гемодинаміки.

За даними багатьох авторів, впровадження в клінічну практику ЕПО є величезним прогресом у лікуванні термінальної ХНН. Проте принциповим є питання, чи може лікування ЕПО сприяти регресії тих ушкоджень

міокарда, які були викликані анемією, і якщо це можливо, то в якій мірі. У початкових рандомізованих дослідженнях, в яких під впливом ЕПО-терапії гемоглобін підвищувався до 100 г/л (гематокрит до 33 %), спостерігалось поліпшення якості життя, підвищення працездатності, покращання когнітивної та статевої функцій і ряд інших позитивних фізіологічних ефектів. Однак авторам не вдалося виявити впливу цього лікування на частоту уражень серця або виживання хворих. Тому було висловлено припущення, що такий ефект міг би бути досягнутий тільки при повній корекції анемії. Для з'ясування цього питання нещодавно були проведені спеціальні дослідження, в яких порівнювалися ефекти повної та часткової корекції анемії. Зокрема, Bessarab і співавт. у контрольованому багаточетровому рандомізованому дослідженні порівняли результати застосування ЕПО у хворих з термінальною ХНН та клінічними ознаками кардіальної патології у двох групах, в одній з яких гемоглобін відновлювався до 100 г/л (цільовий гематокрит 30 %), а в іншій – до 140 г/л (цільовий гематокрит 42 %). Дивно, але це дослідження було припинено у зв'язку з підвищеною летальністю і високою частотою тромбозів артеріовенозної фістули в групі з високим цільовим гематокритом. Такий результат істотно охолодив бажання повної корекції анемії.

Деяко пізніше Foley і співавт. провели дослідження, в якому було простежено ефект повного відновлення гемоглобіну у хворих із безсимптомним перебігом кардіальної патології, тобто у випадках, коли вона виявлялася лише при ехокардіографії. Більш того, це дослідження виявило навіть деякі клінічні переваги нормалізації гемоглобіну, а саме склалося враження, що при цьому сповільнюється прогресування ГЛШ та її трансформація в дилатацію. Однак ніякої регресії вже існуючої ГЛШ авторам довести не вдалось. Не було відзначено ефекту повної корекції анемії на виживання, хоча в цьому відношенні дослідження не було достатнім.

З наведених даних може бути зроблений наступний висновок: у хворих з клінічними проявами кардіальної патології повна корекція анемії не бажана. Цілком можливо, що при нирковій недостатності незначне зниження гемоглобіну є певним захистом проти АГ і тромбозів. Можна вважати також, що при важкій і давно сформованій кардіальній патології ці потенційно шкідливі ефекти корекції анемії переважають можливі переваги її повного усунення. З урахуванням результатів наведених досліджень, а також високої вартості ЕПО в стандартних рекомендаціях з лікування анемії, як і раніше, пропонується її часткова корекція. Так, за даними Національного ниркового фонду США «Доки» («DOQI») і Канадського товариства нефрології, цільовим вважається гемоглобін 110 г/л (гематокрит 33 %). Європейська ниркова асоціація радить підтримувати у 85 % пацієнтів гемоглобін на рівні вище 110 г/л. Підвищення його до більш високого рівня може бути виправдане у молодих осіб. Проте у хворих з кардіальною патологією до підвищення гемоглобіну більше 120 г/л слід ставитися з великою обережністю.

Отже, анемія є потенційно змінним фактором ризику захворюваності та смертності хворих на ЦД. Її своєчасна корекція до рекомендуваних цільових значень є необхідною умовою медичної та соціальної реабілітації даної категорії пацієнтів і підвищує ефективність лікування в цілому. Вважається, що дуже важливо враховувати в клінічній практиці зв'язок між ХХН, ХСН та анемією, тому що остання без лікування постійно наростає і може привести до погіршення протікання ХХН і розвитку або прогресування ХСН. Нормалізація гематокриту в таких випадках не супроводжується підвищеною летальністю.

Таким чином, хронічна хвороба нирок є глобальною загальномедичною проблемою, що має серйозні соціально-економічні наслідки, найбільш очевидний з яких – колосальні витрати держави на життєзберігаючу ниркову замісну терапію (діаліз або трансплантація нирки).

Відмінною особливістю АГ є висока частота коморбідності. Пацієнти з АГ, як правило, мають одну або кілька супутніх патологій. До тих, що найбільш часто зустрічаються, відносяться ЦД, метаболічний синдром, ХХН, ХОЗЛ, цереброваскулярна хвороба та ін. Коморбідність призводить до взаємного впливу на перебіг захворювань, характер і тяжкість ускладнень, нерідко ускладнює діагностику, визначає особливості вибору антигіпертензивних препаратів. У рекомендаціях Європейського товариства кардіологів та Європейського товариства з артеріальної гіпертензії, Американської асоціації серця та Американської асоціації інсультів позначені підходи до тактики ведення пацієнтів з АГ та супутньою патологією, засновані на даних доказової медицини. Наявність коморбідності у хворих на АГ визначає не тільки вибір антигіпертензивних препаратів, але і цільові значення АТ. Останнім часом існуючі уявлення доповнені результатами нових досліджень і метааналізів. Пацієнти з АГ і коморбідністю вимагають індивідуального підходу, комплексної діагностики та лікування з урахуванням всіх наявних патологій.

Коморбідність при ХХН зумовлена спільними патогенетичними механізмами атеросклерозу, АГ, ІХС, уремичної кардіоміопатії, що обумовлює високий індекс коморбідності і призводить до високої кардіальної смертності пацієнтів.

Поєднання АГ з різними патологічними процесами суттєво посилює танатогенний потенціал самої АГ і вимагає широкої участі фахівців різних профілів у модифікації серцево-судинного ризику. Наступне десятиліття, на наш погляд, буде забарвлене пошуком не стільки нових антигіпертензивних препаратів, скільки шляхів зниження впливу коморбідного навантаження на серцево-судинний ризик при АГ.

Таким чином, вплив коморбідної патології на клінічні прояви, діагностику, прогноз і лікування багатьох захворювань багатогранний і індивідуальний. Взаємодія захворювань, віку і медикаментозного патоморфозу значно змінює клінічну картину і перебіг основної нозології, характер і тяжкість ускладнень, погіршує якість життя хворого, обмежує або ускладнює лікувально-діагностичний процес.

На закінчення необхідно відзначити, що проблема коморбідності набуває все більшої актуальності у тих країнах і регіонах, де соціальні умови суспільства сприяють збільшенню тривалості життя людей похилого та старечого віку, що вказує на необхідність вироблення єдиного погляду на проблему поєднаної патології.

Список посилань

1. Національний реєстр хворих на хронічну хворобу нирок та пацієнтів з гострим пошкодженням нирок: 2017 рік / уклад. Н. І. Козлюк, С. С. Ніколаєва, О. О. Разважаєва; Державна установа «Інститут нефрології НАМН України»; гол. ред. М. О. Колесник. Київ, 2018. 183 с.
2. Akioyamen L., Levine M., Sherifali D., O'Reilly D. et al. Cardiovascular and cerebrovascular outcomes of long-term angiotensin receptor blockade: meta-analyses of trials in essential hypertension. *J Am Soc Hypertens.* 2016. Vol. 10(1). P. 55–69.
3. Appel L. J., Wright J. T., Jr, Greene T. et al. Intensive blood-pressure control in hypertensive chronic kidney disease. *N Engl J Med.* 2010. Vol. 363(37). P. 918–929.
4. Berl T., Hunsicker L. G., Lewis J. B. et al. Impact of achieved blood pressure on cardiovascular outcomes in the Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial. *J Am Soc Nephrol.* 2005. Vol. 16. P. 2170–2179.
5. Chae J. W., Song C. S., Kim H. et al. Prediction of mortality in patients undergoing maintenance hemodialysis by Charlson Comorbidity Index using ICD-10 database. *Nephron Clin Pract.* 2011. Vol. 117(4). P. 379–384.
6. Charlson M. E., Pompei P., Ales K. L, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis.* 1987. Vol. 40(5). P. 373–383.
7. Chronic Kidney Disease and the Risks of Death, Cardiovascular Events, and Hospitalization. *N Engl J Med.* 2004. Vol. 351. P. 1296–1305.
8. Cooper C. J., Murphy T. P., Cutlip D. E. et al. Stenting and medical therapy for atherosclerotic renal-artery stenosis. *N Engl J Med.* 2014. Vol. 370(1). P. 13–22.
9. De Galan B. E., Perkovic V., Ninomiya T. et al. Lowering blood pressure reduces renal events in type 2 diabetes. *JASN.* 2009. Vol. 20. P. 883–892.
10. Derakhshan A., Bagherzadeh-Khiabani F., Arshi B. et al. Different combinations of glucose tolerance and blood pressure status and incident diabetes, hypertension, and chronic kidney disease. *J Am Heart Assoc.* 2016. Vol. 5 (8). doi: 10.1161/JAHA.116.003917.
11. Ettehad D., Emdin C. A., Kiran A. et al. Blood pressure lowering for prevention of cardiovascular disease and death: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet.* 2016. Vol. 387(5). P. 957–967.
12. Halimi J. M., Joly D., Combe C. et al. Blood pressure and proteinuria control remains a challenge in patients with type 2 diabetes mellitus and

chronic kidney disease: experience from the prospective observational Alice-protect study. *BMC Nephrol.* 2016. Vol. 17(1). P.135.

13. Harel Z., Wald R., McArthur E. et al. Rehospitalizations and Emergency Department Visits after Hospital Discharge in Patients Receiving Maintenance Hemodialysis. *J Am Soc Nephrol.* 2015. Vol. 26(12):3141-50. doi: 10.1681/ASN.2014060614.

14. Hill N. R., Fatoba S. T., Oke J. L. et al. Global prevalence of chronic kidney disease - a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*, 2016. Vol. 11(7):e0158765. doi: 10.1371/journal.pone.0158765.

15. Hsu Ch-Ch., Wang H., Hsu Y-H. et al. Use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs and risk of chronic kidney disease in subjects with hypertension: nationwide longitudinal cohort study. *Hypertension.* 2015. Vol. 66 (3). P. 524–33.

16. Jafar T. H., Stark P. C., Schmid C. H. Progression of CKD: the role of blood pressure control, proteinuria and ACE inhibition: a patient-level meta-analysis. *Ann. Intern. Med.* 2003. Vol. 139. P. 244–252.

17. James M. T., Hemmelgarn B. R., Tonelli M. Early recognition and prevention of chronic kidney disease. *Lancet.* 2010. Vol. 375. P. 1296–1309.

18. Jassal S. V., Douglas J. F., Stout R. W. Prognostic markers in older patients starting renal replacement therapy. *Nephrol Dial Transplant.* 1996. Vol. 11(6). P. 1052–1057.

19. Jha V., Garcia-Garci G., Iseki K. et al. Chronic kidney disease: global dimension and perspectives. *Lancet.* 2013. Vol. 382(7). P. 260–272.

20. Kalra P. A., Guo H., Kausz A. T. et al. Atherosclerotic renovascular disease in United States patients aged 67 years or older: risk factors, revascularization, and prognosis. *Kidney Int.* 2005. Vol. 68(1). P. 293–301.

21. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney Int.* – Suppl. 2013. Vol. 3, Issue 1. P. 1–150.

22. Kushiro T., Kario K., Saito I. et al. Increased cardiovascular risk of treated white coat and masked hypertension in patients with diabetes and chronic kidney disease: the Honest Study. *Hypertens Res.* 2016. doi: 10.1038/hr.2016.87.

23. Lozano R., Naghavi M., Foreman K. et al. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet.* 2013. Vol. 380. P. 2095–2128.

24. Matsushita K., van der Velde M., Astor B. C. et al. Association of estimated glomerular filtration rate and albuminuria with all-cause and cardiovascular mortality in general population cohorts: a collaborative meta-analysis. *Lancet.* 2010. Vol. 375. P. 2073–2081.

25. National Kidney Foundation. KDOQI Clinical Practice Guidelines and Clinical Practice Recommendations for Diabetes and Chronic Kidney Disease. *Am. J. Kidney Dis.* 2007. Vol. 49(2), P. 180.
26. National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis.* 2002. Vol. 39. P. S1–266.
27. Palatini P. Glomerular hyperfiltration: a marker of early renal damage in pre-diabetes and pre-hypertension. *NDT.* 2012. Vol. 27(5). P. 1708–1714.
28. Peterson J. C., Adler S., Burkart J. M. et al. Blood pressure control, proteinuria, and the progression of renal disease. The Modification of Diet in Renal Disease study. *Ann Intern Med.* 1995. Vol. 123. P. 754–762.
29. Sarnak M. J., Greene T., Wang X. et al. The effect of a lower target blood pressure on the progression of kidney disease: long-term follow-up of the modification of diet in renal disease study. *Ann Intern Med.* 2005. Vol. 142. P. 342–351.
30. Sridharan S., Berdeprado J., Vilar E. et al. A self-report comorbidity questionnaire for haemodialysis patients. *BMC Nephrol.* 2014. Vol. 15. P. 134.
31. Thomas G., Xie D., Chen H. et al. Prevalence and Prognostic Significance of Apparent Treatment Resistant Hypertension in Chronic Kidney Disease. Report from the CRIC Study. *Hypertension.* 2016. Vol. 67(2). P. 387–396.
32. Trautmann A., Roebuck D. J., McLaren C. A. et al. Non-invasive imaging cannot replace formal angiography in the diagnosis of renovascular hypertension. *Pediatr Nephrol.* 2016. doi: 10.1007/s00467-016-3501-7
33. Williams B., MacDonald Th.M., Morant C. et al. Spironolactone versus placebo, bisoprolol, and doxazosin to determine the optimal treatment for drug-resistant hypertension (Pathway-2): a randomised, double-blind, crossover trial. *Lancet.* 2015. Vol. 386(10080). P. 2059–2068.
34. Zanolini L., Rastelli S., Marcantoni C. et al. Non-hemodynamically significant renal artery stenosis predicts cardiovascular events in persons with ischemic heart disease. *Am J Nephrol.* 2014. Vol. 40(5). P. 468v77.

2. ЛІКУВАННЯ ПОРУШЕНЬ СНУ У ПАЦІЄНТІВ З АРТЕРІАЛЬНОЮ ГІПЕРТЕНЗІЄЮ ТА ОЖИРІННЯМ

Встановлено, що АГ і метаболічні порушення асоційовані з високою серцево-судинною захворюваністю і смертністю [1]. З іншого боку, вкрай актуальною проблемою сьогодення є зростання поширеності ожиріння і асоційованих з ним метаболічних порушень, що є основою розвитку безлічі хронічних неінфекційних захворювань [2]. Асоціація АГ і ожиріння значно підвищує ризик розвитку серцево-судинних ускладнень. Так, при збільшенні маси на 1 кг ризик розвитку серцево-судинних ускладнень збільшується на 3,1 %, а ЦД – на 4,5–9,0 % [3].

У великій кількості досліджень продемонстрований взаємозв'язок між порушеннями сну, його тривалістю і ожирінням [4]. Так, результати мета-аналізу [5] підтвердили, що у осіб зі звично короткою тривалістю сну ризик розвитку ожиріння підвищений в 1,55 раза. Встановлено вплив тривалості сну, інсомнічних розладів і синдрому обструктивного апное сну на збільшення ризику розвитку метаболічного синдрому, серцево-судинної захворюваності і смертності, що визначає клінічну і соціальну значущість порушень сну [6].

Порушення в системі циркадних біоритмів на тлі розладів сну, зокрема зміни секреції мелатоніну – гормону-посереднику між супрахіазматичним ядром гіпоталамуса і периферичними тканинами, сприяють розвитку ряду захворювань, серед яких ожиріння, АГ, ЦД 2-го типу [7]. Разом з тим відома і протективна роль мелатоніну при ожирінні: регуляція маси тіла завдяки стимуляції ліполізу і теплопродукції, нормалізації ліпідного і вуглеводного обміну, уповільнення розвитку атеросклеротичних процесів [8]. Зміни в секреції мелатоніну, циркадні розлади, десинхроноз – усе це може грати значну роль в патогенезі і прогресуванні метаболічного синдрому у пацієнтів з порушеннями сну, тому їх виявлення і оцінка з діагностичних позицій, а також корекції дефіциту мелатоніну є важливим в оптимізації терапії даного патогенетичного стану. У зв'язку з цим метою нашого дослідження було підвищення ефективності лікування порушень сну у пацієнтів з АГ та ожирінням.

Обстежено 62 хворих (12 жінок і 40 чоловіків, середній вік – $58,3 \pm 2,3$ років) з АГ II, 2-го ступеня та ожирінням. У 46 пацієнтів встановлено ожиріння 1-го ступеня і у 16 – 2-го ступеня. Діагноз АГ встановлювався відповідно до рекомендацій Європейського товариства з АГ і Європейського товариства кардіологів (ESH / ESC, 2013), а також Української асоціації кардіологів з профілактики та лікування АГ (2013).

Порушення сну встановлювали відповідно до критеріїв Міжнародної класифікації розладів сну МКРС-2 [9], що проявлялося у наявності труднощів засипання або підтримки сну, труднощів денного функціонування, пов'язаних з поганим сном, або перелічених вище скарг у будь-якому поєднанні.

Усім хворим проводили загальноклінічне обстеження, фізикальне дослідження, вимірювали офісний АТ, частоту серцевих скорочень (ЧСС), проводили загальний аналіз крові та сечі, біохімічний аналіз крові з визначенням концентрації глюкози в сироватці крові натще (ГКН), рівнів глікозильованого гемоглобіну (HbA1c) в цільній крові, інсуліну, показників ліпідного профілю; інсулінорезистентність оцінювали за індексом НОМА-ІР.

Індекс маси тіла (ІМТ) розраховували за формулою:

$$\text{ІМТ} = \text{маса тіла (кг)} / \text{зріст (м}^2\text{)}.$$

Відповідно до рекомендацій Асоціації кардіологів України за 2012 р. [10] вважали нормальною масою тіла при ІМТ – 18–24,9, наявність надмірної маси при ІМТ – 25–29,9 та ожиріння I, II ступеня при ІМТ – 30–34,9, ІМТ – 35–39,9 кг/м². Згідно з цією ж настановою наявність абдомінального ожиріння діагностували при об'ємі талії (ОТ) для чоловіків більше 102 см, а для жінок більше 88 см.

Добовий моніторинг артеріального тиску (ДМАТ) проводили за допомогою приладу «АВРМ-02» (Meditech, Угорщина), оцінювали середні значення САТ, ДАТ, пульсового тиску (ПТ), АТсер. за добу (24 год), день і ніч, варіабельність показників АТ в денні і нічні часи, індекс часу (ІЧ) гіпертензії – відсоток вимірів САТ ≥ 140 і ДАТ ≥ 90 мм рт. ст. у період бадьорості і відповідно ≥ 120 і ≥ 70 мм рт. ст. під час сну [11]. Оцінювали вираженість двухфазного ритму АТ день–ніч за добовим індексом (ДІ), який розраховували за формулою:

$$\text{ДІ} = 100 \% \times (\text{АТд} - \text{АТн}) / \text{АТд},$$

де АТд – середній АТ у період бадьорості; АТн – середній АТ у період сну.

За величиною ДІ виділили чотири групи пацієнтів:

- «діпер» (ДІ – 10–20 %) – оптимальне нічне зниження АТ;
- «нон-діпер» (ДІ – 0–10 %) – недостатнє нічне зниження АТ;
- «найт-пікер» (ДІ < 0) – стійке підвищення нічного АТ;
- «овер-діпер» (ДІ > 20) – надлишкове нічне зниження АТ.

Для виявлення порушень сну (дисомнія) використовували критерії МКРС-2 (2005): 1) скарги на порушення сну ≥ 3 ночей на тиждень; 2) порушення сну, незважаючи на можливість / наявність умов повноцінного відпочинку; 3) симптоми, що асоціюються з порушенням сну в денний час. Крім того, на етапі скринінгу пацієнти заповнювали Берлінський опитувальник і шкалу денної сонливості (Epworth Sleepiness Scale) і за наявності ознак синдрому обструктивного апное сну виключалися із дослідження.

Для оцінки порушень циркадного ритму «сон–пильнування», окрім даних анамнезу, використовували анкети бальної оцінки суб'єктивних характеристик сну [12]. Пацієнтам пропонували заповнити анкети і за п'ятибальною шкалою оцінити наступні параметри сну: час засинання і тривалість сну, кількість нічних пробуджень і сновидінь, якість сну і уранішнього пробудження. Інтерпретацію результатів тестування проводили за сумарно набраною кількістю балів: 22 і вище – сон оцінювали як нормальний, 18 балів і менш – сон порушений, 19–21 бал – граничні значення. В дослід-

ження включали пацієнтів, які за результатами анкетування набрали 19 балів і менше.

Для оцінки якості життя пацієнтів використовували опитувальник Марбургського університету «General Well – Being Questionnaire» (GWBQ, J.Siegrist і співавт., 1989). Опитувальник включає 7 клінічних шкал: оцінка пацієнтами свого фізичного самопочуття (I), працездатності (II), позитивного (III) або негативного (IV) психологічного самопочуття, психологічних здібностей (V), міжособистісних стосунків (VI) і соціальних здібностей (VII шкала). При оцінці динаміки показників шкал опитувальника GWBQ враховували, що зниження показників за I і IV шкалами і підвищення за іншими шкалами свідчить про поліпшення якості життя.

Після реєстрації вихідних даних 32 пацієнтам основної групи (1-а група) призначали базисну терапію АГ (лізіноприл, амлодипін) і препарат мелатонін («Вітамелатонін», «Київський вітамінний завод», Україна) в дозі по 3 мг за 30 хв до сну протягом 4 тиж. Групу порівняння (2-а група) склали 30 осіб, яким призначали базисну терапію АГ. Пацієнти обох груп також отримували метформін, статини, антитромбоцитарну терапію. Зазначені групи пацієнтів були порівняні за віком, статтю. Контрольну групу склали 20 практично здорових осіб (4 жінок і 16 чоловіків, середній вік – $58,1 \pm 2,9$ років).

Усі пацієнти успішно завершили дослідження згідно з протоколом. Повторне дослідження проводили через 4 тиж лікування. Побічні ефекти і небажані явища за цей період не зареєстровані.

Математичне комп'ютерне опрацювання результатів дослідження проведено за допомогою програмного пакета «Statistica 8,0» (StatSoft Inc, США). Обчислювали середнє значення (M), дисперсію, стандартне відхилення, медіану (m), вірогідність й рівень значущості (p). Відмінності вважали достовірними при рівні статистичної значущості $p < 0,05$. Для оцінювання взаємозв'язків між показниками використовували метод кореляційного аналізу з обчисленням коефіцієнтів кореляції Пірсона (при нормальному розподілі) і Спірмена (при розподілі, що відрізняється від нормального).

Теоретичною основою розробленого лікувального комплексу є положення про те, що зміни продукції мелатоніну, що виходять за рамки фізіологічних коливань, призводять до розузгодження власних біологічних ритмів організму між собою (внутрішній десинхроноз) і ритмів організму з ритмами довкілля (зовнішній десинхроноз) [13]. Продемонстровано, що хронобіологічні розлади спостерігаються при АГ, ЦД та інших патологічних станах [14]. У цьому напрямку виявляється важливим вивчення хронотропної активності мелатоніну як потужного біохімічного маркера циркадного ритму і регулятора найважливіших метаболічних процесів в організмі. Експериментально встановлено, що мелатонін проявляє ендотелійпротективні властивості, зокрема, збільшує біодоступність оксиду азоту, підвищує активність антиоксидантних ферментів і зменшує окислювальні

ушкодження, позитивно впливає на вуглеводний і ліпідний обміни, а також на профіль АТ, зменшує інсулінорезистентність, прискорює зниження маси тіла [15]. Показано, що мелатонін ефективний в плані зниження АТ у пацієнтів з метаболічним синдромом і хронічним неінфекційним запаленням [16], але таких досліджень недостатньо, і залишаються питання стосовно ефективності і безпечності такої терапії.

Слід також враховувати, що при виборі антигіпертензивної терапії у пацієнтів з ожирінням виникають труднощі, оскільки препарати для лікування таких хворих повинні проявляти пролонговану дію протягом доби, не чинити негативного впливу на вуглеводний і ліпідний обміни, сприяти регресу уражень органів-мішеней, бути зручними в застосуванні і забезпечувати можливість раціональної комбінації з іншими препаратами. Дослідження на основі методології системного підходу дозволять розробити стратегію оптимізації лікувальної стратегії з урахуванням індивідуальних особливостей пацієнтів з порушеннями сну, у хворих з АГ в поєднанні з ожирінням виявляється перспективним і виправданим.

нашому дослідженні після проведеного курсу лікування хворих з АГ та ожирінням спостерігалось достовірне зниження АТ за даними офісного вимірювання АТ і ДМАТ (табл. 2.1).

Таблиця 2.1

Показники артеріального тиску за даними офісного вимірювання і ДМАТ у пацієнтів з АГ і ожирінням в динаміці терапії (М ± m)

Показники	1-а група (n=32)		2-а група (n=30)	
	до лікування	після лікування	до лікування	після лікування
Сфігмоманометрія				
САТ, мм рт. ст.	164,3±2,3	130,5±1,8***	165,1±2,4	139,5±1,8***
ДАТ, мм рт. ст.	93,8±2,5	80,3±1,8***	94,1±2,6	85,7±1,8**
ДМАТ				
САТ 24, мм рт.ст.	151,6±2,6	120,3±1,6***	151,9±2,5	129,8±1,8***
ДАТ 24, мм рт.ст	91,7±2,2	75,1±1,7***	91,6±2,3	80,1±1,8***
ІЧ САТ день, %	61,5±2,3	35,1±1,1***	62,1±2,4	36,3±1,1***
ІЧ ДАТ день, %	50,3±2,1	15,9±1,4***	51,1±2,3	26,7±1,3***
ІЧ САТ ніч, %	65,5±2,3	48,1±2,1*	65,3±2,1	49,5±2,3*
ІЧ ДАТ ніч, %	43,3±2,3	20,9±2,1***	43,2±2,4	21,9±2,3***

Примітки: 1 – достовірність відмінностей порівняно з вихідними даними; 2* – p < 0,05; 3** – p < 0,01; 4*** – p < 0,001*

Встановлено, що після проведеного курсу в групі пацієнтів, яка додатково до базисної терапії отримувала мелатонін, рівні офісного САТ і ДАТ були на 6,9 і на 6,7 % (p < 0,05) нижчі, ніж у групі порівняння.

Аналіз показників ДМАТ через 4 тиж виявив високу антигіпертензивну ефективність обох схем лікування (табл. 2.2), але більш виражену при додаванні мелатоніну. Так, середньодобові САТ і ДАТ були на 7,9 і 6,7 % ($p < 0,05$) нижчі у пацієнтів 1-ї групи порівняно з показниками 2-ї групи.

Показники навантаження тиском в усіх хворих після проведеного лікування з додаванням мелатоніну ІЧ гіпертензії по САТ і ДАТ достовірно зменшились в усі інтервали часу, але і не перевищували норму, що свідчить про стабільний 24-годинний антигіпертензивний ефект.

Аналіз добового профілю АТ показав, що в 1-й групі суттєво збільшилась кількість «діперів» з 5 (15,6 %) до 22 (68,8 %) ($p < 0,05$), зменшилась кількість «нон-діперів» з 19 (59,3 %) до 10 (31,2 %) ($p < 0,05$), 8 пацієнтів «найт-пікерів» перейшли в групу «діперів». Менш виражені зміни встановлено в групі порівняння: кількість «діперів» збільшилась з 4 (13,3 %) до 16 (53,3 %) ($p < 0,05$), зменшилась кількість «нон-діперів» з 20 (66,6 %) до 12 (40 %) ($p < 0,05$). З 6 пацієнтів «найт-пікерів» 3 перейшли в групу «діперів».

Після проведеного лікування встановлено покращання показників метаболічного профілю (табл. 2.2).

Таблиця 2.2

Динаміка глюкометаболічних параметрів у пацієнтів з АГ і ожирінням в динаміці терапії ($M \pm m$)

Показники	1-а група (n=32)		2-а група (n=30)	
	до лікування	після лікування	до лікування	після лікування
ЗХС, ммоль/л	5,4±0,11	5,0±0,08*	5,5±0,11	5,2±0,05*
ХС ЛПНЩ, ммоль/л	3,4±0,12	2,5 ± 0,10**	3,5 ± 0,13	2,8±0,10**
ХС ЛПВЩ, ммоль/л	0,98±0,06	1,23±0,02**	0,95±0,05	1,05±0,03*
ТГ, ммоль/л	2,28±0,07	1,79±0,06**	2,35±0,07	1,98±0,05**
ГКН, ммоль/л	5,6±0,15	5,2±0,10*	5,5±0,16	5,4±0,11
НbA1c, %	5,5±0,12	5,1±0,10*	5,4±0,14	5,4±0,11
Інсулін, мкОд/мл	19,1±0,49	15,3±0,45**	18,2±0,49	18,1±0,47
НОМА-IR, мкОд/мл	4,9±0,46	3,4±0,42*	3,9±0,459	3,5±0,47

Примітки: 1 * – достовірність відмінностей порівняно з вихідними даними; 2 * – $p < 0,05$; 3 ** – $p < 0,001$.

Після проведеного лікування було визначено, що відбулися позитивні зміни показників ліпідного обміну в обох групах хворих з АГ та ожирінням, але більш виражене достовірне зниження рівнів ЗХС, тригліцеридів та ХС ЛПНЩ при статистично значущому зростанні рівня ХС ЛПВЩ ($p < 0,05$) встановлено в групі, яка додатково до базисної терапії отримувала мелатонін (табл. 2.2).

Зміни показників вуглеводного профілю після лікування підтвердили достовірне зниження рівнів ГКН у пацієнтів, яким додатково до базисної терапії призначався мелатонін (табл. 2.2). Крім того, у пацієнтів 1-ї групи знизилися рівні HbA1c, інсуліну та НОМА-IR, що свідчило про досягнення контролю над рівнем цукру сироватки крові та зменшення проявів інсулінорезистентності. Не відмічено суттєвих змін показників вуглеводного обміну в групі порівняння.

У пацієнтів обох груп у вихідних умовах відмічені порушення сну як за даними анамнезу, так і за результатами оцінки суб'єктивних характеристик сну. Дані анкетування обстежених пацієнтів і групи контролю представлені в табл. 2.3. Встановлено, що у обстежених пацієнтів спостерігались виражені порушення сну згідно з результатами анкетування оцінки суб'єктивних характеристик сну. Так, середній бал у пацієнтів з АГ та ожирінням був суттєво нижчий порівняно зі здоровими особами ($15,4 \pm 0,4$ проти $24,9 \pm 0,3$, $p < 0,001$).

Таблиця 2.3

Динаміка суб'єктивних характеристик сну (у балах) у пацієнтів з АГ та ожирінням в процесі лікування

Показники	Період дослідження	1-а група (n = 32)	2-а група (n = 30)	Контроль (n = 20)
Час засинання	До лікування	2,8±0,3	2,7±0,4	4,0±0,2
	Після лікування	3,8±0,2**	2,7±0,2	
Тривалість сну	До лікування	2,4±0,5	2,5±0,5	4,3±0,3
	Після лікування	3,7±0,2*	2,6±0,3	
Кількість нічних пробуджень	До лікування	2,25±0,3	2,25±0,3	3,8±0,2
	Після лікування	3,2±0,2**	2,25±0,1	
Кількість Сновидінь	До лікування	2,4±0,5	2,5±0,3	4,0±0,2
	Після лікування	3,8±0,4*	2,5±0,2	
Якість сну	До лікування	2,6±0,3	2,7±0,4	4,5±0,4
	Після лікування	3,7±0,4*	2,8±0,3	
Якість уранішнього пробудження	До лікування	2,8±0,3	2,9±0,4	4,3±0,3
	Після лікування	3,8±0,2**	2,9±0,3	

Примітки: 1 * – достовірність відмінностей порівняно з вихідними даними; 2 * – $p < 0,05$; 3 ** – $p < 0,01$.

Через 4 тиж терапії у пацієнтів 1-ї групи визначено достовірне покращання суб'єктивних характеристик сну: зменшилась тривалість засинання і кількість нічних пробуджень, покращилась якість сну і якість уранішнього пробудження, що в цілому привело до достовірного збільшення сумарної бальної оцінки з $15,25 \pm 0,5$ до $22,0 \pm 0,6$ ($p < 0,001$) балів. Причому у 24 пацієнтів (75 %) сумарний показник досяг нормальних значень ($p < 0,05$).

Аналіз впливу лікування на суб'єктивну оцінку якості сну у пацієнтів групи порівняння показав, що достовірних змін ні з одним з оцінюваних показників сомнологічного статусу не відмічено (сумарна кількість балів незначно збільшилась з $15,5 \pm 0,5$ до $15,7 \pm 0,4$).

Курсовий прийом комбінованої терапії з додаванням мелатоніну призводив до поліпшення показників, що характеризують якість життя хворих з АГ і ожирінням (табл. 2.4).

Таблиця 2.4

Зміни показників якості життя ($M \pm m$, в балах) в динаміці лікування пацієнтів з АГ і ожирінням

Шкали GWBQ	Період дослідження	1-а група (n = 32)	2-а група (n = 30)
I	До лікування	$7,61 \pm 0,43$	$7,63 \pm 0,43$
	Після лікування	$6,05 \pm 0,41^*$	$6,07 \pm 0,41^*$
II	До лікування	$13,51 \pm 0,41$	$13,52 \pm 0,40$
	Після лікування	$15,09 \pm 0,36^{**}$	$14,73 \pm 0,33^{**}$
III	До лікування	$8,26 \pm 0,41$	$8,29 \pm 0,40$
	Після лікування	$8,87 \pm 0,36$	$8,86 \pm 0,37$
IV	До лікування	$11,08 \pm 0,39$	$11,0 \pm 0,37$
	Після лікування	$8,50 \pm 0,34^{**}$	$9,83 \pm 0,35^*$
V	До лікування	$14,43 \pm 0,35$	$14,40 \pm 0,35$
	Після лікування	$16,48 \pm 0,30^{**}$	$15,37 \pm 0,32^*$
VI	До лікування	$7,53 \pm 0,45$	$7,52 \pm 0,43$
	Після лікування	$7,39 \pm 0,41$	$7,40 \pm 0,41$
VII	До лікування	$12,72 \pm 0,55$	$12,70 \pm 0,54$
	Після лікування	$13,98 \pm 0,43^*$	$13,35 \pm 0,45^*$
C	До лікування	$3,76 \pm 0,11$	$3,78 \pm 0,12$
	Після лікування	$3,99 \pm 0,16$	$3,95 \pm 0,15$
H	До лікування	$4,17 \pm 0,18$	$4,15 \pm 0,21$
	Після лікування	$4,43 \pm 0,19$	$4,40 \pm 0,23$

Скорочення: C – самопочуття за тиждень перед опитуванням; H – настрої за тиждень перед опитуванням.

Примітки: 1 * – достовірність відмінностей порівняно з вихідними даними; 2 * – $p < 0,05$; 3 ** – $p < 0,001$.

Встановлено достовірне поліпшення показників I, II, IV, V і VI шкал опитувальника, що охоплюють практично усі складові якості життя в обох групах пацієнтів. Проте в 1-й групі спостерігалось більш істотне ($p < 0,05$) поліпшення психологічної складової якості життя: психологічних здібностей (V шкала) і ступеня вираженості негативного психологічного самопочуття обстежених пацієнтів (IV шкала). Встановлено поліпшення фізичного самопочуття (I шкала) хворих обох груп (очевидно, внаслідок корекції АТ). Крім того, встановлено тенденцію до більш позитивного впливу комбінованої терапії з додаванням мелатоніну на працездатність (II шкала), здатність до соціальних контактів (VI шкала) хворих на АГ і ожиріння.

Таким чином, включення в терапевтичний комплекс мелатоніну при порушеннях сну у пацієнтів з АГ і ожирінням підвищує ефективність гіпотензивної терапії, поліпшує добові профілі АТ, позитивно впливає на глюкометаболічні параметри, суб'єктивну оцінку якості сну і проявляється в покращанні циркадного ритму «сон–пильнування» та якість життя у цієї категорії хворих.

Список посилань

1. Рекомендації Української асоціації кардіологів з профілактики та лікування артеріальної гіпертензії: Наказ МОЗ України від 24.05.2012 р. № 384; Робоча група з артеріальної гіпертензії Української асоціації кардіологів. URL: http://www.moz.gov.ua/ua/portal/dn_20120524_384.html.
2. Коваленко В. М. Регіональні медико-соціальні проблеми хвороб системи кровообігу. Київ, 2013. 240 с.
3. Левин Я. И., Елигулашвили Т. С., Посохов С. И. и др. Фармакотерапия инсомний: роль имована. *Расстройства сна*. С.-Петербург, 1995. С. 56–61.
4. Нетяженко В. З., Пузанова О. Г. Артеріальна гіпертензія як фактор кардіоваскулярного ризику. *Внутренняя медицина*. 2009. № 1–2 (13–14). С. 9–26.
5. Недогада С. В., Барыкина И. Н., Саласюк А. С., Хрипаева В. Ю., Смирнова В. О. Использование комплексной терапии в ведении метаболического синдрома. *Альманах клинической медицины*. 2015. № 1. С. 51–59.
6. Олейников В. Э., Сергацкая Н. В., Томашевская Ю. А. Взаимосвязь ожирения и нарушений углеводного обмена с синдромом обструктивного апноэ во сне. *Международный медицинский журнал*. 2012. Т. 18, № 3. С. 31–38.
7. Пинхасов Б. Б., Селятицкая В. Г., Карапетян А. Р., Галанова Ж.М., Добровольская Н.П. Возрастная зависимость ассоциации метаболического синдрома с типами ожирения у женщин. *Успехи геронтологии*. 2012. Т. 25, № 4. С. 617–622.
8. Рогоза А. Н., Агальцов М. В., Сергеева М. В. Суточное мониторирование артериального давления: варианты врачебных заключений и комментарии. Нижний Новгород, 2005. 64 с.

9. Яхно Н. Н., Захаров В. В. Когнитивные и эмоционально-аффективные нарушения при дисциркуляторной энцефалопатии. *Русский медицинский журнал*. 2002. – Т. 10, № 12–13. С. 539–542.
10. International Classification of Sleep Disorders: Diagnostic and Coding Manual. 2. Westchester: American Academy of Sleep Medicine, 2005. 208 p. URL: <http://vct.iums.ac.ir/uploads/icsd.pdf>.
11. Agabiti-Rosei C., De Ciuceis C., Rossini C. et al. Anticontractile activity of perivascular fat in obese mice and the effect of long-term treatment with melatonin. *Journal of hypertension*. 2014. Vol. 32(6). P. 1264–1274. doi: 10.1097/HJH.000000000000178.
12. Alamdari N. M., Mahdavi R., Roshanravan N. et al. A double-blind, placebo-controlled trial related to the effects of melatonin on oxidative stress and inflammatory parameters of obese women. *Hormone and Metabolic Research*. 2015. Vol. 47(7). P. 504–508.
13. Bonnefont-Rousselot D. Obesity and oxidative stress: potential roles of melatonin as antioxidant and metabolic regulator. *Endocrine, Metabolic & Immune Disorders-Drug Targets (Formerly Current Drug Targets-Immune, Endocrine & Metabolic Disorders)*. 2014. Vol. 14 (3). P. 159–168.
14. Cappuccio F. P., Taggart F. M., Kandala N. B. et al. Meta-analysis of short sleep duration and obesity in children and adults. *Sleep*. 2008. Vol. 31. C. 619–626.
15. Crnko S., Du Pre B. C., Sluijter J. P. G., Van Laake L. W. Circadian rhythms and the molecular clock in cardiovascular biology and disease *Nature Reviews Cardiology*. 2019. Vol. 16. P. 437–447.
16. Faraut B., Touchette E., Gamble H. et al. Short sleep duration and increased risk of hypertension: a primary care medicine investigation. *J. Hypertens*. 2012. Vol. 30(7). P. 1354–1363.

3. НЕКЛАСИЧНІ ІМУННІ ФЕНОТИПИ ЦИРКУЛЮЮЧИХ ЕНДОТЕЛІАЛЬНИХ ПРОГЕНІТОРНИХ КЛІТИН CD309 / TIE2 + ТА CD14 / TIE2 + ЯК ПРЕДИКТОРИ МЕТАБОЛІЧНОГО СИНДРОМУ

В даний час абдомінальне ожиріння вважається захворюванням, що зростає у всьому світі. Воно сильно пов'язане з множинними порушеннями метаболізму та більш високим кардіоваскулярним ризиком, ніж у осіб без ожиріння [1, 2]. На основі критеріїв Adult Treatment Panel-III пацієнтів зі встановленим абдомінальним ожирінням та іншими супутніми порушеннями метаболізму, включаючи дисліпідемію, резистентність до інсуліну (PI), підвищену глюкозу натще і порушення толерантності до глюкози, відносять до осіб з метаболічним синдромом (МС), тоді як хворі з абдомінальним ожирінням, які не мають цих порушень, можуть бути визначені як особи з метаболічно не активним ожирінням (МНО) [3, 4]. При цьому наявність АГ є критерієм визначення МС, але АГ не впливає на фенотип ожиріння. Молекулярні механізми, що лежать в основі зміни фенотипу від метаболічно не активного до метаболічно активного ожиріння, тобто МС, досі не з'ясовані [5, 6].

Циркулюючі ендотеліальні прогеніторні клітини (ЕПК), які мігрують з кісткового мозку та периферичних тканин і позначені як CD34+ та одночасно ко-експресують VEGFR2 та/або CD133 [7], беруть активну участь у відновленні судин та відновленні ендотеліальної функції [8]. Нещодавні доклінічні та клінічні дослідження показали, що низька кількість та/або слабка функціональність (тобто знижена здатність до мобілізації, розповсюдження, диференціювання, адгезії, міграції, включення в клітинні структури і, як наслідок, виживання) ЕПК, відомих, як «порушений фенотип», були виявлені при ЦД 2-го типу, МС та кардіоваскулярних захворюваннях [9–12]. Разом із цим роль дефіциту та дисфункції ЕПК у пацієнтів з МНО недостатньо чітко визначена [13, 14]. Мета дослідження: порівняти кількість циркулюючих ЕПК у пацієнтів із МС та МНО.

В дослідження було залучено 89 пацієнтів з абдомінальним ожирінням (47 хворих з МС та 42 пацієнта з МНО), які були відібрані з когорти осіб (n=268) з ожирінням. Контрольну групу склали 35 здорових осіб. Усі пацієнти з абдомінальним ожирінням мали індекс маси тіла більш за 30 кг/м² та залучалися до дослідження, якщо не мали кардіоваскулярного захворювання (асимптомний атеросклероз, ІХС, стенокардія напруги, інфаркт міокарда / гострий коронарний синдром, серцева недостатність, фібриляція / трепотіння передсердь), які були основними критеріями виключення. Асимптомний атеросклероз виключався після проведення мультиспіральної томографії, ангіографії. Хворі з ЦД 2-го типу також не були залучені в це дослідження. Всі пацієнти дали письмову згоду на участь у дослідженні.

Діагноз МС був встановлений за критеріями National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III [15]. Хворі зі критеріями абдомінального ожиріння, які мали ≤ 2 критеріїв МС, були класифіковані як такі, що мали МНО.

Трансторакальна ехокардіографія

Трансторакальна В-модальна ехокардіографія була виконана на ультразвуковому сканері ACUSON (SIEMENS, Germany) із використанням трансдюсера 2,5–5 MHz. Розрахунки гемодинамічних показників та маси міокарда лівого шлуночка (ММЛШ) було здійснено за сучасними рекомендаціями [16, 17].

Визначення швидкості клубочкової фільтрації

Швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ) була розрахована за формулою СКД-ЕРІ [18].

Визначення вмісту циркулюючих біомаркерів

Для визначення циркулюючих біомаркерів зразки крові були зібрані на початковому рівні вранці (в 7–8:00) після принаймні 10 год голодування в прохолодні силіконові пробірки, куди додавали 2 мл 5 % розчину Трилона В. Потім їх центрифугували при постійному охолодженні при 6 000 об/хв протягом 3 хв. Плазму збирали і негайно охолоджували для зберігання при температурі – 70 °С.

Високочутливий С-реактивний протеїн (вч-СРП) та адипонектин вимірювали за допомогою комерційних аналітичних наборів R&D Systems GmbH (Вісбаден-Норденштадт, Німеччина).

Рівень інсуліну натщесерце вимірювали за допомогою сендвіч-імунопроб з подвійним антитілом (аналізатор Elecsys 1010, діагностика Ф. Hoffmann-La Roche Diagnostics, Німеччина). Нижня межа виявлення рівня інсуліну становила 1,39 пмоль/л. Резистентність до інсуліну була оцінена за допомогою гомеостатичної моделі НОМА-ІР [19] за формулою:

$$\text{НОМА-ІР (ммоль/л} \times \text{мкU/мл)} = \text{глюкоза натще (ммоль/л)} \times \\ \times \text{інсулін натще (мкU/мл)} / 22,5.$$

Вміст глікованого гемоглобіну (HbA1c) було вимірено за методом рідкої хроматографії високого тиску. Концентрації ЗХС, холестерину ЛПВЩ, ТГ, холестерину ЛПНЩ були вимірювані прямим ензиматичним методом з використанням аналітичних наборів R&D Systems GmbH (Вісбаден-Норденштадт, Німеччина) на аналізаторі Roche P800 (Базель, Швейцарія).

Вимірювання вмісту ЕПК

Вміст ЕПК виміряли в цільній крові за сучасною стандартною методикою флоуцитометрії. Для іммуного лейбелінгу за протоколом HD-FACS (High-Definition Fluorescence Activated Cell Sorter) визначали антитіла до антигенів CD45, CD34, CD14, Tie-2, та CD309 (VEGFR2) з використанням наборів BD Biosciences (Сан Хосе, США), [20]. ЕПК визначали як CD34/CD309 позитивні клітини за відсутністю експресії CD45 антигену [21].

Статистичний аналіз

Створення та збереження даних для статистичного аналізу було здійснено в середовищі оригінальної програми SPSS for Windows, Version 22 (SPSS Inc, США). Дані подані як середні значення (M) та стандартне відхилення (\pm SD) або 95 % довірний інтервал (ДІ), а також як медіана (Me) та 25–75 % міжквартильний інтервал (МКІ). Для порівняння основних параметрів пацієнтів використовували двоступеневий t-тест Стьюдента або U-тест Шапіро–Вілка. Для порівняння категоріальних змінних між групами використовували тест Chi2 (χ^2) та точний тест Фішера F. Уніваріантні та мультіваріантні моделі лінійної регресії використовували для визначення співвідношення між циркулюючою кількістю ЕПК та іншими біомаркерами. Прогностична цінність змін кількості ЕПК була досліджена при мультіваріантному регресійному аналізі. С-статистику, інтегровані показники дискримінації (IDI) та поліпшення чистої рекласифікації (NRI) використовували для аналізу ефективності прогнозування. Двобічне значення критерію $< 0,05$ вважалось статистично значимим.

Демографічні та антропометричні характеристики, поширеність факторів кардіоваскулярного ризику наведені в *табл. 3.1*. Не було встановлено достовірної різниці між здоровими добровольцями та когортою хворих з абдомінальним ожирінням, а також між пацієнтами з МС та МНО за віком, статтю, прихильністю до паління та гемодинамічними показниками. У хворих з МС було виявлено більш високі значення індексу маси тіла, окружності талії, індексу НОМА-IR, ніж у пацієнтів з МНО, тоді як систолічний та діастолічний артеріальний тиск та ЧСС були подібними в обох підгрупах.

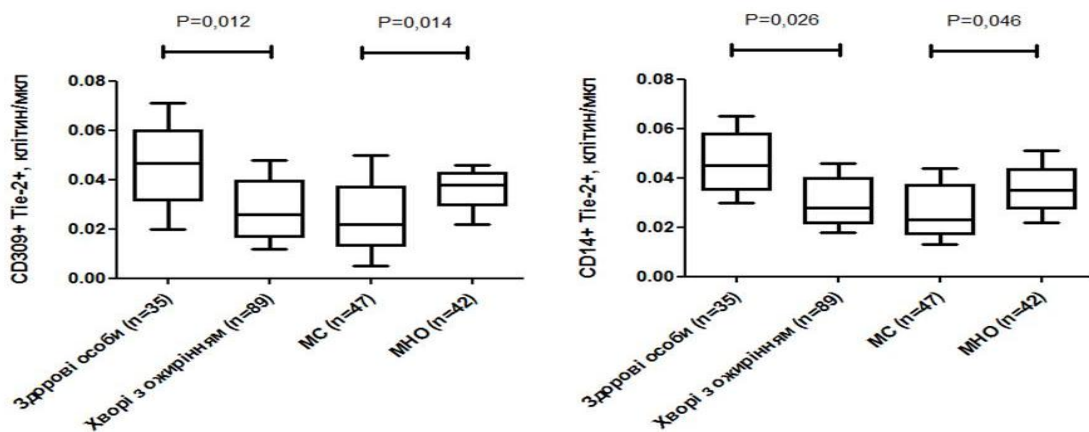


Рис. 3.1

Здорові особи мали достовірно вищі концентрації ЕПК з фенотипами CD45⁺CD34⁺, CD14⁺CD309⁺, CD14⁺CD309⁺ Tie-2⁺, ніж хворі з абдомінальним ожирінням незалежно від наявності МС (*рис. 3.1*). Проте пацієнти з МС мали виражений дефіцит ЕПК з фенотипами CD14⁺ Tie-2⁺ та CD309⁺ Tie-2⁺ порівняно з хворими на МНО.

Уніваріантний аналіз показав наявність асоціації між кількістю циркулюючих ЕПК з фенотипами CD309/Tie2⁺ та CD14/Tie2⁺, кардіоваскулярними факторами ризику, гемодинамічними показниками та іншими біо-

маркерами. У хворих з МС кількість ЕПК з фенотипом CD309/Tie2⁺ асоціювалася з індексом маси тіла ($r = -0,39$, $P = 0,001$), НОМА-IR ($r = -0,35$, $P = 0,003$), вмістом вч-СРП ($r = -0,34$, $P = 0,001$), кількістю кардіоваскулярних факторів ризику ($r = -0,32$, $P = 0,001$), ЛПНЩ ($r = -0,30$, $P = 0,002$), вмістом сечової кислоти ($r = -0,305$, $p < 0,001$), гіпертрофією ЛШ ($r = -0,24$, $p = 0,012$), тоді як у когорті хворих з МНО кількість ЕПК з фенотипом CD14/Tie2⁺ асоціювалася лише з НОМА-IR ($r = -0,32$, $P = 0,001$) та кількістю кардіоваскулярних факторів ризику ($r = -0,31$, $P = 0,001$). Крім того, кількість ЕПК з фенотипом CD309/Tie2⁺ позитивно корелювала з вмістом адипонектину у хворих з МС ($r = 0,33$, $P = 0,001$). Навпроти, подібної асоціації в когорті хворих на МНО встановлено не було.

Таблиця 3.1

Загальна характеристика обстежених осіб

Показники	Здорові особи (n = 35)	Когорта пацієнтів з ожирінням (n = 89)	P	Пацієнти з МС (n = 47)	Пацієнти з МНО (n = 42)	P
Вік, роки	54,85±5,20	55,40±6,60	0,82	56,13±6,40	55,14±5,12	0,84
Чоловіча стать, n (%)	18 (51,4 %)	47 (52,8 %)	0,96	25 (53,2 %)	22 (52,4 %)	0,94
Артеріальна гіпертензія, n (%)	–	54 (60,7 %)	0,001	44 (93,6 %)	10 (23,8 %)	0,01
Дісліпідемія, n (%)	–	59 (66,3 %)	0,001	47 (100,0 %)	18 (42,9 %)	0,046
Резистентність до інсуліну, n (%)	–	55 (61,8 %)	0,001	41 (87,2 %)	14 (33,3 %)	0,04
НОМА-IR, ммоль/л × мкU/мл	1,13 (0,98–1,24)	2,91 (1,20–3,80)	0,012	3,45 (3,22–3,78)	1,22 (1,02–1,65)	0,001
Індекс маси тіла, кг/м ²	22,3 (20,1–23,5)	27,9 (26,1–33,5)	0,001	27,5 (25,2–32,9)	27,2 (25,6–32,3)	0,89
Відношення окружностей талії та стегон, одиниці	0,85 (0,82–0,87)	1,02 (0,96–1,10)	0,001	1,02 (0,97–1,11)	1,01 (0,96–1,10)	0,96
АД сист, мм рт. ст.	121±4	132±7	0,054	136±6	130±7	0,84
АД діаст, мм рт. ст.	68±4	75±6	0,052	78±5	76±5	0,86
ЧСС, в 1 хв	64,25±4,12	70,15±5,20	0,062	72,35±6,95	66,42±5,44	0,054
ФВ ЛШ, %	67,2 (61,9–72,8)	60,3 (53,1–67,2)	0,082	59,6 (50,8–65,1)	60,80 (52,5–67,8)	0,88
Гіпертрофія ЛШ, %	–	46 (51,7 %)	0,001	41 (87,2 %)	5 (11,9 %)	0,001

Примітки: ФВЛШ – фракція викиду лівого шлуночка; НОМА-IR – homeostatic model assessment of insulin resistance index.

Вміст біомаркерів представлений в *табл.3.2*. Важливо, що хворі з МС мали більш високі значення адипонектину, HbA1c, сечової кислоти та вч-СРП, ніж хворі з МНО.

В когорті хворих на МС кількість циркулюючих ЕПК з фенотипом CD309/Tie2⁺ негативно корелювала з індексом маси тіла ($r = -0,42$, $p = 0,001$), НОМА-IR ($r = -0,36$, $P = 0,001$), кількістю кардіоваскулярних факторів ризику ($r = -0,34$, $p = 0,001$), вмістом вч-СРП ($r = -0,34$, $p = 0,001$), ЛПНЩ ($r = -0,30$, $p = 0,002$), вмістом сечової кислоти ($r = -0,27$, $p < 0,05$), гіпертрофією ЛШ ($r = -0,26$, $p = 0,01$) та позитивно асоціювалася з вмістом адипонектину ($r = 0,36$, $p = 0,001$). Навпроти, у хворих з МНО кількість ЕПК з фенотипом CD14/Tie2⁺ cells корелювала лише з НОМА-IR ($r = -0,34$, $p = 0,001$) та кількістю кардіоваскулярних факторів ризику ($r = -0,32$, $p = 0,001$).

Таблиця 3.2

Біомаркери у обстежених осіб

Показники	Здорові особи (n=35)	Когорта пацієнтів з ожирінням (n=89)	P	Пацієнти з МС (n=47)	Пацієнти з МНО (n=42)	P
ШКФ, мл/хв/1,73 м ²	112,4 (102,2–123,4)	109,5 (101,2–117,5)	0,11	107,3 (98,7–114,1)	112,2 (100,1–118,3)	0,12
Глюкоза натще, ммоль/л	4,24 (3,60–4,91)	5,18 (4,51–5,92)	0,012	5,47 (4,43–5,92)	4,92 (4,1–5,80)	0,18
HbA1c, %	4,78 (4,21–5,15)	5,47 (4,82–5,90)	0,042	5,78 (5,42–6,16)	4,93 (4,54–5,48)	0,022
Креатинін, мкмоль/л	65,4 (58,2–81,2)	70,3 (60,7–83,56)	0,74	70,5 (58,7–85,7)	70,1 (60,2–84,5)	0,66
ЗХС, ммоль/л	4,56 (3,25–4,88)	5,45 (4,46–6,15)	0,044	5,60 (4,71–6,52)	5,33 (4,32–6,17)	0,12
ЛЩ, ммоль/л	1,03 (0,98–1,08)	0,93 (0,90–1,12)	0,046	0,92 (0,88–1,13)	0,95 (0,9–1,15)	0,22
ЛПНЩ, ммоль/л	2,77 (2,33–3,10)	3,54 (3,34–3,66)	0,012	3,63 (3,21–3,70)	3,41 (3,30–3,65)	0,46
ТГ, ммоль/л	1,67 (1,31–1,94)	2,27 (2,14–2,55)	0,014	2,31 (2,13–2,59)	2,24 (2,08–2,43)	0,52
Сечова кислота, мкмоль/л	295 (210–367)	341 (266–462)	0,012	345 (253–456)	337 (224–448)	0,01
вч-СРП, мг/л	3,27 (0–5,33)	5,15 (2,09–8,03)	0,001	7,10 (6,25–8,20)	3,04 (1,12–5,42)	0,044
Адипонектин, мг/л	13,65 (10,12–24,93)	10,12 (6,88–14,95)	0,001	8,36 (5,11–11,67)	11,25 (7,41–16,17)	0,026

Примітки: The values correspond to medians and IQR of 25–75 %, ШКФ – швидкість клубочкової фільтрації; HbA1c – глікований гемоглобін; ЗХ – загальний холестерин; ЛПВЩ – ліпопротеїди високої щільності; ЛПНЩ – ліпопротеїди низької щільності; вч-СРП – високочутливий С – реактивний протеїн; ТГ – тригліцериди.

Мультиваріантна лінійна регресійна модель, що коригована за величиною ІМТ, показала наявність асоціації між кількістю ЕПК з фенотипами CD309/Tie2⁺ і CD14/Tie2⁺ за такими показниками, як НОМА-ІР ($r = -0,32$, $p = 0,001$ та $r = -0,33$, $p = 0,001$ відповідно), вч-СРП ($r = -0,31$, $p = 0,001$ та $r = -0,32$, $p = 0,001$ відповідно), кількістю кардіоваскулярних факторів ризику ($r = -0,29$, $P = 0,001$ та $r = -0,32$, $p = 0,001$ відповідно), ЛПНЩ ($r = -0,26$, $p = 0,001$ та $r = -0,29$, $p = 0,003$ відповідно) в когорті хворих з МС.

Серед осіб з МНО кількість ЕПК з фенотипами CD309/Tie2⁺ та CD14/Tie2⁺ корелювала лише з НОМА-ІР ($r = -0,23$, $p = 0,001$ та $r = -0,26$; $p < 0,001$ відповідно).

Мультиваріантна логістична регресійна модель дозволила встановити, що НОМА-ІР, вч-СРП та кількість кардіоваскулярних факторів ризику були незалежними предикторами зниження кількості циркулюючих ЕПК з фенотипами CD309/Tie2⁺ та CD14/Tie2⁺ (табл. 3.3).

Зіставлення предикторної цінності моделей, які передбачують виникнення МС у осіб з МНО, подано в табл. 3.4. Важливо, що дефіцит ЕПК з фенотипами CD309/Tie2⁺ та CD14/Tie2⁺ має більшу прогностичну цінність щодо манифестації МС при абдомінальному ожирінні, ніж інші біомаркери та традиційні кардіоваскулярні фактори ризику.

У дослідженні ми встановили, що кількість циркулюючих ЕРС з неklasичними імунними фенотипами, позначеними, як CD309⁺/Tie2⁺ та CD14⁺/Tie2⁺, може бути предиктором розвитку МС у осіб з МНО. На відміну від цього ЕРС з класичними фенотипами CD45⁻/CD34⁺/CD309⁺ не асоціюються з розвитком МС. Пацієнти з абдомінальним ожирінням мають низьку кількість ЕРС, позначених як CD45⁻/CD34⁺ та CD133⁺ CD309⁺, та високий рівень прозапальних адипоцитокінів, хоча ця асоціація встановлена для МС, тоді як хворі з МНО можуть не відрізнятися від здорових волонтерів за цими показниками. Це інтригуюча ситуація, оскільки останні клінічні дослідження показали, що зменшена кількість циркулюючих ЕПК з класичними фенотипами у пацієнтів з МНО може передбачати розвиток МС та ЦД 2-го типу [22–25].

Дотепер не створено моделі, яка передбачає трансформацію МНО в МС за відсутністю цукрового діабету 2-го типу. Це відноситься майже до всіх відомих біомаркерів важкості метаболічних порушень, а саме індексу НОМА-ІР, HbA1c, вмісту глюкози натще та постпрандіальної глюкози, індексу маси тіла [26, 27]. На противагу цьому ЕПК з фенотипами CD309 / Tie2 + та CD14 / Tie2 + позитивно пов'язані з біомаркерами абдомінального ожиріння (адипонектин, вісфатин, лептин) за відсутністю ЦД 2-го типу. Крім того, дефіцит циркулюючих ЕПК з класичним фенотипом CD45⁻/CD34⁺/CD309⁺/CD133⁺ добре співвідноситься з товщиною інтимомедіального сегмента загальної сонної артерії та є маркером мультифокального атеросклерозу на дисфункції ендотелію у хворих на ЦД та МС [28]. Проте у пацієнтів з МНО класичні ЕПК не передбачають виникнення МС та кардіоваскулярних подій.

Таблиця 3.3

**Незалежні предиктори виникнення дефіциту ЕПК.
Результати мультіваріантного логістичного аналізу,
який коригований за індексом маси тіла**

Фактори	CD14 ⁺ Tie ²⁺ ЕПК		CD309 ⁺ Tie ²⁺ ЕПК	
	ВШ (95 % ДІ)	Р	ВШ (95 % ДІ)	Р
вч-СРП на кожні 4,50 мг/л	1,03 (1,01–1,06)	0,024	1,05 (1,02–1,09)	0,012
Кількість традиційних кардіоваскулярних факторів ризику на кожен фактор	1,02 (1,00–1,05)	0,046	1,03 (1,01–1,06)	0,044
НОМА-ІR на кожні 0,65 ммоль/л × мкU/мл	1,06 (1,02–1,09)	0,012	1,08 (1,04–1,11)	0,001

Примітки: ВШ – відношення шансів; ДІ – довірний інтервал; вч-СРП – високочутливий С-реактивний протеїн; НОМА-ІR – homeostatic model assessment of insulin resistance index.

У дослідженні ми вперше встановили взаємозв'язок між циркулюючою кількістю неklasичних ЕПК та традиційними факторами кардіоваскулярного ризику у хворих з МС та МНО. Наші результати уточнили, що дефіцит клітин CD309/Tie²⁺ та CD14/Tie²⁺ ЕРС може бути визначений у пацієнтів з МНО як ранній маркер подальших метаболічних ускладнень та можливої трансформації МНО в МС [29]. Ми гіпотезуємо, що на ранній стадії розвитку абдомінального ожиріння дефіцит ЕПК, що виникають з моноклеарів периферичної крові та мають репаративний потенціал, призводить до формування ендотеліальної дисфункції. Пізніше при маніфестації МС широкий спектр прозапальних цитокінів, пов'язаних з білою жировою тканиною (переважно інтерлейкін-6, фактор некрозу пухлини-альфа, лептин) за допомогою активації ядерного фактору транскрипції NF-κB, може стимулювати та підтримувати мобінг та диференціювання ЕПК. Таким чином, деякі фенотипи ЕПК можуть бути залучені до репарації судин та відновлення ендотеліальної функції, але формування дефіциту ЕПК опосередковує погіршення ангіопоетичної затності ендогених репаративних систем, порушуючи баланс між пошкодженням ендотелію та його відновленням [28, 29]. Отже, все це може бути пов'язано з більш високим ризиком розвитку майбутнього кардіоваскулярного захворювання на етапі трансформації МНО в класичний МС [36,37]. Таким чином, ми вважаємо, що зниження кількості ЕПК з фенотипами CD14/Tie²⁺ CD309/Tie²⁺ ЕРС може бути біомаркером більш високого ризику трансформації МНО в МС, а також, можливо, додатковим фактором ризику виникнення ЦД.

**Зіставлення предикторної цінності різних моделей
щодо трансформації МНО у МС**

Предикторні моделі	Залежна змінна: МС					
	AUC		NRI		IDI	
	М (95 % ДІ)	Р	М (95 % ДІ)	Р	М (95 % ДІ)	Р
Основна модель: МНО	0,58 (0,52–0,63)	–	Reference	–	Reference	
Основна модель + вчСПРР	0,60 (0,54–0,65)	0,48	0,31	0,22	0,041	0,60
Основна модель + кількість традиційних кардіоваскулярних факторів ризику	0,63 (0,52–0,70)	0,21	0,34	0,18	0,053	0,48
Основна модель + НОМА-IR	0,70 (0,58–0,81)	0,06	0,38	0,12	0,069	0,10
Основна модель + дефіцит ЕПК з фенотипами CD309/Tie2 ⁺ та CD14/Tie2 ⁺	0,73 (0,62–0,83)	0,12	0,45	0,042	0,088	0,044

Примітки: AUC (area under the curve) – площа під кривою; 95 % ДІ, 95 % довірний інтервал; NRI – net reclassification index; IDI – integrated discrimination index; НОМА-IR, homeostatic model assessment of insulin resistance index.

Висновки

1. Хворі з МНО та МС мають дефіцит ЕПК з неklasичними імунними фенотипами CD309/Tie2⁺ та CD14/Tie2⁺.

2. Встановлено негативний взаємозв'язок між НОМА-IR, вч-СРП та кількістю кардіоваскулярних факторів ризику, а також кількістю ЕПК з неklasичними імунними фенотипами CD309/Tie2⁺ та CD14/Tie2⁺ в когорті пацієнтів з абдомінальним ожирінням.

3. Дефіцит циркулюючих ЕПК з фенотипами, позначеними, як CD309/Tie2⁺ та CD14/Tie2⁺, може обговорюватись як біомаркер кардіоваскулярного ризику та ризику трансформації МНО в МС.

Список посилань

1. Abe Y., Ozaki Y., Kasuya J. et al. Endothelial progenitor cells promote directional three-dimensional endothelial network formation by secreting vascular endothelial growth factor. *PLoS One*. 2013. Vol. 8(12). P. e82085.
2. Asahara T., Kawamoto A., Masuda H. Concise review: circulating endothelial progenitor cells for vascular medicine. *Stem Cells*. 2011. Vol. 29(11). P. 1650–1655.
3. Asahara T., Murohara T., Sullivan A. et al. Isolation of putative progenitor endothelial cells for angiogenesis. *Science*. 1997. Vol. 275. P. 964–967.

4. Berezin A. Endothelial progenitor cells dysfunction and impaired tissue reparation: the missed link in diabetes mellitus development. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews*. 2017. Vol. 11, Issue 3. P. 215–220. doi: 10.1016/j.dsx.2016.08.007.
5. Berezin A. E., Kremzer A. A., Berezina T. A. et al. Data regarding association between serum osteoprotegerin level, numerous of circulating endothelial-derived and mononuclear-derived progenitor cells in patients with metabolic syndrome. *Data Brief*. 2016. Vol. 8. P. 717–22.
6. Berezin A. E., Samura T. A., Kremzer A. A. et al. An association of serum vistafin level and number of circulating endothelial progenitor cells in type 2 diabetes mellitus patients. *Diabetes Metab Syndr*. 2016. Vol. 10(4). P. 205–212.
7. De Ciuceis C., Rossini C., Porteri E. et al. Circulating endothelial progenitor cells, microvascular density and fibrosis in obesity before and after bariatric surgery / *Blood Press*. 2013. Vol. 22(3). P. 165–72.
8. Ding C., Chan Z., Magkos F. Lean, but not healthy: the 'metabolically obese, normal-weight' phenotype. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2016. Vol. 19(6). P. 408–417.
9. Fadini G. P., De Kreutzenberg S. V., Coracina A. et al. Circulating CD34+ cells, metabolic syndrome, and cardiovascular risk. *Eur Heart J*. 2006. Vol. 27. P. 2247–2255.
10. Fadini G., Sartore S., Agostini C., Avogaro A. Significance of endothelial progenitor cells in subjects with diabetes. *Diabetes Care*. 2007. Vol. 30. P. 1305–1313.
11. Graziani F., Leone A. M., Basile E. et al. Endothelial progenitor cells in morbid obesity. *Circ J*. 2014. Vol. 78(4). P. 977–85.
12. Grundy S. M., Cleeman J. I., Daniels S. R. et al. Diagnosis and management of the metabolic syndrome: American Heart Association / National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. *Circulation*. 2005. Vol. 112. P. 2735–52.
13. Grundy S. M., Cleeman J. I., Merz S. N. et al. A summary of implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III guidelines. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2004. Vol. 24. P. 1329–30.
14. Kones R. Molecular sources of residual cardiovascular risk, clinical signals, and innovative solutions: relationship with subclinical disease, under treatment, and poor adherence: implications of new evidence upon optimizing cardiovascular patient outcomes. *Vasc Health Risk Manag*. 2013. Vol. 9. P. 617–70.
15. Lang R. M., Bierig M., Devereux R. B. et al. Recommendations for chamber quantification: a report from the American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee and the Chamber Quantification Writing Group, developed in conjunction with the European

- Association of Echocardiography, a branch of the European Society of Cardiology. *J Am Soc Echocardiogr*. 2005. Vol. 18. P. 1440–63.
16. Levey A. S., Stevens L. A., Schmid C. H. et al. A New Equation to Estimate Glomerular Filtration Rate; for the CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration). *Ann Intern Med*. 2009. Vol. 150. P. 604–12.
17. Lerman A., Zeiher A. M. Endothelial function: cardiac events. *Circulation*. 2005. Vol. 111(3). P. 363–368.
18. Matthews D. R., Hosker J. P., Rudenski A. S., Naylor B. A., Treacher D. F., Turner R. C. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man, *Diabetologia*. 1985; 28: 412–419.
19. Maecker H., Trotter J. Selecting reagents for multicolor flow cytometry with BD™ LSR II and BD FACSCanto™ systems. Application Note. *Nature Methods*. 2008. URL:
20. National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. *Circulation*. 2002. Vol. 106. P. 143–421.
21. Pires A., Martins P., Paiva A. et al. Circulating endothelial progenitor cells in obese children and adolescents. *J Pediatr* (Rio J). 2015. Vol. 91(6). P. 560-6.
22. Peichev M., Naiyer A. J., Pereira D. et al. Expression of VEGFR-2 and AC133 by circulating human CD34(+) cells identifies a population of functional endothelial precursors. *Blood*. 2000. Vol. 95. P. 952–958.
23. Quiñones M. A., Douglas P. S., Foster E., Gorcsan J. 3rd, Lewis J. F., Pearlman A. S., et al; American College of Cardiology; American Heart Association; American College of Physicians; American Society of Internal Medicine Task Force on Clinical Competence. American College of Cardiology/American Heart Association clinical competence statement on echocardiography: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association/American College of Physicians – American Society of Internal Medicine Task Force on Clinical Competence. *Circulation*. 2003. Vol. 107. P. 1068–89.
24. Rey-López J. P., de Rezende L. F., Pastor-Valero M., Tess B. H. The prevalence of metabolically healthy obesity: a systematic review and critical evaluation of the definitions used. *Obesity Reviews*. 2014. Vol.15 (10). P. 781–90.
25. Rydén L., Grant P. J., Anker S. D. et al. ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD: the Task Force on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and developed in collaboration with the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Eur Heart J*. 2013. Vol. 34. P. 3035–87.

26. Sawicka M., Janowska J., Chudek J. Potential beneficial effect of some adipokines positively correlated with the adipose tissue content on the cardiovascular system. *Int J Cardiol.* 2016. Vol. 222. P. 581–9.
27. Singh H., Parthasarathy V., Farouk M., Venkatesan V. Progenitor cells may aid successful islet compensation in metabolically healthy obese individuals. *Med Hypotheses.* 2016. Vol. 86. P. 97–9.
28. Tung J. W., Parks D. R., Moore W. A. et al. New approaches to fluorescence compensation and visualization of FACS data. *Clin Immunol.* 2004. Vol. 110. P. 277–83.
29. Vanuzzo D., Pilotto L., Mirolo R., Pirelli S. Cardiovascular risk and cardiometabolic risk: an epidemiological evaluation. *G Ital Cardiol (Rome).* 2008. Vol. 9(4 Suppl 1). P. 6S-17S.

4. МОЖЛИВОСТІ КІЛЬКІСНОГО ВИЗНАЧЕННЯ ГІПЕРТРОФІЇ ЛІВОГО ШЛУНОЧКА ЗА ДАНИМИ ЕКГ

Без будь-якого перебільшення, гіпертонічна хвороба перетворилась на неінфекційну пандемію в усьому світі. Особливо загрозливе становище склалося в Україні, яка за поширеністю АГ має сумне лідерство у Європі [1, 2]. Тому розробка підходів, здатних покращити діагностику та лікування, є надзвичайно важливим завданням.

Відомо, що одним з найпоширеніших уражень органів, зумовлених АГ, є так зване гіпертензивне серце. В свою чергу найчастішим проявом останнього є ГЛШ. Найбільш зручними методами її діагностики вважають ехокардіографію (ЕхоКГ) та ЕКГ. Водночас в «Настановах щодо лікування артеріальної гіпертензії», виданих Європейською спілкою кардіологів (2018), зазначається, що ГЛШ, визначена за допомогою ЕКГ, хоча і володіє прогностичним значенням щодо серцево-судинних подій, має низьку чутливість щодо гіпертрофії [3]. Дійсно, більшість критеріїв, що пропонують як стандартні, згадані вище настанови, зокрема, критерій Соколова–Лайона та Корнельський статевоспецифічний критерій, відносяться до категорії амплітудних. Ці критерії неодноразово перевірялись на предмет інформативності та прогностичного значення. Одне з таких досліджень було проведене Hsieh B.P. et al. (2005), в ході якого велось спостереження за 19 434 пацієнтами впродовж 7 ± 4 років з вивченням їхніх ЕКГ та визначенням ознак ГЛШ 16 методами. В результаті автори дійшли висновку, що ГЛШ, визначена на основі так званих композитних критеріїв (комбінації амплітудних та часових параметрів ЕКГ), краще корелює із серцево-судинною смертністю, ніж ГЛШ, визначена на основі лише амплітудних критеріїв, у тому числі Корнельського та Соколова–Лайона [4].

Водночас визначення ГЛШ за допомогою ЕКГ має і певні переваги перед іншими методами, наприклад, ЕхоКГ. До них, без сумніву, можна віднести широку доступність та дешевизну запису ЕКГ. Крім того, відтворюваність ЕКГ при повторних записах краща, ніж ЕхоКГ [3]. Ці властивості дозволяють розглядати ЕКГ як перспективний метод не тільки для діагностики ГЛШ, але й для довготривалого спостереження за пацієнтами, що мають ГЛШ.

Тривалий час основною перешкодою цьому була відсутність можливості кількісної оцінки маси лівого шлуночка, подібно до того, як це роблять за допомогою ЕхоКГ. Проте наразі такі методи існують. Одним із них є метод, запропонований Rautaharju. Спочатку автором, а пізніше іншими дослідниками було показано, що цей метод має предиктивну цінність щодо серцево-судинних подій [4, 5]. Але робіт, де проводилося б пряме порівняння маси лівого шлуночка, визначеної згущеним методом, з даними ЕхоКГ нам знайти не вдалося. Крім того, в Україні методи кількісного визначення ММЛШ, запропоновані Rautaharju, de Wries, логістичні регресії Casale-Devereux, Wolf залишаються маловідомими, хоча перші згадування методу Rautaharju в літературі відносяться до 1988 р. [5]. Ці

обставини роблять дослідження можливостей даного методу актуальним, особливо з огляду на результати дослідження MESA, яке показало, що існують міжетнічні відмінності у діагностичній цінності ЕКГ-критеріїв ГЛШ [6]. Отже, критерії, що продемонстрували свою діагностичну та прогностичну роль у популяціях США, повинні пройти перевірку на можливість застосування їх в інших популяціях, зокрема в Україні.

Тому метою даної роботи стало визначення практичної доцільності та можливостей використання методу кількісного визначення маси лівого шлуночка за алгоритмом P. M. Rautaharju.

У дослідження включали пацієнтів віком понад 24 років чоловічої та жіночої статі, в яких було встановлено діагноз ГХ I–III стадії. Всі пацієнти надали інформовану згоду на участь у дослідженні. Критерії виключення були наступними:

- вроджені або набуті вади серця;
- системні захворювання сполучної тканини;
- ендокринні захворювання;
- хронічна хвороба нирок;
- вторинні артеріальні гіпертензії;
- кардіопатії, постінфарктні зміни або серцева недостатність, не пов'язана з АГ;
- хронічне легеневе серце;
- гемодинамічно значущі аритмії (постійна чи часто рецидивна фібриляція та тріпотіння передсердь, атріовентрикулярна чи синоатріальна блокади II–III ст.);
- незадовільна УЗД-візуалізація серця;
- нестабільна та варіантна стенокардія на момент включення у дослідження.

Спочатку у дослідження було залучено 100 осіб (50 чоловіків та 50 жінок). Діагноз ГХ встановлювали за рекомендаціями Уніфікованого клінічного протоколу первинної, екстреної та вторинної (спеціалізованої) клінічної допомоги при артеріальній гіпертензії (2016). Пацієнтам виконували запис ЕКГ та ЕхоКГ з інтервалом не більше 7 діб між ними. ЕКГ записували на комп'ютеризованому 12-канальному електрокардіографі «Кардіо++» (Україна) із автоматичним аналізом морфології елементів ЕКГ, таких, як амплітуда та тривалість зубців, сегментів, інтервалів. Мінімум одну ЕКГ було записано всім пацієнтам, а у частини з них (16 чоловіків та 13 жінок) було зроблено від 2 до 4 ЕКГ впродовж 1–3 міс.

Надалі ще 24 особам, які погодилися взяти участь у другій частині дослідження і підписали додаткову інформовану згоду, було призначено довготривалу антигіпертензивну терапію (АГТ). ЕКГ та ЕхоКГ реєстрували перед початком та наприкінці лікування, тривалість якого дорівнювала 52 тиж. Таким чином, загальна кількість учасників дослідження дорівнювала 124.

Пацієнти, які взяли участь у другому етапі дослідження, були підібрані таким чином, щоб їхні дані антропометрії, САТ/ДАТ, статусу паління та ЕхоКГ мали якомога менші відмінності у зв'язаних парах. Після цього половина хворих почала отримувати раміприл, а друга – олмесартан. В обох групах лікування розпочинали з монотерапії низькими дозами препарату (2,5 мг для раміприлу та 10 мг для олмесартану). На чергових візитах, які проводилися раз на 4 тижні, у випадку недостатньої антигіпертензивної ефективності лікування проводилася корекція дози. При цьому або збільшували дозу іАПФ чи АРА, або ж додавали інший антигіпертензивний препарат – гідрохлортіазид (ГХТ). Максимальна доза раміприлу у даному дослідженні становила 10 мг, олмесартану – 40 мг та ГХТ – 25 мг. Корекція дози завершувалась при досягненні цільових значень АТ, визначених відповідно до рекомендацій Уніфікованого протоколу, або максимальних доз препаратів.

Термін спостереження склав 52 тиж. Алгоритм підбору дозування препаратів наведений нижче (рис. 4.1).



Рис. 4.1. Алгоритм корекції антигіпертензивної терапії

Згідно з наведеною схемою, після початку лікування мінімальними дозами АГТ корекція лікування проводилась максимум у 4 кроки. Таким чином, досягнення стабільного дозування АГТ відбувалось, як правило, впродовж декількох місяців. У подальшому корекція дози не проводилась, що було необхідно для дослідження змін ефективності АГТ.

Для діагностики ГЛШ використовували композитний критерій Rautaharju, за яким визначали ГЛШ при значеннях індексу маси лівого шлуночка (іММЛШ) більше 110 г/м^2 для чоловіків та 95 г/м^2 для жінок. Формули для розрахунку іММЛШ наведені нижче.

Для чоловіків: $i\text{ММЛШ} \left(\frac{\Gamma}{\text{м}^2} \right) = 36,4 + 0,01 \times RV5 + 0,02 \times SV1 + 0,028 \times \max(SIII, QIII) + 0,182 \times Tneg(V6) - 0,148 \times Tpos(avR) + 1,049 \times QRSduration$

Для жінок: $i\text{ММЛШ}(\Gamma/\text{м}^2) = 88,5 + 0,018 \times RV5 + 0,053 \times \max(SV5, QV5) - 0,112 \times \max(SI, QI) + 0,108 \times Tpos(V1) + 1,7 \times Tneg(avF) - 0,094Tpos(V6)$

Додатково визначали такі традиційні ЕКГ-критерії ГЛШ, як Соколова–Лайона та Корнельський амплітудний критерій. Формули, що використовувались для визначення обох критеріїв, наведені нижче:

Критерій Соколова–Лайона:

$$SV1 + RV5 \geq 3,5mV, RV5(V6) > 2,6mV \text{ та}$$

$$RavL \geq 1,1mV \text{ або } RavF \geq 2mV$$

Корнельський статевоспецифічний критерій:

$$RavL + SV3 \geq 2,8mV (\text{чол.})$$

$$RavL + SV3 \geq 2,0mV (\text{жін.})$$

ЕхоКГ-дослідження проводили на обладнанні Phillips HD11. Масу лівого шлуночка обчислювали за формулою ASE:

$$\text{ММЛШ}(\Gamma) = 0,8 \times \left(1,04 \times \left((KDP + TЗСЛШ + ТМШП)^3 - KDP^3 \right) \right) + 0,6$$

Далі отриманий результат індексували до площі поверхні тіла, обчисленої за формулою Du Bois. При наявності виразного ожиріння ГЛШ діагностували з урахуванням індексу ММЛШ до росту^{2,7}. Всі ЕхоКГ-дослідження виконував один оператор.

Статистичну обробку даних проводили за допомогою додатку «Statistica 12.0» для Windows. Дані перевіряли на приналежність до нормального розподілення. Для порівняння використовували критерій Стюдента для зв'язаних та незв'язаних вибірок або його непараметричні аналоги: критерії Мана–Уїтні та Уїлкоксона. Результати наведені у вигляді середніх та SD.

За даними ЕхоКГ-обстеження, наявність ГЛШ була виявлена у 32 чоловіків та 29 жінок (64 та 58 % відповідно). Оскільки ГЛШ, визначена за допомогою ЕхоКГ, вважалась еталонною, саме з нею в подальшому порівнювали інформативність всіх ЕКГ-методів. За критерієм Соколова–Лайона ГЛШ була виявлена у 8 пацієнтів чоловічої статі, що мали ГЛШ за даними ЕхоКГ, та у 5 жінок зі встановленою ГЛШ. З цього випливало, що чутливість методу дорівнювала 25 % для чоловіків та 17 % для жінок. При цьому у 2 чоловіків була хибнопозитивна відповідь, у жінок такого не спостерігалось. Тобто специфічність у чоловіків становила 88 %, а у жінок – 100 %. В цілому діагностична цінність даного критерію склала 48 % у чоловіків та 52 % у жінок.

Корнельський статевоспецифічний амплітудний критерій дав істинно позитивну відповідь у 4 чоловіків та 16 жінок. Тобто чутливість методу дорівнювала 13 та 55 % відповідно у чоловіків та жінок. Специфічність складала 96 % для чоловіків та 62 % для жінок, оскільки хибнопозитивний результат спостерігався у 1 випадку серед чоловіків та у 8 випадках серед жінок. Загальна діагностична цінність дорівнювала 62 % серед чоловіків та 58 % серед жінок.

Виходячи з наведених результатів, можна зробити висновок, що критерій Соколова–Лайона має вкрай низьку діагностичну цінність, адже майже з рівною ймовірністю можна помилитися чи не помилитися при його оцінці. Не набагато кращою є результативність Корнельського вольтажного критерію, яка має трохи більше шансів правильно діагностувати ГЛШ, ніж помилитися у її наявності (в 1,24 раза у чоловіків та в 1,16 разів у жінок). Отже, згадані амплітудні критерії ГЛШ продемонстрували низьку інформативність. Отримані результати значною мірою співзвучні з результатами відомих нам досліджень, у яких відмічалась висока специфічність, але низька чутливість означених вище амплітудних критеріїв [4, 5].

При кількісній діагностиці ГЛШ у чоловіків за формулою Rautaharju встановили її наявність у 48 осіб з 50 обстежених, що дорівнювало 96 %. При цьому лише у 28 випадках це підтверджувалось даними ЕхоКГ. Таким чином, чутливість методу в чоловіків складала 88 %. У жінок діагноз ГЛШ згідно з формулою Rautaharju був встановлений у 29 випадках. При цьому в 21 жінки це мало ехокардіографічне підтвердження. Отже, чутливість становила 72 %. Негативні результати ЕКГ щодо ГЛШ отримали підтвердження у 8 з 28 хворих чоловіків (29 %) та у 13 з 21 жінки (62 %). Загальна діагностична цінність методики кількісної ЕКГ оцінки ММЛШ у чоловіків складала 72 %, а у жінок – 68 %, що перевищує інформативність амплітудних критеріїв і є приблизно однаковою у чоловіків та жінок. Разом із тим неважко помітити, що дуже низька специфічність критерію у чоловіків (29 %) ставить під сумнів можливість його використання. При цьому у жінок показник як чутливості (72 %), так і специфічності (62 %) є більш прийнятним для практичного використання цього рівняння.

Оскільки було помічено, що обчислення Корнельського критерію у чоловіків має низьку чутливість при високій специфічності, а критерій Rautaharju, навпаки, низьку специфічність при високій чутливості, ми спробували об'єднати цих два критерії. Однак виявилось, що використання двох критеріїв не змогло перевищити інформативність Корнельського критерію. Таким чином, амплітудні критерії демонструють непогану специфічність при низькій чутливості. У той самий час комбінований (амплітудно-часовий) критерій Rautaharju дозволяє з більшою точністю визначити наявність ГЛШ, особливо у жінок.

Значною перевагою критерію Rautaharju перед більшістю інших ЕКГ-критеріїв є те, що він дозволяє не тільки визначити наявність ГЛШ, а і кількісно оцінити показник іММЛШ, що робить його зручним інструментом для порівняння результатів ЕКГ та ЕхоКГ. Тому ми перевірили,

наскільки відрізняються оцінки іММЛШ, зроблені за допомогою методу Rautaharju, від результатів ЕхоКГ. Використовуючи критерій Стьюдента для зв'язаних вибірок, ми встановили, що у чоловіків іММЛШ, визначений за ЕКГ-критерієм, був значно більшим, ніж за даними УЗД. В той самий час відмінності у жінок були несуттєвими (табл. 4.1).

Таблиця 4.1

Показники іММЛШ, зроблені за допомогою ЕКГ-критерію Rautaharju та ЕхоКГ за методом ASE

Стать	ЕКГ	ЕхоКГ	p
Чоловіки (n=50)	185,4 (41,5)	137,8 (28,5)	<0,0001
Жінки (n=50)	115,6 (34,1)	113,1 (26,7)	=0,73

Примітка: p – достовірність відмінності за критерієм Стьюдента для зв'язаних вибірок

Таким чином, значення іММЛШ, отримані за допомогою ЕКГ-критерію Rautaharju у жінок, можна у повній мірі порівнювати з ЕхоКГ. У чоловіків дані, отримані за результатами ЕКГ та ЕхоКГ, відрізняються. Разом з тим ЕКГ можна використовувати для оцінки динаміки іММЛШ, адже, за нашими даними, динамічна оцінка іММЛШ показала непогану відтворюваність. Зокрема, нам вдалося оцінити помилку відтворюваності на основі даних повторних ЕКГ (від 2 до 4), зроблених 16 чоловікам та 13 жінкам з числа тих 100 осіб, які взяли участь в дослідженні інформативності ЕКГ. Було встановлено, що серед чоловіків та жінок помилка була приблизно однаковою (табл. 4.2).

Таблиця 4.2

Похибки типу «тест–ретест» при оцінці іММЛШ методом Rautaharju

Стать	іММЛШ, г/м ²	SD	% похибки
Чоловіки (n=16)	182,9	11,2	6,1
Жінки (n=13)	116,8	10,1	8,6
В цілому (n=29)	159,1	10,8	6,8

За критерієм Стьюдента не було виявлено відмінності у величині похибки між чоловіками та жінками, а порівняння з раніше отриманими нами результатами відтворюваності даних ММЛШ при проведенні ЕхоКГ [1] показали, що похибка «тест-ретест» у випадку ЕКГ значно менша, ніж при ЕхоКГ: 6,8 % проти 28,7 %. Таким чином, застосовуючи кількісний критерій Rautaharju в процесі тривалого спостереження, можна з високою точністю відслідковувати зміни іММЛШ у хворих на ГХ.

Дане припущення було перевірено у процесі довготривалого (52 тиж) дослідження ефективності лікування пацієнтів із ГХ. Існує одна думка, що тривале та ефективне з огляду досягнення цільових рівнів АТ лікування здатне не тільки запобігти прогресуванню ГЛШ, але й в окремих випадках добитися її зворотного розвитку. Даний факт визначався неодноразово, у тому числі нещодавніми дослідженнями [7]. При їх про-

веденні частіше за все використовували ЕхоКГ. Оскільки критерій Rautaharju показав високу відтворюваність як у чоловіків, так і у жінок, яка перевищила, за нашими даними, відтворюваність ЕхоКГ-методу, він був використаний у якості додаткового методу визначення іММЛШ та його динаміки. У *табл. 4.3* наведені значення іММЛШ, визначені ЕКГ- та ЕхоКГ-методом у групах чоловіків та жінок.

Таблиця 4.3

Параметри іММЛШ (г/м²) (SD), визначені за ЕКГ-методом Rautaharju та ЕхоКГ-методом (рекомендації ASE)

Чоловіки		p	Жінки		p
ЕКГ	ЕхоКГ		ЕКГ	ЕхоКГ	
183,4 (54,1)	138,9 (36,4)	<0,001	114,2 (18,2)	115,4 (14,9)	>0,05

Примітка: p – достовірність відмінності за парним критерієм Уїлкоксона.

Згідно з наведеними даними, встановлені ЕКГ-методом значення іММЛШ у чоловіків були значно ($p < 0,001$) вищими порівняно зі значеннями, отриманими при проведенні ЕхоКГ. У жінок же таких відмінностей не відмічалось. Це узгоджується із раніше отриманими результатами щодо більшої інформативності критерію Rautaharju у жінок, ніж у чоловіків.

Оцінка змін іММЛШ проводилася на тлі доволі ефективної АГТ на основі олмесартану або раміприлу. Зокрема, по завершенні 52 тиж відмічалось зниження САТ/ДАТ на 15,0/5,8 та 14,3/7,9 мм рт. ст. у групах олмесартану та раміприлу відповідно. При цьому було визначено, що за рахунок менших помилок відтворюваності зміни іММЛШ, визначені ЕКГ-методом, були достовірними, тоді як за даними ЕхоКГ достовірності виявити не вдалось, хоча напрямок змін, визначений обома методами, був той самий.

Отже, ЕКГ-метод Rautaharju зайвий раз продемонстрував придатність для оцінки динаміки ГЛШ, яка є важливою складовою оцінки ефективності АГТ в цілому. При цьому виявилось, що зміни іММЛШ можна успішно визначати не тільки в жінок, але й в чоловіків.

Таким чином, отримані результати перевірки інформативності методу Rautaharju для кількісного визначення маси лівого шлуночка на основі амплітудно-часових характеристик ЕКГ показали, що цей метод має практичну цінність, оскільки його інформативність виявилася вищою за такі загальноновизнані ЕКГ-критерії, як Соколова–Лайона та Корнельський статевоспецифічний.

Отже, було встановлено, що іММЛШ, визначений методом Rautaharju у жінок української популяції, має статистично несуттєві відмінності порівняно з результатами ЕхоКГ. Водночас у чоловіків ці розбіжності були статистично значущими. Поряд з тим при тривалому спостереженні за пацієнтами, як чоловічої, так і жіночої статі, які отримувати АГТ, визначення змін іММЛШ методом Rautaharju, мало перевагу перед ЕхоКГ з точки зору кращої відтворюваності даних, а отже, зменшення похибки. Це дозволило досягти статистичної значущості змін у показниках іММЛШ, в той час, як за даними ЕхоКГ, зміни виявились недостовірними.

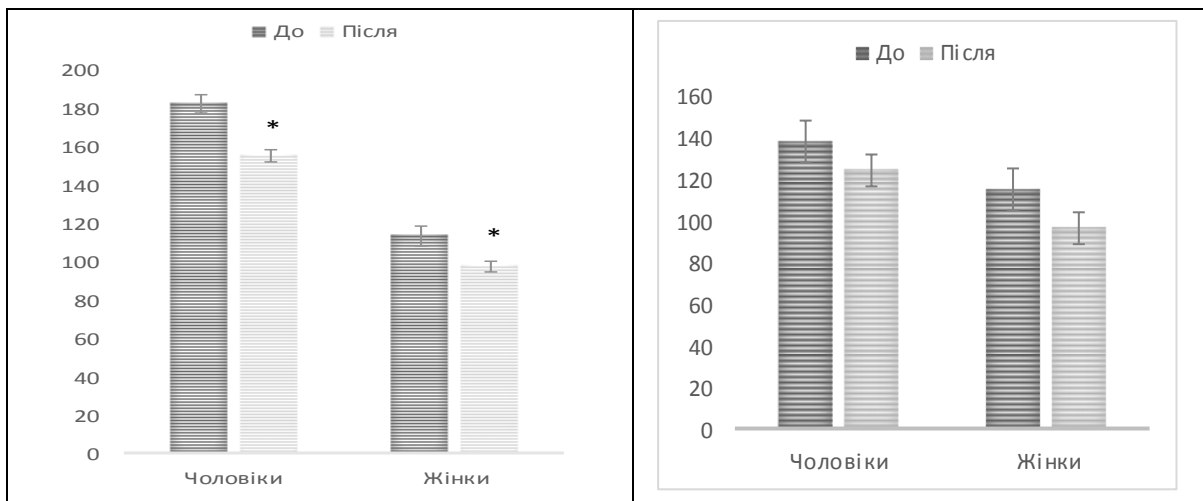


Рис. 4.2. Зміни іММЛШ на тлі лікування за даними ЕКГ (ліва панель) та ЕхоКГ (права панель)

Примітка: рисками позначені 95 % ДІ; * – достовірність відмінностей $p < 0,05$.

Метод Rautaharju можна рекомендувати для більш широкого використання у практичній кардіології, особливо для тривалого спостереження за пацієнтами з гіпертонічною хворобою з метою виявити зрушення у значеннях іММЛШ.

Список посилань

1. Дудник С. Серцево-судинні захворювання в Україні: прогнози – невтішні//*Медична газета України «Ваше Здоров'я»*. 2015. № 1–2. С. 18–19.
2. Лозинський С. Е. Як оцінювати ультразвукову динаміку геометрії серця? *Український радіологічний журнал*. 2011. Т.19, № 4. С. 401–406.
3. ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur. Heart J.* 2018. Vol. 39. P. 3021–3104.
4. Prognostic value of electrocardiographic criteria for left ventricular hypertrophy. Hsieh B. P., Pham M. H., Froelicher V. F. *Am Heart J.* 2005. Vol. 150. P. 161–167.
5. Rautaharju P. M., La Croix A. Z., Savage D. D. et al. Electrocardiographic estimate of left ventricular mass versus radiographic cardiac size and the risk of cardiovascular disease mortality in the epidemiologic follow-up study of the First National Health and Nutrition Examination Survey // *Am. J. Cardiol.* 1988. Vol. 62. P. 59–66.
6. Jain A., Tandri H., Dalal D. et al. Diagnostic and prognostic utility of ECG for left ventricular hypertrophy defined by MRI in relationship to ethnicity: the Multy-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA)// *Am Heart J.* 2010. Vol. 159(4). P. 652–658.
7. M.T. Lønnebakken, R. Izzo, C. Mancusi et al. Left ventricular hypertrophy regression during antihypertensive treatment in outpatient clinic (the Campania Salute Network)//*J. Am Heart Assoc.* 2017, Vol.6 (3). P. pii: e004152. doi: 10.1161/JAHA.116.004152.

5. АРТЕРІАЛЬНА ГІПЕРТЕНЗІЯ ТА ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ. ВИВЧЕННЯ ПИТАННЯ

Однією з основних особливостей і проблем сучасної клінічної медицини є той факт, що різні захворювання все більше втрачають свій мононозологічний характер, набуваючи статусу коморбідності. Термін «коморбідність» (лат. со – разом, morbus – хвороба) в 1970 р. запропонував американський епідеміолог Alvan Feinstein, який вкладав у цей термін уявлення про наявність додаткової клінічної картини, яка вже існує або може з'явитися самостійно, крім існуючого захворювання, і завжди відрізняється від нього. Однак більш точне визначення терміну дали Н. С. Kraemer і М. van den Akker, визначивши коморбідність як поєднання у одного хворого двох або більше хронічних захворювань, що патогенетично взаємопов'язані між собою або збігаються у часі, незалежно від активності кожного з них.

Невипадковий характер зв'язку захворювань може бути обумовлений загальними причинами, факторами ризику і неспецифічними патофізіологічними механізмами. В теперішній час проблема коморбідності, яка зростає з року в рік, є найбільш актуальною в багатьох високорозвинених країнах. Вплив коморбідної патології на клінічні прояви, діагностику, прогноз і лікування багатогранний і індивідуальний. Коморбідні захворювання, які є обтяжуючим чинником, сприяють збільшенню тривалості працевтрат і стаціонарного лікування, підвищують ризик інвалідизації, ускладнюють проведення реабілітації, зменшують тривалість і знижують якість життя пацієнта.

При розгляді серцево-судинної системи слід враховувати, що висока поширеність серцево-судинних захворювань і їх патофізіологічна асоціація з різними коморбідними станами сприяють прогресивному зростанню пацієнтів з поєднанням декількох захворювань і / або синдромів, що включають як основну складову кардіальну патологію. У структурі серцево-судинних захворювань одне з провідних місць займає АГ, тому що вона призводить до тяжких ускладнень, викликає розвиток мозкового інсульту та ішемічної хвороби серця, що нерідко стає причиною непрацездатності та смертності населення. Характерною особливістю АГ є висока частота коморбідності. Пацієнти з АГ, як правило, мають одну або кілька супутніх патологій. Найчастішими супутніми захворюваннями є цукровий діабет (ЦД), метаболічний синдром, токсичний зоб, хронічна хвороба нирок, хронічне обструктивне захворювання легень, цереброваскулярна хвороба та ін.

Наявність коморбідності у хворих з АГ визначає не тільки вибір антигіпертензивних препаратів, а й цільові значення артеріального тиску. За даними дослідження контроль артеріального тиску може знизити ризик розвитку серцево-судинної патології у 50 % випадків. Так, зменшення систолічного тиску на 4 мм рт. ст. дозволяє скоротити на 12,5 випадків / 200 па-

цієнтів кількість кардіоваскулярних подій. Останнім часом існуючі уявлення доповнені результатами нових досліджень і метааналізу.

У зв'язку з викладеним вище нами були проведені дослідження перебігу АГ в поєднанні з ЦД, захворюваннями щитоподібної залози, хворобою, викликаною вірусом імунодефіциту людини (ВІЛ). Були вивчені як розповсюдження спадкової патології, так і особливості перебігу АГ в поєднанні з цими захворюваннями.

Артеріальна гіпертонія і цукровий діабет: шляхи оптимізації діагностики та лікування

АГ і ЦД 2-го типу на сьогоднішній день в розвинених країнах є одними з найбільш поширених захворювань, що призводять до смерті [2, 5].

Так, у республіці Узбекистан дослідження факторів ризику неінфекційних захворювань (НІЗ) серед населення у віці від 18 до 64 років показало наступне: 1) майже у третини населення відзначається АГ; 2) гіперглікемія спостерігається у 9,1 % обстежених; 3) гіперхолестеринемія (як фактор АГ) відзначається у 46,3 %, а від надмірної маси тіла (ІМТ) страждає 50,1 % населення країни; 4) 89 % населення має один або більше факторів ризику НІЗ / АГ; гіперхолестеринемія (як фактор АГ) відзначається у 46,3 %, а від надмірної маси тіла (ІМТ) страждає 50,1 % населення країни; 4) 89 % населення має один або більше факторів ризику НІЗ/АГ; 5) вживання алкоголю і тютюну реєструється у 30,7 і 42,4 % чоловіків відповідно; 6) 20,1 % населення від 40 до 64 років має високий 10-річний ризик розвитку серцево-судинних захворювань; 7) поширеність АГ зростає з віком: у третій і четвертій віковій декаді вона становить 21,2 і 32,6 % у чоловіків і 9,9 і 23,3 % у жінок; у віці 60–69 років становить 60,3 % для чоловіків і 64,3 % для жінок; серед населення старше 70 років складає 71,2 % для чоловіків і 80,3 % для жінок; починаючи з рівня артеріального тиску (АТ) 115/75 мм рт.ст., ризик серцево-судинної смертності подвоюється на кожен підйом САТ і ДАТ на 20/10 мм рт. ст і восьмикратно при АТ 175/105 мм рт. ст [9].

Механізми патогенезу судинних уражень у хворих на ЦД 2-го типу з АГ можуть бути представлені наступним чином: збільшення адгезії і агрегації тромбоцитів; аномалії згортання; патологія ліпопротеїдів; ендотеліальна дисфункція; інсуліноподібний фактор росту-1 і скоротність судинної стінки; вплив гіперглікемії на судинні аномалії при ЦД і АГ [6, 7]. У високих концентраціях глюкоза безпосередньо токсично впливає на ендотеліальні клітини судин і може вести до зменшення ендотеліозалежного розслаблення судин, збільшення вазоконстрикції, стимуляції гіперплазії гладком'язових клітин, ремоделювання судин і розвитку атеросклерозу [10]. Гіперглікемія також збільшує утворення продуктів, які накопичуються в судинній стінці і впливають на ключові процеси атерогенезу і судинного ремоделювання [10].

При використанні інсуліну *in vivo* відзначений антинатрійуретичний вплив, причому інсулін лише сприяє реабсорбції натрію в проксимальних або дистальних каналцях нирок. Відзначено, що АТ зменшується при зниженні дози інсуліну у хворих з ЦД 2-го типу і підвищеною масою. Відомо також, що на початку інсулінотерапії в осіб з погано контрольованим ЦД 2-го типу рівень АТ підвищується [17]. Враховуючи те, що інсулін є прямим вазодилататором, формування АГ за його участю, очевидно, відбувається у взаємодії з іншими фізіологічними механізмами. Перш за все це відноситься до взаємодії інсуліну і симпатичної нервової системи.

Підтримка активності симпатичної частини нервової системи у хворих на АГ є причиною гіпотензивної дії антиадренергічних препаратів [16]. В експериментальних умовах встановлено, що споживання їжі підвищує, а голодування знижує активність симпатичної нервової системи, в першу чергу це виявляється при збільшенні споживання вуглеводів і жирів [16, 19]. Збільшення споживання глюкози у цих нейронах веде до зменшення їх пригнічуючої дії на стовбур головного мозку. У результаті розташовані там центри симпатичної регуляції розгальмовуються і центральна активність симпатичної нервової системи (СНС) зростає [16, 19].

Результати дослідження свідчать про те, що інсулін і інсулінорезистентність є фізіологічними компонентами системи регуляції артеріального тиску і провідну роль в реалізації їх впливу на рівень артеріального тиску відіграє супутня активізація симпатoadреналової системи (САС) [16].

Патогенетичну залежність АГ від інсулінорезистентності та гіперінсулінемії розглядають, перш за все, у стимуляції СНС, яка виникає ще на стадії преддіабету, що підтверджено залежним від дози збільшенням концентрації норадреналіну (НА) у плазмі. Підвищення тону СНС при гіперінсулінемії здійснюється через гетерологічну десентизацію не тільки інсулінових, але й адренергічних рецепторів [16, 19], що призводить до збільшення катехоламінів (КА) у плазмі крові. Симпатична активація дає подвійний ефект: на рівні серця – це підвищення серцевого викиду, на рівні судин – спазм і підвищення периферичного опору. Крім стимуляції САС, інсулін опосередковано сприяє підвищенню активації ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС). Кінцевий продукт «ферментного каскаду» ангіотензин-2 призводить до спазму периферичних судин, збільшення серцевого викиду, гіперплазії і гіпертрофії гладком'язових клітин артерій і розвитку внутрішньоклубочкової гіпертензії. Таким чином, основним стрижнем АГ при ЦД 2-го типу є інсулінорезистентність [2, 6].

Пояснення розвитку АГ при ЦД 2-го типу пов'язане з активацією механізмів, які регулюють рівень артеріального тиску, що, перш за все, стосується гіперактивації САС, порушується обмін, що призводить до вираженої гіперсимпатикотонії, симпатичної стимуляції серця, судин, нирок, сприяючи підвищенню артеріального тиску.

Зниження симпатичної активності є найважливішим завданням профілактики серцево-судинних ускладнень у хворих на ЦД 2-го типу з АГ. Препарати, які здатні не тільки блокувати цю активність, але і впливати на ключові механізми, що її запускають і підтримують, безсумнівно, мають великий потенціал при інсулініндукованій АГ і гідні пильної уваги з боку клініцистів, яке відзначається сьогодні.

Нові можливості фармакотерапії АГ при ЦД 2-го типу

Як засоби першої необхідності для лікування АГ при ЦД застосовують інгібітори ангіотензиперетворюючого ферменту (ІАПФ) [1, 3, 4, 8]. Зниження симпатичної активності є найважливішим завданням профілактики серцево-судинних ускладнень у хворих на ЦД 2-го типу. Препарати, які здатні не тільки блокувати цю активність, але і впливати на ключові механізми, які її запускають і підтримують, безсумнівно, володіють великим потенціалом в терапії АГ у хворих на ЦД 2-го типу і вимагають пильної уваги з боку клініцистів. Тому патогенетично обґрунтованим при лікуванні АГ при ЦД 2-го типу є застосування агоністів імідазолінових рецепторів як антигіпертензивних препаратів, що блокують центральні механізми активації САС [3, 4].

Враховуючи те, що при ЦД 2-го типу гіперактивність САС відіграє ключову роль у патогенезі АГ, у комбіновану антигіпертензивну терапію включили моксонідин – агоніст імідазолінових рецепторів. Сумарно блокада центральної ланки СНС на рівні продовгуватого мозку призводить до вираженого гіпотензивного ефекту. Крім центральних І1-імідазолінових рецепторів, які локалізуються в ядрах довгастого мозку, виявлені і периферичні рецептори – у нирках, надниркових залозах, підшлунковій залозі, жировій тканині. При стимуляції цих рецепторів у підшлунковій залозі збільшується секреція інсуліну β -клітинами, в адипоцитах збільшується ліполіз. Таким чином, стимуляція цих рецепторів посилює гіпотензивний ефект і забезпечує сприятливу метаболічну дію, що особливо важливо при лікуванні АГ у хворих на ЦД 2-го типу.

Дослідженнями останніх років встановлено, що перекисне окислення ліпідів (ПОЛ) відіграє велику роль в патогенезі як самого ЦД, так і АГ, що обґрунтувало використання антиоксидантів як ангіопротекторів [7]. Ліпоєва кислота є потужним природним антиоксидантом. Виражений антиоксидантний ефект ліпоєвої кислоти обумовлений наявністю в її молекулі двох тіолових груп і здатністю пов'язувати молекули радикалів і іони металів, що входять до складу ферментів – каталізаторів окислення, знижуючи тим самим ПОЛ. Крім цього її застосування як *in vivo*, так і *in vitro* супроводжується підвищенням синтезу глутатіону, який в свою чергу також відноситься до важливих водорозчинних антиоксидантів. В експериментальних дослідженнях було показано, що при ЦД ліпоєва кислота захищає острівкові клітини підшлункової залози від пошкоджень вільними радикалами,

а також подібно до інсуліну, стимулює процес утилізації глюкози в м'язових клітинах [7].

Розглянемо деякі аспекти цієї проблеми на прикладі нашого спеціального дослідження, оскільки деякі положення залишаються невирішеними до теперішнього часу.

Методологічні підходи до вивчення САС і ПОЛ при АГ і ЦД 2-го типу.

Клінічна характеристика хворих і обстежених здорових осіб

У дослідження увійшли пацієнти чоловічої статі з ЦД 2-го типу – 40 осіб (II група) і ЦД 2-го типу з АГ – 57 осіб (III група). Контрольну групу склали 15 практично здорових осіб-добровольців з числа співробітників клініки Андижанського державного медичного інституту ім. Ю. А. Атабекова (I група). Статистична сукупність була сформована методом випадкової цільової вибірки після уточнення клінічного діагнозу з числа хворих, які лікувалися в терапевтичному відділенні клініки інституту.

У дослідження включались тільки чоловіки у зв'язку з тим, що до завдання дослідження входило вивчення функціонального стану САС, а у жінок 40–60 років можливі гормональні зміни, здатні впливати на вказані показники. Вікова структура досліджуваної сукупності показана на *рис. 5.1*.

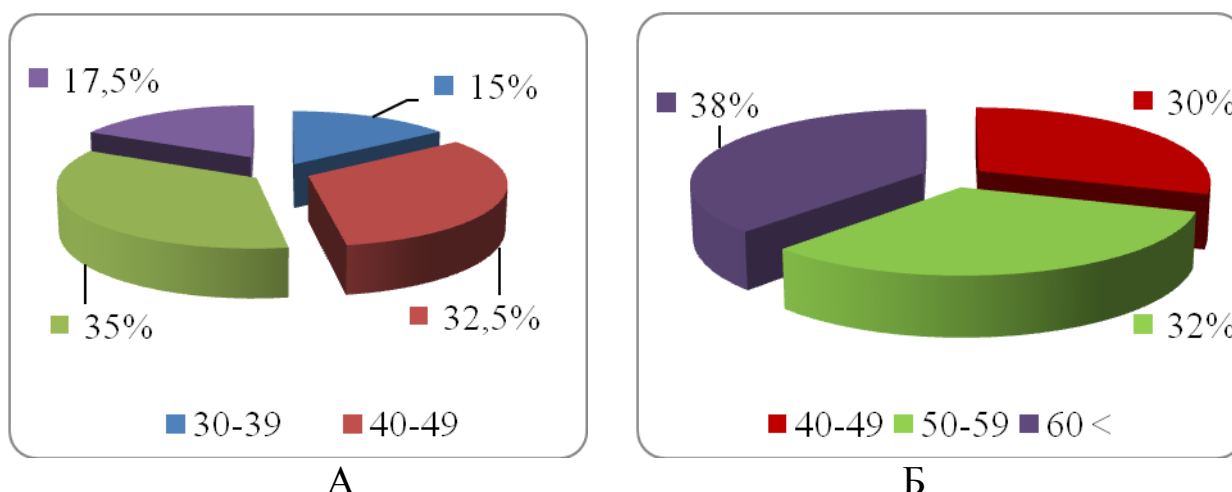


Рис. 5.1. Вікова структура груп хворих на ЦД 2-го типу (А) і ЦД 2-го типу з АГ (Б)

Видно, що на долю хворих 40–49 і 50–59 років припадає основна частина хворих на ЦД 2-го типу (32,5 і 35,0 % відповідно). Серед хворих на ЦД 2-го типу з АГ вікові групи розподілилися практично порівну: 40–49 років – 30,0 %, 50–59 – 32 % і 60 років і старше – 38 %.

Діагноз ЦД і АГ встановлювали згідно з класифікацією ВООЗ (1999 р.). Діагноз ЦД і АГ обґрунтований на підставі анамнезу, даних об'єктивного і лабораторно-інструментального клінічного дослідження, ЕКГ, рентгенографії грудної клітки. У дослідження не включали хворих з супутньою патологією нирок.

Всі обстежені були рандомізовані на наступні 3 групи.

I група – контроль – 15 практично здорових чоловіків у віці від 30 до 65 років (середній вік – $49,7 \pm 4,1$ років).

II група – 40 хворих на ЦД 2-го типу середнього ступеня тяжкості без АГ у віці від 30 до 65 років (середній вік $50,8 \pm 1,39$ років).

III група – 57 хворих на ЦД 2-го типу середнього ступеня тяжкості з АГ III ст. у віці від 30 до 65 років (середній вік – $55,8 \pm 1,30$ років). Давність АГ у пацієнтів на ЦД 2-го типу становила в середньому $9,53 \pm 0,47$ років, тривалість ЦД 2-го типу $5,01 \pm 0,53$ років. Пацієнти III групи методом випадкової вибірки після проведеного обстеження і обраної тактики лікування були поділені на 2 підгрупи:

– А – 37 пацієнтів, хворих на ЦД 2-го типу з АГ із середнім рівнем глюкози у крові $11,14 \pm 0,74$ ммоль/л, САТ $164,50 \pm 3,11$ мм рт. ст., ДАТ $94,50 \pm 1,74$ ммоль/л, яким призначали традиційне лікування, що включало дієту (стіл № 9), цукрознижувальну терапію (препарати групи сульфонілсечовини, бігуанідів), антигіпертензивну монотерапію інгібітором АПФ (еналаприл в дозі по 10–20 мг на добу), антиоксиданти (берлітрон, компанія «BERLIN-CHEMIE» – 600 ОД 1 раз на день);

– Б – 20 пацієнтів, хворих на ЦД 2-го типу з АГ із середнім рівнем глюкози у крові $11,05 \pm 0,67$ ммоль/л, САТ $163,24 \pm 1,86$ мм рт. ст., ДАТ $93,65 \pm 0,95$ мм рт. ст., яким призначали традиційне лікування, що включало дієту (стіл № 9), цукрознижувальну терапію (препарати групи сульфонілсечовини, бігуанідів), комбіновану антигіпертензивну терапію: еналаприл у дозі по 10 мг на добу + моксонідин (фізіотенс компанії «SolvayPharma») в дозі 0,2–0,4 мг на добу, антиоксидант (берлітрон компанії «BERLIN-CHEMIE» – 600 ОД 1 раз на день).

З метою діагностики та підтвердження діагнозу проведені наступні дослідження:

– загальний аналіз крові з визначенням гемоглобіну, кількості еритроцитів, лейкоцитів, кольорового показника (КП), швидкості осідання еритроцитів (ШОЕ);

– біохімічний аналіз крові з визначенням білірубіну, трансаміназ, загального білка, креатиніну; в усіх хворих ці показники були в межах вікової норми;

– коагулограма з визначенням протромбінового індексу (ПТІ), рекальцифікації плазми, толерантності до гепарину, фібриногену за Рутбергом; встановлено підвищення у 77,5 % хворих;

– загальний аналіз сечі; у 19 обстежених хворих відзначені солі оксалати;

– визначення ліпідного спектра крові: концентрації загального холестерину (ЗХС), холестерину ліпопротеїдів високої щільності (ЛПВЩ), тригліцеридів проводили сучасним біохімічним експрес-аналізатором «ReflotronPlus» фірми «Roche» (Німеччина); вміст холестерину ліпопротеїдів низької щільності (ХС ЛПНЩ), холестерину ліпопротеїдів дуже низької щільності (ХС ЛПДНЩ) розраховували за формулою W. Friedwald:

$XC \text{ ЛПНЩ, ммоль/л} = 3XC - XC \text{ ЛПВЩ} - XC \text{ ЛПДНЩ};$

$XC \text{ ЛПДНЩ, ммоль/л} = 0,45 \times TG;$

додатково визначали індекс атерогенності (ІА) за формулою, запропонованою А. Клімовим:

$IA = (XC - XC \text{ ЛПВЩ}) / XC \text{ ЛПВЩ},$

та співвідношення $XC \text{ ЛПНЩ} / XC \text{ ЛПВЩ};$

– визначення глюкози крові; показники глікемії натще визначали глюкооксидазним методом за допомогою наборів БіоЛаТест Лахема (Чехія);

– рентгеноскопія грудної клітки; відзначена гіпертрофія лівих відділів серця у 35 % обстежених, у 54 % змін не було і у 11 % ознаки хронічного бронхіту;

– ЕКГ проводили в 3 стандартних, 3 посиленних відведеннях від кінцівок і в 6 грудних відведеннях; при дослідженні у 37 хворих виявлено помірну синусову тахікардію, у 27 – ознаки гіпертрофії лівого шлуночка; у 33 обстежених істотних змін не виявлено;

– УЗД – при обстеженні органів черевної порожнини встановлені ознаки хронічного холециститу (28), хронічного коліту (12), сечокислий діатез (5), гепатоз печінки (33).

Методи, що рекомендуються для кількісної і якісної оцінки функціонального стану САС та процесів ПОЛ при АГ з ЦД 2-го типу

Аналіз сечі проводили у вихідних умовах (перша доба надходження хворих в стаціонар до початку терапії) і через 12 тиж. лікування, що включало традиційну терапію, α -ліпоєву кислоту та комбіновану антигіпертензивну терапію: еналаприл + моксонідин. Визначали адреналін (А), НА, дофамін (ДА) і діоксифенілаланін (ДОФА) в одній порції сечі (Матліна Е. Ш., Кисельова З. М., Софієва І. Е., 1965) [9].

Принцип методу полягає в окисленні гідроксильних груп фенольного ядра катехоламінів до хінонів з подальшим замиканням індольного кільця і утворенням адренохром або норадренохром, які в присутності луку шляхом внутрішньомолекулярного відновлення перетворюються на амінолютини, які флуоресціюють під впливом ультрафіолетових променів.

Катехоламіни і ДОФА сорбували з сечі шляхом колонкової хроматографії на окису алюмінію і елюювали 0,25 % розчином оцтової кислоти, яка повністю десорбувала А, НА, ДА і частково – ДОФА; останній додатково елюювали 1N соляною кислотою. Окислення А і НА здійснювали фериціанідом калію, окислення ДА – йодом. Далі гідролізували елюат з окису алюмінію після адсорбції на ній вільних КА. При цьому до елюату додавали 0,3 мл 10 % розчину ЕДТА (етилендіамінтетрауксусна кислота), рН доводили до 1,0 мл, додаючи 10 N розчин сірчаної кислоти, і проводили гідроліз на киплячій водянній бані протягом 30 хв. Гідролізат охолоджували, додавали 0,2 мг ЕДТА, і далі обробку проб проводили так само, як і при визначенні вільних КА в цій же порції сечі.

Використовували метод визначення активності MAO в сироватці крові, що полягає в окислювальному дезамінуванні синтетичного аміну – бензиламіну в інкубаційному середовищі під дією MAO до бензальдегіду. Принцип методу полягає в утворенні з бензиламінів в інкубаційних пробах під дією монамоксидази бензальдегіду, який реагує в безбілковому кислому середовищі з надлишком 2,4-динітрофенілгідразину, утворюючи гідрофобний гідрозон. Після центрифугування осад гідрозону в лужному середовищі екстрагували полярним органічним розчинником (ацетон або етанол) з утворенням хромофор малиново-фіолетового кольору. Інтенсивність забарвлення хромофору, що є мірою активності MAO, вимірювали на фотоелектроколориметрі (ФЕК) ($\lambda=540$).

Активність аміноксидази розраховували за формулою:

$$A = (E_0 - E_k) \times 2 \times 1/3,$$

де 2 – коефіцієнт перерахування на 1 год інкубації проб протягом 3 год. Активність ферменту виражали в одиницях екстинції на 1 мл сироватки крові за годину інкубації. Величина екстинції дослідних проб з сироваткою здорових людей знаходилась в межах 0,10–0,12 од., а холостий контроль в межах 0,04–0,05 од.

Для визначення активності ПОЛ використовували метод В. Б. Гаврилова і співавт. Вміст продуктів ПОЛ визначали за вмістом у сироватці крові їх вторинного продукту – малонового діальдегіду (МДА), який оцінювали за реакцією з тіобарбітуровою кислотою (ТБК).

У роботі використовували сироватку з крові здорових донорів. У реакційну суміш, яка містить 3 мл розчину H_2PO_4 з відповідним рН і 1 мл 0,8 % ТБК, вносили 0,2 мл сироватки. Реєстрували рН кінцевої суміші і інкубували зразок 45 хв на киплячій водяній бані. Потім суміш охолоджували до кімнатної температури, і екстрагували забарвлений продукт 5 мл н-бутанолу. У кожному зразку реєстрували оптичне поглинання та інтенсивність флуоресценції, обумовлені наявністю продуктів ТБК-реакції. Концентрацію ТБК-активних продуктів розраховували за формулою:

$$C = \frac{F_u - F_k}{F_c - F_k V} \text{ (нмоль МДА на 1 мл сироватки) ,}$$

де F_u , F_c , F_k – відповідно інтенсивність флуоресценції досліджуваної, стандартної і контрольної проб; V – об'єм досліджуваної сироватки 0,2 мл.

Добова екскреція катехоламінів в сечі у нормотензивних хворих на ЦД без АГ

При вивченні у пацієнтів даної групи добової екскреції А його рівні склали: вільного $5,61 \pm 0,19$ мкг/доб, кон'югованого $6,35 \pm 0,28$ мкг/доб, сумарного $11,96 \pm 0,40$ мкг/доб, що відповідно на 21,9 % (в 1,22 раза), 76,4 %

(в 1,76 раза), 45,8 % (в 1,46 раза) ($p < 0,001$) вище показників контролю ($p < 0,001$) (табл.5.1; рис.5.2).

Виведення в добовій сечі вільного НА склало $10,33 \pm 0,28$ мкг/доб, що було статистично не достовірно вище відносно показника групи контролю на 4,4 % (в 1,04 раза, $p > 0,05$), рівень кон'югованого і сумарного НА були статистично вище показника контролю ($12,2 \pm 0,27$ і $22,53 \pm 0,44$ мкг/доб), що відповідно на 40,2 % (в 1,4 раза, $p < 0,001$) і на 21,1 % (в 1,2 раза, $p < 0,001$) вище показників контрольного рівня (табл. 5.2, рис. 5. 3).

Таблиця 5.1

Добова екскреція вільного, кон'югованого, сумарного А у групі контролю та у нормотензивних хворих на ЦД 2-го типу ($M \pm m$, мкг/доб)

Групи	А, мкг/доб		
	вільний	кон'югований	сумарний
I – контроль (n=15)	$4,6 \pm 0,17$	$3,6 \pm 0,10$	$8,20 \pm 0,21$
II – ЦД 2-го типу без АГ (n=40)	$5,61 \pm 0,19$	$6,35 \pm 0,28$	$11,96 \pm 0,40$
P_{1-2}	0,001	0,001	0,001

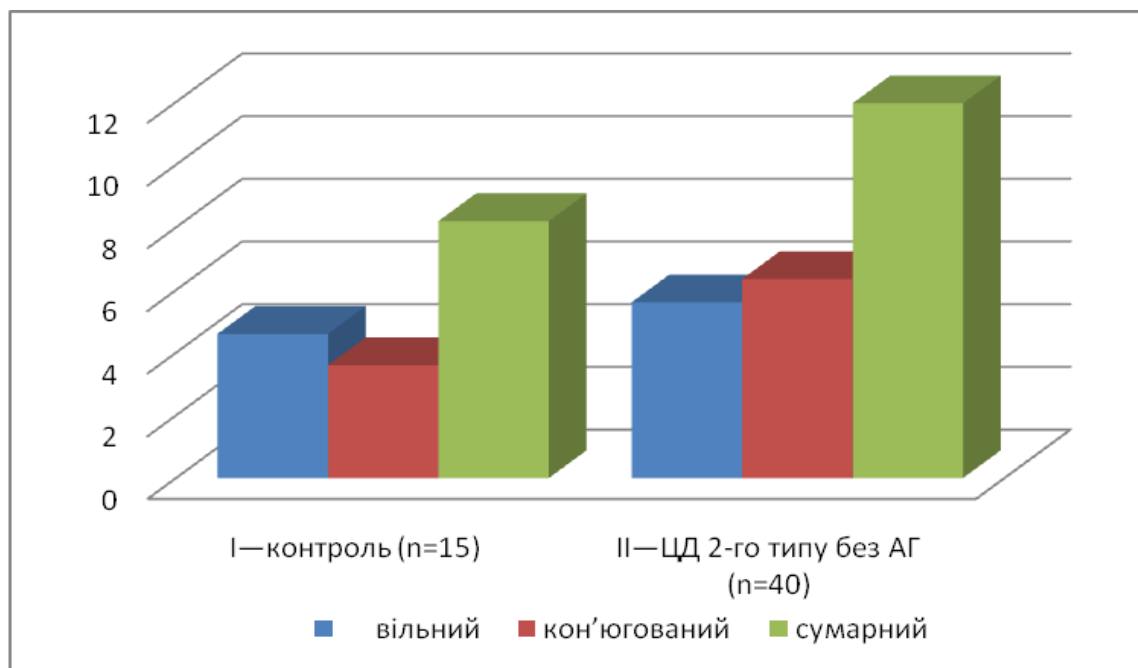


Рис. 5.2. Добова екскреція вільного, кон'югованого, сумарного ДА у здорових та нормотензивних хворих на ЦД 2-го типу ($M \pm m$, мкг/доб)

Рівень добової екскреції вільного ДА склав $155,5 \pm 2,52$ мкг/доб, що було статистично недостовірно вище показника здорових чоловіків (на 2,3 %, $p > 0,05$), тоді як показники кон'югованого ДА ($151,9 \pm 2,87$ мкг/доб) і сумарного ДА ($307,4 \pm 4,14$ мкг/доб) були статистично достовірно вище показників контролю (відповідно на 11,9 % (в 1,12 раза) і на 6,8 % (в 1,07 раза) ($p < 0,001$) (табл. 5.3, рис 5.4).

Таблиця 5.2

**Добова екскреція вільного, кон'югованого, сумарного НА
у групі контролю та у нормотензивних хворих на ЦД 2-го типу
($M \pm m$, мкг/доб)**

Групи	НА, мкг/доб		
	вільний	кон'югований	сумарний
I – контроль (n=15)	9,9±0,21	8,7±0,21	18,6±0,29
II – ЦД 2-го типу без АГ (n=40)	10,33±0,28	12,20±0,27	22,53±0,44
p 1-2	>0,05	0,001	0,001

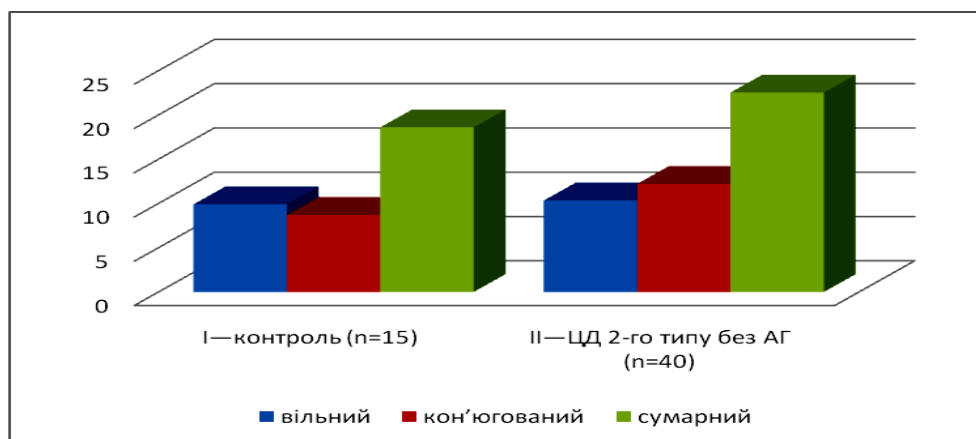


Рис. 5.3. Добова екскреція вільного, кон'югованого, сумарного НА у групі контролю та у нормотензивних хворих на ЦД 2-го типу (на 2-у добу) ($M \pm m$, мкг/доб)

Таблиця 5.3

Добова екскреція вільного, кон'югованого, сумарного ДА у здорових та нормотензивних хворих на ЦД 2-го типу ($M \pm m$, мкг/доб)

Групи	ДА, мкг/доб		
	вільний	кон'югований	сумарний
I – контроль (n=15)	152,0±2,69	135,7±2,51	287,7±3,99
II – ЦД 2-го типу без АГ (n=40)	153,0±2,05	154,3±2,53	307,3±3,82
p 1-2	>0,05	0,001	0,001

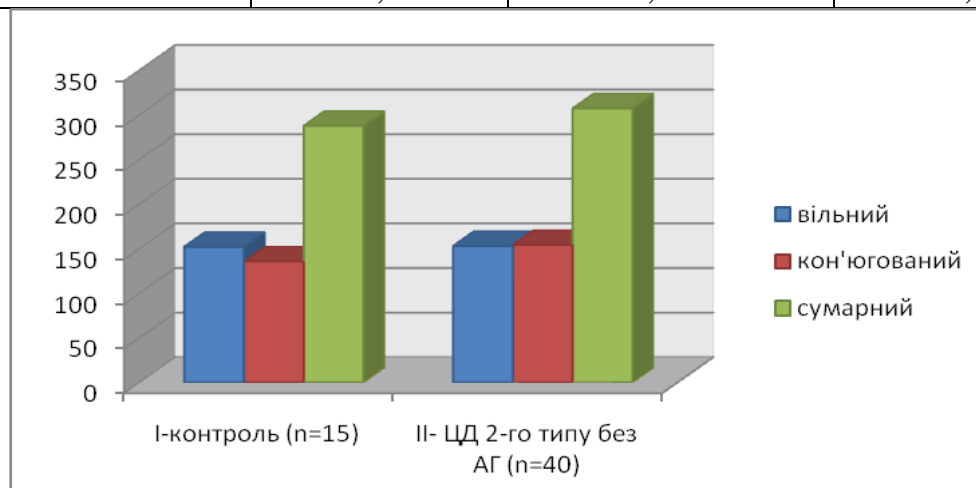


Рис. 5.4. Добова екскреція вільного, кон'югованого, сумарного ДА у здорових та нормотензивних хворих на ЦД 2-го типу ($M \pm m$, мкг/доб)

Добова екскреція ДОФА склала $55,79 \pm 1,32$ мкг/доб, що статистично достовірно вище показників контрольної групи на 22,9 % (в 1,23 раза) ($p < 0,001$) (табл. 5.4; рис. 5.5).

Таблиця 5.4

Добова екскреція ДОФА у здорових та нормотензивних хворих на ЦД 2-го типу до лікування ($M \pm m$, мкг/доб)

Групи	ДОФА, мкг/доб
I – контроль (n=15)	$45,4 \pm 0,5$
II – ЦД 2-го типу без АГ (n=40)	$55,79 \pm 1,32$
p 1-2	0,001

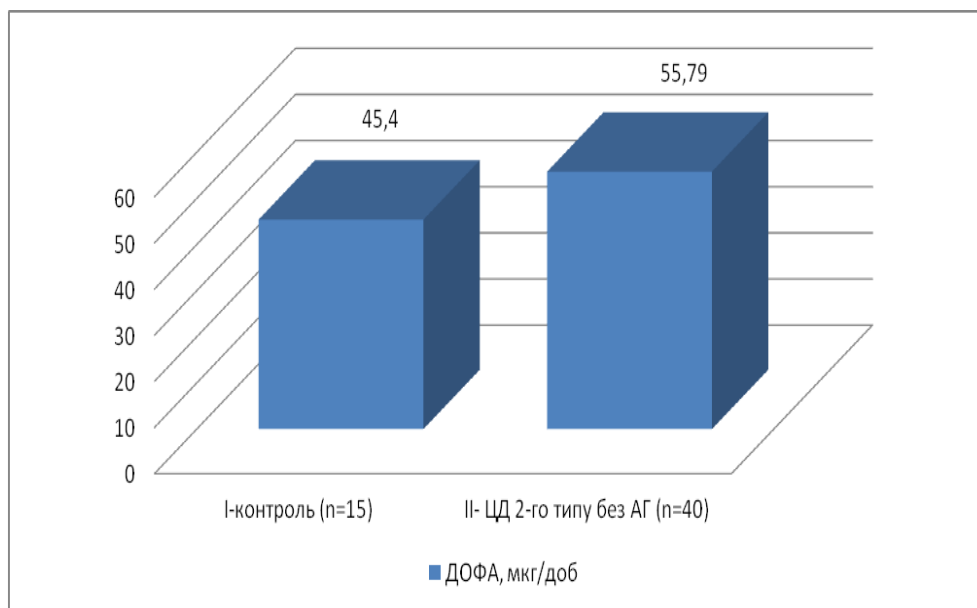


Рис. 5.5. Добова екскреція вільного, кон'югованого, сумарного ДОФА у здорових та нормотензивних хворих на ЦД 2-го типу ($M \pm m$, мкг/доб)

Для більш детального аналізу активності САС у хворих на ЦД 2-го типу, крім кількісної оцінки в досліджуваній сечі КА і їх попередника ДОФА, представляє інтерес оцінка адекватності змін цих показників по відношенню один до одного. Для цього обчислювали запропоновані Т. Д. Большаковою (1979) коефіцієнти співвідношень до його попередника в ланцюзі обміну КА. Для зіставлення цих коефіцієнтів використовували відповідні контрольні величини, прийняті за 100 %. Розраховували наступні співвідношення:

- ДА/ДОФА – характеризує біосинтез ДА з ДОФА.
- НА/ДА – характеризує біосинтез НА з ДА.
- А/НА – характеризує біосинтез А з НА.
- $(A_B + A_K) / A_C$; $(N_A_B + N_A_K) / N_A_C$; $(D_A_B + D_A_K) / D_A_C$ – характеризує процеси кон'югування А, НА або ДА із залишками сірчаної кислоти.

У порівнюваних групах виявлені відмінності коефіцієнтів співвідношення (див. табл. 5.1). Коефіцієнти співвідношення А/НА і НА/ДА в групі нормотензивних хворих на ЦД 2-го типу були порівняно з показниками

групи контролю на 20,4 і 14 % відповідно більше, що свідчить про більш інтенсивний біосинтез А і НА. При дослідженні співвідношення ДА/ДОФА виявлено, що у нормотензивних хворих на ЦД 2-го типу біосинтез ДА з ДОФА був нижче на 15 % відносно контролю, можливо, це є наслідком більш активного синтезу НА з ДА.

У співвідношеннях (Ав+Ак)/Ас, (НАв+НАк)/НАс, (ДАв+ДАк)/ДАс у хворих на ЦД 2-го типу без АГ також зазначалося тенденція до підвищення по відношенню до групи контролю, що характеризує посилення процесів кон'югації КА.

Таким чином, отримані дані свідчать про статистично достовірне підвищення екскреції КА, зокрема А, НА, ДА, у добовій сечі хворих на ЦД 2-го типу без АГ. Також виявлено, що у хворих з ЦД 2-го типу без АГ спостерігалось підвищення коефіцієнтного співвідношення А/НА, НА/ДА, що свідчить про активацію в основній гормональній ланці САС, і відмічені іншими авторами клініки Андижанського державного медичного інституту ім. Ю. А. Атабекова [6,11,13,16].

Приклад. Хворий, 1965 року народження, госпіталізований у терапевтичне відділення клініки АДМІ.

Клінічний діагноз. Цукровий діабет 2-го типу, середньої тяжкості, в стадії субкомпенсації. Ускладнення: діабетична ангіопатія нижніх кінцівок І ст.

Скарги при надходженні. Сухість у роті, спрага, часте сечовипускання, швидка стомлюваність, схуднення, біль у ногах.

Анамнез. Вважає себе хворим протягом 1 року. Періодично (2 рази на рік) проходить стаціонарне лікування. Захворювання пов'язує зі стресом.

Генеалогічний анамнез. Наявність ЦД у близьких родичів заперечує.

З приводу інших захворювань до лікаря не звертався. Протягом останніх двох тижнів самопочуття хворого погіршилось, спрага, сечовипускання, болі в ногах посилюються, у зв'язку з чим госпіталізований у терапевтичне відділення клініки.

Об'єктивно. Загальний стан середнього ступеня тяжкості. Свідомість ясна. Шкіра і видимі слизові оболонки звичайного кольору. У легенях везикулярне дихання. Межі відносної тупості серця в межах норми, тони серця приглушені. Пульс – 90 ударів за хвилину, ритмічний. Артеріальний тиск – 110/70 мм рт. ст. Язик сухий, покритий білим нальотом. Живіт м'який, безболісний. Межі печінки в межах норми.

Рентгеноскопія грудної клітки. Легеневі поля без особливостей.

ЕКГ. Помірна синусова тахікардія, напівгоризонтальне положення електричної осі серця, дифузні зміни в міокарді.

Аналіз крові: НЬ – 100 г/л; ер – $3,6 \times 10^{12}$; к.п. 0,8; L – $4,7 \times 10^9$; ШОЕ – 20 мм/год.

Аналіз сечі: кол – с/ж; білок – немає; еп – 0-1-2 в п/з; L – 2-2-3 в п/з.

Коагулограма. ПТІ – 76 %; толерантність до гепарину – 4'; рекальцифікація плазми – 180"; тромботест – 4 ст.; фібриноген за Рутбергом – 3 220 мг/л.

Цукор крові: 10,5 ммоль/л.

Ліпідний спектр крові: ЗХС – 7,4 ммоль/л, ЛПНЩ – 5,4 ммоль/л, ЛПВЩ – 0,9 ммоль/л, ТГ – 2,4 ммоль/л, ЛПДНЩ – 1,1 ммоль/л, ЛПНЩ/ЛПВЩ – 6 од., ІА – 7,2 од.

Хворому на другий день після надходження в клініку було проведено комплексне обстеження добової екскреції катехоламінів з сечею, визначення активності моноаміноксидази і рівня малонового діальдегіду в сироватці крові (табл. 5.5).

Таблиця 5.5

Добова екскреція КА та ДОФА з сечею, активність MAO та рівень MDA у сироватці крові хворого Абдулхакова Н. (історія хвороби № 6254/217)

КА, мкг/доб	Фракції	На 2-у добу від надходження
А, мкг/доб	вільний	7,2
	кон'югований	6,5
	сумарний	13,7
НА, мкг/доб	вільний	13,0
	кон'югований	12,01
	сумарний	25,01
ДА, мкг/доб	вільний	151
	кон'югований	177
	сумарний	328
ДОФА, мкг/доб		55,5
А/НА		0,55
НА/ДА		0,076
ДА/ДОФА		5,9
MAO (од/екст.)		0,06
MDA (нмоль/мл)		8,1

В результаті дослідження виявлено підвищення рівня добової екскреції КА і ДОФА в сечі по відношенню до середніх показників контрольної групи. Так, екскреція сумарного А підвищена на 67,1 %, сумарного НА – на 34,5 %, екскреція сумарного ДА і ДОФА – на 14,0 і 22,2 %, відповідно. Відзначалося зниження коефіцієнтних співвідношень ДА/ДОФА щодо контрольної групи, що свідчить про порушення біосинтезу ДА. Зазначалося також збільшення співвідношення НА/ДА, тобто, можливо, мала місце стимуляція біосинтезу НА.

Таким чином, в даному клінічному випадку спостерігалось незначне підвищення активності САС порівняно з даними контролю.

При дослідженні активності MAO встановлено достовірне зниження активності ферменту на 16,7 % по відношенню до показників контрольної групи.

Відзначена активація процесів ПОЛ: рівень МДА на 145,5 % більше показника групи контролю.

Таким чином, особливістю даної роботи стало комплексне дослідження добової екскреції КА і їх попередників, ДОФА, якісної, оборотної зміни ферментативної активності MAO, вмісту продуктів ПОЛ в плазмі крові обстежених хворих на ЦД 2-го типу при наявності і відсутності АГ. Проведено комплексне дослідження показників САС при поєднанні (або відсутності) АГ з ЦД 2-го типу з використанням багатопланового підходу, який не застосовувався дослідниками в інших роботах. Оцінка функціонального стану САС здійснювалася за добовою екскрецією КА (А, НА, дофаміну) і ДОФА з сечею. Такий підхід при нормальній функції нирок є адекватним методом оцінки стану САС.

Слід зазначити, що в проведеному нами комплексному клінічному дослідженні метаболізму КА при ЦД 2-го типу без АГ також встановлено підвищення активності САС, в основному гормональної ланки. Так, зазначено:

1) підвищення А (вільного – в 1,22 раза, кон'югованого в 1,76 раза і сумарного в 1,5 раза; $p < 0,001$);

2) статистично достовірне підвищення екскреції в сечі НА (вільного в 1,04 раза, кон'югованого в 1,4 раза і сумарного в 1,2 раза; $p < 0,001$);

3) підвищення добової екскреції вільного ДА ($p > 0,05$), кон'югованого ДА (в 1,1 раза; $p < 0,001$) і сумарного ДА (в 1,07 раза; $p < 0,001$);

4) добова екскреція ДОФА в 1,23 раза вище показників контрольної групи ($p < 0,001$); підвищення НА/ДА (показник активації біосинтезу НА), А/НА (показник можливого посилення біосинтезу А); утворення сульфокон'югатів КА у хворих АГ+ЦД 2-го типу від здорових людей $[(Ав+Ак)/Ас; (НАв+НАк)/НАс; (ДАв+ДАк)/ДАс]$.

Активация САС при ЦД є компенсаторною і забезпечує мобілізацію захисних сил організму, підвищення енергозабезпечення та процесів метаболізму, поліпшення кровопостачання органів і тканин. Тривале зростання напруги активності САС спрямоване на мобілізацію внутрішніх резервів організму. Однак наші дані певною мірою узгоджуються з результатами інших дослідників. На одній зі стадій цього процесу починає проявлятися катаболічна спрямованість ефектів САС. Подальше підвищення САС стає одним з «головних» елементів патогенезу формування пізніх ускладнень ЦД 2-го типу.

Добова екскреція катехоламінів в сечі у хворих на ЦД з АГ до лікування

При вивченні у пацієнтів даної групи добової екскреції адреналіну його рівні склали: Ав – $6,54 \pm 0,21$ мкг/доб, Ак – $8,23 \pm 0,28$ мкг/доб, Ас –

14,77±0,45 мкг/доб, що відповідно на 42,1 % (в 1,42 раза), 128,6 % (в 2,29 раза), 80,1 % (в 1,8 раза)) ($p < 0,001$) вище показників контролю і на 16,6 % (в 1,17 раза), 29,7 % (в 1,3 раза), 23,5 % (в 1,23 раза) вище показників II групи ($p < 0,001$) (табл. 5.6; рис. 5.6).

Таблиця 5.6

Добова екскреція вільного, кон'югованого, сумарного А у групи контролю та хворих на ЦД 2-го типу без та з АГ (на 2-у добу) до лікування (M±m, мкг/доб)

Групи	А, мкг/доб		
	вільний	кон'югований	сумарний
I – контроль (n=15)	4,6±0,17	3,6±0,10	8,20±0,21
II – ЦД 2-го типу без АГ (n=40)	5,61±0,19	6,35±0,28	11,96±0,40
III – ЦД 2-го типу з АГ (n=57)	6,54±0,21	8,23±0,28	14,77±0,45
p ₁₋₂	0,001	0,001	0,001
p ₁₋₃	0,001	0,001	0,001
p ₂₋₃	0,001	0,001	0,001

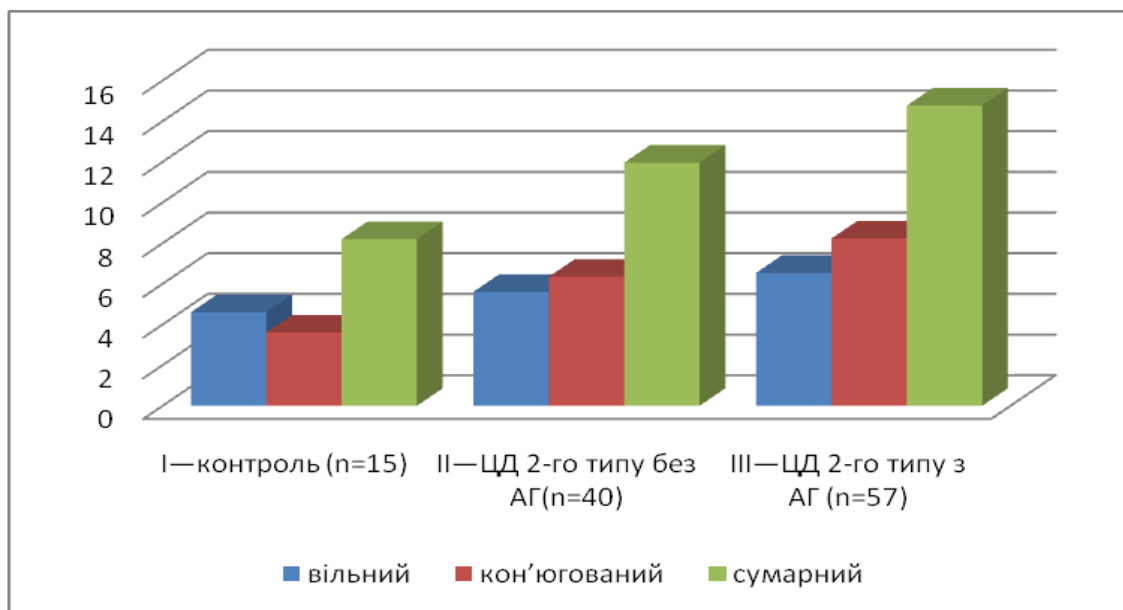


Рис. 5.6. Добова екскреція вільного, кон'югованого, сумарного А у групи контролю та у хворих на ЦД 2-го типу без та з АГ (на 2-у добу) до лікування (M±m, мкг/доб)

Добова екскреція НА у даної категорії хворих також статистично достовірно підвищена: НАв – 11,63±0,39 мкг/доб, НАк – 15,34±0,45 мкг/доб, НАс – 26,97±0,65 мкг/доб, що відповідно 17,5 % (в 1,17 раза), 76,2 % (в 1,76 раза), 45,0 % (в 1,45 раза) ($p < 0,001$) вище показників контролю і на 12,6 % (в 1,13 раза), 25,7 % (в 1,26 раза), 19,7 % (в 1,2 раза) ($p < 0,001$) більше показників нормотензивних хворих на ЦД 2-го типу (табл. 5.7; рис.5.7).

Таблиця 5.7

Добова екскреція вільного, кон'югованого, сумарного НА у групи контролю та хворих на ЦД 2-го типу без та з АГ (на 2-у добу) до лікування ($M \pm m$, мкг/доб)

Групи	НА, мкг/доб		
	вільний	кон'югований	сумарний
I – контроль (n=15)	9,9±0,21	8,7±0,21	18,6±0,29
II – ЦД 2-го типу без АГ (n=40)	10,33±0,28	12,20±0,27	22,53±0,44
III – ЦД 2-го типу з АГ (n=57)	11,63±0,39	15,34±0,45	26,97±0,65
P ₁₋₂	> 0,05	< 0,001	< 0,001
P ₁₋₃	< 0,001	< 0,001	< 0,001
P ₂₋₃	< 0,05	< 0,001	< 0,001

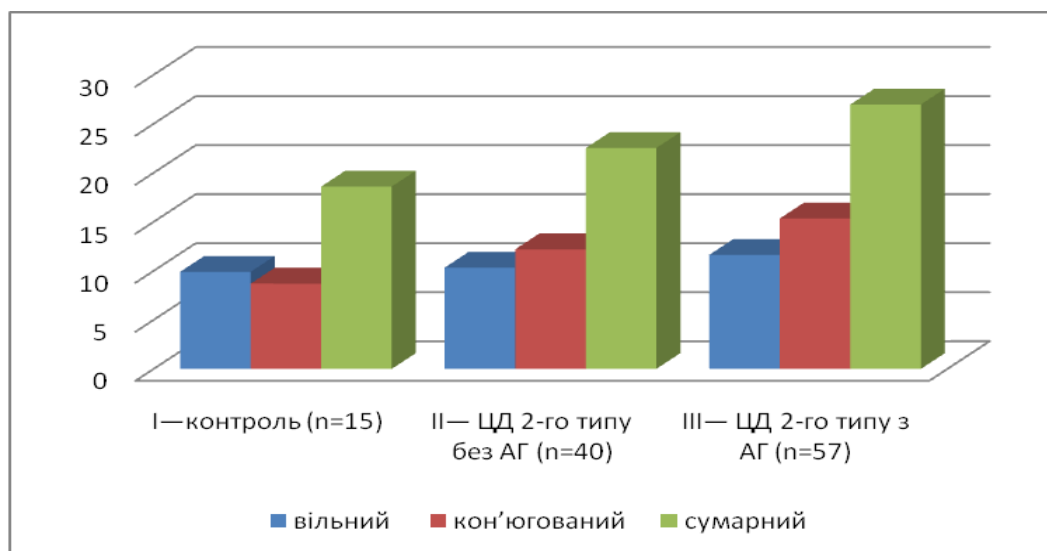


Рис. 5.7. Добова екскреція вільного, кон'югованого, сумарного НА у групи контролю та хворих на ЦД 2-го типу без та з АГ (на 2-у добу) до лікування ($M \pm m$, мкг/доб)

Встановлено, що виведення ДА у хворих АГ з ЦД 2-го типу до лікування також підвищено (табл. 5.8; рис. 5.8): вільний ДА – $158,22 \pm 2,39$ мкг/доб, (статистично достовірно), кон'югований ДА – $164,02 \pm 2,21$ мкг/доб і сумарний ДА – $322,24 \pm 3,56$ мкг/доб (статистично достовірно), що відповідно на 4,1 % (в 1,04 раза), 20,9 % (в 1,2 раза), 12,0 % (в 1,12 раза) ($p < 0,001$) вище показників контролю і на 1,7 % (в 1,02 раза, $p > 0,05$), 8,0 % (в 1,08 раза, $p < 0,01$), 4,8 % (в 1,05 раза, $p < 0,01$) вище показників II групи.

Таблиця 5.8

Добова екскреція вільного, кон'югованого, сумарного ДА у здорових та хворих на ЦД 2-го типу без та з АГ до лікування (М±m, мкг/доб)

Групи	ДА, мкг/доб		
	вільний	кон'югований	сумарний
I – контроль	152,0 ±2,69	135,7±2,51	287,7±3,99
II – ЦД 2-го типу	153,0±2,05	154,3±2,53	307,4±3,82
III – ЦД 2-го типу	158,22±2,39	164,02±2,21	322,24±3,56
P ₁₋₂	> 0,05	0,001	0,001
P ₁₋₃	> 0,05	0,001	0,001
P ₂₋₃	>0,05	0,01	0,01

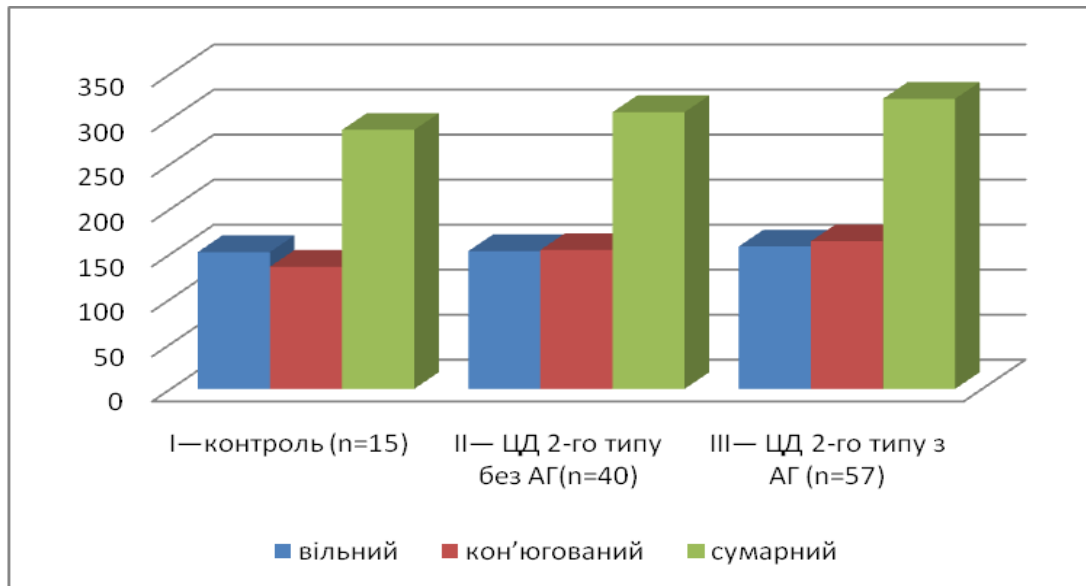


Рис. 5.8. Добова екскреція вільного, кон'югованого, сумарного ДА у здорових та хворих на ЦД 2-го типу без та з АГ до лікування (М±m, мкг/доб)

У хворих на АГ з ЦД 2-го типу до лікування рівень ДОФА склав 60,06±1,16 мкг/доб, що вище показників контролю на 32,3 % (в 1,32 раза) ($p < 0,001$) і також вище показників II групи на 7,7 % (в 1,08 раза) ($p < 0,01$) (табл. 5.9; рис. 5.9).

Таблиця 5.9

Добова екскреція ДОФА у здорових та хворих на ЦД 2-го типу без та з АГ до лікування (М±m, мкг/доб)

Групи	ДОФА
I – контроль (n=15)	45,4±0,5
II – ЦД 2-го типу без АГ (n=40)	55,79±1,32
III – ЦД 2-го типу з АГ (n=57)	60,06±1,16
P ₁₋₂	< 0,001
P ₁₋₃	< 0,001
P ₂₋₃	< 0,01

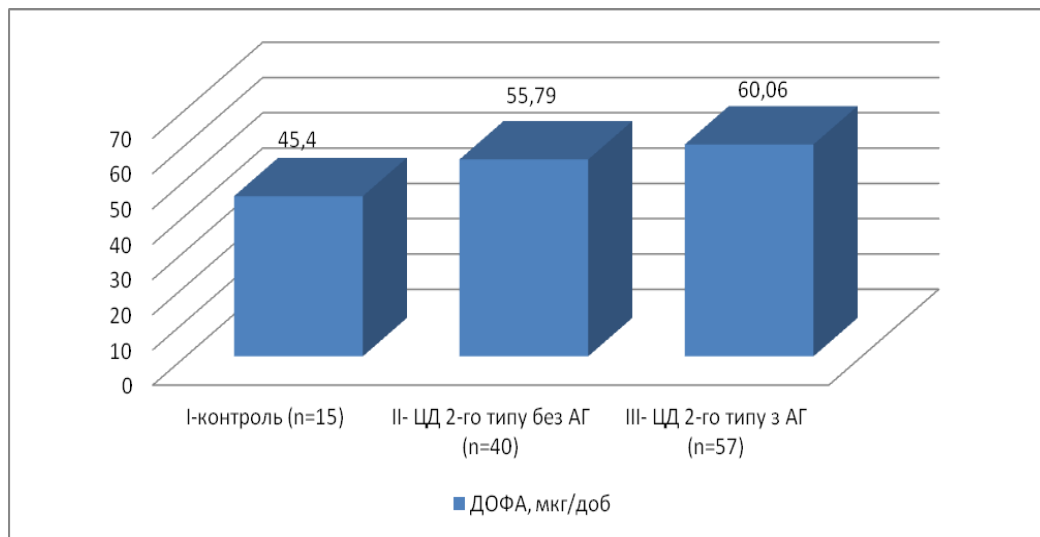


Рис. 5.9. Добова екскреція вільного, кон'югованого, сумарного ДОФА у групи контролю та хворих на ЦД 2-го типу без та з АГ (на 2-у добу) до лікування ($M \pm m$, мкг/доб)

У пацієнтів з АГ в поєднанні з ЦД 2-го типу при надходженні коефіцієнти співвідношень А / НА і НА / ДА були на 25,0 і 31,2 % відповідно вищими за показники групи контролю, що свідчить про посилений біосинтез А і НА. При цьому коефіцієнти співвідношення ДА/ДОФА були на 15,3 % нижчими щодо групи контролю, що вказує на пригнічення біосинтезу ДА, імовірно, в результаті надмірного вмісту активних медіаторів А і НА. Крім того, в умовах поєднаної патології, можливо, має місце зниження активності ДОФА-декарбоксілази – ферменту, що перетворює ДОФА на ДА.

Співвідношення $(A_v + A_k) / A_c$, $(N_{Av} + N_{Ak}) / N_{Ac}$, $(D_{Av} + D_{Ak}) / D_{Ac}$ в II і III групах відрізнялось від таких у групі контролю, що свідчить про посилення процесів кон'югування КА (табл. 5.10).

Таблиця 5.10

Порівняльна характеристика якісних змін КА

Група	ДА/ДОФА	НА/ДА	А/НА	$(A_v + A_k) / A_c$	$(N_{Av} + N_{Ak}) / N_{Ac}$	$(D_{Av} + D_{Ak}) / D_{Ac}$
I – контроль	6,33	0,064	0,44	1,78	1,88	1,89
II – ЦД	5,5	0,073	0,53	2,13	2,2	2,0
III – ЦД+АГ	5,36	0,083	0,55	2,26	2,32	2,04

Приклад. Хворий М., 1960 року народження, госпіталізований у терапевтичне відділення клініки АДМІ ім. Ю.А. Атабекова.

Клінічний діагноз. Цукровий діабет 2-го типу, середньої тяжкості, стадія декомпенсації. Ускладнення: діабетична ангіопатія нижніх кінцівок II ст., парадонтоз.

Супутній. Гіпертонічна хвороба II стадії, 2-го ступеня. Ризик 3.

Скарги при надходженні. Сухість у роті, спрага, часте сечовипускання, головний біль, серцебиття, болі і відчуття оніміння в ногах, випадіння і похитування зубів.

Анамнез. Вважає себе хворим протягом 5 років, неодноразово проходив комплексне обстеження та стаціонарне лікування. Захворювання пов'язує зі спадковістю. З приводу ЦД приймає діабетон у відповідних дозуваннях. Протягом 8 років страждає на гіпертонічну хворобу, при підвищенні артеріального тиску приймає антигіпертензивні препарати (енап, диротон). За останні 15 днів не приймав антигіпертензивні препарати.

Генеалогічний анамнез. Дядько по материнській лінії страждає на ЦД 2-го типу протягом 12 років, вік – 60 років.

Протягом останніх двох тижнів самопочуття хворого погіршилось, головні болі почастишали, спрага і сечовипускання посилилися, в зв'язку з чим хворий був госпіталізований в 6-е терапевтичне відділення клініки.

Об'єктивно. Загальний стан середнього ступеня тяжкості. Шкірні покриви сухі, видимі слизові блідо-рожевого кольору. У легенях везикулярне дихання. Межі відносної тупості серця розширені вліво. Тони серця прискорені, ритмічні, різко приглушені, акцент II тону на аорті, систолічний шум на верхівці. Пульс – 95 ударів за хвилину, ритмічний. Артеріальний тиск – 160/90 мм рт. ст.

Рентгеноскопія грудної клітки. Легеневі поля без особливостей. Збільшення дуги лівого шлуночка, вибухання дуги аорти.

Електрокардіографія. Синусова тахікардія, горизонтальне положення електричної осі серця, ознаки гіпертрофії лівого шлуночка.

Аналіз крові. НЬ – 94 г/л; ер – $3,5 \times 10^{12}$; КП – 0,8; L – $5,8 \times 10^9$; ШОЕ – 12 мм / год.

Аналіз сечі. Колір – с/ж; білок – ABS., ер – 0-1-2 в п/з; L – 2-3-2 в п/з.

Коагулограма. ПТІ – 66 %; толерантність до гепарину – 4,5'; рекальцифікація плазми – 181"; тромботест – 6; фібриноген за Рутбергом – 2220 мг/л.

Біохімічний аналіз крові. Цукор – 14,6 ммоль/л; білірубін заг. – 6,9 ммоль/л; прямий – ABS, непрямий, 6,9 ммоль/л; загальний білок – 79,5 г/л, креатинін 87,0 ммоль/л;

Ліпідний спектр крові. ЗХС – 7,4 ммоль/л, ЛПНЩ – 5,55 ммоль/л, ЛПВЩ – 0,9 ммоль / л, ТГ – 2,1 ммоль/л, ЛПДНЩ – 0,95 ммоль/л, ЛПНЩ/ЛПВЩ – 6,1 од., ІА – 7,2 од.

УЗД. Гепатоз.

Хворому в першу добу від надходження в клініку було проведено комплексне обстеження добової екскреції катехоламінів з сечею, визначення активності моноаміноксидази і рівня малонового діальдегіду в сироватці крові.

Виявлено статистично достовірне підвищення ($p < 0,001$) рівня добової екскреції КА і ДОФА в сечі по відношенню до середніх показників контрольної групи і групи хворих на ЦД 2-го типу без АГ (табл. 5.2). Так, відзначалося підвищення екскреції сумарного А на 84,1 % і сумарного НА

на 59,1 % вище за показники контролю. Поряд з цим відзначалось незначне підвищення екскреції ДА, яке склало 4,6 %, і ДОФА на 19,6 %.

Відзначалося зниження коефіцієнтних співвідношень ДА/ДОФА на 14,4 % відносно до контрольної групи, що може свідчити про пригнічення біосинтезу ДА. Однак співвідношення НА / ДА було значно вищим – на 50,8 %, тобто, можливо, мала місце стимуляція біосинтезу НА. Співвідношення А / НА склало 15,9 %. Все це свідчить про пригнічення біосинтезу КА з попередників (табл. 5.11).

Зазначалося виражене посилення процесів ПОЛ. Так, рівень МДА склав 7,3 нмоль/мл, що на 121,2 % більше показників контролю. Моноаміноксидазна активність крові була також достовірно знижена до 0,035 од / К екст, що на 100 % нижче контролю. Зазначалося виражене посилення процесів ПОЛ. Так, рівень МДА склав 7,3 нмоль/мл, що на 121,2 % більше показників контролю.

Таким чином, функціональний стан САС у хворого Мухторова М. характеризувався підвищеною гормональною активністю, яка проявилася підвищенням рівнів А, НА, ДА та їх попередників і паралельною зміною коефіцієнтних співвідношень.

Таблиця 5.11

Добова екскреція КА та ДОФА з сечею, активність MAO та рівень МДА у сироватці крові хворого Мухторова М. (історія хвороби № 15812/457)

КА	Фракції	На 2-у добу від надходження
А, мкг/доб	вільний	7,05
	кон'югований	8,05
	сумарний	15,1
НА, мкг/доб	вільний	10,6
	кон'югований	19,01
	сумарний	29,61
ДА, мкг/доб	вільний	158,0
	кон'югований	143,0
	сумарний	301,0
ДОФА, мкг/доб		54,3
А/НА		0,51
НА/ДА		0,098
ДА/ДОФА		5,54
MAO, од/екст.		0,035
МДА, нмоль/мл		7,3

Таким чином, є одиничні повідомлення про те, що у хворих на АГ з частотою серцевих скорочень понад 80 ударів у хвилину в спокої виявляється підвищений синтез КА. У нашому дослідженні хворих на АГ і ЦД 2-го типу було відзначено більш значне підвищення активності САС. Мав

місце статистично достовірний високий вихідний рівень добової екскреції вільних і кон'югованих форм КА (А, НА, ДА), їх метаболічного попередника ДОФА у хворих на ЦД 2-го типу з АГ.

Було виявлено статистично достовірне підвищення всіх фракцій КА, зокрема А: вільного – в 1,42 раза, кон'югованого – в 2,29 раза, сумарного – в 1,8 раза ($p < 0,001$) відносно показників контролю і в 1,1 раза ($p > 0,05$), в 1,3 раза ($p < 0,05$) і в 1,19 раза вище показників хворих на АГ та ЦД 2-го типу ($p < 0,001$). Добова екскреція НА також статистично достовірно була підвищена (вільного – в 1,17 раза, кон'югованого – в 1,76 раза, сумарного – в 1,45 раза, $p < 0,001$). Було виявлено статистично значуще підвищення вільного ДА – в 1,12 раза, кон'югованого – в 1,2 раза, сумарного – в 1,12 раза ($p < 0,001$) відносно показників контролю і / або – в 10,3 раза ($p < 0,05$), в 1,07 раза ($p < 0,01$) і в 1,05 раза ($p < 0,001$) відносно показників II групи. Аналогічна тенденція була і щодо ДОФА.

Усі зазначені закономірності дозволяють певною мірою «проникати в корені АГ та ЦД 2-го типу»:

1. У хворих на ЦД 2-го типу з АГ при надходженні до стаціонару (в стадії гострої декомпенсації захворювання) відзначається зниження коефіцієнтного співвідношення ДА / ДОФА.

2. Пригнічення біосинтезу ДА – явище, цілком ймовірно, компенсаторне в результаті надмірного вмісту активних медіаторів – А і НА, і/або в умовах поєднання ЦД з АГ, можливо, має місце зниження активності ДОФА-декарбоксилази – ферменту, що перетворює ДОФА на ДА.

3. Вперше отримані нами результати формально вказують на значне переважання НА-ергічних процесів над ДА-ергічними процесами при поєднанні ЦД 2-го типу з АГ.

Моноамінооксидазна активність крові і процеси ПОЛ в сироватці крові у здорових і обстежених хворих на ЦД 2-го типу без і з АГ до лікування

Винятковий інтерес, який виявляють дослідники до MAO, визначається тією роллю, яку відіграє цей фермент в обміні біологічно активних амінів, і можливістю зміни метаболізму біогенних амінів при застосуванні інгібіторів MAO. Крім того, зміна каталітичних властивостей MAO сприяє інтенсифікації процесів ПОЛ, що підтверджується даними літературних джерел [6,7, 17,19]. Як наслідок посилення ПОЛ мембран і дезамінування аміноцукрів, які є структурними компонентами мембран, відбувається дестабілізація останніх. Наведені дані свідчать про те, що комплекс метаболічних порушень, які відбуваються в результаті субстратної специфічності MAO, може розглядатися як одна з стресреалізуючих систем організму.

Визначення активності MAO у обстежених пацієнтів в перші дні дослідження показало низький рівень. Так, рівень MAO у нормотензивних пацієнтів з ЦД 2-го типу склав у середньому $0,055 \pm 0,0016$ од / К екст., що на 21,4 % (в 1,27 раза) ($p < 0,001$) нижче за показники групи контролю (табл. 5.12).

Таблиця 5.12

Середні показники активності MAO у сироватці крові здорових та хворих на ЦД 2-го типу з та без АГ (од/екст.)

Групи	MAO (од/екст.)
Контроль (n=15)	0,07±0,0014
I – ЦД 2-го типу без АГ (n=40)	0,055±0,0016
II – ЦД 2-го типу з АГ (n=57)	0,040±0,0014
p ₁₋₂	p < 0,001
p ₁₋₃	p < 0,001
p ₂₋₃	p < 0,001

Більш низькі показники активності MAO спостерігалися у пацієнтів з АГ у поєднанні з ЦД 2-го типу ($0,040 \pm 0,0014$ од / Кекст.), що на 42,9 % (в 1,75 раза) нижче за показники групи контролю і на 27,3 % (в 1,38 раза) ($p < 0,001$) нижче за показники нормотензивних пацієнтів з ЦД 2-го типу. У здорових цей показник дорівнював $0,07 \pm 0,0014$ од / Кекст (табл. 5.12; рис. 5.10).

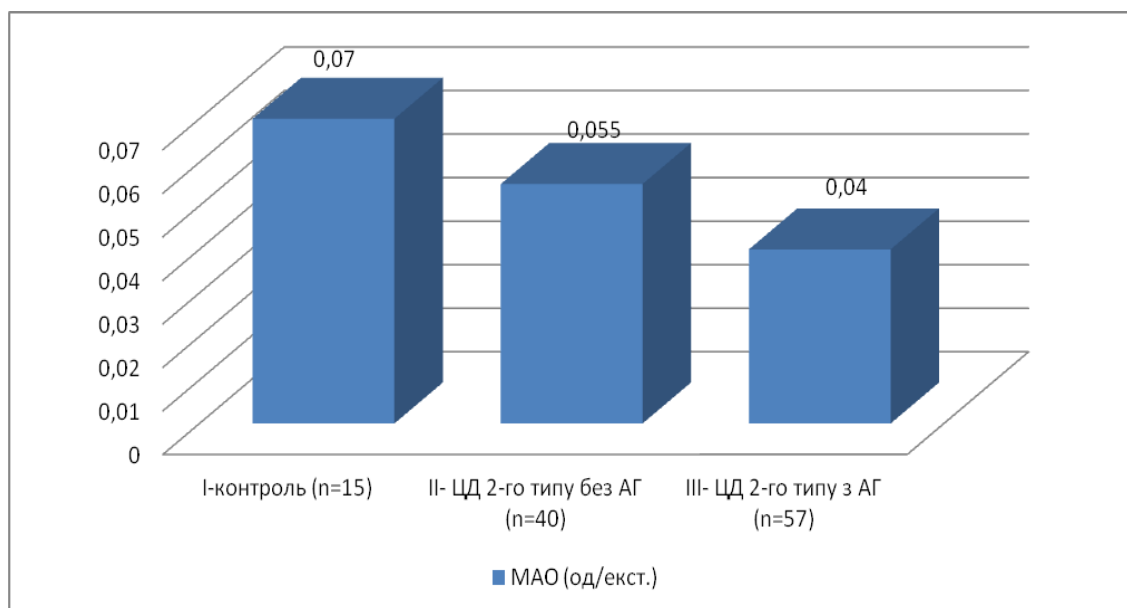


Рис. 5.10. Показники активності MAO у сироватці крові здорових та хворих на ЦД 2-го типу з та без АГ (од/екст.)

В даний час у механізмах розвитку ЦД і АГ велике значення надається активації процесів ПОЛ і порушенням у системі антиоксидантного захисту [6, 7].

Так, вміст МДА в групі нормотензивних хворих на ЦД 2-го типу склав $6,25 \pm 0,24$ нмоль/мл, що перевищує контрольне значення на 89,4 % (в 1,89 раза) (табл. 5.13). Особливо чітко цей факт проявляється при аналізі рівня флюоресцюючих продуктів ПОЛ. Вивчаючи рівень МДА у хворих на АГ у поєднанні з ЦД 2-го типу, ми визначили ще більше зростання даного показника.

Таблиця 5.13

Середні показники вмісту MAO у сироватці крові здорових та хворих на ЦД 2-го типу з та без АГ (нмоль/мл)

Групи	МДА (нмоль/мл)
I –Контроль (n=15)	3,3±0,5
II –ЦД 2-го типу без АГ	6,25±0,24
III– ЦД 2-го типу з АГ	7,3±0,23
p ₁₋₂	p < 0,001
p ₁₋₃	p < 0,001
p ₂₋₃	p < 0,001

Так, рівень МДА в цій групі склав $7,3 \pm 0,23$ нмоль / мл, що на 121,2 % (в 2,2 раза) більше по відношенню до показника контрольної групи і на 16,8 % (в 1,17 раза) більше в порівнянні з показником II групи (табл.5.13; рис.5.11). Це дає нам підставу припустити, що йде збільшення наявних патологічних зрушень у хворих на АГ у поєднанні з ЦД 2-го типу.

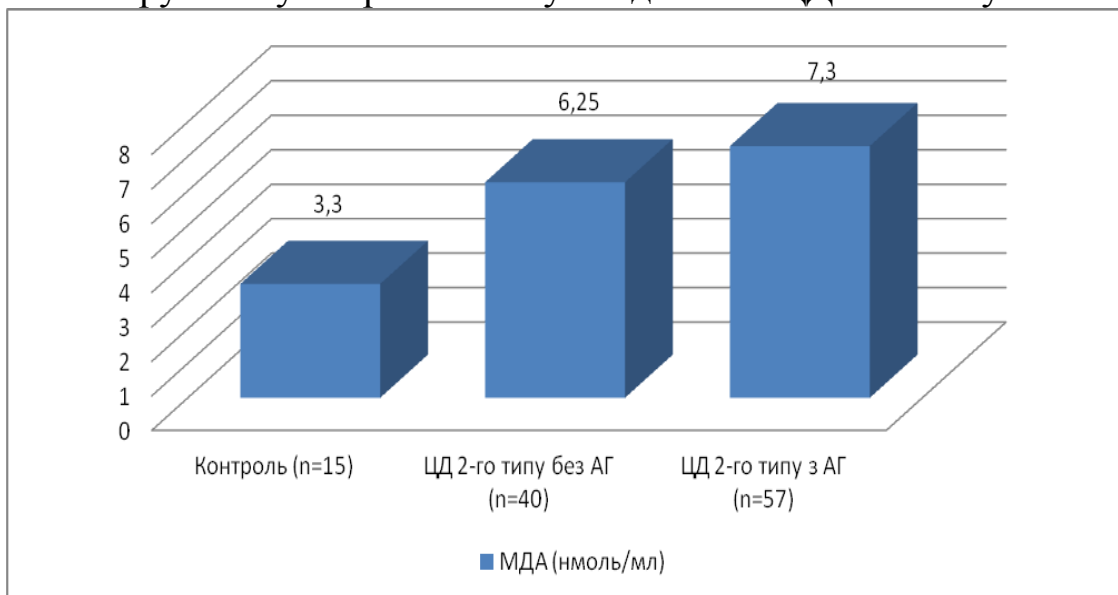


Рис. 5.11. Показники вмісту МДА у сироватці крові здорових та хворих на ЦД 2-го типу з та без АГ (нмоль/мл)

Доведено *in vitro*, *in vivo*, що фактором, який ініціює зниження активності MAO в даному випадку, також є надмірне накопичення продуктів ПОЛ. Крім того, є численні відомості про те, що в умовах поєднаної патології мають місце якісні зміни активності MAO, причиною чого є стимуляція процесів ПОЛ.

Рівень ПОЛ знаходиться в прямій кореляційній залежності від рівня КА. У нашому дослідженні в III групі рівень А і НА знаходився в прямій кореляційній залежності середньої сили з показниками МДА відповідно $r = + 0,56$ і $r = + 0,62$, $p < 0,05$, а також при дослідженні виявлена зворотна залежність між показниками МДА і MAO, $r = -0,57$, $p < 0,05$. Це пояснюється тим, що, незважаючи на те, що рівень КА в крові підвищений, у даній категорії хворих відзначається зниження каталітичної активності ферменту MAO внаслідок посилення процесів ПОЛ.

Таким чином, наші результати переконливо свідчать про те, що при АГ з ЦД 2-го типу особливу увагу слід приділяти мембранозв'язаній МАО. В окремих роботах було відзначено, що активація ПОЛ не тільки знижує каталітичні властивості МАО, а й призводить до модифікації її каталітичних властивостей. Нами було встановлено значне зниження рівня МАО у хворих на ЦД 2-го типу без АГ (в 1,27 раза, $p < 0,001$) і з АГ (в 1,75 раза) нижче за показники групи контролю і в 1,38 раза нижче за показники пацієнтів ЦД 2-го типу без АГ. Крім того, за нашими даними можна зробити висновок, що у хворих на ЦД 2-го типу без АГ і з АГ спостерігається збільшення продуктів ПОЛ в сироватці крові – в 1,89 і 2,2 раза відповідно ($p < 0,001$). Таке підвищення може бути пояснене збільшенням утворення реактивних оксидантів, які утворюються при окисленні вуглеводів, а також в результаті аутоокислення жирних кислот в тригліцеридах, фосфоліпідах і ефірах холестерину. У літературі вказуються ще інші фактори, які спостерігаються при ЦД (ішемія + гіпоксія + псевдогіпоксія тканин), які сприяють підвищеному утворенню реактивних оксидантів у різних органах і тканинах.

Характеристика ліпідного спектра крові у здорових і хворих на ЦД 2-го типу без АГ і в поєднанні з АГ до лікування

При поєднанні АГ з ЦД 2-го типу є відхилення у всіх видах обміну, в тому числі ліпідному, що істотно збільшує ризик розвитку ускладнень з боку серцево-судинної системи [2, 5, 7].

Стан ліпідного обміну (ліпідний спектр крові) оцінюють за такими параметрами: ЗХС, ТГ, ХС ЛПВЩ, ХС ЛПНЩ, ХС ЛПДНЩ, ІА.

В основних групах обстежених пацієнтів з ЦД 2-го типу і ЦД 2-го типу з АГ спостерігалися зміни ліпідного спектра крові, виражені в тій чи іншій мірі.

Порівняльна характеристика показників ліпідного спектра крові досліджуваних груп представлена в *табл. 5.14*. Другу групу обстежуваних склали 40 хворих на ЦД 2-го типу без АГ. Як видно з *табл. 5.14*, показники ліпідного спектра статистично достовірно ($p < 0,001$) відрізнялися від таких в контрольній групі, за винятком показників ХС ЛПВЩ.

Для обох груп характерні високі рівні ХС ($6,1 + 0,2$ ммоль/л у II групі і $7,1 + 0,17$ ммоль/л у III групі). Показники у II групі на 52,5 % (в 1,53 раза) вищі за показники групи здорових ($p < 0,001$). У III групі показники були вищі за аналогічні у групі контролю на 77,5 % (в 1,78 раз) ($p < 0,001$). Показники ЗХС у хворих на ЦД 2-го типу з АГ були вищі на 16,4 % або в 1,16 раза за показники у хворих тільки ЦД 2-го типу ($p < 0,001$).

В обох групах обстежених рівні ХС ЛПВЩ були статистично недостовірно знижені ($0,95 + 0,07$ ммоль/л і $0,9 + 0,04$ ммоль/л) відносно здорових осіб ($1,2 + 0,13$ ммоль/л). Відсутність статистично значущих відмінностей між групами за рівнем ЛПВЩ дозволяє вважати, що немає синергізму в негативному впливі АГ і ЦД 2-го типу на рівень ЛПВЩ.

Таблиця 5.14

**Показники ліпідного спектра крові у здорових та хворих
на ЦД 2-го типу без та з АГ**

Показники	Здорові (n=15)	ЦД 2-го типу без АГ (n=40)	ЦД 2-го типу з АГ (n=57)
ЗХС, ммоль/л	4,0±0,2	6,1±0,2 $p_1 < 0,001$	7,1±0,17 $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$
ХС ЛПНЦ, ммоль/л	2,13±0,1	4,16±0,15 $p_1 < 0,001$	4,6±0,11 $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$
ХС ЛПВЦ, ммоль/л	1,2±0,13	0,95±0,07 $p_1 > 0,05$	0,9±0,04 $p_1 > 0,05$ $p_2 > 0,05$
ХС ЛПДНЦ, ммоль/л	0,25±0,02	0,99±0,05 $p_1 < 0,001$	1,6±0,09 $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,05$
ТГ, ммоль/л	1,3±0,1	2,2±0,1 $p_1 < 0,001$	3,5±0,5 $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$
ІА, од.	2,6±0,14	5,42±0,22 $p_1 < 0,001$	6,94±0,2 $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$

Примітка: p_1 – вірогідність відмінностей досліджуваних груп (II та III) зі здоровими; p_2 – вірогідність відмінностей між II та III групами.

Рівні ХС ЛПНГ в досліджуваних групах були статистично достовірно вищими (4,16±0,15 ммоль/л і 4,6±0,11 ммоль/л відповідно), ніж в групі контролю (2,13±0,1 ммоль/л). Відмінності у відсотках склали: між II групою і контрольною 95,3 % (в 1,95 раза), між III групою і контролем – на 115,96 % (у 2,16 раза) та між II і III групами – на 10,6 % (в 1,1 раза).

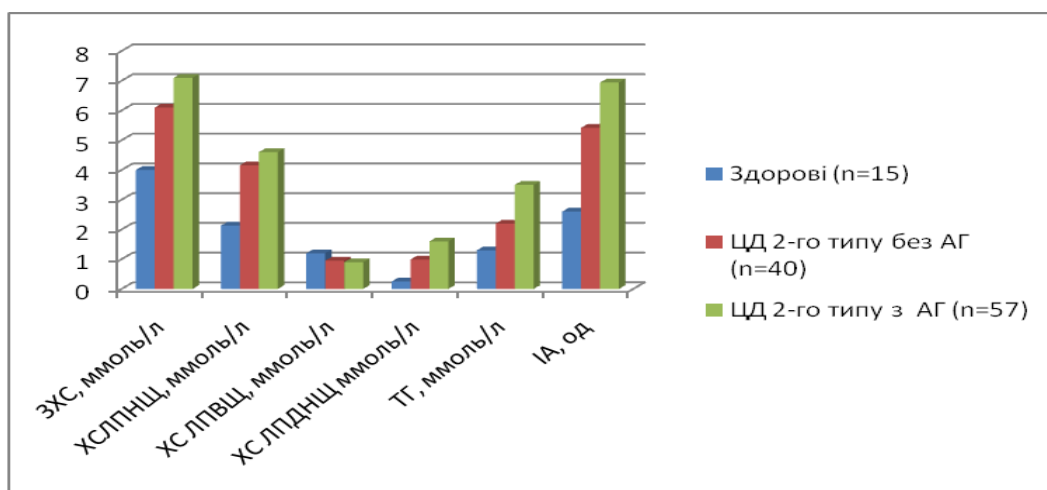


Рис. 5.12. Показники ліпідного спектра крові у здорових та хворих на ЦД 2-го типу без та з АГ

Рівні ТГ були достовірно ($p < 0,001$) вищими при ЦД 2-го типу ($2,2 \pm 0,1$ ммоль/л) і при ЦД 2-го типу з АГ ($3,5 \pm 0,5$ ммоль/л), ніж в контрольній групі ($1,3 + 0,1$ ммоль/л). У відсотках ці відмінності складають 69,2 (1,69 рази) в групі ЦД 2-го типу і 169,2 (2,69 рази) в групі ЦД 2-го типу з АГ по відношенню до контрольної групи, відмінності між II і III групами склали 59,1 (1,6 рази).

Відповідно і рівні ХС ЛПДНЩ були достовірно вищими ($p < 0,001$) в групі ЦД без АГ ($0,99 \pm 0,05$ ммоль/л), що на 296 % або в 3,96 рази вище за показники контрольної групи і групи ЦД з АГ ($1,6 \pm 0,09$ ммоль/л), що на 540 % або в 6,4 рази більше, ніж в контрольній групі. Показники в групі ЦД 2-го типу були на 61,6 % або в 1,61 рази вищими за показники групи ЦД 2-го типу з АГ. При поєднанні ЦД 2-го типу з АГ очевидним є синергізм в патологічному впливі цих захворювань на рівень ТГ, що асоціюється з підвищеним рівнем ХС ЛПДНЩ.

Отже, обидві групи характеризувалися вираженими порушеннями обміну ліпідів. При цьому в групі ЦД 2-го типу з АГ були відзначені більш високі рівні ТГ і ХС ЛПДНЩ.

Таким чином, отримані дані достовірно підтверджують, що в групах пацієнтів з ЦД 2-го типу без АГ і ЦД 2-го типу з АГ є відхилення у всіх параметрах ліпідів крові (ХС, ТГ, ХС ЛПВЩ, ХС ЛПДНЩ, ІА). Більш виражені зрушення в ліпідному спектрі крові (особливо в рівні ТГ і ХС ЛПДНЩ) відмічені в групі ЦД 2-го типу з АГ, що сприяє підвищенню ризику кардіо-васкулярних ускладнень.

Добова екскреція катехоламінів, моноамінооксидазна активність, рівень малонового діальдегіду і ліпідів в сироватці крові хворих на ЦД 2-го типу з АГ після гіпотензивної монотерапії еналаприлом

Вибір антигіпертензивних препаратів має особливе значення, оскільки наявність у хворого на ЦД накладає цілий ряд обмежень до застосування того чи іншого лікарського засобу. Необхідно враховувати спектр його побічних дій, можливі впливи на вуглеводний і ліпідний обмін, а також наявність супутніх судинних ускладнень у хворого. Згідно з сучасними міжнародними рекомендаціями, медикаментозна терапія хворих на ЦД і АГ повинна включати інгібітори ангіотензинперетворюючого ферменту (АПФ) [12, 14, 15, 18]. Інгібітори АПФ здатні запобігати і навіть викликати зворотний розвиток змін, що відбуваються в органах-мішенях при АГ і ЦД. Додатковими захисними властивостями інгібіторів АПФ є антиокислювальні властивості, а також здатність знижувати інсулінорезистентність периферичних тканин [15,18].

Дану підгрупу склали хворі в кількості 37 чоловік, які одержували традиційну терапію: дієтотерапія (стіл № 9), цукрознижувальні препарати (препарати сульфанілсечовини, бігуаніди), гіпотензивна терапія (інгібітори АПФ – еналаприл в дозі 10–20 мг/доб), метаболічні препарати + біоантиоксидант (берлітійон в дозі 600 од/доб) протягом 12 тиж.

Після проведення гіпотензивної терапії еналаприлом ми спостерігали статистично достовірне зниження добової екскреції КА і ДОФА. Так, екскреція сумарного А знизилася щодо вихідного рівня на 12,8 % (в 1,13 раза) ($p < 0,05$), НА – на 13,6 % (в 1,14 раза) ($p < 0,02$), ДА – на 6,4 % (в 1,1 раза) ($p < 0,001$), ДОФА – на 25,0 % (в 1,25 раза) ($p < 0,001$). Також відбувалася нормалізація показників коефіцієнтних співвідношень КА, їх попередників і метаболітів (рис. 5. 13–16).

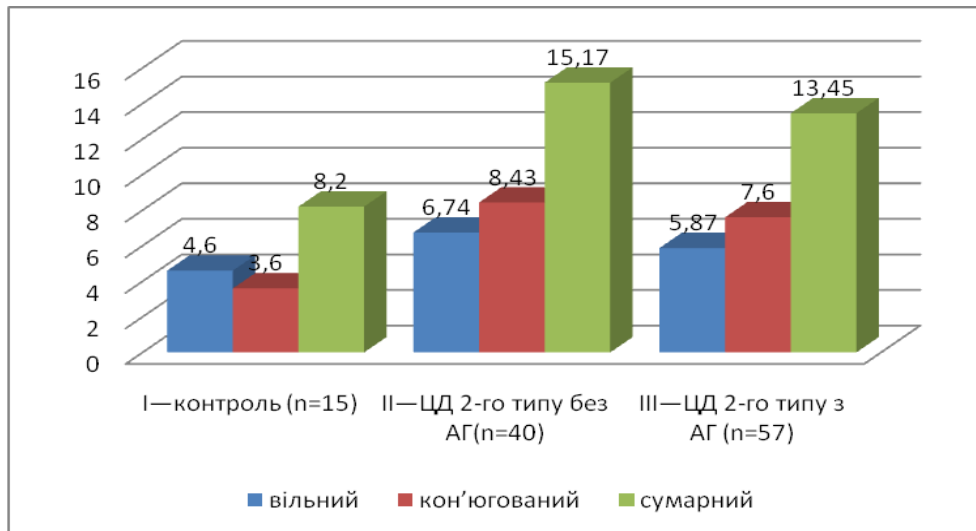


Рис. 5.13. Добова екскреція адреналіну у здорових та хворих на ЦД 2-го типу у поєднанні з АГ (підгрупа А) до та після лікування

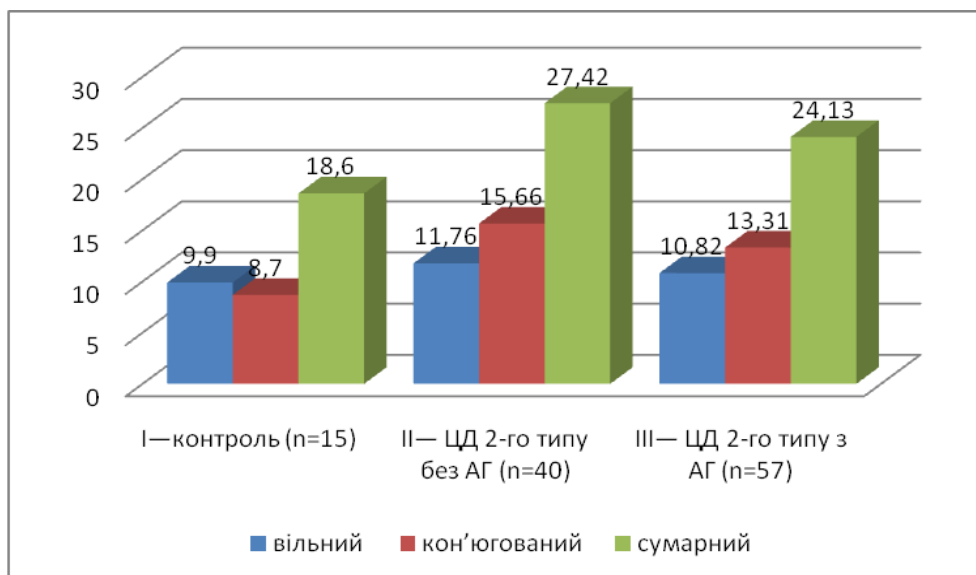


Рис. 5.14. Добова екскреція норадреналіну у здорових та хворих на ЦД 2-го типу у поєднанні з АГ (підгрупа А) до та після лікування

При оцінці моноаміноксидазної активності крові у хворих на ЦД 2-го типу з АГ було виявлено статистично достовірне зниження активності MAO (рис. 5.17). Після проведення традиційної терапії, в тому числі антиоксидантами, ми відзначили достовірне підвищення активності ферменту на 20,9 % (в 1,3 раза) ($p < 0,001$), що вище показників вихідного рівня.

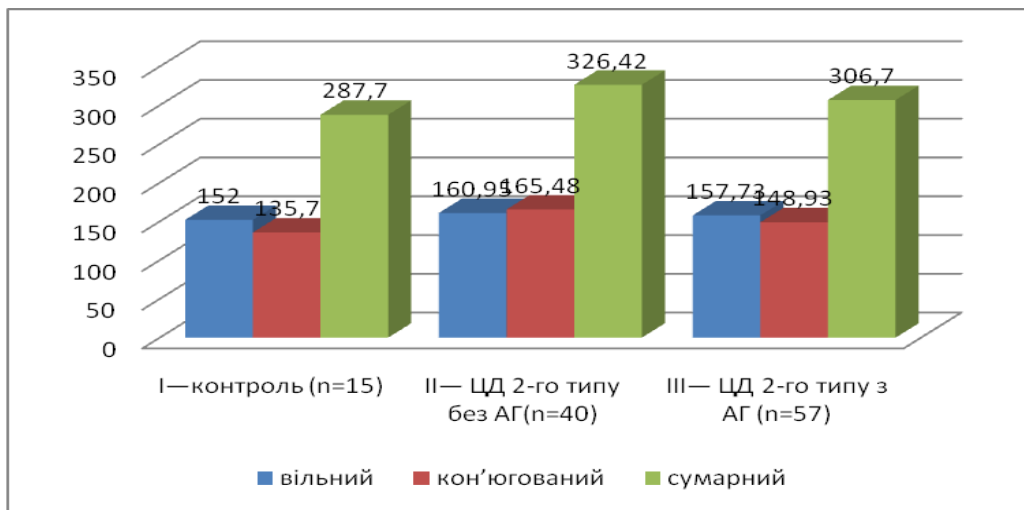


Рис. 5.15. Добова екскреція дофаміну у здорових та хворих на ЦД 2-го типу у поєднанні з АГ (підгрупа А) до та після лікування

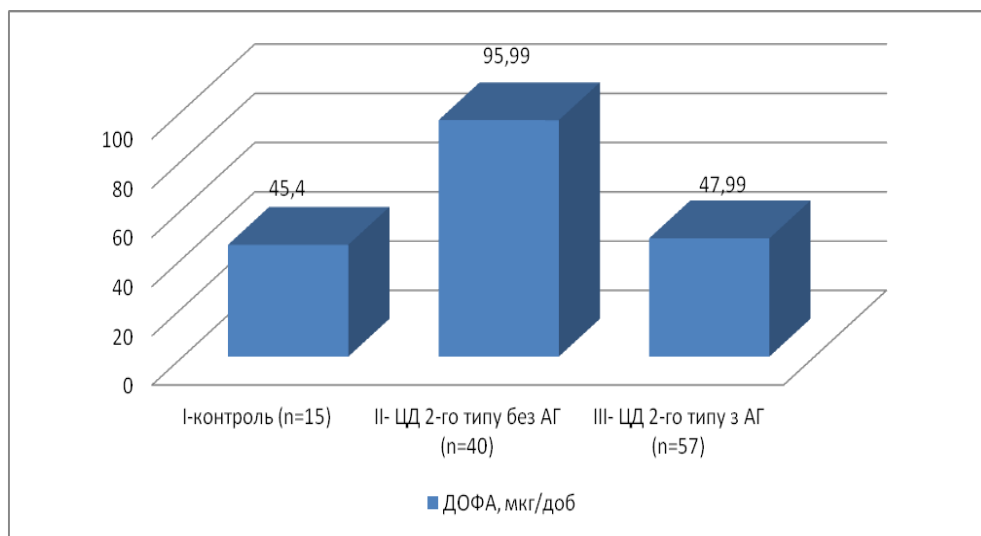


Рис. 5.16. Добова екскреція ДОФА у здорових та хворих на ЦД 2-го типу у поєднанні з АГ (підгрупа А) до та після лікування

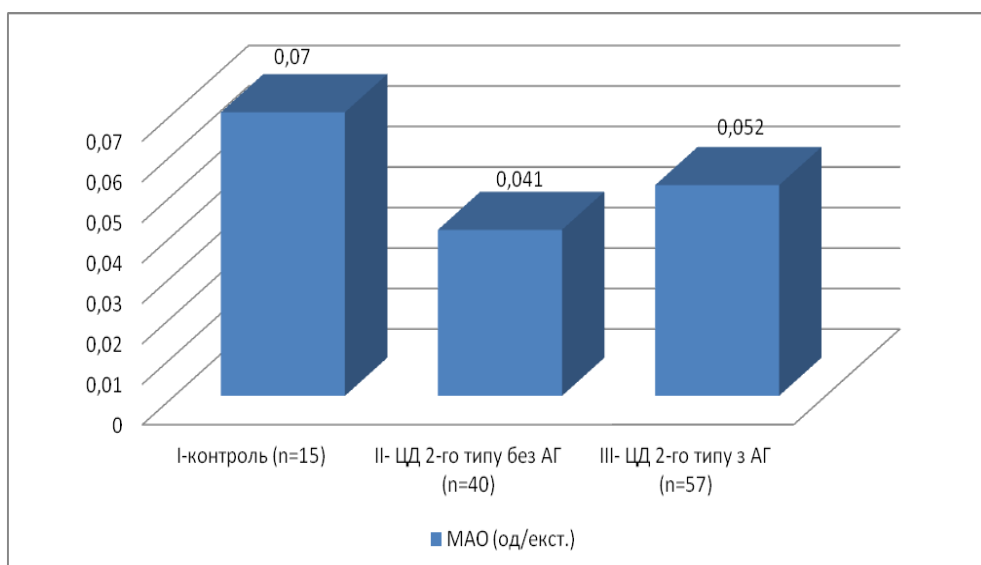


Рис. 5.17. Вміст MAO у сироватці крові групи контролю та хворих на ЦД 2-го типу у поєднанні з АГ (підгрупа А) до та після лікування

У нашому дослідженні ми отримали результати, які свідчать про зниження рівня МДА в сироватці крові обстежених хворих на 33,3 % (в 1,3 раза) щодо вихідного рівня після традиційної терапії, в тому числі антиоксидантами (рис. 5.18).

Отримані результати підтверджують уявлення про те, що розвиток процесів ПОЛ відіграє істотну роль в патогенезі як ЦД 2-го типу, так і АГ. У зв'язку з цим застосування антиоксидантів у терапії пацієнтів з ЦД 2-го типу з АГ є досить важливим. Так, в ряді клінічних досліджень доведено виражене зниження антиоксидантних властивостей організму при даних захворюваннях, що протікають з різними типами дисліпідемій.

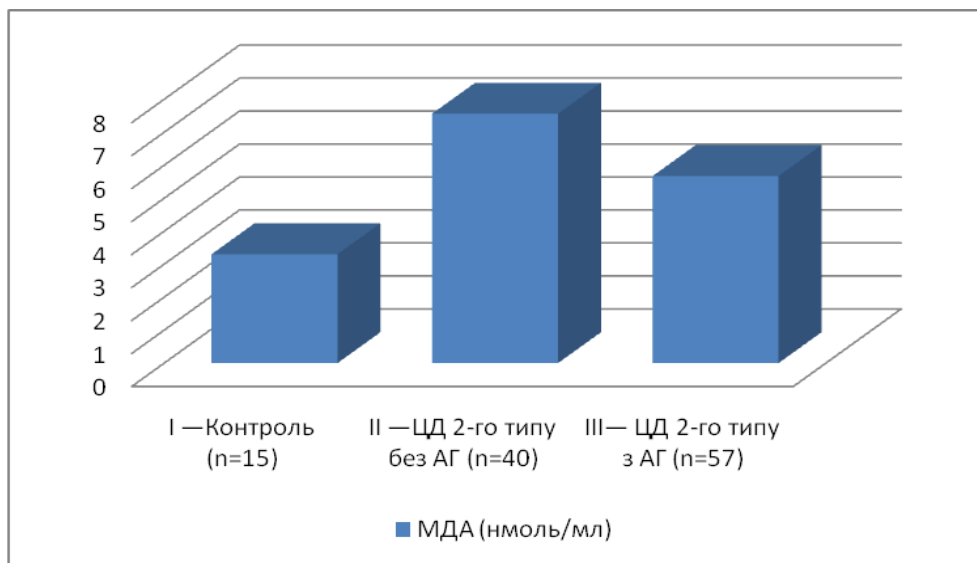


Рис. 5.18. Вміст МДА у сироватці крові групи контролю та хворих на ЦД 2-го типу у поєднанні з АГ (підгрупа А) до та після лікування

Результати показників ліпідного спектра крові після 12 тиж проведеного лікування у підгрупі А показали, що рівень ХС знизився на 12,4 % (в 1,12 раза) ($p < 0,001$), ХС ЛПНЩ – на 15,2 % (в 1,29 раза) ($p < 0,001$), рівні ХС ЛПДНЩ, ТГ – на 13,0 % (в 1,12 раза) ($p < 0,001$) і на 9,9 % (в 1,1 раза) ($p < 0,02$) відповідно по відношенню до аналогічних показників до лікування.

Індекс атерогенності, який вказує на атерогенні зрушення ліпідного спектра крові, знизилась на 17,2 % (в 1,3 раза) ($p < 0,001$). Співвідношення ХС ЛПНЩ/ХС ЛПВЩ знизився на 13,6 % (в 1,14 раза). Рівень ЛПВЩ підвищився на 2,0 % по відношенню до показників до лікування ($p > 0,05$) (рис. 5.19).

У цій підгрупі після проведеного лікування рівень САТ знизився на 19,6 %, ДАТ 6,6 %, що може бути результатом зниження активності САС (табл. 5.15).

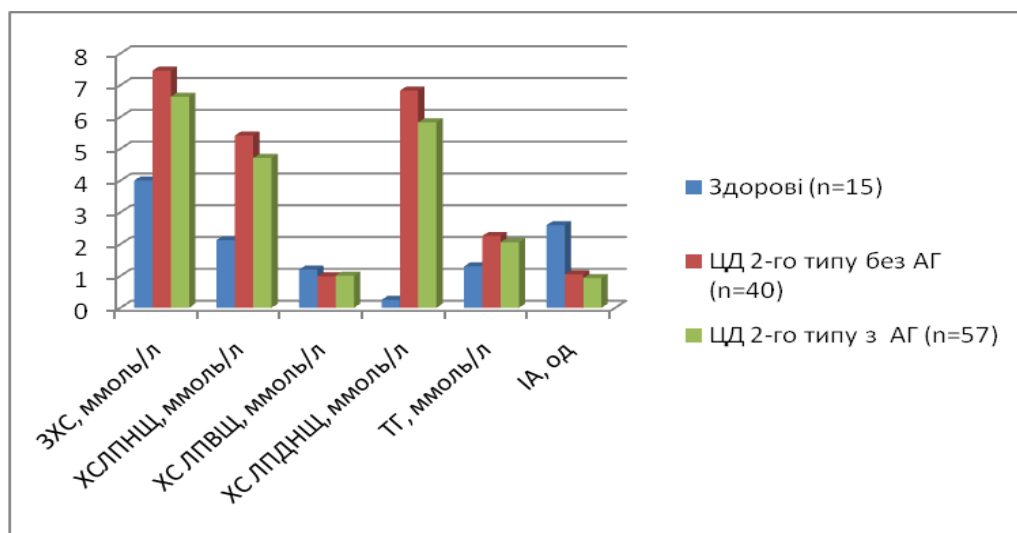


Рис. 5.19. Показники ліпідного спектра у хворих на ЦД 2-го типу з АГ (підгрупа А) до та після традиційного лікування

Таблиця 5.15

Показники динаміки САТ, ДАТ та глюкози у підгрупі А на тлі лікування

АТ, мм рт.ст.	Підгрупа А (n=37)	
	До лікування	Після лікування
САТ	163,24±1,86	136,49±1,63****
ДАТ	94,19±0,89	88,38±0,86****
Глюкоза, ммоль/л	11,05±0,67	10,52±0,71

*Примітка: вірогідно відмінні показники відносно показників до лікування: * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,02$; *** – $p < 0,01$; **** – $p < 0,001$*

При аналізі рівня глюкози в крові після лікування виявлено недостовірне її зниження на 5,23 % ($p > 0,05$). Застосування гіпотензивної монотерапії у хворих призвело до кінця лікування до зміни основних параметрів: поліпшення показників ліпідного спектра крові, незначне зниження добової екскреції КА і їх попередників, підвищення моноаміноксидазної активності і зниження процесів ліпопероксидації. Однак показники залишалися на рівні, близькому до вихідних показників.

Таким чином, застосування гіпотензивної монотерапії еналаприлом у хворих на ЦД 2-го типу з АГ не дає бажаного ефекту. Це пояснюється тим, що антигіпертензивна монотерапія еналаприлом, що застосовується в лікуванні АГ у хворих з ЦД 2-го типу, в повній мірі не впливає на метаболізм КА з попередників, на активність MAO і процеси ПОЛ, на ліпідний спектр крові. Звідси можна припустити, що антигіпертензивна монотерапія при ЦД 2-го типу з АГ не дає достатньо ефективного впливу на всі пошкоджені ланки патогенезу цих захворювань.

Приклад. Хворий Ішанов Д., 1955 року народження, історія хвороби № 8665/242, пенсіонер, надійшов до 6-го терапевтичного відділення клініки АДМІ ім. Ю.А. Атабекова.

Клінічний діагноз. Цукровий діабет 2-го типу, середньої тяжкості, стадія субкомпенсації. Ускладнення: діабетична ангіопатія нижніх кінцівок II ст., парадонтоз, гепатоз, полінейропатія I ст.

Супутній. Гіпертонічна хвороба II стадії, 2-го ступеня, ризик 3.

Скарги при надходженні. Сухість у роті, спрага, часте сечовипускання, головний біль, серцебиття, болі і відчуття печіння і оніміння в ногах, випадіння і похитування зубів.

Анамнез. Вважає себе хворим протягом 4 років, неодноразово проходив комплексне обстеження та стаціонарне лікування. Захворювання пов'язує зі спадковістю. Протягом 10 років страждає на артеріальну гіпертонію, антигіпертензивні препарати приймає нерегулярно, тільки у разі підвищення АТ. Протягом 2 тиж не приймав гіпотензивні препарати.

Генеалогічний анамнез. Мати страждає на ЦД 2-го типу протягом 15 років.

Два рази на рік отримує стаціонарне лікування з приводу захворювання. Приймає цукрознижуючі препарати (манініл), метаболічні препарати (мілдронат, рибоксин, АТФ та ін.). Протягом останнього тижня самопочуття хворого погіршилось, посилилась сухість у роті, спрага, почастішало сечовипускання, частіше став турбувати головний біль, серцебиття, запаморочення, у зв'язку з чим хворий був госпіталізований у 6-е терапевтичне відділення клініки.

Об'єктивно. Загальний стан середнього ступеня тяжкості. Свідомість ясна. Шкірні покриви і видимі слизові звичайного кольору. У легенях везикулярне дихання. Межі відносної тупості серця розширені вліво. Тони серця ритмічні, різко приглушені, акцент II тону на аорті, систолічний шум на верхівці. Пульс – 88 ударів на хвилину, ритмічний, достатнього наповнення. Артеріальний тиск – 170/100 мм рт. ст. Язик злегка вологий. Живіт м'який, безболісний. Межі печінки не збільшені, при пальпації печінка безболісна. Фізіологічні випорожнення в нормі.

Рентгеноскопія грудної клітки. Легеневі поля без особливостей. Збільшення дуги лівого шлуночка.

ЕКГ. Ритм синусовий, правильний, горизонтальне положення електричної осі серця, ознаки гіпертрофії лівого шлуночка, дифузно-дистрофічні зміни в міокарді.

Аналіз крові. НЬ – 121 г/л, ер – $4,1 \times 10^{12}$, КП – 0,8, L – $5,4 \times 10^9$, ШОЕ – 13 мм/год.

Аналіз сечі. Білок – ABS, ер – 1-2-3 в п/з, L – 0-2-1 в п/з, слиз, солі сечової кислоти.

Коагулограма. ПТІ – 80 %, толерантність до гепарину – 5', рекальцифікація плазми – 175", тромботест – 5 ст., фібриноген за Рутбергом – 3125 мг /л.

Біохімічний аналіз крові. Білірубін заг. – 7,8 ммоль/л, прям. – abs, непрям. – 7,8 ммоль/л, глюкоза крові – 7,5 ммоль/л, креатинін – 85 ммоль/л.

Ліпідний спектр крові. ЗХС – 5,8 ммоль/л, ХС ЛПНЩ – 4,4 ммоль/л, ХС ЛПВЩ – 0,85 ммоль/л, ХС ЛПДНЩ – 0,7 ммоль/л, ТГ – 1,6 ммоль/л, ХС ЛПНЩ/ХС ЛПВЩ – 5,18 од., ІА – 7,3 од.

УЗД. Гепатоз, хронічний холецистит.

Хворому на другу добу від надходження до клініки було проведено комплексне обстеження добової екскреції катехоламінів з сечею, визначення активності моноаміноксидази і рівень малонового діальдегіду в сироватці крові.

Результати аналізів показали підвищений рівень добової екскреції КА і ДОФА в сечі по відношенню до середніх показників контрольної групи і групи хворих на ЦД 2-го типу без АГ. Так, підвищення екскреції сумарного А склало 28,0 %, сумарного НА – 18,3 %. В результаті дослідження відзначається виражене підвищення екскреції сумарного ДА на 14,4 %. Добова екскреція ДОФА підвищена на 44,1 %. Поряд із цим також відзначалося зниження коефіцієнтних співвідношень ДА/ДОФА на 24,7 % відносно контролю, що може свідчити про пригнічення біосинтезу ДА. Показники відносини НА/ДА незначно перевищували показники контрольної групи. Коефіцієнт співвідношення А/НА на 9,1 % перевищував коефіцієнт контрольної групи. Все це свідчить про активізацію біосинтезу КА з попередників. Активність MAO була знижена на 75,0 %. Рівень МДА склав 7,2 нмоль/мл, що на 118,2 % вище за показники контрольної групи (*табл. 5.16*).

Таким чином, функціональний стан САС у хворого Ішанова Д. характеризувався високою гормональною активністю, яка проявилася підвищеним рівнем А, НА, ДА з попередників і паралельною зміною коефіцієнтних співвідношень. Лікування було призначено з урахуванням впливу на процеси ліпопероксидації у хворих даної категорії.

Хворому була призначена традиційна терапія ЦД 2-го типу з АГ, яка включала діету (стіл № 9), цукрознижуючі препарати, біоантиоксидант, гіпотензивні препарати, інгібітор АПФ – еналаприл у відповідних дозуваннях.

В результаті лікування, проведеного протягом 12 тиж, ми спостерігали статистично достовірне зниження добової екскреції КА і ДОФА по відношенню до вихідних значень (*табл. 5.16*). Так, екскреція сумарного А знизилася на 13,3 % (в 1,13 раза), НА – на 12,6 % (в 1,13 раза), ДА – на 6,5 % (в 1,14 раза), ДОФА – на 25,04 % (в 1,44 раза). Активність MAO досягла 0,05 од / К екст, що на 25,0 % (в 1,25 раза) вище вихідних показників. Відзначається зниження показників ПОЛ: рівень МДА склав 5,4 нмоль/мл, що на 33,3 % (в 1,33 раза) нижче за аналогічні показники до лікування (*табл. 5.16*).

Показники ліпідного спектра у даного хворого відображені в *табл. 5.17*. Після проведеного лікування показники ліпідного спектра знизилися. Так, ЗХС був нижчий на 12,4 % (в 1,12 раза), ХС ЛПНЩ – на 16,1 % (в 1,16 раза), ХС ЛПВЩ – на 5,9 % (в 1,06 раза), ХС ЛПДНЩ – на 9,09 % (в 1,1 раза),

ТГ – на 9,6 % (в 1,1 раза), ІА – на 23,4 % (в 1,23 раза) нижчі за показники до початку лікування .

Таблиця 5.16

**Добова екскреція КА та ДОФА з сечею, активність МАО
та рівень МДА у сироватці крові хворого Ішанова Д.
(історія хвороби № 8665/242)**

КА	Фракції	На 2-у добу від надходження	Після 12 тиж лікування	Контрольна група
А, мкг/доб	вільний	5,9	5,13	4,6
	кон'югований	4,6	4,14	3,6
	сумарний	10,5	9,27	8,2
НА, мкг/доб	вільний	12,0	11,04	9,9
	кон'югований	10,01	8,51	8,7
	сумарний	22,01	19,55	18,6
ДА, мкг/доб	вільний	159,5	156,31	152,0
	кон'югований	169,5	152,55	135,7
	сумарний	329	308,86	287,7
ДОФА, мкг/доб		65,4	52,3	45,4
А/НА		0,48	0,47	0,44
НА/ДА		0,067	0,063	0,065
ДА/ДОФА		5,03	5,9	6,34
МАО (од/екст)		0,04	0,05	0,07
МДА (нмоль/мл)		7,2	5,4	3,3

Таблиця 5.17

**Показники ліпідного спектра профіля крові хворого Ішанова Д.
(історія хвороби № 8665/242)**

Показники	Контрольна група (n=15)	На 2-у добу від надходження	Після 12 тиж лікування
ЗХС, ммоль/л	4,0 \pm 0,2	5,8	5,16
ХС ЛПНЩ, ммоль/л	2,13 \pm 0,1	4,4	3,79
ХС ЛПВЩ, ммоль/л	1,2 \pm 0,13	0,85	0,9
ХС ЛПДНЩ, ммоль/л	0,25 \pm 0,02	0,72	0,66
ТГ, ммоль/л	1,3 \pm 0,1	1,6	1,46
ІА, од.	2,6 \pm 0,14	5,8	4,7

В результаті проведеного курсу лікування у хворого відзначилася зміна основних параметрів: зниження функціональної активності САС, поліпшення показників ліпідного спектра крові, підвищення моноамінооксидазної активності і зниження процесів ліпопероксидації та рівня глюкози крові. Однак показники перевищували значення контрольної групи.

З представлених даних можна зробити висновок, що застосування традиційної медикаментозної терапії у хворих на ЦД 2-го типу з АГ дає певний клінічний ефект. Однак значні відмінності в показниках КА і контрольної групи наштовхнули на пошук варіантів комбінації лікарських препаратів, що впливають на цю систему і поліпшують метаболічні показники при ЦД.

Таким чином, у групі хворих, які отримували гіпотензивну монотерапію з еналаприлом відзначалося поліпшення показників вуглеводного і ліпідного обміну. Традиційна медикаментозна терапія, що включає гіпотензивну монотерапію еналаприлом, призвела до значного зниження добової екскреції КА, підвищення монооксидазної активності, зниження процесів ліпопероксидації. Після курсу монотерапії еналаприлом показники АТ не досягли цільових рівнів, тобто антигіпертензивна монотерапія еналаприлом не дає достатньо ефективного впливу на всі пошкоджені ланки патогенезу хворих на ЦД 2-го типу з АГ.

Добова екскреція катехоламінів, моноамінооксидазна активність, рівень малонового діальдегіду і ліпідів у сироватці крові хворих на ЦД 2-го типу з АГ після комбінованої гіпотензивної терапії еналаприлом з моксонідіном

Поява нових антигіпертензивних засобів не призвела до збільшення частоти досягнення цільового рівня АТ при монотерапії АГ [3, 4]. Цим фактом обумовлений акцент на комбіновану терапію АГ. При виборі препарату для комбінованої терапії АГ необхідно брати до уваги наявність факторів ризику, ураження органів-мішеней і асоційованих клінічних станів. Виявлено, що певні антигіпертензивні препарати для зниження артеріального тиску можуть також впливати на метаболізм. Ефективним препаратом, який застосовується для лікування артеріальної гіпертонії, є моксонідин: симпатолітик, агоніст імідазолінових рецепторів центральної нервової системи. У ряді клінічних досліджень була показана ефективність моксонідину в лікуванні АГ, яка була порівнювана з ефективністю інших сучасних антигіпертензивних препаратів. Клінічні дослідження, представлені в зарубіжній літературі, свідчать про корекцію АТ і кардіопротективний ефект при застосуванні цього препарату. Є також дані про зниження інсулінорезистентності при його застосуванні.

Дану підгрупу (Б) склали 20 пацієнтів, які отримували також традиційне лікування: дієта (стіл № 9), цукровознижувальна терапія, антиоксиданти (берлітрон по 600 од. 1 раз на день). Додатково до гіпотензивної терапії (еналаприл в дозі по 10 мг на добу) отримували моксонідин (Фізіотенс, компанія "Solvay Pharma") в дозах 0,2–0,4 мг протягом 12 тиж.

Після проведення комбінованої гіпотензивної терапії з моксонідіном ми спостерігали більш виражене статистично достовірне зниження добової екскреції КА і ДОФА, причому значення цих показників наближалися до показників групи контролю. Так, екскреція сумарного А знизилася на 20,4 % (в 1,2 раза), НА – на 25,6 % (в 1,3 раза), ДА – на 8,9 % (в 1,1 раза),

ДОФА – на 25 % (в 1,25 раза) ($p < 0,01-0,001$). Також відбувалася нормалізація показників коефіцієнтних співвідношень КА, їх попередників і метаболітів (рис. 5. 20–23).

Крім того, ми відзначили більш значне достовірне підвищення активності MAO на 27,5 % (в 1,4 раза) ($p < 0,001$) по відношенню до показників вихідного рівня і наближення цих показників до значень контрольної групи (рис. 5.24).

Результати аналізу процесів ПОЛ показали, що відбувається достовірне зниження вторинних продуктів ПОЛ, а саме: МДА, рівень якого знизився з $6,82 \pm 0,44$ нмоль/мл до лікування до $4,43 \pm 0,28$ нмоль/мл після лікування, що склало 53,8 % (в 1,54 раза). Показники МДА після лікування в даній підгрупі були значно наближені до показників контрольної групи (рис. 5.25).

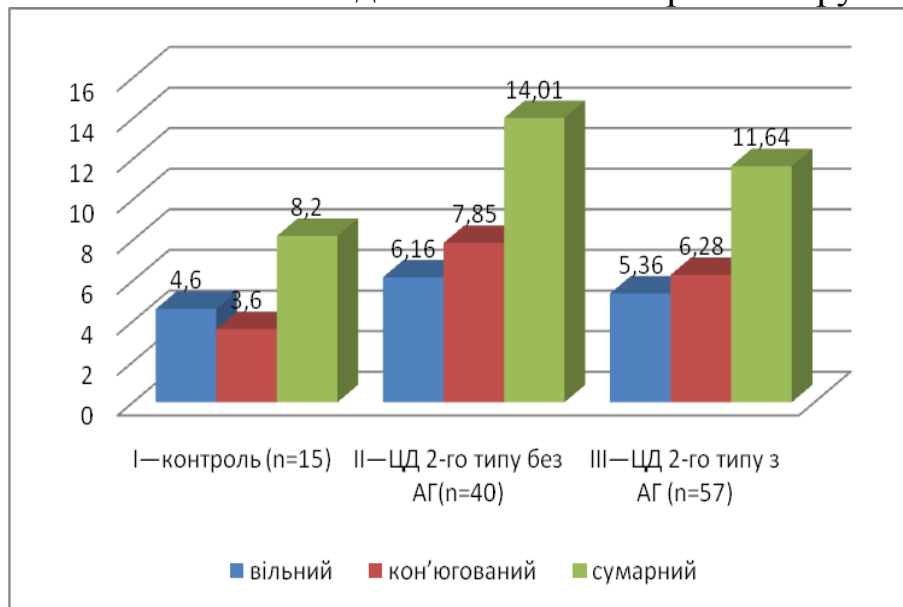


Рис. 5.20. Добова екскреція адреналіну у здорових та хворих на ЦД 2-го типу у поєднанні з АГ (підгрупа Б) до та після комбінованої гіпотензивної терапії

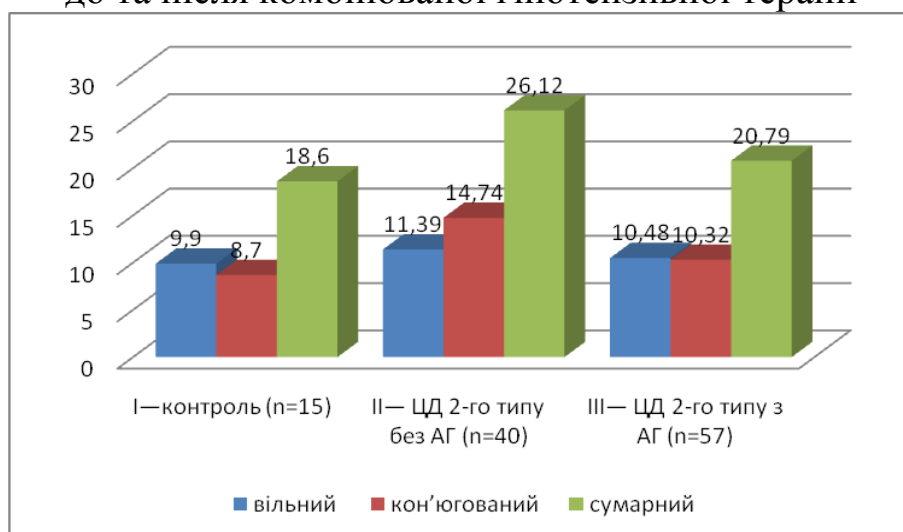


Рис. 5.21. Добова екскреція норадреналіну у здорових та хворих на ЦД 2-го типу у поєднанні з АГ (підгрупа Б) до та після комбінованої гіпотензивної терапії

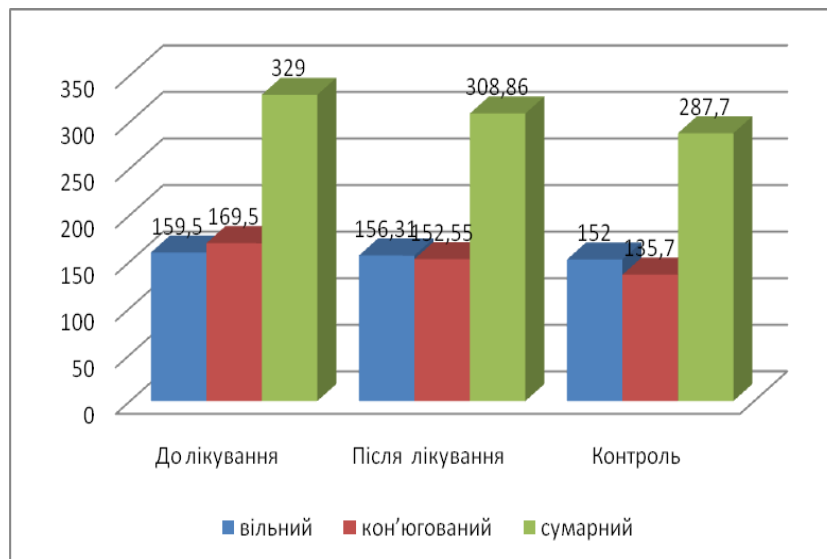


Рис. 5.22. Добова екскреція дофаміну у здорових та хворих на ЦД 2-го типу у поєднанні з АГ (підгрупа Б) до та після комбінованої гіпотензивної терапії

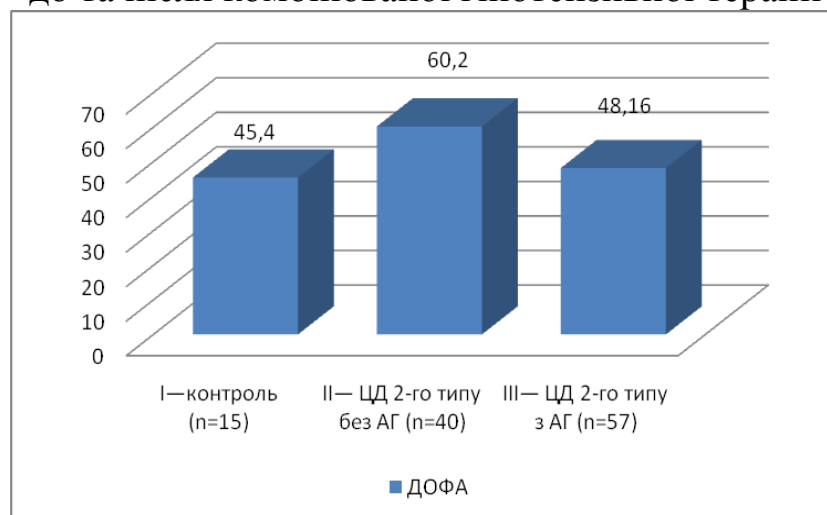


Рис. 5.23. Добова екскреція ДОФА у здорових та хворих на ЦД 2-го типу у поєднанні з АГ (підгрупа Б) до та після комбінованої гіпотензивної терапії

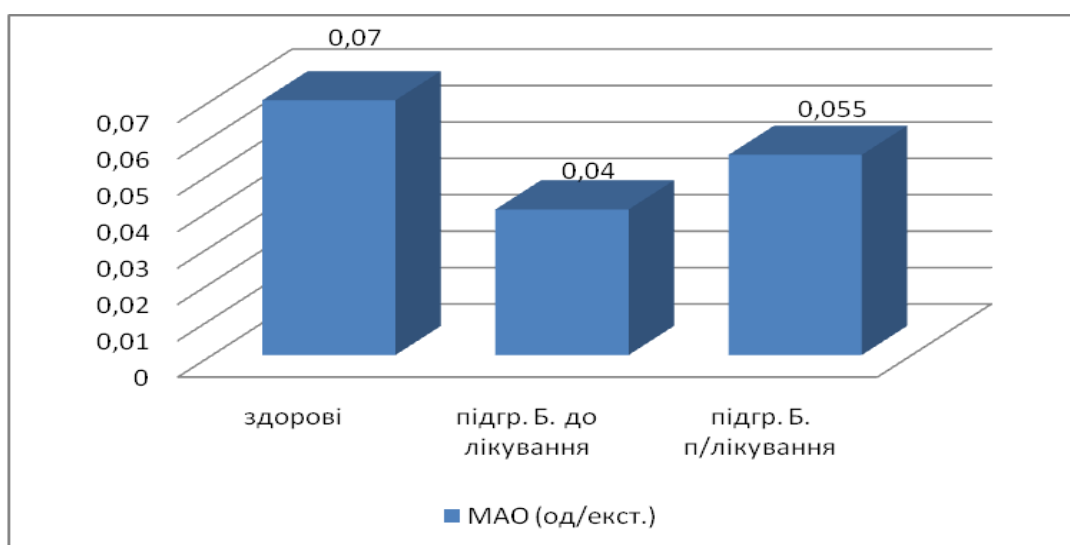


Рис. 5.24. Вміст MAO у сироватці крові в групі контролю та у хворих на ЦД 2-го типу у поєднанні з АГ (підгрупа Б) до та після лікування

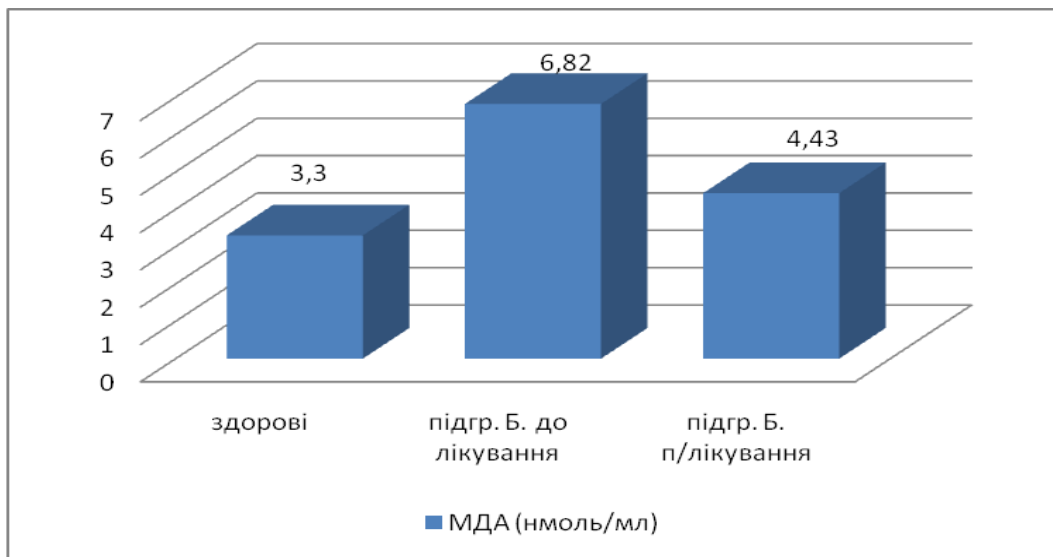


Рис. 5.25. Вміст МДА у сироватці крові в групі контролю та у хворих на ЦД 2-го типу у поєднанні з АГ (підгрупа Б) до та після лікування

Зміни всіх параметрів ліпідного профілю в підгрупі Б були статистично достовірні, за винятком ХС ЛПВЩ. Результати проведеного лікування в підгрупі Б характеризувалися більш значним зниженням показників ліпідного спектру крові. Так, рівень ХС знизився на 22,2 % (в 1,23 раза) ($p < 0,001$), ХС ЛПНЩ – на 30,7 %, (в 1,31 раза) ($p < 0,001$), рівні ХС ЛПДНЩ, ТГ – на 14,4 % (в 1,14 раза) і на 14,9 % (в 1,15 раза), а це менше відповідно до аналогічних показників до лікування ($p < 0,01-0,001$). Індекс атерогенності на 35,1 % (1,35 раза) ($p < 0,01$) нижчий за показники даної підгрупи пацієнтів до лікування. Співвідношення ХС ЛПНГ/ХС ЛПВЩ знизилось на 39,4 % (в 1,39 раза). Рівень ЛПВЩ підвищився на 6,5 % ($p > 0,05$) відносно показників до лікування. У цьому відношенні моксонідин, що пригнічує активність симпатoadреналової системи, і антиоксиданти, що збільшують бета-окислення вільних жирних кислот, діють як синергісти (рис. 5.26).

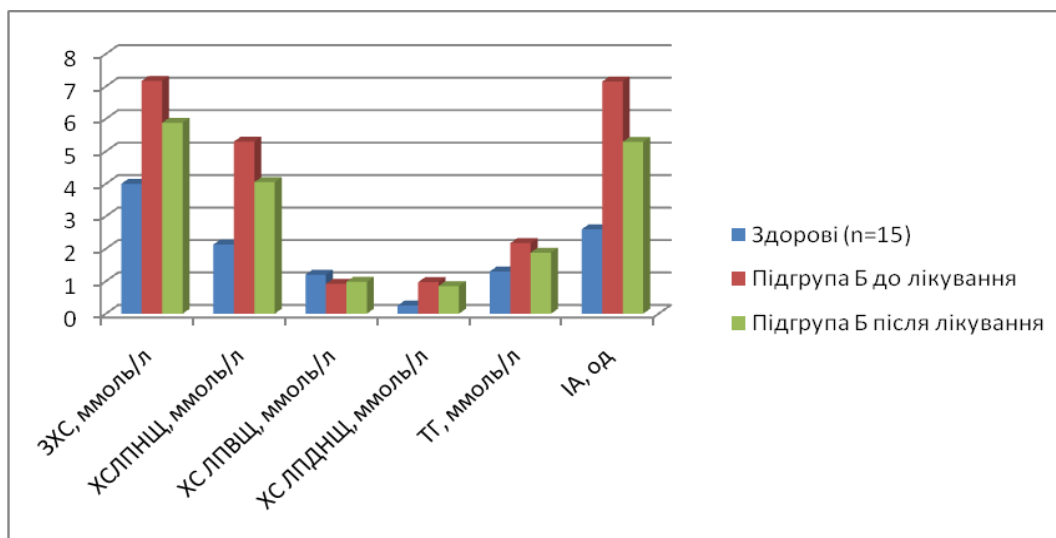


Рис. 5.26. Показники ліпідного спектра крові хворих на ЦД 2-го типу з АГ (підгрупа Б) до та після комбінованої гіпотензивної терапії

Середній рівень глюкози в крові до лікування склав $11,4 \pm 0,74$ ммоль/л, а після лікування $9,26 \pm 0,65$ ммоль/л, тобто показник після лікування знизився на 20,3 % ($p < 0,01$).

Наші дослідження показали, що суттєва зміна в системі ПОЛ миттєво відбивається на активності САС, яка виражалася у зниженні добової екскреції адреналіну, норадреналіну, дофаміну, ДОФА, підвищенні рівня і поліпшенні каталітичної активності MAO і рівня глюкози в крові. Показники були різко наближені до значень контрольної групи.

Клінічно більш значущим для оцінки ефективності гіпотензивної терапії є нормалізація рівня АТ, особливо у хворих на ЦД 2-го типу (табл. 5.18). Так, після лікування з моксонідіном відзначено достовірне зниження САТ на 28,5 %, ДАТ на 11,2 % ($p < 0,001$), можливо, внаслідок пригнічення функціональної активності САС.

Таблиця 5.18

Показники САТ, ДАТ та глюкози в підгрупі Б на фоні лікування

АТ, мм рт. ст.	Підгрупа Б (n=20)	
	до лікування	після лікування
САТ	$164,5 \pm 3,11$	$128,0 \pm 1,28^*$
ДАТ	$94,5 \pm 1,74$	$85,0 \pm 0,98^*$
Глюкоза, ммоль/л	$11,4 \pm 0,74$	$7,26 \pm 0,65^*$

Примітка: * – $p < 0,001$

Комбінована антигіпертензивна терапія моксонідіном в дозі 0,02–0,04 мг/доб добре переносилася хворими. Жодного випадку відміни препарату через небажані побічні явища не зареєстровано. У 2 хворих відзначалися головний біль і сухість у роті, які пройшли через тиждень і не вимагали скасування препарату.

Таким чином, додавання агоністу імідазолінових рецепторів моксонідіну (Фізіотенс) до комбінованої терапії у хворих на ЦД 2-го типу є перспективним, викликає бажане поліпшення стану і є препаратом вибору для даної категорії хворих.

Список посилань

1. Аметов А. С. Органопротективные возможности низкодозовой комбинированной терапии артериальной гипертонии у больных сахарным диабетом 2-го типа. *Кардиология*. 2004. № 9. С. 45–49.
2. Аметов А. С. Факторы риска сахарного диабета. Роль ожирения. *Русский медицинский журнал*. 2003. Том 11, № 27. –С. 1477–1479.
3. Анцифиров М. Современные стандарты лечения больных сахарным диабетом 2 типа (основные положения исследования UKPDS). *Врач*. 2000. № 1. С. 6–8.
4. Балаболкин М. И. Лечение сахарного диабета и его осложнений. Москва : Медицина, 2005. 512 с.
5. Вебер В. Р. Особенности распространенности избыточного массы тела, артериальной гипертонии, гипергликемии и их сочетания у лиц разного пола и возраста. *Терапевтический архив*. 2008. № 9. – С. 76–78.

6. Гиляревский С. Р., Андреева И. Г., Балашова Н. В. и др. Вегетативная регуляция сердечно-сосудистой системы у здоровых лиц и больных артериальной гипертонией I степени. *Российский кардиологический журнал*. 2008. № 2. С. 18–23.
7. Гонохова Л. Г. Коррекция нарушений липидного обмена у пожилых пациентов с сахарным диабетом. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2006. № 4. С. 99–104.
8. Исмаилов С. И., Яфасов К. М., Сирожиддинов Н. З. Терапия артериальной гипертензии у больных сахарным диабетом типа 2. *Проблемы эндокринологии*. 2003. № 2. С. 17–22.
9. Исмаилов С. И., Икрамов Б. Р. Изучение эпидемиологии сахарного диабета его осложнений в г. Ташкенте по данным регистра. *Современные проблемы биохимии и эндокринологии*: Матер. науч.-практ. конф. с международным участием, посвящ. 90-летию со дня рождения Я. Х. Туракулова. Ташкент, 2006. С. 205–206.
10. Карпов Ю. А., Шубина А. Т. Поиск новых путей эффективной профилактики сердечно-сосудистых осложнений у больных сахарным диабетом 2-го типа: исследование ADVANCE. *Кардиология*. 2007. № 10. С. 90–95.
11. Карпова Е. В. Особенности лечения артериальной гипертензии при сахарном диабете. *Диабет. Образ жизни*. 2007. № 6. С. 10–12.
12. Морозова Т. Е., Андрущина Т. Б. Артериальная гипертензия у больных сахарным диабетом – индивидуализированным выбором антигипертензивных лекарственных средств. *Российский кардиологический журнал*. 2011. № 2. С. 72–77.
13. Мычка В. Б. Особенности терапевтического подхода к лечению артериальной гипертензии у пациентов с инсулинорезистентностью. *Проблемы эндокринологии*. 2006. Т. 52, № 5. С. 5–10.
14. Окуневич И. В. Особенности фармакотерапии артериальной гипертензии у больных сахарным диабетом. *Клиническая медицина*. 2007. № 1. С. 52–56.
15. Окуневич И. В. Особенности фармакотерапии артериальной гипертензии у больных сахарным диабетом. *Клиническая медицина*. 2007. № 1. С. 52–56.
16. Чандрашекар–Редди, М. И. Балаболкин, Л. Д. Стоилов. Состояние симпатико-адреналовой системы у больных сахарным диабетом: зависимость от течения заболевания и наличия поздних осложнений. *Проблемы эндокринологии*. – 1994. № 6. С. 13–14.
17. Шестокова М. В., Бутрова С. А., Сухарева О. Ю. Метаболический синдром как предвестник развития сахарного диабета 2-го типа и сердечно-сосудистых заболеваний. *Терапевтический архив*. 2007. № 10. С. 5–8.
18. Шилов М., Мельник М. Лечение пациентов с артериальной гипертензией и сахарным диабетом. *Врач*. 2010. №5. С. 101–105.
19. Chiodini I., Di Lembo S., Morelli V. et al. Hypothalamic-pituitary-adrenal activity in type 2 diabetes mellitus: role of autonomic imbalance. *Metabolism*. 2006. Vol. 55(8). P. 1135–40.

6. АРТЕРІАЛЬНА ГІПЕРТЕНЗІЯ ТА ГІПЕРФУНКЦІЯ ЩИТОПОДІБНОЇ ЗАЛОЗИ

Серед сучасних медико-соціальних проблем однією із найбільш актуальних є патологія щитоподібної залози. За поширеністю хвороби щитоподібної залози займають домінуючі позиції серед ендокринної патології.

Широко відома участь симпатoadреналової системи (САС) у патогенезі токсичних форм зоба. Дослідження з даного питання також численні та неоднозначні [2–5]. Більшість авторів збігається на думці про взаємно стимулюючий вплив катехоламінів (КА) та тиреоїдних гормонів [2, 3, 5].

У доступних нам літературних джерелах виявлені одиничні роботи, які описують поєднання гіпертонічної хвороби (ГХ) та токсичного зоба, та повністю відсутні роботи, присвячені одночасному вивченню та якісній оцінці функціонального стану САС за екскрецією КА та визначенню активності процесів перекисного окислення ліпідів за їх продуктом – малоновим діальдегідом, а також впливу препаратів-антиоксидантів на ефективність лікування даного контингенту хворих [1,6–9].

Метою цієї роботи є оцінка функціональної активності САС у хворих на гіпертонічну хворобу при гіперфункції щитоподібної залози, визначення напруженості процесів перекисного окислення ліпідів за рівнем малонового діальдегіду, а також оцінка ефективності застосування препаратів-антиоксидантів у хворих із даною поєднаною патологією.

Обстежено 60 хворих жіночої статі у віці від 32 до 64 років, які страждають на гіпертонічну хворобу II ступеня (ВООЗ, 1999) з урахуванням факторів ризику і ураження органів-мішеней, тривалістю захворювання від 5 до 15 років. Хворі госпіталізовані в 5-е терапевтичне відділення клініки Андижанського державного медичного інституту. Діагноз встановлено на підставі даних клінічного спостереження, лабораторного аналізу і функціональної діагностики. Раніше хворі проходили стаціонарне та амбулаторне лікування з приводу ГХ. У переважної більшості з них виявляється спадкова обтяженість за серцево-судинними захворюваннями. Виключалися супутні захворювання, що зумовлюють симптоматичну гіпертензію.

У 30 з обстежених був виявлений дифузний або вузловий зоб II–III ступеня, тиреотоксикоз легкого та середнього ступеня (класифікація О. В. Ніколаєва, 1959 р). Ступінь тяжкості перебігу тиреотоксикозу оцінювали за вираженістю клінічної симптоматики. Патологія щитоподібної залози була виявлена порівняно недавно або вперше на момент обстеження на підставі даних ультразвукової діагностики, радіоізотопного сканування зі застосуванням йоду-131 і скринінгу дослідження рівня гормонів щитоподібної залози (Т3, Т4) і ТТГ в сироватці крові за допомогою імунологічної системи "DELFA".

60 хворих рандомізовані на дві групи з урахуванням наявності патології щитоподібної залози. При цьому група хворих із поєднаною патологією (30 чол.) також була розділена на підгрупи «А» (16 чол.) та «В» (14 чол.).

Група «А» приймала курс традиційної терапії (інгібітори АПФ, діуретики, бета-блокатори і седативні препарати) за індивідуально підбраною схемою. Група «В» в якості доповнення до традиційної терапії отримувала препарати-антиоксиданти (аевіт по 1 капсулі 2 рази на день, розчин аскорбінової кислоти 5 % – 2 мл внутрішньом'язово щодня, розчин піридоксину гідрохлориду 5 % – 1 мл внутрішньом'язово один раз на добу). Контрольну групу склали 30 практично здорових жінок у віці 36–60 років.

За два тижні до включення в дослідження всім хворим відміняли гіпотензивні препарати; при підйомах АТ використовували дибазол, папаверин. Забір сечі і крові для аналізу у хворих ГХ виконували на першу добу надходження хворого в стаціонар до лікування і на 7-у добу після відповідної терапії.

Поєднана патологія мала місце в 30 випадках у вигляді дифузного зоба II–III ступеня (26 чол.) та вузлового зоба (4 чол.). Супутні захворювання у досліджуваних хворих (хронічний холецистит – 8 випадків, хронічний коліт – 6, остеохондроз – 3) не чинили впливу на функціональний стан САС. Хворі відчували головний біль, запаморочення, серцебиття, поганий сон, швидку втомлюваність. При поєднаній патології щитоподібної залози відзначали схуднення, пітливість, плаксивість, швидку зміну настрою.

При об'єктивному дослідженні серцево-судинної системи у всіх хворих (50 чол.) відзначені ознаки гіпертрофії лівого шлуночка серця; тони серця приглушені. У 25 хворих на ГХ було 88–96 серцевих скорочень на хвилину, у 26 хворих на ГХ в поєднанні з токсичними формами зоба відзначалася тахікардія – 96–120 ударів у хвилину. В цілому у 21 хворого на ГХ систолічний артеріальний тиск складав $176,0 \pm 5,8$ мм рт.ст., діастолічний – $105,3 \pm 5,2$ мм рт. ст.; у 26 хворих на ГХ у поєднанні з тиреотоксикозом відзначалося підвищення САТ до $166,3 \pm 5,1$ мм рт. ст., ДАТ до $96,5 \pm 3,6$ мм рт. ст.

При дослідженні ЕКГ хворих відзначали патологічні зміни, характерні для ГХ. Ультразвукове дослідження щитоподібної залози за допомогою апаратів ALOKA SSD-630 (Японія) (конвексні датчики 3,5 MHz) на базі клініки АДМІ виявило дифузне збільшення щитоподібної залози II–III ступеня у 23 хворих на ГХ, у 4 хворих – вузловий зоб. З 15 хворих на ГХ, досліджених сцинтиграфічною лабораторією НК-361 (сканер МБ8.200, гамматиреоратіометр ГТРМ-01ц) (Угорщина) на базі клініки АДМІ із застосуванням I 131, у 11 виявлено дифузне збільшення щитоподібної залози, у 4 – вузловий зоб; підвищення ВТЕІО мало місце в 10 випадках.

Рівень гормонів щитоподібної залози (Т3, Т4) і тиреотропного гормону (ТТГ) у сироватці крові хворих визначали за допомогою стандартних наборів DELFIA hTS 1244-001 (Фінляндія), DELFIA Thyroxine 1233-030 (Фінляндія), DELFIA Triiodthyronine 1244-029 (Фінляндія) флюороімунологічним методом на базі Андижанського регіонального скринінгцентру. Протягом скринінгу функції щитоподібної залози у 26 хворих на ГХ відзначений високий вміст в крові Т3 – $8,5 \pm 2,1$ (N – 3–5) (нмоль/л) і Т4 –

225,4±17,8 (N – 65–155) (нмоль/л) при нормальному, а в окремих випадках зниженому рівні ТТГ – 2,3±0,44 (N – 0,45–6,2) (мкЕД/мл), що характерно для токсичних форм зоба.

Визначення адреналіну (А), норадреналіну (НА), дофаміну (ДА) і ДОФА в сечі

Принцип методу полягає в окисленні гідроксильних груп фенольного ядра КА до хінонів або норадренохрому, які в присутності луку шляхом внутрішньомолекулярного відновлення перетворюються на аміноглютини, які флюоресцирують під впливом ультрафіолетових променів.

Катехоламіни і ДОФА сорбували з сечі шляхом колонкової хроматографії на окису алюмінію і елюювали 0,25 % розчином оцтової кислоти, яка повністю десорбувала А, НА, ДА і частково ДОФА; останній додатково елюювали 1N соляною кислотою. Окислення А і НА здійснювали фериціанідом калію, ДА – йодом.

Кон'югати катехоламінів

Визначення вмісту в сечі кон'югатів КА виконували за методом, який описаний Т. І. Лукічевою, В. В. Меншіковим, Т. Д. Большаковою. Піддавали гідролізу елюат із окису алюмінію після адсорбції на ньому вільних КА. При цьому до елюату додавали 0,3 мл 10 % розчину ЕДТА (етилендіамінтетраоцтової кислоти), рН доводили до 1,0 мл, додаючи 10N розчин сірчаної кислоти, і проводили гідроліз у киплячій водяній бані протягом 30 хв. Гідролізат охолоджували, додавали 0,2 мл ЕДТА. Подальшу обробку проб проводили так само, як при визначенні вільних КА в цій же порції сечі.

Визначення рівня малонового діальдегіду в сироватці крові

Принцип методу ґрунтується на тому, що при нагріванні в кислому середовищі частина продуктів перекисного окислення ліпідів, що відносяться до класу ендоперекисей, розкладається з утворенням малонового діальдегіду (МДА), зв'язування молекули якого з двома молекулами тіобарбітурової кислоти призводить до формування пофарбованого комплексу. У реакційну суміш, яка містить розчин ортофосфорної кислоти з відповідним рН і 0,8 % розчин тіобарбітурової кислоти (ТБК), вносили свіжовиготовлену сироватку. Реєстрували рН кінцевої суміші і інкубували зразок 45 хв на киплячій водяній бані. Потім суміш охолоджували до кімнатної температури і екстрагували забарвлений продукт 5 мл Н-бутанолу. У кожному зразку реєстрували оптичне поглинання та інтенсивність флуоресценції, обумовлену наявністю продуктів ТБК-реакції.

Добова екскреція катехоламінів у сечі хворих на гіпертонічну хворобу

При вивченні добової екскреції КА у хворих на ГХ II ступеня (30 чол.) на першу добу перебування в клініці відзначили статистично достовірне збільшення екскреції вільного (на 6,6 %), кон'югованого (на 31,4 %) і сумарного (на 18,7 %) А порівняно з показниками у здорових осіб (рис. 6.1). Виведення з сечею вільного (на 18,2 %), кон'югованого (на 29,7 %) і сумарного (на 22,8 %) НА також статистично достовірно вище контрольного

рівня (рис. 6.2). Збільшення добової екскреції вільної фракції ДА у хворих порівняно зі здоровими (на 3 %) статистично достовірно ($p < 0,05$), підвищення екскреції кон'югованого (на 35,3 %) і сумарного ДА (на 16,7 %) також знаходиться в межах статистичної достовірності ($p < 0,01$) (рис. 6.3). Різниця в екскреції ДОФА склала 7,2 % ($p > 0,05$) (рис. 6.4, табл. 6.1).

Для більш детального аналізу активності САС у хворих на ГХ, окрім кількісної оцінки в досліджуваній сечі КА і їх попередника ДОФА, цікавою є оцінка адекватності змін цих показників по відношенню один до одного. Для цього обчислювали запропоновані Т. Д. Большаковою (1976) коефіцієнти співвідношень кожного з визначених з'єднань до його попередника в ланцюзі обміну КА. Для зіставлення цих коефіцієнтів використовувалися відповідні контрольні величини, прийняті за 100 % (табл. 6.1).

Вираховували наступні співвідношення: 1) ДА / ДОФА; 2) НА / ДА; 3) А/НА; 4) (Ав + Ак) / Ас; 5) (НАв + НАк) / НАс ;6) (ДАв + ДАк) / ДАс, де Ав, НАв, ДАв позначають вільні, Ак, НАк, ДАк – відповідно кон'юговані форми КА. Величина співвідношення ДА/ДОФА дозволяє характеризувати біосинтез ДА з ДОФА; співвідношення НА/ДА – біосинтез НА з ДА; і по відношенню А/НА можна судити про біосинтез А з НА. Співвідношення (Ав + Ак) / Ас; (НАв + НАк) / НАс; (ДАв + ДАк) / ДАс характеризують відповідно процеси кон'югації А, НА або ДА із залишками сірчаної кислоти.

З табл. 6.1 видно, що у хворих на ГХ при надходженні відзначалося підвищення коефіцієнтів співвідношень ДА/ДОФА (на 8 %) і НА/ДА (на 5 %), що може свідчити про посилення біосинтезу ДА і НА. Зниження співвідношення А/НА (на 4 %), можливо, свідчить про ослаблення біосинтезу А внаслідок стимуляції біосинтезу НА. Коефіцієнт співвідношення (Ав + Ак) / Ас збільшений порівняно з контролем на 12 %, а в співвідношенні (НАв + НАк) / НАс – на 5 %, що дозволяє говорити про незначне посилення процесів утворення сульфокон'югатів (табл. 6.1). Таким чином, отримані нами величини свідчать про статистично достовірне збільшення екскреції КА, зокрема А і НА, в сечі хворих на гіпертонічну хворобу II ступеня. Поряд з цими змінами виявлено підвищення активності процесів перекисного окислення ліпідів у сироватці крові хворих на ГХ порівняно зі здоровими в 1,2 рази ($p < 0,001$).

Передбачається, що при ГХ має місце інтенсифікація перекисного окислення ліпідів (ПОЛ). Хужамбердієв М. А. (1985) встановив зниження каталітичних властивостей MAO при активізації процесу ПОЛ у хворих на ІХС. Це дозволяє нам припустити, що причиною низької активності MAO і внаслідок цього підвищення добової екскреції КА з сечею у хворих на ГХ також є інтенсифікація ПОЛ. Цей факт є додатковим аргументом на користь обґрунтування високої активності САС через недостатнє окисне дезамінування КА.

Таким чином, отримані нами величини свідчать про патогенетичну роль САС у становленні та розвитку ГХ, що згоджується з даними інших авторів [14–18].

Добова екскреція катехоламінів у сечі хворих на гіпертонічну хворобу при гіперфункції щитоподібної залози

При дослідженні хворих на ГХ II ступеня при гіперфункції щитоподібної залози (30 чол.) в першу добу надходження в клініку зазначалося статистично достовірне збільшення виведення вільного і кон'югованого А порівняно з цим показником у здорових і хворих на ГХ. Відповідно коефіцієнт збільшення вмісту в сечі сумарного А по відношенню до контрольного значення дорівнював 2,2, а по відношенню до показника групи хворих ГХ – 1,9 (*рис. 6.1, табл. 6.2*). Екскреція всіх фракцій НА також статистично достовірно вище контрольного рівня і показників групи хворих на ГХ. Показник збільшення екскреції сумарного НА склав по відношенню до контролю 1,6, а по відношенню до показників групи хворих ГХ – 1,3 (*рис. 6.2, табл. 6.2*). Виведення вільного ДА в 1,4 і кон'югованого в 1,5 збільшено по відношенню до контролю ($p < 0,001$) та в 1,3 раза і в 1,1 раза відповідно по відношенню до хворих ГХ ($p < 0,05$) (*рис. 6.3*). Екскреція ДОФА в досліджуваній групі майже в 1,5 раза перевищувала даний показник групи здорових і в 1,4 раза хворих на ГХ (*рис. 6.4, табл. 6.1*).

Деякі дослідники висловлюють думку про взаємозв'язок САС та функції щитоподібної залози: тиреоїдні гормони підвищують екскрецію КА, останні ж активізують функцію щитоподібної залози [1–3, 5]. Спостережувана дисоціація показників екскреції з сечею А і НА вказує на підвищення активності Н-метилтрансферази в зв'язку з надмірною продукцією глюкокортикоїдів. Розвиток тиреотоксикозу супроводжується одночасним посиленням Н- і О-метилування КА. Гальмування біосинтезу КА і посилення їх метаболічних перетворень при тиреотоксикозі може розглядатися як адаптивна реакція, що певною мірою захищає організм від симпатичних впливів, адитивних по відношенню до різноманітних ефектів тиреоїдних гормонів.

Результати нашого дослідження є показником ефекту підсумовування патогенетичних ланок ГХ та гіперфункції щитоподібної залози.

У хворих на ГХ на фоні тиреотоксикозу знижений коефіцієнт співвідношення ДА/ДОФА (на 8 %) може свідчити про пригнічення біосинтезу ДА, імовірно, в результаті надмірного вмісту активних медіаторів А і НА і зниження активності ДОФА-декарбоксилази – ферменту, що каталізує біосинтез ДА в умовах інтенсифікації ПОЛ. Мірахмедов М. М. наводить дані про збільшення активності САС при гіпертиреοїдному стані, що знаходить своє відображення в зростанні загальної концентрації КА в крові і сечі.

Збільшення коефіцієнта співвідношень НА/ДА (на 13 %) і А/НА (на 42 %) вказує на можливу стимуляцію біосинтезу НА і А (табл. 6.1). У співвідношенні $(A_b + A_k) / A_c$ відхилень від норми не спостерігалось, що вказує на утворення сульфокон'югатів А як у здорових людей. Відзначається невелика активізація процесу утворення сульфокон'югатів НА (на 2 %) і ДА (на 6 %). Ми припускаємо, що фактором, який ініціює зниження активності MAO – ферменту дезамінування КА, є надмірне накопичення продуктів ПОЛ. Є численні відомості про те, що в умовах гіперфункції щитоподібної залози має місце якісна зміна активності MAO, причиною чого є стимуляція ПОЛ. Мабуть, при поєднанні двох патологій має місце ще більше посилення наявних порушень, що в свою чергу має інгібуючий вплив на фермент і, як наслідок, відзначається високий рівень екскреції КА.

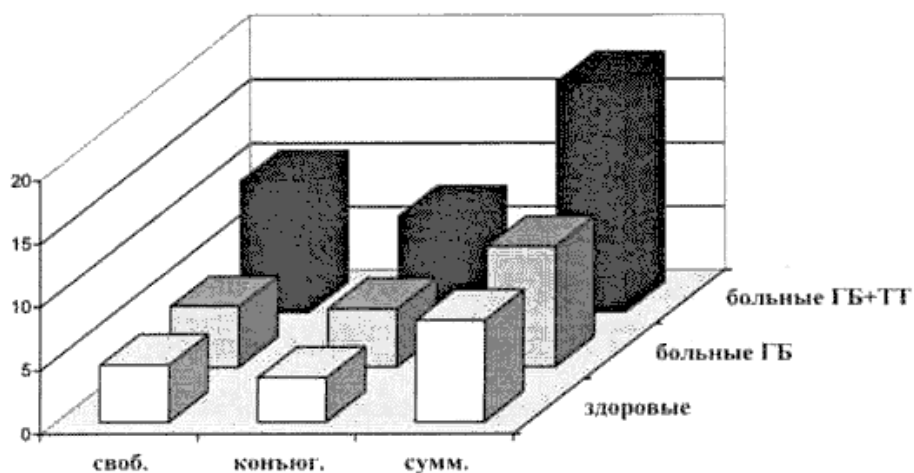


Рис. 6.1. Добова екскреція вільного, кон'югованого та сумарного адреналіну у обстежених осіб (* – $p > 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$)

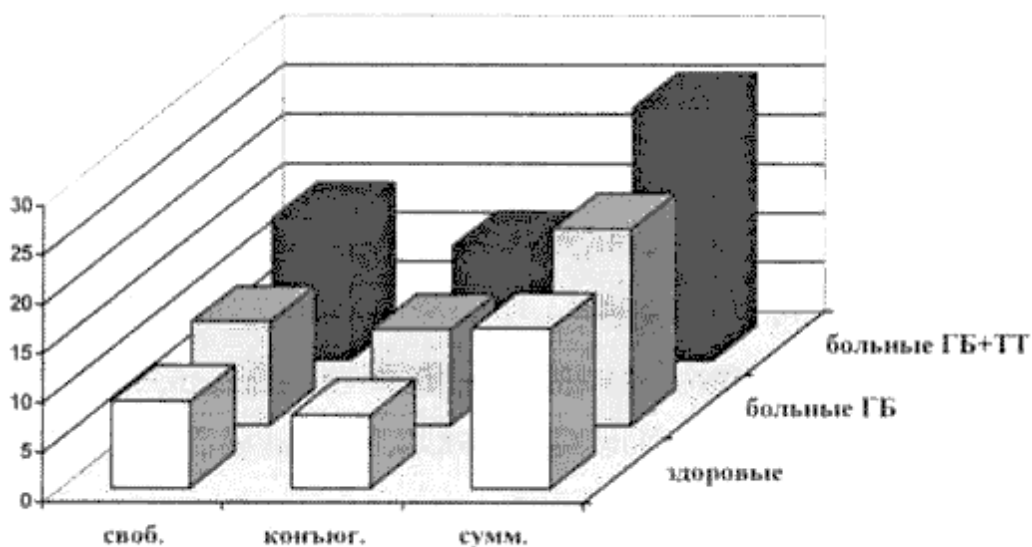


Рис. 6.2. Добова екскреція вільного, кон'югованого та сумарного норадреналіну у обстежених осіб (* – $p < 0,01$; ** – РОДНИ)

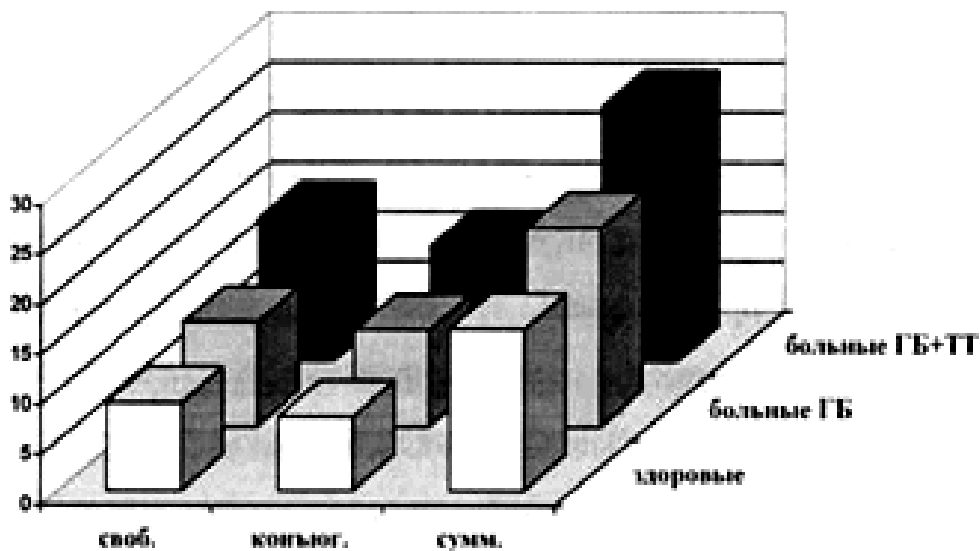


Рис. 6.3. Добова екскреція вільного, кон'югованого та сумарного дофаміну у обстежених осіб (* – $p > 0,05$; ** – $p > 0,01$; *** – $p < 0,01$; **** – $p < 0,001$)

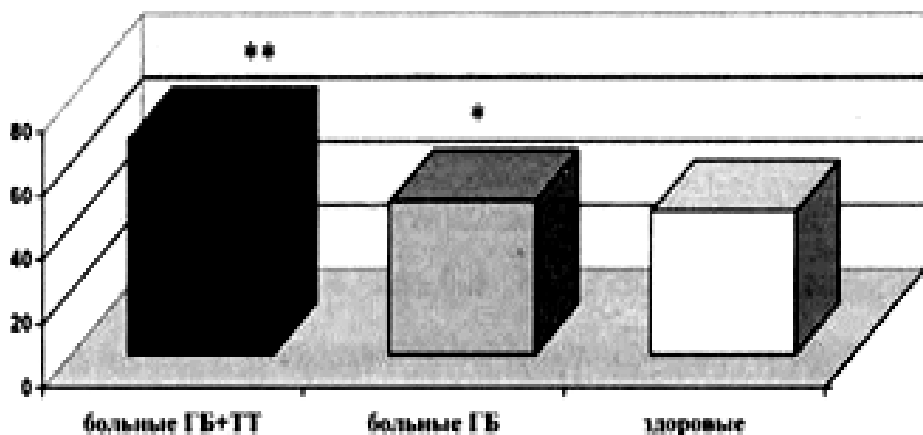


Рис. 6.4. Добова екскреція ДОФА у обстежених осіб (* – $p > 0,01$; ** – $p < 0,001$)

Отримані нами показники свідчать про максимально високу функціональну активність САС при поєднанні двох захворювань в результаті підсумовування патогенетичних ланок ГХ та гіперфункції щитоподібної залози.

Рівень малонового діальдегіду в сироватці крові обстежених хворих

Вивчаючи активність процесів перекисного окислення ліпідів за рівнем вторинного продукту ліпопероксидації – малонового діальдегіду, ми виявили статистично достовірне підвищення вмісту його рівня в сироватці крові хворих на ГХ (30 чол.) в першу добу перебування в стаціонарі. Так, рівень МДА у даних хворих був вище значення у здорових на 25 % ($p < 0,001$) (рис. 6.5, табл. 6.2). Однак при дослідженні крові хворих на ГХ при гіперфункції щитоподібної залози (30 чол.) зазначалося ще більше підвищення МДА: на 34 % вище, ніж в групі здорових осіб ($p < 0,001$),

і на 7,5 %, ніж у хворих на ГХ (рис. 6.5, табл. 6.2). Після лікування на 7-му добу ми відзначили максимальне зниження рівня досліджуваного показника в групі хворих на ГХ при гіперфункції ЩЗ групи В (14 чол.), які отримували на додаток до традиційного лікування препарати-антиоксиданти: порівняно з вихідним рівнем зниження склало 24,8 % ($p < 0,001$), що майже наближається до контрольного значення ($p > 0,05$) (рис. 6.5, табл. 6.2).

У хворих групи А, які приймали традиційне лікування, зниження рівня МДА порівняно з вихідним значенням склало 18,2 % ($p < 0,001$), але не досягло контрольного значення, відмінність з яким склала 8 % ($p < 0,01$) (рис. 6.5, табл. 6.2).

У хворих на ГХ відмічалось зниження рівня МДА після лікування соталолом на 7,2 % ($p > 0,01$) нижче початкового рівня і помітно вище контрольного значення (рис. 6.5, табл. 6.2).

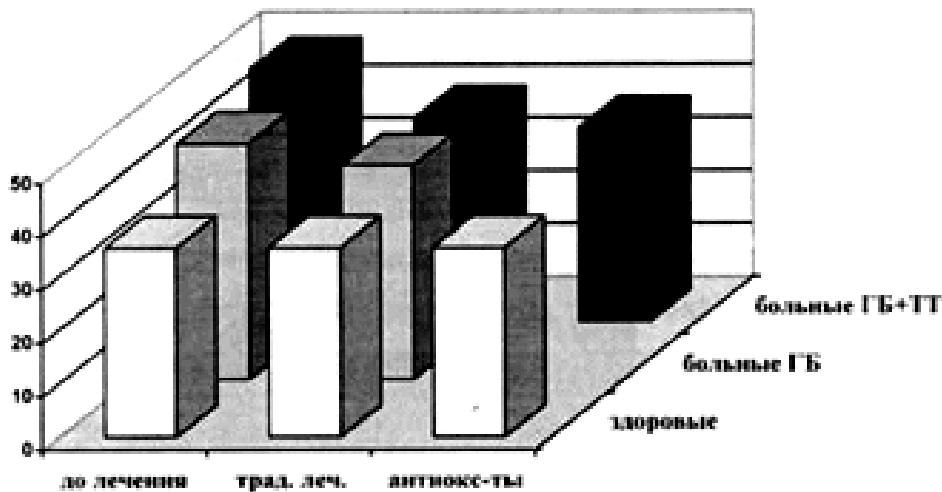


Рис. 6.5. Рівень МДА у сироватці крові досліджених до та після лікування (* – $p > 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$)

Добова екскреція катехоламінів в сечі у обстежених хворих після лікування

В результаті лікування соталолом (160 мг/доб) хворих на ГХ (30 чол.) протягом 7 діб ми відзначили статистично достовірне зниження екскреції А, НА і ДА в сечі.

Рівень виведення вільного А виявився нижче вихідного значення на 16 % ($p < 0,01$) і контрольного на 9 % ($p < 0,01$). Показник кон'югованого А знизився порівняно з вихідним рівнем на 21,8 % ($p < 0,001$), а порівняно з показниками контрольної групи він залишався вищим на 2,8 % ($p > 0,05$). Відповідно зміст сумарного А в сечі хворих на ГХ нижчий за вихідний показник на 19 % ($p < 0,001$) і значення групи контролю на 3,8 % ($p > 0,05$) (табл. 6.1).

Добова екскреція вільного НА була нижча за вихідне значення на 21,2 % ($p < 0,01$) і контрольного – на 6,8 % ($p > 0,05$). Рівень виведення

кон'югованого НА по відношенню до початкового значення менший на 16,7 % ($p < 0,01$), а по відношенню до контролю вищий на 8,1 % ($p < 0,05$). Екскреція сумарного НА знизилася на 18,6 % ($p < 0,01$) і досягла показника контрольної групи (*табл. 6.1*).

Зменшення добової екскреції вільної фракції ДА було менш значне – на 2,5 %, але перебувало в межах статистичної достовірності ($p < 0,05$). Виведення кон'югованої фракції ДА знизилося на 20,7 % ($p < 0,001$), проте цей показник залишався вище значень контрольної групи на 7,4 % ($p > 0,01$). Показник виділення сумарного ДА достовірно знизився на 8,6 % ($p > 0,01$), що вище показників контролю на 6,8 % ($p > 0,01$).

Зменшення екскреції ДОФА (на 4 %) порівняно з вихідним рівнем було статистично недостовірним ($p > 0,05$) і вищим, ніж показник контролю на 3 % ($p > 0,05$) (*табл. 6.1*).

Показник співвідношення ДА/ДОФА після застосування соталолу зменшився на 5 % порівняно з вихідним значенням, проте залишався вищим за контрольне значення (на 3 %). Це вказує на можливе незначне пригнічення синтезу ДА з ДОФА. Зниження показника співвідношення НА / ДА на 10 % порівняно з вихідним рівнем і на 5 % порівняно з показником контролю свідчить про зменшення і нормалізацію синтезу НА з ДА після проведеного лікування. Відсутність в динаміці зміни показника А/НА, можливо, свідчить про толерантність даного показника до проведеного лікування. У співвідношенні $(A_B + A_C)/A_C$ ми відзначали зниження цього показника на 7 %, що свідчить про невелику нормалізацію утворення сульфокон'югатів. Цей показник проте не досягав значень контролю і залишався вищим за нього на 5 %. У співвідношенні $(NA_B + NA_C) / NA_C$ істотних змін не спостерігалось. Показник співвідношення $(DA_B + DA_C) / DA_C$ помітно знизився на 12 % порівняно з вихідним показником і досяг значень контролю, що вказує на зниження і нормалізацію утворення сульфокон'югатів ДА (*табл. 6.1*).

Як показують отримані дані, початково підвищена функціональна активність САС у хворих на ГХ у результаті лікування соталолом (160 мг/доб) протягом 7 діб помітно знижується і нормалізується.

При дослідженні хворих на ГХ 2-го ступеня при гіперфункції щитоподібної залози (30 чол.) підгрупи А (традиційна терапія – 16 чол.) в результаті лікування відзначалося статистично достовірне зниження добової екскреції вільного (на 4 %), невелике підвищення кон'югованого (на 3,9 %) і зниження сумарного (на 1,2 %) А, що не досягає контрольних показників (*табл. 6.1*). Добова екскреція вільного НА знизилася на 16,6 %, рівень виведення кон'югованого НА знизився на 20,7 %; екскреція сумарного НА зменшилася на 19,5 % порівняно з вихідним значенням. Рівень виведення вільного дофаміну виявився на 1 % нижче вихідного значення ($p > 0,05$). Показник кон'югованого ДА демонструє зниження на 8,6 % ($p < 0,01$). І нарешті, виведення сумарного ДА в сечі хворих на ГХ при гіперфункції ЩЗ менше вихідного показника на 2 % ($p > 0,05$) (*табл. 6.1*).

Добова екскреція ДОФА достовірно характеризує зниження на 7,7 % порівняно з вихідним значенням ($p < 0,01$). Дані показники, однак, залишалися вище контрольного рівня (табл. 6.1). Показник співвідношення ДА / ДОФА після курсу традиційної терапії не зазнав істотних змін. Зниження показника співвідношення НА / ДА на 7 % вказує на деякі позитивні зрушення в ланцюзі метаболізму КА і можливе пригнічення синтезу НА з ДА. При аналізі показника співвідношення А/НА виявлено різке зростання даного показника на 75 %, що, можливо, свідчить про різке посилення біосинтезу А з НА. У показниках співвідношень $(A_B + A_K) / A_C$, $(N_A_B + N_A_K) / N_A_C$ і $(D_A_B + D_A_K) / D_A_C$ відзначалися незначні зміни порівняно з вихідними показниками (табл. 6.1).

Таблиця 6.1

Середні величини (Mm) добової екскреції катехоламінів (сумарна фракція) в сечі здорових, хворих на ГХ і хворих на ГХ при гіперфункції щитоподібної залози (мкг/доб) і коефіцієнти співвідношень (%) середніх величин до / після лікування

Групи	Адреналін	Норадреналін	Дофамін	ДОФА	ДА / ДОФА (%)		
					100	100	100
Здорові, n=30	8,0±0,06	16,2±0,3	271,8±2,5	44,6±0,4	100	100	100
Хворі на ГХ, n=30	9,5 ± 0,2 **	19,9 ± 0,3 **	317,3 ± 2,7 **	47,8 ± 0,5 ***	108	105	96
	7,7 ± 0,1 ****	16,2 ± 0,2 ***	290,2 ± 2,6 **	45,9 ± 0,4 ***	103	95	96
Хворі на ГХ у поєднанні з ГТ, n=16	17,9 ± 0,2 **	24,9 ± 0,3 **	380,4 ± 21,4 *	65,4 ± 0,5 **	95	108	142
	17,0 ± 0,3 **	20,7 ± 0,3 **	372,5 ± 1,3 **	60,4 ± 0,8 **	100	93	175
Хворі на ГХ у поєднанні з ГТ, n=14	18,3 ± 0,2 **	25,9 ± 0,2 **	383,9 ± 22,3 *	68,6 ± 0,5 **	93	113	142
	15,3 ± 0,2 **	17,6 ± 0,2 **	348,4 ± 0,9 **	57,4 ± 0,4 **	99,3	85	176

*Примітка. Показник статистичної достовірності відмінностей між хворими та здоровими людьми: * – $p < 0,001$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,05$; **** – $p > 0,05$.*

Поряд з цим в підгрупі «В» (14 чол.) (традиційна терапія + антиоксиданти) після прийому препаратів-антиоксидантів відзначалося статистично достовірне зниження виведення вільного (на 15 %), кон'югованого (на 16 %) і сумарного (на 15,5 %) А. Рівень вільного НА зменшився нижче показників вихідного рівня на 31 % ($p < 0,001$) і порівняно з групою традиційного лікування на 20 % ($p < 0,001$). Показник екскреції кон'югованого НА демонструє зниження порівняно з вихідним значенням на 33 % ($p < 0,001$), а з показниками групи традиційного лікування на 14 % ($p < 0,001$). Показник зменшення добового виведення сумарного НА на 22 % від початкового значення і на 15 % порівняно з показниками групи традиційного лікування також статистично достовірний ($p < 0,001$) (табл. 6.1). Рівень вільного ДА знизився порівняно з показниками вихідного рівня на 7,4 % ($p < 0,01$) і з показниками групи традиційного лікування на 5 % ($p > 0,01$). Показник

екскреції кон'югованого ДА зменшився порівняно з вихідним значенням на 16,8 % ($p < 0,01$), а порівняно з показниками групи традиційного лікування на 8,7 % ($p < 0,01$). Показник зменшення добового виведення сумарного ДА на 9,3 % від вихідного значення і на 6,5 % порівняно з показниками групи традиційного лікування статистично достовірний ($p < 0,01$) (табл. 6.1). Показники добової екскреції ДОФА достовірно демонструють зниження на 16,3 % порівняно з вихідним значенням ($p < 0,01$) і на 5 % порівняно з показниками групи традиційного лікування (табл. 6.1).

Таблиця 6.2

Середні величини (М) рівня малонового діальдегіду в сироватці крові здорових, хворих на ГХ, хворих на ГХ при гіперфункції щитоподібної залози (моль/л)

Групи	МДА	
	До лікування	Після лікування
Здорові, n = 30	35,5±0,2	–
Хворі на ГХ, n = 30	44,4±0,4	41,2±0,3
Підгрупа «А»: хворі на ГХ у поєднанні з тиреотоксикозом, традиційне лікування, n=16	46,9±0,5	38,4±0,3
Підгрупа «В»: хворі на ГХ у поєднанні з тиреотоксикозом, традиційне лікування + антиоксиданти, n=14	48,5±0,4	36,5±0,5
P	<0,001	<0,01
P	<0,001	<0,01
P	<0,001	>0,05
P	<0,001	>0,01
P	<0,001	<0,01
P	>0,001	>0,01

При аналізі показників співвідношень виявляється незначне зниження показника ДА/ДОФА (на 0,7 %). Зменшення показника співвідношення НА / ДА було більш значним і склало 15 %. Показник співвідношення А /НА, навпаки, проявив тенденцію до зростання (на 76 %), що, можливо, слід пов'язувати з компенсаторним посиленням процесів синтезу А внаслідок пригнічення активності симпатoadреналової системи. При аналізі показника співвідношення (Ав + Ак) / Ас також спостерігається невелике зростання (на 2 %), що, можливо, свідчить про невелике посилення утворення сульфокон'югатів А. Показник співвідношення (НАв + НАк) / НАс також значних змін не зазнавав. У динаміці дослідження спостерігається зниження показника співвідношення (ДАв + ДАк) / ДАс (на 4 %), що го-

ворить про можливе зниження і нормалізацію процесів утворення сульфокон'югатів ДА (*табл. 6.1*).

Таким чином, отримані нами дані показують, що у обстежених хворих в результаті проведеного лікування найбільше статистично достовірне зниження екскреції КА і ДОФА в сечі спостерігалось в групі хворих на ГХ у поєднанні з тиреотоксикозом, які отримували на додаток до традиційної терапії препарати антиоксидантної дії. Отримані в результаті лікування показники у цієї групи хворих майже наближалися до значень контрольної групи. Зміни екскреції КА і ДОФА в сечі в групі хворих на ГХ поєднанні з тиреотоксикозом, які отримували тільки традиційну терапію (група А), менш виражені. Зниження було незначним по відношенню до вихідних даних і порівняно з показниками групи В (*табл. 6.2*).

Лікування за традиційною схемою терапії ГХ не дало результатів, які би свідчили про нормалізацію функціонального стану САС. Рівні добової екскреції КА і ДОФА і коефіцієнти НА/ДА і А/НА хоча і зазнали змін, проте не досягли контрольних значень. Можливо, це пояснюється тим, що активізація окисного дезамінування КА є наслідком опосередкованої дії р-блокаторів на ПОЛ. В окремих дослідженнях нормалізація активності MAO і біосинтезу ДА дозволила припустити інгібування бета-адреноблокаторів (анаприліну) на ПОЛ (можливо, через активізацію ДОФА-декарбоксілази) (Н. З. Ісамітдінова, М. А. Хужамбердієв, 2002).

Різниця в ефективності лікування препаратами-антиоксидантами очевидна. Це підтверджують дані літератури про прямий вплив антиоксидантів на процеси ПОЛ [1,10–13]. Спостережувані зміни можна пов'язати з прямим впливом антиоксидантів на процеси ПОЛ і з опосередкованим впливом (через посилення активності MAO) на метаболізм КА шляхом зміни процесів синтезу, звільнення, рецепції, руйнування, зворотного захоплення і депонування КА.

Нормалізація екскреції КА і активності процесів ПОЛ в короткі терміни в результаті лікування антиоксидантами дає можливість говорити про ефективність цих препаратів в лікуванні хворих на ГХ з тиреотоксикозом і про вплив їх на складні процеси метаболізму КА та активність процесів пероксидації ліпідів, що дозволяє обґрунтовано рекомендувати в комплексі з традиційним лікуванням використання препаратів антиоксидантної дії як ефективних засобів патогенетичної терапії даної патології.

Список посилань

1. Эргашева З. А., Хужамбердиев М. А., Исамитдинова Н. З. Применение антиоксидантов в лечении больных гипертонической болезнью при гиперфункции щитовидной железы. *Медицинский журнал Узбекистана*. 2005. № 2. С. 54–57.
2. Эргашева З. А., Хужамбердиев М. А. Изучение перекисного окисления липидов и состояние симпатико-адреналовой системы у больных гипер-

тонической болезнью в сочетании с тиреотоксикозом. *Лимфология* 2003. № 4. С. 43–46.

3. Эргашева З. А., Рузи-Ахунова Н. М., Исамитдинова Н. З. Перекисное окисление липидов и активность симпатико-адреналовой системы у больных гипертонической болезнью в сочетании с тиреотоксикозом. *Материалы XXXXI научно-практической конференции студентов и молодых ученых, посвященной году «Доброты и милосердия»*. Андижан, 2004. С. 30.

4. Патологическая физиология симпатикоадреналовой системы при гипертонической болезни в сочетании с гипертиреозом / Исамитдинова Н. З., Эргашева З. А. и др. *Материалы XXXXI научно-практической конференции студентов и молодых ученых, посвященной году «Доброты и милосердия»*. Андижан, 2004. С. 29.

5. К изучению функциональной активности симпатико-адреналовой системы и процессов перекисного окисления липидов у больных гипертонической болезнью в сочетании с тиреотоксикозом / Эргашева З. А., Хужамбердиев М. А. и др. *Тезисы междунар. конф. «Здоровье и образование»*, Анталья, Турция.

6. Кристина Воч Предупреждение факторов риска – наиболее эффективный метод профилактики сердечно-сосудистых заболеваний. *Здоровье Узбекистана*. 2016. № 1. С. 4–6.

7. Лупанов В. П. Ишемическая болезнь сердца и сахарный диабет вопросы диагностики, медикаментозного и хирургического лечения, прогноз (обзор). *Медицинский совет*. 2013. № 3. С. 52–61.

8. Елисеева М. Р., Хамидуллаева Г. А. и др. Молекулярно-генетические аспекты артериальной гипертензии. Ташкент, ИПАК «Шарю», 2009. 269 с.

9. Курбанов Р. Д., Митропольская Н. О., Мамутов Р. Ш. Распространенность артериальной гипертензия, факторов риска и их связь со смертностью. *Совершенствование профилактики, диагностики и лечения сердечно-сосудистых заболеваний и елтимюадая работы кардиослужбы*. Ташкент, 2013 г. С. 53–55.

10. Всероссийское общество кардиологов. Национальные клинические рекомендации. Раздел IX. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Москва, 2010.

11. Европейские рекомендации по кардиоваскулярной профилактике Комитет по разработке рекомендаций: пер. с англ. Гудкова О. А., Погосовой Н. В. 4-й пересмотр. Москва, 2007. С. 17–20.

12. Чучалин А. Г. Здоровье как биологическая категория видовой, популяционный и индивидуальный аспекты. *Золотые страницы: Лекции на Российском национальном конгрессе «Человек и лекарства»*. Москва, 2016. С. 290–300.

13. Рекомендации по лечению артериальной гипертензии. *Европейские клинические рекомендации*. Москва, 2014. С. 45–260.

14. Бритов А. Н. Гипертоническая болезнь сердца, возможности выявления в реальной клинической практике. *Лекции для практикующих врачей*. Москва, 2016. С. 43–57.
15. Чукаева И. И. Особенности течения артериальной гипертонии у мужчин. *Лекции для практикующих врачей*. Москва, 2016. С. 228–238.
16. Рекомендации по диабету, преддиабету и сердечно-сосудистым заболеваниям EASD/ESC: сборник рекомендации Европейского общества кардиологов. Москва, 2014. С. 179–463.
17. ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST – segment elevation: The Task Force for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC) / Hamm C.W., Bassand J.P., Agewall S. et al. *Eur Heart J*. 2011. Vol. 32. P. 2999–3054.
18. Rihal C.S., Davis K.B., Kennedy J.W. et al. The utility of clinical, electrocardiographic, and roentgenographic variables in the prediction of ventricular function. *Am J Cardiol*. 1995. Vol. 75(4). P. 220–23.

7. ПЕРЕБІГ АРТЕРІАЛЬНОЇ ГІПЕРТЕНЗІЇ У ВІЛ-ІНФІКОВАНІЙ ПОПУЛЯЦІЇ

Незважаючи на успіхи сучасної науки, обнадійливих результатів в зниженні терапевтичного континууму, попереджень факторів ризику (ФР), «кінцевих епідеміологічних точок» і поліпшення прогнозу поки немає [9]. Це пов'язано не тільки з пандемічною поширеністю деяких ФР неінфекційних захворювань, але і з тим, що поки ще невідомо багато аспектів «епідеміологічного маршруту» терапевтичного континууму, недостатньо використовується метод скринінгової профілактики [9]. Тому епідеміологічне вивчення ФР – найбільш актуальна проблема медичної науки і охорони здоров'я в усьому світі. Саме прогресування «епідеміологічних умов» (скупчення ФР) спричиняють розвиток багатьох інфекційних і неінфекційних захворювань, терапевтичного континууму. В даний час виконується велика кількість епідеміологічних досліджень, присвячених цим проблемам, серед неорганізованого і організованого населення, серед жінок і підлітків, серед популяції наркоманів.

В останні роки увагу дослідників особливо привертає популяція ВІЛ-інфікованих осіб, у яких вивчення епідеміологічних закономірностей формування ФР і аспектів профілактики залишається пріоритетними і найбільш важливими, заслуговуючи на пильну увагу. Висока частота терапевтичного континууму від ВІЛ-інфекції серед населення в усьому світі призвела до необхідності розвитку профілактичного напрямку. І це, перш за все, пов'язано з пандемічним характером поширеності цього захворювання, недостатнім вивченням окремих популяційних механізмів розвитку «синдрому набутого імунodefіциту» (СНІД)/ВІЛ-інфекції [1,3–5,10–12].

Переконливими науковими фактами доведено, що захворюваність на ВІЛ-інфекцію продовжує зростати в усіх країнах, а відсутність наукових профілактичних підходів і ефективних способів лікування не дозволяє очікувати зниження або стабілізації цього захворювання в найближчому майбутньому. У деяких країнах Африки її поширеність вже досягла 50 % і до 90 % всіх випадків інфікування пов'язано з вживанням наркотиків [6, 7].

У зв'язку з цим ведеться пошук провідних факторів ризику, що дають можливість профілакування патологічного процесу на рівні популяції і не призводять до «озлоякшення» епідеміологічних умов/ФР щодо ВІЛ-інфекції, серед них перспективним є епідеміологічне виявлення ФР неінфекційних захворювань в поєднанні з традиційними / затвердженими факторами СНІДу у ВІЛ-інфікованих. Однак досі таких робіт у літературі практично немає. У зв'язку з цим епідеміологічне вивчення цих питань у популяції ВІЛ-інфікованих має велике медико-соціальне значення і є пріоритетним завданням сучасної науки для розробки програм і алгоритмів раннього прогнозування терапевтичного континууму на тлі СНІДу.

Отже, популяційні дані, спрямовані на питання розробки нових технологій профілактики терапевтичного континууму, в даний час становлять виключно прямий інтерес для практичної охорони здоров'я. Подібні результати в доступній літературі відсутні, і створення системи популяційної стратегії високого ризику, спрямованої на терапевтичний континуум у популяції ВІЛ-інфікованих, є стратегічним пріоритетом профілактики в сучасній превентивній науці.

У зв'язку з викладеним вище метою нашого дослідження було вивчення і оцінка епідеміологічних особливостей формування та профілактики факторів ризику терапевтичного континууму, а також особливості його розвитку серед ВІЛ-інфікованої популяції.

Із відомих результатів сучасних масштабних клініко-епідеміологічних досліджень видно, що активна профілактика і лікування хворих на ХНЗ відповідно до принципів, викладених у міжнародних і вітчизняних рекомендаціях експертів, дозволяє домогтися відчутного ефекту, значного зниження частоти розвитку терапевтичного континууму [1, 3, 5, 10, 11]. Ці дані отримані в основному серед ВІЛ-інфікованого населення, але, незважаючи на це, вони становлять великий інтерес у плані реалізації подібних наукових програм в інших контингентах популяції, наприклад, у ВІЛ-інфікованій популяції. За ними можна помітити, що між результатами популяції клінічних контрольованих досліджень і реальною клінічною практикою досі зберігається розрив. Серед них визначальне значення мають недотримання самими медпрацівниками сучасних принципів стратегії високого ризику їх розвитку та низька прихильність хворих до виконання рекомендацій лікарів щодо як медикаментозного, так і немедикаментозного лікування. Як приклад до сказаного можна привести «головні висновки» російського багатоцентрового дослідження РЕЛІФ (2008) з оцінки відповідності рекомендованого лікарями лікування ССЗ (АГ і ІХС) сучасним стандартам, а також прихильності хворих до лікарських рекомендацій. У дослідженні брали участь 512 дільничних лікарів / лікарів загальної практики і 2 517 хворих ССЗ з 20 міст Росії. Відзначено, що, незважаючи на позитивні тенденції, ефективність лікування ССЗ (АГ/ІХС) далека від бажаної: у переважної більшості російських пацієнтів (ВІЛ-неінфікованих) не досягаються цільові рівні АГ і ліпідного спектра крові, тобто зберігається високий ризик розвитку кардіоваскулярного континууму [2, 8].

Оганов Р. Г. і співавтори вивчали динаміку поширеності АГ серед ВІЛ-неінфікованого населення Росії, обізнаності хворих про наявність захворювання, прийому АГП, ефективності лікування і впливаючих на неї факторів. Ними наведені дані 4 випадкових представницьких вибірок населення різних регіонів Росії, проведених у 2003–2004, 2005–2006, 2007–2008 і 2009–2010 роках.

За матеріалами даного обстеження поширеність АГ серед населення за останні роки не змінилася. Неефективність лікування обумовлена низьким рівнем освіти, зловживанням алкоголю, наявністю ФР. Слід зазначити, що

не вдалося вплинути на поширеність АГ, і це може привести в майбутньому до підвищення частоти серцево-судинного континууму. Це, за твердженням автора, говорить про необхідність винесення питань первинної профілактики в центр уваги лікарської спільноти або держави в цілому [8].

Методи виявлення та оцінки факторів терапевтичного континууму

Оцінку маси тіла проводили по ІК-відношенню маси тіла (в кг) до квадрату значення зростання (в метрах) за формулою: $\text{маса} / \text{зріст}^2 \times 100$. Показники ІК визначали і оцінювали за класифікацією ВООЗ [WHO, 1997] наступним чином:

ІМТ : маса тіла, кг/зріст ² , м	Класифікація
<18,5	Зниження маси тіла
18,5–24,9	Нормальна маса тіла
25–29,9	Підвищена маса тіла
30–34,9	Ожиріння I ст.
35,0–39,9	Ожиріння II ст.
≥40	Ожиріння III ст.

АГ оцінювали на підставі середніх показників 2 вимірів, проведених з інтервалом не менше 2 хв. За АГ приймали значення САГ > 140 мм рт. ст. і/або ДАГ > 90 мм рт.ст., а також незалежно від показників АГ у випадках, коли ВІЛ-інфікований хворий приймав гіпотензивні препарати протягом 2 тиж, які передували обстеженню [ВООЗ / МІГ, 1999; ВНОК, 2008].

Як відомо, в сучасних дослідженнях показана пріоритетна роль АГ в розвитку терапевтичного континууму. Виходячи з цього була вивчена поширеність АГ у дослідженій популяції ВІЛ-інфікованих. Дані в цьому відношенні у ВІЛ-інфікованих жінок і чоловіків у віці 20–69 років показані в *табл. 7.1*.

Таблиця 7.1

Поширеність артеріальної гіпертензії у ВІЛ-інфікованій популяції у віці 20–69 років

Групи обстежених	N	Розповсюдженість АГ	
		абс.	%
Жінки	263	40	15,2
Чоловіки	244	60	24,6
Загальна популяція ВІЛ-інфікованих	507	100	19,7

Встановлено (*табл. 7.1*), що серед ВІЛ-інфікованих пацієнтів 19,7 % мають АГ. Частота АГ серед чоловіків достовірно вище (24,6 %), ніж у жінок (15,2 %); $p < 0,05$. Практично кожен п'ятий ВІЛ-інфікований пацієнт має АГ.

Далі була вивчена поширеність АГ серед ВІЛ-інфікованої популяції в різні вікові періоди (рис. 7.1).

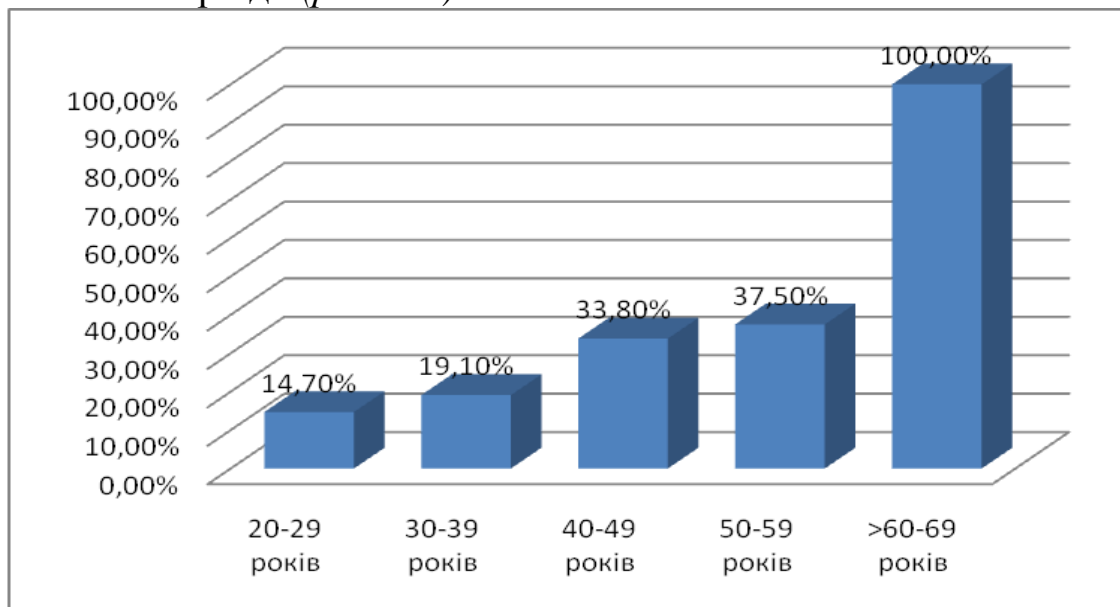


Рис. 7.1. Поширеність артеріальної гіпертензії серед ВІЛ-інфікованої популяції в різних вікових категоріях, n (%)

Порівняльне вивчення поширеності АГ в порівняних вікових групах (20–69 років) показало, що в міру збільшення віку ВІЛ-інфікованих спостерігається послідовне зростання випадків АГ в 6,8 раза ($p < 0,001$).

Поширеність АГ в певних вікових категоріях обстежених виявлялася з такою частотою: в 20–29 років – 14,7 %, в 30–39 років – 19,1 %, в 40–49 років – 33,8 % ($p < 0,01$), в 50–59 років – 37,5 % і в 60–69 років – 100,0 % ($p < 0,001$). Таким чином, на тлі ВІЛ-інфекції виявлявся виражений зв'язок між АГ і віком.

Останні два десятиліття ознаменувалися значними успіхами в епідеміології ХНЗ, в той же час питання ранньої епідеміологічної діагностики цих захворювань, особливо природи їх факторів ризику в окремих країнах або популяціях, в першу чергу у ВІЛ-інфікованого населення, на превентивному етапі залишаються пріоритетними напрямками в сучасній науці і загадкою практичної охорони здоров'я. Звідси важливим завданням сучасних досліджень є вивчення епідеміології та особливостей профілактики факторів ризику вторинних соматичних захворювань або їх ускладнень терапевтичного континууму серед ВІЛ-інфікованої популяції. Тому метою нашого дослідження було вивчення і оцінка епідеміологічних особливостей формування та профілактики факторів ризику терапевтичного континууму серед ВІЛ-інфікованої популяції. Обстежена репрезентативна вибірка з ВІЛ-інфікованого населення м. Андижан у віці від 20 до 69 років кількістю 507 чоловік. Дослідження проведено спільно з Андижанським обласним центром з профілактики та боротьби зі СНІДом серед 263 жінок і 244 чоловіків.

Комплексне дослідження проводили з використанням стандартизованих і уніфікованих опитувальних, інструментальних та біохімічних методів. Застосований науковий підхід схвалюється в сучасних дослідженнях

і рекомендується міжнародним досвідом для широкого використання. Діагностику ВІЛ-інфекції СНІДу здійснювали в лабораторіях обласного центру боротьби зі СНІДом за специфічними (ІФА – для виявлення анти-тіл в плазмі крові за 4 поколінням тест-систем), експрес (швидкими) тестами для виявлення антитіл до ВІЛ у слині, крові, сироватці та плазмі крові, імуноблотом. Методом полімеразної ланцюгової реакції, а також неспецифічними методами визначали кількість СД-4 лімфоцитів з дотриманням стратегії тестування відповідно до рекомендацій ВООЗ.

У численних дослідженнях встановлено, що з поведінкових факторів ризику значущими є АГ, зловживання алкоголем, куріння, нераціональне харчування, гіподинамія, мікроелементози і порушення ліпідного обміну. Дослідники стверджують, що саме ці чинники роблять найбільший внесок у показники терапевтичного континууму і всіх втрат непрацездатності населення будь-якої країни. У зв'язку з цим нами була вивчена епідеміологія поведінкових факторів ризику серед ВІЛ-інфікованого населення з метою з'ясування справжніх даних про частоту поширеності цих факторів в популяції ВІЛ-інфікованих.

Як відомо, в сучасних дослідженнях показана пріоритетна роль АГ в розвитку терапевтичного континууму. Виходячи з цього була вивчена поширеність АГ у дослідженій популяції ВІЛ-інфікованих. Нами встановлено, що 19,7 % ВІЛ-інфікованих пацієнтів мають АГ. Частота АГ серед чоловіків достовірно вища (24,6 %), ніж у жінок (15,2 %), тобто відзначено, що практично кожен п'ятий з ВІЛ має АГ.

З метою розробки більш досконалого модуля формування несприятливих епідеміологічних умов щодо терапевтичного континууму у ВІЛ-інфікованої популяції нами також були вивчені і оцінені поряд з поведінковими такі фактори ризику, як характеристики сімейного статусу, житлово-побутових умов, соціального і освітнього статусу на тлі ВІЛ-інфекції.

Отримані нами дані в цьому відношенні показали, що на розвиток окремих поведінкових факторів ризику у ВІЛ-інфікованих соціально-економічні фактори впливають наступним чином: на розвиток АГ – у 30,7 % випадках, на поширеність тютюнопаління – у 40,3 %, на збільшення схильності до ЗУА – у 49,1 %, на МТОЗи – у 58,9 %, на ГГЛ – у 36,4 %, на ІМТ – у 1,2 %, на ПМТ – у 77,5 %, на збільшення ПНС – у 45,6 %, на ГХС – у 31,2 % і на ГТГ – у 31,7 %.

У літературі для порівняння схожих даних про ВІЛ-населення практично немає.

Таким чином, як було сказано вище, поєднана патологія створює нову клінічну ситуацію, що вимагає обліку її особливостей при виборі лікувально-діагностичної та профілактичної тактики. Вплив коморбідної патології на клінічні прояви, діагностику, прогноз і лікування багатогранний і взаємний.

Коморбідність призводить до взаємного впливу на перебіг захворювань, характер і тяжкість ускладнень, нерідко ускладнює діагностику, визначає особливості вибору антигіпертензивних препаратів. Наявність коморбідних

захворювань і високого кардіоваскулярного ризику сприяє збільшенню тривалості госпіталізації, настанню інвалідності, перешкоджає проведенню реабілітації в необхідному обсязі, збільшує кількість ускладнень. У рекомендаціях Європейського товариства кардіологів і Європейського товариства з артеріальної гіпертензії визначені підходи до тактики ведення пацієнтів з АГ і супутньою патологією, засновані на даних доказової медицини. У більшості проведених рандомізованих клінічних досліджень включаються пацієнти з ізольованою артеріальною гіпертонією, коморбідність при цьому є критерієм виключення, що не дозволяє застосовувати результати цих досліджень у пацієнтів з поєднанням декількох взаємообтяжуючих захворювань.

Узагальнюючи викладене вище, слід зауважити, що поєднання АГ з різними патологічними процесами, які погіршують життєвий прогноз, істотно підсилює танатогенний потенціал самої АГ і вимагає широкої участі фахівців різних профілів в модифікації серцево-судинного ризику. Наступне десятиліття буде спрямовано на пошук шляхів зниження впливу коморбідного навантаження на серцево-судинний ризик при АГ. Проблема АГ і коморбідності дуже багатогранна і зберігає свою актуальність для подальших наукових досліджень. Наявність коморбідності вимагає індивідуального підходу, комплексної діагностики і лікування з урахуванням всіх наявних патологій.

Наявність коморбідних станів супроводжується поліпрагмазією, що ускладнює контроль над ефективністю терапії, знижує прихильність до лікування, сприяє збільшенню ймовірності розвитку місцевих і системних побічних ефектів лікарських препаратів. Лікування коморбідних станів вимагає ретельного спостереження вимог раціональної фармакотерапії, високого професіоналізму.

Впровадження науково-практичного підходу до діагностики, лікування, профілактики коморбідних станів, на чолі яких стоїть серцево-судинна проблема, формує глибоке професійне мислення у молодого фахівця і захоплює досвідченого практикуючого лікаря до потреби постійного самовдосконалення в галузі коморбідної кардіології.

Список посилань

1. Абдуллаева М. А., Гиясова Г. М., Заляліева М. В. Развитие эпидемии ВИЧ-инфекции среди женщин в Узбекистане. *Ibn Sino - Avicenna*. – 2005. №3–4. С. 86.
2. Аналитический материал ВИЧ/СПИД в России: тенденции, проблемы, меры противодействия / Сслшонский А П., Поляков С. В., Мазус А И. и др. М., 2006.
3. Бахринов Х. П. Некоторые особенности распространения ВИЧ/СПИДа в Республике Узбекистан. *Актуал. пробл. гигиены, санитарии и экологии: матер, науч.-практ. конф., посвящ. 70-летию НИИ санитарии, гигиены и профзаболеваний*. Ташкент, 2004. С. 271.

4. ВИЧ-инфекция / А. Г. Рахманова, Е. Н. Виноградова, Е. Е. Воронин, А. А. Яковлев. СПб., 2004. С. 608–609.
5. Гиясова Г. М. Особенности распространения вируса иммунодефицита человека (ВИЧ) среди женщин, составляющих группы повышенного риска в Узбекистане: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Ташкент, 2005. 21 с.
6. Залялиева М. В. Иммунитет при ВИЧ-инфекции. *Журн. теоретич. и клинич. мед.* 2004. № 1. С. 85–91.
7. Клинические рекомендации: ВИЧ инфекция и СПИД/под ред. А.В.Покровского. – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2006. 128 с.
8. Малышева О. А. Характеристика вторичного иммунодефицита у больных с патологией вегетативной нервной системы: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Новосибирск, 1996. – 26 с.
9. Ниязов З. М. Популяционные аспекты терапевтического континуума и некоторые вопросы ее первичной профилактики: автореф. дис ... канд. мед. наук. Андижан, 2004. – С. 6–11
10. Хакимов М. М., Акбаров А. С., Бойбусинов Э. У. Клинико-эпидемиологический анализ ВИЧ-инфекций и структура ВИЧ-инфицированных инфекций. *Мед. Журнал Узбекистана.* 2001. № 5–6. С. 48–50.
11. Шальнова С. А., Деев А. Д. Характеристика пациентов высокого риска. Результаты эпидемиологической части научно-образовательной программы ОСКАР. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* 2006. № 6. С. 58–63.
12. Эпидемиологическая ситуация по ВИЧ/СПИД в мире и в Республике Узбекистан / О. Я. Якубов, Н. С. Салиева, Н. Д. Джураев и др. *III съезд дерматовенерологов Узбекистана: сб. науч. трудов.* Ташкент, 1997. С. 79–81.

8. ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕБІГУ ГІПЕРТОНІЧНОЇ ХВОРОБИ У ЖІНОК ПОСТМЕНОПАУЗАЛЬНОГО ПЕРІОДУ З ПОРУШЕННЯМИ МІНЕРАЛЬНОЇ ЩІЛЬНОСТІ КІСТКОВОЇ ТКАНИНИ ТА З ДИСЛІПІДЕМІЄЮ

В усьому світі серцево-судинні (ССЗ) називають епідемією, оскільки вони не тільки значно погіршують якість життя, але і є основною причиною смертності у багатьох економічно розвинених країнах, в тому числі в Україні [9, 10, 13, 14, 29]. Численні дослідження були проведені з метою виявлення соціально-економічних, демографічних особливостей розвитку ССЗ, в яких велику частину обстежених склали чоловіки [3, 10], хоча останнім часом все більше значимим виявляється підвищений ризик серцевих захворювань саме у жінок [23, 28]. Зокрема, у США у 38, 2 млн жінок (34,1 %) діагностують ССЗ, а з факторами ризику їх розвитку – ще більше, що свідчить про глобальність проблеми збереження здоров'я людей, тому першочерговим завданням є зниження факторів ризику ССЗ [32, 36, 38].

Згідно з численними даними, в Україні питома вага гіпертонічної хвороби (ГХ) у структурі захворюваності на ССЗ досягає 43,9 % [1,14]. Протягом останніх років відбувається зростання внеску серцево-судинних та цереброваскулярних захворювань у формуванні показника «тягаря» хвороб (DALY): у чоловіків – на 27 %, у жінок – на 33 %. Близько 50 % «тягаря» цих захворювань пов'язано з підвищеним АТ [5, 7].

Від ГХ страждає близько 25 % дорослого населення світу, а поширеність її, за прогнозами, у 2025 році зросте до 1,5 млрд осіб [1, 15]. Близько 7,6 млн передчасних смертей (близько 13,5 % загального числа), 54 % інсультів та 47 % подій, викликаних ішемічною хворобою серця, виникають внаслідок підвищеного АТ [2, 7, 21].

В Україні нараховують майже 12 млн осіб, хворих на ГХ, що становить близько 30 % дорослого населення. Згідно зі статистикою, лише 60 % людей знають, що у них підвищений АТ, із них 50 % лікуються, а постійно ефективно лікуються лише 14 % міського населення та 8 % сільського населення [1, 3, 9, 22]. Окрім важких ускладнень для судинної системи, серця та нирок, ГХ сприяє ранньому старінню організму, зниженню пам'яті та інтелекту. Артеріальна гіпертензія супроводжує ожиріння, ЦД, атеросклероз, які часто розвиваються вже у віці 40–50 років [10, 21].

З періодом розвитку атеросклеротичного ураження судин з віком збігається процес зниження мінеральної щільності кісткової тканини (МЩКТ), який призводить до остеопорозу, що характеризується зменшенням кісткової маси, порушенням мікроархітекtonіки кістки з наступним підвищенням її крихкості [8, 17, 29, 39]. Висока поширеність остеопорозу в популяції (насамперед у жінок), робить цю проблему однією з найбільш важливих у сучасній медицині [19].

Зі збільшенням кількості чинників ризику та тривалості їх впливу на організм, особливо у жінок постменопаузального періоду, збільшується

вірогідність виникнення фатальних катастроф (інсульт, ІМ) [34]. Тому важливим є вивчення показників МЩКТ при наявності захворювань серцево-судинної системи, а саме ГХ, у жінок в постменопаузальному періоді.

На сьогодні відомо, що у жінок з віком збільшується частота виникнення ГХ: показник поширеності ГХ у віці до 60 років вищий у чоловіків, ніж у жінок, але ситуація змінюється на протилежну після 60 років [4, 27]. В свою чергу ГХ є основним фактором ризику розвитку ССЗ та смертності у жінок в період постменопаузи [6] та негативно впливає на якість їх життя [5, 6].

Хоча механізми, відповідальні за гендерні відмінності щодо контролю АГ, ще недостатньо вивчені, є істотні докази, що статеві гормони (тестостерон та естроген) відіграють важливу роль у гендерних відмінностях перебігу АГ та пов'язані з регуляцією АТ [6]. Однією з основних причин значного зростання поширеності ГХ у жінок віком старше 50 років є настання менопаузи, що зумовлює розвиток дефіциту естрогенів [6, 21].

Дефіцит естрогенів після настання менопаузи, з одного боку, можна розцінювати як закономірний фізіологічний процес, з іншого – він є підставою для багатьох розладів метаболізму і регуляції серцево-судинної системи [31].

При дефіциті естрогенів у постменопаузальний період відбувається гіперактивація симпатичної нервової системи та підвищення АТ [6]. Естрогени є вазоактивними субстанціями, які впливають на всі шари артеріальної стінки резистивних судин, знижуючи АТ. Естрогенам притаманні ендотелійзалежний і ендотелійнезалежний судинорозширювальні ефекти. Таким чином, з настанням менопаузи знижується ендотелійзалежна вазодилатація, що пов'язано із зниженням продукції оксиду азоту. Окрім того, дефіцит естрогенів призводить до вазоконстрикції внаслідок зростання потоку кальцію в клітини гладеньких м'язів [28, 31].

За даними ряду авторів, постменопаузальна ГХ характеризується певними особливостями. Зокрема, приблизно у 50 % пацієнток відзначається натрійзалежна ГХ [35]. Прогресуюча втрата гормональної активності у постменопаузальний період зумовлює формування порушень ліпідного спектра: рівня ХС ЛПНЩ та ХС ЛПВЩ і ТГ, а також продуктів ліпопероксидації [12], що впливає на підвищення ризику розвитку ССЗ, зокрема ГХ [24, 25].

Підвищення АТ у постменопаузальний період зумовлене підвищенням судинного опору. Змінам у судинах, що призводять до підвищення АТ, сприяють зниження продукції простагліцину, збільшення рівня ендотеліну, зниження ендотелійзалежної вазодилатації [5, 11].

Втрата захисних ефектів естрогенів у зв'язку з прогресуючою гіпоестрогенією після настання періоду менопаузи визначає когорту жінок, особливо схильних до підвищення АТ, з більш тяжчим перебігом ГХ [26].

При ГХ, як відомо, особливо у жінок у постменопаузі, часто спостерігаються процеси демінералізації кісткової тканини [8, 21]. Протягом

останніх років у світі спостерігається істотне зростання інтересу науковців до ґрунтового вивчення проблеми розладів мінерального гомеостазу і кісткового метаболізму при ССЗ [9, 29, 33, 37], яке зумовлено тим, що у ряді досліджень було виявлено певний зв'язок цих розладів зі зростанням ризику смертності у хворих із ССЗ [29, 37, 39].

ССЗ, які обумовлені атеросклерозом, а також остеопороз відносяться до захворювань з високим ступенем ризику передчасної смерті [4, 19]. Атеросклероз та остеопороз, наслідками яких є, відповідно, серцево-судинні катастрофи і переломи кісток скелету, – часті причини зниження якості життя і летальності у хворих людей старше 50 років [19, 24, 35]. У цій віковій групі ризик судинних ускладнень, пов'язаних з атеросклеротичним ураженням судин, складає близько 50 %, а ризик остеопоротичних переломів хребта і/або стегнової кістки після 50 років протягом решти життя складає біля 20 % [8, 29, 39]. Щодо жіночої популяції, то в цілому по Європі 60-річна жінка має 46 % ризику захворіти на ІХС впродовж решти життя і 31 % ризику померти від цієї патології та остеопорозу з переломом стегна відповідно 15 і 1–5 % [30, 34, 39].

АГ і остеопороз – захворювання, які впродовж тривалого часу можуть клінічно нічим не проявлятися. Їхня соціальна та економічна значимість визначається в основному їх ускладненнями, такими, як судинні катастрофи при АГ і переломи при остеопорозі. Існують дані про певний взаємозв'язок між цими захворюваннями, при яких часто спостерігаються порушення в позаклітинному обміні кальцію, що може визначати МЩКТ у пацієнтів з остеопорозом [8, 29]. Ці порушення включають у першу чергу зниження рівня кальцію, в тому числі й іонізованого, підвищення кальціурії, підвищення концентрації паратиреоїдного гормону в плазмі крові та підвищення кишкової абсорбції кальцію [8, 19].

У жіночій популяції гіпоестрогенія є дуже важливим біологічним фактором, який є спільним для ССЗ, пов'язаних з атеросклерозом, та остеопорозу [8, 18, 23]. Відомо, що естрогени проявляють різнобічну дію на серцево-судинну систему, прямо і опосередковано впливаючи на судинну стінку і міокард, а також обумовлюють ряд метаболічних процесів, зокрема у кістковій тканині [10, 16]. Ідентифікація нових факторів ризику, які пов'язані зі зниженою кістковою масою, викликають інтерес і могли б допомогти виявляти осіб з високим ризиком для проведення профілактичних заходів [20].

Збільшення частоти виявлення АГ серед людей працездатного віку, особливо в умовах коморбідності із супутніми захворюваннями і патологічними станами, порушення функцій органів-мішеней, зниження якості життя хворих і небезпека розвитку фатальних ускладнень, які часто виникають при прогресуванні атеросклерозу, залишають актуальними питання профілактики, ранньої діагностики, ефективного лікування, запобігання ускладнень АГ і вимагають свого вирішення у таких хворих.

Мета нашої роботи – дослідити особливості МЩКТ, ліпідного спектра, ПОЛ та АОС у хворих на ГХ жінок в постменопаузальному періоді. Удослідження включено 186 пацієнток із ГХ II стадії, 2-го та 3-го ступенів АГ віком від 45 до 62 років і середньою тривалістю захворювання ($7,5 \pm 2,1$) року. Під час первинного обстеження пацієнток рівень офісного САТ у них становив ($171,2 \pm 6,4$) мм рт. ст., діастолічного артеріального тиску (ДАТ) – ($107,1 \pm 3,2$) мм рт. ст. Усіх обстежених жінок було розподілено наступним чином: до 1-ї (основної) групи увійшло 134 пацієнтки у постменопаузальному періоді із ГХ II стадії з 2-м (52,1 %) та 3-м (47,9 %) ступенями АГ, до 2-ї групи (група порівняння) увійшло 52 жінки зі збереженою менструальною функцією з ГХ II стадії з 2-м (57,4 %) та 3-м (42,6 %) ступенями АГ. Контрольну групу становили 30 здорових жінок, з яких 16 були у постменопаузальному періоді та 14 – зі збереженою менструальною функцією.

Загальноклінічні обстеження для хворих на АГ жінок включали: збір скарг та анамнезу, клінічний огляд, вимірювання АТ на обох руках, вимірювання маси тіла та окружності талії, лабораторне обстеження (загальні аналізи крові та сечі, визначення у крові креатиніну, холестерину і його фракцій, глюкози, калію, натрію), аналіз сечі за Нечипоренком, ЕКГ у 12 стандартних відведеннях, ЕхоКГ, огляд очного дна. Додаткові дослідження для хворих включали добовий моніторинг АТ, визначення мікроальбумінурії та добової протеїнурії.

Поряд із загальноклінічними методами обстеження усім пацієнткам було проведено: оцінку структурно-функціонального стану кісткової тканини методом двохфотонної рентгенівської денситометрії за допомогою денситометра (DualEnergy X-Ray Absorptiometry-DXA), дослідження ліпідного спектра (визначення рівня ЗХС, ХС ЛПВЩ, ХС ЛПНЩ, ТГ, розрахунок коефіцієнта атерогенності (КА)), а також оцінка стану ПОЛ, зокрема МА та дослідження активності АОС (вивчення рівня сульфгідрильних груп (SH-груп), активності каталази (КТ) та супероксиддисмутази (СОД)).

Методи дослідження МЩКТ реалізовані на двохфотонному рентгенівському абсорбціометрі DXA фірми Lunar Corporation (USA) і базуються на принципах, в основі яких лежить порівняння даних про МЩКТ, отриманих при дослідженні конкретного хворого, та даних із урахуванням найбільш сталих популяційних показників (вік, маса, зріст тощо). Система DXA дала змогу проводити вимір двох анатомічних ділянок: поперекових хребців (L1-L4) в передньозадній проекції та проксимального відділу стегнової кістки (трих ділянок: шийки, трикутника Варда, великого вертела). Спеціалізоване програмне забезпечення дозволило точно локалізувати та вимірювати структури і визначати мінеральну щільність тільки певної ділянки кісткової тканини.

У денситограмі нами було використано такі позначення: ВМС (bone mineral content) – вміст мінералів у досліджуваній кістковій тканині (в даному випадку – хребцях поперекового відділу хребта), який на 95 %

зумовлений солями кальцію (результат вимірювання виражається в грамах); Width – ширина хребця (результат вимірювання виражається в сантиметрах); Height – висота хребця (результат вимірювання виражається в сантиметрах); при сумарній оцінці висоти 2–4 хребців (їх висотні характеристики додаються); Area – площа хребця (обчислюється за результатами двох попередніх вимірів, результат вимірювання виражається в сантиметрах квадратних); BMD – мінеральна щільність досліджуваної кісткової тканини (обчислюється за формулою $BMD = BMC / Area$, результат вимірювання виражається в грамах на сантиметр квадратний).

Young-adult (YA) об'єднує два показники: перший (YA, %), який відображає відсоткове співвідношення МЩКТ у пацієнта, другий (T) – стандартизоване відхилення від пікового популяційного показника. Фактично ці два показники характеризують МЩКТ пацієнта відносно «пікової» мінеральної щільності. Age-Matched (AM) об'єднує два показники: перший (AM, %) відображає відсоткове співвідношення МЩКТ у пацієнта до стандартного середнього популяційного показника, другий (Z) – стандартизоване відхилення від середнього популяційного показника. Фактично ці два показники і характеризують МЩКТ пацієнта відносно МЩКТ здорової групи людей тієї самої популяції та вікової групи.

Важливими коефіцієнтами для розрахунку МЩКТ були значення Z та T, які є статистичними показниками стандартного відхилення та набувають в інтерпретації денситограми таких значень: T – відхилення МЩКТ від показників середньої максимальної кісткової маси, виражається у вигляді стандартного відхилення та вказує на ступінь ризику переломів; Z – відхилення МЩКТ від середніх показників, характерних для здорових людей відповідної статі та віку, виражається у вигляді стандартного відхилення та дозволяє прогнозувати динаміку змін кісткової маси (ризик переломів у майбутньому).

Наявність остеопорозу діагностували згідно з рекомендаціями WHO за відхиленням T-критерію більше – 2,5 SD від нормальних величин, остеопенію – при відхиленні показників T-критерію від -1,0 до -2,5 SD. Серед пацієнок з остеопенічним синдромом виділяли остеопенію I-го ступеня (відхилення T-критерію від -1,0 до -1,5 SD), остеопенію II-го ступеня (відхилення T-критерію від -1,5 до -2,0 SD), остеопенію III-го ступеня (відхилення T-критерію від -2,0 до -2,5 SD).

Для об'єктивізації оцінки повторних денситограм хворих у процесі спостереження нами було проведено оцінку динамічних показників МЩКТ. За основу взято індекс ремоделювання кісткової тканини (ІРКТ). Загальна методика обрахунку ІРКТ: за даними двох денситограм одного і того ж хворого визначали наступні показники:

а) абсолютний середньорічний приріст кісткової тканини Δ BMD (показник ремоделювання кісткової тканини):

$$\Delta \text{BMD} = \text{BMD}_1 - \text{BMD}_2,$$

де BMD_1 – показник МЦКТ під час першого вимірювання, г/см²; BMD_2 – показник МЦКТ під час другого вимірювання через 12 міс, г/см²;

б) середньорічний темп приросту від вихідного, %:

$$\Delta \text{BMD} = (\text{BMD}_2 - \text{BMD}_1) / \text{BMD}_1 \times 100 \%,$$

де BMD_1 – показник МЦКТ під час першого вимірювання, г/см²; BMD_2 – показник МЦКТ під час другого вимірювання через 12 міс, г/см²;

в) середньорічний темп приросту кісткової тканини Δ YA по відношенню до «пікового» показника:

$$\Delta \text{YA} = \text{YA}_2 - \text{YA}_1,$$

де YA_1 – відносний показник відхилення від показників групи «молодих здорових» під час першого вимірювання, %; YA_2 – відносний показник відхилення від показників групи «молодих здорових» під час другого вимірювання через 12 міс, %;

г) середньорічний темп приросту кісткової тканини Δ AM по відношенню до «вікового» показника:

$$\Delta \text{AM} = \text{AM}_2 - \text{AM}_1,$$

де AM_1 – відносний показник відхилення від показників вікової групи під час першого вимірювання, %; AM_2 – відносний показник відхилення від показників вікової групи під час другого вимірювання через 12 міс, %;

д) середньорічний індекс мінералізації кісткової тканини Δ BMC:

$$\Delta \text{BMC} = (\text{BMC}_2 - \text{BMC}_1) / \text{BMC}_1 \times 100 \%,$$

де BMC_1 – показник вмісту мінералів під час першого вимірювання, г; BMC_2 – показник вмісту мінералів під час другого вимірювання через 12 міс., г.

Статистичну обробку отриманих результатів виконували за допомогою пакета статистичних програм «Statistica 6.0» (StatSoft, Inc., USA). Розподіл параметричних показників у вибірках перевіряли на відповідність закону нормальності (гаусівський розподіл) за критерієм Шапіро–Вілкса. Оскільки розподіл більшості показників суттєво відрізнявся від нормального ($p < 0,05$), то ці характеристики описували, подаючи медіану, нижній і верхній квартилі. Порівняння рангових і параметричних показників між групами виконували з використанням непараметричного критерію Манн–Уїтні. Для оцінки динаміки параметричних і рангових характеристик в середині груп застосовували парний критерій Вілкоксона. Для оцінки корелятивних зв'язків між параметричними показниками визначали лінійну кореляцію (r-критерій Пірсона), для рангових характеристик – рангову кореляцію (критерій Кендалла). Для визначення предикторів важкості остеодифіциту було проведено багатфакторний покроковий аналіз.

Аналіз МЦКТ у жінок із ГХ постменопаузального (1-а група) і репродуктивного (2-а група) періодів показав, що у пацієнок із ГХ в постменопаузі значення BMD становило [1,155 (1,105–1,175)] г/см² і було дещо

нижчим, ніж у жінок із збереженою менструальною функцією, у яких медіана показника BMD була [1,182 (1,115–1,204)] г/см² ($p > 0,05$). Достовірно нижчими були показники T у пацієток із ГХ в постменопаузі порівняно із цим показником у пацієток із збереженням менструальної функції, які склали відповідно [-0,22 (-0,63)–(0,03)] ум.од. та [-0,05 (-0,29)–(0,12)] ум.од. ($p < 0,05$).

При аналізі показників мінералізації кісток у пацієток на ГХ в постменопаузальному періоді виявилось, що показники BMD і T були відповідно на 11,3 % ($p < 0,05$) і на 14,4 % ($p < 0,05$) нижчими порівняно з показниками контрольної групи здорових жінок такого ж віку без АГ, і ця різниця була достовірною. Очевидно, це обумовлено негативним впливом самої ГХ у даній групі пацієток.

Нами проаналізовано зміни МЦКТ у жінок із ГХ залежно від тривалості постменопаузального періоду (табл. 8.1).

Таблиця 8.1

Показники мінеральної щільності кісткової тканини у жінок із ГХ залежно від тривалості постменопаузального періоду

Показник	Жінки репродуктивного періоду	Тривалість постменопаузи, роки			
		До 3	3–6	7–10	> 10
BMD L ₁₋₄ , г/см ²	1,156 (1,106–1,170)	1,052 (0,968–1,072) $p < 0,05$	1,114 (1,033–1,144) $p < 0,05$ $p_1 > 0,05$	0,989 (0,958–1,108) $p < 0,05$ $p_1 > 0,05$ $p_2 < 0,05$	0,932 (0,884–1,095) $p < 0,05$ $p_1 > 0,05$ $p_2 < 0,05$ $p_3 > 0,05$
T в L ₁₋₄ , ум.од.	-0,23 [(-0,70) – (0,06)]	-1,19 [(-1,50)–(-0,93)] $p < 0,05$	-1,09 [(-1,25)–(-0,03)] $p < 0,05$ $p_1 > 0,05$	-1,60 [(-2,00)–(1,12)] $p < 0,05$ $p_1 < 0,05$ $p_2 < 0,05$	-1,68 [(-2,60)–(-1,15)] $p < 0,05$ $p_1 < 0,05$ $p_2 < 0,05$ $p_3 > 0,05$
Z в L ₁₋₄ , ум.од.	-0,40 [(-0,65)–(-0,26)]	-0,89 [(-1,11)–(-0,50)] $p < 0,05$	-0,40 [(-1,28)–(-0,18)] $p > 0,05$ $p_1 < 0,05$	-0,95 [(-1,60)–(-0,78)] $p < 0,05$ $p_1 > 0,05$ $p_2 < 0,05$	-0,95 [(-1,60)–(-0,35)] $p < 0,05$ $p_1 > 0,05$ $p_2 < 0,05$ $p_3 > 0,05$

Примітки: 1) p – достовірність відмінності порівняно з показниками групи жінок репродуктивного періоду; 2) p₁ – достовірність відмінності порівняно з показниками групи жінок з тривалістю менопаузи до 3 років; 3) p₂ – достовірність відмінності порівняно з показниками групи жінок з тривалістю менопаузи 3–6 років; 4) p₄ – достовірність відмінності порівняно з показниками групи жінок з тривалістю менопаузи 7–10 років.

При цьому аналіз показників проводився при наступній тривалості постменопаузи: до 3, 3–6, 7–10 років і більше 10. Ефект менопаузи був виражений вже в першій 3-річній постменопаузальний період порівняно з таким у жінок до настання менопаузи. У наступних періодах відбувалося подальше зниження показників BMD, T і Z з найбільш вираженим остеодефіцитом при тривалості постменопаузального періоду більше 10 років. Показники T і BMD суттєво знижувалися в ранньому періоді постменопаузи (до 3 років), а також у пізньому постменопаузальному періоді з тривалістю більше 7–10 років ($p < 0,05$).

Таким чином, у жінок із ГХ в постменопаузальному періоді спостерігається найбільше зниження денситометричних показників і відповідно погіршення МЦКТ протягом перших трьох років після настання менопаузи, а також в пізньому постменопаузальному періоді при тривалості менопаузи понад 7–10 років. Можна припустити, що більш швидке зниження гормональної активності та початок менопаузи у жінок з тривалою АГ може в певній мірі обумовлюватись порушенням системного гемодинамічного забезпечення функціонування репродуктивної системи.

У пацієнок в постменопаузальному періоді були вивчені ті ж показники стану кісткової тканини в наступні вікові періоди: до 50, у 50–54, 55–59 років та старше 60 (табл. 8.2). Встановлено, що у жінок віком 50–54 роки показники BMD і T знижувались більше, ніж в попередній та наступних вікових групах.

Таблиця 8.2

Показники мінеральної щільності кісткової тканини у жінок з есенціальною АГ постменопаузального періоду у різних вікових групах

Показник	Жінки в постменопаузальному періоді, n = 134, роки			
	до 50	50–54	55–59	> 60
BMD L ₁₋₄ , г/см ²	1,033 (0,958–1,071)	0,959 [(0,918–0,987)] p < 0,05	1,081 (0,989–1,144) p > 0,05 p ₁ < 0,05	0,989 (0,926–1,107) p < 0,05 p ₁ > 0,05 p ₂ < 0,05
T в L ₁₋₄ , ум. од.	-1,15 [(-1,60)–(-0,73)]	-1,68 [(-0,90)–(-0,98)] p < 0,05	-1,31 [(-1,88)–(-1,10)] p < 0,05 p ₁ > 0,05	-1,60 [(-2,33)–(-1,22)] p < 0,05 p ₁ > 0,05 p ₂ < 0,05
Z в L ₁₋₄ , ум.од.	-0,95 [(-1,13)–(-0,63)]	-1,08 (-1,63)–(-0,30)] p > 0,05	-0,83 [(-1,63)–(-0,23)] p > 0,05 p ₁ > 0,05	-1,15 [(-1,13)–(-0,30)], p > 0,05 p ₁ > 0,05 p ₂ > 0,05

Примітки: 1) p – достовірність відмінності порівняно з такою у групі до 50 років;
2) p₁ – достовірність відмінності порівняно з такою у групі 50–54 років;
3) p₂ – достовірність відмінності порівняно з такою у групі 55–59 років.

При багатофакторному аналізі у жінок із ГХ при введенні в регресію крім факторів віку, тривалості захворювання незалежним предиктором прогресування остеопорозу визначається саме факт настання менопаузи (табл. 8.3). При цьому незалежними предикторами залишаються тривалість захворювання і ступінь підвищення АТ, а вік виключається з регресії у ході покрокового аналізу, і щодо прогресування остеодefіциту при АГ у даному віковому діапазоні вік фактично виявився сурогатним виразом факту менопаузи.

Таблиця 8.3

Регресійний аналіз предикторів прогресування остеопорозу у жінок із ГХ

Показник	Коефіцієнт β	P
Вік	- 0,00328	0,96553
Ступінь АГ	0,28081	3,87654E-05
Тривалість АГ	0,42584	2,04603E-08
Менопауза	0,15968	0,034389

Таким чином, можна стверджувати, що менопауза у жінок з притаманними їй гормональними змінами є одним з факторів ризику прогресуючого зниження МЩКТ у хворих на ГХ і спричиняє суттєвий вплив на процеси ремоделювання кісткової тканини у жінок у постменопаузальному періоді. А прогресування остеопенії та остеопорозу у хворих на АГ зумовлено впливом не тільки таких загальних остеопоротичних факторів, як стать, постменопауза, вік, але, цілком ймовірно, і негативним впливом самої АГ та порушеннями кальцієвого обміну, які спостерігаються при есенціальній АГ.

Нами встановлені кореляційні зв'язки між основними показниками мінеральної насиченості кісткової тканини та рівнями САТ і ДАТ у хворих на ГХ жінок у постменопаузальному періоді (табл. 8.4).

Таблиця 8.4

Кореляційні зв'язки показників мінеральної щільності кісткової тканини і рівнів АТ

Показник	BMD	T-критерій	Z-критерій
Рівень САТ	-0,38 p < 0,01	-0,51 p < 0,01	-0,32 p < 0,01
Рівень ДАТ	-0,36 p < 0,01	-0,47 p < 0,01	-0,30 p < 0,01

Як видно з наведених даних, найвищі коефіцієнти кореляції з негативним знаком встановлені між САТ, ДАТ та T-параметром, а також власне з BMD. При аналізі показників МЩКТ і тривалості захворювання хворих на ГХ жінок виявлено непрямий достовірний кореляційний зв'язок між цими параметрами ($r = 0.46$, $p < 0,01$).

Нами проведено аналіз порушень ліпідного обміну у жінок із ГХ в залежності від стану менструальної функції, що відображено в *табл. 8.5*. Встановлено, що концентрація ЗХС у жінок в постменопаузальному періоді була достовірно вищою порівняно з такою в групі жінок у репродуктивному періоді. При цьому медіана значень ЗХС у жінок у постменопаузальному періоді була на 20,5 % ($p < 0,05$) вища від аналогічного показника у групі жінок із збереженою менструальною функцією. Рівень атерогенного ХС ЛПНЩ у групі жінок в постменопаузі також був значно вищим (на 21,2 %, $p < 0,05$) порівняно з показником у жінок в репродуктивному періоді. Достовірно вищим виявився показник КА (на 16,5 %, $p < 0,05$), який засвідчив значне зростання атерогенності ліпідів плазми крові після наступлення менопаузи у хворих на ГХ жінок. ХС ЛПВЩ був єдиним з досліджених показників, який, хоча і дещо знизився у групі жінок в постменопаузальному періоді, проте достовірно не відрізнявся від аналогічного показника у жінок із збереженою менструальною функцією.

Що ж стосується концентрації ТГ у крові, то варто відмітити, що у більшості жінок із ГХ як в репродуктивному, так і в постменопаузальному періодах значення ТГ знаходились у межах нормальних показників, хоча в цілому у групі хворих жінок у постменопаузі рівень ТГ був достовірно вищим, ніж у жінок до наступлення менопаузи.

Проведений нами аналіз характеру порушень ліпідного обміну у жінок з есенційною АГ залежно від стану менструальної функції виявив у першу чергу достовірну різницю у частоті нормального стану ліпідного обміну, який спостерігали в цих групах. Так, у жінок в репродуктивному періоді в 46,4 % випадків жодних порушень ліпідного обміну не було встановлено. В той же час у жінок в постменопаузі нормальний стан ліпідного обміну спостерігався тільки у 15,3 % випадків.

Таблиця 8.5

**Показники ліпідного обміну у жінок із ГХ
залежно від стану менструальної функції**

Показник	1-а група (постменопауза), n = 134	2-а група (репродуктивний період), n = 52
ЗХС, ммоль/л	6,09 (5,64-6,68)	4,84 (4,58-5,52)*
ХС ЛПВЩ, ммоль/л	1,28 (1,19-1,33)	1,33 (1,24-1,35)
ХС ЛПНЩ, ммоль/л	4,22 (3,67-4,66)	2,99 (2,71-3,52)*
ТГ, ммоль/л	1,52 (1,31-1,80)	1,36 (1,12-1,56)*
КА, ум.од.	3,93 (3,24-4,36)	2,64 (2,44-3,17)*

*Примітка: * p – достовірна відмінність порівняно з показниками жінок постменопаузального періоду*

Порушення ліпідного обміну, які характеризувались тільки гіперхолестеринемією, у жінок в постменопаузі відмічались у 2 рази частіше, ніж у жінок в репродуктивному періоді, а гіперхолестеринемія з одночасним зниженням ХС ЛПВЩ в постменопаузі – в 19,0 % випадків проти 8,9 % ($p < 0,05$) у жінок із збереженою менструальною функцією. Складні порушення ліпідного обміну з одночасною гіперхолестеринемією, підвищенням ХС ЛПНЩ, зниженням ХС ЛПВЩ і гіпертригліцеридемією діагностувались тільки у 1,8 % хворих жінок репродуктивного віку. Відсоток випадків таких порушень ліпідного обміну у жінок в постменопаузі склав 17,5 % ($p < 0,05$). При цьому в цій групі пацієнок рідше зустрічались порушення ліпідного обміну, які проявлялись тільки гіпертригліцеридемією.

У жінок, хворих на ГХ, в репродуктивному періоді не було встановлено взаємозалежності між показниками ліпідного обміну та віком. На відміну від цієї групи хворих у жінок в постменопаузальному періоді виявився слабкий, але достовірний кореляційний зв'язок між віком і такими параметрами, як ЗХС ($r = 0,29$, $p < 0,01$) і ХС ЛПНЩ ($r = 0,27$, $p < 0,01$), а також із КА ($r = 0,22$, $p < 0,05$).

Визначені показники ліпідного обміну у жінок із ГХ в постменопаузальному періоді у різних вікових групах, при цьому умовний розподіл за віком був здійснений наступним чином: групи жінок до 50, 50–54, 55–59 і більше 60 років. Зауважимо, що медіани такого показника, як ЗХС, були вищими за рівень 5,0 ммоль/л у всіх вікових групах; із збільшенням його вже у групі пацієнок до 50 років, хоча найвищим показник був у групі хворих жінок старше 60 років. З віком, крім ЗХС, підвищувався рівень і його атерогенної фракції ХС ЛПНЩ, при цьому показники у групі 50–54 років і наступних вікових груп достовірно відрізнялися від показника у пацієнок до 50 років.

Що стосується рівня антиатерогенного ХС ЛПВЩ, то відмічено лише тенденцію до його зниження з віком, при цьому достовірної різниці в різних вікових групах не встановлено. Концентрація ТГ у крові хворих жінок в постменопаузальному періоді мала тенденцію до підвищення з віком пацієнок, проте достовірної різниці у хворих різних вікових груп не констатували.

Серед жінок в постменопаузальному періоді найнижче значення ЗХС було у групі з тривалістю менопаузи до 3 років, з більш високими його значеннями у групах з більшою тривалістю постменопаузального періоду. При цьому найвище значення ЗХС було відмічено у групі пацієнок з тривалістю менопаузи більше 10 років, і це значення достовірно відрізнялося від аналогічного показника всіх попередніх груп. Такі показники, як ХС ЛПНЩ, ХС без ЛПВЩ, виявились також у взаємозалежності з тривалістю менопаузального періоду. Зв'язок виявився прямий, і коефіцієнти кореляції склали відповідно $r = 0,41$ ($p < 0,01$) для ХС ЛПНЩ і $r = 0,38$ ($p < 0,01$) для ХС без ЛПВЩ. Коефіцієнти кореляції між цими показниками та віком наступлення менопаузи були відповідно такі: $r = 0,31$

($p < 0,01$) і $r = 0,27$ ($p < 0,01$). Значення цих показників підвищувалися зі збільшенням тривалості постменопаузального періоду, при цьому достовірна різниця з аналогічними показниками у групі жінок до трьох років тривалості постменопаузи спостерігалась у пацієток з більш ніж трирічною тривалістю постменопаузи і в наступних групах порівняно з попередніми.

В результаті проведених досліджень та аналізу отриманих результатів були встановлені кореляційні зв'язки різної сили і достовірності між тривалістю постменопаузального періоду, часом настання менопаузи і основними показниками ліпідного обміну. Прямий кореляційний зв'язок середньої сили був виявлений між концентрацією ЗХС у крові і тривалістю менопаузи ($r = 0,40$, $p < 0,01$), а з часом настання менопаузи кореляційний зв'язок виявився обернений ($r = 0,27$, $p < 0,01$), що свідчить про те, що чим раніше настає менопауза у жінок на ГХ, тим вищим може бути рівень ЗХС у крові пацієток.

Як було вказано вище, показники ХС ЛПВЩ виявились дещо нижчими у жінок в постменопаузальному періоді порівняно з показниками жінок репродуктивного періоду, хоча ця різниця не була достовірною. По мірі збільшення тривалості менопаузального періоду показники ХС ЛПВЩ дещо знижувалися, хоча достовірної різниці між групами також не встановлено. Ці результати підтверджуються і відсутністю достовірного кореляційного зв'язку між ХС ЛПВЩ і тривалістю постменопаузи. Однак дуже важливим, на наш погляд, є виявлений нами позитивний достовірний кореляційний зв'язок між ХС ЛПВЩ і часом настання менопаузи ($r = 0,39$, $p < 0,01$), що свідчить: чим більше час настання менопаузи, тим вищі рівні ХС ЛПВЩ у цих жінок. Щодо концентрації ТГ у крові пацієток з есенціальною АГ у постменопаузальному періоді, то найнижчою вона була у групі жінок з тривалістю постменопаузи до трьох років, достовірно не відрізняючись у цій групі порівняно з концентрацією ТГ у крові жінок у репродуктивному періоді. Достовірно вищими порівняно з показниками пацієток цієї групи були показники жінок, хворих на есенційну АГ, з тривалістю менопаузи 7–10 років і більше 10 років.

Розрахований показник КА у жінок, які знаходились в постменопаузі, був найнижчим у групі з тривалістю постменопаузи до 3 років. При цьому дане значення було достовірно вищим, ніж у жінок репродуктивного періоду. По мірі збільшення тривалості постменопаузи прогресивно збільшувався і показник КА з найвищим його значенням у групі пацієток з тривалістю менопаузи більше 10 років. При цьому показник КА у цій групі жінок достовірно відрізнявся від такого у всіх жінок з різною тривалістю постменопаузи.

Встановлено прямий кореляційний зв'язок між концентрацією ХС ЛПНЩ у крові та рівнем САТ і ДАТ, при цьому коефіцієнти кореляції склали відповідно: $r = 0,48$ ($p < 0,01$) для САТ і $r = 0,44$ ($p < 0,01$) для ДАТ.

Важливою є встановлена пряма кореляційна залежність середньої сили між показником КА і тривалістю постменопаузи ($r = 0,40$, $p < 0,01$), а також

обернена достовірна кореляційна залежність між показником КА і віком настання менопаузи ($r = 0,41$, $p < 0,01$). Це свідчить про те, що атерогенність ліпідів плазми обумовлена тривалістю постменопаузального періоду, а також віком настання менопаузи. Отже, чим раніше настає менопауза у жінок з ГХ, тим швидше прогресує атерогенність ліпідів плазми крові у цих жінок.

Нами були визначені та проаналізовані два основні показники, які характеризують стан МЩКТ у жінок, хворих на есенційну АГ, в постменопаузальному періоді при нормальному ліпідному спектрі та при різних порушеннях ліпідного обміну. Так, у групі пацієток без жодних порушень ліпідного спектра показники BMD і T були найвищими порівняно з показниками в інших групах хворих. У групі хворих з підвищеним рівнем ЗХС визначались нижчі значення BMD і T-критерію, ніж у хворих без порушень обміну ліпідів. Одночасне підвищення концентрації ЗХС і зниження рівня ХС ЛПВЩ у пацієток з есенційною АГ в постменопаузі супроводжувалось достовірно нижчим значенням BMD, ніж у хворих з нормальним ліпідним спектром, а показник T-критерію був достовірно нижчим порівняно як з таким даної групи хворих, так і у пацієток, в яких визначалось тільки підвищення рівня ЗХС. Найнижчими були значення BMD і T-критерію у хворих на есенційну АГ жінок в постменопаузальному періоді зі складними порушеннями ліпідного обміну, які проявлялись одночасним підвищеними рівнями ЗХС, ХС ЛПНЩ і ТГ, а також зниженням концентрації ХС ЛПВЩ у плазмі крові, і ці показники достовірно відрізнялись від аналогічних показників в усіх попередніх групах.

За результатами проведених досліджень показників ліпідного спектра був проведений розрахунок критичного віку, після якого різко зростає частка осіб з відповідними порушеннями ліпідного обміну. Так, для ЗХС у жінок з есенційною АГ в постменопаузальному періоді критичною віковою точкою виявився вік 55 років. При цьому сумарна інформативність ознаки, тобто міра інформативності Кульбаха, була досить високою і склала 1,01. Зниження рівня ХС ЛПВЩ і підвищення ТГ у крові проявили слабшу залежність в прогнозуванні даних порушень ліпідного обміну. Критична точка для ТГ у жінок з есенційною АГ в постменопаузі була у віці 58 років при сумарній інформативності ознаки 0,20. Критична вікова точка для зниження ХС ЛПВЩ у жінок в постменопаузі була ще в старшому віці – у 62 роки.

Для абсолютних значень ХС ЛПВЩ критична точка у жінок з есенційною АГ в постменопаузі знаходилась біля нижньої межі норми і становила 1,2 ммоль/л, а для ТГ – близько до верхньої межі норми (1,6 ммоль/л), тобто ці значення лежали ще в межах нормальних значень. Натомість для ЗХС критична точка знаходилась вище норми і становила 6,0 ммоль/л. При цьому сумарна інформативність ознак склала для фактора віку – 0,54, для рівня ЗХС – 0,40, ХС ЛПВЩ – 0,51, проте найвищою для жінок з АГ у постменопаузі сумарна інформативність (1,14) була констатована для такої ознаки, як підвищення рівня ТГ у крові.

Отже, чим раніше настає менопауза у жінок з есенційною АГ, тим вищий рівень ЗХС і ХС ЛПНЩ. Це слід розцінювати як ризик виникнення атеросклерозу у таких хворих в більш молодому віці. Це необхідно враховувати при проведенні первинної профілактики ішемічної хвороби серця у жінок у ранньому постменопаузальному періоді зі включенням статинів.

З урахуванням важливої ролі ліпідів і процесів ліпопероксидації в прогресуванні АГ нами вивчено рівень продуктів ПОЛ в крові хворих на есенційну АГ, що можуть спричиняти дію на тонус артеріальних судин, а також стан системи АОЗ у цих хворих. Зокрема, було визначено концентрацію вторинного продукту ПОЛ – МА, вміст відновленого глутатіону, що становить основну частку низькомолекулярних тіолів, які руйнують токсичні продукти ПОЛ шляхом нерадикального їх відновлення. Крім цього, визначали активність КТ-ферменту з антиперекисною функцією, а також активність ферменту другої лінії антиоксидантного захисту – СОД.

У обстежених нами хворих на ГХ жінок було проаналізовано показники ПОЛ і АОЗ залежно від стану ліпідного обміну цих пацієнтів (табл. 8.6).

Таблиця 8.6

**Показники ПОЛ і АОЗ у хворих з есенційною АГ
залежно від стану ліпідного обміну**

Стан ліпідного обміну	МА, мкмоль/л	SH-групи, мкмоль/л	КТ,%	СОД, ум. од.
Норма	4,78 (3,93– 5,15)	55,29 (50,99– 60,17)	24,98 (20,83– 36,05)	56,62 (50,22– 59,89)
Гіперхолестеринемія	5,59 (4,70– 6,10) p < 0,05	46,08 (43,52– 50,63) p < 0,05	32,66 (25,98– 41,93) p < 0,05	43,25 (39,70– 49,25) p < 0,05
Гіперхолестеринемія, зниження ХС ЛПВГ, гіпертригліцеридемія	6,29 (5,45– 6,59) p < 0,05 p ₁ < 0,05	39,57 (36,90– 45,12) p < 0,05 p ₁ < 0,05	36,87 (24,25– 45,80) p < 0,05 p ₁ > 0,05	38,34 (31,90– 44,73) p < 0,05 p ₁ < 0,05

Примітки: 1) p – достовірність відмінності порівняно з такою у хворих з нормальним станом ліпідного обміну; 2) p₁ – достовірність відмінності порівняно з такою у хворих з гіперхолестеринемією.

Виявилось, що концентрація МА у хворих на АГ без порушень ліпідного обміну була значно вища порівняно з контролем, але достовірно нижчою порівняно з показниками хворих з гіперхолестеринемією, особливо хворих зі складними порушеннями ліпідного обміну, що включали, окрім гіпер-

холестеринемії, одночасне зниження ХС ЛПВЩ і гіпертригліцеридемію. Водночас у більшості хворих на АГ без порушень ліпідного обміну рівень SH-груп і СОД суттєво не відрізнялись від контрольних значень. Найнижчий же рівень SH-груп – [39,57 (36,90-45,12)] мкмоль/л і найнижчу активність СОД – [38,34 (31,90-44,73)] ум. од. відмічено у групі хворих зі складними порушеннями ліпідного обміну. Щодо активності КТ, то показники її зростали одночасно з накопиченням токсичних продуктів ПОЛ, проте достовірної різниці між групами хворих з ізольованою гіперхолестеринемією і складними порушеннями ліпідного обміну не було виявлено.

Нами було встановлено кореляційні зв'язки між основними показниками ПОЛ і АОЗ та деякими показниками ліпідного обміну, а саме: ЗХС, ХС ЛПНЦ і КА (табл. 8.7).

Достовірна позитивна кореляція виявлена між концентрацією МА і вказаними вище показниками ліпідного спектра і КА, причому найвищий коефіцієнт кореляції ($r = 0,38$) був встановлений для КА. Достовірний негативний кореляційний зв'язок виявлений між показниками ліпідного обміну та вмістом SH-груп в крові і ферментативною активністю СОД. При цьому найвищі значення коефіцієнтів кореляції з негативним знаком встановлені з такими показниками ліпідного обміну, як ХС ЛПНЦ і КА. Не виявлено достовірних кореляційних зв'язків між показниками ліпідного обміну та активністю КТ.

Таблиця 8.7

Кореляційні зв'язки показників ПОЛ, АОЗ та ліпідного обміну

Показник	ЗХС	ХС ЛПНЦ	КА
МА, мкмоль/л	0,32 p < 0,05	0,35 p < 0,05	0,38 p < 0,05
SH-групи, мкмоль/л	-0,29 p < 0,05	-0,32 p < 0,05	-0,34 p < 0,05
КТ, %	0,09 p > 0,05	0,12 p > 0,05	0,11 p > 0,05
СОД, ум. од.	-0,30 p < 0,05	-0,34 p < 0,05	-0,37 p < 0,05

Оцінка частоти порушень процесів ліпопероксидації і системи АОЗ у хворих з есенційною АГ залежно від стану ліпідного обміну показала, що у хворих на есенційну АГ без порушень ліпідного обміну збільшення концентрації вторинних продуктів ПОЛ, а саме МА, було у 74,8 % випадків, а зниження активності СОД виявлено тільки у 37,5 % випадків. Відсоток хворих з підвищеним рівнем МА суттєво зростав у групах хворих з гіперхолестеринемією, особливо при одночасному підвищенні ЗХС, ТГ з одночасним зниженням ХС ЛПВЩ. Серед хворих з дисліпідеміями практично у всіх випадках спостерігались підвищення концентрації МА, порушення активності КТ і зниження активності СОД.

Виявилось, що у хворих жінок в постменопаузі концентрація МА була достовірно вищою порівняно з такою у жінок репродуктивного періоду і становила (5,99 (5,10–6,41)) мкмоль/л. У групі жінок у постменопаузальному періоді проявилася тенденція до підвищення активності КТ, що може бути розцінено як компенсаторна активація при накопиченні токсичних продуктів ПОЛ. Разом з тим у групі жінок у постменопаузі встановлено достовірно нижчий рівень SH-груп, які знешкоджують продукти ПОЛ шляхом нерадикального їх відновлення. Крім цього, варто відзначити достовірно нижчу ферментативну активність СОД у жінок в постменопаузі порівняно з групою жінок зі збереженою менструальною функцією.

У хворих на ГХ жінок був проведений аналіз показників, які характеризують інтенсивність ліпопероксидації і функціонування АОС в залежності від тривалості постменопаузального періоду (табл. 8.8). Згідно з наведеними даними, у жінок в постменопаузальному періоді достовірно вищий рівень МА у крові, ніж у жінок репродуктивного періоду. Проте варто відмітити, що максимальний рівень продуктів ПОЛ виявлений у групі жінок з тривалістю менопаузи 7–10 років з незначним зниженням його у хворих жінок з більшою тривалістю менопаузи, що може свідчити про уповільнення інтенсифікації процесів ліпопероксидації у жінок в пізньому постменопаузальному періоді.

Рівень SH-груп у крові хворих на ГХ жінок при збільшенні тривалості постменопаузального періоду прогресивно знижувався. У хворих жінок всіх груп постменопаузального періоду цей показник був достовірно нижчим, ніж у жінок із збереженою менструальною функцією. Мінімальний вміст SH-груп був у групі хворих жінок з тривалістю постменопаузи більше 10 років і достовірно відрізнявся від цього показника не тільки у жінок репродуктивного періоду, але і у жінок з меншою тривалістю менопаузи. Щодо активності антиоксидантних ферментів у групах хворих жінок з різною тривалістю постменопаузального періоду, варто відмітити, що максимальна активація КТ виявлена у групі хворих жінок в ранньому постменопаузальному періоді з тривалістю до 3 років. У групах з більшою тривалістю менопаузи спостерігається поступове зниження компенсаторних можливостей антиперекисного потенціалу, що проявлялось меншою активацією КТ, незважаючи на збільшення накопичення токсичних продуктів ПОЛ.

**Показники ПОЛ і АОС у жінок із ГХ
залежно від тривалості постменопаузального періоду**

Показник	Жінки репродуктив- ного періоду	Тривалість постменопаузи, роки			
		до 3	3–6	7–10	більше 10
МА, мкмоль/л	5,12 (4,39–5,73)	5,90 (5,10– 6,45) $p < 0,05$	5,92 (5,09– 6,38) $p < 0,05$ $p_1 > 0,05$	6,09 (5,23– 6,41) $p < 0,05$ $p_1 > 0,05$ $p_2 > 0,05$	5,87 (4,99– 6,39) $p < 0,05$ $p_1 > 0,05$ $p_2 > 0,05$ $p_3 > 0,05$
SH- групи, мкмоль/л	53,44 (48,12–59,98)	45,25 (41,28– 50,09) $p < 0,05$	44,80 (40,95– 48,73) $p < 0,05$ $p_1 > 0,05$	45,29 (41,88– 50,03) $p < 0,05$ $p_1 > 0,05$ $p_2 > 0,05$	40,15 (36,18– 47,73) $p < 0,05$ $p_1 < 0,05$ $p_2 > 0,05$ $p_3 < 0,05$
КТ,%	29,96 (21,86–39,10)	37,60 (27,25– 43,46) $p < 0,05$	34,25 (25,82– 43,78) $p < 0,05$ $p_1 > 0,05$	31,68 (25,59– 40,92) $p > 0,05$ $p_1 < 0,05$ $p_2 > 0,05$	30,72 (25,77– 39,34) $p > 0,05$ $p_1 < 0,05$ $p_2 < 0,05$ $p_3 > 0,05$
СОД, ум.од.	52,62 (46,62–57,77)	43,36 (38,96– 53,28) $p < 0,05$	45,88 (40,55– 51,09) $p < 0,05$ $p_1 > 0,05$	42,73 (37,69– 47,29) $p < 0,05$ $p_1 > 0,05$ $p_2 > 0,05$	36,18 (34,15– 43,84) $p < 0,05$ $p_1 < 0,05$ $p_2 < 0,05$ $p_3 > 0,05$

Примітки: 1) p – достовірність відмінності порівняно з такою у групі жінок репродуктивного періоду; 2) p_1 – достовірність відмінності порівняно з такою у групі жінок з тривалістю менопаузи до 3 років; 3) p_2 – достовірність відмінності порівняно з такою у групі жінок з тривалістю менопаузи 3–6 років; 4) p_3 – достовірність відмінності порівняно з такою у групі жінок з тривалістю менопаузи 7–10 років.

Аналіз ферментативної активності СОД у групах хворих жінок у постменопаузальному періоді виявив прогресивне зниження можливостей антирадикального захисту у всіх групах порівняно як з контрольним значенням, так і з активністю СОД у групі хворих жінок зі збереженою менструальною функцією. Найнижчим рівень активності СОД був у групі в пізньому постменопаузальному періоді, з тривалістю більше 10 років і склав [36,18 (34,15–43,84)] ум. од. Цей показник виявився достовірно нижчим порівняно з таким у групах хворих із меншою тривалістю постменопаузального періоду.

Отже, у жінок із ГХ у постменопаузальному періоді спостерігалась значна інтенсифікація ліпопероксидації з накопиченням токсичних продуктів ПОЛ і функціональна недостатність АОС. Встановлено достовірну пряму кореляцію між ЗХС, ХС ЛПНЩ та концентрацією МА і непряму – з вмістом SH-груп і СОД. Найглибші порушення балансу між системами ПОЛ і АОС констатовані в пізньому постменопаузальному періоді.

Висновки

1. У обстежених пацієнок із гіпертонічною хворобою у постменопаузальному періоді мінеральна щільність кісткової тканини значно нижча, ніж у пацієнок репродуктивного періоду. У пацієнок постменопаузального періоду із гіпертонічною хворобою показники ВМД і Т достовірно нижчі, ніж в контрольній групі жінок у постменопаузі без артеріальної гіпертензії, відповідно на 11,3 % ($p < 0,05$) і на 14,4 % ($p < 0,05$), що може бути обумовлено негативним впливом саме артеріальної гіпертензії на кісткову тканину.

2. Незалежними предикторами прогресування остеопорозу у жінок із гіпертонічною хворобою є давність захворювання, а також сам факт настання менопаузи і тривалість постменопаузального періоду.

3. У пацієнок із гіпертонічною хворобою у постменопаузальному періоді виявляється кореляційна залежність між коефіцієнтом атерогенності і тривалістю менопаузи ($r = 0,40$, $p < 0,01$), а також обернена кореляційна залежність між коефіцієнтом атерогенності і часом настання менопаузи ($r = 0,27$, $p < 0,01$), що свідчить про те, що чим раніше настає менопауза у жінок із гіпертонічною хворобою, тим швидше прогресує атерогенність ліпідів плазми крові.

4. У хворих на гіпертонічну хворобу жінок у постменопаузальному періоді при збільшенні тривалості менопаузи виявлено більш високі показники процесів ліпопероксидації із одночасним зниженням антиоксидантного захисту. Вміст природніх антиоксидантів і активність СОД були найнижчі у хворих із гіпертонічною хворобою з тривалістю постменопаузи більше 10 років.

Список посилань

1. Актуальні проблеми здоров'я та мінімалізації їх в умовах збройного конфлікту в Україні / за ред. Коваленка В. М., Коркушка О. В. Київ, 2018. С. 2–16.
2. Амосова К. М., Руденко Ю. В., Рокита О. І. Ефективність уніфікованого покрокового алгоритму лікування для забезпечення контролю артеріального тиску у хворих з артеріальною гіпертензією в амбулаторній практиці: результати дослідження ПЕРФЕКТ. *Серце і судини*. 2014. № 1. С. 34–46.
3. Амосова К. М., Руденко Ю. В. Співвідношення рівнів офісного і домашнього артеріального тиску у хворих з неускладненою артеріальною гіпертензією на різних етапах алгоритмізованого антигіпертензивного лікування у клінічній практиці. *Український кардіологічний журнал*. 2016. № 4. С. 29–39.
4. Біловол О. М., Князькова І. І., Жадан А. В. Метод оптимізації терапії хворих з артеріальною гіпертензією молодого віку: метод. рекомендації. Київ, 2017. 23 с.
5. Воронков Л. Г., Вайда Л. С., Паращенко Л. П. та ін. Приверженность к лечению как ключевая предпосылка к снижению риска сердечно-сосудистых осложнений. Опыт применения фиксированной комбинации левовращающего амлодипина и аторвастатина у пациентов с артериальной гипертензией высокого риска. *Артериальная гипертензия*. 2014. № 1. С. 9–13.
6. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Клинические рекомендации / под ред. И. Е. Чазовой, Е. В. Ощепковой, А. Н. Рогозовой. – М., 2013.
7. Дроздова І. В., Бабець А. А., Степанова Л. Г. Захворюваність, поширеність та інвалідність унаслідок гіпертонічної хвороби: підходи до аналізу й прогнозування. *Українс–* 88.
8. Журавльова Л. В., Бутова Т. С. Артеріальна гіпертензія у жінок в період. *Ліки України*. 2016. № 5(6). С. 3–5.
9. Коваленко В. М., Долженко М. Н., Несукай Е. Г. Гендерні особливості факторів серцево-судинного ризику у пацієнтів України та Європи за даними EUROASPIRE IV. *Український медичний часопис*. 2016. – Додаток 3. С. 15–23.
10. Коваль С. М., Снігурська І. О., Масляєва Л. В. Особливості клінічного перебігу та диференційовані підходи до лікування артеріальної гіпертензії у хворих із супутніми захворюваннями внутрішніх органів. *Артеріальна гіпертензія*. 2016. № 6 (14). С.8–12.
11. Коркушко О. В., Лишневська В. Ю. Ендотеліальна дисфункція. Клінічні аспекти та проблеми. *Кровообіг та гемостаз*. 2016. № 2. С. 4–15.
12. Корнацький В. М. Вплив медико-соціальних факторів на розвиток та перебіг хвороб системи кровообігу, ефективність їх лікування та профілактики. *Український кардіологічний журнал*. 2016. № 1. С. 4–11.

13. Ланкин В. З., Тихадзе А. К., Беленков Ю. Н. Свободнорадикальные процессы в норме и при патологических состояниях. М., 2015. 78 с.
14. Лутай М. І. Ефективність комбінованої терапії артеріальної гіпертензії в Україні: результати багатоцентрового дослідження ТРІУМФ. *Український кардіологічний журнал*. 2016. № 4. С. 17–28.
15. Медико-демографічна ситуація та основні показники медичної допомоги населенню в регіональному аспекті / МОЗ України, ДУ «Український інститут стратегічних досліджень МОЗ України». Київ, 2013. 190 с.
16. Мітченко О. І., Лутай М. І. Дисліпідемії: діагностика, профілактика та лікування. Методичні рекомендації Асоціації кардіологів України. Київ, 2011. 25 с.
17. Міщенко Л. А. Гіперурикемія й артеріальна гіпертензія – чи існує зв'язок? *Артеріальна гіпертензія*. 2016. № 5. С 55–60.
18. Міщенко Л. А., Боженко Г. М., Радченко В. В., Матова О. О. Вплив розувастатину на структурні показники серця у пацієнтів з гіпертонічною хворобою. *Український медичний часопис*. 2016. № 5. С. 87–90.
19. Нішкумай О. І. Кальцифікація судин, атеросклероз і остеопороз: чи є взаємозв'язок? *Серце і судини*. 2016. № 1. С. 107–112.
20. Радченко Г. Д., Муштенко Л. О., Торбас О. О. Порівняння впливу фіксованої комбінації периндоприл/амлодипін на ураження органів-мішеней у пацієнтів з артеріальною гіпертензією з ішемічною хворобою серця та без неї. *Артеріальна гіпертензія*. 2016. № 5. С. 11–26.
21. Серцево-судинні захворювання. Рекомендації з діагностики, профілактики та лікування / За ред. В. М. Коваленка, М. І. Лутая. К.: Моріон, 2011. С. 13–15.
22. Сіренко Ю. М., Пархоменко О. М. Клінічний потенціал аторвастатина в лікуванні та профілактиці артеріальної гіпертензії. *Артеріальна гіпертензія*. 2015. № 4. С. 89–92.
23. Свіщенко Є. П., Міщенко Л. А. Нова концепція оцінки серцево-судинного ризику за фремінгемськими критеріями. *Український кардіологічний журнал*. 2015. № 5. С. 95–103.
24. Соколенко А.А. Вплив гемодинаміки на обмін ліпідів у хворих на артеріальну гіпертензію в поєднанні з ожирінням залежно від поліморфізму генів. *Клінічна та експериментальна патологія*. 2015. № 2. С. 196–200.
25. Соломенчук Т. М. Місце статинотерапії в загальній лікарській. *Ліки України*. 2016. № 3. С. 16–24.
26. Татарчук Т. Ф., Регеда С. І., Сольський В. С. Принципи диференційованого підходу до терапії клімактеричних розладів. *Нова медицина*. 2015. № 4. С. 24–29.
27. Уніфікований клінічний протокол первинної, екстреної та вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги «Артеріальна гіпертензія» (2016 р.). *Артеріальна гіпертензія*. 2016. № 3. С. 51–83.

28. Харченко Е. П. Артериальная гипертония: расширяющийся патогенетический континуум и терапевтические ограничения. *Терапевтический архив*. 2015. № 1. С. 100-104.
29. Ярема Н. І. Особливості перебігу та лікування хворих на артеріальну гіпертензію жінок з порушеннями мінеральної щільності кісткової тканини та дисліпідемією в постменопаузальному періоді: дис. на здобуття наук. ст. д-ра мед. наук. Київ, 2010. 358 с.
30. Bangalore S., Fayyad R., Hovingh G. K. Treating to New Targets Steering Committee and Investigators. Statin and the risk of renal-related serious adverse events: Analysis from the IDEAL, 146 TNT, CARDS, ASPEN, SPARCL, and other placebo–controlled trials. *Am. J. Cardiol.* 2014. Vol. 15. P. 2018–2020.
31. Bilovol O. N., Knyazkova I. I., Mishchenko V. N., Bogun M. V. Obesity in menopausal women. *Врачебное дело*. 2018. № 1-2. С. 36-40.
32. Drapala A., Sikora M., Ufnal M. Statins, the renin-angiotensin-aldosterone system and hypertension – a tale of another beneficial effect of statins. *J. Renin. Angiotensin. Aldosterone Syst.* 2014. Vol. 15. P. 250–258.
33. Goodman M., Cobin R. American Assotiation of Clinical Medical Guidelines for Clinical Practice for the diagnosis and treatment of menopause. *Endocr. Practice*. 2011. Vol. 17 (6). P. 949 – 952.
34. Guideline Development Group. Lipid modification and cardiovascular risk assessment for the primary and secondary prevention of cardiovascular disease: summary of updated NICE guidance / Rabar S., Harker M., O’Flynn N. *BMJ*. 2014. Vol. 17. P. 349.
35. Sarnak M. J., Bloom R., Muntner P. KDOQI US Commentary on the 2013 KDIGO Clinical Practice Guideline for Lipid Management in CKD. *Am. J. Kidney Dis.* 2015. Vol. 65. P. 354–366.
36. Tsuda K., Nishio I., Masuyama Y. Bone mineral density in women with essential hypertension. *Am. J. Hypertens.* 2016. Vol. 14. P. 704–707.
37. Wanner C., Tonelli M. Kidney Disease: Improving Global Outcomes Lipid Guideline Development Work Group Members. KDIGO Clinical Practice Guideline for Lipid Management in CKD: summary of recommendation statements and clinical approach to the patient. *Kidney Int.* 2014. Vol. 85. P. 130–139.
38. Woźnicka-Leśkiewicz L., Posadzy-Małańczyńska A., Juszkat R. The impact of ankle brachial index and pulse wave velocity on cardiovascular risk according to SCORE and Framingham scales and sex differences. *J. Hum. Hypertens.* 2014. Vol. 25. P. 26-30.
39. Xiaojuan B., Xin Z., Dongke L. et al. The changes of bone mineral density and atherosclerosis indexes with aging and estrogen levels in healthy women. *JACC*. 2014. Vol. 64. P. 100.

9. ПРОФІЛАКТИКА АРТЕРІАЛЬНОЇ ГІПЕРТЕНЗІЇ У ЖІНОК З СИНДРОМОМ ПОЛІКІСТОЗНИХ ЯЄЧНИКІВ – МІЖДИСЦИПЛІНАРНИЙ ПІДХІД

Серед багатьох захворювань людини АГ займає особливе місце. Це обумовлено широким спектром факторів ризику підвищення АТ, чисельними патогенетичними механізмами розвитку АГ, а також віковими та гендерними особливостями даної патології. Нейрогуморальна регуляція АТ має певні відмінності у жіночому і чоловічому організмі. Оскільки функціонування жіночої репродуктивної системи має чітку ієрархічну організацію, то необхідно розглянути основні механізми регуляції, що забезпечують участь яєчників у процесах життєдіяльності.

Історичний огляд основних етапів розвитку репродуктивної ендокринології дозволить краще зрозуміти роль жіночої статевої сфери у процесах гомеостазу. Батько медицини Гіппократ (460–377 рр. до н.е.) вважав, що яєчники є аналогом чоловічих тестикул і продукують сім'я. Аристотель (384–322 рр. до н.е.) був не згоден з Гіппократом, вказуючи, що «чоловіче начало є чинним і активним, а жіноче – пасивним, тому те, що жінка додає до людського сім'я не є сім'ям, а матеріалом, на який сім'я впливає». Герофіл з Халцедона, проживаючи в Олександрії у першій половині третього сторіччя до н.е., вперше в історії публічно виконав розтин людського тіла. Він також вперше правильно описав розміщення, анатомічні зв'язки яєчників і навіть їх структуру, називаючи їх жіночими яєчками. Однак перший детальний опис яєчників належить Соранусу з Ефеса (98–138 рр. до н.е.). Тільки через півтори тисячі років у безсмертній праці «*De Humani Corporis Fabrica*» (1543) Андрій Везалій описав основні функціональні одиниці яєчника – фолікул і жовте тіло, виконавши аутопсію трупа 18-річної дівчини в Брюсселі. Незадовго до Везалія міланець Жан Матео де Гарді ввів в науку термін «яєчники», при цьому порівнюючи їх з пташиними яйцями. Детальний і точний опис фолікула і жовтого тіла вперше дав Реньє де Грааф у роботі «*De Mullerium Organis Generatoni Invservientionibus*», яка була опублікована у 1672 р.

Початок ери мікроскопії вивело вчення про яєчники на якісно новий рівень. Марчелло Мальпігі у 1686 р. не тільки дав жовтому тілу його сучасну назву, а й встановив, що воно присутнє в яєчниках як вагітних, так і невагітних тварин. Він вперше помітив, що фолікул не залишає яєчник, а служить для захисту яйцеклітин.

Серед найважливіших відкриттів у гінекології окремо стоїть визнання секреторної активності яєчників і усвідомлення важливості оваріальних гормонів для нормального функціонування організму. Хоча екскреторна діяльність яєчників (продукція яйцеклітин) була блискуче продемонстрована ван Байером у 1827 р., довести їх інкреторну діяльність виявилось куди складніше. В середині ХІХ ст. було встановлено, що минуці порушення функції яєчників є однією з основних причин безпліддя у домашньої ху-

доби. Ветеринар Жчок у 1898 р., маючи за підґрунтя піввіковий досвід практичних спостережень, довів, що мануальне руйнування персистуючих жовтих тіл відновлює яловість корів. Зрозуміло, що субстанції, які виробляються жовтим тілом, гальмують розвиток фолікулів. Видалення або механічна деструкція жовтого тіла шляхом роздавлювання пальцями відразу ж викликає тічку. Незалежно від Жчка анатом з Единбурга Берд описав факт пригнічення овуляції у вищих ссавців під час вагітності. У той же самий час гістолог з університету м. Ненсі Пренант встановив і обґрунтував ендокринну функцію жовтого тіла. Він також деталізував причини відсутності овуляції під час вагітності.

Однак зусилля вчених були спрямовані не тільки на тваринний світ, а й на підтвердження встановлених закономірностей у людей. У 1896 р. Кнауер Е. опублікував свої висновки про те, що «трансплантація яєчників перешкоджає атрофії матки, яка зазвичай виникає після видалення яєчників». Експерименти довели, що яєчники, очевидно, мають секреторну активність, а їх продукти, діючи через кров, підтримують нормальний стан статевих системи. Тоді ж Бейліс В. і Старлінг Е. ввели поняття «гормон», яке було визначено як активна речовина, що секретується у кров або тканинну рідину безпротоковими або ендокринними залозами.

З цього моменту гінекологічна ендокринологія отримала швидкий розвиток. Френкель у 1903 і 1910 рр. публікує результати експериментальних досліджень, які демонструють виникнення абортів після хірургічного видалення жовтого тіла. Борн першим назвав жовте тіло ендокринної залозою, функціонування якої підтримує розвиток вагітності. Справедливість його твердження про те, що «секрет слизової оболонки матки пригнічує діяльність жовтого тіла», була підтверджена значно пізніше в теорії «гойдалок» Арпада Чапо з університету м. Дебрецен (Угорщина). У 1907 р. Леб, учень Борна, розвинув вчення свого наставника, довівши, що гормон жовтого тіла готує матку до нідації заплідненої яйцеклітини. Незадовго до цього, у 1904 р., Джон Гальбан провів оригінальне дослідження, в якому було встановлено, що підшкірна трансплантація яєчника кастрованої статевонезрілій морській свинці призводить до нормального статевого дозрівання, і, отже, внутрішня секреція яєчників керує дозріванням статевих органів. У 1912 р. Адлер продемонстрував зростання статевої активності самок після введення екстракту яєчника. Таким чином, для остаточної ідентифікації яєчникових гормонів не вистачало тільки технічної можливості виділити їх в очищеному вигляді.

Прагнення до розуміння циклічності функціонування жіночих статевих органів призвело до відкриття ряду фундаментальних методів діагностики, значення яких зберігається і до теперішнього часу. У 1917 р. Стокард К. і Папаніколау Г. Н. описали зміни слизової оболонки піхви у залежності від фази менструального циклу, що лягло в основу гормональної кольпоцитології, а у 1937 році Рок та Барлетт запропонували визначати стадію оваріального циклу шляхом біопсії ендометрія. За допомогою цього

методу Нетер наочно продемонстрував корелятивні зміни ендометрія відповідно до оваріального циклу. У 1923 р. Аллен і Дойзі продемонстрували вплив екстракту фолікулярної рідини на морфологічні зміни слизової оболонки піхви у самок мишей, а у 1927 р. Корнер і Аллен виділили прогестерон. Вони ж у 1929 р. чітко вказали на місце продукції естрогенів (Граафів фолікул) і прогестерону (жовте тіло).

Паралельно з теоретичними розробками виконувалися і роботи практичної спрямованості, серед яких однією з найважливіших слід вважати статтю гінекологів з м. Чикаго Ірвінга Штейна і Майкла Левенталя «Аменорея, пов'язана з двосторонніми полікістозними яєчниками». Згідно з першоджерелом, синдром полікістозних яєчників (СПКЯ) – це «нерегулярність місячних, включаючи аменорею, безпліддя, гірсутизм, декілька уповільнених розвиток молочних залоз і ожиріння». За даними авторів, клиноподібна резекція покращувала стан хворих і приводила до відновлення нормального менструального циклу. СПКЯ все частіше зустрічається у сучасній популяції жінок і призводить до значних коротко- і довготривалих наслідків. Серед них: гіперандрогенія, інсулінорезистентність, порушення карбогідратного обміну, ожиріння, хронічне запалення, ендотеліальна дисфункція, дисліпідемія і АГ. Вказані патологічні процеси можуть впливати на організм матері та плоду на протязі вагітності. Найчастіше зустрічаються порушення овуляції на тлі яєчкової гіперандрогенемії. Метаболічні порушення, що дозволяють порівнювати СПКЯ з «діабетом бородатих жінок», присутні лише в частині хворих.

Завдяки відкриттю Ашгейма Б. і Цондека С. у 1927 р. людського хоріонічного гонадотропіну (показано, що сеча вагітних містить цей гормон у великій кількості) стало можливим проведення біологічного тесту на вагітність, який колись широко застосовували в акушерських клініках. Автори були удостоєні Нобелівської премії разом з іншим дослідником Смітом П. Е, який описав фолікулостимулюючий (ФСГ) і лютеїнізуючий (ЛГ) гормони. Новою віхою у вивченні функціональних властивостей яєчників стали дослідження, проведені шведським вченим Бентом Фальком. У 1959 р. він виступив з доповіддю «Використання мікротрансплантатів для визначення місця продукції естрогенів у яєчниках щурів» на медичному факультеті університету м. Лунд, у якому переконливо довів, що секреція естрогенів відбувається лише у трансплантатах, що містять клітини тека інтерна і інтерстиціальні клітини разом з клітинами гранульози або жовтого тіла (так звана «двоклітинна теорія»). Результатом цього стало створення під керівництвом біолога з Массачусетського університету Грегорі Пінкуса першого в світі орального контрацептиву, який під назвою «Еновід» був у 1960 р. рекомендований до застосування в США. У подальшому увагу вчених було сконцентровано на вивченні центральних механізмів регуляції репродуктивної функції. Після відкриття ФСГ і ЛГ пріоритетними стали дослідження регулюючої функції кори головного мозку, гіпоталамуса і гіпофіза. Їх детальне вивчення дало значні результати: групи

Гемзела К. і Беттендорфа Г. повідомили про перші успішні випадки індукції овуляції з подальшим настанням вагітності у жінок з гіпогонадотропною ановуляцією за допомогою людського гіпофізарного гонадотропіну, а Люненфельд Б. зі співавторами описали клінічні ефекти постменопаузального гонадотропіну. Один з перших доказів існування нейрогормона, який регулює секреторну активність гонадотропоцитів аденогіпофіза, було надано незалежно один від одного групами Мак Канна (1960) і Харріса (1961). Вони встановили стимулюючий ефект екстракту медіальної еміненції на секрецію ЛГ. У 1971 р. в лабораторії Шаллі А. В. був ідентифікований декапептид – релізинг-фактор ЛГ. Це видатне відкриття послужило основою для введення принципу "up and down regulating" («стимулююча і пригнічуюча регуляція», англ.), який знайшов застосування в лікуванні ендометріозу, клімактеричного синдрому, ендокринної безплідності.

Ідеї про наявність нейрогуморальних зв'язків у організмі вперше були висловлені Шервінським В. Д. Автор повідомив про наявність регулюючого взаємного впливу нервової системи на залози внутрішньої секреції, а останніх на тонус нервової системи. Блюлер М. (1954) ввів поняття про неспецифічний ендокринний психосиндрома. Регуляторні впливи центральної нервової системи в значній мірі здійснюються через адренергічні механізми, що було визначено в працях Кеннона (1929), Орбелі Л. А. (1935), Сельє (1972).

Необхідно більш детально розібрати ключові моменти синтезу яєчникових гормонів. Згідно з «двоклітинною теорією» основними гормонально-активними елементами фолікула як ендокринного органа є клітини гранульози та внутрішньої теки (рис. 9.1). Під впливом ФСТГ відбувається синтез Е2 з А (андрогенної речовини, що синтезується у надниркових залозах). У цьому процесі беруть участь ферменти – ароматази. ЛГ стимулює утворення Т у клітинах внутрішньої теки. Таким чином, у жінок із СПКЯ має місце збільшена продукція андрогенів внаслідок підвищеної активності текальних елементів. Відомо, що гіперандрогенемія є причиною надмірного розвитку жирової тканини. Це призводить до зростання рівня продукції інсуліну та подальшої інсулінорезистентності. Інсулін, у свою чергу, має подібний до ЛГ вплив на яєчники та підвищує продукцію Т. Окрім цього гіперінсулінемія може сприяти зниженню зв'язування андрогенів білком, що зв'язує статеві стероїди. Це обумовлює значне піднесення реалізації біологічного ефекту Т. Тому зрозуміло, що у пацієнток із СПКЯ створюються передумови для розвитку метаболічного синдрому (МС) і АГ.

Одним з механізмів гіперандрогенемії у жінок із СПКЯ є порушення дозрівання фолікула. При цьому фолікули не досягають рівня преовуляторного. Це пов'язано з низькою концентрацією ФСТГ, що не зростає до необхідного порогового рівня для активації ароматаз та синтезу естрогенів. У результаті переважає активність фракції андрогенів. Крім того, відомо, що антимюллерів гормон (АМГ) знижує чутливість клітин гранульози до

ФСГ. АМГ є глікопротеїном і належить до трансформуючого фактора росту- β . У пацієток із СПКЯ концентрація АМГ утричі перевищує показники здорових жінок. У деяких дослідженнях було доведено, що ожиріння, інсулінорезистентність і гіперандрогенемія відіграють значну роль у підвищенні АМГ.



Рис. 9.1. «Двоклітинна теорія» яєчникового стероїдогенезу (А – андростендіон, E2 – естрадіол, Т – тестостерон)

На думку Azziz R., історія СПКЯ налічує біля 40 тис років. Саме тоді у палеоліті суворі умови життя людей спонукали до пригнічення фертильності та накопичення жирових запасів. Хвиля міграції первісних людей з Африки до Європи призвела до потреби виживання в умовах суворої зими та дефіциту харчів. Запасанню додаткових енергетичних резервів сприяли підвищенню рівня інсуліну та надмірний розвиток жирової тканини. Зниження фертильності також підвищувало шанси на виживання тодішніх жінок. Тому СПКЯ сприяло збереженню людства і є едокринопатією вцілілих нащадків інсулінорезистентних пращурів.

Етіологія СПКЯ є невідомою. Виникнення цієї патології можна пов'язувати зі спадковими причинами, але досить невідомі конкретні гени, що мають відношення до СПКЯ. Теорія плодового програмування Баркера дає змогу вважати, що вплив надмірного рівня андрогенів на плід призводить до порушення метаболізму у дорослому житті. Це обумовлено репрограмуванням на генетичному рівні та викликає в подальшому: олігоановуляцію, полікістозну морфологію яєчників та інсулінорезистентність. Відомо, що на тлі СПКЯ ризик виникнення МС, ЦД 2-го типу і ССЗ удвічі більший, ніж у загальній популяції жінок. Проведені експерименти на тваринах дозволили підтвердити негативний вплив Т на розвиток ембріону та подальше виникнення метаболічних і ендокринних розладів, подібних до СПКЯ. Однак людський ембріон має захист проти надлишкового рівня материнських андрогенів завдяки комбінації високої концентрації білків, що зв'язують андрогени, та значній ароматазній активності у плаценті. Ароматази беруть участь у трансформації материнських андрогенів у естрогени (переважно естріол). На сьогодні вже доведено, що гіперандрогенемія матері може призводити до гіперпродукції сальних залоз у плода, що зберігається у періоді новонародженості. Таким чином, фетальне програмування під впливом високої концентрації андрогенів може бути значним етіологічним фактором СПКЯ.

Основними ланками патогенезу СПКЯ є інсулінорезистентність і хронічне запалення. Жінки із СПКЯ мають підвищений ризик МС і ССЗ. У сучасних мета-аналізах відношення шансів (ВШ) розвитку ССЗ на тлі СПКЯ становить 1,3–2,0. При цьому пременопаузальний вік не є додатковим фактором, що підвищує ризик системної васкулопатії. Відомо, що ожиріння пов'язано з інсулінорезистентністю та запаленням. Худорляві жінки із СПКЯ не мають підвищеного ризику ЦД 2-го типу, однак ризик виникнення ССЗ на сьогодні активно уточнюється. Усім жінкам із СПКЯ рекомендовано обстеження на маркери МС. Однак вивчення ліпидограми у молодих пацієнток часто є неінформативним і не має впливу на лікувальні заходи. Для розвитку ССЗ найважливішими прогностичними маркерами є підвищений АТ, гіперглікемія та дисліпідемія. Ризик ССЗ може бути знижений під впливом медикаментозної терапії. При цьому рівень інсуліну натщесерце залишався незмінним під впливом використання комбінованих оральних контрацептивів (КОК). Однак використання КОК спричиняє підвищення маси тіла, концентрації тромбіну та ризику тромбоемболічних ускладнень. Таким чином, використання КОК збільшує шанси на виникнення ССЗ.

Нещодавно було встановлено у дослідженні, проведеному у Данії, що відносний ризик (ВР) АГ і дисліпідемії у жінок з СПКЯ складав 1,7. ВР ССЗ при наявності ожиріння у цьому дослідженні становив 2,4, тобто патологічне підвищення маси тіла збільшує ризик ССЗ на 240 %. Також привертало увагу, що більше 30 % обстежених з СПКЯ мали АТ $\geq 130/85$ mmHg. У китайському дослідженні жінки із СПКЯ також мали ознаки АГ, дисліпідемії, гіперглікемії та гіперінсулінемії. Підвищений рівень тригліцеридів ($>1,7$ ммоль/л) мали 18 % жінок із СПКЯ. Цей результат підтверджує думку, що лікування статинами до 35 років є малоефективним. Також було підтверджено, що інсулінорезистентність сприяє виникненню ССЗ. По мірі зростання віку в жінок з СПКЯ зростає рівень АТ, погіршується ліпідний профіль та функція β -клітин підшлункової залози. Дуже важливо також, що індекс маси тіла (ІМТ) значно відрізняється у пацієнток з різними фенотипами. Фенотип А характеризується наявністю гіперандрогенії, ановуляції та полікістозної морфології яєчників. Останньої ознаки немає в жінок з фенотипом В. Фенотип С є так званим «овуляторним» СПКЯ (характеризується гіперандрогенією та полікістозною морфологією яєчників), а фенотип D називають «неандрогенним» СПКЯ (овуляторна дисфункція і полікістозна морфологія яєчників). Нещодавно було встановлено, що рівень АМГ відображає ступінь тяжкості СПКЯ. Найбільш тяжким є сполучення фенотипу А з високим рівнем АМГ. Однак немає чіткої кореляції між концентрацією АМГ та інсулінорезистентністю. У одному китайському дослідженні було встановлено, що АМГ є цінним прогностичним маркером інсулінорезистентності.

Гіпертрофовані адипоцити мають значну кількість генів, що беруть участь у запаленні та продукують цитокіни. Наявність тканинної гіпоксії,

можливо, призводить до накопичення макрофагів та інших імунних клітин у жировій тканині. Запалення у жировій тканині викликає порушення карбогідратного обміну в печінці та знижує чутливість скелетних м'язів до інсуліну. У всіх пацієток із СПКЯ підвищений рівень маркерів запалення: ІЛ-6 та СРБ. Прозапальні цитокіни: TNF- α , ІЛ-6 та ІЛ-1 β мають паракринний ефект, що сприяє інсулінорезистентності. Крім того, відомо, що підвищений рівень прозапальних цитокінів у крові бере участь у розвитку атеросклерозу, і ССЗ. ІЛ-18, TNF- α , ІЛ-6 і СРБ є основними маркерами запалення, що виникає у жінок із СПКЯ. Досить цікаво, що і худорляві, і товсті жінки мають збільшений рівень прозапальних речовин, які сприяють розвитку інсулінорезистентності, атеросклерозу та АГ. Вже більше 10 років відомо, що у жінок із СПКЯ підвищений рівень СРБ. Ця залежність збільшується з віком і зростанням маси тіла. Можна вважати, що висока концентрація СРБ є маркером підвищеного ризику ССЗ у жінок із СПКЯ.

ІЛ-6 також вважається показником ризику атеросклерозу, коронарної хвороби серця і АГ. Саме ІЛ-6 є потенційним індуктором синтезу СРБ гепатоцитами. А зростання концентрації СРБ дозволяє говорити про наявність тяжкого атеросклеротичного процесу, ризику інфаркту міокарда та інсульту. У жінок з СПКЯ та інсулінорезистентністю рівень ІЛ-6 і СРБ є підвищеним. Оскільки лейкоцити розташовані у вісцеральній жировій тканині та є джерелом прозапальних цитокінів, то можна вважати, що інсулінорезистентність є фактором підвищення активності лейкоцитів. Встановлена наявність кореляції між СРБ, ІЛ-6 та ІМТ. Можливо, що використання дослідження СРБ є важливим доповненням до традиційного скринінгу на ризик ССЗ у жінок із СПКЯ. Прозапальні цитокіни можуть бути ранньою ознакою інсулінорезистентності та атеросклерозу.

Існують також інші відомі маркери запалення у жінок із СПКЯ. Хемерин впливає на метаболічні фактори ризику та артеріальний тиск. Його рівень підвищений у жінок із СПКЯ. Відомо, що підвищений рівень вісфатину корелює з пошкодженням бета-клітин при ЦД 2-го типу. У жінок із СПКЯ рівень вісфатину підвищений і корелює з ІМТ, інсулінорезистентністю і гіперінсулінемією. Також відмічається зростання концентрації васпіну, лептину і резистину, а рівень ірипсину («гормону фізичного навантаження») знижений у даної категорії пацієток.

Адреномедулін, натрійуретичний пептид і копептин беруть участь у регуляції водного балансу і гемодинамічних процесів шляхом впливу на судинний тонус і діурез. Ці субстанції можуть відігравати значну роль у патогенезі АГ у жінок з СПКЯ. Адреномедулін виробляється клітинами гладких м'язів і ендотеліоцитами та розповсюджується по всьому організму. Він також вважається адіпокіном, оскільки може продукуватися жировою тканиною. Секреція адреномедуліну підвищується у відповідь на запалення, гіпоксію та інсулінорезистентність при ССЗ і ЦД 2-го типу. Відомо, що натрійуретичний пептид вивільняється з кардіоміоцитів на тлі серцевої недостатності та внаслідок адренергічної стимуляції. Натрійуретичний

пептид викликає вазодилатацію і стимулює натрійурез та пригнічує активність ренін-ангіотензин-альдостеронової системи, знижує впливи адреноміметичних речовин. Завдяки цьому натрійуретичний пептид стимулює ліполіз. Підвищення концентрації цієї речовини спостерігається при ССЗ і серцевій недостатності. Однак у великому когортному дослідженні було показано, що ожиріння та інсулінорезистентність знижують рівень натрійуретичного пептиду. Копетин вивільнюється на тлі активації вазопресину. Копетин має більшу стабільність для вимірювання, ніж вазопресин, а також відображає осмоляльність. Копетин має певні перспективи як маркер інфаркту міокарда у комбінації з тропоніном. Встановлено, що зростання концентрації копептину при серцевій недостатності погіршує прогноз. Також копетин зростає при ожирінні. Встановлена значна цінність вивчення рівня адреномедуліну, натрійуретичного пептиду і копептину для прогнозування ССЗ при СПКЯ.

Високий ризик ССЗ у жінок із СПКЯ існує при наявності ожиріння, АГ, дисліпідемії, порушень толерантності до вуглеводів і сімейному анамнезі ССЗ. Найважливішу роль серед усіх факторів ризику АГ відіграє підвищений ІМТ. При розвитку МС ризик системної васкулопатії та захворювання нирок є дуже високим, тому всім пацієнткам із СПКЯ окрім гінекологічного обстеження слід проводити комплексну діагностику за участю сімейного лікаря, кардіолога, ендокринолога і невропатолога. Це складає основу міждисциплінарного підходу до ведення жінок із СПКЯ та дозволяє сформувати індивідуальну програму профілактики ССЗ. Таким чином, наведені дані дослідження дають змогу вважати, що профілактика ССЗ у жінок із СПКЯ потребує скринінга на МС (ІМТ, АТ, ліпідограма, обмін карбогідратів) навіть у молодих і худорлявих жінок. Є дані, що метаболічні порушення при СПКЯ пов'язані з поліморфізмом гена IL-6 і можуть бути кориговані за допомогою зміни стилю життя і вживання метформіну.

Першим кроком у модифікації стилю життя є дотримання дієти, регулярні фізичні вправи та відмова від паління. Було доведено, що втрата зайвої маси у пацієток із СПКЯ призводить до покращання ліпідограми, нормалізації обміну карбогідратів, зменшення гіперандрогенії та відновлення овуляції. Для жінок з морбідним ожирінням необхідним є зниження маси тіла на 20 %.

Фармакотерапія включає до свого складу препарати, що підвищують чутливість до інсуліну, знижують рівень холестерину, АТ і масу тіла. Метформін має найдовшу історію використання для лікування інсулінорезистентності. Завдяки його багатобічному ефекту цей препарат часто називають «аспірином ХХІ століття». Метформін призначають як 1-у лінію терапії, особливо, коли пацієнтка відмовляється від схуднення. Препарат слід приймати під час їжи, оскільки натщесерце він може викликати симптоми подразнення шлунково-кишкового тракту (іноді може призводити до діареї). Він не має значного впливу на масу тіла, але покращує ліпідний профіль. Також було встановлено, що використання метформіну призводить

до зниження рівня СРБ і профілактики атерогенної васкулопатії. Однак основним показанням до призначення метформіну є інсулінорезистентність і гіперінсулінемія. Було проведено декілька досліджень, що довели однаковий антиандрогенний ефект метформіну та комбінованого орального контрацептиву з ципротерона ацетатом. При цьому рівень побочних ефектів комбінованого орального контрацептиву у вигляді підвищення маси тіла, зростання АТ, депресії, головного болю та болю у грудній клітці був значно більшим. Однак комбіновані оральні контрацептиви мають більшу ефективність у регуляції менструального циклу порівняно з метформіном.

Протягом останнього десятиріччя зростає інтерес до застосування вітаміну D₃ як чинника, що ослаблює інсулінорезистентність, хронічне запалення і оксидативний стрес у пацієток із СПКЯ. У дослідженнях *in vitro* було засвідчено зменшення утворення прозапальних цитокінів та підвищення концентрацій протизапальних речовин. Водночас протизапальний вплив вітаміну D₃ підтвердили в деяких клінічних дослідженнях. Унедавньому метааналізі Акбарі та співав. (2018) було проаналізовано дані сімох досліджень із застосування вітаміну D₃ у жінок із СПКЯ. Згідно з результатами цього метааналізу додавання вітаміну D₃ жінкам із СПКЯ знижувало рівень СРБ і МА та збільшувало антиоксидантний потенціал.

Якщо рівень ліпопротеїнів низької щільності більше 160 mg/dl, а концентрація ліпопротеїнів дуже низької щільності більше 190 mg/dl, слід розпочати лікування препаратами, що знижують рівень холестерину. Найчастіше використовують статини. У багатьох дослідженнях доведено, що статини знижують рівень ліпопротеїнів низької щільності, концентрацію Т, зменшують інсулінорезистентність та покращують функцію ендотелію. Антигіпертензивні ліки призначають при підвищенні АТ більше 140/90 mm Hg. Оптимальним рівнем АТ, що запобігає розвитку ускладнень, слід вважати 120/80. Відомий досвід застосування препарату для схуднення сибутраміну в жінок із СПКЯ. Було встановлено, що сибутрамін знижує масу тіла і концентрацію інсуліну, тестостерону і тригліцеридів. Однак рівень доказовості цих результатів є недостатнім для включення у рекомендації жінкам із СПКЯ. Із інших терапевтичних можливостей перспективним є застосування інозитулу і ресвератолу, а також налтрексону. Перші два з цих препаратів позитивно впливають на карбогідратний обмін і збільшують антиоксидантний потенціал організму. Налтрексон є препаратом центральної дії, а його застосування, хоч поки що не має достатньої доказової бази, може стати першим кроком у нейроендокринному підході до лікування СПКЯ. Також відомий досвід бандажування шлунка, що сприяє нормалізації метаболічних процесів, корекції АГ у жінок з рефрактерним до фармакотерапії ожирінням.

Важливім етапом лікування жінок із СПКЯ є відновлення репродуктивної функції. На даний момент використовується цілий ряд підходів, що сприяють появі овуляторних циклів. Оперативне лікування СПКЯ лапароскопічним доступом має зворотній вплив на фертильність пацієток.

Для індукції овуляції найбільш часто застосовують препарати гонадотропінів, антиестрогени і інгібітори ароматаз. Найбільшу ефективність мають комбіновані схеми стимуляції овуляції. Вони можуть супроводжуватися гіперстимуляцією яєчників, вимагають гормонального моніторингу і мають значну коштовність. Антиестрогенні препарати підвищують рівень гонадотропінів, але погіршують зростання ендометрія. Тобто існує «фолікулоендометріальна десинхронізація». Нівелювати цей ефект можливо з використанням фітоестрогенів. Крім того, існують дані, що використання рослинних естрогенів для індукції овуляції може бути навіть альтернативою кломіфена цитрату.

Серед інших фітоестрогенних препаратів найбільшою активністю володіють препарати хмелю, пов'язану з наявністю 8-преніларингеніна. Він має значний ефект на проліферацію клітин ендометрію та молочних залоз. Слабку естрогеноподібну і виражену метаболічну дію має шавлія. Екстракти шавлії мають антиоксидантний, протизапальний і антиатерогенний ефекти. Рівень пролактину знижує екстракт з верболозу звичайного. Також встановлено, що препарати останнього стимулюють синтез ЛГ і нормалізують продукцію прогестерону. Екстракти рослин можливо комбінувати з вітамінами. Відомо, що фолієва кислота перешкоджає розвитку інсулінорезистентності. Застосування фолатів дозволяє покращити перебіг вагітності і перинатальні наслідки. Тому їх широко застосовують у комплексі прекоцепційної підготовки. Призначення фолатів дозволяє ефективно запобігати тромбофілії на тлі гіпергомоцистеїнемії, значно знижує частоту відкритих дефектів нервової трубки плода і хромосомних аномалій. Тому використання медикаментозних засобів, що містять екстракти хмелю, шавлії, верболозу і фолієву кислоту, у пацієток із СПКЯ має всебічне патогенетичне обґрунтування.

Метою роботи було вивчення ефективності індукції овуляції за допомогою антиестрогенов і медикаментозного засобу з фітоекстрактів хмелю, шавлії, верболозу та фолієвої кислоти.

У дослідженні взяли участь 95 пацієток репродуктивного віку, які перебували під наглядом протягом 3 міс і були розділені на кілька груп. До I групи було віднесено 30 практично здорових пацієток, що пройшли обстеження. У II групі 32 жінкам із СПКЯ призначали клостилбегіт по 100 мг з 5-го по 9-й день циклу. У III групі 33 пацієтки з СПКЯ додатково до клостилбегіту приймали препарат фітоекстрактів по 1 капсулі 2 рази на добу з 1-го по 10-й день циклу.

Діагноз СПЯ встановлювали відповідно до Роттердамського консенсусу при наявності двох з трьох критеріїв: гіперандрогенії, оліго- або ановуляції і полікістозних яєчників за даними УЗД. Всі обстежені жінки з СПКЯ мали позитивний результат проби з гестагенами. У контингенті основної і групи порівняння було зареєстровано первинне безпліддя. Критеріями виключення були оперативні втручання на яєчниках, гіперандрогенія надниркового генезу, мікроаденома гіпофіза, наявність аномалій

розвитку матки, запальні захворювання органів малого таза і чоловічий фактор безпліддя. Середній вік пацієток склав по групах відповідно: $24,2 \pm 2,1$, $23,8 \pm 4,6$ і $24,5 \pm 3,9$.

Всім обстеженим проводили фолікулометрію і вимірювання товщини ендометрію на 12-й день циклу з допомогою апарату Voluson 730 (США). Наявність овуляції підтверджували по вивченню сироваткової концентрації прогестерону більше 3 нг/мл на 21-й день менструального циклу. Також враховували частоту настання вагітності протягом 3 циклів проведення стимуляції овуляції.

Отримані результати оброблені методами параметричної статистики (середнє – M , помилка – m) за допомогою пакета програм Excel, адаптованих для медико-біологічних досліджень.

В ході виконання роботи були встановлені значні відмінності вивчених ультразвукових характеристик стану репродуктивної функції у процесі індукції овуляції пацієток основних клінічних груп протягом трьох менструальних циклів (*табл. 9.1*). Отримані дані дозволяють вважати, що кількість доміантних, здатних до овуляції фолікулів була максимальною у основній групі пацієток, які отримували препарат фітоекстрактів у комплексі з клостилбегітом. У III групі також було відзначено найбільше значення діаметра доміантного фолікула і товщини ендометрія порівняно з цими показниками у пацієток групи порівняння і здорових жінок в спонтанних циклах. Мабуть, використання капсул з фітоекстрактами сприяло оптимізації функції гіпофіза, а також підтримувало проліферацію ендометрія. При цьому не тільки донація фітоестрогенів, а й поліпшення роботи фолікулярного апарата обстежених жінок могло забезпечити естрогензалежні ефекти на рівні слизової матки.

За даними лабораторного моніторингу рівня прогестерону середня частота настання овуляції у II і III групах склала відповідно $25,0 \pm 6,2$ і $42,4 \pm 9,5$ %. При вивченні графіків базальної температури в разі успішної індукції овуляції середня тривалість лютеїнової фази циклу у пацієток, які отримували клостилбегіт ізольовано, склала $7,6 \pm 3,4$ дня. Відповідно після індукованої овуляції у основній групі жінок із СПКЯ додатково отримували препарат фітоекстрактів, друга фаза циклу була $12,8 \pm 5,9$ дня. Можна вважати, що наявність екстракту верболозу звичайного сприяло корекції недостатності лютеїнової фази у стимульованих циклах. Комплексний склад капсул не тільки забезпечував підвищення ефективності індукції овуляції, але і покращував передімплантаційні умови на рівні ендометрія. Загалом наявність діючих речовин з рослинних екстрактів дозволила гармонізувати участь гіпоталамо-гіпофізарної системи у процесах фолікулярного стероїдогенеза і реалізації біологічних ефектів естрогенів і прогестерону в слизовій матки.

Таблиця 9.1

**Ультразвукові характеристики обстежених пацієнток
на 12-й день менструального циклу
(середні значення протягом 3 стимульованих циклів)**

Показник, од. вимірювання	I група	II група	III група
Кількість домінант- них фолікулів, мм	1,1 ± 0,2	1,9 ± 0,6*	2,4 ± 1,1**/**
Діаметр домінант- ного фолікула, мм	14,5 ± 3,2	14,6 ± 3,8*	16,2 ± 4,3**/**
Товщина ендометрія, мм	8,9 ± 1,6	4,1 ± 1,0*	10,2 ± 1,8**/**

*Примітки:** – відмінності статистично значущі порівняно з контролем ($p < 0,05$); ** – відмінності статистично значущі порівняно з показниками II групи ($p < 0,05$).

Частота настання вагітності у II групі була 18,8 %, а у III – 33,3 %. У 2 пацієнток (6,1 %) III групи була діагностована багатоплідна вагітність, причому в обох випадках двійня. Даний результат демонструє, що призначення фітопрепарату значно підвищувало ефективність лікування безпліддя у жінок із СПКЯ. Побічних ефектів використання медикаментів відзначено не було.

Репродуктивна ендокринологія володіє великим набором методів індукції овуляції. Проте зниження вартості лікування, що тотожне забезпеченню доступності більшості хворих СПКЯ в Україні, є важливим практичним завданням. Використання комплексного препарату, що містить фітоекстракти і фолієву кислоту, є недорогим і ефективним доповненням до антиестрогенів у схемах індукції овуляції. Подібний результат логічний, що може послужити підставою для широкого впровадження розробленого методу лікування ендокринного безпліддя в амбулаторну практику акушера-гінеколога.

Висновки

1. Додаткове до клостилбегіту призначення фітопрепарату для індукції овуляції у жінок із СПКЯ сприяло значному зростанню діаметра домінантного фолікула та їх кількості, товщини ендометрія за даними УЗД.
2. Застосування фітопрепаратів протягом 3 стимульованих циклів підвищувало ефективність індукції овуляції і забезпечувало повноцінну лютеїнову фазу.
3. Використання капсул з фітоекстрактами збільшувало частоту настання вагітності з 18,8 до 33,3 %, що є підставою для широкого впровадження запропонованого методу індукції овуляції у практику акушера-гінеколога.

Список посилань

1. Грищенко О. В., Лахно И. В. Гинекологическая эндокринология: исторический очерк (лекция для будущих акушеров-гинекологов). *Вісник Харківського національного університету ім. В. Н. Каразіна*. 2000. № 494. Сер.: Медицина. Вип. 1. С. 10–13.
2. Лахно И. В. Повышение эффективности методов индукции овуляции у женщин с поликистозом яичников. *Здоровье женщины*. 2014. № 5. С. 122–125.
3. Миронова М. П., Фазлыева Э. А. Особенности индукции овуляции у женщин различного возраста с синдромом поликистозных яичников. *Акушерство, гинекология и репродукция*. 2013. № 3 – С. 9–12.
4. Морчиладзе А. З., Савина В. А., Ткаченко Н. Н., Ярмолинская М. И. Применение ингибитора ароматазы летрозолола для индукции овуляции у женщин с синдромом поликистозных яичников. *Журнал акушерства и женских болезней*. 2011. № 2. С. 52–57.
5. Рыбалка А. Н., Памфамиров Ю. К., Заболотнов В. А. и др. Индукция овуляции у больных с синдромом поликистозных яичников. *Медицинские аспекты здоровья женщины*. 2009. Т. 25, № 8. С. 12–20.
6. Azziz R. Introduction: Determinants of polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril*. 2016. Vol. 106, No 1. P. 4–5.
7. Badawy A., Elnashar A. Treatment options for polycystic ovary syndrome. Review. *International Journal of women Health*. 2011. Vol.3. P. 25–35.
8. Cahil D. J., O'Brien K. Polycystic ovary syndrome (PCOS): metformin. *BMJ Clin Evid*. 2015. P. 1408.
9. Costabile L. High dose of phytoestrogens can reverse the antiestrogenic effects of clomiphene citrate on the endometrium in patients undergoing intrauterine insemination: a randomized trial. *Maturitas*. 2003. Vol. 44, Suppl 1. P. 9–20.
10. Frossing S., Nylander M., Kistorp C., Skouby S. O., Faber J. Effect of liraglutide on atrial natriuretic peptide, adrenomedullin, and copeptin in PCOS. *Endocr Connect*. 2018. Vol. 7, No 1. P. 115-123.
11. Gerhard I. I., Patek A., Monga B. et al. Mastodynon bei weiblicher Sterilitat. *Forsch Komplementarmed*. 1998. Vol. 5. P. 272-278.
12. Glintborg D., Rubin K. H., Nybo M., Abrahamsen B., Andersen M. Cardiovascular disease in a nationwide population of Danish women with polycystic ovary syndrome. *Cardiovasc Diabetol*. 2018. Vol. 17, No 37.
13. Homburg R., Gudi A., Amit Shah A., Layton A. M. A novel method to demonstrate that pregnant women with polycystic ovary syndrome hyper-expose their fetus to androgens as a possible stepping stone for the developmental theory of PCOS. A pilot study. *Reproductive Biology and Endocrinology*. 2017. Vol. 15, No 61.
14. Kamel H. H. Role of phyto-oestrogens in ovulation induction in women with polycystic ovarian syndrome. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2013. Vol. 168, No 1. P. 60–63.

15. Kianbakht S., Dabaghian F. H. Improved glycemic control and lipid profile in hyperlipidemic type 2 diabetic patients consuming *Salvia officinalis* L. leaf extract: a randomized placebo. Controlled clinical trial. *Complement Ther Med*. 2013. Vol. 21, No 5. P. 441–446.
16. Kim M. W., Ahn K. H., Ryu K. J. et al. Preventive effects of folic Acid supplementation on adverse maternal and fetal outcomes. *PLoS One*. 2014. Vol. 9, No 5. e 97273.
17. Legro R. S., Barnhart H. X., Schlaff W. D. et al. Clomiphene, metformin, or both for infertility in the polycystic ovary syndrome. *New England Journal of Medicine*. 2007. Vol. 356. P. 551–566.
18. Marciniak A., Nawrocka Rutkowska J., Brodowska A., Wiśniewska B., Starczewski A. Cardiovascular system diseases in patients with polycystic ovary syndrome - the role of inflammation process in this pathology and possibility of early diagnosis and prevention. *Ann Agric Environ Med*. 2016. Vol. 23, No 4. P. 537–541.
19. Moll E., Bossuyt P. M., Korevaar J.C. et al. Effect of clomifene citrate plus metformin and clomifene citrate plus placebo on induction of ovulation in women with newly diagnosed polycystic ovary syndrome: randomised double blind clinical trial. *BMJ*. 2006. Vol. 332. P. 1485–1490.
20. Patel S. S., Truong U., King M., et al. Obese adolescents with polycystic ovarian syndrome have elevated cardiovascular disease risk markers. *Vasc Med*. 2017. Vol. 22(2). P. 85–95.
21. Wiweko B., Indra I., Susanto C., Natadisastra M., Hestiantoro A. The correlation between serum AMH and HOMA-IR among PCOS phenotypes. *BMC Res Notes*. 2018. Vol. 11, No 114.
22. Wuttke W., Jarry H., Becker T. et al. Phytoestrogens: endocrine disrupters or replacement for hormone replacement therapy? *Ther Adv Endocrinol Metab*. 2012. Vol. 3, No 1. P. 27–47.

10. АРТЕРІАЛЬНА ГІПЕРТЕНЗІЯ ТА КИСЛОТОЗАЛЕЖНІ ЗАХВОРЮВАННЯ ТРАВНОГО ТРАКТУ: ГАСТРОЕЗОФАГЕАЛЬНА РЕФЛЮКСНА ХВОРОБА ТА ПЕПТИЧНА ВИРАЗКА

Сучасна клініка внутрішніх хвороб характеризується коморбідністю захворювань, тобто поєднанням у одного хворого двох та/або більше синдромів або захворювань, які патогенетично взаємопов'язані між собою або співпадають за часом у одного пацієнта [7]. Така пильна увага обумовлена рядом причин: зниженням функціональних можливостей організму, впливом на якість життя, високим ризиком госпіталізації з тривалим періодом загострення та потребою корекції терапії, а також більш високим показником смертності.

Одним із частих та патогенетично пов'язаних поєднань хронічних неінфекційних захворювань є артеріальна гіпертензія (АГ) та кислотозалежні захворювання (КЗЗ), а саме: виразкова хвороба (ВХ) та гастроєзофагеальна рефлюксна хвороба (ГЕРХ). АГ є дуже широко розповсюдженою серцево-судинною патологією, однією з основних причин захворюваності і смертності населення. Розповсюдженість АГ в загальній популяції населення складає від 20 до 45 %. Очікується, що у 2025 р. у світі кількість хворих на АГ збільшиться на 60 % та складатиме 1,56 млрд. осіб. В Україні розповсюдженість АГ придбала характер епідемії та у 2016 р. реєструвалася у 33 % населення: її прояви мали 47,3 % чоловіків та 46,3 % жінок (Коваленко В. М., 2016).

В той самий час ГЕРХ є найбільш розповсюдженою патологією шлунково-кишкового тракту. Серед дорослого населення вона зустрічається у 20–40 % випадків. Мова також іде про те, що таких хворих значно більше, однак з ряду причин вони не звертаються до лікаря [9]. Відзначається також зростання позастравохідних проявів ГЕРХ, які значно знижують якість життя хворих та розвиток її тяжких ускладнень: стравохід Баррета та аденокарциноми стравоходу.

За даними літератури, ізольована ГЕРХ частіше реєструється у пацієнтів віком до 40–45 років. У цієї вікової категорії захворювання нерідко перетинається з хворобами автоімунного походження – автоімунним тиреоїдитом (до 35–40 %) гепатопанкреатодуоденальної зони: хронічним панкреатитом (у 34 % пацієнтів), стеатозом печінки (у 21,6 %), виразковою хворобою дванадцятипалої кишки (у 18,9 % випадках) і хронічним холециститом (у 16,6 %) [5].

В останні роки з'явилися роботи, в яких проводилося вивчення коморбідності гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби з серцево-судинними захворюваннями [1, 14]. В літературі наведені дані щодо поєданого перебігу ГЕРХ та захворювань серцево-судинної системи. Значна більшість їх присвячена сполученню ГЕРХ та ІХС. Розповсюдженість обох нозологічних форм є порівнянною, при цьому доведено, що у хворих на ІХС ура-

ження езофагогастродуоденальної зони зустрічається у 35 % випадків [8, 11]. Дійсно, патологічний гастроєзофагеальний рефлюкс може запускати каскад патогенетичних механізмів, які індукують дестабілізацію коронарного кровообігу, ішемію міокарда, порушення серцевого ритму. Раніше було встановлено, що наявність патологічного гастроєзофагеального рефлюксу асоційовано зі збільшеною тривалістю та асинхронністю процесів реполяризації міокарда, зниженням показника варіабельності ритму серця, які, як відомо, є маркерами підвищеного ризику фатальних шлуночкових аритмій та раптової серцевої смерті [4, 19]. Виявлено взаємозв'язки глибини запально-деструктивних змін нижньої третини стравоходу та маркерів електричної нестабільності міокарда у пацієнтів з поєднанням ІХС та ГЕРХ [11, 12].

У віковій категорії понад 50–60 років ГЕРХ частіше «супроводжує» артеріальна гіпертензія (у 59,3 % пацієнтів) та ІХС (у 41,1 % випадків) [4, 11].

Однією з передумов частого поєднання ГЕРХ та АГ є їх значна розповсюдженість. Однак деякі науковці говорять лише про поодинокі роботи в цьому напрямку. Так, бразильські автори подали результати досліджень щодо коморбідності ГЕРХ та АГ у осіб віком від 18 до 80 років. Було показано, що таке поєднання відбувалося у 21 % випадків та ендоскопічна картина проявлялася негативною формою ГЕРХ у 29 % хворих, ерозивний езофагіт спостерігали у 21 % випадків.

За даними вітчизняних науковців, частота поєднання АГ із запальними та ерозивно-виразковими захворюваннями гастродуоденальної зони та стравоходу коливається від 3,4 до 50 % [11, 18, 22]. Коморбідність АГ і ГЕРХ зустрічається у 35–40 % випадків, що пояснюється спільністю інервації стравоходу та серця, а також деякими загальними факторами ризику розвитку (обтяжена схильність, нервово-психічна і фізична перенапруга, шкідливі звички, порушення режиму харчування, ожиріння, тощо), зниження тону НПС деякими антигіпертензивними препаратами (бета-блокатори, антагоністи кальцію та ін.) [4, 9, 21], тобто, безумовно, шлуноково-кишковий тракт і серцево-судинна система мають спільні ланки. Так, близьке розташування стравоходу з серцем і спільність інервації можуть сприяти при переповненні шлунка та патології стравоходу виникненню аритмії або імітувати ІХС, що є наслідком дії вісцеро-вісцеральних рефлексів. Означена рефлекторна взаємодія може призводити і до функціональних розладів серцево-судинної системи [8, 16].

Низкою дослідників приведені дані, згідно з якими хронічні ерозії верхніх відділів шлуноково-кишкового тракту можуть бути ранньою доклінічною ознакою розвитку гіпертонічної хвороби у пацієнтів з АГ та ІХС [8]. Показано, що ВХ призводить до погіршення кардіогемодинамічних і реологічних показників, а імунологічна реактивність організму залежить від стану ліпідтранспортної системи, що може здійснювати вплив на перебіг та прогноз як кислотозалежних захворювань, так і ГХ [17, 21, 22]. При вивченні клініко-морфологічних особливостей ВХ, яка поєднана

з ГХ, встановлена більш часта (64 %), ніж при відсутності АГ (43 %), наявність ерозивного ураження шлунка та/або дванадцятипалої кишки [1,16]. Означені зміни у слизовій оболонці шлунка при наявності ГХ можна очікувати і при ерозивному ураженні стравоходу при ГЕРХ. Щекотов В. В. і співавт. провели оцінку клінічного перебігу пептичної виразки (ПВ) на тлі АГ та показали, що первинна діагностика виразки при АГ сприяла прояві тенденції до збільшення інтенсивності симптомів та зростанню тяжкості загострення [22]. Однак у разі передування АГ деякі пацієнти відзначали слабо виражені симптоми ВХ, відсутність окреслення періодів загострення та ремісії [18].

Особливістю показників добового моніторування артеріального тиску (АТ) у хворих на АГ в поєднанні з ВХ був менший ступінь гіпертонічного навантаження, що надавало значно більш низькі значення середніх величин індексу часу гіпертензії, систолічного АТ вдень і величини ранкового підйому систолічного та діастолічного АТ. Визначали недостатнє нічне зниження систолічного АТ (nondipper). На думку авторів, поєднання недостатнього нічного зниження з підвищенням середніх значень АТ може стати сильним і незалежним предиктором смертності від серцево-судинних ускладнень [10, 12, 20].

Наведено ряд досліджень, які доводять порушення регіонарного кровообігу і мікроциркуляції у фазі загострення ВХ шлунка та ДПК, яке проявляється периваскулярним набряком, спазмом судин, капілярним стазом, аглютинацією еритроцитів і тромбозом артеріол, підвищенням проникності судинної стінки, внаслідок чого зменшується просвіт та зовнішній діаметр судин, що призводить до утруднення дифузії кисню із судинного русла до клітин і створює умови для розвитку тканинної гіпоксії. Таким чином, однією з причин утворення виразки у гастродуоденальній зоні є порушення мікроциркуляції, на яке значно впливає скорочувальна здібність міокарда [10, 11, 13].

Вирішальну роль у формуванні тромбу в ушкоджених ділянках судинної системи відіграють гемостатичні фактори. Тромбоцити виділяють біологічно активні агенти, які не тільки відіграють центральну роль при тромбозі, але й обумовлюють потовщення інтими. Тривалий стаз у капілярній системі в поєднанні з характерним для АГ підвищенням агрегаційних властивостей еритроцитів і тромбоцитів, збільшенням в'язкості крові призводить до утворення тромбоцитарних агрегатів у містах звуження судин, внаслідок чого суттєво знижується енергозабезпечення слизової оболонки гастродуоденальної зони поряд зі структурними змінами мітохондрій і падінням активності дихальних ферментів. На фоні тромбозу, утруднення надходження крові та венозного стазу розвивається ішемічний некроз аж до виразкового ураження шлунка та ДПК [1,15]. Отже, утворення виразок слизової оболонки шлунка та ДПК у хворих з АГ пов'язано зі зниженням локального кровообігу та захисного бар'єру, а основними факторами агресії є гіпоксія і пов'язані з нею трофічні порушення. Приблизно

у третини хворих з АГ формується хронічна ішемічна хвороба органів травлення, найбільш частим проявом якої бувають виразкові ураження слизової оболонки шлунка [15].

Тканинна гіпоксія і ацидоз слизової оболонки активують тканинну калікреїн-кінінову систему, що сприяє поглибленню розладів мікроциркуляції. Підвищення АТ призводить до порушень функції ендотелію судин; характер цих порушень має залежність від моделей артеріального тиску і судинного басейну [1, 4].

Відомо, що велику роль у патогенезі АГ відіграють зміни іонної проникності плазматичної мембрани. Ослопов В. Н. і співавт. при вивченні рівню Na-Li-протівотранспорту в еритроцитах у пацієнтів з АГ та ВХ ДПК встановили, що його інтенсивність у хворих на ізольовану АГ підвищена у 46 % випадків, у пацієнтів з ізольованою ВХ – у 45 %, у практично здорових – у 25 %, а при поєднанні ВХ і АГ – у 75 % випадків. Тобто тест для діагностики визначення мембранної проникності може вказувати на можливість розвитку синтропії судинної та травної патології, тому що мембранні порушення часто виявляються на ранніх стадіях захворювання.

Низкою дослідників було продемонстровано, що морфологічні зміни слизової оболонки шлунка при АГ у хворих з ВХ вірогідно збільшуються внаслідок посилення АГ від 1-го ступеня до 2-го і 3-го. Тобто не тільки сам факт поєднання КЗЗ з АГ, але й виразність останньої впливає на особливості перебігу гастродуоденальної патології, в тому числі і на ступінь морфологічних змін у слизовій оболонці шлунка [1, 4, 5]. З патогенетичної точки зору встановлено важливий механізм взаємного обтяження, при якому системні циркуляторні порушення, які притаманні АГ, посилюють запально-деструктивні процеси слизової оболонки гастродуоденальної зони.

Інше епідеміологічне дослідження продемонструвало наявність зв'язку між серцево-судинними захворюваннями та хелікобактерною інфекцією. При вивченні клініко-ендоскопічних параметрів у 160 хворих ВХ без АГ (контрольна група) і у 442 пацієнтів з АГ (основна група) було встановлено, що при наявності АГ частіше визначали інфікування Н. рулі, збільшення тяжкості виразкового процесу, розвиток ускладнених і атипичних форм захворювання [5, 13, 17].

Інша комбінація КЗЗ проявляється сполученням ГЕРХ та АГ. Для їх поєднання характерно ряд клініко-функціональних особливостей, які проявляють взаємнообтяжуючий вплив. Так, при коморбідності АГ і ГЕРХ встановлені деякі особливості структурно-функціонального ремоделювання серця порівняно з ізольованою АГ. У пацієнтів з коморбідністю реєстрували більший ступінь гіпертрофії міокарда ЛШ, який не залежав від стадії АГ і ступеня підвищення рівня АТ, що є відображенням підвищеного сумарного серцево-судинного ризику [8, 10, 20]. Коморбідна патологія АГ і ГЕРХ характеризується також більш частими порушеннями ритму серця за типом поодиноких шлуночкових екстрасистол, пароксизмів суправент-

рикулярної тахікардії і фібриляції передсердь порівняно з ізольованими варіантами захворювань [6, 12].

У дослідженні Кокаровцевої Л. В. і співавт. [10] було проведено вивчення показників добового моніторування АТ у пацієнтів з поєднанням ГЕРХ і АГ та встановлено переважання осіб з «nondipper» (недостатнє нічне зниження систолічного АТ), а щодо діастолічного АТ, то у 14 % випадків встановлено «overdipper» (надмірне нічне зниження). Величина ранкового підвищення систолічного і діастолічного АТ при поєднанні АТ і ГЕРХ була вище, ніж при ізольованій АГ. Показано більш м'який перебіг АГ, що підтверджено величинами гіпертензивного навантаження, варіабельністю АТ протягом доби, а також показниками швидкості ранкового підвищення АТ у означених хворих. Поєднання АГ з ендоскопічно негативною ГЕРХ характеризувалось більш тяжким перебігом АГ – більшою частотою виникнення порушення ритму серця і більшою величиною гіпертонічного навантаження. Поєднання АГ з ендоскопічно позитивною ГЕРХ було більш позитивним для хворих щодо переносимості АГ через значно низьке гіпертонічне навантаження [10,11,20].

Серед факторів формування захворювань шлунково-кишкового тракту розглядають дисфункцію вегетативного відділу нервової системи [2]. Прийнято вважати, що на розвиток АГ більше впливає симпатична ланка регуляції, а на формування КЗЗ – парасимпатична. Відомо, що передумовою до КЗЗ можуть бути не тільки ураження блукаючого нерва, але й порушення сбалансованого впливу на шлунково-кишковий тракт обох відділів вегетативної нервової системи. Більш того, є дані, що при легкому і середньотяжкому перебігу захворювань відзначено зниження впливу симпатичної ланки, а при тяжкому – збільшення [2, 7, 11]. У дослідженні, яке було присвячено вивченню варіабельності ритму серця у осіб з АГ і ВХ [7], показано, що у таких хворих порівняно з ізольованим перебігом показники варіабельності ритму серця вірогідно знижуються, що свідчить про суттєве послаблення адаптаційних можливостей організму. Супутня АГ не тільки поглиблює присутні у пацієнтів з КЗЗ вегетативні розлади, але й змінює їх вид у бік відносної симпатикотонії, яка поєднується з парасимпатичною недостатністю. Наведені зсуви посилюються через збільшення ступеня АГ, віддзеркалюючи можливість несприятливого розвитку як самої АГ, так і КЗЗ, та одночасне зниження рМК50 (відсоткова наданість епізодів різниці послідовних інтервалів більш ніж на 50 мс) більше 1 % і SDNN (середнє значення стандартних відхиленнях інтервалів, які враховані за 5-хвилинними проміжками протягом усього запису) менше 50 мс при кардіоінтервалографії свідчить про небезпеку аритмії і діагностується при ВХ з АГ в 6 разів частіше (36 %), ніж при ізольованій ВХ, та підвищується у пацієнтів з АГ 3-го ступеня до 54 %.

В роботі Китаєвої Е. А. і співавт. [7] було встановлено, що при асоційованому перебігу КЗЗ і АГ тимчасові та спектральні показники варіабельності ритму серця достовірно знижуються та досягають найменших

значень у пацієнтів з поєднанням АГ і ВХ ДПК у стадії загострення, а також при появі рефлюкс-езофагіту. У хворих з коморбідністю АГ і КЗЗ порівняно з пацієнтами на ізольовану АГ відбувається вірогідне зниження середніх величин діастолічного АТ вдень та вночі, індексу часу АТ і індексів площини АТ як для систолічного, так і для діастолічного АТ протягом усіх періодів моніторингування. Окрім того, виявлені взаємозв'язки між показниками добового профілю АТ і клініко-ендоскопічними варіантами захворювань, що буде впливати на прогноз і перебіг обох нозологічних форм.

Список посилань

1. Ассоциация язвенной болезни и АГ в острый период язвенного кровотечения: психовегетативная дисфункция / Щекотов В. В., Репин В. Н., Кравцова Т. Ю. и др. *Росс. Журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колонопроктологии*. 2006. Т.5, № 23. С. 42–47.
2. Арутюнян В. М., Григорян Э. Г., Егонян Г. А. Эрозивно-язвенные поражения гастродуоденальной области при гипертонической болезни. *Новое в гастроэнтерологии*. 1996. № 1. С. 6–7.
3. Головской Б. В., Ховаева Я. Б. Периферические вегетативные синдромы при гастроэнтерологических заболеваниях. *Гастробюллетень*. 2000. № 1–2, прил. 1. С. 19.
4. Звенигородская Л. А., Лазебник Л. Б., Тараченко Ю. В. Клинико-диагностические особенности заболеваний органов пищеварения у больных с сопутствующей патологией сердечно-сосудистой системы. *Эксперим. и клиническая гастроэнтерология*. 2006. № 5. С. 139–140.
5. Исмаилова Х. З. Чамсутдинов Н. У. Сравнительная оценка клинко-функционального состояния верхних отделов желудочно-кишечного тракта у пациентов с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью и артериальной гипертензией, сочетанной с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью. *Вестник новых медицинских технологий*. 2015. № 3. С.17–23.
6. Кислотозависимые заболевания органов пищеварения, ассоциированные с метаболическим синдромом / Гриневич В. Б., Успенский Ю. П., Ласый В. П. и др. *Геден Рихтер в СНГ*. 2001. № 1. С. 34–66.
7. Китаева Е. А., Туев А. В., Хлынова О. В. Вариабельность ритма сердца у пациентов с артериальной гипертензией в сочетании с кислотозависимыми заболеваниями. *Пермский мед. журнал*. 2010. Т. 27, № 5. С. 26–32.
8. Ковальова О. Н. Семантический анализ и клиническое значение коморбидности и мультиморбидности. *Український терапевтичний журнал*. 2019. № 2. С. 79–86.
9. Козлова И. В., Логинов С. В., Шварц Ю. Г. Гастроэзофагеальный рефлюкс и степень эзофагита у больных ишемической болезнью сердца: влияние на показатели реполяризации миокарда и вариабельность сердечного ритма. *Клин. медицина*. 2004. № 9. С. 33–35.

10. Кокаровцева Л. В. Особенности течения артериальной гипертензии, ассоциированной с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью: автореф. дис. . канд. мед. наук. Пермь, 2009. 19 с.
11. Кокаровцева Л. В., Туев А. В., Хлынова О. В. Структурно-функциональное ремоделирование сердца у больных с сочетанием гипертонической и гастроэзофагеальной рефлюксной болезней. *Пермский мед. журнал*. 2008. Т. 5, № 25. С. 65–70.
12. Кузьмина А. Ю. Состояние сердечно-сосудистой системы при патологии верхнего отдела желудочно-кишечного тракта. *Леч. врач*. 2004. № 4. С. 5–8.
13. Логинов С. В., Козлова И. В., Шварц Ю. Г. Нарушения сердечного ритма и реполяризации миокарда у пациентов с коронарной патологией в сочетании с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью URL: [http://www.medlinks.ru /article. php?sid =47648](http://www.medlinks.ru/article.php?sid=47648) (дата обращения: 12.12.2015).
14. Михеева О. М. Язвенная болезнь у пожилых пациентов с артериальной гипертонией. *Клин. геронтол*. 2008. № 1. С. 17–29.
15. Особенности встречаемости артериальной гипертензии сочетанной с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью в современной клинике внутренних болезней / Николаев Ю. А., Николаев Ю. А., Севостьянова Е. В. и др. *Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований*. 2015. №10–2. С. 244–248.
16. Самсонов А. А., Казюлин А. Н., Сальман И. К., Лебедева Е. Г. Роль сосудистой патологии в патогенезе язвенной болезни. *Терапевт. архив*. 1992. Т. 64, № 2. С. 138–141.
17. Смирнова Л. Е. К проблеме коморбидности язвенно-эрозивных поражений астродуоденальной зоны и артериальной гипертонии. *Клин. медицина*. 2003. № 3. С. 9–15.
18. Смирнова Л. Е., Шпак Л. В., Виноградов В. Ф. Особенности коморбидного течения язвенно-эрозивных поражений астродуоденальной зоны и артериальной гипертонии. *Клин. медицина*. 2005. № 4. С. 43–47.
19. Смирнов Ю. В., Ослопов В. Н., Билич И. Л. Эпидемиологические аспекты сочетания артериальной гипертонии и язвенной болезни. *Терапевт. архив*. 2006. № 2. С. 48–52.
20. Таранченко Ю. В., Звенигородская Л. А. Дифференциальная диагностика загрудинных болей при сочетании гастроэзофагеальной рефлюксной болезни с ишемической болезнью сердца. *Consil. Med. Прилож.* 2002. Т. 4, № 6. С. 32–39.
21. Туев А. В., Китаева Е. А., Хлынова О. В. Особенности суточного профиля АД у пациентов с эссенциальной АГ, ассоциированной с кислотозависимыми заболеваниями. *Рос. кардиол. журнал*. 2010. Т. 86, № 5. С. 4–7.
22. Хлынова О. В., Туев А. А. Артериальная гипертензия и кислотозависимые заболевания. Пермь: Полиграфкопмлект, 2008. 119 с.

11. АОРТАЛЬНІ ВАДИ СЕРЦЯ ТА АРТЕРІАЛЬНА ГІПЕРТЕНЗІЯ

Сучасні уявлення про вплив АГ на перебіг аортального стенозу (АС) неоднозначні і в деяких аспектах суперечливі. Поширеність АГ у загальній популяції приблизно така ж, як і у пацієнтів з АС. За даними літератури [3], АГ виявляють у третини пацієнтів з симптомним АС. У проспективному популяційному дослідженні, що включало 5 621 пацієнта старше 65 років, оцінювали вплив різних факторів ризику (вік, стать, куріння, гіперліпідемія, гіпертензія, ожиріння) на розвиток кальцифікованого АС. За результатами проведеного аналізу гіпертензія є важливим фактором ризику в розвитку кальцифікованого аортального стенозу після таких показників, як літній вік, чоловіча стать і куріння [1].

Найбільше значення підвищеного артеріального тиску спостерігається на початкових етапах розвитку АС [2], оскільки зміни в динаміці кровотоку призводять до пошкодження клапана на стороні аорти – ділянка, яка схильна до більш сильного впливу. Поява дефектів ендотелію у цих місцях призводить до ініціації оксидативного стресу та запальних процесів.

Підвищений артеріальний тиск може призводити до збільшення периферичного судинного опору. У зв'язку з цим небезпідставно очікувати, що АГ може впливати на час виникнення і вираженість симптомів у пацієнтів з АС. Однак у дослідженні (Antonini-Canterin F та співавт, 2003), присвяченому вивченню прояви серцевої недостатності при АС, були отримані дані про те, що клінічні симптоми і клас СН за NYHA були ідентичні у пацієнтів з наявністю та без АГ на тлі наявного АС. При цьому симптоми СН виникали раніше у пацієнтів з АГ, ніж у нормотензивних пацієнтів. У дослідженні (Linhartová K та співавт, 2007) було встановлено, що у пацієнтів з АГ і АС ішемічна хвороба серця зустрічалася частіше, ніж у пацієнтів з АС без АГ (57 % проти 33 %, $p < 0,001$).

При поєднанні АС і АГ лівий шлуночок підлягає подвійному перевантаженню об'ємом: клапанному і судинному. Проте в цих дослідженнях не встановлено достовірних відмінностей у ремоделюванні лівого шлуночка (ЛШ) в залежності від наявності/відсутності АГ у пацієнтів з АС. Також не виявлено залежності між наявністю АГ в комбінації з АС і діаметром висхідного відділу аорти [5]. На підставі цих даних автори роблять висновок про те, що фіксована механічна обструкція (аортального клапана) АК є більш важливим фактором ремоделювання та гіпертрофії лівого шлуночка (ГЛШ), ніж АГ.

У нещодавно опублікованому (2017 р.) дослідженні PROGRESSA було показано, що артеріальна гіпертензія прискорює прогресування кальцифікації аортального клапана у пацієнтів зі стенозом аорти.

Таким чином, АГ в цій ситуації розглядається як фактор ризику, але недостатньо вивченим залишається питання про вплив супутньої АГ на структурні зміни в серці після оперативного лікування АС.

Антигіпертензивна терапія при АС

Існуючі раніше побоювання про те, що антигіпертензивна терапія при важкому АС може викликати надмірне розширення периферичних судин і зменшення коронарного кровотоку, приводячи таким чином до гіпотензії та гемодинамічного колапсу, не підтвердилися на практиці. Ці переконання були спростовані даними, які свідчать, що високий системний артеріальний тиск чинить адитивну дію на стенозований клапан і збільшує серцеве післянавантаження при АС, призводячи до прискореної гіпертрофії ЛШ. Системна гіпертензія збільшує градієнт тиску на клапан, що супроводжується ремоделюванням його стулок, підвищеним відкладенням колагену, запаленням та ендотеліальною дисфункцією.

Клінічні дослідження показали, що антигіпертензивне лікування необхідне для поліпшення ремоделювання ЛШ і в кінцевому підсумку для поліпшення прогнозу.

Оскільки системна АГ посилює перевантаження ЛШ тиском, антигіпертензивна терапія необхідна для зниження перевантаження ЛШ. Антигіпертензивне лікування пацієнтів з тяжкою формою АС слід починати з низьких доз з обережним титруванням. Слід також підкреслити, що артеріальна гіпертензія може заважати точній оцінці тяжкості АС і що функція клапана і параметри ЛШ повинні бути повторно оцінені за допомогою ехокардіоскопії після оптимального контролю артеріального тиску у пацієнтів з АГ і тяжким АС.

РАС активується при АС і активно бере участь в кальцифікації та прогресуванні клапана як в експериментальних моделях, так і у випробуваннях на людях. Клінічні дослідження останніх років продемонстрували, що інгібування РАС може мати клінічну користь у пацієнтів з тяжкою формою АС. Доведено, що ступінь гіпертрофії ЛШ є незалежним предиктором смерті від усіх причин і більш високої частоти кардіоваскулярних подій у пацієнтів з АС.

Інгібітори РАС є найбільш вивченими антигіпертензивними препаратами при АС. На додаток до зниження системного артеріального тиску вплив на РАС призводить до зменшення вираженості гіпертрофії ЛШ, поліпшенню виживаності пацієнтів із серцевою недостатністю зі зниженою функцією ЛШ. Інгібування РАС рекомендовано при АС, оскільки супроводжується уповільненням прогресування АС та ремоделювання міокарда у відповідь на підвищення післянавантаження.

Людський аортальний клапан експресує проренін, ренін, АПФ і рецептори ангіотензину II типу, який стимулює експресію запальних цитокінів у гладком'язових клітинах і моноцитах. Інгібування РАС при АС послаблює хемотаксичні ефекти ангіотензину II в моноцитах стулок клапана, що є важливим клітинним компонентом у розвитку атеросклерозу і кальцифікації клапана. Таким чином, блокада РАС запобігає кальцифікації клапанів і гемодинамічній прогресії АС як в експериментальній моделі, так і у людей. Інгібування РАС зменшує гіпертрофію кардіоміоцитів і фіброз

міокарда більшою мірою, ніж інші судинорозширювальні засоби для зниження систолічного артеріального тиску, надає плейотропну дію на міокард, крім зниження після навантаження. Ступінь гіпертрофії ЛШ при АС детермінується поліморфізмом гена АПФ у локусі 17q23. Оскільки міокардіальний фіброз є сильним предиктором смертності при АС, препарати, які здатні зменшувати вираженість фіброзу, слід використовувати в даній ситуації.

На сьогодні є дані 4 невеликих рандомізованих контрольованих досліджень з оцінки безпеки та ефективності інгібіторів РАС при АС. У трьох з них оцінювалася ефективність іАПФ і в одному – антагоніст мінералокортикоїдних рецепторів еплеренон. У дослідження SCOPE-AS (дослідження ефективності еналаприлу при АС) рандомізовані 56 пацієнтів з важким АС. Було показано, що призначення еналаприлу супроводжувалося поліпшенням функціонального класу СН за даними тесту з 6-хвилинною ходьбою через 4 і 12 тиж. У цьому дослідженні серед 5 пацієнтів з дисфункцією ЛШ, які отримували інгібітори АПФ, у 3 спостерігалися гіпотензивні події, що вели до припинення терапії.

У дослідженні Dalsgaard і співавт. (рандомізовані 44 пацієнта з важким симптомним АС) порівнювалася ефективність трандолаприла і плацебо. В результаті статистично значимо знижувався лише артеріальний тиск, а гіпотензивні епізоди не відзначалися. Дослідження RIAS (раміприл при стенозі аорти), в якому рандомізовано 96 пацієнтів з безсимптомним середнім або тяжким АС зі збереженою функцією ЛШ, показало, що іАПФ зменшував вираженість гіпертрофії ЛШ, тоді як у групі плацебо гіпертрофія збільшилася ($p = 0,0057$). Раміприл також забарився зі прогресуванням зниження площі АК ($0,0$ проти $-0,2 \text{ см}^2 / \text{рік}$; $p = 0,067$) і швидкістю зростання пікової швидкості (0.03 versus $0.12 \text{ m} \cdot \text{s}^{-1} \cdot \text{y}^{-1}$; $P=0.28$). Частота несприятливих подій не розрізнялася між групами раміприлу і плацебо, про гіпотензивних події не повідомлялося.

У ретроспективному аналізі 123 пацієнтів, які пройшли 2 послідовних комп'ютерно-променевих томографічних сканування, використання інгібіторів ангіотензинперетворюючого ферменту (АПФ) в порівнянні з групою без інгібіторів АПФ було пов'язано зі значно більш низькою швидкістю накопичення кальцію в аортальному клапані. В post hoc аналізі дослідження SEAS були отримані свідчення того, що гальмування РАС не впливало на частоту раптової серцевої смерті, серцево-судинної або загальної смертності у безсимптомних пацієнтів з АС. Фактично інгібування РАС супроводжувалося потенційно сприятливим ефектом щодо артеріального тиску і зниженням прогресування маси ЛШ. Кілька невеликих рандомізованих досліджень оцінювали ефективність інгібування РАС при АС. В дослідженні SCOPE-AS (експериментальне дослідження застосування еналаприлу при стенозі аорти із симптоматичною серцевою недостатністю) було включено 56 пацієнтів з тяжким АС. Це дослідження продемонструвало, що призначення еналаприлу призводило до поліпшення функціонального класу СН і показників тесту з 6-хвилинною ходьбою через 4 і 12 тижнів

спостереження. У дослідженні Dalsgaard і співавт. (застосування трандолаприла при АС, 44 пацієнта) було показано, що в групі інгібіторів АПФ спостерігалось значне зниження САТ і підвищення системної артеріальної еластичності.

Що стосується блокаторів рецепторів ангіотензину (БРА), то є мало даних про їх ефективність при АС порівняно з інгібіторами АПФ. Теоретично, враховуючи велику кількість рецепторів ангіотензину II типу 1 в аортальних клапанах, БРА можуть мати переваги порівняно з інгібіторами АПФ у пацієнтів з АС. Однак необхідно більше даних про те, чи мають БРА сприятливі ефекти порівняно з інгібіторами АПФ у пацієнтів з АС. Отже, застосування інгібіторів АПФ, ймовірно, є кращим для лікування АГ з обережним титруванням та дозуванням, щоб уникнути гіпотонії.

Застосування β -адrenoблокаторів раніше уникали у пацієнтів з тяжким АС через побоювання виникнення дисфункції ЛШ при наявності тяжкої обструкції вихідного тракту. Хоча залишається незрозумілим, чи пов'язано антигіпертензивне лікування β -блокаторами з підвищеним ризиком серцево-судинних подій у пацієнтів з АС. Нещодавні дослідження показали, що використання β -блокаторів безпечно і навіть може бути корисним.

В post hoc аналізі дослідження SEAS 932 суб'єкта (50 %) отримували бета-блокатори на початку дослідження. Протягом 4 річного спостереження застосування β -блокаторів асоціювалося з більш низьким ризиком смерті від всіх причин, серцево-судинної смерті та раптової серцевої смерті. Ретроспективний аналіз дослідження, що включав 113 пацієнтів з симптомами важкої АС, які не піддавалися хірургічному втручання, показав, що використання β -блокатора було пов'язано зі зниженням ризику смерті від усіх причин на 62 %.

Переваги β -блокаторів можуть бути пов'язані з їх гемодинамічними ефектами і зменшенням перевантаження ЛШ. У дослідженні Hansson et al. (40 пацієнтів з АС помірного ступеня тяжкості) оцінювалася ефективність метопрололу порівняно з плацебо протягом 22 тиж. Застосування метопрололу в дозі 100 ± 53 мг / добу порівняно з плацебо призводило до зниження ЧСС на 8 ударів на хвилину (-13, -3; $p = 0,003$) і збільшення часу систолічного викиду на 26 мс (2,50; $p = 0,03$). Крім того, метопролол знижував як максимальний так і середній градієнти тиску на АК на 7 мм рт. ст. (-13,0; $p = 0,05$) і 4 мм рт.ст. (-7, -1; $p = 0,03$) відповідно без істотного впливу на ударний об'єм. Також відзначалося зниження споживання кисню міокардом на 12 % (0,01).

Таким чином, результати зазначених вище досліджень свідчать про потенційну користь застосування β -блокаторів у пацієнтів з середнім та тяжким АС.

При поєднанні АС з недостатністю аортального клапана використання бета-блокаторів призводить до збільшення клапанної регургітації внаслідок збільшення періоду діастолічного наповнення. Відповідно до рекомендацій американського (ACC / AHA / ASH) та європейського товариства

кардіологів (2017 р.) бета-блокатори не слід використовувати при хронічній аортальній недостатності. Слід зазначити, що не існує переконливих доказів шкоди від призначення бета-блокаторів при АН. Навпаки, у подвійному сліпому рандомізованому дослідженні (75 безсимптомних пацієнтів з АР від середнього і важкого ступеня) лікування з використанням метопрололу протягом 6 міс не робило істотного впливу на об'єм ЛШ.

Нарешті, β -блокаторам слід надавати перевагу як антигіпертензивним засобам у пацієнтів з артеріальною гіпертензією і аневризмою грудного відділу аорти, які нерідко поєднуються з АС. Зазначені вище дані свідчать про те, що бета-блокатори можуть мати позитивні гемодинамічні ефекти при АС і можуть покращувати перебіг захворювання у пацієнтів з тяжкою АС. Тим не менш результати повинні бути підтверджені у майбутніх проспективних рандомізованих дослідженнях.

Гемодинамічні ефекти вазодилаторів при тяжкому аортальному стенозі

Терапія з використанням вазодилаторів є наріжним каменем у лікуванні пацієнтів з дисфункцією ЛШ. Вазодилатори традиційно протипоказані пацієнтам з тяжким АС через побоювання з приводу можливості спровокувати життєвонебезпечну гіпотензію. У пацієнтів зі стабільним АС з низькою ФВ і високим кінцевим діастолічним тиском у ЛШ введення нітропрусида супроводжується збільшенням серцевого індексу. Зниження післянавантаження та переднавантаження на тлі застосування нітратів призводить не тільки до зменшення споживання кисню внаслідок зниження післянавантаження, але і до поліпшення ендокардіальної перфузії і діастолічної функції ЛШ. Отже, зниження післянавантаження досягається без негативного впливу на серцевий індекс та діастолічний коронарний кровотік.

Нещодавні дослідження продемонстрували корисні ефекти вазодилатації і зниження післянавантаження у пацієнтів з тяжким АС з серцевою недостатністю. Дослідження використання нітропрусида при дисфункції лівого шлуночка та АС (UNLOAD) показало корисність нітропрусида у пацієнтів відділення інтенсивної терапії зі зниженою функцією серця (фракція викиду $< 35\%$), серцевий індекс ($< 2,2$ л/хв/м²) і тяжким АС (площа аортального клапана $< 1,0$ см²). На початку дослідження середня фракція викиду становила $21 \pm 0,08\%$, площа аортального клапана становила $0,6 \pm 0,2$ см², а максимальні і середні градієнти становили 65 ± 37 мм рт. ст. і 39 ± 23 мм рт. ст. відповідно. Після 24-годинної інфузії нітропрусида серцевий індекс збільшився до 2,52 порівняно з початковим 1,6 л/хв /м². Це дослідження продемонструвало, що нітропрусид швидко призводить до поліпшення серцевої функції у пацієнтів з декомпенсованою серцевою недостатністю внаслідок важкої систолічної дисфункції ЛШ і АС і вказує на те, що зниження після навантаження, обумовлене вазодилатацією, може поліпшити гемодинаміку важкого АС зі зниженою фракцією викиду з мі-

німальними побічними ефектами. Тим не менш в майбутніх клінічних випробуваннях необхідно підтвердити позитивний ефект від зниження навантаження з допомогою інгібіторів АПФ протягом більш тривалого періоду при важкій АС зі зниженою фракцією викиду.

У дослідженні Eleid і співавт. при інвазивному гемодинамічному аналізі пацієнтів з гіпертонічною хворобою з симптоматичним тяжким АС з низьким градієнтом та збереженою фракцією викиду інфузія нітропрусиду призводила до зниження середнього тиску в легеневій артерії та кінцевого діастолічного тиску ЛШ при одночасному збільшенні площі аортального клапана і середнього градієнта тиску. Артеріальна гіпертензія часто асоціюється з тяжким АС з низьким градієнтом і може бути фактором, що сприяє неадекватній оцінці ступеня тяжкості А. С. Lloyd і співавт. також повідомили, що нітропрусид знижує постнавантаження і тиск наповнення ЛШ у пацієнтів з тяжким АС з низьким градієнтом та збереженою фракцією викиду, дозволяючи рекласифікувати ступінь тяжкості стенозу до помірного у 25 % пацієнтів. Ще одне свідчення на користь безпеки терапії нітратами при АС була нещодавно надано в ретроспективному дослідженні госпіталізованих пацієнтів з гострим набряком легень, які отримували сублінгвальних або внутрішньовенний нітрогліцерин. Частота клінічно значущої гіпотензії не залежить від того, чи був у пацієнтів важкий, помірний АС, або взагалі ураження клапана не спостерігалось. Тому при гострій декомпенсації АС з важкою СН рекомендовано застосування вазодилаторів.

На сьогодні немає переконливих даних, які би свідчили про користь тривалої терапії нітратами у пацієнтів зі стабільним АС незалежно від того, чи є метою терапії зменшення симптоматики або запобігання ремоделюванню ЛШ. З цієї причини нітрати можуть бути рекомендовані тільки у пацієнтів з тяжким АС під час їх декомпенсації і при можливості моніторингу гемодинамічних показників.

Лікування АГ після протезування АК

Протезування АК, включаючи транскатетерну імплантацію аортального клапана (ТІАК), є основним методом лікування симптоматичного тяжкого стенозу. Проте технічно успішна процедура і пов'язане з цим зниження тяжкості обструкції аортального клапана автоматично не гарантують оптимальних клінічних результатів. Великі рандомізовані дослідження та реєстри незмінно демонстрували високу частоту повторних госпіталізацій, незважаючи на успішне і неускладнене протезування АК. Деякі дані свідчать про те, що регресія маси ЛШ, аномальні розміри ЛШ і дилатація лівого передсердя можуть зберігатися протягом 2 років після оперативного втручання і можуть бути причиною повторюваних епізодів серцевої недостатності. При аналізі стану 105 пацієнтів, які перенесли ТІАК, виявлено, що у 51 % пацієнтів підвищувався артеріальний тиск, що вимагало посилення антигіпертензивної терапії.

Це говорить про те, що ефективне лікування АГ може мати вирішальне значення для оптимізації прогнозу пацієнтів, які піддаються хірургічному втручанню або ТІАК. Попередні дослідження показали, що БРА після протезування АК при тяжкому АС мають позитивні ефекти з точки зору зворотного ремоделювання порівняно з традиційним лікуванням. У дослідженні, проведеному Dahl і співавт., відразу після операції 114 пацієнтів, які перенесли протезування АК, були рандомізовані в групу 32 мг кандесартану або традиційної терапії. Результати показали, що середнє зниження індексу маси лівого шлуночка в контрольній групі склало 12 ± 28 г/м² порівняно з 30 ± 40 г/м² в групі кандесартану ($p = 0,015$) під час спостереження. Через 12 міс індекс маси ЛШ був значно нижче в групі кандесартану (103 ± 29 проти 119 ± 31 г/м², $p = 0,01$). В іншому ретроспективному обсерваційному дослідженні Goel et al. проаналізували стан 741 пацієнта, яким були призначені інгібітори РАС, і 1011 пацієнтів, які не отримували ніяких інгібіторів РАС після хірургічного лікування в період 1991–2000 рр. Було виявлено, що терапія інгібіторами РАС після операції протягом не менше 6 міс призводила до збільшення виживаності. Проте користь інгібіторів РАС у пацієнтів з гіпертонічною хворобою у пацієнтів з АС після протезування АК повинна бути підтверджена в майбутніх дослідженнях.

В наше дослідження було включено 72 пацієнта (50 чоловіків та 22 жінки), які перенесли протезування аортального клапана з приводу стенозу. Їх середній вік становив $63,9 \pm 11,8$ років. Шість пацієнтів мали 2-стулчастий АК. Залежно від наявності або відсутності АГ пацієнти були розділені на 2 групи. Першу групу склали пацієнти, у яких було діагностовано АГ (37 осіб – 27 чоловіків та 10 жінок). Середній вік пацієнтів цієї групи становив $67,9 \pm 8,5$ років. Друга група пацієнтів не мала АГ в анамнезі. Чисельність цієї групи склала 35 осіб (22 чоловіки та 13 жінок), середній вік був рівний $59,3 \pm 13,5$ років.

Під час дослідження всім пацієнтам виконували стандартне діагностичне обстеження, що включало збір анамнезу, огляд, 12-канальну поверхневу електрокардіографію (ЕКГ), трансторакальну ехокардіоскопію (ЕхоКС) для оцінки систолічної функції та структурної патології серця.

Причиною дисфункції клапана в 22 випадках були дегенеративні зміни, у 6 пацієнтів був діагностований 2-стулчастий АК, у 4 випадках ревматизм був причиною ураження клапана, інші причини відзначалися у 5 хворих.

Супутня патологія: ішемічну хворобу серця (ІХС) в анамнезі мали 16 пацієнтів, інфарктів – 4, інсультів – 3. Фібриляція передсердь (ФП) була зареєстрована у 14 пацієнтів (у 9 випадках – постійна, в 5 – пароксизмальна або персистуюча). СН III-IV Ф.К. за NYHA спостерігалася у 26 пацієнтів. Середній функціональний клас СН дорівнював $2,78 \pm 0,68$. Цукровий діабет (ЦД) спостерігався у 4 хворих, важка легенева гіпертензія (ЛГ) – у 1 пацієнта. Супутня недостатність АК спостерігалася у 4 хворих. Середня тривалість АГ становила $15 \pm 5,6$ років.

Найбільш частою причиною дисфункції аортального клапана була вроджена патологія – 2-стулчастий клапан, що відзначалося у 14 пацієнтів (40 %). У групі пацієнтів з АГ наявність 2-стулкового клапана було виявлено лише в 16 % випадків. Серед етіологічних чинників ураження АК на другому місці (13 пацієнтів) були дегенеративні зміни. Ця причина дисфункції клапана була виявлена у 37 % випадків, набагато рідше, ніж в групі пацієнтів з АГ (60 %). У 8 пацієнтів був зареєстрований ревматизм в анамнезі. Наслідком такого розподілу етіологічних чинників, мабуть, є більш молодий вік хворих у другій групі. Наявність вродженого ураження АК призводить до більш ранньої маніфестації АС, в той час як для розвитку дегенеративних змін клапана необхідно більш тривалий час. Наявність АГ також може сприяти більш швидкому руйнуванню аортального клапана. При аналізі супутньої патології в першу чергу слід звернути увагу на частоту ІХС в групі пацієнтів без АГ – 3 людини (9 %). У групі з наявністю АГ частота виникнення ІХС склала 43 %.

Наявність ФП зазначалася у 14 пацієнтів, причому тільки в 1 випадку (6 %) була зареєстрована постійна її форма. СН III-IV Ф.К. за NYHA спостерігалася у 23 пацієнтів. Середній функціональний клас СН дорівнював $2,81 \pm 0,63$. Цукровий діабет спостерігався у 2 хворих, важка легенева гіпертензія (ЛГ) – у 6 (набагато частіше, ніж в групі пацієнтів з АГ). Супутня недостатність АК була діагностована у 2 пацієнтів.

Таким чином, пацієнти з АГ частіше мали дегенеративне ураження клапана, в той час як в групі 2 частіше відзначалося наявність 2-стулчастого АК.

Незважаючи на більшу питому вагу пацієнтів з ІХС та постійною формою ФП, тяжкість серцевої недостатності не розрізнялася між групами. Можливо це обумовлено великою кількістю хворих з легеневою гіпертензією у нормотензивних пацієнтів.

До оперативного втручання, через 3 міс і через 12 міс після нього пацієнтам проводилося ехокардіоскопічне дослідження. При порівнянні абсолютних величин показників, що характеризують вираженість гіпертрофії ЛШ (ММЛШ, ІММЛШ, ТМШП, ТЗСЛШ), різниці між групами пацієнтів з наявністю АГ або без неї зареєстровано не було. Теоретично при співіснуванні АС і АГ навантаження на лівий шлуночок має дві складових: «клапанна», як наслідок АС, і «судинна», як наслідок АГ. Згідно з нашими даними, не було суттєвої різниці при ремоделюванні лівого шлуночка у нормотензивних пацієнтів і хворих на артеріальну гіпертензію. Це пояснюється тим, що фіксована механічна обструкція аортального клапана, що спостерігається при АС, є більш значним фактором в ремоделюванні і розвитку гіпертрофії лівого шлуночка, ніж АГ. Подібні дані раніше були отримані в роботі Antonini-Canterin F. і співавт. [3]. Таким чином, наявність АГ при АС не є додатковим чинником, що сприяє розвитку більш вираженої гіпертрофії ЛШ або призводить до більш суттєвого ремоделювання камер серця на доопераційному етапі.

При аналізі змін показників ЕхоКГ в динаміці були виявлені деякі відмінності між групами. У групі пацієнтів без АГ через 12 міс після кардіохірургічного втручання зазначалося статистично значуще ($p < 0,05$) зниження КСР порівняно з вихідним доопераційним показником: $41,6 \pm 10,7$ мм до операції і $33,9 \pm 6,0$ мм через 1 рік. Також у цій групі пацієнтів спостерігалось статистично значуще ($p < 0,05$) збільшення ФВ $47,0 \pm 8,2$ % до втручання і $59,7 \pm 7,7$ % через 12 міс після втручання. Подібних змін не відзначалося в групі пацієнтів з АГ. Також у групі пацієнтів з АГ після протезування клапана не відзначалося зменшення ММЛШ, тоді як у другій групі відбулося статистично значуще ($p < 0,05$) зниження ММЛШ з $237,0 \pm 57,6$ г до $192,1 \pm 53,4$ г через 12 міс після операції.

Висновки

1. Наявність АГ при АС не впливає на передопераційне протягом аортального стенозу і не є додатковим чинником, що сприяє розвитку більш вираженої гіпертрофії ЛШ.

2. Відсутність АГ позитивно впливає на процеси постопераційного ремоделировання серця в перші 12 міс після операції, що проявляється в збільшенні скоротливості ЛШ, зменшенні обсягу ЛШ і виразності його гіпертрофії порівняно з показниками у пацієнтів з АГ.

3. За наявності АГ препаратами першої лінії мають бути іАПФ.

4. При декомпенсації АС слід застосовувати нітроприсид.

5. Після протезування клапанів серця необхідно проводити агресивну антигіпертензивну терапію з використанням сартанів або іАПФ.

Список посилань

1. Antonini-Canterin F., Huang G., Cervesato E., Faggiano P., Pavan D., Piazza R., et al. Symptomatic aortic stenosis: does systemic hypertension play an additional role? *Hypertension* 2003; 41: 1268–72.
2. Bang C. N., Greve A. M., Rossebø A. B., et al. Antihypertensive treatment with β -blockade in patients with asymptomatic aortic stenosis and association with cardiovascular events. *J Am Heart Assoc.* 2017;6:e006709.
3. Bang C. N., Greve A. M., Køber L., et al. Renin-angiotensin system inhibition is not associated with increased sudden cardiac death, cardiovascular mortality or all-cause mortality in patients with aortic stenosis. *Int J Cardiol.* 2014;175:492–498.
4. Broch K., Urheim S., Lønnebakken M.T., et al. Controlled release metoprolol for aortic regurgitation: a randomised clinical trial. *Heart.* 2016; 102:191–197.
5. Bull S., Loudon M., Francis J. M., et al. A prospective, double-blind, randomized controlled trial of the angiotensin-converting enzyme inhibitor Ramipril In Aortic Stenosis (RIAS trial) *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2015;16:834–841.

6. Capoulade R., Clavel M. A., Mathieu P., et al. Impact of hypertension and renin-angiotensin system inhibitors in aortic stenosis. *Eur J Clin Invest.* 2013;43:1262–1272.
7. Chen X. L., Tummala P. E., Olbrych M. T., Alexander R. W., Medford R. M. Angiotensin II induces monocyte chemoattractant protein-1 gene expression in rat vascular smooth muscle cells. *Circ Res.* 1998; 83:952–959.
8. Chockalingam A., Venkatesan S., Subramaniam T., et al. Symptomatic Cardiac Obstruction-Pilot Study of Enalapril in Aortic Stenosis Safety and efficacy of angiotensin-converting enzyme inhibitors in symptomatic severe aortic stenosis: Symptomatic Cardiac Obstruction-Pilot Study of Enalapril in Aortic Stenosis (SCOPE-AS). *Am Heart J.* 2004;147:E19.
9. Clavel M. A., Messika-Zeitoun D., Pibarot P., Aggarwal S. R., Malouf J., Araoz P. A., Michelena H. I., Cuff C., Larose E., Capoulade R., Vahanian A., Enriquez-Sarano M. The complex nature of discordant severe calcified aortic valve disease grading: new insights from combined Doppler echocardiographic and computed tomographic study. *J Am Coll Cardiol.* 2013;62:2329–2338. doi: 10.1016/j.jacc.2013.08.1621.
10. Clavel M. A., Pibarot P., Messika-Zeitoun D., Capoulade R., Malouf J., Aggarwal S., Araoz P. A., Michelena H. I., Cuff C., Larose E., Miller J. D., Vahanian A., Enriquez-Sarano M. Impact of aortic valve calcification, as measured by MDCT, on survival in patients with aortic stenosis: results of an international registry study. *J Am Coll Cardiol.* 2014;64:1202–1213. doi:10.1016/j.jacc.2014.05.066.
11. Claveau D., Piha-Gossack A., Friedland S. N., Afilalo J., Rudski L. Complications associated with nitrate use in patients presenting with acute pulmonary edema and concomitant moderate or severe aortic stenosis. *Ann Emerg Med.* 2015;66:355–362. e1. doi: 10.1016/j.annemergmed.2015.03.027.
12. Dalsgaard M., Iversen K., Kjaergaard J., et al. Short-term hemodynamic effect of angiotensin-converting enzyme inhibition in patients with severe aortic stenosis: a placebo-controlled, randomized study. *Am Heart J.* 2014;167:226–234.
13. Eleid M. F., Nishimura R. A., Sorajja P., Borlaug B. A. Systemic hypertension in low-gradient severe aortic stenosis with preserved ejection fraction. *Circulation.* 2013;128:1349–1353.
14. Ivanović B., Kalimaovska-Oštrić D., Vujisić B., Karadžić A., Simić D., Matić S., et al. Is echocardiographic finding of mitral annulus calcification a sign of coronar clisease? *Halo* 94 2003; 24/25: 9–18. (Serbian)
15. Iwata S., Russo C., Jin Z., et al. Higher ambulatory blood pressure is associated with aortic valve calcification in the elderly: a population-based study. *Hypertension.* 2013;61:55–60.
16. Hansson NH, Sörensen J, Harms HJ, et al. Metoprolol reduces hemodynamic and metabolic overload in asymptomatic aortic valve stenosis patients: a randomized trial. *Circ Cardiovasc Imaging.* 2017;10:e006557.

17. Garcia D., Dumesnil J. G., Durand L. G., et al. Discrepancies between catheter and Doppler estimates of valve effective orifice area can be predicted from the pressure recovery phenomenon: practical implications with regard to quantification of aortic stenosis severity. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:435–42.
18. Gkizas S., Koumoundourou D., Sirinian X., Rokidi S., Mavrilas D., Koutsoukos P., Papalois A., Apostolakis E., Alexopoulos D., Papadaki H. Aldosterone receptor blockade inhibits degenerative processes in the early stage of calcific aortic stenosis. *Eur J Pharmacol.* 2010;642:107–112. doi: 10.1016/j.ejphar.2010.05.048.
19. Kranzhöfer R., Schmidt J., Pfeiffer C. A., Hagl S., Libby P., Kübler W. Angiotensin induces inflammatory activation of human vascular smooth muscle cells. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1999;19:1623–1629.
20. Khot U. N., Novaro G. M., Popović Z. B., Mills R. M., Thomas J. D., Tuzcu E. M., Hammer D., Nissen S. E., Francis G. S. Nitroprusside in critically ill patients with left ventricular dysfunction and aortic stenosis. *N Engl J Med.* 2003;348:1756–1763.
21. Lindman B. R., Bonow R. O., Otto C. M. Current management of calcific aortic stenosis. *Circ Res.* 2013;113:223–237.
22. Linhartová K., Filipovsk J., Čerbák R., Štérbáková G., Hanišová I., Beránek V. Severe aortic stenosis and its association with hypertension: analysis of clinical and echocardiographic parameters. *Blood Pressure* 2007; 16: 122–8.
23. Marquis-Gravel G., Redfors B., Leon M. B., Généreux P. Medical treatment of aortic stenosis. *Circulation.* 2016;134:1766–1784.
24. Matter C. M., Mandinov L., Kaufmann P. A., Vassalli G., Jiang Z., Hess O. M. Effect of NO donors on LV diastolic function in patients with severe pressure-overload hypertrophy. *Circulation.* 1999;99:2396–2401.
25. Messika-Zeitoun D., Aubry M. C., Detaint D., Bielak L. F., Peyser P. A., Sheedy P. F., Turner S. T., Breen J. F., Scott C., Tajik A. J., Enriquez Sarano M. Evaluation and clinical implications of aortic valve calcification measured by electron-beam computed tomography. *Circulation.* 2004;110:356–362.
26. Nielsen O. W., Sajadieh A., Sabbah M., et al. Assessing optimal blood pressure in patients with asymptomatic aortic valve stenosis: The Simvastatin Ezetimibe in Aortic Stenosis Study (SEAS) *Circulation.* 2016;134:455–468.
27. Nishimura R. A., Otto C. M., Bonow R. O., et al. ACC/AHA Task Force Members 2014 AHA/ACC guideline for the management of patients with valvular heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation.* 2014;129:e521–e643.
28. Ngo D. T., Stafford I., Sverdlov A. L., et al. Ramipril retards development of aortic valve stenosis in a rabbit model: mechanistic considerations. *Br J Pharmacol.* 2011;162:722–732.
29. O'Brien K. D., Probstfield J. L., Caulfield M. T., Nasir K., Takasu J., Shavelle D. M., Wu A. H., Zhao X. Q., Budoff M. J. Angiotensin-converting enzyme inhibitors and change in aortic valve calcium. *Arch Intern Med.* 2005;165:858–862.

30. O'Brien K. D., Probstfield J. L., Caulfield M. T., et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitors and change in aortic valve calcium. *Arch Intern Med.* 2005; 165:858–862.
31. Pai R. G., Kapoor N., Bansal R. C., Varadarajan P. Malignant natural history of asymptomatic severe aortic stenosis: benefit of aortic valve replacement. *Ann Thorac Surg.* 2006; 82:2116–2122
32. Rossi A., Temporelli P. L., Cicoira M., et al. Beta-blockers can improve survival in medically-treated patients with severe symptomatic aortic stenosis. *Int J Cardiol.* 2015; 190:15–17.
33. Stewart B. F., Siscovick D., Lind B. K., Gardin J. M., Gottdiener J. S., Smith V. E., et al. Clinical factors associated with calcific aortic valve disease: Cardiovascular Health Study. *J Am Coll Cardiol* 1997; 29: 630–4.
34. Travers J. G., Kamal F. A., Robbins J., Yutzey K. E., Blaxall B. C. Cardiac fibrosis: the fibroblast awakens. *Circ Res.* 2016; 118:1021–1040
35. Xie C., Shen Y., Hu W., Chen Z., Li Y. Angiotensin II promotes an osteoblast-like phenotype in porcine aortic valve myofibroblasts. *Aging Clin Exp Res.* 2016; 28:181–187.
36. Whelton P. K., Carey R. M., Aronow W. S., et al. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA guideline for the prevention, detection, evaluation, and management of high blood pressure in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol.* 2018;71:e127–e248

Наукове видання

Андон'єва Ніна Михайлівна
Березін Олександр Євгенович
Березін Олександр Олександрович

Артеріальна гіпертензія та коморбідність

Монографія

За редакцією О. М. Біловола

Відповідальний за випуск І. І. Князькова

Формат А5. Ум. друк. арк. 11,0. Зам. № 20-33939

**Редакційно-видавничий відділ
ХНМУ, пр. Науки, 4, м. Харків, 61022
izdatknmurio@gmail.com**

Свідоцтво про внесення суб'єкта видавничої справи до Державного реєстру видавництв, виготівників і розповсюджувачів видавничої продукції серії ДК № 3242 від 18.07.2008 р.