

**ХАРКІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ,
МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ**

**ХАРКІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ,
МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ**

Кваліфікаційна наукова
праця на правах рукопису

ШАПАРЕНКО ОЛЕКСАНДР ВОЛОДИМИРОВИЧ

УДК:616.12-008.331.1-056.257-078:57.083.185'175.859 (043.3)

ДИСЕРТАЦІЯ

**ОПТИМІЗАЦІЯ ДІАГНОСТИКИ ПОРУШЕНЬ АДИПОКІНОВОГО
ОБМІНУ У ХВОРИХ НА АРТЕРІАЛЬНУ ГІПЕРТЕНЗІЮ Й ОЖИРІННЯ**

за спеціальністю 222 «Медицина»
спеціалізація «Внутрішні хвороби»

Подається на здобуття наукового ступеня доктора філософії

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

О.В. Шапаренко

Науковий керівник Кравчун Павло Григорович, доктор медичних наук,
професор

м. Харків – 2021

АНОТАЦІЯ

Шапаренко О.В. Оптимізація діагностики порушень адипокінового обміну у хворих на артеріальну гіпертензію й ожиріння. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора філософії за спеціальністю 222 «Медицина», спеціалізація «Внутрішні хвороби». – Харківський національний медичний університет, МОЗ України, Харків, 2021. Захист відбудеться у Харківському національному медичному університеті.

Згідно з даними Міністерства охорони здоров'я України поширеність артеріальної гіпертензії (АГ) у дорослих (18 років і більше) серед класу серцево-судинних захворювань в Україні становить 46,8%, а це вказує на те що, майже у половини пацієнтів у країні з хворобами системи кровообігу виявляється підвищений артеріальний тиск. Перебіг АГ у більшості випадків обумовлений наявністю факторів кардіоваскулярного ризику. На тлі широкої поширеності АГ відмічається значне збільшення випадків коморбідного перебігу АГ й ожиріння. Порушення вуглеводного, ліпідного та адипокінового обмінів виявляють у хворих з ожирінням, яке в свою чергу відіграє провідну роль у процесах розвитку ускладненого перебігу та прогресуванні АГ.

На сучасному етапі епідеміологічних та клінічних досліджень отримані дані свідчать про те, що адипозна тканина може розглядатися як фактор активної ендокринної регуляції, це пов'язано з секрецією різних гормонів, факторів росту та адипокінів, котрі можуть стати додатковими ланками в ланцюзі патогенезу метаболічних порушень, які призводять до розвитку кардіоваскулярних захворювань й ожиріння. Проте, незважаючи на численні дослідження, дані про роль адипокінів залишаються досить суперечливими. Тому, на сучасному етапі розвитку медичної науки постійно триває виявлення нових адипокінів і виявлення їх патогенетичної ролі в розвитку АГ та ожиріння. Одними з таких є ірисин і несфатин-1, дослідження котрих заслуговує на увагу дослідників.

На сучасному етапі вивчення ролі адипокінів у патогенезі формування загального кардіоваскулярного ризику у хворих на АГ, яка асоційована з ожирінням, весь накопичений та вивчений теоретичний, експериментальний та клінічний матеріал, становить пріоритетний науковий інтерес із точки зору того, що можна впливати за допомогою консервативної терапії на ці патологічні процеси. Позитивно впливати на формування загального кардіоваскулярного ризику і на кінцеві точки загальної серцево-судинної смертності та кардіоваскулярних ускладнень нам дозволить більш глибоке та досконале вивчення терапевтичного потенціалу антигіпертензивних препаратів на вуглеводний, ліпідний та адипокіновий профілі.

Таким чином, запропоноване дослідження порушень адипокінового обміну у хворих на АГ й ожиріння та вивчення патогенетичної ролі ірисину та несфатину-1 є досить актуальним і пріоритетним напрямом медицини. Потребує подальшого вивчення оптимізація антигіпертензивної терапії зазначеного контингенту хворих, для розробки прогностичних і діагностичних критеріїв перебігу АГ й ожиріння з наступним впровадженням профілактичних та медикаментозних програм.

У зв'язку з цим була визначена наступна мета нашого дослідження: підвищення ефективності діагностики, лікування та прогнозування перебігу АГ з супутнім ожирінням на підставі визначення патогенетичної ролі дисбалансу адипоцитокінів та встановлення зв'язку з порушеннями вуглеводного та ліпідного обмінів, структурно-функціональними змінами серця шляхом комплексної оцінки.

Відповідно до мети та задач дослідження проведене комплексне обстеження 105 хворих на АГ, які знаходились на лікуванні в Комунальному некомерційному підприємстві «Міська клінічна лікарня № 27» Харківської міської ради, яка є базовим лікувальним закладом кафедри внутрішньої медицини №2 і клінічної імунології та алергології імені академіка Л.Т. Малої Харківського національного медичного університету МОЗ України.

За дизайном дослідження даного дослідження всі хворі на АГ (105 хворих,

серед яких 56 жінок (53,33%) та 49 чоловіків (46,67%) були розподілені на групи: 1 групу склали хворі на АГ з супутнім ожирінням (n=70), 2 групу – хворі на АГ з нормальною масою тіла (n=35). Середній вік хворих у 1-й групі склав $66,43 \pm 1,26$ років, а у 2-й групі – $65,18 \pm 1,42$ років.

Контрольну групу склали 25 практично здорових осіб, серед яких 16 жінок (64%) та 9 чоловіків (36%). Середній вік осіб контрольної групи склав $59,7 \pm 3,27$ років.

Дизайн дослідження складався з чотирьох етапів. Перший етап – усім хворим на артеріальну гіпертензію й ожиріння призначався раміприл у добовій дозі 5 мг. За два тижні проводився контроль артеріального тиску: 26 хворих (37,14 %) досягли цільових рівнів артеріального тиску (<140/90 мм рт. ст.). На другому етапі у хворих, що не мали клінічного ефекту, дозу раміприлу збільшено до 10 мг, що призвело до досягнення цільових рівнів артеріального тиску через два тижні ще у 8 осіб (11,43 %). Із метою проведення порівняльної оцінки ефективності різних типів антигіпертензивної терапії в подальшому дизайн дослідження виглядав наступним чином: було сформовано дві підгрупи спостереження: перша група (n=20), пацієнти котрої додатково до раміприлу 10 мг отримали амлодипін у добовій дозі 5 мг; друга група (n=16), де було призначено лерканідипін у добовій дозі 5 мг (третій етап). Четвертий етап відбувався через три місяці, протягом якого оцінювали параметри вуглеводного, ліпідного, адипокінового обмінів і структурно-функціональні параметри серця.

Діагноз АГ з наявністю супутнього ожиріння був встановлений на госпітальному етапі в Комунальному некомерційному підприємстві «Міська клінічна лікарня № 27» Харківської міської ради Харківської міської ради.

Виконані обов'язкові клінічні, клініко-лабораторні та інструментальні дослідження відповідно до наказу Міністерства охорони здоров'я України від 24.05.2012 № 384 «Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги «Артеріальна гіпертензія».

Наукова новизна полягає в тому, що уперше було проведено аналіз вмісту ірисину та несфатину-1 у сироватці крові у хворих на АГ з супутнім ожирінням та встановлено їх роль у патогенезі порушень адипокінового обміну. Було визначено патогенетичні зв'язки між порушеннями вуглеводного, ліпідного й адипокінового обмінів у хворих на артеріальну гіпертензію й ожиріння, встановлено кореляційні зав'язки та визначено їх характер. Було досліджено структурно-функціональний стан міокарда та діастолічну функцію у хворих на артеріальну гіпертензію й ожиріння та проаналізовано внесок порушень адипокінового обміну в ремоделювання міокарда та розвиток порушень раннього та пізнього наповнень лівого шлуночка. Було окреслено ефективність різних типів антигіпертензивної терапії з оцінкою метаболічних і кардіогемодинамічних показників у хворих на АГ й ожиріння.

Було встановлено та оцінювали як порушені ліпідний та вуглеводний обміни у хворих на АГ й ожиріння, якщо було діагностовано, що рівень несфатину-1 до $6,95 \pm 0,04$ нг/мл у порівнянні до контролю був підвищений, де значення цього показника дорівнювало $3,10 \pm 0,04$ нг/мл ($p < 0,001$). У хворих на АГ з супутнім ожирінням рівень несфатину-1 у сироватці крові асоціювався з гіперінсулінемією, зниженням чутливості тканин до інсуліну.

Рівень несфатину-1 продемонстрував прямий кореляційний зв'язок з проатерогенними та зворотній кореляційний зв'язок з антиатерогенними субпопуляціями холестерину крові у хворих на АГ й ожиріння.

Також було визначено, що рівень ірисину у хворих на АГ й ожиріння був достовірно нижче ніж у осіб контрольної групи ($3,10 \pm 0,08$ нг/мл) та становив $1,19 \pm 0,03$ нг/мл, що в свою чергу також нижче ніж у пацієнтів з нормальною масою тіла ($1,91 \pm 0,06$ нг/мл) ($p < 0,001$).

Визначено було також, що прогресування інсулінорезистентності у хворих на АГ в поєднанні з ожиріння відбувалось на тлі зменшення вмісту ірисину в сироватці крові від $1,96 \pm 0,06$ нг/мл до $0,55 \pm 0,05$ нг/мл.

Доведено, що зменшення вмісту у сироватці крові ірисину та підвищений вміст у сироватці крові несфатину-1 призводять до структурно-функціональних

змін у міокарді ЛШ у вигляді зменшення здатності міокарда до скорочення та збільшення порожнин і розмірів ЛШ та може грати роль у патогенезі ожиріння у хворих на АГ.

Відсутність змін щодо рівнів діастолічного артеріального тиску, систолічного артеріального тиску, загального холестерину, холестерину ліпопротеїдів низької щільності, глюкози натщесерце, коефіцієнту атерогенності, кінцевого діастолічного об'єму, кінцевого систолічного об'єму, кінцевого діастолічного розміру, кінцевий систолічний розмір, товщину міжшлуночкової перетинки, товщини задньої стінки лівого шлуночка, фракції викиду у хворих на АГ й ожиріння в залежності від двох запропонованих схем лікування ($p > 0,05$) продемонстрував проведений порівняльний аналіз. Проте, слід відзначити, що у пацієнтів, яким призначали терапію інгібітором ангіотензинперетворюючого ферменту (іАПФ) з антагоністом кальцію (АК), гуморально-метаболичні показники набули більш суттєвих змін. Так, у зазначених пацієнтів рівень інсуліну зменшився на 17,57% більше у порівнянні з пацієнтами 1 групи, індексу НОМА – на 21,17%, несфатину-1 – на 28,27%, холестерину ліпопротеїдів дуже низької щільності – на 8,61%, тригліцеридів – на 13,52%, а рівень ірисину підвищився на 9,13%, холестерину ліпопротеїдів високої щільності – на 5,92% ($p < 0,05$). Проведений порівняльний аналіз показників вказує на те, що призначення комбінації іАПФ й АК у хворих на АГ й ожиріння, за результатами проведеного нами дослідження є обґрунтованим. Тому, за рахунок більш позитивного впливу на показники вуглеводного, ліпідного та адипокінового обмінів, перевагу слід надавати застосуванню раміприлу та лерканідипіну.

Тому нами науково обґрунтовано, що у разі неефективності монотерапії іАПФ у лікуванні хворих на АГ в поєднанні з ожирінням, перевагу слід надавати призначенню комбінації іАПФ й АК.

Також обґрунтовано, що за рахунок позитивного впливу на стан гуморальних та метаболічних показників, за даними нашого дослідження,

застосування раміприлу та лерканідіпіну більш доцільне та науково обґрунтоване у хворих з коморбідністю АГ й ожиріння.

У результаті нами було науково обґрунтовано та практично доведено, що визначення рівнів ірисину та несфатину-1 в крові хворих на АГ й ожиріння сприятиме оптимізації діагностики АГ у поєднанні з ожирінням. Оцінка стану вуглеводного та ліпідного обміну у хворих на АГ з ожирінням з урахуванням рівнів ірисину та несфатину-1 дозволить лікарю-практику отримати ранні прогностичні критерії формування метаболічних порушень. Комплексне обстеження хворих шляхом проведення ехокардіографії та визначення рівнів ірисину та несфатину-1 сприятиме підвищенню ефективності діагностики АГ з супутнім ожирінням. Застосування різних типів антигіпертензивної терапії дозволить оптимізувати лікування хворих на АГ й ожиріння.

За матеріалами дисертації отримано патенти:

1. Патент на винахід № 119204 Україна: «Спосіб оцінки структурно-функціональних пошкоджень серця у хворих з поєднаним перебігом артеріальної гіпертензії та ожиріння»: МПК G01N 33/53 (2006.01). № u2018 00845; заяв. 30.01.2018; опубл. 10.05.2019, Бюл. № 9. 4 с.;

2. Патент на корисну модель № 125629 Україна: «Спосіб оцінки метаболічних порушень у хворих га артеріальну гіпертензію в поєднанні з ожирінням за рівнем несфатину-1»: МПК G01N 33/50 (2006.01). № u2018 00844; заяв. 30.01.2018; опубл. 10.05.2018, Бюл. № 9. 4 с.;

3. Патент на корисну модель № 126622 Україна: «Спосіб оцінки ремоделювання міокарда у хворих на артеріальну гіпертензію в поєднанні з ожирінням за рівнями несфатину-1 та ірисину»: МПК (2008.01) G01N 33/00 G01N 33/50 (2006.01). № u2018 01166; заяв. 07.02.2018; опубл. 25.06.2018, Бюл. № 12. 4 с.;

4. Патент на корисну модель № 125189 Україна: «Спосіб прогнозування прогресування інсулінорезистентності у хворих на артеріальну гіпертензію в поєднанні з ожирінням за рівнем ірисину»: МПК G01N 33/50 (2006.01) G01N

33/53 (2006.01). № u2018 00897; заяв. 31.01.2018; опубл. 25.04.2018, Бюл. № 8. 4 с..

Основні положення та висновки дисертаційної роботи впроваджено у практику лікувально-профілактичних закладів України: ДУ «Національний інститут терапії ім. Л.Т. Малої НАМН України», «Вінницька обласна клінічна лікарня ім. М.І. Пирогова» Вінницької ОДА, ДУ «Інститут проблем ендокринної патології ім. В.Я. Данилевського НАМН України», КЗ «Івано-Франківський обласний клінічний кардіологічний центр», КЗОЗ Мереф'янська центральна районна лікарня відділу охорони здоров'я Харківської РДА, КЗОЗ РТМО «Дергачівська центральна районна лікарня», КНП ЛОР «Львівська обласна клінічна лікарня», КУ Міська лікарня №7, м. Запоріжжя, Комунальне підприємство «Полтавський обласний клінічний медичний кардіологічний центр Полтавської обласної ради», що підтверджено актами впровадження в кількості 67.

Ключові слова: артеріальна гіпертензія, ожиріння, несфатин-1, ірисин, антигіпертензивна терапія, метаболічні порушення, інсулінорезистентність.

SUMMARU

Shaparenko O.V. Optimization of diagnosis of adipokine metabolism disorders in patients with arterial hypertension and obesity. – Qualifying research work, as a manuscript.

Dissertation submitted in partial fulfillment of the requirements for the degree of Doctor of Philosophy (222 "Medicine", specialty "Internal diseases". – Kharkiv National Medical University, Ministry of Health of Ukraine, Kharkiv, 2021. The defense will take place at Kharkiv National Medical University.

According to the Ministry of Health of Ukraine, the prevalence of arterial hypertension (AH) in adults (aged 18 years and older) with cardiovascular diseases is 46.8%, i.e. nearly half of all cardiovascular patients in Ukraine have high blood pressure. The course of AH in most cases depends on the presence of cardiovascular

risk factors. Together with a high prevalence of AH, there is a growing rate of AH associated with obesity. Obese patients have carbohydrate, lipid and adipokine metabolism disorders which, in their turn, complicate the course and trigger the progression of AH.

At present, the data of epidemiological and clinical studies suggest that adipose tissue can be viewed as a factor of active endocrine regulation due to secretion of different hormones, growth factors and adipokines. These secreted products may become additional elements in the pathogenesis of metabolic disorders that lead to the development of cardiovascular disorders and obesity. However, despite the extensive research carried out in this field, data on the role of adipokines remain quite contradictory. Therefore, in the current phase of development of the medical sciences, new adipokines keep being discovered and their pathogenetic role in the development of AH and obesity is being studied. These novel adipokines include, among others, irisin and nesfatin-1, which are worth being extensively investigated.

At the present stage, the entire volume of theoretical, experimental and clinical data on the role of adipokines in the formation of general cardiovascular risk in patients with obesity-associated AH, is of great research interest aimed at the development of conservative treatment approaches to affect these pathological processes. A more detailed and comprehensive study of the therapeutic potential of antihypertensive drugs for management of carbohydrate, lipid and adipokine metabolism disorders will allow us to reduce the overall cardiovascular risk and the general cardiovascular mortality and cardiovascular complication rates.

Therefore, the proposed study of adipokine metabolism disorders in patients with obesity-associated AH and the study of the pathogenetic role of irisin and nesfatin-1 fall within a relevant and prioritized area of medical research. Optimization of antihypertensive treatment of the said cohort of patients aimed at the development of prognostic and diagnostic criteria for the course of AH and obesity with the subsequent introduction of preventive and treatment programs, requires further investigation.

In this regard, the goal of this study was: to improve the effectiveness of diagnosis, treatment and prediction of the AH course in patients with concomitant

obesity by determining the role of adipocytokine imbalance in pathogenesis of these conditions and establishing their links with carbohydrate and lipid metabolism, structural and functional cardiac changes based on a comprehensive health assessment.

To achieve the goal and fulfill the objectives of the study, a comprehensive examination of 105 AH patients was carried out at the Non-profit Municipal Enterprise "City Clinical Hospital No. 27" of Kharkiv City Council, which is the basic clinical facility of the Second Department of Internal Medicine and Clinical Immunology and Allergology named after Academician L.T. Malaya, Kharkiv National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine.

According to the study design, all AH patients (in total 105 patients, including 56 women (53.33%) and 49 men (46.67%)) were divided into groups: Group 1 included AH patients with concomitant obesity ($n = 70$), Group 2 – AH patients with normal body weight ($n = 35$). The average age of patients in Group 1 was 66.43 ± 1.26 years, and in Group 2 – 65.18 ± 1.42 years.

The Control group included 25 apparently healthy individuals, 16 women (64%) and 9 men (36%). The average age of the control group was 59.7 ± 3.27 years.

The study was designed to include 4 stages. In the first stage, all patients with obesity-associated AH were treated with ramipril in a daily dose of 5 mg. Blood pressure was measured after two weeks of treatment: 26 patients (37.14%) reached the target blood pressure levels ($<140/90$ mm Hg). In the second stage, for those patients who did not achieve a clinical response, the dose of ramipril was increased to 10 mg. With this, another 8 patients (11.43%) achieved the target blood pressure levels within two weeks. In order to compare the effectiveness of different antihypertensive treatments, in the third stage two study subgroups were formed: subgroup 1 ($n = 20$), which received amlodipine in a daily dose of 5 mg in addition to 10 mg ramipril; and subgroup 2 ($n = 16$), where lercanidipine was given in a daily dose of 5 mg. The fourth stage of the study started after three months, and in this stage the parameters of carbohydrate, lipid, and adipokine metabolism, as well as structural and functional cardiac parameters were assessed.

AH with concomitant obesity was diagnosed during patients' hospitalization at the

Non-profit Municipal Enterprise "City Clinical Hospital No. 27" of Kharkiv City Council.

All mandatory clinical examinations, laboratory tests and investigations were performed in accordance with the Order of the Ministry of Health of Ukraine No. 384 of 24.05.2012 "Unified clinical protocol of primary, secondary (specialized) and tertiary (highly specialized) medical care 'Arterial hypertension'".

The scientific novelty of this work involves the first-time analysis of irisin and nesfatin-1 content in the blood serum of patients with AH and concomitant obesity and the determination of their role in the pathogenesis of adipokine metabolism disorders. Pathogenetic links between carbohydrate, lipid and adipokine metabolism disorders in patients with arterial hypertension and obesity were established, and correlations and their respective patterns were determined. Structural and functional parameters of the myocardium and diastolic function in obese AH patients were studied and the contribution of adipokine metabolism disorders to myocardial remodeling and the development of early and late left ventricular disorders was analyzed. The effectiveness of different types of antihypertensive treatment was evaluated with the assessment of metabolic and cardiohemodynamic parameters in patients with obesity-associated AH.

Parameters of lipid and carbohydrate metabolism were assessed in patients with obesity-associated AH, and these were diagnosed as disorders with nesfatin-1 levels of 6.95 ± 0.04 ng/ml and above; this was significantly higher compared with the control group (3.10 ± 0.04 ng/ml; $p < 0.001$). In AH patients with concomitant obesity, the high serum level of nesfatin-1 was associated with hyperinsulinemia and impaired insulin sensitivity.

The blood level of nesfatin-1 positively correlated with pro-atherogenic lipoprotein subpopulations and negatively – with anti-atherogenic lipoprotein subpopulations in patients with obesity-associated AH.

It was also determined that the level of irisin in patients with obesity-associated AH (1.19 ± 0.03 ng/ml) was significantly lower than in the control (3.10 ± 0.08 ng/ml),

and also lower than in patients with normal body weight (1.91 ± 0.06 ng/ml) ($p < 0.001$).

Progression of insulin resistance in patients with AH in combination with obesity was found to be associated with serum levels of irisin a concomitantly decreasing from 1.96 ± 0.06 ng/ml down to 0.55 ± 0.05 ng/ml.

It was established that decreased serum irisin and increased serum nesfatin-1 caused structural and functional changes in the left ventricular myocardium leading to decreased myocardial contractility, left ventricular hypertrophy and increased left-ventricular cavity size, suggesting possible role of these factors in the pathogenesis of obesity in AH patients.

Comparative analysis of the two proposed treatment regimens showed no changes in diastolic blood pressure, systolic blood pressure, total cholesterol, low-density lipoprotein cholesterol, fasting glucose, atherogenic index, end-diastolic volume, end-systolic volume, end-diastolic dimension, end-systolic dimension, left ventricular posterior wall thickness, and ejection fraction in patients with obesity-associated AH ($p > 0.05$). However, it should be noted that in patients treated with angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitor in combination with a calcium channel blocker (CCB), there were significant changes in humoral and metabolic parameters. In these patients, there was a 17.57% greater decrease in the level of insulin compared with Group 1 patients; 21.17% greater decrease in HOMA index, 28.27% greater decrease in nesfatin-1, 8.61 % greater decrease in very-low-density lipoprotein (VLDL) cholesterol, 13.52% greater decrease in triglycerides, while there was a 9.13% greater increase in irisin, and 5.92% greater increase in high-density lipoprotein (HDL) cholesterol ($p < 0.05$). Comparative analysis of parameters indicates that combination of an ACE inhibitor and CCB in patients with obesity-associated AH makes a reasonable evidence-based treatment approach. Therefore, use of ramipril and lercanidipine should be preferred based on their more significant positive effect on carbohydrate, lipid and adipokine metabolism.

This work provided a scientific evidence indicating that in case of ineffectiveness of ACE inhibitor monotherapy in patients with obesity-associated AH, preference should be given to treatment with an ACE inhibitor combined with CCB.

Based on the results of this study, it was also established that due to the positive effect on humoral and metabolic parameters, the use of ramipril and lercanidipine is more appropriate and scientifically justified in AH patients with obesity.

In conclusion, this work provides a scientific evidence and practically verified data suggesting that measurement of blood irisin and nesfatin-1 levels in patients with AH and obesity can help to optimize the diagnosis of AH associated with obesity. Parameters of carbohydrate and lipid metabolism in obese AH patients together with the levels of irisin and nesfatin-1, can serve as early prognostic factors for the development of metabolic disorders. Comprehensive examination of patients using echocardiography and measuring irisin and nesfatin-1 levels, can increase the effectiveness of the diagnosis of AH associated with obesity. Using different types of antihypertensive therapy treatment of patients with AH and obesity can be optimized.

The following patents were obtained based on the materials of the dissertation:

1. Utility patent No. 119204 Ukraine: "Method for assessing structural and functional cardiac injuries in patients with hypertension associated with obesity": IPC G01N 33/53 (2006.01). No. u2018 00845; patent application filed on 30.01.2018; published on 10.05.2019, Bulletin No. 9. 4 pages;

2. Utility model patent No. 125629 Ukraine: "Method for assessing metabolic disorders based on the level of nesfatin-1 in patients with hypertension associated with obesity": IPC G01N 33/50 (2006.01). No. u2018 00844; patent application filed on 30.01.2018; published on 10.05.2018, Bulletin No. 9. 4 pages;

3. Utility model patent No. 126622 Ukraine: "Method for assessing myocardial remodeling based on the levels of nesfatin-1 and irisin in patients with hypertension associated with obesity": IPC (2008.01) G01N 33/00 G01N 33/50 (2006.01). No. u2018 01166; patent application filed on 07.02.2018; published on 25.06.2018, Bulletin No. 12. 4 pages;

4. Utility model patent No. 125189 Ukraine: "Method for predicting progression of insulin resistance based on the level of irisin in patients with hypertension associated with obesity": IPC G01N 33/50 (2006.01) G01N 33/53 (2006.01). No. u2018 00897; patent application filed on 31.01.2018; published on 25.04.2018, Bulletin No. 8. 4 pages.

The main provisions and conclusions of the dissertation work have been implemented in the practice of the following treatment and prevention facilities in Ukraine: State Institution "L.T. Malaya Therapy National Institute of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", "Vinnytsia Regional Clinical Hospital named after M.I. Pirogov" of Vinnytsia Regional State Administration, State Institution "V.Ya. Danilevsky Institute for Problems of Endocrine Pathology of the National Academy of Medical Science of Ukraine", Non-profit Municipal Enterprise "Ivano-Frankivsk Regional Clinical Cardiology Center", Municipal Healthcare Institution "Merefa Central District Hospital of the Department of Healthcare of the Kharkiv Regional State Administration", Municipal Healthcare Institution of the District Local Medical Association "Derhachi Central District Hospital", Non-profit Municipal Enterprise of Lviv Regional Council "Lviv Regional Clinical Hospital", Non-profit Municipal Enterprise "City Hospital No.7" (Zaporizhzhia), Municipal Enterprise "Poltava Regional Clinical Medical Cardiology Center of Poltava Regional Council", as confirmed by adoption deeds in the amount of 67.

Keywords: arterial hypertension, obesity, nesfatin-1, irisin, antihypertensive therapy, metabolic disorders, insulin resistance.

Список публікацій здобувача:

Наукові праці, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації:

1. Кравчун П.Г., Шапаренко О.В. Оцінка метаболічних порушень у хворих на артеріальну гіпертензію в поєднанні з ожирінням за рівнем несфатину-1. *Український журнал медицини, біології та спорту*. 2018; Т.3, №2(11): 84–88. (Здобувачем проведено відбір хворих, статистичне опрацювання та аналіз отриманих результатів, оформлено статтю, підготовлено її до друку).

2. Кравчун П.Г., Шапаренко О.В. Ірисин як маркер інсулінорезистентності у хворих на артеріальну гіпертензію й ожиріння. *Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії*. 2018; Т. 18, вип. 1 (61): 68–70. (Здобувачем проведено відбір та клінічне обстеження хворих, статистичне опрацювання та аналіз отриманих результатів).

3. Oleksandr V. Shaparenko, Pavlo G. Kravchun, Pavlo P. Kravchun, Olga I. Kadykova. Nesfatin-1 role in remodeling of the left ventricle myocardium in patients with arterial hypertension and obesity. *Wiadomosci Lekarskie. Czasopismo Polskiego Towarzystwa Lekarskiego*. ТОМ LXXI, 2018, Nr 5: 1006-1009. (Здобувачем здійснено відбір тематичних хворих, проведено клініко-лабораторне та інструментальне дослідження, аналіз одержаного матеріалу, розроблено концепцію та дизайн дослідження, проведено аналіз та узагальнення отриманих даних, підготовлено статтю до друку).

4. О.В. Шапаренко, П.Г. Кравчун. Порівняльна оцінка ефективності різних типів антигіпертензивної терапії у хворих на артеріальну гіпертензію й ожиріння. *Буковинський медичний вісник*. 2018; Т.22, №2(86):118-128. (Здобувачем здійснено відбір тематичних хворих, проведено клініко-лабораторне та інструментальне дослідження, аналіз одержаного матеріалу, статистичну обробку даних, підготовку статті до друку).

5. O.V. Shaparenko, P.G. Kravchun, P.P. Kravchun, O.I. Kadykova, H.V. Lisova. Evaluation of structural-functional changes of the left ventricular myocardium in patients with arterial hypertension and obesity by the level of irisin. *Запорозький медичинський журнал*. 2019; Т. 21, №1(112): 9–12. (Здобувачем проведено відбір та клінічне обстеження хворих, статистичне опрацювання та аналіз отриманих результатів, підготовлено статтю до друку).

6. O.V. Shaparenko, Kravchun P., Kadykova O., Narizhnaya A., Tabachenko O. Association of circulating adiponectin, resistin, irisin, nesfatin-1, apelin-12 and obestatin levels with hypertension and obesity. *GEORGIAN MEDICAL NEWS* No 7-8 (304-305) Іюль-Август 2020: 43-48. (Здобувачем проведено відбір хворих, статистичне опрацювання та аналіз отриманих результатів, оформлено

статтю, підготовлено її до друку).

7. О.В. Шапаренко. Роль гормонов жировой ткани в патогенезе артериальной гипертензии и ожирения. *Актуальные проблемы медицины: сборник научных статей Республиканской научно-практической конференции с международным участием, посвященной 30-летию юбилею Гомельского государственного медицинского университета* (Гомель, 12–13 ноября 2020 года) / И. О. Стома [и др.]. — Гомель: ГомГМУ, 2020. — Т. 5: 184-187

8. Спосіб оцінки структурно-функціональних пошкоджень серця у хворих з поєднаним перебігом артеріальної гіпертензії та ожиріння: пат. на винахід № 119204 Україна: МПК G01N 33/53 (2006.01). № u2018 00845; заяв. 30.01.2018; опубл. 10.05.2019, Бюл. № 9. 4 с. *(Здобувачем запропоновано ідею, проведено клініко-інструментальне обстеження пацієнтів, аналіз та узагальнення результатів, сформульовано формулу винаходу, розроблено та оформлено заявку).*

Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації:

9. Шапаренко О.В., Майорова М.В. Несфатин як маркер ускладненого перебігу гіпертонічної хвороби. Збірник тез міжвузівської конференції молодих вчених та студентів «Медицина III тисячоліття» (м. Харків, 22-24 січня 2018р.) Харків, 2018. С. 127. *(Здобувачем проведено клініко-інструментальне дослідження, статистичну обробку даних, підготовку тез до друку).*

10. Шапаренко О.В. Зміни ліпідного обміну у хворих на артеріальну гіпертензію у поєднанні з ожирінням. *Тези доповідей 87-ї науково-практичної конференції студентів та молодих вчених із міжнародною участю «Інновації в медицині»* (22-23 березня 2018 року, м. Івано-Франківськ), Івано-Франківськ, 2018, С. 115.

11. Шапаренко О.В., Майорова М.В. Аналіз ефективності моно- та двокомпонентної антигіпертензивної терапії в у хворих з коморбідним перебігом артеріальної гіпертензії та ожиріння. Матеріали науково-практична конференція «Реалії, пріоритети та перспективи внутрішньої медицини», присвячена 125-річчю кафедри пропедевтики внутрішньої медицини №1, основ біоетики та

біобезпеки (Харків, Україна, 18 квітня 2018р.) Харків, 2018. С. 57-58. *(Здобувачем сформовано групи, проведено клінічне обстеження пацієнток, аналіз отриманих даних лабораторного дослідження, статистичну обробку даних, підготовлено тези до друку).*

12. Shaparenko O.V., Kravchun P.G. Nesfatinemia and insulin resistanse in patiants with arterial hypertension and obesity. *Тезиси VI Євпазійського конгресса кардіологов* (г. Москва, 18-19 апреля 2018 г.) Москва (Россия), 2018, С.6-7. *(Здобувачем виконано клінічне обстеження пацієнтів, статистичну обробку отриманих даних, оформлення тез до друку).*

13. Шапаренко О.В. Патогенетичне значення ірисину у розвитку ожиріння у хворих на артеріальну гіпертензію. «Щорічні терапевтичні читання. Профілактика неінфекційних захворювань – пріоритет сучасної науки та практики»: Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю, (м. Харків, 20 квітня 2018 р.) Харків, 2018. С. 249.

14. Шапаренко О.В. Залученість несфатину-1 у патогенез артеріальної гіпертензії у хворих з ожирінням. *79-та Загальноуніверситетська конференція Студентів та Молодих вчених*: матеріали наук.-практ. конф. з міжнародною участю (м. Львів, 25-27 квітня 2018 р.) Львів, 2018. С. 106.

15. Шапаренко А.В. Влияние различных типов антигипертензивной терапии на адипокиновый обмен у больных с артериальной гипертензией и ожирением. *Медицинская наука: новые возможности*: материалы XIII Международной науч.-практ. конф. молодых ученых и студентов (г. Душанбе, 27 апреля 2018 г.) Душанбе (Таджикистан), 2018. Р. Том 1. 116.

16. Шапаренко О.В., Кравчун П.Г. Зміни вуглеводного обміну у хворих на артеріальну гіпертензію в поєднанні з ожирінням. *Медичні перспективи*, 2018, том XXIII №2 ч. 1.: матеріали наук.-практ. конф. «Актуальні питання внутрішньої медицини» (м. Дніпро, 16-17 травня 2018р.) Дніпро, 2018. С. 130-131. *(Здобувач здійснив аналіз показників вуглеводного обміну, підготовку тез до друку).*

17. Шапаренко О.В. Вплив несфатину-1 на показники кардіогемодинаміки у

хворих на артеріальну гіпертензію у поєднанні з ожирінням. «Профілактична медицина сьогодні: внесок молодих спеціалістів»: Матеріали науково-практичної конференції молодих вчених з міжнародною участю присвяченої 25-річному ювілею НАМН України та Дню науки (м. Харків, 24 травня 2018р.) Харків, 2018. С. 62.

18. Shaparenko O., Mayorova M. Carbohydrate exchange changes at the different types of antihypertensive therapy in patients with hypertension and obesity. *International Scientific Interdisciplinary Conference (ISIC) for medical students and young scientists*, abstract book (Kharkiv, 23-25 May 2018), Kharkiv, 2018. P.128. (Здобувач здійснив відбір тематичних хворих, провела оцінку антропометричних параметрів та показників вуглеводного обміну, їх порівняння, підготовку тез до друку).

19. Шапаренко О.В. Зміни кінцевого діастолічного об'єму лівого шлуночка залежно від рівня несфатину-1 у хворих з артеріальною гіпертензією та ожирінням. «Коморбідність: міждисциплінарні аспекти та сучасний пацієнт»: матеріали науково-практичної конференції, що присвячена 80-річчю кафедри пропедевтики внутрішньої медицини №2 та медсестринства ХНМУ (м. Харків, 27 вересня 2018 р.) Харків, 2018. С. 78-79.

20. Шапаренко О.В. Майорова М.В. Гендерні особливості залежності рівня несфатину-1 від ремоделювання міокарда лівого шлуночка. *Український кардіологічний журнал*: матеріали XIX Національного конгресу кардіологів України (м. Київ, 26-28 вересня 2018 року) Київ, 2018. С. 36. (Здобувач здійснив відбір тематичних хворих, провів клініко-інструментальні дослідження, підготовку тез до друку).

21. Shaparenko O.V., Mayorova M.V. Nesfatin-1 value in development of obesity in patients with hypertension. *Український кардіологічний журнал*: матеріали XIX Національного конгресу кардіологів України (м. Київ, 26-28 вересня 2018 року) Київ, 2018. С. 41. (Здобувачем виконано клінічне обстеження пацієнтів, статистичну обробку отриманих даних, оформлення тез до друку).

22. Шапаренко А.В., Дунаева И.П., Ермак А.С., Майорова М.В. Роль

несфатина-1 в развитии ожирения у пациентов с артериальной гипертензией. *Терапевтически вестник Узбекистана, № 3, 2018*: Тезисы международного форума терапевтов «Инновационные методы диагностики и лечения в практике терапевта» (г. Ташкент, 13–14 ноября 2018 года), г. Ташкент, (Республика Узбекистан), 2018. С. 62. *(Здобувачем проведено клініко-інструментальне дослідження, статистичну обробку даних, підготовку тез до друку).*

23. Shaparenko O.V. The comparative assessment of left atrium parameters in patients with hypertension and obesity depending on nesfatin-1 level. «*Ендокринна патологія у віковому аспекті*»: матеріали збірника тез науково-практичної конференції з міжнародною участю (м. Харків, 22-23 листопада 2018р.) Харків, 2018. С. 123-124.

24. Шапаренко О.В. Вплив рівня ірисину на показники кінцевого діастолічного об'єму лівого шлуночка у хворих на артеріальну гіпертензію з супутнім ожирінням. Збірник тез міжвузівської конференції молодих вчених та студентів «*Медицина III тисячоліття*» (м. Харків, 30-31 січня 2019р.) Харків, 2019. С. 160.

25. Шапаренко О.В. Оцінка змін кінцевого систолічного розміру міокарда лівого шлуночка за даними ехокардіографії в залежності від рівня ірисину. *Досягнення та перспективи експериментальної і клінічної ендокринології (Вісімнадцяті Данилевські читання)*: матеріали наук.-практ. конф. з міжнародною участю (м. Харків, 28 лютого – 1 березня 2019 р.) Харків, 2019. С. 137-138.

26. Ліха В.М., Шапаренко О.В. Вплив рівня ірисину на товщину задньої стінки лівого шлуночка за даними ехокардіографії у хворих на артеріальну гіпертензію у поєднанні з ожирінням. Тези доповідей 75-ї Всеукраїнської студентської наукової конференції «*Medical students' conference in Poltava*» (MEDSCOP 2019) (м. Полтава, 28-29 березня 2019) Полтава, 2019. С. 10. *(Здобувач здійснив відбір тематичних хворих, провів оцінку антропометричних параметрів та показників рівня ірисину та товщини задньої стінки лівого шлуночка за даними ехокардіографії, їх порівняння, підготовку тез до друку).*

27. Шапаренко О.В. Порівняльна оцінка рівня інсуліну при різних типах

антигіпертензивної терапії у хворих на артеріальну гіпертензію й ожиріння. «Актуальні питання сучасної медицини»: тези доповідей XVI Міжнародної наукової конференції студентів, молодих вчених та спеціалістів (м. Харків, 28-29 березня 2019р.) Харків, 2019. С. 280-281.

28. Шапаренко О.В. Зв'язок несфатинемії та інсулінорезистентності у хворих на артеріальну гіпертензію у поєднанні з ожирінням. «Ювілейні терапевтичні читання. Клінічна та профілактична медицина: досвід та нові напрямки розвитку»: Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю, присвячені 100- річчю від дня народження академіка Л. Т. Малої, 11-12 квітня 2019 р. /за ред. Г.Д. Фадєєнко та ін. – Харків., 2019. – 332 с. С.271.

29. Шапаренко А.В. Влияние уровня несфатина-1 у пациентов с артериальной гипертонией и ожирением на фракцию выброса. *Терапевтически вестник Узбекистана, № 2, 2019.* Тезисы Республиканской Юбилейной научно-практической конференции «Инновационные подходы к диагностике и лечению терапевтических заболеваний» (1–2 мая 2019 г., г. Ташкент), г. Ташкент, (Республика Узбекистан), 2019. С.47.

30. Шапаренко А.В., Молотягин Д.Г. Особенности углеводного обмена у больных артериальной гипертензией в сочетании с ожирением. Сборник материалов I международной дистанционной научно-практической конференции студентов и молодых ученых «Future perspectives of science and education» (г. Актобе, 16-17 мая 2019 года) Актобе (Республика Казахстан), 2019р. С. 29-30. *(Здобувач здійснив аналіз показників вуглеводного обміну у хворих з артеріальною гіпертензією та ожирінням, підготовку тез до друку).*

31. Shaparenko O. Changes of the end diastolic size of a myocardium of the left ventricle according to an echocardiography in patients with hypertension in combination with obesity depending on irisin level. *International Scientific Interdisciplinary Conference (ISIC) for medical students and young scientists, abstract book* (Kharkiv, 18-20 September 2019), Kharkiv, 2019. P.77-78.

32. Шапаренко О.В., Боровик К.М. Несфатинемія та інсулінорезистентність у хворих на артеріальну гіпертензію у поєднанні з ожирінням. «Новітні тенденції

в діагностиці та лікуванні внутрішніх хвороб»: Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю, присвяченої 100-річчю від дня народження академіка Л. Т. Малої, 15 – 16 жовтня 2019 р. / за ред. О. М. Біловола та ін., – Харків., 2019. – 245 с. С. 214. *(Здобувач здійснив відбір тематичних хворих, провів оцінку антропометричних параметрів та показників рівня несфатину, підготовку тез до друку).*

33. Shaparenko O., Borovyk K. Assessment of changes of the end systolic size of a myocardium of the left ventricle according to an echocardiography in patients with hypertension in combination with obesity depending on irisin level. *Проблеми ендокринної патології: тези доповідей IX з'їзду ендокринологів України, що присвячений 100-річному ювілею ДУ «Інститут проблем ендокринної патології ім. В.Я. Данилевського НАМН України» (Харків, 19-22 листопада 2019р.)* Харків, 2019. С. 291. *(Здобувачем проведено клініко-інструментальне дослідження, статистичну обробку даних, підготовку тез до друку).*

Наукові праці, які додатково відображають наукові результати дисертації:

34. Спосіб оцінки метаболічних порушень у хворих га артеріальну гіпертензію в поєднанні з ожирінням за рівнем несфатину-1: пат. на корисну модель № 125629 Ураїна: МПК G01N 33/50 (2006.01). № u2018 00844; заяв. 30.01.2018; опубл. 10.05.2018, Бюл. № 9. 4 с. *(Здобувачем запропоновано ідею, проведено клініко-інструментальне обстеження пацієнтів, аналіз та узагальнення результатів, розроблено й оформлено заявку).*

35. Спосіб оцінки ремоделювання міокарда у хворих на артеріальну гіпертензію в поєднанні з ожирінням за рівнями несфатину-1 та ірисину: пат. на корисну модель № 126622 Ураїна: МПК (2008.01) G01N 33/00 G01N 33/50 (2006.01). № u2018 01166; заяв. 07.02.2018; опубл. 25.06.2018, Бюл. № 12. 4 с. *(Здобувачем проведено обстеження хворих, аналіз даних, розробку формули корисної моделі, підготовка опису корисної моделі для експертизи).*

36. Спосіб прогнозування прогресування інсулінорезистентності у хворих на артеріальну гіпертензію в поєднанні з ожирінням за рівнем ірисину: пат. на

корисну модель № 125189 Україна: МПК G01N 33/50 (2006.01) G01N 33/53 (2006.01). № u2018 00897; заяв. 31.01.2018; опубл. 25.04.2018, Бюл. № 8. 4 с. *(Здобувачем проведено обстеження хворих, аналіз даних, розроблена формули корисної моделі, підготовку опису корисної моделі для експертизи).*

ЗМІСТ

АНОТАЦІЯ	2
SUMMARY	8
СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА	14
ЗМІСТ	23
ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ	26
ВСТУП	29
РОЗДІЛ 1. ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ	38
1.1. Патогенетичні передумови поєданого перебігу артеріальної гіпертензії та ожиріння	38
1.1.1. Епідеміологічні аспекти перебігу артеріальної гіпертензії та ожиріння	41
1.1.2. Роль жирової тканини, як спільної ланки патогенезу у розвитку серцево-судинної патології	44
1.2. Значення ірисину та несфатину-1 у розвитку та наростанні тяжкості у хворих з артеріальною гіпертензією та супутнім ожирінням	48
1.3. Сучасні погляди на застосування антигіпертензивної терапії у хворих з ожирінням	52
РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ	61
2.1 Клінічна характеристика хворих	61
2.2 Методи дослідження	68
РОЗДІЛ 3. РОЛЬ ІРИСИНУ ТА НЕСФАТИНУ-1 ЗА УМОВ КОМОРБІДНОГО ПЕРЕБІГУ АРТЕРІАЛЬНОЇ ГІПЕРТЕНЗІЇ ТА ОЖИРІННЯ	75
3.1 Оцінка гормонів жирової тканини та метаболічних порушень у хворих на артеріальну гіпертензію та ожиріння	75
3.1.1 Роль гормонів жирової тканини у патогенезі артеріальної гіпертензії та ожиріння	75

3.1.2 Ірисин та несфатин-1 як маркери інсулінорезистентності у хворих на артеріальну гіпертензію та ожиріння _____ 79

3.1.3 Оцінка показників ліпідного профілю крові хворих на артеріальну гіпертензію та ожиріння _____ 82

3.2 Роль адипоцитокінів у ремоделюванні міокарду лівого шлуночка у хворих на артеріальну гіпертензію та ожиріння _____ 86

3.3 Стратифікації ризику розвитку серцево-судинних ускладнень у хворих на артеріальну гіпертензію та ожиріння _____ 91

РОЗДІЛ 4. ПОРІВНЯЛЬНА ОЦІНКА ЕФЕКТИВНОСТІ РІЗНИХ ТИПІВ АНТИГІПЕРТЕНЗИВНОЇ ТЕРАПІЇ У ХВОРИХ НА АРТЕРІАЛЬНУ ГІПЕРТЕНЗІЮ Й ОЖИРІННЯ _____ 101

4.1 Порівняльна оцінка ефективності різних типів антигіпертензивної терапії у хворих на артеріальну гіпертензію й ожиріння на підставі дослідження динаміки показників вуглеводного обміну _____ 102

4.2 Порівняльна оцінка ефективності різних типів антигіпертензивної терапії у хворих на артеріальну гіпертензію й ожиріння на підставі дослідження динаміки показників ліпідного обміну _____ 106

4.3 Порівняльна оцінка ефективності різних типів антигіпертензивної терапії у хворих на артеріальну гіпертензію й ожиріння на підставі дослідження динаміки показників адипокінового обміну _____ 108

4.4 Порівняльна оцінка ефективності різних типів антигіпертензивної терапії у хворих на артеріальну гіпертензію й ожиріння на підставі дослідження динаміки показників структурно-функціональних параметрів серця _____ 108

РОЗДІЛ 5. АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ _____ 113

ВИСНОВКИ _____ 134

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ _____ 136

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ _____ 137

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ

А	– пік діастолічного наповнення лівого шлуночка під час систоли лівого передсердя
АК	–антагоністи кальцію
АГ	– артеріальна гіпертензія
АПФ	– ангіотензинперетворювальний фермент
АТ	– артеріальний тиск
АТ II	– ангіотензин II
АТГ	– ангіотензиноген
БРА	– блокатор рецептора ангіотензіна
ВООЗ	– Всесвітня організація охорони здоров'я
ВТЗСЛШ	– відносна товщина задньої стінки лівого шлуночка
ВТМШП	– відносна товщина міжшлуночкової перетинки
ГЛШ	– гіпертрофія міокарда лівого шлуночка
ДАТ	– діастолічний артеріальний тиск
ДДЛШ	–діастолічна дисфункція лівого шлуночка
Е	– пік діастолічного наповнення під час швидкого наповнення лівого шлуночка
ЕКГ	– електрокардіографія
Ехо-КГ	– ехокардіографія
ЗХС	– загальний холестерин
ІБ	–інтенсивність болю
ІМ	– інфаркт міокарда
ІММЛШ	– індекс маси міокарда лівого шлуночка
ІМТ	– індекс маси тіла
ІР	– інсулінорезистентність
ІТСМЛШ	– індекс товщини стінки міокарда лівого шлуночка

ІХС	– ішемічна хвороба серця
КА	– коефіцієнт атерогенності
КГЛШ	–концентрична гіпертрофія лівого шлуночка
КДО	– кінцевий діастолічний об'єм
КДР	– кінцевий діастолічний розмір
КСО	– кінцевий систолічний об'єм
КСР	– кінцевий систолічний розмір
ЛП	– ліве передсердя
ЛШ	– лівий шлуночок
ММЛШ	–маса міокарда лівого шлуночка
МС	– метаболічний синдром
ОС	– об'єм стегон
ОТ	– об'єм талії
ОЦК	–об'єм циркулюючої крові
ПЛР	–полімеразна ланцюгова реакція
ППТ	– площа поверхні тіла
ПТГ	– порушення толерантності до глюкози
РАС	– ренін-ангіотензинова система
РААС	– ренін-ангіотензин-альдостеронова система
САС	– симпато-адреналова система
САТ	– систолічний артеріальний тиск
СВ	–серцевий викид
СДЛШ	– систолічна дисфункції лівого шлуночка
СН	– серцева недостатність
ССЗ	– серцево-судинні захворювання
ТГ	– тригліцериди
ТЗСЛШ	– товщина задньої стінки лівого шлуночка
ТМШП	– товщина міжшлункової перетинки
УО	– ударний об'єм
ФВ	– фракція викиду

ФК	– функціональний клас
ФП	– фібриляція передсердь
ФФ	– фізичне функціонування
ХС ЛПВЩ	– холестерин ліпопротеїдів високої щільності
ХС ЛПДНЩ	– холестерин ліпопротеїдів дуже низької щільності
ХС ЛПНЩ	– холестерин ліпопротеїдів низької щільності
ХСН	– хронічна серцева недостатність
ЦД	– цукровий діабет
ЧСС	– частота серцевих скорочень
ADRB1	– β_1 -адренорецептор
ADRB2	– β_2 -адренорецептор
HbA _{1c}	– глікозильований гемоглобін
НОМА	– Homeostasis Model Assessment
iVRT	– тривалість фази ізвольюмічного розслаблення міокарду
NYHA	– New-York Heart Association
β_1 -АР	– β_1 -адренорецептор

ВСТУП

Перебіг артеріальної гіпертензії (АГ) у більшості випадків обумовлений наявністю факторів кардіоваскулярного ризику [1]. На тлі широкої поширеності артеріальної гіпертензії спостерігається збільшення кількості осіб з коморбідним перебігом артеріальної гіпертензії й ожиріння. Ожиріння з властивими йому порушеннями вуглеводного, ліпідного та адипокінового обміну відіграє провідну роль у прогресуванні та розвитку ускладненого перебігу артеріальної гіпертензії [2].

На сучасному етапі епідеміологічних та клінічних досліджень отримані дані свідчать про те, що адипозна тканина може розглядатися як фактор активної ендокринної регуляції, це пов'язано з секрецією різних гормонів, факторів росту та адипокінів, котрі можуть стати додатковими ланками в ланцюзі патогенезу метаболічних порушень, які призводять до розвитку кардіоваскулярних захворювань й ожиріння [3]. Проте, незважаючи на численні дослідження, дані про роль адипокінів залишаються досить суперечливими [4].

Триває пошук нових адипокінів і вивчення їх ролі в патогенезі АГ й ожиріння. Одними з таких є ірисин і несфатин-1, дослідження котрих заслуговує на увагу дослідників. Накопичений теоретичний, експериментальний та клінічний матеріал щодо ролі адипокінів у патогенетичних механізмах формування сумарного кардіоваскулярного ризику у хворих на артеріальну гіпертензію, асоційовану з ожирінням, становить вагомий науковий інтерес із точки зору можливості впливу на ці патологічні процеси за допомогою консервативної терапії [5]. А вивчення терапевтичного потенціалу антигіпертензивних препаратів на вуглеводний, ліпідний та адипокіновий профілі дозволить позитивно впливати на формування загального кардіоваскулярного ризику та на кінцеві точки загальної серцево-судинної смертності та кардіоваскулярних ускладнень.

Таким чином, дослідження порушень адипокінового обміну у хворих на АГ й ожиріння та вивчення патогенетичної ролі ірисину і несфатину-1 є досить

актуальним і пріоритетним напрямом медицини [6], окрім того, потребує подальшого вивчення оптимізація антигіпертензивної терапії зазначеного контингенту хворих для розробки прогностичних і діагностичних критеріїв перебігу артеріальної гіпертензії й ожиріння з наступним впровадженням профілактичних та медикаментозних програм.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Був співвиконавцем НДР кафедри «Профібротичні імунзапальні фактори і анемічний синдром як маркери прогнозу у хворих на хронічну серцеву недостатність при ішемічній хворобі серця і цукровий діабет в рамках кардіоренального континуума (№ держреєстрації 0111U003389; 2014-2016 рр.), «Ішемічна хвороба серця в умовах поліморбідності: патогенетичні аспекти розвитку, перебігу, діагностики й удосконалення лікування» (№ держреєстрації 0118U000929; 2017-2019 рр.). Беру участь у виконанні науково-дослідної роботи кафедри за ініціативною тематикою: «Прогнозування перебігу, удосконалення діагностики та лікування ішемічної хвороби серця та артеріальної гіпертензії у хворих з метаболічними порушеннями» (№ держреєстрації 0120U102025; 2019-2021 рр.) та власне дослідження стало фрагментом даних науково-дослідних робіт. Здобувачем проведено аналітичний огляд літератури, здійснено патентний пошук. Здобувач брав участь у відборі хворих, вивченні їх клінічного стану, формуванні груп спостереження, створенні бази даних для статистичної обробки, проаналізовано отримані результати, сформульовано висновки та практичні рекомендації.

Мета дослідження - підвищення ефективності діагностики, лікування та прогнозування перебігу артеріальної гіпертензії у пацієнтів із супутнім ожирінням на підставі визначення патогенетичної ролі дисбалансу адипоцитокінів та встановлення зв'язку з порушеннями вуглеводного та ліпідного обмінів, структурно-функціональними змінами серця шляхом комплексної оцінки.

Завдання дослідження:

1. Визначити роль ірисину в патогенезі порушень адипокінового обміну у хворих на артеріальну гіпертензію в залежності від наявності ожиріння.

2. Оцінити вміст несфатину-1 в сироватці крові хворих на артеріальну гіпертензію з ожирінням та без нього.

3. З'ясувати наявність і характер зав'язків між гормонами жирової тканини та показниками вуглеводного, ліпідного обмінів у обстежених .

4. Вивчити структурно-функціональні зміни міокарда лівого шлуночка у хворих на артеріальну гіпертензію й ожиріння та проаналізувати внесок порушень адипокінового обміну у формування ремоделювання міокарда та розвиток діастолічної дисфункції.

5. Визначити роль гормонів жирової тканини, а саме ірисину та несфатину-1, показників вуглеводного та ліпідного обмінів, кардіогемодинаміки в прогнозуванні ускладненого перебігу артеріальної гіпертензії та ожиріння.

6. Провести порівняльну оцінку ефективності різних типів антигіпертензивної терапії у хворих на артеріальну гіпертензію та ожиріння.

Об'єкт дослідження: артеріальна гіпертензія у поєднанні з ожирінням.

Предмет дослідження: антропометричні показники, показники вуглеводного, ліпідного обмінів, гормони жирової тканини: ірисин, несфатин, структурно-функціональний стан лівого шлуночка та діастолічна функція.

Методи дослідження: у роботі було визначено:

1. Показники вуглеводного обміну: рівень глюкози венозної крові натще, рівень глікозильованого гемоглобіну проводились за стандартними біохімічними методами.

2. Стан ліпідного обміну було оцінено за вмістом загального холестерину, тригліцеридів, холестерину ліпопротеїдів низької щільності, холестерину ліпопротеїдів дуже низької, холестерину ліпопротеїдів високої щільності, з наступним розрахунком коефіцієнта атерогенності.

3. Визначались антропометричні показники: маса тіла, зріст, об'єм талії, об'єм стегон, співвідношення об'єму талії до об'єму стегон, індекс маси тіла за формулою та окружність шії.

4. Імуноферментним методом були визначені рівні ірисину та несфатину-1.

5. Структурно-функціональний стан міокарда лівого шлуночка та та показники діастолічної функції проводили за допомогою ехокардіографії.

6. Статистичний аналіз даних проводили методами параметричної та непараметричної статистики.

Наукова новизна одержаних результатів. Визначено роль гормонів жирової тканини, а саме ірисину та несфатину-1, у розвитку артеріальної гіпертензії та ожиріння, що свідчить про активацію імунозапальних процесів у патогенезі артеріальної гіпертензії та найвищу їх виразність у разі наявності супутнього ожиріння.

Визначено роль впливу дисбалансу адипокінів на розвиток порушень вуглеводного та ліпідного обмінів у хворих на артеріальну гіпертензію та ожиріння [7], а саме зниження рівня ірисину від $1,96 \pm 0,06$ нг/мл та підвищення рівня несфатину-1 до $6,95 \pm 0,04$ нг/мл пов'язано з метаболічними порушеннями у вигляді гіперінсулінемії, зниження чутливості тканини до інсуліну, збільшення проатерогенних та зменшення атерогенних субпопуляцій холестерину крові.

Доведено, що зменшення вмісту у сироватці крові ірисину та підвищення несфатину-1 приводить до структурно-функціональних змін серця у вигляді зменшення здатності міокарда до скорочення та збільшення порожнини і розмірів лівого шлуночка, грає роль у несприятливому ремоделюванні міокарда [8].

Встановлено діагностичну цінність рівнів ірисину та несфатину-1 щодо прогнозування розвитку серцево-судинних ускладнень у хворих на артеріальну гіпертензію та ожиріння розроблено модель стратифікації ризику розвитку ускладненого перебігу артеріальної гіпертензії з супутнім ожирінням, що дозволяє з високою надійністю (97,3%) оптимізувати прогноз.

Обґрунтовано призначення комбінації інгібіторів ангіотензинперетворюючого ферменту та антагоністів кальцію (у разі неефективності монотерапії інгібіторами ангіотензинперетворюючого ферменту) за рахунок більш позитивного впливу на стан гуморальних, метаболічних і

гемодинамічних показників.

Наукова новизна підтверджена патентом на корисну модель № 125629 Україна: «Спосіб оцінки метаболічних порушень у хворих на артеріальну гіпертензію в поєднанні з ожирінням за рівнем несфатину-1»: МПК G01N 33/50 (2006.01). № u2018 00844; заяв. 30.01.2018; опубл. 10.05.2018, Бюл. № 9. 4 с.; патентом на корисну модель № 126622 Україна: «Спосіб оцінки ремоделювання міокарда у хворих на артеріальну гіпертензію в поєднанні з ожирінням за рівнями несфатину-1 та ірисину»: МПК (2008.01) G01N 33/00 G01N 33/50 (2006.01). № u2018 01166; заяв. 07.02.2018; опубл. 25.06.2018, Бюл. № 12. 4 с.; патентом на корисну модель № 125189 Україна: «Спосіб прогнозування прогресування інсулінорезистентності у хворих на артеріальну гіпертензію в поєднанні з ожирінням за рівнем ірисину»: МПК G01N 33/50 (2006.01) G01N 33/53 (2006.01). № u2018 00897; заяв. 31.01.2018; опубл. 25.04.2018, Бюл. № 8. 4 с.; патентом на винахід № 119204 Україна: «Спосіб оцінки структурно-функціональних пошкоджень серця у хворих з поєднаним перебігом артеріальної гіпертензії та ожиріння»: МПК G01N 33/53 (2006.01). № u2018 00845; заяв. 30.01.2018; опубл. 10.05.2019, Бюл. № 9. 4 с.

Практичне значення одержаних результатів. На основі наукового та системного підходу розширено наукові дані, обґрунтовано та практично доведено, що визначення рівнів ірисину та несфатину-1 в сироватці крові хворих на артеріальну гіпертензію та ожиріння сприятиме оптимізації діагностики зазначених коморбідних станів.

Використання лікарями закладів охорони здоров'я рекомендацій щодо оцінки типів ремоделювання міокарда лівого шлуночка, прогресування інсулінорезистентності та порушень ліпідного обміну у хворих на артеріальну гіпертензію й ожиріння за рівнями ірисинемії та несфатинемії-1 сприятиме покращенню діагностики.

Визначення значущих предикторів (ірисину, несфатину-1, індексу маси тіла, тригліцеридів, кінцевого систолічного об'єму, фракції викиду) методом покрокової логістичної регресії дозволить лікарям своєчасно діагностувати групу

високого ризику ускладненого перебігу артеріальної гіпертензії з поєднаним ожирінням.

Результати дослідження дозволять сімейному лікарю, лікарю-терапевту, кардіологу надавати перевагу призначенню раміприлу та лерканідіпіну внаслідок антигіпертензивного ефекту і виразного позитивного впливу на структурно-функціональні параметри серця, показники вуглеводного та ліпідного обміну у хворих на артеріальну гіпертензію з супутнім ожирінням, що дозволить оптимізувати терапевтичні стратегії за рахунок гуморальних, метаболічних та гемодинамічних ефектів.

Із метою оптимізації порушень адипокінового обміну на підставі отриманих результатів розроблено та затверджено для практичної охорони здоров'я спосіб діагностики адипокінової дисфункції у хворих з поєднаним перебігом артеріальної гіпертензії й ожиріння. Інформаційний лист про нововведення в сфері охорони здоров'я «Спосіб діагностики адипокінової дисфункції у хворих з поєднаним перебігом артеріальної гіпертензії й ожиріння» № 43-2018.

Результати досліджень впроваджені в роботу: ДУ «Національний інститут терапії ім. Л.Т. Малої НАМН України», «Вінницька обласна клінічна лікарня ім. М.І. Пирогова» Вінницької ОДА, ДУ «Інститут проблем ендокринної патології ім. В.Я. Данилевського НАМН України», КЗ «Івано-Франківський обласний клінічний кардіологічний центр», КЗОЗ Мереш'янська центральна районна лікарня відділу охорони здоров'я Харківської РДА, КЗОЗ РТМО «Дергачівська центральна районна лікарня», КНП ЛОР «Львівська обласна клінічна лікарня», КУ Міська лікарня №7, м. Запоріжжя, Комунальне підприємство «Полтавський обласний клінічний медичний кардіологічний центр Полтавської обласної ради», що підтверджено актами впровадження в кількості 67.

За результатами дослідження до переліку наукової (науково-технічної) продукції, призначеної для впровадження досягнень медичної науки у сферу охорони здоров'я, відповідно до пріоритетів сфери охорони здоров'я України, призначену для практичного застосування у сфері охорони здоров'я було

включено 4 наукові повідомлення: реєстр. № 114/5/18 «Спосіб прогнозування прогресування інсулінорезистентності у хворих на артеріальну гіпертензію в поєднанні з ожирінням за рівнем ірисину»; Реєстр. № 146/5/18 «Спосіб діагностики метаболічних порушень у хворих на артеріальну гіпертензію в поєднанні з ожирінням за рівнем несфатину-1»; Реєстр. № 147/5/18 «Спосіб діагностики ремоделювання міокарда у хворих на артеріальну гіпертензію в поєднанні з ожирінням за рівнями несфатину-1»; Реєстр. № 148/5/18 «Спосіб діагностики ремоделювання міокарда у хворих на артеріальну гіпертензію в поєднанні з ожирінням шляхом вимірювання концентрації ірисину».

Результати дисертаційної роботи включено до навчальної програми підготовки студентів та лікарів-інтернів за спеціальністю «Внутрішні хвороби» на кафедрі внутрішньої медицини № 2 і клінічної імунології та алергології імені академіка Л.Т. Малої ХНМУ.

Особистий внесок здобувача. Здобувачем особисто визначено напрямок та розроблено дизайн дослідження, самостійно сформульовано мету та завдання дисертаційної роботи, розроблено план та методологію даного дослідження. Особисто здійснено клінічний етап дослідження, який складався з добору хворих на підставі критеріїв включення, комплексне клінічне обстеження, оформлено первинну медичну документацію, сформовано електронну базу даних. Здобувачем самостійно зроблено статистичну обробку отриманих результатів дослідження та особисто провів науковий аналіз. Автором роботи оцінено динаміку показників під впливом проведеного лікування, особисто написані всі розділи дисертаційної роботи. На підставі отриманих даних обґрунтовано висновки та розроблено практичні рекомендації, підготовлено та оформлено матеріали до друку. Здобувачем особисто представлено основні положення дисертації на наукових конференціях різних рівнів, забезпечено впровадження результатів роботи у практичну роботу закладів охорони здоров'я різного рівня та навчальний процес.

Апробація результатів дисертації. Матеріали дисертації публікувалися, доповідалися та обговорювалися на таких заходах: міжвузівська конференція

молодих вчених та студентів «Медицина III тисячоліття» (м. Харків, 22-24 січня 2018р.); 87-а науково-практична конференція студентів та молодих вчених із міжнародною участю «Інновації в медицині» (м. Івано-Франківськ, 22-23 березня 2018р.); науково-практична конференція «Реалії, пріоритети та перспективи внутрішньої медицини», присвячена 125-річчю кафедри пропедевтики внутрішньої медицини №1, основ біоетики та біобезпеки (м.Харків, 18 квітня 2018р.); VI Евразийский конгресс кардиологов (г. Москва, Россия, 18-19 апреля 2018 г.); науково-практична конференція з міжнародною участю «Щорічні терапевтичні читання. Профілактика неінфекційних захворювань – пріоритет сучасної науки та практики» (м. Харків, 20 квітня 2018 р.); 79-та Загальноуніверситетська конференція Студентів та Молодих вчених (м. Львів, 25-27 квітня 2018 р.); XIII Международная науч.-практ. конф. молодых ученых и студентов (г. Душанбе, Таджикистан, 27 апреля 2018 г.); Республиканская Юбилейная научно-практическая конференция «Инновационные подходы к диагностике и лечению терапевтических заболеваний» (Ташкент, Республика Узбекистан, 1–2 мая 2019 г); науково-практична конференція «Актуальні питання внутрішньої медицини» (м. Дніпро, 16-17 травня 2018р.); 11th International Scientific Interdisciplinary Conference (ISIC) for medical students and young scientists (Kharkiv, 23-25 May 2018); науково-практична конференція молодих вчених з міжнародною участю присвяченої 25-річному ювілею НАМН України та Дню науки «Профілактична медицина сьогодні: внесок молодих спеціалістів» (м. Харків, 24 травня 2018р.); науково-практична конференція, що присвячена 80-річчю кафедри пропедевтики внутрішньої медицини №2 та медсестринства ХНМУ «Коморбідність: міждисциплінарні аспекти та сучасний пацієнт» (м. Харків, 27 вересня 2018 р.); XIX Національний конгрес кардіологів України (м. Київ, 26-28 вересня 2018 року); Международный форум терапевтов «Инновационные методы диагностики и лечения в практике терапевта», (г. Ташкент, Республика Узбекистан, 13–14 ноября 2018 года); науково-практична конференція з міжнародною участю «Ендокринна патологія у віковому аспекті» (м. Харків, 22-23 листопада 2018р.); міжвузівська конференція молодих вчених та

студентів «Медицина III тисячоліття» (м. Харків, 29-31 січня 2019р.); досягнення та перспективи експериментальної і клінічної ендокринології (Вісімнадцяті Данилевські читання): наук.-практ. конф. з міжнародною участю (м. Харків, 28 лютого – 1 березня 2019 р.); 75-а Всеукраїнська студентська наукова конференція «Medical students' conference in Poltava» (MEDSCOP 2019) (м. Полтава, 28-29 березня 2019); XVI Міжнародна наукова конференція студентів, молодих вчених та спеціалістів «Актуальні питання сучасної медицини» (м. Харків, 28-29 березня 2019р.); науково-практична конференція з міжнародною участю, присвячена 100-річчю від дня народження академіка Л.Т. Малої (Харків, 11-12 квітня 2019 року); I международная дистанционная научно-практическая конференция студентов и молодых ученых «Future perspectives of science and education» (г. Актобе (Республіка Казахстан), 16-17 мая 2019 года); 12th International Scientific Interdisciplinary Conference (ISIC) for medical students and young scientists (Kharkiv, 18-20 September 2019); IX з'їзд ендокринологів України, що присвячений 100-річному ювілею ДУ «Інститут проблем ендокринної патології ім. В.Я. Данилевського НАМН України» (м. Харків, 19-22 листопада 2019р.); міжвузівська конференція молодих вчених та студентів «Медицина третього тисячоліття» (Харків – 20-22 січня 2020р.).

Публікації. За матеріалами дисертації опубліковано 36 наукових робіт, серед яких 7 статей у наукових виданнях, рекомендованих МОН України (1 - у моноавторстві), серед яких 3 статті в іноземних журналах, у тому числі 2 статті, що увійшло до міжнародної наукометричної бази Scopus, та 1 стаття що увійшла міжнародної наукометричної бази Web of Science, 1 патент України на винахід, 3 патента України на корисну модель, 2 інформаційних листи про нововведення в сфері охорони здоров'я, 25 тез – у матеріалах конгресів, з'їздів і конференцій.

Структура та обсяг дисертації. Дисертаційна робота складається зі вступу, огляду літератури, 2 розділів власних спостережень, аналізу та узагальнення результатів дослідження, висновків і практичних рекомендацій, списку літературних джерел, який включає 220 наукових публікацій, переважно англійських – 1118. Дисертацію ілюстровано 20 таблицями та 7 рисунками.

РОЗДІЛ 1

ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

1.1. Патогенетичні передумови поєданого перебігу артеріальної гіпертензії та ожиріння.

У даний час серцево-судинні захворювання, є основними причинами смертності й одними з основних факторів інвалідності в усьому світі. Такі висновки отримані з дослідження Глобального тягаря хвороб (GBD — Global Burden of Disease) за 2019 рік. Виявлення випадків серцево-судинних захворювань майже подвоїлося з 271 мільйона в 1990 році до 523 мільйонів у 2019 році, а кількість смертей від серцево-судинних захворювань неухильно збільшувалася з 12,1 мільйона в 1990 році до 18,6 мільйона у 2019 році. Показники смертності від хвороб системи кровообігу серед чоловіків та жінок працездатного віку України одні з найвищих в Європі. [9]. Загалом у популяції надмірну масу тіла мають 39% дорослих віком 18 років і старше (39% чоловіків і 40% жінок) і близько 13% дорослого населення світу (11% чоловіків і 15% жінок) страждають на ожиріння (ВООЗ, 2016). Поширеність ожиріння в усьому світі збільшилася майже втричі з 1975 до 2016 р. Ситуація з ожирінням загрожує стати глобальною епідемією до 2025 р., коли кожен п'ятий житель планети буде страждати на ожиріння [10].

Згідно з даними Міністерства охорони здоров'я України поширеність АГ у дорослого населення (18 років і більше), серед хвороб системи кровообігу в Україні становить 46,8%, тобто, майже половина пацієнтів з хворобами системи кровообігу має підвищений артеріальний тиск (АТ) [11].

Перебіг АГ у більшості випадків обумовлений наявністю факторів кардіоваскулярного ризику [1]. На тлі широкої поширеності АГ спостерігається динаміка постійного збільшення кількості осіб, у яких перебіг АГ й ожиріння є коморбідним. Ожиріння, при якому спостерігаються властиві йому порушеннями вуглеводного, ліпідного та адипокінового обміну, відіграє провідну роль у прогресуванні та розвитку ускладненого перебігу АГ [2,12,13].

На сучасному етапі увага вчених багатьох країн прикута до гормоноподібних речовин — адипокінів (адипоцитокіни, adipose derived hormones). Наявність адипокінового дисбалансу асоціюється з субклінічним ураженням життєво важливих органів [6]. Встановлено, що хронічне запалення і адипокіновий дисбаланс відіграють важливу роль у розвитку АГ, гіпертензивного ураження органів-мішеней і атеросклерозу, приводять до розвитку найбільш актуальних проблем сучасної медицини: кардіоваскулярних захворювань, інсулінорезистентності (ІР), ожиріння та цукрового діабету (ЦД) [14].

L.M. Verstein звернув увагу на здатність компонентів жирової тканини бути мішенню для відповідних аутоантитіл [15], що розглядав як доказ продукції гормонів і гормоноподібних субстанцій адипоцитами, а, отже, відкривалися можливості імунологічної регуляторної та терапевтичної дії на функції жирової тканини.

На сьогодні жирова тканина перестала сприйматися тільки як енергетична субстанція з властивостями у вигляді терморегуляції і механічного захисту, відомими з початку двадцятого століття [16].

Нові дані представляють її як ендокринний і паракринний орган, здатний впливати на інші органи і системи [17]. Дані властивості жирової тканини відрізняються в залежності від морфології як самих адипоцитів так і їх локалізації. Вісцелярний жир (ВЖ) (мезентеріальні адипоцити) набагато активніший в ендокринологічному плані, ніж підшкірний (ПЖ). Вісцеральне ожиріння асоціюється з формуванням аномального метаболічного профілю пацієнтів, що обумовлено порушенням обмінних процесів у вісцелярній жировій тканині (ВЖТ), її патологічну гормональну активністю, вираженою васкуляризацією, а також більш високою, у порівнянні з підшкірною жировою тканиною (ПЖТ), щільністю липолітичних бета-адренорецепторів, глюкокортикоїдних і андрогенних рецепторів [18]. Високі концентрації ВЖК пригнічують чутливість гепатоцитів до інсуліну, що призводить до гіперінсулінемії та інсулінорезистентності, що, у свою чергу, є причиною

порушення ліпідного та вуглеводного обмінів, а також фактором розвитку АГ [19]. У жировій тканині також виробляється багато прозапальних медіаторів, таких, як туморнекротичний фактор–альфа (TNF-а), інтерлейкін-18, 49 (ІЛ-18, ІЛ-49), ангіопоедин-подібний білок 2 (angiopoietin-related protein 2, ANGPTL2) та СС-хемокін ліганд 2 (CCL2, C-C motif chemokine ligand 2), що активує хемотаксис і сприяє міграції моноцитів в ділянку запалення, тому їхня збільшена концентрація може підвищувати резистентність до інсуліну, збільшувати метаболічну дисфункцію і розвиток патології судин через ендокринні та паракринні ефекти [20]. При ожирінні спостерігається інфільтрація макрофагів в адипозну тканину [21] з прямо пропорційною кількістю накопичення цих клітин, кількості жирової тканини. Також відмічено, що інфільтрація макрофагами вісцелярної частини жирової тканини, переважає над інфільтрацією в підшкірному жирі [22]. Крім того, встановлено взаємозв'язок між підвищеною захворюваністю серцево-судинними захворюваннями і збільшенням концентрації високочутливого С-реактивного білка, а також дисбалансом анти- і прозапальних цитокінів [23]. Саме тому ряд вчених вважає патологічне ожиріння хронічним системним запальним процесом.

Ожиріння є одним з основних факторів серцево-судинного ризику [24, 25]. Надмірне накопичення жирової тканини веде до інсулінорезистентності [26] і метаболічних порушень, у тому числі, різним варіантам дисліпідемії і патології вуглеводного обміну, розвитку ендотеліальної дисфункції і АГ, змінам в рівновазі про- і протизапального, антиатерогенного, про- і антитромботичного статусу [27].

У значних проспективних дослідженнях, таких як Фрамінгемске дослідження - Framingham Heart Study, дослідження здоров'я медсестер – Nurses' Health Study, дослідження здоров'я Буффало – Buffalo Health Study - було показано, що у чоловіків і жінок які мали надлишкову масу тіла або з ожирінням підвищений ризик ССЗ [28]. Друге дослідження здоров'я медсестер являло собою проспективне когортне дослідження 83 882 жінок у віці від 27 до

44 років з нормальним АТ, за якими спостерігали протягом 14 років до 2005 р з приводу епізодів АГ. Найсильнішим фактором ризику розвитку АГ був підвищений індекс маси тіла (ІМТ) у жінок з ожирінням, у яких частота АГ в 4,7 рази вище, ніж у жінок з ІМТ менше $23,0 \text{ кг/м}^2$ [29]. У цьому дослідженні 40% нових випадків АГ були пов'язані з надмірною вагою або ожирінням, а 50% нових випадків АГ були пов'язані з ІМТ 23 кг/м^2 або вище. У той же час встановлено, що запобігати формуванню ССЗ дозволяє зниження маси тіла у пацієнтів з ожирінням [30, 31].

При ожирінні частота АГ прямо корелює зі збільшенням ІМТ. АГ, високий нормальний АТ і «гіпертензія білого халата» [32] з високою частотою зустрічаються при ожирінні та часто асоційовані зі збільшенням об'єму талії (ОТ) і ІР. За даними Framingham study збільшення маси тіла на 1 кг сприяє підвищенню АТ на 1 мм рт. ст. [33].

Ожиріння незалежно підвищує ризик ССЗ, навіть за відсутності метаболічних порушень [34]. Збільшення маси тіла на 1 кг підвищує ризик виникнення ССЗ на 3,1 %, а ЦД 2 типу – на 4,5–9 % [35].

Аналіз великої кількості баз даних показав, що представники європеїдної раси мають найнижчий рівень загальної смертності при ІМТ від 20 до $24,9 \text{ кг/м}^2$; а в східно-азіатській популяції, включаючи Китай, Корею, Японію, при ІМТ від $22,6$ до $27,5 \text{ кг/м}^2$. При подальшому зниженні маси тіла не визначається зменшення виникнення ССЗ, а ризик смерті підвищується, якщо відмічається рівень ІМТ вище або нижче зазначених значень (U-подібна залежність рівня смертності від ІМТ) [36]. Найнижча загальна смертність у деяких країнах зареєстрована при рівнях ІМТ $24-26,9 \text{ кг/м}^2$, що вказує на те, що «сприятливий» прогностичний діапазон ІМТ в популяції зміщений в сторону більш високих значень [37].

1.1.1. Епідеміологічні аспекти перебігу артеріальної гіпертензії та ожиріння.

Всесвітня організація охорони здоров'я (ВООЗ) визнає ожиріння як

найбільш агресивний стан організму, який загрожує не лише населенню розвинених країн, а і тих, що знаходяться на менших стадіях розвитку [38]. Підвищення ступеня поширеності АГ пов'язано з ростом населення, демографічним старінням і поведінковими чинниками ризику – особливо з надлишковою масою тіла та ожирінням [39].

За даними епідеміологічних досліджень у 2017 році надмірна вага і ожиріння були причиною смерті 3,4 млн чоловік у всьому світі. Порівняно з 1980 роком до 2013 року в світі на 8% збільшилася кількість чоловіків і жінок, які мають надмірну масу тіла й ожиріння [40]. Ожиріння сьогодні називають «епідемією» [41]. За останні три десятиліття глобальна поширеність ожиріння зросла майже вдвічі, а середній показник ІМТ – на 0,4 кг/м². За даними ВООЗ, 50% дорослих європейців мають надмірну масу тіла або страждають ожирінням – це приблизно еквівалент чисельності населення Німеччини, Франції, Великобританії та Італії разом. А у всьому світі нараховується понад 600 млн дорослих осіб з ожирінням [42]. У новому дослідженні Організації економічного співробітництва та розвитку (ОЕСР, англ. Organisation for Economic Co-operation and Development, OECD) є дані, що лідером за поширеністю ожиріння є США: 38,2% людей, які страждають ожирінням, від загальносвітової кількості. У прогнозі на 2030 рік показник досягає майже 45%. Також високий рівень ожиріння серед дорослих відзначається в Мексиці, Новій Зеландії і Угорщині. Найнижчі показники - в Японії і Південній Кореї. Після проведення масштабного огляду (Second National Health and Nutrition Examination Survey) було визначено, що 20-75-річні американці з ожирінням мають артеріальну гіпертензію в порівнянні з особами того ж віку без зайвої ваги в 3 рази частіше і крім того, слід зазначити, що найвища достовірність данної різниці визначена серед населення молодшої вікової групи [43].

Проведене наукове дослідження у Фінляндії протягом 1982-1997 років, яке також вивчало взаємозалежність між АТ та показниками ожиріння серед популяцій з діагностованою або відсутньою АГ свідчило про те, що у 85% хворих с АГ встановлені надмірна маса тіла або ожиріння [44]. Також, свідчать

про високодостовірну пряму кореляцію між показниками ІМТ та АТ (систоличного, діастолічного та пульсового) результати, отримані в дослідженні NHANES[45].

Поширеність ожиріння серед населення України в 2018 р. становила 69 випадків на 10 тис. населення, це більше 20 тис. осіб, які страждають від значної надлишкової маси тіла, і серед них більше 6,5 тис. – це діти до 18 років [46]. За даними ж різних національних вибірок, надлишкову масу тіла мають 29,5–29,7 % українських жінок та 14,8–37,5 % чоловіків, ожиріння – 20,4–23,6 % та 11–14,6 % відповідно [47, 48].

У світі неухильно поширюється ожиріння серед дітей і підлітків. За даними The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism [49] поширеність дитячого ожиріння загалом, і зокрема в усіх расових та етнічних групах зростала між 1960-ми і 1970-ми роками і аж до 2000, коли вона вирівнялась в більшості груп. У 2014 році поширеність ожиріння у пацієнтів віком від 2 до 19 років становила 17%. Щорічно в Україні фіксують 18–20 тис. нових випадків ожиріння серед дітей та підлітків [50,51]. Деякі експерти США прогнозують зниження тривалості життя дітей, народжених в першій половині 21 століття, що мають надлишкову масу тіла [52].

О.М. Ковальова, Д.І. Сорокін у своєму дослідженні [53] виявили, що пацієнти з наявністю надмірної маси тіла й ожиріння характеризувалися більш високим рівнем АТ за відсутності достовірної різниці віку та тривалості АГ в порівнянні з пацієнтами з нормальною масою тіла. Встановлено позитивний кореляційний взаємозв'язок між ІМТ і індексом маси міокарда лівого шлуночка (ІММЛШ), тіснішу при індексації маси міокарда лівого шлуночка (ММЛШ) до зростання в m^2 , 7 в порівнянні з такою до зростання в m^2 і до площі поверхні тіла в m^2 . Наявність надмірної маси тіла й ожиріння в комплексі з гемодинамічним стресом, обумовленим стійким підвищенням рівня АТ, сприяють розвитку гіпертрофії та дисфункції міокарду ЛШ у пацієнтів з АГ.

Підводячи підсумки, необхідно відзначити, що, аналіз представленої літератури, незважаючи на перераховану обширність дослідженого матеріалу,

дозволяє висловити думку про недостатню вивченість низки питань, що стосуються прямого впливу на міокард при ожирінні, і великої частоті отримання суперечливих даних, а проблема ожиріння приймає масштабу епідемії.

1.1.2. Роль жирової тканини, як спільної ланки патогенезу у розвитку серцево-судинної патології.

Жирова тканина є ендокринним органом, у якому секретуються поліпептидні фактори, які беруть участь в регуляції харчової поведінки, метаболічних, ендокринних, запальних процесів та інсулінової чутливості. При ожирінні та ЦД 2 типу продукція адипокінів та активність їх сигнальних шляхів змінюються, що грає важливу роль у взаємозв'язках між ожирінням, ІР і ЦД 2 типу [54].

Ожиріння і, особливо, його вісцеральна форма – один з найважливіших факторів ризику АГ [55,56]. Надмірний розподіл вісцерального жиру супроводжується кількома змінами на гормональному, запальному і ендотеліальному рівнях. Ці зміни викликають стимуляцію декількох інших механізмів, які сприяють гіпертонічному стану і, з іншого боку, збільшують серцево-судинні захворювання [57]. Надлишкова абдомінальна жирова тканина й епікардіальна жирова тканина є факторами ризику кардіометаболічних захворювань [58]. Глобальне ожиріння потенційно має системний запальний ефект і сприяє розвитку метаболічного синдрому [59].

Ожиріння є фактором ризику, який можна корегувати, тому його рання діагностика є важливим завданням сучасної медицини [60,61]. ВООЗ запропонований уніфікований показник для оцінки маси тіла ІМТ. ІМТ є не лише діагностичним критерієм ожиріння, а й показником відносного ризику розвитку супутніх ожирінню захворювань, який вираховується як відношення маси тіла (кг) до квадрату зросту (m^2) [62]. При $ІМТ \geq 30$ кг/ m^2 діагностується ожиріння. Однак при оцінці ожиріння за ІМТ поряд з жировою тканиною

враховується кількість м'язової тканини, що може ускладнювати діагностику й оцінку ризику [63]. Роль загального ожиріння як фактору серцево-судинного ризику (ССР) доведена в багатьох дослідженнях [64]. Хоча надмірна маса тіла й ожиріння є встановленими факторами ризику для деяких типів серцевих захворювань [65], включаючи ішемічну хворобу серця (ІХС), серцеву недостатність і фібриляцію передсердь, про зв'язок між ожирінням і раптовою серцевою смертю відомо менше. Між ІМТ і ризиком раптової серцевої смерті спостерігався J-подібний зв'язок, і найнижчий ризик спостерігався в діапазоні нормальної маси тіла, проте підвищений ризик при низькому ІМТ був ослаблений серед досліджень з більш тривалим періодом спостереження [66].

Відомо, що саме вісцеральне ожиріння (ВО), з його ендокринною активністю за рахунок синтезу біологічно активних речовин (БАР), що беруть участь в запаленні, атерогенезі, тромбоутворенні, визначає ССР [67, 68, 69]. Вісцеральна жирова тканина добре наповнюється кров'ю та іннервується, тому БАР, які продукують адипоцитами ВЖ, легко проникають в кровотік і здійснюють системну дію [70]. Для оцінки ВО найчастіше використовують інтраабдомінальний жир: брижі, міжпетльового простору, великого і малого сальників [71]. Золотим стандартом оцінки кількості підшкірного та інтраабдомінального жиру є комп'ютерна томографія (КТ). За допомогою КТ можливо візуалізувати периваскулярне жирове депо навколо великих судин, використовуючи різні анатомічні орієнтири. Крім того, для об'ємної оцінки жирових відкладень застосовується 3D-реконструкція. Також при проведенні КТ у пацієнтів з ожирінням можна візуалізувати міжм'язове жирове депо (ММЖД) будь-якій області тіла і дати йому кількісну оцінку. Методика КТ при діагностиці ММЖД заснована на визначенні щільності різних за структурою тканин (кістки, м'язи, жирова тканина), частіше – в області стегна [72].

На даний час для оцінки ВО в клінічній практиці використовують вимірювання ОТ [73], так як ОТ корелює з показником обсягу ВЖ, діагностованого за допомогою КТ [74]. За результатами численних епідеміологічних досліджень був виявлений взаємозв'язок ОТ з ІР,

дисліпідемією та їх ускладненнями: ЦД 2 типу, ІХС [75,76,77]. У Великобританії в 90-х роках проведено кілька досліджень, які показали, що збільшення ОТ від 90 до 100 см супроводжується порушенням вуглеводного, ліпідного обміну і підвищенням артеріального тиску. На підставі даних досліджень в 1998 році ВООЗ було запропоновано використовувати ОТ у чоловіків понад 102 см, у жінок – понад 88 см в якості критерію АГ. У 2005 році Міжнародна Федерація Діабету (IDF) запропонувала посилити критерії АГ відносно ОТ для чоловіків від 94 см, для жінок - від 80 см . Але в 2013 році в рекомендаціях Європейського товариства кардіологів з АГ знову повернулися до критеріїв АГ, запропонованим ВООЗ [78]. Існує кілька анатомічних орієнтирів для вимірювання ОТ. Найбільш часто в якості анатомічного орієнтира використовують середину відстані між нижнім ребром і клубовим бугром, так як вимір ОТ в даній області показав значний взаємозв'язок з ССР [79–81].

Незважаючи на високу прогностичну значимість ОТ щодо ССР, все частіше публікуються наукові дослідження, в яких у пацієнтів з абдомінальним ожирінням (при ВІД ≥ 94 см) збережений нормальний метаболічний профіль [82]. Можливо, отримані результати пов'язані з неточністю вимірювання ОТ, так як даний показник значимо залежить від положення пацієнта при вимірюванні, прийому їжі, акту дихання і конструкційних особливостей. Крім того, при вимірюванні ОТ враховується не тільки кількість вісцерального жиру, але і товщина інертної підшкірної жирової тканини поперекової області, передньої черевної стінки, заочеревинного простору, що не володіє метаболічною активністю, приводить до гіпердіагностики вісцерального ожиріння і ССР.

Сам термін «адипоцитокіни» (adipo – жир; cyto – клітина; kinos – рух) деякі вчені вважають неправомірним, тому що цитокіном називається речовина, яка різними шляхами впливає як на імунну систему так і запалення. Тому, з цієї позиції недоречно розглядати резистин, лептин і адипонектин як цитокіни, так як їх імуномодулюючий вплив не доведений. Тому колізія полягає в тому, що на

данному етапі розвитку медичної науки необхідні подальші дослідження в цій галузі для розмежування гормонів і цитокінів. У зв'язку з цим запропонований значно ширший термін «adipose derived hormones» – адипопродуковані гормони, або адіпокіни, яких на сьогодні налічується понад 100, і цей перелік зростає відповідно до наукових розробок [83]. За участю в модуляції активності інсуліну адіпокіни умовно поділяють на дві групи [84]. Першою є інсуліносенситайзери, які посилюють чутливість тканин до інсуліну і до яких відносять лептин, адипонектин, інсуліноподібний фактор росту-1, другу складають антагоністи інсуліну, до яких відносять ФНП-а, ІЛ-6 та резистин [85]. Дія адіпокінів може бути локальною, і в цьому випадку вони функціонують як ауто- і паракринні чинники, і системним, коли адіпокіни функціонують як ендокринні фактори [86]. У цьому випадку вони впливають на жирову тканину і на віддалені тканини-мішені. Адіпокіни, синтезовані адипоцитами, надходять в кров і далі в мозок і до периферичних органів і тканин, де вони грають роль гормональних агентів [87]. Адіпокіни контролюють чутливість тканин до інсуліну, вуглеводний і ліпідний метаболізм, енергетичний статус [88].

Виявлена зворотна кореляція між рівнем адипонектину в плазмі, з одного боку, і ступенем ожиріння, ІР, порушеною толерантністю до глюкози, дисліпідемією і атеросклерозом – з іншого [89]. Адипонектин – поліпептидний гормон, утворений в адипоцитах білої та бурої жирової тканини, який в подальшому секретується в кровотік, підвищує рівень ліпопротеїнів високої щільності і знижує рівень триацилгліцеридів, з чим пов'язана його захисна функція при ССЗ, а також його позитивний вплив на метаболізм при низькокалорійній дієті і фізичних тренуваннях, при яких рівень циркулюючого в крові адипонектину підвищується. При абдомінальному ожирінні і атеросклерозі спостерігається сильно виражене зниження рівня адипонектину в крові на тлі підвищення вмісту лептину [90].

Поєднання АГ та ожиріння насамперед асоціюється з таким поняттям як метаболічний синдром (МС) [91] – кластер кардіометаболічних факторів, які

мають сильний зв'язок із ризиком виникнення важких хронічних захворювань. [92, 93]. Формування МС генетично детерміноване, кожен його компонент може бути первинною причиною в патогенезі, від генетичної схильності до порушень будь-якого обміну [94]. Генетичні дослідження підтверджують високий рівень кореляції між ІР та поліморфізмом ІІ-6. Деякі автори вважають, що ІІ-6-індукована резистентність до інсуліну в скелетних м'язах зумовлена накопиченням у клітинах метаболітів жирних кислот і дефектами в ланцюгу передачі сигналу від інсулінового рецептора до генетичного апарату клітин.

Жирні кислоти блокують інгібуєчий ефект інсуліну, сприяють збільшенню продукції глюкози печінкою, збільшення їх рівня сповільнює метаболізм інсуліну в печінці, обумовлюючи тим самим гіперглікемію та гіперінсулінемію [95].

Важливу роль у регуляції енергетичного гомеостазу та механізмів, відповідальних за збереження чутливості тканин до інсуліну, виконує адипонектин, синтез якого активно пов'язаний з інсуліном. За нормальних умов адипонектин стимулює окислення жирних кислот, знижує рівень тригліцеридів, поліпшує метаболізм глюкози завдяки покращенню чутливості тканин до інсуліну. Активно вивчається специфічність дії адипонектину відносно посилення чутливості тканин до інсуліну.

1.2. Значення ірисину та несфатину-1 у розвитку та наростанні тяжкості у хворих з артеріальною гіпертензією та супутнім ожирінням.

На сучасному етапі епідеміологічних та клінічних досліджень отримані дані свідчать про те, що адипозна тканина може розглядатися як фактор активної ендокринної регуляції [4], це пов'язано з секрецією різних гормонів, факторів росту та адипокінів, котрі можуть стати додатковими ланками в ланцюзі патогенезу метаболічних порушень, які призводять до розвитку кардіоваскулярних захворювань й ожиріння [12]. Проте, дані про роль адипокінів залишаються досить суперечливими, незважаючи на численні дослідження в цьому напрямку [13]. Триває пошук нових адипокінів і вивчення

їх ролі в патогенезі АГ й ожиріння. Одними з таких є ірисин і несфатин, дослідження котрих заслуговує на увагу дослідників (Taszarek A., 2016; Zhang S., 2016; Choi H., 2014; Sahin F., 2015; Ayada C., 2015). Вагомий науковий інтерес становить накопичений, як теоретичний, так і експериментальний та клінічний матеріал щодо ролі адипокінів у патогенетичних механізмах формування сумарного кардіоваскулярного ризику у хворих на АГ, асоційовану з ожирінням, із точки зору можливості впливу на ці патологічні процеси за допомогою консервативної терапії. А вивчення терапевтичного потенціалу антигіпертензивних препаратів на вуглеводний, ліпідний та адипокіновий профілі дозволить позитивно впливати на формування загального кардіоваскулярного ризику та на кінцеві точки загальної серцево-судинної смертності та кардіоваскулярних ускладнень [5]. Таким чином, запропоноване дослідження порушень адипокінового обміну у хворих на АГ й ожиріння та вивчення патогенетичної ролі ірисину і несфатину є досить актуальним і пріоритетним напрямом медицини.

Ірисин (FNDC5) – білок в геномі людини, що кодується геном FNDC5. Це мембранний білок, який є попередником пептидного гормону ірисину, який ідентифіковано як міокін, який здатний індукувати перехід білої жирової тканини в буру, що призводить до утворення бурих і бежевих жирових клітин стимуляцією експресії UCP1 через PGC 1 α транскрипційний коактиватор. Ірисин є мембранним білком типу I, секреторна форма якого може бути передбачуваним сигнальним пептидом. Оскільки ірисин був виявлений у вигляді розчинного білка в культуральній надлишковій рідині міоцитів трансгенних (по специфічного для м'язів PGC 1 α) мишей, прогнозований позаклітинний домен повинен бути розщеплений з подальшим вивільненням з поверхні клітинної мембрани. Дійсно, це був випадок, який показав присутність ірисину в культуральних супернатантах та сироватці людини/миші як білка масою 22 кДа. Ірисин здатний індукувати UCP1 (він необхідний, щоб мітохондрії ефективно переробляли жир с виділенням тепла), а також ряд генів, що проявляють свою дію в бурій жировій тканині. Зокрема, рівень ірисину був

збільшений при м'язовому навантаженні у миші і людини, що дозволяє припускати, що ірисин відіграє важливу роль у ожирінні і обміні глюкози.

Останні дослідження продемонстрували, що ірисин також секретується адипоцитами [96, 97]. Ірисин – це нещодавно виявлений новий міокін, який секретується скелетними м'язами після протеолітичного розщеплення з мембранного білка фібронектину III типу, що містить продукт гену FNDC5 [98]. Ірисин стимулює коричневу жирову конверсію шляхом стимуляції білих жирових клітин UCP1. Це перетворення адипоцитів сприяє підвищенню толерантності до глюкози, підвищенню чутливості до інсуліну, зниженню маси тіла та зниженню жирової маси у мишей [99,100]. Ірисин має патогенетичне значення у формуванні метаболічних порушень, що передують або пов'язані з розвитком і прогресуванням ІР у хворих на АГ й ожиріння. У роботі Belviranlı M. та співавторів була досліджена асоціація рівня ірисину з ожирінням, та були отримані дані щодо, негативних кореляційних зв'язки між ірисином та інсуліном ($r=-0,648$, $p<0,05$) [101].

Незалежним чинником серцево-судинного ризику навіть за відсутності вісцерального ожиріння слугує периваскулярна жирова тканина (ПВЖТ). Як і жирова тканина іншої локалізації, ПВЖТ активно продукує безліч адипокінів, котрим притаманні як вазоконстрикторні, так і вазодилатаційні властивості. Властивості такого адипоцитокіну, як хемерин, стали об'єктом наукового інтересу у зв'язку з його плеiotропними ефектами. Хемерин був описаний як хемокін, адипокін, паракринний і аутокринний агент і фактор росту. Він регулює ліпідний та вуглеводний обміни, сприяє проліферації та ремоделюванню мікросудин з подальшою стимуляцією адипогенезу та остеобластогенезу. Цілком імовірно, що хемерин бере участь у змінах реактивності судин при запальних станах. Ендотеліальна дисфункція, яка спостерігається при багатьох серцево-судинних захворюваннях, посилює здатність хемерину збільшувати артеріальний тонус, що зумовлює вазоконстрикторну дію цього адипоцитокіну в процесах регуляції судинного тону. Отже, описані механізми можуть бути патогенетичними ланками

формування АГ. Подібна вазоконстрикторна дія притаманна також несфатину-1 [102].

Несфатин виробляється в області гіпоталамуса, що контролює харчову діяльність, і є прогормоном, який розщеплюється конвертазою з утворенням несфатину-1 і несфатину-2/3. Хоча рецептор несфатин до цих пір невідомий, рівень цього фактору збільшується під дією меланокортину. Паравентрикулярні ядра гіпоталамуса (PVN) є головним місцем експресії меланокортинових рецепторів (MC3/4R). У 2006 р. японські вчені показали, що несфатин-1 відповідає за регуляцію апетиту і збільшення об'єму жировій тканині. Крім переважної дії на прийом їжі, також повідомлялося, що несфатин-1 впливає на рівень глюкози в крові, регулюючи серцеві функції і впливаючи на ожиріння, забезпечуючи зниження маси тіла [103]. З огляду на ефекти несфатин-1, він може бути пов'язаний з метаболічним синдромом [104, 105].

Внутрішньомозкові ін'єкції несфатину-1 щурам зменшують кількість з'їденої їжі на 60% по лептин-незалежному механізму. Тривала інфузія несфатину 1 призводить до зменшення прийому їжі і зниженню приросту маси тіла у щурів, при цьому маса підшкірного і бурого жиру зменшується на 20%. Згідно попередніх результатами, периферичне введення білка також ефективно пригнічує апетит. Можливо, вже в найближчому майбутньому несфатин-1 стане терапевтичною мішенню при лікуванні ожиріння [106]. Несфатин-1 являє собою пептид, що складається з 82 амінокислот, який секретується нейронами ядер гіпоталамуса, а також адипоцитами жирової тканини, β -клітинами підшлункової залози й ін. [107,108]. Проведені раніше дослідження, які ставили за мету вивчення впливу даного цитокіну на різні органи та системи, свідчать як про його позитивні, так і про його негативні властивості [109]. Встановлено, що підвищення рівня несфатину-1 у сироватці крові супроводжується підвищенням АТ [110], зниженням маси тіла [111] і глюкозозалежним збільшенням секреції інсуліну β -клітинами підшлункової залози при збільшенні рівня глюкози крові [112]. Виявлені клінічні ефекти свідчать про те, що несфатину-1 відіграє активну роль у патогенезі розвитку кардіоваскулярної патології. У своїх

дослідженнях Ковальова О.М. та співавтори [113] виявили, що у хворих на АГ наявне вірогідне підвищення вмісту несфатину-1 сироватки крові. Виявлено залежність коливання сироваткових рівнів зазначених цитокинів від наявності та ступеня ожиріння. Найвищі сироваткові рівні несфатину-1 виявлено у пацієнтів з ізольованою АГ. Враховуючи анорексигенну властивість адипоцитокіну, дійшли висновку, що саме його зниження в плазмі крові хворих на АГ може призводити до збільшення споживання їжі та відповідно зростання маси тіла. К. Mirzaei та ін. було встановлено, що хворі з ожирінням мали відносно нижчий рівень несфатину-1, споживали більш калорій з їжею, що спричиняло подальше зростання маси тіла [114].

Отже, накопичений теоретичний, експериментальний та клінічний матеріал щодо ролі адипокінів у патогенетичних механізмах формування сумарного кардіоваскулярного ризику у хворих на артеріальну гіпертензію, асоційовану з ожирінням [115], становить вагомий науковий інтерес із точки зору можливості впливу на ці патологічні процеси за допомогою консервативної терапії

1.3. Сучасні погляди на застосування антигіпертензивної терапії у хворих з ожирінням.

АГ та ожиріння мають спільні ланки патогенезу, призводять до сумачії кардіоваскулярного ризику [116]. Зростаюча поширеність коморбідності між ними обумовлює пошук нових терапевтичних стратегій [117]. Згідно з Європейськими рекомендаціями з лікування хворих на АГ, терапія пацієнтів із метаболічним синдромом, складовою котрого є ожиріння, передбачає використання препаратів, що діють метаболічно нейтрально [118]. В Уніфікованому клінічному протоколі медичної допомоги «Артеріальна гіпертензія» зосереджено увагу на призначенні хворим на АГ та метаболічний синдром блокаторів рецепторів ангіотензину II (БРА), інгібіторів ангіотензинперетворюючого ферменту (іАПФ), антагоністів кальцію (АК) [119].

Але парадоксальність ситуації полягає в тому, що ні в одних міжнародних та національних керівництвах не наведено рекомендації щодо вибору лікування

у хворих на АГ й ожиріння (природно, що поняття метаболічного синдрому не є синонімічним ожирінню). Одним із пояснень цього недоліку є дуже невелика кількість досліджень у даної когорти хворих.

Серед існуючих досліджень по використанню антигіпертензивної терапії при ожирінні найбільш значущими є наступні: TROPHY, CROSS study, SMOOTH, HOS та інші [120–123].

В умовах постійного зростання захворюваності на АГ та смертності від її ускладнень, проблема лікування як АГ так і асоційованих із нею станів, які об'єднані спільними ланками патогенезу є досить актуальною та набувають пріоритетно важливого значення. Постійно оновлюються рекомендації щодо діагностики та лікування АГ, що пов'язано з високою поширеністю в популяції даної патології[124]. Згідно з Європейськими рекомендаціями з лікування хворих на АГ, терапія пацієнтів із метаболічним синдромом, так як АГ та ожиріння є його складовими, передбачає використання лікарських засобів з метаболічно нейтральною дією (або сприятливою) і завдяки високій ефективності і тривалій дії дозволяють досягати цільових рівнів АТ та мають огранопротекторні властивості [125,126]. Дотримання режиму харчування (DASH-diet: Dietary Approaches to Stop Hypertension, дієти №8 та №10с за Певзнером), фізичні навантаження є невід'ємною складовою успішного лікування АГ [127]. АНА/ASA рекомендує дієту з низьким вмістом натрію, високим вмістом калію, споживання фруктів, овочів і нежирних молочних продуктів для зниження АТ і ризику інсульту. Інші рекомендації включають збільшення фізичної активності [128] (30 хв або більше помірної активності щодня) та зниження маси тіла (для людей з надмірною масою тіла та ожирінням) [129]. Європейське товариство кардіологів 2018 року та Європейське товариство гіпертонії (ESH) рекомендують дієту з низьким вмістом натрію (обмежена до 2 г на добу), а також знижують ІМТ до 20–25 кг/м² і окружність талії (до <94 см у чоловіків і <80 см у жінок) [130].

Оптимальний вибір ефективних і безпечних комбінацій антигіпертензивних засобів відіграє важливу роль [131]. Комбінована

антигіпертензивна терапія є основною стратегією лікування АГ [132]. Ще з 2003 р., згідно з американськими і європейськими рекомендаціями, комбінована терапія призначається усім хворим, починаючи з 2-го ступеня АГ, тобто при рівні $АТ \geq 160/100$ мм рт.ст. і у вигляді низькодозових комбінацій використовується як альтернатива монотерапії АГ.

Комбінації бета-адреноблокатора з тiazидним діуретиком і бета-адреноблокатора з α -адреноблокатором негативно впливають на метаболізм ліпідів і вуглеводів і сприяють розвитку ІР, до числа раціональних не відносять [133,134]. Базисною терапією вважається використання препаратів першого вибору – іАПФ або БРА II, що блокують ефекти РААС [135,136]. Вони знижують ІР і поліпшують глікемічний контроль, викликають регресію ремоделювання серця та судин, мають органопротекторний вплив на організми, відновлюють баланс вазоактивних ендотеліальних факторів (блокатори рецепторів 1-го типу до ангіотензину II стимулюють проліферацію PPAR- γ -рецепторів, що регулюють експресію генів, відповідальних за дозрівання преадипоцитів і активність транспортних білків глюкози) [137–139]. Перевагою препаратів групи іАПФ є відсутність негативного впливу на вуглеводний, ліпідний і пуриновий обміни. У великих багатоцентрових дослідженнях SOLVD, HOPE виявлено достовірне зниження числа нових випадків ЦД та його ускладнень, частоти несприятливих серцево-судинних ускладнень у цих хворих (MICRO-HOPE, EUCLID, BRILLIANT) [140–142].

Поєднане застосування іАПФ і БРА уповільнює прогресуюче погіршення ниркової функції (дослідження RENAAL) але подвійна блокада РААС призводить до наростання рівня креатиніну та підвищення рівня калію, що нівелює користь від такого підходу, як було продемонстровано в дослідженні ONTARGET [143]. Для пацієнтів з МС, складовими якого є АГ та ожиріння, комбінація іАПФ або БРА II і АК, вважається кращою. Препарати мають адитивну взаємодію, поліпшують ліпідний і вуглеводний обміни та функціональний стан ендотелію, нівелюють небажані ефекти один одного [144–146]. Прикладом вдалої фіксованої комбінації для лікування хворих на АГ з

ожирінням є амлодипін/валсартан, що підтверджено п'ятьма багатоцентровими контрольованими рандомізованими дослідженнями, у тому числі в дослідження в якому взяли участь понад 5 тисяч хворих АГ, яке було проведене в Японії (KYOTO HEART Study) [147]. Результати дослідження EX-FAST (2008) свідчать про те, що застосування комбінації валсартану і амлодипіну виявилось ефективним у 72,7% пацієнтів з АГ, у яких АГ не вдавалось контролювати за допомогою монотерапії [148]. Із групи іАПФ еталонним препаратом для лікування хворих на АГ з ожирінням є гідрофільний препарат III покоління лізиноприл. Це єдиний гідрофільний іАПФ з тривалістю дії 24-30 год, який не розподіляється в жировій тканині [149]. У зв'язку з чим доза, в залежності від маси тіла, не потребує корекції, і являє собою активну лікарську форму, в свою чергу не потребує печінкової біотрансформації, має тривалий період напіввиведення та призначається один раз на добу. Антигіпертензивна ефективність лізиноприлу оцінювалася в рандомізованому клінічному дослідженні PREVAIL. У дослідження були включені 1213 пацієнтів з АГ 1-3-го ступеня, хворі отримували валсартан в дозі 160 мг/добу або лізиноприл 20 мг/добу. Через 4 тижні при недостатній ефективності до терапії додавався гідрохлортіазид. Зниження АГ виявилось однаковим в обох групах хворих, антигіпертензивний ефект лізиноприлу був порівнянний з ефективністю валсартана [150].

Допускається спільне застосування лізиноприлу з антиаритмічними препаратами, серцевими глікозидами, антикоагулянтами тощо. Лізиноприл не конкурує з алкоголем та іншими лікарськими препаратами за систему цитохромів Р-450. Лікування лізиноприлом супроводжувалося достовірним зниженням індексу маси міокарда через 3, 6 і 12 міс, тенденцією до поліпшення діастолічної функції лівого шлуночка серця у хворих, які брали участь у дослідженні SAMPLE. У значній кількості великих багатоцентрових рандомізованих клінічних досліджень (TROPHY, DESIRE, GISSI-3, BRILLIANT, EUCLID, ATLAS, STOP-2, ALLHAT, SMILE-2, ETALON, ALFESS, АЛЬЯНС та ін.) препарат довів свої можливості покращувати

прогноз кардіологічних хворих. Лізиноприл позитивно впливає на показники вуглеводного обміну та величину лептину у хворих з АГ та МС.

Гіперволемія на тлі гіперінсулінемії є одним з основних механізмів підвищення АТ при АГ у поєднанні з ожирінням. Маючи змогу зайняти одне з провідних місць при виборі антигіпертензивної терапії препарати групи діуретиків, застосування їхнє обмежено в цієї категорії хворих (порушення толерантності до глюкози при безперервному прийомі тiazидового діуретика розвивається в середньому через 5 років в осіб молодого віку і через 1–2 роки – у літніх пацієнтів) через їхній негативний вплив на рівень калію в крові, вуглеводний, ліпідний і пуриновий обміни

На думку експертів, комбінація іАПФ з діуретиком на даний час є оптимальним вибором в антигіпертензивній терапії, при якому посилюючи переваги нівелюються недоліки кожного [151]. У кількох клінічних дослідженнях оцінювався вплив саме цієї комбінації на прогноз у хворих із високим ризиком ускладнень (PROGRESS, ADVANCE, HYVET). Варто відзначити, що така комбінація призвела до значного зниження частоти фатального, серцевої недостатності інсульту та загальної смертності [152,153,154].

Такі ж властивості гемодінамики та метаболізму мають БРА II. Вони блокують симпатичну активність і РААС в тканинах, що дозволяє вважати їх перспективними препаратами для лікування АГ у хворих із різними компонентами метаболічного синдрому [155]. Є дані про те, що ліпофільні БРА II телмісартан та ірбесартан здатні поліпшувати параметри вуглеводного та ліпідного обмінів, а призначення кандесартану хворим з АГ, порівняно з терапією бета-адреноблокатором атенололом, достовірно рідше призводить до розвитку МС та ЦД (ALPINE) [156]. Не виключено, що подальше вивчення ефективності БРА II у хворих на АГ із різними компонентами МС поставить їх в один ряд з іАПФ.

Неселективні бета-адреноблокатори (ББ) (атенолол, пропранолол) негативно впливають на вуглеводний і ліпідний обміни. Це пов'язано з тим, що у

високих дозах усі бета- адреноблокатори гальмують вивільнення інсуліну з підшлункової залози і цим викликають розвиток порушення толерантності до глюкози та збільшення маси тіла, у зв'язку з чим не є препаратами першої лінії в терапії неускладненої АГ поєднаної з ожирінням, але можуть застосовуватися в окремих випадках, коли не вдається досягти цільового рівня АТ та для контролю тахікардії (препаратами вибору є селективні карведилол, бісопролол і небіволол) [157, 158]. Якщо вибирати ББ для лікування пацієнтів з ожирінням або метаболічним синдромом, то це повинні бути лікарські засоби з особливими властивостями, як-то карведилол і небіволол. Водночас встановлено, що недигідропіридиновий АК верапаміл може не тільки суттєво знижувати АТ, але й зменшувати активність симпатичної нервової системи [159, 160].

За даними багатьох досліджень, антагоністи кальцієвих каналів, що мають значний вазолітичний потенціал, достовірно знижують кількість нових випадків ЦД 2 типу (INVEST, INSIGHT, ALLHAT ALFESS). Про що свідчать дані метааналізу результатів семи великомасштабних досліджень в яких визначено зменшення кількості нових випадків ЦД 2 типу у хворих на АГ при використанні АК – на 16%, а іАПФ або БРА II – на 20 %. При цьому тіазидні діуретики і бета- адреноблокатори негативно впливали на вуглеводний обмін і значно підвищували захворюваність на ЦД 2 типу [161,62,163,164]. АК зменшували гіпертрофію ЛШ і мали антиатеросклеротичні ефекти в дослідженні VHAS. При цьому самостійне значення антагоністів кальцієвих каналів у лікуванні хворих на АГ у поєднанні з ожирінням вимагає подальшого вивчення.

При виборі терапії, у сучасних умовах, особлива увага приділяється III поколінню дигідропіридинових АК, якішим прикладом яких є препарат лерканіліпін з найбільш доказовою базою переваг, порівняно з іншими АК. Це доведено в великій кількості масштабних дослідженнях (ELYPSE, LAURA, LERZAMIG, ELECTRA, TOLERANCE, COHORT, AGATE та ін.) [165,166]. Ліпофільність лерканідипіну впливає на його ефективність, що значно перевищує ефективність інших антагоністів кальцієвих каналів. Поступовий

початок і довготривалість антигіпертензивної дії пояснюється механізмом його дії: він глибоко проникає в ліпідний біошар клітинних мембран, де накопичується у високих концентраціях, утворюючи депо, і звідти поступово дифундує в просвіт кальцієвого каналу. Вміст лерканідипіну в клітинних мембранах судинної стінки в 10–15 разів вищий за інші препарати цієї групи, що визначає його найвищу вазоселективність: 730: 1, (у лацидипіну вона становить 193: 1, у амлодипіну – 95: 1, тоді як фелодипіну – 6: 1, а у нітрендипіну – 3: 1). Завдяки цій особливості він практично не має впливу на скоротливість міокарда, функцію синусового вузла й атріовентрикулярну провідність. Для нього не характерна активація симпатoadреналової системи та збільшення частоти серцевих скорочень (ЧСС), що важливо при застосуванні в пацієнтів на АГ з ожирінням [167, 168]. Ефективність лерканідипіну (10-20 мг/добу) була продемонстрована в ряді неконтрольованих досліджень, які включили > 20 тис. пацієнтів з м'якою та помірною АГ [169]. Через 3 і 6 місяців від початку терапії систолічний (САТ) і ДАТ знижувався на 19-26 і 13-15 мм рт. ст., відповідно [170]. У відкритому дослідженні за участю 3175 пацієнтів з АГ і різними ступенями ССР було виявлено, що лерканідипін ефективний при будь-яких рівнях ризику і найбільш – при максимальному [171]. Інше дослідження, в яке увійшли 2793 хворих АГ і надмірною масою тіла, показало, що цей фактор ССР негативно не впливає на ефективність лерканідипіну.

В одному з досліджень після шести місяців проведення регулярної антигіпертензивної терапії лерканідипіном на тлі нормалізації АГ відзначено також значне поліпшення стану мікроциркуляції, а саме: нормалізація діаметра функціонуючих капілярів, збільшення числа функціонуючих капілярів, зменшення вираженості агрегації та відновлення нормальної швидкості руху еритроцитів. Встановлено, що серед антагоністів кальцієвих каналів лерканідипін володіє найкращими нефропротективними властивостями, потенційними антиатерогенними ефектами, які, як вважають дослідники, не залежать від його антигіпертензивної дії. В свою чергу в іншому дослідженні в умовах експерименту продемонстровані його антиоксидантні, протизапальні,

антипроліферативні властивості та здатність зменшувати вираженість атеросклеротичних уражень [172, 173].

За результатами проведених порівняльних клінічних досліджень можна стверджувати, що терапія лерканідипіном так само ефективна, як терапія іншими антагоністами кальцієвих каналів останнього покоління. Але треба враховувати, що антигіпертензивна ефективність деяких препаратів не завжди поєднується з хорошим профілем переносимості [174]. Серед небажаних ефектів найбільш частими були наступні: головний біль, припливи, набряк гомілок, які пов'язані з артеріальною дилатацією, підвищенням інтракапілярного тиску і надходженням рідини з внутрішньосудинного простору в інтерстицій. Кращу переносимість лерканідипіну, порівняно з деякими препаратами цієї групи відображають результати іншого дослідження, в якому у пацієнтів спостерігалися небажані побічні реакції на фоні прийому дигідропіридинових (амлодипіну, ніфедипіну, фелодипіну або нітрендипіну) АК. Після того як ці пацієнти були переведені на терапію 10 або 20 мг/добу лерканідипіну через один місяць частота виникнення набряків знизилася на 46 %, частота виникнення припливів, головного болю, висипань – більш ніж на 50 %. При поверненні до лікування іншими АК частота побічних ефектів поверталася до вихідного рівня.

Таким чином, вимоги до комплексної патогенетичної терапії хворих на АГ у поєднанні з ожирінням полягають у забезпеченні зниження гіперактивації симпатичної нервової системи і РААС, досягненні цільового рівня АТ (комбінована антигіпертензивна терапія), вираженій органопротекції, поліпшенні прогнозу, зменшенні ІР, корекції дисліпідемії та в ефективному зниженні маси тіла.

Широке розповсюдження коморбідного перебігу АГ та ожиріння, багатофакторність патогенезу органів мішеней в умовах коморбідності, недостатня кількість досліджень, стосовно вивченню ефективності лікування цієї групи пацієнтів, відсутність конкретних рекомендацій щодо вибору лікування в даній клінічній ситуації вимагають подальших досліджень впливу

комплексної медикаментозної та немедикаментозної терапії на структурно-функціональний стан органів-мішеней, які ставлять за мету отримання доказової бази даних, що дозволяє почати розробку рекомендацій щодо лікування та профілактики цих небезпечних ССР захворювань, поєднання яких призводить до взаємного ускладнення перебігу та погіршення прогнозу [175].

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1 Клінічна характеристика хворих

Дослідження тематичних хворих проводилось в кардіологічному відділенні КНП «Міська клінічна лікарня №27» ХМР, яка є базовим лікувальним закладом кафедри внутрішньої медицини №2 і клінічної імунології та алергології імені академіка Л.Т. Малої Харківського національного медичного університету МОЗ України.

Перед проведенням усіх процедур дослідження, всім пацієнтам була надана інформація щодо мети дослідження, процедур, переваги та ризику, пов'язані з дослідженням, і можливі незручності. Всім пацієнтам було повідомлено, що вони можуть взяти участь у цьому дослідженні, тільки тоді якщо вони самі цього бажають, а також відмовитися від участі, або припинити участь у дослідженні в будь-який час, без будь-яких штрафних санкцій або втрати переваг. Після чого вони підписали інформовану згоду на участь у проекті.

Роботу було проведено відповідно до вимог Європейської конвенції по захисту хребетних тварин (Страсбург, 18.03.1986 р.), директиви Ради Європейського економічного товариства по захисту хребетних тварин (Страсбург, 24.11.1986), закону України «Про лікарські засоби», 1996, ст. 7, 8, 12, принципам ICH GCP (2008 р.), GLP (2002 р.), «Порядку проведення клінічних випробувань лікарських засобів та експертизи матеріалів клінічних випробувань» та «Типового положення про комісію з питань етики», затверджених наказами МОЗ України № 523 від 12.07.2012 р. та № 616 від 03.08.2012. Дослідження виконувалося з мінімальними психологічними втратами з боку пацієнтів. Пацієнти були повністю інформовані про методи та об'єм досліджень.

Набір пацієнтів проводився протягом 2016-2017 років. Спостереження та лікування осіб, включених у дослідження, тривало 12 місяців. У відповідності з поставленою метою і завданнями, при підборі пацієнтів для дослідження, визначилися наступні критерії включення:

1. Наявність у пацієнта АГ у поєднанні з ожирінням або без нього;
2. Наявність письмової згоди пацієнта на участь у дослідженні;
3. Можливість особи виконувати всі інструкції та рекомендації, що стосуються дизайну дослідження;
4. Хворі білої раси української популяції.

Критеріями виключення з дослідження були наступні параметри:

1. Злоякісний перебіг АГ.
2. Вторинні АГ.
3. Наявність ХСН більше ніж II А стадії.
4. Гострі інфекційні захворювання.
5. Вірусні гепатити.
6. Зловживання алкоголем.
7. Тяжкі соматичні захворювання.
8. Психічні захворювання.
9. СН з систолічною дисфункцією ЛШ (фракцією викиду <45%);
10. Набуті та вроджені вади серця;
11. Нещодавні (до 10 діб) епізоди гострої СН;
12. Гострий коронарний синдром протягом попередніх 3 міс;
13. Мозковий інсульт або тромбоемболія гілок легеневої артерії давністю до 6 місяців;
14. Запальні захворювання в стадії загострення;
15. Динамічна обструкція вихідного тракту ЛШ;
16. Відоме підвищення функції щитоподібної залози;
17. Хронічна хвороба нирок з рівнем креатиніну > 200 мкмоль/л;
18. Хронічне обструктивне захворювання легень III–IV ст.;

19. Супутні онкологічні захворювання, або наявність будь-якого злоякісного захворювання в межах попередніх 5 років до відбору;
20. Наявність в анамнезі лімфопроліферативного захворювання, включаючи лімфому;
21. Наявність в анамнезі трансплантації органу;
22. Наявність в анамнезі протягом останнього місяця інфекції верхніх дихальних шляхів, протягом останніх 2 місяців оперативного втручання, протягом останніх 3 місяців інших гострих запальних процесів або загострення хронічних запальних захворювань.

Верифікацію діагнозу АГ проводили згідно рекомендацій Європейського товариства гіпертензії та Європейського товариства кардіологів (ESH/ESC) 2017 р. та рекомендацій Української асоціації кардіологів 2011, 2014 рр. згідно наказу МОЗ України від 24 травня 2012 року № 384 «Уніфікований клінічний протокол первинної, екстреної та вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги. Артеріальна гіпертензія.», з урахуванням сучасних міжнародних рекомендацій, відображених в клінічних настановах – третинних джерелах, а саме:

1. 2018 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension. The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC) [176].
2. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice [177].
3. Clinical Practice Guidelines for the Management of Hypertension in the Community A Statement by the American Society of Hypertension and the International Society of Hypertension (2013 ASH/ ISH) [178].
4. 2014 Evidence-Based Guideline for the Management of High Blood Pressure in Adults. Report From the Panel Members Appointed to the Eighth Joint National Committee (JNC 8) [179].
5. 2013 ACC/AHA guidelines on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults [180].
6. 2011 EAS/ESC guidelines for the management of dyslipidaemias [181].

Верифікацію ожиріння проводили згідно рекомендацій European Association for the Study of Obesity (EASO), 2014 р. Для характеристики ожиріння визначався ІМТ. У даний час використовується класифікація, заснована на визначенні ІМТ. Дана класифікація, розроблена Національним інститутом здоров'я (National Health Institute – NIH) США, і схвалена Всесвітньою організацією охорони здоров'я (Табл. 2.1).

Таблиця 2.1

Класифікація ожиріння за ІМТ (ВООЗ, 2002 року)

Тип маси тіла	ІМТ, кг/м ²
Дефіцит маси тіла	менше 18
Нормальна маса тіла	18,5–24,9
Підвищена маса тіла	25–29,9
Ожиріння I ступеня	30–34,9
Ожиріння II ступеня	35–39,9
Ожиріння III ступеня	Більше 40

Робота ґрунтується на комплексному обстеженні 105 хворих на АГ.

Усі пацієнти з АГ були поділені на 2 групи: до першої увійшли хворі на АГ з ожирінням (n=70) (Рис. 2.1). До другої групи увійшли 35 хворих на АГ з нормальною масою тіла. Контрольну групу склали 25 практично здорових осіб.

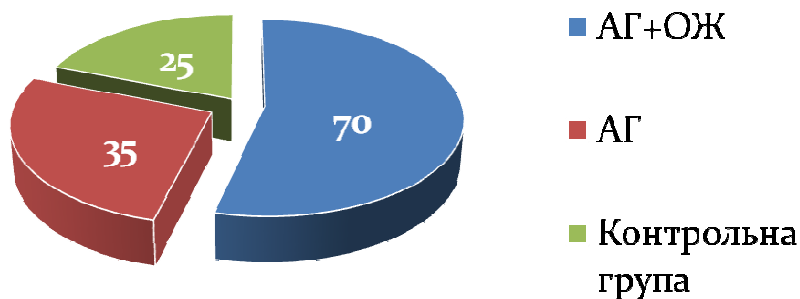


Рис. 2.1. Розподіл хворих по групам.

Клінічна характеристика хворих представлена у табл. 2.2.

Таблиця 2.2

Клінічна характеристика хворих

Показники	АГ + ожиріння, (n=70)	АГ, (n=35)	p
Чоловіки, абс.(%)	37 (52,86 %)	19 (54,29 %)	>0,05
Жінки, абс. (%)	33 (47,14 %)	16 (45,71 %)	>0,05
Вік, років	66,43±1,26	65,18±1,42	>0,05
Тривалість АГ, років	8,46±1,16	6,98±1,32	>0,05
ІХС, абс. (%)	53 (75,71 %)	25 (71,43 %)	>0,05
АГ 1 ступеня, абс. (%)	21(30,00 %)	12 (34,29 %)	>0,05
АГ 2 ступеня, абс. (%)	26 (37,14 %)	13 (37,14 %)	>0,05
АГ 3 ступеня, абс. (%)	23 (32,86 %)	10 (28,57 %)	>0,05
Порушення ритму та провідності, абс. (%)	16 (22,86 %)	7 (20,00 %)	>0,05
Неускладнений гіпертонічний криз, абс. (%)	28 (40,00 %)	13 (37,14 %)	>0,05
Наявність в анамнезі інфаркту міокарда, абс. (%)	8 (11,43 %)	3 (8,57 %)	>0,05
Наявність в анамнезі ГПМК/транзиторної ішемічної атаки, абс. (%)	2 (2,86 %)	1 (2,86 %)	>0,05
СН 0 ст., абс. (%)	16 (22,86 %)	8 (22,86 %)	>0,05
СН I ст., абс. (%)	36 (51,43 %)	19 (54,29 %)	>0,05
СН II А ст., абс. (%)	18 (25,71 %)	8 (22,86 %)	>0,05

Згідно з даними, що наведені у таблиці 2.1, до основної групи увійшло 37 (52,86 %) чоловіків та 33 (47,14 %) жінки, до групи порівняння – 19 (54,29 %) чоловіків та 16 (45,71 %) жінок ($p>0,05$). Середній вік хворих у 1-й групі склав $66,43\pm 1,26$ років, а у 2-й групі – $65,18\pm 1,42$ років ($p>0,05$). Отже, групи були порівняні за статтю та віком.

Тривалість АГ серед осіб основної групи склала $8,46\pm 1,16$ років, а серед пацієнтів групи порівняння – $6,98\pm 1,32$ років ($p>0,05$). Супутню ІХС мали 53 (75,71 %) хворих на АГ з супутнім ожирінням та 25 (71,43 %) хворих на АГ з нормальною масою тіла ($p>0,05$).

Відповідно до ступеня АГ пацієнти основної групи були розподілені наступним чином: 21 (30,00 %) хворий мав АГ 1 ступеня, 26 (37,14 %) – 2 ступеня, 23 (32,86 %) – 3 ступеня. Серед осіб групи порівняння АГ 1 ступеня мали 12 (34,29 %) хворих, 2 ступеня – 13 (37,14 %), а 3 ступеня – 10 (28,57 %) пацієнтів.

Ускладнення АГ у вигляді порушення ритму та провідності серця визначено у 16 (22,86 %) осіб 1 групи та у 7 (20,00 %) пацієнтів 2 групи ($p>0,05$), неускладнений гіпертонічний криз було діагностовано у 28 (40,00 %) і 13 (37,14 %) хворих основної групи і групи порівняння відповідно ($p>0,05$).

Серед хворих на АГ та ожиріння 8 (11,43 %) пацієнтів перенесли інфаркт міокарду, а 2 (2,86 %) – ГПМК/транзиторну ішемічну атаку, так само групи порівняння 3 (8,57 %) особи мали ГІМ в анамнезі та 1 (2,86 %) людина – ГПМК ($p>0,05$).

Згідно з класифікацією СН за М.Д. Стражеска і В.Х. Василенка (1935), СН 0 ст. мали 16 (22,86 %), СН I ст. – 36 (51,43 %), СН II А ст. – 18 (25,71 %) осіб основної групи та СН 0 ст. мали 8 (22,86 %), СН I ст. – 19 (54,29 %), СН II А ст. – 8 (22,86 %) пацієнтів групи порівняння ($p>0,05$). Таким чином, наведені вище дані вказують на однорідність груп за представленими ознаками.

У таблиці 2.3 наведено частоту виявлення скарг в обстежених пацієнтів. Серед осіб основної групи скарги на загальну слабкість мали 67 (95,71 %) хворих, на серцебиття – 28 (40,00 %), на запаморочення – 40 (57,14 %), на головні болі – 59 (84,29 %) пацієнтів. У групі порівняння скарги на загальну слабкість мали 33

(94,29 %) осіб, на серцебиття – 13 (37,14 %), на запаморочення – 19 (54,29 %) і на головні болі – 29 (82,86 %) пацієнтів.

Таблиця 2.3

Частота виявлення скарг в обстежених пацієнтів

Скарги	АГ+ ожиріння, (n=70)	АГ, (n=35)	p
Загальна слабкість, абс. (%)	67 (95,71 %)	33 (94,29 %)	>0,05
Серцебиття, абс. (%)	28 (40,00 %)	13 (37,14 %)	>0,05
Запаморочення, абс. (%)	40 (57,14 %)	19 (54,29 %)	>0,05
Головні болі, абс.	59 (84,29 %)	29 (82,86 %)	>0,05

У групі хворих на АГ з супутнім ожирінням встановлено, що ожиріння I ступеня мали 21 хворий, II – 27 хворих, III – 22 хворих (Рис. 2.2.).

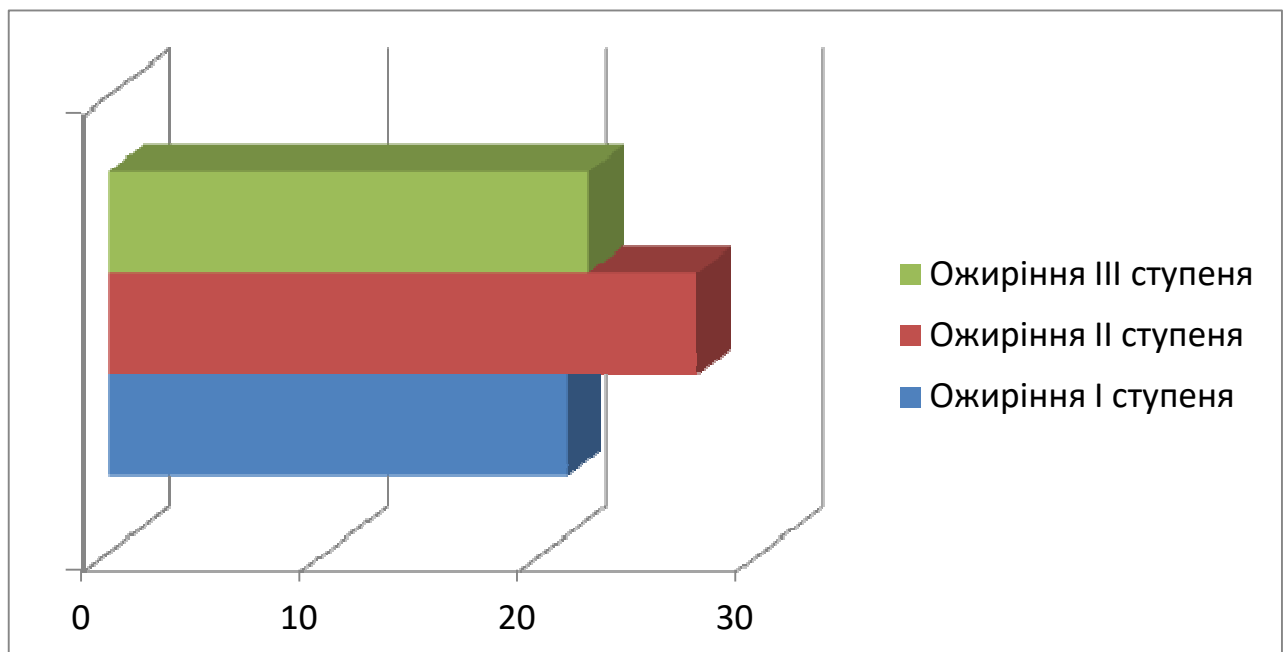


Рис. 2.2. Хворі на АГ з супутнім ожирінням у залежності від ступеня ожиріння.

2.2. Методи дослідження

Усім пацієнтам з АГ та здоровим волонтерам у стаціонарі проводили обов'язкові методи дослідження (наказ № 247 МОЗ України «Виявлення осіб з підвищеним АТ і принципи їх ведення»), які включали:

- визначення клінічного АТ на обох верхніх кінцівках у стані спокою за методом Короткова з кратністю не менш, ніж 3 вимірювання з інтервалом 5 хвилин і подальшим обчисленням середніх значень;

- аускультацию серця, судин ший та в точках проекції ниркових артерій;

- визначення зросту та маси тіла пацієнтів;

- загальний аналіз крові;

- загальний аналіз сечі;

- аналіз крові на вміст цукру;

- аналіз сечі на вміст цукру;

- аналіз сечі за Нечипоренком;

- біохімічний аналіз крові із визначенням кількості сечовини та креатиніну, загальних ліпідів, загального холестерину (ЗХ), ХСЛПНЩ, ХСЛПВЩ, ТГ, загального білірубіну, прямої та непрямої його фракцій;

- ЕКГ;

- добове моніторування АТ (ДМАТ);

- дослідження очного дна;

- оцінку неврологічного статусу;

- Ехо–КГ.

Для дослідження даних параметрів забір крові проводився вранці натщесерце із ліктвової вени в поліетиленові пробірки (епіндорфи). Для здобуття сироватки пробірки з кров'ю інкубували 30 хв. при температурі +37 °С. Відшарували від стінки пастерівською піпеткою, згусток, що утворювався, інкубували при температурі +4 °С протягом 1 години для ретракції згустку. Перенесли сироватку в скляні пробірки, центрифугували протягом 15 хв. при 1500 обертах у хвилину, відокремлювали супернатант й розливали в пробірки типу «Епіндорф».

Зберігали зразки при температурі – 20 °С не більш 3 місяців до проведення дослідження [182].

Вміст ірисину та несфатину-1 в сироватці крові хворих визначали імуноферментним методом на імуноферментному аналізаторі «Labline-90» (Австрія) з використанням комерційних тест-систем згідно прикладених до них інструкцій. Дослідження проводились у біохімічному відділі центральної науково-дослідної лабораторії Харківського національного медичного університету МОЗ України.

Для визначення рівня ірисину було застосовано імуноферментний метод з використанням тест-системи фірми Human Irisin ELISA KIT (Китай) на імуноферментному аналізаторі «Labline-90» (Австрія). Зразки, контролю якості та стандарти розводять перед визначенням у співвідношенні 1:3 спеціальним буфером для розведення. У відповідні лунки спеціального планшета, що входить до складу набору, додають по 100 мкл розведених контролів, стандартів і зразків сироватки та інкубують 1:00 при кімнатній температурі на орбітальному струшувачі (шейкері). Потім рідину з лунок видаляють, лунки тричі промивають спеціальним промивним буфером і в кожному лунку додають по 100 мкл міченого біотином розчину антитіл антирезистину. Планшет інкубують 1:00 при кімнатній температурі на орбітальному струшувачі, після чого лунки знову тричі промивають спеціальним промивним буфером. У кожному лунку додають по 100 мкл розчину кон'югату стрептоведіну пероксидази хрому і інкубують 1:00 при кімнатній температурі на орбітальному струшувачі. Лунки тричі промивають буфером і в кожному лунку додають по 100 мкл субстратного розчину (ТМБ). Планшет інкубують 10 хвилин при кімнатній температурі і реакцію зупиняють, додаючи по 100 мкл стоп-розчину. Через 5 хвилин планшет спектрофотометрують при довжині хвилі 450 нм. Кількість резистину в пробі визначають за калібрувальною кривою, яку будують паралельно з визначенням у пробах, використовуючи стандарти, що знаходяться в наборі.

Вміст несфатину-1 в сироватці крові хворих визначали імуноферментним методом із використанням тест-системи фірми Human NES ELISA KIT (Китай) на

імуноферментному аналізаторі «Labline-90» (Австрія). Зразки сироватки розводять перед визначенням у співвідношенні 1:500 спеціальним розчинником. У відповідні лунки спеціального планшета, що входить до складу набору, додають по 50 мкл підготовлених контролів, стандартів і розведених зразків сироватки та інкубують 1:00 при кімнатній температурі на орбітальному струшувачі (шейкері). Потім рідину з лунок видаляють, лунки промивають 5 разів спеціальним промивним буфером і в кожному лунку додають по 50 мкл розчину антитіл до біотину. Планшет інкубують 1:00 при кімнатній температурі на орбітальному струшувачі, після чого лунки 5 разів промивають спеціальним промивним буфером. У кожному лунку додають по 50 мкл розчин HRP стрептоведіну і інкубують 30 хвилин при кімнатній температурі на орбітальному струшувачі. Лунки 5 разів промивають буфером і в кожному лунку додають по 50 мкл субстратного розчину (ТМБ). Планшет інкубують 20 хвилин при кімнатній температурі та реакцію зупиняють додаванням 25 мкл стоп-розчину в кожному лунку. Через 10 хвилин планшет спектрофотометрують при довжині хвилі 450 нм. Кількість адипонектину в пробі визначають за калібрувальною кривою, яку будують паралельно з визначенням у пробах, використовуючи стандарти, що знаходяться в наборі.

Визначення вмісту глікозильованого гемоглобіну в цільній крові проводили фотометричним методом за реакцією з тіобарбітуровою кислотою з використанням комерційної тест-систем фірми «Реагент» (Україна) відповідно з доданою інструкцією. Кров з антикоагулянтом центрифугують 10 хвилин при 1 тис. об./хв. Плазму відбирають в окрему пробірку. Еритроцити 2 рази промивають фізіологічним розчином. Гемолізат отримують додаванням в еритроцитарну суспензію 3-кратного обсягу дистильованої води, інтенсивно струшують і залишають на 10 хвилин при кімнатній температурі. У чисті хімічні пробірки доливають по 2 мл гемолізату і по 0,35 мл 85% розчину фосфорної кислоти. Паралельно ставлять 2 холості і 1 контрольну проби. Пробірки інкубують 30 хвилин на киплячій водяній бані при t 100°C. Потім пробірки остиджують, додають по 0,70 мл 40% розчину трихлоуксусної кислоти, ретельно перемішують

і центрифугують 30 хвилин при 1 тис. об. / хв. У чисті пробірки відбирають по 2 мл центрифугату і додають по 1 мл 3% розчину тіобарбітурової кислоти, а в холосту пробу – 1 мл дистильованої води. Проби інкубують 40 хвилин при t 37°C. Потім всі проби спектрофотометрують проти дистильованої води на СФ–46 при довжині хвилі 540 нм. Паралельно у всіх пробах визначали рівень гемоглобіну. Вміст глікозильованого гемоглобіну визначали за формулою:

$$E_{\text{фруктози}} = E_{\text{дослідна}} - (E_{\text{хол 1}} + E_{\text{хол 2}})$$

де $E_{\text{дослідна}}$ – екстинції дослідної проби;

$E_{\text{хол 1}}$ і $E_{\text{хол 2}}$ – екстинції холостої 1 і холостої 2 проби;

$$C_{\text{фруктози}} \text{ мкмоль / л} = (E_{\text{фруктози}} * 250) / E_{\text{контр.}}$$

$C_{\text{фруктози}}$ – вміст фруктози в пробі

$E_{\text{фруктози}}$ – екстинції для фруктози в пробі;

$E_{\text{контр.}}$ – екстинції контрольної проби;

250 – вміст фруктози в контрольній пробі.

$$C = C_{\text{фруктози}} / C_{\text{гемоглобіну}} \text{ мкмоль фруктози / г гемоглобіну}$$

Вміст глікозильованого гемоглобіну в пробі визначали в мкмоль фруктози на 1 г гемоглобіну.

Визначення рівнів ЗХС та ХС ЛПВЩ проводили пероксидазним методом з використанням набору реактивів «Cholesterol Liquicolor» фірми «Human», (Німеччина) у сироватці крові, стабілізованою гепарином й ЕДТА. Принцип методу міститься в тому, що ЗХС визначається після його ферментативного гідролізу та окислення. Індикаторною речовиною ЗХС є хілонімін, що утворюється з перекису водню й 4-амінофеназону у присутності фенолу й пероксидази. Хіломікрони (ХС ЛПДНЦ, ХС ЛПНЦ) осаджували додаванням фосфорно-молібденової кислоти й хлориду магнія. Після центрифугування у супернатанті залишалися ХС ЛПВЩ, кількість яких встановлювалося за допомогою набору «Cholesterol Liquicolor». Рівень ХС ЛПВЩ < 0,9 ммоль/л у чоловіків й <1,0 ммоль/л у жінок є критерієм гіпоальфахолестеринемії.

Рівень ТГ визначали ферментативним колориметричним методом з використанням набору реактивів «Triglycerides GPO» фірми «Human»

(Німеччина). Принцип методу міститься в тому, що концентрація ТГ встановлювалась після ферментативного гідролізу під дією ліпази. У результаті реакції утворювався індикатор хілоніми з перекису водня, 4-аміноантипірину й 4-хлорфенолу при каталітичному впливу пероксидази. Рівень ТГ $\geq 1,7$ ммоль/л у сироватці крові вважали ознакою гіпертригліцеридемії.

Проводили розрахунок коефіцієнта атерогеності (КА) за формулою Клімова А.М.:

$$КА = (ЗХ - ЛПВЩ) : ЛПВЩ \text{ (ммоль/л)} \quad (2.1);$$

$$\text{рівень ЛПДНЩ} = ТГ : 2,2 \times 0,45 \text{ (ммоль/л)} \quad (2.2);$$

$$\text{рівень ЛПНЩ (ммоль/л)} = ЗХ - (\text{ЛПДНЩ} + \text{ЛПВЩ}) \quad (2.3).$$

У дослідженні визначали антропометричні показники ОТ й стегна ОС, ІМТ (індекс маси тіла Кетле) – маса, кг/ріст в м².

ОТ вимірювали як найменший об'єм нижче грудної клітини над пупком; ОС – як найбільший об'єм на рівні стегна.

Значення ОТ > 102 см для чоловіків, > 89 см для жінок (за АТР III – 2001) й значення індексу ОТ/ОС > 0,90 для чоловіків, > 0,85 для жінок є ознакою АО.

ІМТ розраховували за формулою:

$$ІМТ = \text{вага(кг)} / \text{ріст (м}^2\text{)}. \quad (2.4).$$

Інструментальні методи включали ЕКГ, ЕХО-КГ, ДМАТ. ЕКГ в покої виконували в 12 стандартних відведеннях за допомогою трьохканального електрокардіографа «Fukuda» FX-326U (Японія).

ЕХО-КГ дослідження проводили за стандартною методикою (Х.Фейгенбаум, 1999) на ультразвуковому апараті RADMIR (Ultima PRO 30) (Харків, Україна). У М-режимі визначали наступні параметри лівого шлуночка (ЛШ): кінцевий діастолічний розмір (КДР) (см), кінцевий систолічний розмір (КСР) (см), товщину задньої стінки (ТЗСЛШ) (см), товщину міжшлуночкової перетинки (ТМШП) (см). Кінцевий діастолічний і систолічний об'єми (КДО і КСО) (см³) ЛШ розраховували за методом Simpson (1991), після чого обчислювали фракцію викиду (ФВ) ЛШ (%). Масу міокарда ЛШ (ММЛШ) обчислювали за формулою R. Devereux і співавт. (1986).:

$$1,04x[(\text{ТМШП}+\text{ТЗСЛШ}+\text{КДР})^3] - [\text{КДР}]^3 - 13,6. \quad (2.5)$$

Токож визначали розмір лівого передсердя (ЛП) (см) та аорти (см). Діастолічна функція ЛШ досліджувалася шляхом реєстрації доплерівського трансмітрального діастолічного потоку. Визначали максимальні швидкості раннього (Е, см/с) і пізнього (А, см/с) наповнення ЛШ, їх співвідношення (Е/А, од), час ізоволюметричного розслаблення ЛШ (іVRT) (мс). Структуру діастолічного наповнення ЛШ класифікували відповідно до традиційних критеріїв (М.Н.Алехін, В.П.Седов, 1996). Псевдонормальний тип трансмітрального діастолічного потоку ідентифікували за допомогою проби Вальсальви.

Клініко-інструментальне обстеження хворих проводили двічі, при надходженні до стаціонару та через 3 місяці для оцінки ефективності терапії, що проводилась.

Проводилось повздовжнє проспективне дослідження. Згідно з дизайном дослідження призначення антигіпертензивної терапії відбувалось у декілька етапів:

I етап – усім хворим на АГ й ожиріння призначався раміприл у добовій дозі 5 мг. За два тижні проводився контроль АТ: 26 хворих (37,14 %) досягли цільових рівнів АТ (<130/80 мм рт. ст.).

На II етапі у хворих, що не мали клінічного ефекту, дозу раміприлу збільшено до 10 мг, що призвело до досягнення цільових рівнів АТ через два тижні ще у 8 осіб (11,43 %).

Із метою проведення порівняльної оцінки ефективності різних типів антигіпертензивної терапії в подальшому дизайн дослідження виглядав наступним чином: було сформовано дві підгрупи спостереження: перша група (n=20), пацієнти котрої додатково до раміприлу 10 мг отримали амлодіпін у добовій дозі 5 мг; друга група (n=16), де було призначено лерканідіпін у добовій дозі 5 мг (III етап). Використовували вільні комбінації.

IV етап відбувався через три місяці, протягом якого оцінювали параметри вуглеводного, ліпідного, адипокінового обмінів і структурно-функціональні параметри серця.

Для досягнення однорідності груп хворих за параметрами, що вивчались до лікування, було проведено рандомізацію хворих на АГ й ожиріння методом послідовних номерів, після підписання добровільної згоди пацієнтами. Із таблиці випадкових чисел відбирали необхідну кількість чисел і кожному хворому надавали відповідний номер. На момент включення у дослідження за рівнями досліджуваних показників групи обстежених хворих були статистично порівняними ($p > 0,05$).

Було проведено статистичний аналіз даних методами параметричної та непараметричної статистики.

Математична комп'ютерна обробка результатів проведена за допомогою програмного пакету «Statistica 6,0» (StatSoft Inc, США). Для порівняльного аналізу вибірок використовували стандартну програму кореляційного аналізу з розрахунком середніх арифметичних величин: $M+m$, достовірності й рівню достовірності (p). При аналізі вибірок, що не підлягають законам Гаусовського розподілу, використовували U -критерій Манна-Уїтні для незалежних вибірок. Для оцінки ступеня взаємозв'язку між вибірками використовували коефіцієнт кореляції (r).

Для виконання лабораторних та інструментальних методів дослідження співпрацювали з ЦНДЛ ХНМУ.

Для виконання роботи були всі необхідні умови (відповідна клінічна база, договори про співробітництво з іншими підрозділами ХНМУ, та іншими установами).

РОЗДІЛ 3

РЕЗУЛЬТАТИ ВЛАСНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ

РОЛЬ ІРИСИНУ ТА НЕСФАТИНУ-1 ЗА УМОВ КОМОРБІДНОГО
ПЕРЕБІГУ АРТЕРІАЛЬНОЇ ГІПЕРТЕНЗІЇ ТА ОЖИРІННЯ

3.1 Оцінка гормонів жирової тканини та метаболічних порушень у хворих на артеріальну гіпертензію та ожиріння

3.1.1 Роль гормонів жирової тканини у патогенезі артеріальної гіпертензії та ожиріння

Для визначення ролі ірисину в патогенезі коморбідності був проведений аналіз вмісту ірисину в крові пацієнтів з АГ у залежності від наявності ожиріння (Табл. 3.1). У хворих на АГ з нормальною масою тіла рівень ірисину склав $1,91 \pm 0,06$ нг/мл, що достовірно нижче, ніж у осіб контрольної групи ($3,10 \pm 0,08$ нг/мл) ($p < 0,001$).

Таблиця 3.1

Роль адипоцитокінів у патогенезі артеріальної гіпертензії та ожиріння ($M \pm m$)

Групи Показники	АГ + ожиріння, (n=70)	АГ – ожиріння, (n=35)	Контроль на група, (n=25)	p
Ірисин, нг/мл	$1,19 \pm 0,03$	$1,91 \pm 0,06$	$3,10 \pm 0,08$	$p_{1-2} < 0,001$ $p_{1-3} < 0,001$ $p_{2-3} < 0,001$
Несфатин-1, нг/мл	$6,95 \pm 0,04$	$8,07 \pm 0,06$	$4,61 \pm 0,07$	$p_{1-2} < 0,001$ $p_{1-3} < 0,001$ $p_{2-3} < 0,001$

При цьому у хворих на АГ й ожиріння рівень ірисину становив $1,19 \pm 0,03$ нг/мл, що достовірно нижче, ніж у осіб контрольної групи ($3,10 \pm 0,08$ нг/мл) та пацієнтів з нормальною масою тіла ($1,91 \pm 0,06$ нг/мл) ($p < 0,001$). Отже ірисин, за результатами дослідження, має патогенетичне значення у розвитку ожиріння у хворих на АГ [183–185].

Виявлено підвищений рівень несфатину-1 у хворих на АГ з супутнім ожирінням – $6,95 \pm 0,04$ нг/мл порівняно з особами контрольної групи – $4,61 \pm 0,07$ нг/мл ($p < 0,001$), що вказує на активацію гуморальних факторів жирової тканини у хворих на АГ з супутнім ожирінням. Слід також відзначити, що достовірно найбільший рівень несфатину-1 реєструвався у хворих на АГ з нормальною масою тіла – $8,07 \pm 0,06$ нг/мл, що свідчить про залученість також до патогенезу АГ даного гормону.

Нами було проведено дослідження гормонів жирової тканини у хворих на АГ з супутнім ожирінням в залежності від ІМТ (Табл. 3.2).

Таблиця 3.2

Рівень адипоцитокінів у хворих на артеріальну гіпертензію та ожиріння в залежності від індексу маси тіла ($M \pm m$)

Показники	Індекс Кетле 30,0-34,9 кг/м ² , (n=21)	Індекс Кетле = 35,0- 39,9 кг/м ² , (n=27)	Індекс Кетле >40 кг/м ² , (n=22)	p
Ірисин, нг/мл	$1,65 \pm 0,02$	$1,23 \pm 0,04$	$0,78 \pm 0,02$	$p_{1-2} < 0,05$ $p_{1-3} < 0,05$ $p_{2-3} < 0,05$
Несфатин- 1, нг/мл	$5,12 \pm 0,04$	$6,73 \pm 0,03$	$7,49 \pm 0,03$	$p_{1-2} < 0,05$ $p_{1-3} < 0,05$ $p_{2-3} < 0,05$

Із цією метою хворі були розподілені на підгрупи наступним чином: 1-шу підгрупу склали хворі на АГ та ожиріння з ІМТ = 30,0-34,9 (n=21), 2-гу – хворі на

АГ та ожиріння з ІМТ = 35,0-39,9 кг/м² (n=27) та до третьої підгрупи увійшли хворі на АГ та ожиріння з ІМТ >40 кг/м² (n=22).

Проведене дослідження вмісту гормонів жирової тканини у хворих на АГ з супутнім ожирінням в залежності від ступеня останнього продемонструвало збільшення вмісту несфатину-1 та зменшення вмісту ірисину на тлі збільшення ІМТ. Так, у хворих з АГ та ожирінням 1 стадії рівень несфатину-1 склав 5,12±0,04 нг/мл, що на 23,92% нижче ніж у пацієнтів 2 підгрупи, де значення цього показника дорівнювало 6,73±0,03 нг/мл (p<0,05). У хворих 2-ї підгрупи рівень несфатину-1 нижче на 10,15% ніж у хворих з ожирінням 3-го ступеня (p<0,05). Порівняння рівня несфатину-1 у хворих з ожирінням 1 і 3 стадії продемонструвало більш високе значення показника у 3 підгрупі на 31,64 % порівняно з хворими 1-ї підгрупи (p<0,05)

Дослідження вмісту ірисину у хворих на АГ з супутнім ожирінням в залежності від ступеня останнього продемонструвало зменшення вмісту ірисину на тлі збільшення ІМТ. Так, у хворих з АГ та ожирінням 1 стадії рівень ірисину склав 1,65±0,02 нг/мл, що на 25,45% вище ніж у пацієнтів 2 підгрупи, де значення цього показника дорівнювало 1,23±0,04 нг/мл (p<0,05). У хворих 2-ї підгрупи рівень ірисину вище на 36,58% ніж у хворих з ожирінням 3-го ступеня (p<0,05). Порівняння рівня ірисину у хворих з ожирінням 1 і 3 стадії продемонструвало значне зменшення показника у 3 підгрупі на 52,72 % порівняно з хворими 1-ї підгрупи (p<0,05)

Таким чином, активність несфатинемії збільшується, а ірисинемії зменшується у хворих на АГ відповідно до збільшення маси тіла, що засвідчує залученість даних адипоцитокінів до патогенезу та наростання тяжкості перебігу не лише АГ а й ожиріння. Одержані дані також відповідають результатам іншим дослідників.

Нами також було проведено дослідження вмісту гормонів жирової тканини у хворих на АГ з супутнім ожирінням в залежності від ступеня АГ (Табл. 3.3). З цією метою хворі були розподілені на підгрупи наступним чином: 1-шу підгрупу

склали хворі на АГ 1-го ступеня (n=21), 2-гу – хворі на АГ 2 ступеня (n=26) та до третьої групи увійшли хворі на АГ 3-го ступеню (n=23).

Таблиця 3.3

Рівень адипоцитокінів у хворих на артеріальну гіпертензію та ожиріння в залежності від ступеня артеріальної гіпертензії (M±m)

Показник	АГ 1-го ступеня, (n=21)	АГ 2-го ступеня, (n=26)	АГ 3-го ступеня, (n=23)	p
Ірисин, нг/мл	1,23±0,05	1,20±0,04	1,18±0,03	p ₁₋₂ >0,05 p ₁₋₃ >0,05 p ₂₋₃ >0,05
Несфатин-1, нг/мл	5,78±0,06	7,32±0,04	9,13±0,02	p ₁₋₂ <0,05 p ₁₋₃ <0,05 p ₂₋₃ <0,05

Проведене дослідження рівнів адипоцитокінів у хворих на АГ та ожиріння в залежності від ступеня АГ продемонструвало зменшення рівня ірисину в залежності від збільшення ступеня АГ та збільшення рівня несфатину-1 відповідно до наростання ступеня АГ. Таким чином, при відсутності статистично значущих різниць показників при різних ступенях АГ, відзначалася тенденція до зниження рівнів ірисину: рівень ірисину у хворих з АГ 1-го ступеня склав 1,23±0,05 нг/мл, що на 2,43% менше ніж рівень ірисину у хворих с АГ 2-го ступеня, де рівень ірисину 1,20±0,05 нг/мл. Порівняння рівнів ірисину у хворих с АГ 2-ї та 3-ї підгруп продемонструвало зменшення рівня ірисину на 1,67% у хворих з АГ 3-го ступеня. В свою чергу у хворих 3-ї підгрупи показник ірисину, який склав 1,18±0,05 нг/мл був на 4,06 % менше ніж відповідний показник у хворих з АГ 1-го ступеня(p>0,05).

При дослідженні рівня несфатину-1 у хворих з АГ та ожирінням було виявлено, що рівень несфатину був на 21,03% більшим у хворих 2-ї підгрупи з показником 5,78±0,06 нг/мл ніж у хворих 1-ї підгрупи з показником 7,32±0,04

нг/мл. ($p < 0,05$). Порівняння показників несфатину-1 у хворих с АГ 2-го ступеня та хворих с АГ 3-го ступеня продемонстрували збільшення показника у хворих 3-ї підгрупи на 19,82% ніж відповідного показника у хворих 2-ї підгрупи ($p < 0,05$). При порівнянні показників рівня 1-ї та 3-ї підгруп, які склали $5,78 \pm 0,06$ нг/мл та $9,13 \pm 0,02$ нг/мл відповідно, було виявлено, що у хворих з АГ 1-го ступеня показник рівня несфатину-1 був на 36,69 % меншим, ніж рівень несфатину-1 у хворих з АГ 3-го ступеня ($p < 0,05$).

Таким чином, можна стверджувати, що нами підтверджена пряма залежність між рівнем несфатину-1 та ступенем АГ у хворих на АГ та ожиріння, що підтверджує вплив гормонів жирової тканини на патогенез АГ [186].

3.1.2. Ірисин та несфатин-1 як маркери інсулінорезистентності у хворих на артеріальну гіпертензію та ожиріння

За результатами дослідження вуглеводного обміну хворих отримано такі результати (Табл. 3.4): у пацієнтів на АГ з супутнім ожирінням рівень інсуліну крові був достовірно вищим $18,28 \pm 0,31$ мкОД/мл, ніж у хворих на АГ з нормальною масою тіла $14,67 \pm 0,29$ мкОД/мл ($p < 0,05$), що підтверджує наявність у хворих на супутнє ожиріння гіперінсулінемії. У порівнянні з хворими контрольної групи, виявлено достовірне підвищення рівня інсуліну крові у хворих на АГ з ожирінням і нормальною масою тіла $18,28 \pm 0,31$ та $14,67 \pm 0,29$ мкОД/мл відповідно проти $8,46 \pm 0,34$ мкОД/мл ($p < 0,05$), що може вказувати на наявність у хворих з АГ проявів латентної гіперінсулінемії навіть за відсутності встановленого діагнозу ожиріння.

За рівнем глюкози крові натщесерце у хворих 1 групи не було встановлено статистичної різниці в порівнянні з пацієнтами 2 та контрольної груп ($4,38 \pm 0,12$ ммоль/л проти $3,96 \pm 0,16$ ммоль/л та $4,08 \pm 0,14$ ммоль/л, відповідно) ($p > 0,05$).

Задля оцінки наявності та ступеня виразності ІР було обраховано індекс ІР НОМА. Виявлено достовірне підвищення індексу НОМА у хворих на АГ з супутнім ожирінням порівняно з хворими з нормальною масою тіла, $6,12 \pm 0,14$ та $4,39 \pm 0,12$ відповідно ($p < 0,05$), та з пацієнтами контрольної групи – $1,87 \pm 0,11$

($p < 0,001$), що підтверджує наявність у хворих на АГ з ожирінням зниженої чутливості периферійних тканин до інсуліну.

Таблиця 3.4

Показники вуглеводного обміну у хворих на артеріальну гіпертензію та ожиріння ($M \pm m$)

Групи Показники	АГ + ожиріння, (n=70)	АГ – ожиріння, (n=35)	Контроль на група, (n=25)	p
НОМА	6,12±0,14	4,39±0,12	1,87±0,11	$p_{1-2} < 0,05$ $p_{1-3} < 0,05$ $p_{2-3} < 0,05$
Глюкоза крові, ммоль/л	4,38±0,12	3,96±0,16	4,08±0,14	$p_{1-2} > 0,05$ $p_{1-3} > 0,05$ $p_{2-3} > 0,05$
Інсулін, мкОД/мл	18,28±0,31	14,67±0,29	8,46±0,34	$p_{1-2} < 0,05$ $p_{1-3} < 0,05$ $p_{2-3} < 0,05$

Для визначення взаємозв'язку ІР з рівнями адипоцитокінів хворі на АГ та ожиріння були розподілені на тертилі залежно від рівня індексу ІР НОМА: I тертиль – НОМА $\leq 4,25$ (n=24), II тертиль – НОМА від 4,25 до 7,78 (n=25), III тертиль – НОМА $\geq 7,78$ (n=21) (Табл. 3.5).

Рівень ірисину у хворих на АГ й ожиріння зменшувався відповідно до збільшення ступеня ІР. Так, у пацієнтів з рівнем ІР 4,25 вміст ірисину становив $1,96 \pm 0,06$ нг/мл, у підгрупі хворих, де індекс НОМА дорівнював від 4,25 до 7,78 рівень ірисину склав $1,28 \pm 0,04$ нг/мл, а у осіб третьої підгрупи – $0,55 \pm 0,05$ нг/мл ($p < 0,05$).

Рівень несфатину-1 у хворих першої підгрупи склав $5,92 \pm 0,04$ нг/мл, що на 20,85% менше, ніж відповідний показник у хворих другої підгрупи ($p < 0,05$) та на

34,73% менше, ніж у третій підгрупі, де значення цього показника дорівнювало $9,07 \pm 0,04$ ($p < 0,05$).

Таблиця 3.5

Рівні адипоцитокінів у пацієнтів з артеріальною гіпертензією та ожирінням, розподілені на тертилі за рівнем інсулінорезистентності ($M \pm m$)

Показник	Тертиль			P
	I	II	III	
Ірисин, нг/мл	$1,96 \pm 0,06$	$1,28 \pm 0,04$	$0,55 \pm 0,05$	$p_{1-2} < 0,05$ $p_{1-3} < 0,05$ $p_{2-3} < 0,05$
Несфатин-1, нг/мл	$5,92 \pm 0,04$	$7,48 \pm 0,03$	$9,07 \pm 0,04$	$p_{1-2} < 0,05$ $p_{1-3} < 0,05$ $p_{2-3} < 0,05$

Підтверджують нашу гіпотезу дані кореляційного аналізу: ірисин мав сильні негативні зв'язки з рівнем інсуліну ($r = -0,55$; $p < 0,05$), індексом НОМА ($r = -0,64$; $p < 0,05$) (Табл. 3.6).

Таблиця 3.6

Матриця інтеркореляцій показників вуглеводного та адипокінового обмінів у хворих на артеріальну гіпертензію та ожиріння ($r_{crit} = 0,24$)

Показник	Ірисин	Несфатин-1
Глюкоза	-0,22	0,23
Інсулін	-0,55*	0,58*
НОМА	-0,64*	0,39*

Примітка: * $p < 0,05$, $r_{crit} = 0,24$.

За результатами кореляційного аналізу, виявлено прямий кореляційний зв'язок між рівнем інсулінемії та несфатину-1 в усіх групах, найбільш тісний у хворих на АГ з супутнім ожирінням $r=0,58$ ($p<0,01$) порівняно з хворими на артеріальну гіпертензію без ожиріння $r=0,47$ ($p<0,01$). Це підтверджує виявлений зв'язок між індексом НОМА та рівнем несфатину-1 в усіх групах, особливо у групі на АГ й ожиріння, $r=0,39$ та $r=0,36$ ($p<0,01$) відповідно.

Отримані дані вказують на те, що ірисин має патогенетичне значення у формуванні метаболічних порушень, що передують або пов'язані з розвитком і прогресуванням ІР у хворих на АГ й ожиріння. Таким чином, ірисин може бути використаний як новий біомаркер розвитку та прогресування ІР у хворих з поєднаним перебігом АГ й ожиріння [187, 188].

3.1.3 Оцінка показників ліпідного профілю крові хворих на артеріальну гіпертензію та ожиріння

За результатами оцінки показників ліпідного профілю крові хворих не виявлено достовірної різниці між рівнями ЗХС – $4,61\pm 0,13$ ммоль/л та $4,12\pm 0,11$ ммоль/л, ЛПНЩ – $2,79\pm 0,09$ ммоль/л та $2,29\pm 0,12$ ммоль/л, ЛПВЩ – $1,21\pm 0,07$ ммоль/л та $1,43\pm 0,06$ ммоль/л ($p>0,05$) у хворих на АГ з ожирінням та без нього відповідно (Табл. 3.7).

Виявлено достовірну різницю між показниками ЛПДНЩ – $0,61\pm 0,03$ ммоль/л та $0,34\pm 0,04$ ммоль/л ($p<0,05$) та рівнем ТГ – $1,33\pm 0,10$ ммоль/л та $0,86\pm 0,04$ ($p<0,05$) у хворих на АГ з ожирінням і без нього відповідно.

Проведений кореляційний аналіз демонструє прямий зв'язок рівня несфатину-1 з проатерогенними та зворотній кореляційний зв'язок з антиатерогенними субпопуляціями холестерину крові в групах хворих на АГ (Табл. 3.8). У групі хворих на АГ з супутнім ожирінням виявлено кореляційний зв'язок середньої інтенсивності між рівнем несфатину-1 з рівнем ЗХС ($r=0,58$, $p<0,05$), ХС ЛПНЩ ($r=0,47$, $p<0,05$) та ХС ЛПДНЩ ($r=0,41$, $p<0,05$), а також з

рівнем ТГ ($r=0,54$, $p<0,05$), та зворотній кореляційний зв'язок з рівнем ХС ЛПВЩ ($r=-0,28$, $p<0,05$).

Таблиця 3.7

Стан показників ліпідного профілю крові хворих на артеріальну гіпертензію та ожиріння ($M\pm m$)

Групи Показники	АГ + ожиріння, (n=70)	АГ – ожиріння, (n=35)	Контрольн а група, (n=25)	p
ЗХС, ммоль/л	4,61±0,13	4,12±0,11	4,32±0,13	$p_{1-2}>0,05$ $p_{1-3}>0,05$ $p_{2-3}>0,05$
ТГ, ммоль/л	1,33±0,10	0,86±0,04	0,52±0,06	$p_{1-2}<0,05$ $p_{1-3}<0,05$ $p_{2-3}<0,05$
ХС ЛПВЩ, ммоль/л	1,21±0,07	1,43±0,06	1,35±0,09	$p_{1-2}>0,05$ $p_{1-3}>0,05$ $p_{2-3}>0,05$
ХС ЛПНЩ, ммоль/л	2,79±0,09	2,29±0,12	2,42±0,11	$p_{1-2}>0,05$ $p_{1-3}>0,05$ $p_{2-3}>0,05$
ХС ЛПДНЩ, ммоль/л	0,61±0,03	0,34±0,04	0,19±0,03	$p_{1-2}<0,05$ $p_{1-3}<0,05$ $p_{2-3}<0,05$
КА	3,49±0,10	3,21±0,13	2,92±0,14	$p_{1-2}>0,05$ $p_{1-3}>0,05$ $p_{2-3}>0,05$

У групі хворих на АГ без ожиріння також виявлено прямий кореляційний зв'язок між рівнем несфатину-1 з рівнем ЗХС ($r=0,58$; $p<0,05$), ХС ЛПНЩ ($r=0,47$;

$p < 0,05$) та ХС ЛПДНЩ ($r=0,41$; $p < 0,05$), а також з рівнем ТГ ($r=0,54$; $p < 0,05$), та зворотній кореляційний зв'язок з рівнем ХС ЛПВЩ ($r=-0,28$; $p < 0,05$).

Таблиця 3.8

Матриця інтеркореляцій показників ліпідного та адипокінового обмінів у хворих на артеріальну гіпертензію та ожиріння ($r_{crit}=0,24$)

Показник	Ірисин	Несфатин-1
ЗХС	-0,76*	0,58*
ТГ	-0,49*	0,54*
ХС ЛПВЩ	0,33*	-0,28*
ХС ЛПНЩ	-0,56*	0,47*
ХС ЛПДНЩ	-0,71*	0,41*
КА	-0,19	0,23

Примітка: * $p < 0,05$, $r_{crit}=0,24$.

Отже, за результатами нашого дослідження встановлено наявність зв'язків між рівнем несфатину-1 і метаболічними показниками у хворих на АГ й ожиріння [189, 190].

У ході кореляційного аналізу встановлено прямий, слабкої сили зв'язок між ірисинемією та ХС ЛПВЩ ($r=0,33$; $p < 0,05$) та сильний зворотний зв'язок між рівнем ірисину у хворих на АГ та ожиріння та рівнями ЗХС ($r=0,76$; $p < 0,05$) та ХС ЛПДНЩ ($r=-0,71$; $p < 0,05$) та середньої сили зворотній зв'язок між рівнями ірисину та ТГ ($r=-0,71$; $p < 0,05$).

32 % обстежених хворих у групі з ізольованою АГ мали підвищений рівень ЗХС та ХС ЛПНЩ або ХС ЛПНЩ, що типово для II-а типу дисліпідемій, у 20 %

обстежених хворих з цієї групи картина ліпідного профілю була схожа з дисліпідемією II-b типу – підвищення вмісту ЗХС, ХС ЛПНЩ, ХС ЛПДНЩ, ТГ, 10 % обстежених хворих мали ізольоване підвищення рівня ТГ сироватки крові, у 28 % хворих усі параметри були в межах норми.

У групі хворих на АГ з ожирінням I ступеня у 26 % обстежених хворих усі параметри були в межах норми, 28 % обстежених хворих мали підвищений рівень ХС і ХС ЛПНЩ або ХС ЛПНЩ, що типово для II-a типу дисліпідемій, у 30 % обстежених хворих картина ліпідного профілю була схожа з дисліпідемією II-b типу – підвищення рівня ЗХС, ТГ, ХС ЛПНЩ, ХС ЛПДНЩ. У 16 % обстежених хворих відзначалося ізольоване підвищення рівня ТГ сироватки крові.

Групу з ожирінням II ст. складала 27 % хворих з нормальним ліпідним профілем, 26 % хворих мали підвищений рівень ХС й ХС ЛПНЩ або ХС ЛПНЩ, що типово для II-a типу дисліпідемій, у 24 % хворих картина ліпідного профілю була схожа з дисліпідемією II-b типу – підвищення рівня ЗХС, ХС ЛПНЩ, ХС ЛПДНЩ, ТГ, у 23 % хворих відзначалося ізольоване підвищення рівня ТГ сироватки крові.

У групі хворих на АГ з високими ступенями ожиріння тільки 11 % обстежених хворих мали нормальний ліпідний профіль, що достовірно нижче, ніж в інших групах ($p < 0,05$). Дисліпідемії у хворих цієї групи розподілялися так: у 41 % обстежених хворих був підвищений рівень ХС і ХС ЛПНЩ або ХС ЛПНЩ, що типово для II-a типу дисліпідемій, у 20 % обстежених хворих картина ліпідного профілю була схожа з дисліпідемією II-b типу – підвищення рівня ЗХС, ХС ЛПНЩ, ХС ЛПДНЩ, ТГ, у 28 % обстежених хворих відмічалося ізольоване підвищення рівня ТГ сироватки крові, що було достовірно вище, ніж у пацієнтів з ізольованою АГ та ожирінням I ст. ($p < 0,05$). Отримані результати графічно представлені на рисунку 3.1.

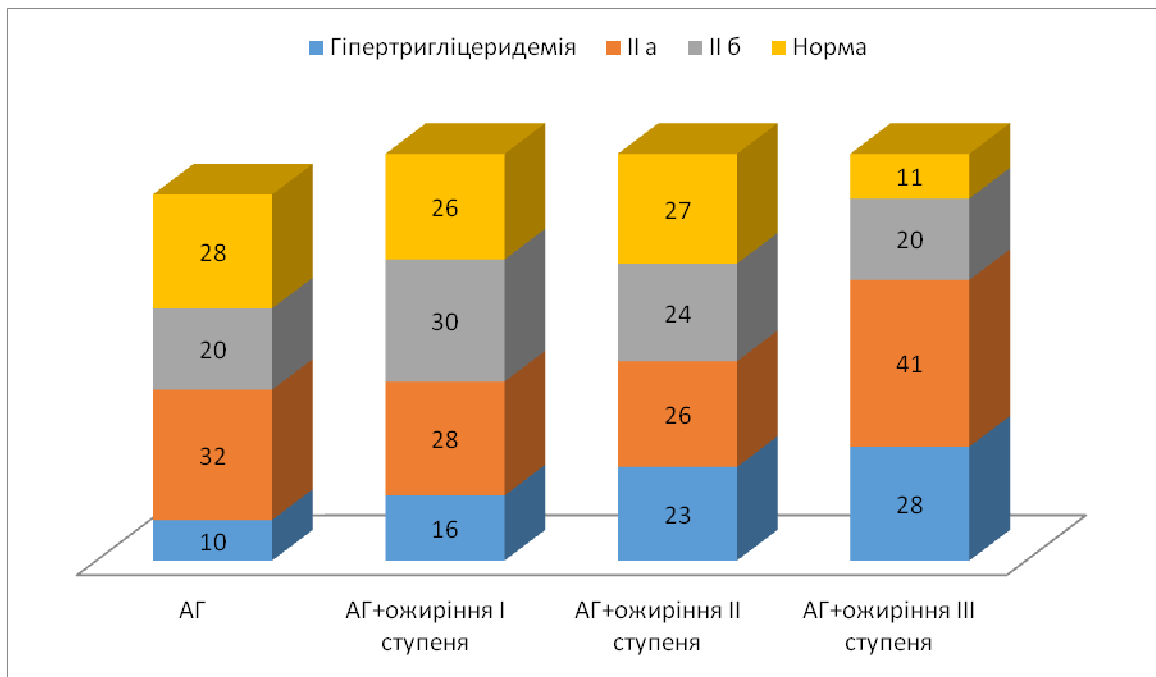


Рис. 3.1 Розподіл типів дисліпідемій згідно з класифікацією D. Fredrickson у хворих на артеріальну гіпертензію залежно від наявності та ступеня ожиріння.

Таким чином, наявність та ступінь ожиріння асоціювалася з порушенням вуглеводного та ліпідного обмінів у вигляді гіперінсулінемії, збільшення ступеня ІР та підвищення ХС ЛПДНЩ та ТГ, що відповідало II-а та II-б типам дисліпідемій за D. Fredrickson.

3.2 Роль адипоцитокінів у ремоделюванні міокарду лівого шлуночка у хворих на артеріальну гіпертензію та ожиріння

Для визначення ролі ірисину в структурно-функціональній перебудові міокарду ЛШ хворі на АГ та ожиріння були розподілені на підгрупи в залежності від ірисинемії: 1 підгрупа – $<1,19 \pm 0,03$ нг/мл ($n=31$), 2 підгрупа – $>1,19 \pm 0,03$ нг/мл ($n=39$) (табл. 3.9). КДО склав $227,16 \pm 2,19$ мл і $155,44 \pm 2,34$ мл у хворих 1 та 2 підгруп відповідно, у хворих 2 підгрупи КДО був менше на 31,57 % порівняно з хворими 1 підгрупи ($p<0,05$). КСО склав $101,21 \pm 1,34$ мл і $80,26 \pm 1,42$ мл у хворих 1 та 2 підгруп відповідно, у хворих 2 підгрупи КСО був менше на 20,70 % порівняно з хворими 1 підгрупи ($p<0,05$).

Таблиця 3.9

Структурно-функціональні зміни міокарда лівого шлуночка у хворих на артеріальну гіпертензію й ожиріння в залежності від ірисинемії (M±m)

Підгрупи Показники	1 підгрупа, (n=31)	2 підгрупа, (n=39)	P
КДО, мл	227,16±2,19	155,44±2,34	<0,05
КСО, мл	101,21±1,34	80,26±1,42	<0,05
КДР, см	7,28±0,06	4,11±0,07	<0,05
КСР, см	5,86±0,05	3,49±0,04	<0,05
ФВ, %	49,32±0,61	59,13±0,73	<0,05
ВТМШП, см	0,67±0,05	0,67±0,06	>0,05
ВТЗСЛШ, см	0,60±0,04	0,58±0,07	>0,05
ТЗСЛШ, см	1,42±0,03	1,40±0,05	>0,05
ТМШП, см	1,43±0,04	1,42±0,04	>0,05
ЛП, см	4,77±0,05	3,26±0,07	<0,05
Аорта, см	3,08±0,02	3,06±0,03	>0,05
ММЛШ, г	284,56±6,6	217,31±5,9	<0,05

У хворих 1 та 2 підгруп КДР становив $7,28 \pm 0,06$ см і $4,11 \pm 0,07$ см відповідно. КДР був на 43,54 % нижче у хворих 2 підгрупи порівняно з 1 підгрупою ($p < 0,05$). У хворих 1 та 2 підгруп КСР становив $5,86 \pm 0,05$ см і $3,49 \pm 0,04$ см відповідно та був на 40,44 % нижче у хворих 2 підгрупи порівняно з 1 підгрупою ($p < 0,05$). ЛП мало наступний розмір $4,77 \pm 0,05$ см і $3,26 \pm 0,07$ см у хворих 1 та 2 підгруп відповідно; у хворих 2 підгрупи ЛП було менше на 31,66 %, ніж у хворих 1 підгрупи ($p < 0,05$). Така ж сама тенденція визначалася щодо ММЛШ: $284,56 \pm 6,6$ г та $217,31 \pm 5,9$ г у хворих 1 та 2 підгруп, причому у хворих 2 підгрупи на 23,63 % менша, ніж у хворих 1 підгрупи відповідно ($p < 0,05$). ФВ, навпаки, була нижче на 16,59 % у хворих 1 підгрупи, ніж у хворих 2 підгрупи відповідно та склала $49,32 \pm 0,61$ % і $59,13 \pm 0,73$ % у хворих 1 та 2 підгруп відповідно ($p < 0,05$).

Одержані вище результати знайшли відображення в кореляційному аналізі. Кореляційний аналіз виявив достовірні зворотні зв'язки ірисину з КДО ($r=-0,44$, $p<0,05$), КСО ($r=-0,53$, $p<0,05$), КДР ($r=-0,36$, $p<0,05$), КСР ($r=-0,62$, $p<0,05$), ММЛШ ($r=-0,29$, $p<0,05$) та прямий з ФВ ($r=0,41$, $p<0,05$) та ІТСМЛШ ($r=0,36$, $p<0,05$) (Табл. 3.10) [191].

Таблиця 3.10

Матриця інтеркореляцій показників кардіогемодинаміки та адипокінового обміну у хворих на артеріальну гіпертензію та ожиріння ($r_{crit}=0,24$)

Показник	Ірисин	Несфатин-1
КДО	-0,44*	0,41*
КСО	-0,53*	0,46*
КДР	-0,36*	0,54*
КСР	-0,62*	0,35*
ММЛШ	-0,29*	0,21
ФВ	0,41*	-0,37*
ІТСМЛШ	0,36*	-0,13

Примітка: * $p < 0,05$, $r_{crit}=0,24$.

Для визначення ролі несфатину-1 у ремоделюванні міокарда ЛШ у хворих на АГ та ожиріння нами проведено аналіз структурно-функціональних змін міокарда, а також встановлено характер міжсистемних взаємозв'язків залежно від виразності несфатинемії. Із цією метою хворі були розподілені на підгрупи в

залежності від рівня несфатину-1: 1 підгрупа – $<6,95 \pm 0,04$ нг/мл ($n=37$), 2 підгрупа – $>6,95 \pm 0,04$ нг/мл ($n=33$). Стан показників кардіогемодинаміки у хворих на АГ та ожиріння у залежності від несфатинемії представлено в табл. 3.11.

Таблиця 3.11

Показники кардіогемодинаміки у хворих на артеріальну гіпертензію й ожиріння в залежності від несфатинемії ($M \pm m$)

Підгрупи Показники	1 підгрупа, ($n=37$)	2 підгрупа, ($n=33$)	P
КДО, мл	$182,39 \pm 2,16$	$238,18 \pm 2,41$	$<0,05$
КСО, мл	$84,47 \pm 1,49$	$103,45 \pm 1,68$	$<0,05$
КДР, см	$4,91 \pm 0,06$	$7,42 \pm 0,05$	$<0,05$
КСР, см	$3,82 \pm 0,05$	$6,01 \pm 0,05$	$<0,05$
ФВ, %	$58,12 \pm 0,43$	$49,64 \pm 0,51$	$<0,05$
ВТМШП, см	$0,67 \pm 0,03$	$0,68 \pm 0,03$	$>0,05$
ВТЗСЛШ, см	$0,61 \pm 0,04$	$0,62 \pm 0,05$	$>0,05$
ТЗСЛШ, см	$1,43 \pm 0,02$	$1,44 \pm 0,04$	$>0,05$
ТМШП, см	$1,42 \pm 0,03$	$1,43 \pm 0,04$	$>0,05$
ЛП, см	$3,31 \pm 0,04$	$4,89 \pm 0,03$	$<0,05$
Аорта, см	$3,04 \pm 0,06$	$3,09 \pm 0,04$	$>0,05$
ММЛШ, г	$228,51 \pm 5,9$	$281,37 \pm 9,1$	$<0,05$

Достовірних відмінностей у залежності від виразності несфатинемії у хворих на артеріальну гіпертензію та ожиріння щодо таких показників кардіогемодинаміки, як ВТМШП, ВТЗСЛШ, ТЗСЛШ, ТМШП і розмір аорти виявлено не було ($p > 0,05$). КДО дорівнював $182,39 \pm 2,16$ мл та $238,18 \pm 2,41$ мл у хворих 1 та 2 підгруп відповідно, причому у хворих 2 підгрупи КДО на 23,42 % вище, ніж у хворих 1 підгрупи ($p < 0,05$). КСО склав $84,47 \pm 1,49$ мл та $103,45 \pm 1,68$ мл у хворих 1 та 2 підгруп відповідно, у хворих 2 підгрупи КСО був вище на 18,35 % порівняно з хворими 1 підгрупи ($p < 0,05$). У хворих 1 та 2 підгруп КДР становив $4,91 \pm 0,06$ см та $7,42 \pm 0,05$ см відповідно. КДР був на 33,83 % вище у хворих 2

підгрупи порівняно з 1 підгрупою ($p < 0,05$). У хворих 1 та 2 підгруп КСР становив $3,82 \pm 0,05$ см та $6,01 \pm 0,05$ см відповідно та був на 36,44 % вище у хворих 2 підгрупи порівняно з 1 підгрупою ($p < 0,05$). ЛП мало наступний розмір $3,31 \pm 0,04$ см та $4,89 \pm 0,03$ см у хворих 1 та 2 підгруп відповідно; у хворих 2 підгрупи ЛП було більше на 32,31 %, ніж у хворих 1 підгрупи ($p < 0,05$). Така ж сама тенденція визначалася щодо ММЛШ: $228,51 \pm 5,9$ г і $281,37 \pm 9,1$ г у хворих 1 та 2 підгруп, причому у хворих 2 підгрупи на 18,79 % більша, ніж у хворих 1 підгрупи відповідно ($p < 0,05$). ФВ, навпаки, була вище на 14,59 % у хворих 1 підгрупи, ніж у хворих 2 підгрупи відповідно та склала $58,12 \pm 0,43$ % і $49,64 \pm 0,51$ % у хворих 1 та 2 підгруп відповідно ($p < 0,05$).

Одержані вище результати знайшли відображення в кореляційному аналізі. Так, несфатин-1 продемонстрував вірогідні прямі зв'язки з КДО ($r = 0,41$, $p < 0,05$), КСО ($r = 0,46$, $p < 0,05$), КДР ($r = 0,54$, $p < 0,05$), КСР ($r = 0,35$, $p < 0,05$) та зворотній з ФВ ($r = -0,37$, $p < 0,05$).

Таким чином, наші дані показують, що рівень несфатину-1 в сироватці крові впливає на зменшення здатності міокарду до скорочення, окрім того, наше дослідження доводить, що поряд зі зменшенням скоротливості міокарду відбувається збільшення розмірів серця та його порожнин у хворих на АГ й ожиріння. [192, 193].

Отримані нами результати свідчать про асоціацію рівня несфатину-1 із ремоделюванням ЛШ у хворих на АГ й ожиріння. Нами встановлено, що при збільшенні рівня несфатину-1 у сироватці крові хворих відбувається збільшення КДО, КСО, КДР, КСР та зменшення ФВ ЛШ [194]. Також нами отримані дані щодо наявності прямих кореляційних зв'язків між рівнем несфатину та КДО, КСО, КДР, КСР та зворотного зв'язку з ФВ у обстежених хворих. Дослідження, проведені на тваринах, демонструють, що функції серця, включаючи КДО, КСО та ФВ, модулюються екзогенним несфатином-1. Цей ефект, швидше за все, обумовлений дією несфатину-1 безпосередньо на серцевий м'яз, а не на судини, як зазначалось раніше. Потрібні подальші дослідження, щоб визначити зв'язок показниками кардіогемодинаміки та рівнем несфатину-1.

3.3 Стратифікації ризику розвитку серцево-судинних ускладнень у хворих на артеріальну гіпертензію та ожиріння

Поняття стратифікації ризику розвитку серцево-судинних ускладнень у хворих на АГ та ожиріння передбачає загальну стратегію профілактики, лікування і прогнозу з урахуванням особистісних, медичних і соціальних характеристик пацієнта.

Виходячи з цього, методологія вивчення взаємозв'язків, що відображають метаболічні порушення у хворих на АГ, повинна відповідати вимогам системного аналізу та доказової медицини.

Метою даного фрагменту дослідження була побудова моделі, що дозволяє прогнозувати розвиток серцево-судинних ускладнень, а саме інфаркту міокарду та інсульту, на підставі клінічних, біохімічних та гемодинамічних даних пацієнтів.

Для того щоб обрати показники, які в комплексі значимо впливали на результат, при побудові рівняння логістичної регресії був використаний метод послідовного включення параметрів. Достовірність отриманої моделі – $p=0,00001$, кількість збігів розрахункових наслідків із групою спостереження – 97,3%.

Для дихотомічної логістичної регресії прогнозована змінна, має лише два значення: «1» – подія відбулася та «0» у супротивному випадку. Результат підрахунку при проведенні прогнозу попадає в інтервал 0 – 1 і може бути інтерпретований, як імовірність прогнозованої події. Такі властивості регресійного рівняння забезпечуються застосуванням наступного регресійного рівняння (логіт-перетворення):

$$P = \frac{1}{1 + e^{-y}}$$

де P – імовірність того, що відбудеться подія, що прогнозується; e – основа натуральних логарифмів 2,71; y – стандартне рівняння лінійної регресії: $y = x_1 * k_1 + x_2 * k_2 + \dots + x_n * k_n + c$, де y – величина залежної змінної, x_i – значення незалежних змінних, k_i – коефіцієнти при незалежних змінних, c – константа.

Кожний з коефіцієнтів пропорційний вкладу незалежної змінної в прогнозований показник. Використовувався метод покрокової регресії, що дозволяє включати в модель лише предиктора з суттєвим вкладом у прогноз.

Відносний внесок окремих предикторів виражається величиною статистики (WaldChi-Square).

Після відсівання менш значущих предикторів отримали наступний набір з 6 змінних: концентрації ірисину, несфатину-1, ІМТ, рівень ТГ, КСО і ФВ.

Наявність серцево-судинних ускладнень кодували значенням 1, відсутність як 0. Логістична модель, що включає наведені показники дозволила прогнозувати розвиток серцево-судинних ускладнень з чутливістю 94,86% і специфічністю 88,35%. Для збільшення якості прогнозу ми замінили кількісні змінні їх поданням у ранжируваному вигляді. Ранг показника (у нашому випадку 0 або 1) призначався залежно від того більше або менше його значення ніж точка поділу (cut-off value) – величина при якій сума чутливості та специфічності досліджуваного незалежного показника по відношенню до прогнозованого є максимальною. Вибір точки поділу проводили шляхом побудови ROC (Receiver Operator Characteristic) кривих на площині чутливість – специфічність. Площа під такою кривою – є інтегральною характеристикою прогностичних якостей досліджуваного предиктора.

Характеристичні ROC криві для досліджуваних показників і їх статистичні оцінки наведені на наступних графіках (рис. 3.2, 3.3, 3.4, 3.5, 3.6, 3.7).

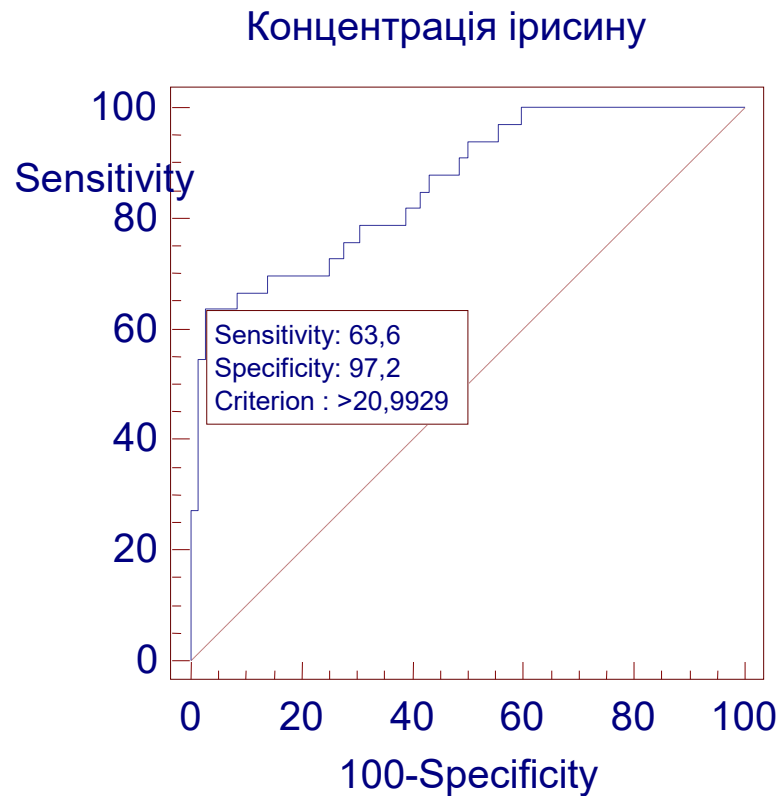


Рис. 3.2 Чутливість та специфічність концентрації інсуліну у прогнозуванні ускладненого перебігу АГ та ожиріння

Як видно з рис. 3.2 у якості предикторного значення за даними аналізу ROC кривої було отримано значення концентрації ірисину $< 1,08$ нг/мл, що з чутливістю – 63,6% і максимальною специфічністю 97,2% дозволяє прогнозувати ускладнений перебіг АГ та ожиріння.

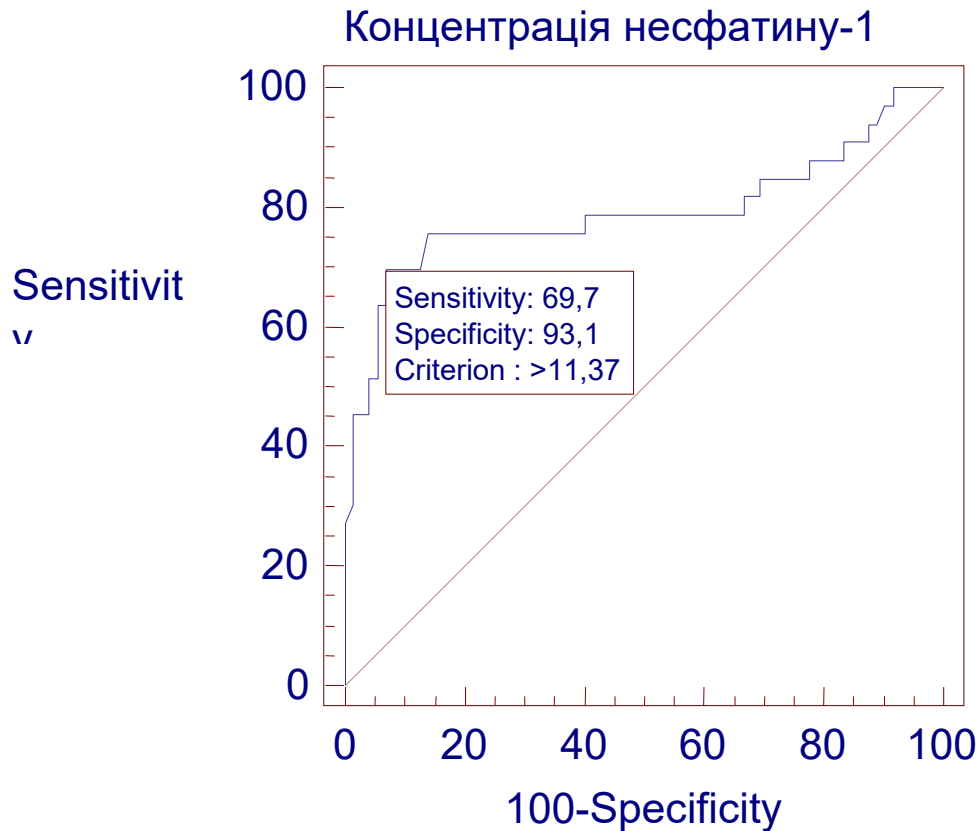


Рис. 3.3 Чутливість та специфічність концентрації несфатину-1 у прогнозуванні ускладненого перебігу АГ та ожиріння

За даними ROC-кривої (Рис. 3.3) концентрація несфатину-1 виявила предикторні властивості щодо ускладненого перебігу АГ та ожиріння при збільшенні його значення $> 7,86$ нг/мл, що обумовлює можливість його використання як маркера несприятливого перебігу з урахуванням високої чутливості (69,7%) і специфічності (93,1%).

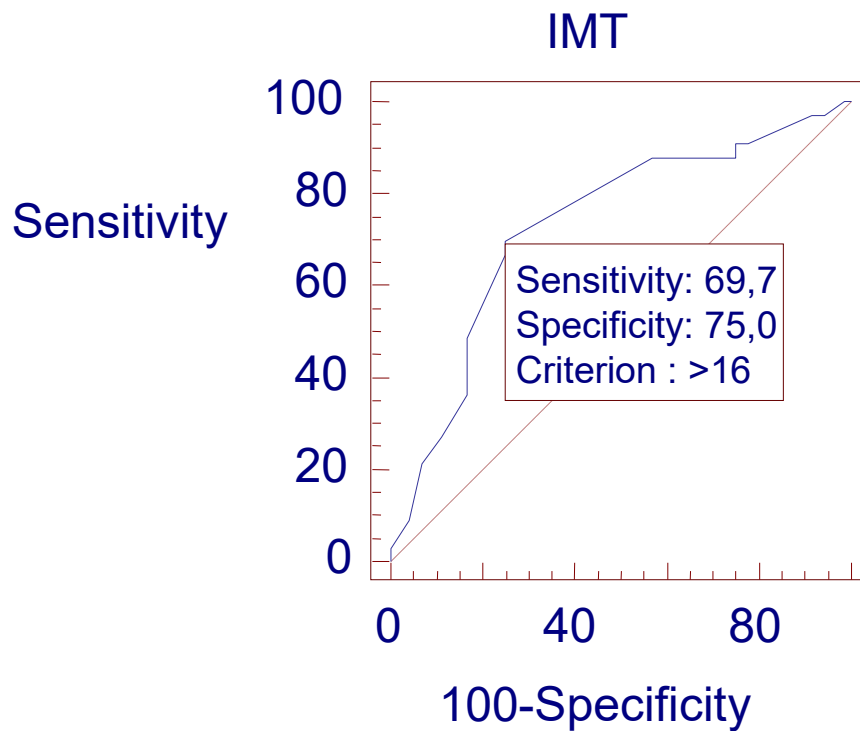


Рис. 3.4 Чутливість та специфічність ІМТ у прогнозуванні ускладненого перебігу АГ та ожиріння

За умов значення ІМТ $> 26,79$ кг/м² чутливість цього показника у прогнозуванні ускладненого перебігу АГ та ожиріння склала 69,7 %, а специфічність – 75 % (Рис. 3.4).

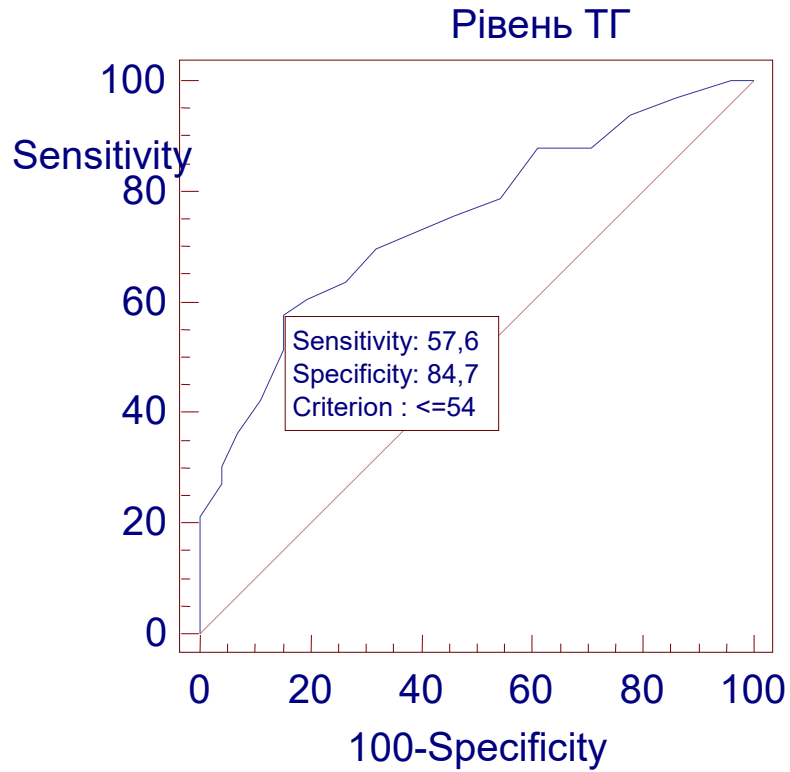


Рис. 3.5 Чутливість та специфічність рівня ТГ у прогнозуванні ускладненого перебігу АГ та ожиріння

Тоді як, рівень ТГ при значенні більшому за 1,31 ммоль/л виявив предикторні властивості з чутливістю 57,6 % і специфічністю 84,7 % (Рис. 3.5).

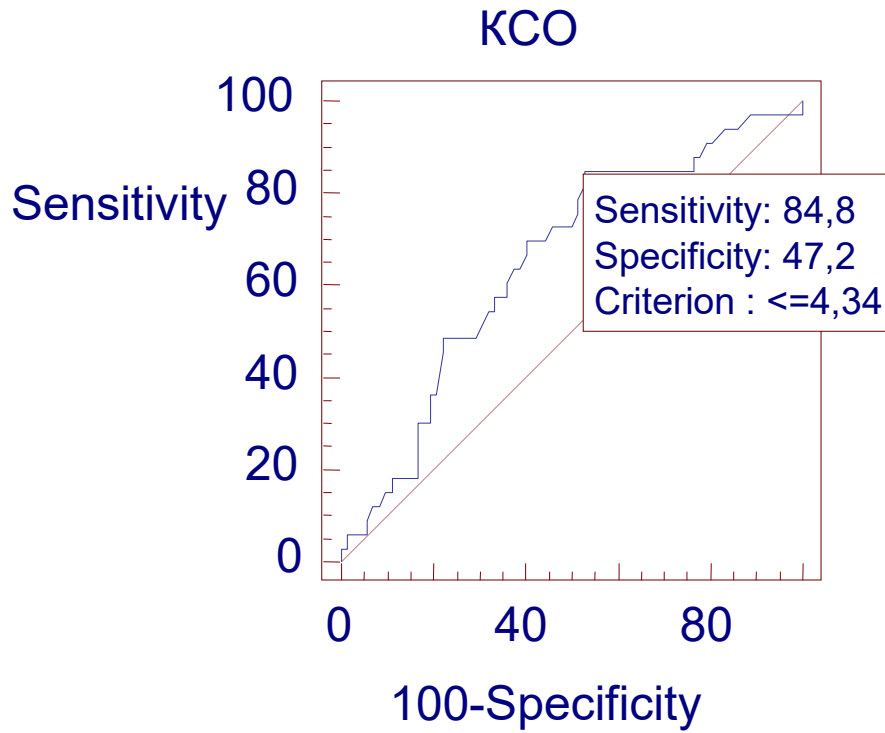


Рис. 3.6 Чутливість та специфічність КСО у прогнозуванні ускладненого перебігу АГ та ожиріння

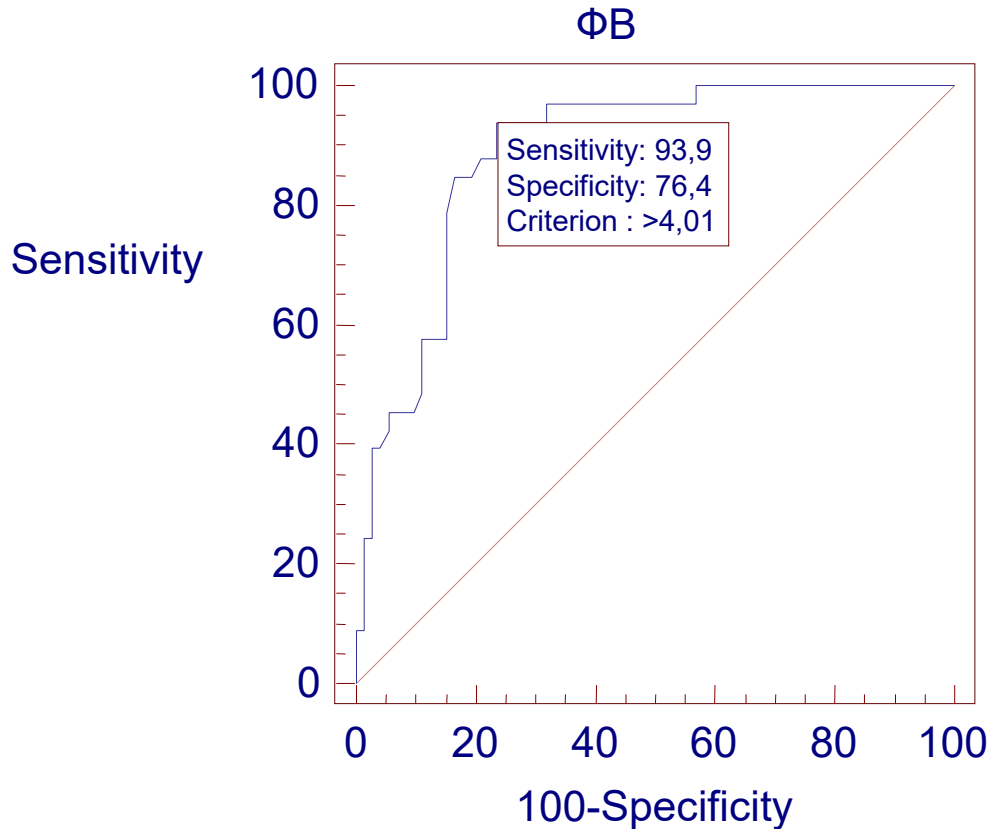


Рис. 3.7 Чутливість та специфічність ФВ у прогноз ускладненого перебігу АГ та ожиріння

Щодо показників кардіогемодинаміки, то найвищу прогностичну значимість мали КСО і ФВ, за умов > 171 мл для першого показника та $< 36\%$ – для другого з чутливістю $84,8\%$ і специфічністю $47,2\%$ у першому випадку та чутливістю $93,9\%$ і специфічністю $76,4\%$ – у другому (Рис. 3.6, 3.7).

Розрахунок імовірності розвитку ускладненого перебігу АГ та ожиріння визначався за наступною формулою:

$$\text{ризик серцево-судинних ускладнень} = 1/(1+\text{Exp}^{(-Y)}),$$

де $Y = \text{ірисин} \times 1,67 + \text{несфатин-1} \times 2,36 + \text{ІМТ} \times 3,12 + \text{ТГ} \times 1,58 + \text{КСО} \times 1,45 - \text{ФВ} \times 3,32 - 3,97$.

Змінні, що входять у рівняння, кодували як 1 за наступних умов: концентрація ірисину $< 1,08$ нг/мл; концентрація несфатину-1 $> 7,86$ нг/мл; ІМТ $> 26,79$ кг/м²; рівень ТГ $> 1,31$ ммоль/л; КСО > 171 мл і ФВ $< 36\%$.

Якщо умови не виконувалися, змінні кодували нульовим значенням. При використанні кодованих змінних результат прогнозу покращився. Чутливість склала 93%, специфічність також 91%. Сумарно помилковий прогноз розвитку серцево-судинних ускладнень склав лише 8%. Отже, серед усіх показників, що вивчалися, найбільшу чутливість у прогнозуванні ускладненого перебігу АГ та ожиріння, мали концентрації ірисину, несфатину-1, ІМТ, рівень ТГ, КСО і ФВ, тому ми можемо стверджувати, що ці показники є маркерами серцево-судинного ризику.

В якості прикладу можна привести хворого Д., 1947 року народження. Хворий Д. знаходився на лікуванні в кардіологічному відділенні КНП «МКЛ №27» ХМР з 23.10.2017р. по 03.11.2017р. з діагнозом: Гіпертонічна хвороба II ст., 3 ступеня, ризик дуже високий. Гіпертензивне серце. СН I ст. Гіперліпідемія. Неускладнений гіпертонічний криз (23.10.2017р.). Ожиріння II стадії. Діагноз базувався на сукупності анамнестичних, суб'єктивних, об'єктивних та лабораторно-інструментальних даних. Хворий надійшов у стаціонар зі скаргами на головний біль в потиличній ділянці, головокружіння, серцебиття, загальну слабкість. Із анамнезу відомо, що підвищення цифр АТ триває протягом 12 років з максимальними значеннями АТ=210/120 мм рт. ст.; регулярно приймає антигіпертензивні засоби (раміприл у добовій дозі 5 мг, бісопролол у добовій дозі 5 мг); щорічно проходить курси стаціонарного лікування. Об'єктивне обстеження: загальний стан відносно задовільний. Температура 36,5°C. ІМТ = 35,5 кг/м². При свідомості. Положення активне. Шкіра обличчя гіперемована, висипки немає. Слизові оболонки звичайного забарвлення. Лімфатичні вузли не збільшені, безболісні, шкіра над ними не змінена. Щитоподібна залоза не збільшена. Дихання через ніс вільне. Грудна клітина без патологічних змін, під час дихання симетрична. Частота дихальних рухів 15 за 1 хв. Перкуторно над легеньми легеневий звук, аускультативно везикулярне дихання, хрипів немає. Межі відносної серцевої тупості розширені вліво на 1 см. Тони серця приглушені, ритмічні, акцент II тона на аорті. АТ_{dex}=АТ_{sin}=180/110 мм рт. ст. Пульс достатнього наповнення та напруження 96 за 1 хв. Язик чистий. Живіт м'який,

безболісний. Печінка не збільшена. Симптом Пастернацького негативний з обох боків. Дефекація та сечовипускання не порушені. Дані додаткових методів дослідження: клінічний аналіз крові: еритроцити $4,7 \times 10^{12}/\text{л}$; гемоглобін – 140 г/л; кольоровий показник – 0,89; лейкоцити – $8,2 \times 10^9/\text{л}$; еозинофіли – 4%; паличкоядерні – 2%; сегментоядерні – 67%; лімфоцити – 23%; моноцити – 4%; ШОЕ – 14 мм/год. Клінічний аналіз сечі: кількість – 200 мл, колір – світло-жовтий, реакція – слабо-кисла, питома вага – 1014 г/л; білок – немає; цукор – немає, лейкоцити – 1 – 2 в полі зору, слиз – небагато. Цукор крові: 5,3 ммоль/л. Глікозильований гемоглобін: 5,5. Ліпідний профіль: ЗХС – 7,56 ммоль/л; ХС ЛПВЩ – 1,57 ммоль/л; ТГ – 2,26 ммоль/л; ХС ЛПНЩ – 4,97 ммоль/л; ХС ЛПДНЩ – 1,02 ммоль/л; КА – 3,8. ЕКГ Висновок: синусова тахікардія. Ознаки гіпертрофії міокарда лівого шлуночка. ЕХО-КГ: КДР – 4,7 см, КДО – 106 см^3 , КСР – 3,3 см, КСО – 44 см^3 , аорта – 3,7 см, ЛП – 4,2 см, ТМШП – 1,3 см, ФВ – 58%. Інсулін: 16,56 мкОД/мл. Ірисин – 1,22 нг/мл. Несфатин-1 – 6,54 нг/мл. Проводилося лікування: раміприл 10 мг вранці, коріол 25 мг вранці та ввечері, індапамід 2,5 мг вранці, аторвастатин 20 мг ввечері.

Відповідно до даних, отриманими в результаті обстеження, було отримано наступний набір числових значень, що відображають ставлення ймовірностей розвитку кардіальних ускладнень у пацієнта: ірисин = 1,22 нг/мл; несфатин-1 = 6,54 нг/мл; ІМТ = $35,5 \text{ кг/м}^2$; ТГ = 2,26 ммоль/л; КСО = 44 мл; ФВ = 58%.

Розрахунок імовірності розвитку ускладненого перебігу АГ та ожиріння визначався за наступною формулою:

$$\text{ризик серцево-судинних ускладнень} = 1/(1+\text{Exp}^{(-Y)}),$$

$$\text{де } Y = 0 \times 1,67 + 0 \times 2,36 + 1 \times 3,12 + 1 \times 1,58 + 0 \times 1,45 - 0 \times 3,32 - 3,97.$$

$$p = 1/(1+\text{Exp}^{(-Y)}) = 1/(1+\text{Exp}^{(-0,73)}) = 1/(1 + 2,075) = 0,325.$$

Для цього пацієнта ймовірність досягти летального серцево-судинного ускладнення АГ дорівнює 32,5%.

РОЗДІЛ 4

РЕЗУЛЬТАТИ ВЛАСНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ

ПОРІВНЯЛЬНА ОЦІНКА ЕФЕКТИВНОСТІ РІЗНИХ ТИПІВ АНТИГІПЕРТЕНЗИВНОЇ ТЕРАПІЇ У ХВОРИХ НА АРТЕРІАЛЬНУ ГІПЕРТЕНЗІЮ Й ОЖИРІННЯ

Наступною ланкою дослідження була оцінка різних типів антигіпертензивної терапії у хворих на АГ з супутнім ожирінням згідно з «Уніфікованим клінічним протоколом з медичної допомоги при артеріальній гіпертензії» № 384 від 24 травня 2012 року.

Загальна тривалість лікування склала 12 місяців. Контроль рівня АТ проводився кожні два тижні. Контрольне обстеження проводилось через 3 місяці, при якому коригувалася індивідуально підібрана терапія. У випадках погіршення стану хворих – здійснювалася їх повторна госпіталізація. Проте, слід зазначити, що погіршення клінічного стану та побічної дії від застосування телмісартану в межах нашого дослідження встановлено не було, що можливо пов'язано з малою вибіркою хворих.

За критерій оцінки гіпотензивного ефекту препарату використовували показники динаміки САТ та ДАТ, кількість додаткових препаратів. Додатково оцінювали суб'єктивну й об'єктивну переносимість препарату, усунення суб'єктивних неприємних проявів хвороби (головний біль, запаморочення, втомлюваність, зниження працездатності).

Згідно з дизайном дослідження призначення антигіпертензивної терапії відбувалось у декілька етапів:

I етап – усім хворим на АГ й ожиріння призначався раміприл у добовій дозі 5 мг. За два тижня проводився контроль АТ: 26 хворих (37,14 %) досягли цільових рівнів АТ (<130/80 мм рт. ст.).

Ефективність лікування раміприлом наведено у таблиці 4.1.

Таблиця 4.1

Ефективність використання раміприлу у хворих на АГ й ожиріння ($M \pm m$)

Антигіпертензивна терапія	Досягли цільових рівнів АТ		Не досягли цільових рівнів АТ	
	Абс.	%	Абс.	%
Раміприл 5 мг	26	37,14	44	62,86
Раміприл 10 мг	8	11,43	36	51,43

На II етапі у хворих, що не мали клінічного ефекту, дозу раміприлу збільшено до 10 мг, що призвело до досягнення цільових рівнів АТ через 2 тижня ще у 8 осіб (11,43 %).

Отже, застосування монотерапії раміприлом призвело до досягнення цільових рівнів АТ (<130/80 мм рт. ст.) лише у 48,57 % хворих на АГ з супутнім ожирінням, що обумовило необхідність призначення додаткової терапії та проведення наступних епатів лікування серед 36 пацієнтів основної групи.

4.1 Порівняльна оцінка ефективності різних типів антигіпертензивної терапії у хворих на артеріальну гіпертензію й ожиріння на підставі дослідження динаміки показників вуглеводного обміну.

Із метою проведення порівняльної оцінки ефективності різних типів антигіпертензивної терапії в подальшому дизайн дослідження виглядав наступним чином: було сформовано дві підгрупи спостереження: перша підгрупа ($n=20$), пацієнти котрої додатково до раміприлу 10 мг отримали амлодіпін у добовій дозі 5 мг; друга група ($n=16$), де було призначено лерканідіпін у добовій дозі 5 мг (III етап). Враховуючи те, що пацієнтам до призначення комбінованої терапії вже призначена була монотерапія раміприлом, АК додавали у вигляді вільних лікарських форм, уникаючи використання фіксованих комбінацій лікарських засобів.

IV етап відбувався через три місяці, протягом якого оцінювали параметри вуглеводного, ліпідного, адипокінового обмінів і структурно-функціональні параметри серця.

Для досягнення однорідності груп хворих за параметрами, що вивчались до лікування, було проведено рандомізацію хворих на АГ та ожиріння методом послідовних номерів, після підписання добровільної згоди пацієнтами. Із таблиці випадкових чисел відбирали необхідну кількість чисел і кожному хворому надавали відповідний номер. На момент включення у дослідження за рівнями досліджуваних показників групи обстежених хворих були статистично порівняними ($p > 0,05$) (Табл. 4.2).

Таблиця 4.2

Зіставлення клініко-лабораторно-функціональних показників у дослідних підгрупах до лікування ($M \pm m$)

Показник	1 підгрупа	2 підгрупа	p
Глюкоза, ммоль/л	4,36±0,13	4,92±0,17	>0,05
Інсулін, мкОд/мл	17,95±0,31	19,18±0,34	>0,05
Індекс НОМА	7,33±0,11	6,01±0,12	>0,05
Несфатин-1, нг/мл	6,65±0,08	7,24±0,07	>0,05
Ірисин, нг/мл	1,12±0,02	1,29±0,03	>0,05
ЗХС, ммоль/л	4,78±0,11	4,53±0,17	>0,05
ХС ЛПНЩ, ммоль/л	2,93±0,15	2,59±0,12	>0,05
ХС ЛПДНЩ, ммоль/л	0,63±0,06	0,59±0,02	>0,05
ХС ЛПВЩ, ммоль/л	1,08±0,09	1,17±0,08	>0,05
ТГ, ммоль/л	1,35±0,04	1,32±0,06	>0,05
КА	2,83±0,15	2,61±0,12	>0,05

САТ, мм рт. ст.	171,7±6,1	169,2±5,3	>0,05
ДАТ, мм рт. ст.	94,7±4,1	94,5±5,2	>0,05
КСО, мл	92,9±2,7	90,6±2,8	>0,05
КДО, мм	187,4±5,3	191,6±6,2	>0,05
КСР, см	4,44±0,09	4,51±0,06	>0,05
КДР, см	6,49±0,07	6,53±0,08	>0,05
ТМШП, см	1,48±0,03	1,43±0,03	>0,05
ТЗСЛШ, см	1,38±0,02	1,33±0,03	>0,05
ФВ, %	54,7±0,44	55,8±0,42	>0,05

Таким чином, при зіставленні середньоарифметичних значень показників, було встановлено високий рівень однорідності груп порівняння, який склав 96,6%. Такий рівень однорідності дозволяє з 95% рівнем надійності визначити результати терапевтичного дослідження, що проводилось й уникнути, як псевдо-позитивних, так й псевдонегативних результатів.

Показники вуглеводного обміну у хворих на АГ й ожиріння в динаміці лікування протягом 3 місяців наведені в таблиці 4.3. Вірогідних відмінностей щодо динаміки рівнів глюкози натщесерце встановлено не було ні у 1, ні у 2 групах ($p > 0,05$). У пацієнтів 1 групи через 3 місяці лікування відбулись наступні зміни: рівень інсуліну знизився на 26,69 %, НОМА – на 24,42 %, На тлі лікування раміприлом у комбінації з лерканідіпіном відзначено зменшення рівнів інсуліну на 44,26 %, НОМА на 45,59 %. Отже, проведене дослідження довело ефективність використання обох схем лікування у хворих на АГ й ожиріння за рахунок позитивного впливу на показники вуглеводного обміну у вигляді зменшення інсулінемії, ступеня інсулінорезистентності [195].

Таблиця 4.3

Показники вуглеводного обміну і ехокардіографії у хворих на АГ й ожиріння в динаміці лікування протягом 3 місяців (M±m)

Показники		1 підгрупа (n=20)	2 підгрупа (n=16)	p
Глюкоза натщесерце, ммоль/л	До лікування	4,36±0,13	4,92±0,17	p ₃ >0,05
	Після лікування	4,31±0,16 p ₁ >0,05	4,48±0,11 p ₂ >0,05	p ₄ >0,05
Інсулін, мкОд/мл	До лікування	17,95±0,31	19,18±0,34	p ₃ >0,05
	Після лікування	13,16±0,22 p ₁ <0,05	10,69±0,25 p ₂ <0,05	p ₄ <0,05
НОМА	До лікування	7,33±0,11	6,01±0,12	p ₃ >0,05
	Після лікування	5,54±0,09 p ₁ <0,05	3,27±0,13 p ₂ <0,05	p ₄ <0,05
	Після лікування	4,21±0,12 p ₁ <0,05	4,46±0,09 p ₂ <0,05	p ₄ >0,05

Примітка: p₁ – при порівнянні хворих 1 групи до лікування та після лікування через 3 місяці; p₂ – при порівнянні хворих 2 групи до лікування та після лікування через 3 місяці; p₃ – при порівнянні хворих 1 і 2 груп до лікування; p₄ – при порівнянні хворих 1 і 2 груп після лікування через 3 місяці.

Проведений порівняльний аналіз продемонстрував відсутність змін щодо рівня глюкози натщесерце, в залежності від двох запропонованих схем лікування (p>0,05). Проте, слід відзначити, що у пацієнтів 2 групи гуморально-метаболичні показники набули більш суттєвих змін. Так, у пацієнтів 2 групи рівень інсуліну зменшився на 17,57 % більше у порівнянні з пацієнтами 1 групи, НОМА – на 21,17 %.

4.2 Порівняльну оцінку ефективності різних типів антигіпертензивної терапії у хворих на артеріальну гіпертензію й ожиріння на підставі дослідження динаміки показників ліпідного обміну.

Показники ліпідного обміну у хворих на АГ й ожиріння в динаміці лікування протягом 3 місяців наведені в таблиці 4.4. Вірогідних відмінностей щодо динаміки рівнів ЗХС, ХС ЛПНЩ, КА, встановлено не було ні у 1, ні у 2 групах ($p > 0,05$). У пацієнтів 1 групи через 3 місяці лікування відбулись наступні зміни: рівень ХС ЛПДНЩ – на 26,98 %, ТГ – на 28,15 %, а рівень ХС ЛПВЩ, навпаки, підвищився на 22,30 % відповідно ($p < 0,05$). На тлі лікування раміприлом у комбінації з лерканідіпіном відзначено зменшення рівнів ХС ЛПДНЩ на 35,59 %, ТГ на 41,67 %, і підвищення рівня ХС ЛПВЩ на 28,22 % ($p < 0,05$).

Таблиця 4.4

Показники ліпідного обміну у хворих на АГ й ожиріння в динаміці лікування протягом 3 місяців ($M \pm m$)

Показники		1 підгрупа (n=20)	2 підгрупа (n=16)	p
ЗХС, ммоль/л	До лікування	4,78±0,11	4,53±0,17	$p_3 > 0,05$
	Після лікування	4,43±0,23 $p_1 > 0,05$	4,58±0,24 $p_2 > 0,05$	$p_4 > 0,05$
ХС ЛПНЩ, ммоль/л	До лікування	2,93±0,15	2,59±0,12	$p_3 > 0,05$
	Після лікування	2,76±0,21 $p_1 > 0,05$	2,43±0,16 $p_2 > 0,05$	$p_4 > 0,05$
ХС ЛПДНЩ, ммоль/л	До лікування	0,63±0,06	0,59±0,02	$p_3 > 0,05$
	Після лікування	0,46±0,05 $p_1 < 0,05$	0,38±0,07 $p_2 < 0,05$	$p_4 < 0,05$
	До	1,08±0,09	1,17±0,08	$p_3 > 0,05$

ХС ЛПВЩ, ммоль/л	лікування			
	Після лікування	1,39±0,10 $p_1 < 0,05$	1,63±0,11 $p_2 < 0,05$	$p_4 < 0,05$
ТГ, ммоль/л	До лікування	1,35±0,04	1,32±0,06	$p_3 > 0,05$
	Після лікування	0,97±0,07 $p_1 < 0,05$	0,77±0,05 $p_2 < 0,05$	$p_4 < 0,05$
КА	До лікування	2,83±0,15	2,61±0,12	$p_3 > 0,05$
	Після лікування	2,67±0,21 $p_1 > 0,05$	2,59±0,17 $p_2 > 0,05$	$p_4 > 0,05$

Примітка: p_1 – при порівнянні хворих 1 групи до лікування та після лікування через 3 місяці; p_2 – при порівнянні хворих 2 групи до лікування та після лікування через 3 місяці; p_3 – при порівнянні хворих 1 і 2 груп до лікування; p_4 – при порівнянні хворих 1 і 2 груп після лікування через 3 місяці.

Отже, проведене дослідження довело ефективність використання обох схем лікування у хворих на АГ й ожиріння за рахунок позитивного впливу на показники ліпідного обміну у вигляді зменшення проатерогенних і збільшення антиатерогенних фракцій ліпідограми [196, 197].

Проведений порівняльний аналіз продемонстрував відсутність змін щодо ЗХС, ХС ЛПНЩ, КА, у хворих на АГ й ожиріння в залежності від двох запропонованих схем лікування ($p > 0,05$). Проте, слід відзначити, що у пацієнтів 2 групи гуморально-метаболічні показники набули більш суттєвих змін. Так, у пацієнтів 2 групи рівень ХС ЛПДНЩ – зменшився на 8,61 % більше у порівнянні з пацієнтами 1 групи, ТГ – на 13,52 %, а рівень ХС ЛПВЩ – підвищився на 5,92 % ($p < 0,05$).

4.3 Порівняльну оцінку ефективності різних типів антигіпертензивної терапії у хворих на артеріальну гіпертензію й ожиріння на підставі дослідження динаміки показників адипокінового обміну.

Показники адипокінового обміну у хворих на АГ й ожиріння в динаміці лікування протягом 3 місяців наведені в таблиці 4.5. У пацієнтів 1 групи через 3 місяці лікування відбулись наступні зміни: рівень несфатину-1 знизився на 27,67 %, а рівень ірисину, навпаки, підвищився на 48,15 % ($p < 0,05$). На тлі лікування раміприлом у комбінації з лерканідіпіном відзначено зменшення рівня несфатину-1 на 55,94 і підвищення рівня ірисину на 57,28 % ($p < 0,05$).

Отже, проведене дослідження довело ефективність використання обох схем лікування у хворих на АГ й ожиріння за рахунок позитивного впливу на показники адипокінового обміну у вигляді зменшення несфатинемії і збільшення ірисинемії. [198, 199].

Таблиця 4.5

Показники адипокінового обміну у хворих на АГ й ожиріння в динаміці лікування протягом 3 місяців ($M \pm m$)

Показники		1 підгрупа (n=20)	2 підгрупа (n=16)	p
Несфатин-1, нг/мл	До лікування	6,65±0,08	7,24±0,07	$p_3 > 0,05$
	Після лікування	4,81±0,10 $p_1 < 0,05$	3,19±0,06 $p_2 < 0,05$	$p_4 < 0,05$
Ірисин, нг/мл	До лікування	1,12±0,02	1,29±0,03	$p_3 > 0,05$
	Після лікування	2,16±0,05 $p_1 < 0,05$	3,02±0,04 $p_2 < 0,05$	$p_4 < 0,05$

Примітка: p_1 – при порівнянні хворих 1 групи до лікування та після лікування через 3 місяці; p_2 – при порівнянні хворих 2 групи до лікування та після лікування

через 3 місяці; p_3 – при порівнянні хворих 1 і 2 груп до лікування; p_4 – при порівнянні хворих 1 і 2 груп після лікування через 3 місяці.

Слід відзначити, що у пацієнтів 2 групи гуморально-метаболичні показники набули суттєвих змін. Так, у пацієнтів 2 групи рівень несфатину-1 зменшився на 28,27 %, а рівень ірисину підвищився на 9,13 % ($p < 0,05$).

4.4 Порівняльна оцінка ефективності різних типів антигіпертензивної терапії у хворих на артеріальну гіпертензію й ожиріння на підставі дослідження динаміки показників структурно-функціональних параметрів серця.

Показники структурно-функціональних параметрів серця у хворих на АГ й ожиріння в динаміці лікування протягом 3 місяців наведені в таблиці 4.6. Вірогідних відмінностей щодо динаміки рівнів ТЗСЛШ і ФВ встановлено не було ні у 1, ні у 2 групах ($p > 0,05$). У пацієнтів 1 групи через 3 місяці лікування відбулись наступні зміни: рівень систолічного АТ (САТ) знизився на 24,93 %, діастолічного АТ (ДАТ) – на 14,15 %, КСО – на 18,73 %, КДО – на 35,27 %, КСР – на 26,80 %, КДР – на 35,13 %, ТМШП – на 6,08 %. На тлі лікування раміприлом у комбінації з лерканідіпіном відзначено зменшення рівнів САТ на 26,06 %, ДАТ на 15,78 %, КСО на 19,54 %, КДО на 38,52 %, КСР на 24,61 %, КДР на 31,70 % ($p < 0,05$).

Отже, проведене дослідження довело ефективність використання обох схем лікування у хворих на АГ й ожиріння за рахунок позитивного впливу на показники морфо-функціональних параметрів серця у вигляді покращення геометрії ЛШ.

Таблиця 4.6

Показники структурно-функціональних параметрів серця у хворих на АГ й ожиріння в динаміці лікування протягом 3 місяців ($M \pm m$)

Показники		1 підгрупа (n=20)	2 підгрупа (n=16)	p
	До	171,7±6,1	169,2±5,3	$p_3 > 0,05$

САТ, мм рт. ст.	лікування			
	Після лікування	128,9±5,8 $p_1 < 0,05$	125,1±4,8 $p_2 < 0,05$	$p_4 > 0,05$
ДАТ, мм рт. ст.	До лікування	94,7±4,1	94,5±5,2	$p_3 > 0,05$
	Після лікування	81,3±3,6 $p_1 < 0,05$	79,5±4,8 $p_2 < 0,05$	$p_4 > 0,05$
КСО, мл	До лікування	92,9±2,7	90,6±2,8	$p_3 > 0,05$
	Після лікування	75,5±3,0 $p_1 < 0,05$	72,9±2,6 $p_2 < 0,05$	$p_4 > 0,05$
КДО, мл	До лікування	187,4±5,3	191,6±6,2	$p_3 > 0,05$
	Після лікування	121,3±4,9 $p_1 < 0,05$	117,8±5,3 $p_2 < 0,05$	$p_4 > 0,05$
КСР, см	До лікування	4,44±0,09	4,51±0,06	$p_3 > 0,05$
	Після лікування	3,25±0,08 $p_1 < 0,05$	3,40±0,11 $p_2 < 0,05$	$p_4 > 0,05$
КДР, см	До лікування	6,49±0,07	6,53±0,08	$p_3 > 0,05$
	Після лікування	4,21±0,12 $p_1 < 0,05$	4,46±0,09 $p_2 < 0,05$	$p_4 > 0,05$
ТМШП, см	До лікування	1,48±0,03	1,43±0,03	$p_3 > 0,05$
	Після лікування	1,39±0,04 $p_1 < 0,05$	1,38±0,09 $p_2 > 0,05$	$p_4 > 0,05$
ТЗСЛШ, см	До лікування	1,38±0,02	1,33±0,03	$p_3 > 0,05$

	Після лікування	1,39±0,01 p ₁ >0,05	1,38±0,06 p ₂ >0,05	p ₄ >0,05
ФВ, %	До лікування	54,7±0,44	55,8±0,42	p ₃ >0,05
	Після лікування	55,6±0,24 p ₁ >0,05	57,3±0,39 p ₂ >0,05	p ₄ >0,05

Примітка: p₁ – при порівнянні хворих 1 групи до лікування та після лікування через 3 місяці; p₂ – при порівнянні хворих 2 групи до лікування та після лікування через 3 місяці; p₃ – при порівнянні хворих 1 і 2 груп до лікування; p₄ – при порівнянні хворих 1 і 2 груп після лікування через 3 місяці.

Проведений порівняльний аналіз продемонстрував відсутність змін щодо рівнів САТ, ДАТ, КДО, КСО, КДР, КСР, ТМШП, ТЗСЛШ, ФВ у хворих на АГ й ожиріння в залежності від двох запропонованих схем лікування (p>0,05).

Таким чином, ефективність застосування комбінації іАПФ та АК у хворих на АГ й ожиріння була також доведена іншими дослідниками та має низку пояснень. Відомо, що іАПФ та АК знижують рівень АТ за рахунок ефекту вазодилатації та володіють натрійуретичною дією [200]. Однак шляхи, якими досягаються такі дії значно відрізняються. Клінічна ефективність іАПФ пояснюється їх здатністю пригнічувати активність ренін-ангіотензин-альдостеронової та симпатoadреналової систем, у той час як АК викликають активацію цих гормональних систем [201,202] АК, блокуючи внутрішньоклітинну міграцію іонів кальцію в клітини гладеньких м'язів і кардіоміоцитів, призводять до зниження АТ завдяки зменшенню периферичного судинного опору. На додаток до цього дигідропіридинові АК стимулюють натрійурез і, отже, показані хворим з ожирінням. Для призначення АК у хворих з ожирінням є спеціальні показання. Перш за все, вони не викликають метаболічних порушень, що знайшло підтвердження в дослідженні ARIC, відповідно до результатів якого призначення АК не асоціювалося з підвищеним ризиком розвитку цукрового діабету [203].

ІАПФ сприятливо впливають на метаболічні порушення, покращуючи інсулінову чутливість з відсутністю несприятливих впливів на обмін вуглеводів [204]. У дослідженні ARIC використання іАПФ асоціювалося з підвищеним ризиком розвитку цукрового діабету [203]. Більш того, в двох дослідженнях – Heart Outcomes Prevention Evaluation і Eurodiab Controlled trial of Lisinopril in Insulin-dependent Diabetes (EUCLID) повідомлялося про зниження ризику розвитку цукрового діабету 2 типу та його ускладнень при застосуванні іАПФ. Перевага застосування іАПФ обумовлено також частим поєднанням ожиріння з гіпертрофією ЛШ, серцевою недостатністю [205], дисфункцією нирок, тобто тими станами, при яких ці препарати роблять позитивний ефект.

Обґрунтуванням для призначення комбінації іАПФ та АК є дослідження ASCOT, в якому брали участь пацієнти на АГ високого ризику. Важливою перевагою застосування цих препаратів є те, що вони не мають значних протипоказань, не впливають негативно на ліпідний та вуглеводний обміни, зменшують симптоматику хронічної серцевої недостатності, підвищують тривалість та покращують якість життя. Призначення даної комбінації призводить до зменшення загальної та серцево-судинної смертності [206].

Таким чином, призначення комбінації іАПФ та АК у хворих на АГ й ожиріння, за результатами нашого дослідження є обґрунтованим. Перевагу слід надавати застосуванню раміприлу та лерканідіпіну за рахунок більш позитивного впливу на показники вуглеводного, ліпідного та адипокінового обмінів [207].

Отже, у лікуванні хворих на АГ й ожиріння, у разі неефективності монотерапії іАПФ, перевагу слід надавати призначенню комбінації іАПФ й АК. Та разом з цим, застосування раміприлу та лерканідіпіну більш доцільне у хворих з коморбідністю АГ й ожиріння за рахунок кращого впливу на стан гуморальних та метаболічних показників.

Перспективним є вивчення впливу зазначених препаратів на показники імунної реактивності.

РОЗДІЛ 5

АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

Згідно з даними Міністерства охорони здоров'я України поширеність АГ серед хвороб системи кровообігу у дорослих (18 років і більше) в Україні становить 46,8%, тобто, майже половина пацієнтів з хворобами системи кровообігу має підвищений АТ [11]. Перебіг АГ у більшості випадків обумовлений наявністю факторів кардіоваскулярного ризику [1]. На тлі широкої поширеності АГ спостерігається збільшення кількості осіб з коморбідним перебігом АГ й ожиріння. Ожиріння з властивими йому порушеннями вуглеводного, ліпідного та адипокіновго обміну відіграє провідну роль у прогресуванні та розвитку ускладненого перебігу АГ.

Відповідно до мети та задач дослідження було проведене комплексне обстеження 105 хворих на артеріальну гіпертензію, які знаходились на лікуванні в КНП «МКЛ № 27» Харківської міської ради, яка є базовим лікувальним закладом кафедри внутрішньої медицини №2 і клінічної імунології та алергології імені академіка Л.Т. Малої Харківського національного медичного університету МОЗ України.

За дизайном дослідження всі хворі на артеріальну гіпертензію (105 хворих, серед яких 56 жінок (53,33%) та 49 чоловіків (46,67%)) були розподілені на групи: : 1 групу склали хворі на артеріальну гіпертензію з супутнім ожирінням (n=70), 2 групу – хворі артеріальну гіпертензію з нормальною масою тіла (n=35). Середній вік хворих у 1-й групі склав $66,43 \pm 1,26$ років, а у 2-й групі – $65,18 \pm 1,42$ років.

Контрольну групу склали 25 практично здорових осіб, серед яких 16 жінок (64%) та 9 чоловіків (36%). Середній вік осіб контрольної групи склав $59,7 \pm 3,27$ років.

Дизайн дослідження складався з п'яти етапів. Перший етап – первинне обстеження та розподіл хворих на групи, другий - усім хворим на артеріальну

гіпертензію й ожиріння призначався раміприл у добовій дозі 5 мг. За два тижні проводився контроль артеріального тиску, третій - у хворих, що не мали клінічного ефекту, дозу раміприлу збільшили до 10 мг, четвертий - було сформовано дві підгрупи спостереження: перша група, пацієнти котрої додатково до раміприлу 10 мг отримали амлодипін у добовій дозі 5 мг; друга група, де було призначено лерканідипін у добовій дозі 5 мг, п'ятий - відбувався через три місяці, протягом якого оцінювали параметри вуглеводного, ліпідного, адипокінового обмінів і структурно-функціональні параметри серця.

Діагноз артеріальної гіпертензії з наявністю супутнього ожиріння був встановлений на госпітальному етапі в КНП «МКЛ № 27» Харківської міської ради.

Верифікацію діагнозу АГ проводили на підставі клініко-анамнестичного та лабораторно-інструментального досліджень з використанням критеріїв, рекомендованих Українським товариством кардіологів та експертами ВООЗ/МТГ [Наказ від 24.05.2012 р. № 384, Оновлена та адаптована клінічна настанова, заснована на доказах», розробленої у 2012 році, з урахуванням сучасних міжнародних рекомендацій, відображених в клінічних настановах.

Для встановлення стадії АГ застосовувалась класифікація за ураженням органів-мішеней. Ця класифікація розроблена експертами ВООЗ (1963,1993) та прийнята в Україні в 1992 році згідно до наказу МОЗ України № 206 від 30.12.92р. і рекомендується до подальшого застосування згідно наказу № 247 від 10.08.98р., та підтверджується наказом МОЗ України № 54 від 14.02.2002 року (табл. 2.2). Її слід застосовувати для встановлення стадії АГ (есенціальної гіпертензії), а також вторинної гіпертензії.

Діагноз формулювався із зазначенням стадії захворювання та характеру ураження органів-мішеней.

Формулювання діагнозу АГ II ст. проводилось згідно наявності ураження органів-мішеней, а саме: гіпертрофії лівого шлуночка (ГЛШ), звуження артерій сітківки, ознаки ураження нирок – креатинін на верхній межі норми або наявність

мікроальбумінурії. Діагноз АГ III ст. обґрунтовувався наявністю СН, перенесеного ІМ, мозкового інсульту, протеїнурії тощо (табл. 2.2).

Діагноз АГ III ст. за наявності ІМ, інсульту чи інших ознак III стадії встановлювався лише в тих випадках, коли ці серцево-судинні ускладнення виникали на тлі тривало існуючої АГ, що підтверджується наявністю об'єктивних ознак гіпертензивного ураження органів-мішеней (ГЛШ, генералізоване звуження артерій сітківки тощо).

Усім пацієнтам з АГ та здоровим волонтерам у стаціонарі проводили обов'язкові методи дослідження (наказ № 247 МОЗ України «Виявлення осіб з підвищеним АТ і принципи їх ведення»), які включали: визначення клінічного АТ на обох верхніх кінцівках у стані спокою за методом Короткова з кратністю не менш ніж 3 вимірювання з інтервалом 5 хвилин і подальшим обчисленням середніх значень; аускультацию серця, судин шиї та в точках проекції ниркових артерій; визначення зросту та маси тіла пацієнтів; загальний аналіз крові; загальний аналіз сечі; аналіз крові на вміст цукру; аналіз сечі на вміст цукру; аналіз сечі за Нечипоренком; біохімічний аналіз крові із визначенням кількості сечовини та креатиніну, загальних ліпідів, ЗХС, ХСЛПНЩ, ХСЛПВЩ, ТГ, загального білірубину, прямої та непрямої його фракцій; ЕКГ; дослідження очного дна; оцінку неврологічного статусу; Ехо-КГ.

Вміст ірисину та несфатину-1 в сироватці крові хворих визначали імуноферментним методом на імуноферментному аналізаторі «Labline-90» (Австрія) з використанням комерційних тест-систем згідно прикладених до них інструкцій. Дослідження проводились у біохімічному відділі центральної науково-дослідної лабораторії Харківського національного медичного університету МОЗ України.

Для визначення рівня ірисину було застосовано імуноферментний метод з використанням тест-системи фірми Human Irisin ELISA KIT (Китай) на імуноферментному аналізаторі «Labline-90» (Австрія).

Вміст несфатину-1 в сироватці крові хворих визначали імуноферментним методом із використанням тест-системи фірми Human NES ELISA KIT (Китай) на

Визначення рівнів ЗХС й ХС ЛПВЩ проводили пероксидазним методом з використанням набору реактивів «Cholesterol Liquicolor» фірми «Human», (Німеччина) у сироватці крові, стабілізованою гепарином й ЕДТА.

Рівень ТГ визначали ферментативним колориметричним методом з використанням набору реактивів «Triglycerides GPO» фірми «Human» (Німеччина).

Проводили розрахунок КА за формулою Клімова А.М.

Інструментальні методи включали ЕКГ, ЕХО–КГ, ДМАТ. ЕКГ в покої виконували в 12 стандартних відведеннях за допомогою трьохканального електрокардіографа «Fukuda» FX–326U (Японія).

Токож визначали розмір ЛП (см) та аорти (см). Діастолічна функція ЛШ досліджувалася шляхом реєстрації доплерівського трансмітрального діастолічного потоку.

ДМАТ проводили з використанням апарата АВРМ–02М фірми «Meditech» (Угорщина). АТ визначали та реєстрували за стандартним протоколом через кожні 15 хв у денний час (6–22 год) та через кожні 30 хв – у нічний (22–6 год). Клініко-інструментальне обстеження хворих проводили двічі, при надходженні до стаціонару та через 3 місяці для оцінки ефективності терапії, що проводилась.

Проводилось повздовжнє проспективне дослідження. Дизайн дослідження складався з наступних етапів:

I етап – усім хворим на АГ й ожиріння призначався раміприл у добовій дозі 5 мг. За два тижні проводився контроль АТ: 26 хворих (37,14 %) досягли цільових рівнів АТ (<130/80 мм рт. ст.).

На II етапі у хворих, що не мали клінічного ефекту, дозу раміприлу збільшено до 10 мг, що призвело до досягнення цільових рівнів АТ через два тижні ще у 8 осіб (11,43 %).

Із метою проведення порівняльної оцінки ефективності різних типів антигіпертензивної терапії в подальшому дизайн дослідження виглядав наступним чином: було сформовано дві підгрупи спостереження: перша група (n=20), пацієнти котрої додатково до раміприлу 10 мг отримали амлодіпін у

добовій дозі 5 мг; друга група (n=16), де було призначено лерканідипін у добовій дозі 5 мг (III етап).

IV етап відбувався через три місяці, протягом якого оцінювали параметри вуглеводного, ліпідного, адипокінового обмінів і структурно-функціональні параметри серця.

Для досягнення однорідності груп хворих за параметрами, що вивчались до лікування, проведено рандомізацію хворих на АГ й ожиріння методом послідовних номерів, після підписання добровільної згоди пацієнтами. Із таблиці випадкових чисел відбирали необхідну кількість чисел і кожному хворому надавали відповідний номер. На момент включення у дослідження за рівнями досліджуваних показників групи обстежених хворих були статистично порівняними ($p > 0,05$).

Проведено статистичний аналіз даних методами параметричної та непараметричної статистики.

Математична комп'ютерна обробка результатів проведена за допомогою програмного пакету «Statistica 6,0» (StatSoft Inc, США). Для порівняльного аналізу вибірок використовували стандартну програму кореляційного аналізу з розрахунком середніх арифметичних величин: $M+m$, достовірності й рівню достовірності (p). При аналізі вибірок, що не підлягають законам Гаусовського розподілу, використовували U-критерій Манна-Уїтні для незалежних вибірок. Для оцінки ступеня взаємозв'язку між вибірками використовували коефіцієнт кореляції (r).

Для виконання лабораторних та інструментальних методів дослідження співпрацювали з ЦНДЛ ХНМУ.

Для виконання роботи мали всі необхідні умови (відповідна клінічна база, договори про співробітництво з іншими підрозділами ХНМУ, та іншими установами).

Проведене дослідження вмісту гормонів жирової тканини у хворих на АГ з супутнім ожирінням в залежності від ступеня останнього продемонструвало збільшення вмісту несфатину-1 та зменшення вмісту ірисину на тлі збільшення

ІМТ. Так, у хворих з АГ та ожирінням 1 стадії рівень несфатину-1 склав $5,12 \pm 0,04$ нг/мл, що на 23,92% нижче ніж у пацієнтів 2 підгрупи, де значення цього показника дорівнювало $6,73 \pm 0,03$ нг/мл ($p < 0,05$). У хворих 2-ї підгрупи рівень несфатину-1 нижче на 10,15% ніж у хворих з ожирінням 3-го ступеня ($p < 0,05$). Порівняння рівня несфатину-1 у хворих з ожирінням 1 і 3 стадії продемонструвало більш високе значення показника у 3 підгрупі на 31,64 % порівняно з хворими 1-ї підгрупи ($p < 0,05$).

Дослідження вмісту ірисину у хворих на АГ з супутнім ожирінням в залежності від ступеня останнього продемонструвало зменшення вмісту ірисину на тлі збільшення ІМТ. Так, у хворих з АГ та ожирінням 1 стадії рівень ірисину склав $1,65 \pm 0,02$ нг/мл, що на 25,45% вище ніж у пацієнтів 2 підгрупи, де значення цього показника дорівнювало $1,23 \pm 0,04$ нг/мл ($p < 0,05$). У хворих 2-ї підгрупи рівень ірисину вище на 36,58% ніж у хворих з ожирінням 3-го ступеня ($p < 0,05$). Порівняння рівня ірисину у хворих з ожирінням 1 і 3 стадії продемонструвало значне зменшення показника у 3 підгрупі на 52,72 % порівняно з хворими 1-ї підгрупи ($p < 0,05$).

Таким чином, активність несфатинемії збільшується, а ірисинемії зменшується у хворих на АГ відповідно до збільшення маси тіла, що засвідчує залученість даних адипоцитокінів до патогенезу та наростання тяжкості перебігу не лише АГ а й ожиріння. Одержані дані також відповідають результатам іншим дослідників.

Нами також проведено дослідження вмісту гормонів жирової тканини у хворих на АГ з супутнім ожирінням в залежності від ступеня АГ (Табл. 3.3). З цією метою хворих розподілили на підгрупи наступним чином: 1-шу підгрупу склали хворі на АГ 1-го ступеня ($n=21$), 2-гу – хворі на АГ 2 ступеня ($n=26$) та до третьої групи увійшли хворі на АГ 3-го ступеню ($n=23$).

Проведене дослідження рівня адипоцитокінів у хворих на АГ та ожиріння в залежності від ступеня АГ продемонструвало зменшення рівня ірисину в залежності від збільшення ступеня АГ та збільшення рівня ірисину відповідно до наростання ступеня АГ. Таким чином, рівень ірисину у хворих з АГ 1-го ступеня

склав $1,23 \pm 0,05$ нг/мл, що на 2,43% менше, ніж рівень ірисину у хворих с АГ 2-го ступеня, де рівень ірисину $1,20 \pm 0,05$ нг/мл. Порівняння рівнів ірисину у хворих з АГ 2-ї та 3-ї підгруп продемонструвало зменшення рівня ірисину на 1,67% у хворих с АГ 3-го ступеня. В свою чергу у хворих 3-ї підгрупи показник ірисину, який склав $1,18 \pm 0,05$ нг/мл був на 4,06 % менше, ніж відповідний показник у хворих з АГ 1-го ступеня ($p > 0,05$).

При дослідженні рівня несфатину-1 у хворих з АГ та ожирінням виявлено, що рівень несфатину був на 21,03% більшим у хворих 2-ї підгрупи з показником $5,78 \pm 0,06$ нг/мл, ніж у хворих 1-ї підгрупи з показником $7,32 \pm 0,04$ нг/мл. ($p < 0,05$). Порівняння показників несфатину-1 у хворих с АГ 2-го ступеня та хворих с АГ 3-го ступеня продемонстрували збільшення показника у хворих 3-ї підгрупи на 19,82%, ніж відповідного показника у хворих 2-ї підгрупи ($p < 0,05$). При порівнянні показників рівня 1-ї та 3-ї підгруп, які склали $5,78 \pm 0,06$ нг/мл та $9,13 \pm 0,02$ нг/мл відповідно, виявлено, що у хворих з АГ 1-го ступеня показник рівня несфатину-1 був на 36,69 % меншим, ніж рівень несфатину-1 у хворих з АГ 3-го ступеня ($p < 0,05$).

Таким чином, можна стверджувати, що нами підтверджена пряма залежність між рівнем несфатину-1 та ступенем АГ у хворих на АГ та ожиріння і дане дослідження підтверджує вплив гормонів жирової тканини на патогенез АГ.

За результатами дослідження вуглеводного обміну хворих отримано такі результати: у пацієнтів на АГ з супутнім ожирінням рівень інсуліну крові був достовірно вищим $18,28 \pm 0,31$ мкОД/мл, ніж у хворих на АГ з нормальною масою тіла $14,67 \pm 0,29$ мкОД/мл ($p < 0,05$), що підтверджує наявність у хворих на супутнє ожиріння гіперінсулінемії. У порівнянні з хворими контрольної групи, виявлено достовірне підвищення рівня інсуліну крові у хворих на АГ з ожирінням і нормальною масою тіла $18,28 \pm 0,31$ та $14,67 \pm 0,29$ мкОД/мл відповідно проти $8,46 \pm 0,34$ мкОД/мл ($p < 0,05$), що може вказувати на наявність у хворих з АГ проявів латентної гіперінсулінемії навіть за відсутності встановленого діагнозу ожиріння.

За рівнем глюкози крові натщесерце у хворих 1 групи не було встановлено статистичної різниці в порівнянні з пацієнтами 2 та контрольної груп ($4,38 \pm 0,12$ ммоль/л проти $3,96 \pm 0,16$ ммоль/л та $4,08 \pm 0,14$ ммоль/л, відповідно) ($p > 0,05$).

Задля оцінки наявності та ступеня виразності ІР було обраховано індекс ІР НОМА. Виявлено достовірне підвищення індексу НОМА у хворих на АГ з супутнім ожирінням порівняно з хворими з нормальною масою тіла, $6,12 \pm 0,14$ та $4,39 \pm 0,12$ відповідно ($p < 0,05$), та з пацієнтами контрольної групи – $1,87 \pm 0,11$ ($p < 0,001$), що підтверджує наявність у хворих на АГ з ожирінням зниженої чутливості периферійних тканин до інсуліну.

Для визначення взаємозв'язку ІР з рівнями адипоцитокінів хворі на АГ та ожиріння були розподілені на тертилі залежно від рівня індексу ІР НОМА: I тертиль – НОМА $\leq 4,25$ ($n=24$), II тертиль – НОМА від 4,25 до 7,78 ($n=25$), III тертиль – НОМА $\geq 7,78$ ($n=21$). Рівень ірисину у хворих на АГ й ожиріння зменшувався відповідно до збільшення ступеня ІР. Так, у пацієнтів з рівнем ІР 4,25 вміст ірисину становив $1,96 \pm 0,06$ нг/мл, у підгрупі хворих, де індекс НОМА дорівнював від 4,25 до 7,78 рівень ірисину склав $1,28 \pm 0,04$ нг/мл, а у осіб третьої підгрупи – $0,55 \pm 0,05$ нг/мл ($p < 0,05$).

Рівень несфатину-1 у хворих першої підгрупи склав $5,92 \pm 0,04$ нг/мл, що на 20,85% менше, ніж відповідний показник у хворих другої підгрупи ($p < 0,05$) та на 34,73% менше, ніж у третій підгрупі, де значення цього показника дорівнювало $9,07 \pm 0,04$ ($p < 0,05$).

Підтверджують нашу гіпотезу дані кореляційного аналізу: ірисин мав сильні негативні зв'язки з рівнем інсуліну ($r = -0,55$; $p < 0,05$), індексом НОМА ($r = -0,64$; $p < 0,05$).

За результатами кореляційного аналізу, виявлено прямий кореляційний зв'язок між рівнем інсулінемії та несфатину-1 в усіх групах, найбільш тісний у хворих на АГ з супутнім ожирінням $r = 0,58$ ($p < 0,01$) порівняно з хворими на артеріальну гіпертензію без ожиріння $r = 0,47$ ($p < 0,01$). Це підтверджує виявлений зв'язок між індексом НОМА та рівнем несфатину-1 в усіх групах, особливо у групі на АГ й ожиріння, $r = 0,39$ та $r = 0,36$ ($p < 0,01$) відповідно.

Отримані дані вказують на те, що ірисин має патогенетичне значення у формуванні метаболічних порушень, що передують або пов'язані з розвитком і прогресуванням ІР у хворих на АГ й ожиріння. Асоціація рівня ірисину з ожирінням була досліджена у роботі Belviranlı M. та співавторів, котрі також отримали негативні кореляційні зв'язки між ірисином та інсуліном ($r=-0,648$, $p<0,05$), НОМА-ІР ($r=-0,664$, $p<0,05$) [101]. Тоді як Kurdiova T. та співавтори виявили більш низький рівень сироваткового ірисину у чоловіків з ожирінням, ніж у чоловіків, які не страждають на ожиріння, і підвищену експресію мРНК білка 5 (FNDC5), що містить фибронектин III типу (попередник ірисину) у скелетних м'язах і жировій тканині у чоловіків з ожирінням, що свідчить про те, що секреція ірисину в цій тканині стимулюється у відповідь на ожиріння [208]. Roca-Rivada A. та співавтори виявили експресію мРНК FNDC5 в білому жирі та залучення адипонектину до регуляції рівня ірисину при ожирінні [209]. Liu та співавтори показали, що рівень ірисину був високим у пацієнтів з недіабетичним ожирінням і нижче у пацієнтів з ЦД 2 типу, що вказує на те, що регуляція секреції ірисину може різнитися між пацієнтами з діабетом і без нього. Крім того, повідомлялося про механізм, в якому стимулюється секреція компенсаторного ірисину у відповідь на зниження метаболізму глюкози/ліпідів у пацієнтів з недіабетичним ожирінням [210]. Ці дослідження показують складність секреторної відповіді ірисину, і ,особливо, механізми зворотного зв'язку в тканинах, відмінних від скелетних м'язів. Раніше встановлено, що ірисин, що виділяється в кров, підвищує резистентність до інсуліну за рахунок збільшення експресії гена білка 1 (UCP1) [211].

Таким чином, ірисин може бути використан як новий біомаркер розвитку та прогресування ІР у хворих з поєднаним перебігом АГ й ожиріння.

Нами встановлено наявність зв'язків між рівнем несфатину-1 та показниками вуглеводного обміну у хворих на АГ й ожиріння за даними кореляційного аналізу, а саме з інсуліном та індексом НОМА, що може бути пояснено стимуляцією β -клітин підшлункової залози, як демонструють попередні лабораторні дослідження [112]. Так само, за результатами Візір М.О. у пацієнтів з АГ, ожирінням і

нормоглікемією рівень несфатину-1 позитивно корелює з показниками глюкози, інсуліну крові, індексом НОМА-IR; при супутньому предіабеті спостерігається негативний кореляційний зв'язок з рівнем постпрандіальної глюкози; при поєднанні АГ, ожиріння та цукрового діабету 2 типу – негативний кореляційний зв'язок з рівнем інсуліну, індексом НОМА-IR [212].

За результатами оцінки показників ліпідного профілю крові хворих не виявлено достовірної різниці між рівнями ЗХС – $4,61 \pm 0,13$ ммоль/л та $4,12 \pm 0,11$ ммоль/л, ЛПНЩ – $2,79 \pm 0,09$ ммоль/л та $2,29 \pm 0,12$ ммоль/л, ЛПВЩ – $1,21 \pm 0,07$ ммоль/л та $1,43 \pm 0,06$ ммоль/л ($p > 0,05$) у хворих на АГ з ожирінням та без нього відповідно.

Виявлено достовірну різницю між показниками ЛПДНЩ – $0,61 \pm 0,03$ ммоль/л та $0,34 \pm 0,04$ ммоль/л ($p < 0,05$) та рівнем ТГ – $1,33 \pm 0,10$ ммоль/л та $0,86 \pm 0,04$ ($p < 0,05$) у хворих на АГ з ожирінням і без нього відповідно.

Проведений кореляційний аналіз демонструє прямий зв'язок рівня несфатину-1 з проатерогенними та зворотній кореляційний зв'язок з антиатерогенними субпопуляціями холестерину крові в групах хворих на АГ (Табл. 3.8). У групі хворих на АГ з супутнім ожирінням виявлено кореляційний зв'язок середньої інтенсивності між рівнем несфатину-1 з рівнем ЗХС ($r=0,58$, $p < 0,05$), ХС ЛПНЩ ($r=0,47$, $p < 0,05$) та ХС ЛПДНЩ ($r=0,41$, $p < 0,05$), а також з рівнем ТГ ($r=0,54$, $p < 0,05$), та зворотній кореляційний зв'язок з рівнем ХС ЛПВЩ ($r=-0,28$, $p < 0,05$).

У групі хворих на АГ без ожиріння також виявлено прямий кореляційний зв'язок між рівнем несфатину-1 з рівнем ЗХС ($r=0,58$; $p < 0,05$), ХС ЛПНЩ ($r=0,47$; $p < 0,05$) та ХС ЛПДНЩ ($r=0,41$; $p < 0,05$), а також з рівнем ТГ ($r=0,54$; $p < 0,05$), та зворотній кореляційний зв'язок з рівнем ХС ЛПВЩ ($r=-0,28$; $p < 0,05$).

Принципи взаємозв'язку рівня несфатин-1 з показниками ліпідного профілю ідентичні таким у роботах інших авторів: при збільшенні рівня несфатин-1 ліпідний профіль пацієнтів має більш атерогенний характер – знижується рівень ХС ЛПВЩ і підвищується концентрація ТГ і ХС ЛПДНЩ [212]. Це може пояснюватися тим, що рівень несфатину-1 підвищується при збільшенні кількості

жирової тканини (відповідно, зі ступенем ожиріння) [213], що в свою чергу супроводжується прогресуванням дисліпідемії [214].

Отже, за результатами нашого дослідження встановлено наявність зв'язків між рівнем несфатину-1 і метаболічними показниками у хворих на АГ й ожиріння.

У ході кореляційного аналізу встановлено прямий, слабкої сили зв'язок між ірисинемією та ХС ЛПВЩ ($r=0,33$; $p < 0,05$) та сильний зворотни зв'язок між рівнем ірисину у хворих на АГ та ожиріння та рівнями ЗХС ($r=0,76$; $p < 0,05$) та ХС ЛПДНЩ ($r=-0,71$; $p < 0,05$) та середньої сили зворотній зв'язок між рівнями ірисину та ТГ ($r=-0,71$; $p < 0,05$).

32 % обстежених хворих у групі з ізольованою АГ мали підвищений рівень ЗХС та ХС ЛПНЩ або ХС ЛПНЩ, що типово для II-а типу дисліпідемій, у 20 % обстежених хворих з цієї групи картина ліпідного профілю була схожа з дисліпідемією II-в типу – підвищення вмісту ЗХС, ХС ЛПНЩ, ХС ЛПДНЩ, ТГ, 10 % обстежених хворих мали ізольоване підвищення рівня ТГ сироватки крові, у 28 % хворих усі параметри були в межах норми.

У групі хворих на АГ з ожирінням I ступеня у 26 % обстежених хворих усі параметри були в межах норми, 28 % обстежених хворих мали підвищений рівень ХС і ХС ЛПНЩ або ХС ЛПНЩ, що типово для II-а типу дисліпідемій, у 30 % обстежених хворих картина ліпідного профілю була схожа з дисліпідемією II-в типу – підвищення рівня ЗХС, ТГ, ХС ЛПНЩ, ХС ЛПДНЩ. У 16 % обстежених хворих відзначалося ізольоване підвищення рівня ТГ сироватки крові.

Групу з ожирінням II ст. складала 27 % хворих з нормальним ліпідним профілем, 26 % хворих мали підвищений рівень ХС й ХС ЛПНЩ або ХС ЛПНЩ, що типово для II-а типу дисліпідемій, у 24 % хворих картина ліпідного профілю була схожа з дисліпідемією II-в типу – підвищення рівня ЗХС, ХС ЛПНЩ, ХС ЛПДНЩ, ТГ, у 23 % хворих відзначалося ізольоване підвищення рівня ТГ сироватки крові.

У групі хворих на АГ з високими ступенями ожиріння тільки 11 % обстежених хворих мали нормальний ліпідний профіль, що достовірно нижче, ніж

в інших групах ($p < 0,05$). Дисліпідемії у хворих цієї групи розподілялися так: у 41 % обстежених хворих був підвищений рівень ХС і ХС ЛПНЩ або ХС ЛПНЩ, що типово для II-а типу дисліпідемій, у 20 % обстежених хворих картина ліпідного профілю була схожа з дисліпідемією II-б типу – підвищення рівня ЗХС, ХС ЛПНЩ, ХС ЛПДНЩ, ТГ, у 28 % обстежених хворих відмічалось ізольоване підвищення рівня ТГ сироватки крові, що було достовірно вище, ніж у пацієнтів з ізольованою АГ та ожирінням I ст. ($p < 0,05$).

Таким чином, наявність та ступінь ожиріння асоціювалася з порушенням вуглеводного та ліпідного обмінів у вигляді гіперінсулінемії, збільшення ступеня ІР та підвищення ХС ЛПДНЩ та ТГ, що відповідало II-а та II-б типам дисліпідемій за D. Fredrickson.

Для визначення ролі ірисину в структурно-функціональній перебудові міокарду ЛШ хворі на АГ та ожиріння були розподілені на підгрупи в залежності від ірисинемії: 1 підгрупа – $< 1,19 \pm 0,03$ нг/мл ($n=31$), 2 підгрупа – $> 1,19 \pm 0,03$ нг/мл ($n=39$).

КДО склав $227,16 \pm 2,19$ мл і $155,44 \pm 2,34$ мл у хворих 1 та 2 підгруп відповідно, у хворих 2 підгрупи КДО був менше на 31,57 % порівняно з хворими 1 підгрупи ($p < 0,05$). КСО склав $101,21 \pm 1,34$ мл і $80,26 \pm 1,42$ мл у хворих 1 та 2 підгруп відповідно, у хворих 2 підгрупи КСО був менше на 20,70 % порівняно з хворими 1 підгрупи ($p < 0,05$). У хворих 1 та 2 підгруп КДР становив $7,28 \pm 0,06$ см і $4,11 \pm 0,07$ см відповідно. КДР був на 43,54 % нижче у хворих 2 підгрупи порівняно з 1 підгрупою ($p < 0,05$). У хворих 1 та 2 підгруп КСР становив $5,86 \pm 0,05$ см і $3,49 \pm 0,04$ см відповідно та був на 40,44 % нижче у хворих 2 підгрупи порівняно з 1 підгрупою ($p < 0,05$). ЛП мало наступний розмір $4,77 \pm 0,05$ см і $3,26 \pm 0,07$ см у хворих 1 та 2 підгруп відповідно; у хворих 2 підгрупи ЛП було менше на 31,66 %, ніж у хворих 1 підгрупи ($p < 0,05$). Така ж сама тенденція визначалася щодо ММЛШ: $284,56 \pm 6,6$ г та $217,31 \pm 5,9$ г у хворих 1 та 2 підгруп, причому у хворих 2 підгрупи на 23,63 % менша, ніж у хворих 1 підгрупи відповідно ($p < 0,05$). ФВ, навпаки, була нижче на 16,59 % у хворих 1 підгрупи, ніж

у хворих 2 підгрупи відповідно та склала $49,32 \pm 0,61$ % і $59,13 \pm 0,73$ % у хворих 1 та 2 підгруп відповідно ($p < 0,05$).

Одержані вище результати знайшли відображення в кореляційному аналізі. Кореляційний аналіз виявив достовірні зворотні зв'язки ірисину з КДО ($r = -0,44$, $p < 0,05$), КСО ($r = -0,53$, $p < 0,05$), КДР ($r = -0,36$, $p < 0,05$), КСР ($r = -0,62$, $p < 0,05$), ММЛШ ($r = -0,29$, $p < 0,05$) та прямий з ФВ ($r = 0,41$, $p < 0,05$) та ІТСМЛШ ($r = 0,36$, $p < 0,05$).

Для визначення ролі несфатину-1 у ремоделюванні міокарда ЛШ у хворих на АГ та ожиріння нами проведено аналіз структурно-функціональних змін міокарда, а також встановлено характер міжсистемних взаємозв'язків залежно від виразності несфатинемії. Із цією метою хворі були розподілені на підгрупи в залежності від рівня несфатину-1: 1 підгрупа – $< 6,95 \pm 0,04$ нг/мл ($n = 37$), 2 підгрупа – $> 6,95 \pm 0,04$ нг/мл ($n = 33$).

Достовірних відмінностей у залежності від виразності несфатинемії у хворих на артеріальну гіпертензію та ожиріння щодо таких показників кардіогемодинаміки, як ВТМШП, ВТЗСЛШ, ТЗСЛШ, ТМШП і розмір аорти виявлено не було ($p > 0,05$). КДО дорівнював $182,39 \pm 2,16$ мл та $238,18 \pm 2,41$ мл у хворих 1 та 2 підгруп відповідно, причому у хворих 2 підгрупи КДО на 23,42 % вище, ніж у хворих 1 підгрупи ($p < 0,05$). КСО склав $84,47 \pm 1,49$ мл та $103,45 \pm 1,68$ мл у хворих 1 та 2 підгруп відповідно, у хворих 2 підгрупи КСО був вище на 18,35 % порівняно з хворими 1 підгрупи ($p < 0,05$). У хворих 1 та 2 підгруп КДР становив $4,91 \pm 0,06$ см та $7,42 \pm 0,05$ см відповідно. КДР був на 33,83 % вище у хворих 2 підгрупи порівняно з 1 підгрупою ($p < 0,05$). У хворих 1 та 2 підгруп КСР становив $3,82 \pm 0,05$ см та $6,01 \pm 0,05$ см відповідно та був на 36,44 % вище у хворих 2 підгрупи порівняно з 1 підгрупою ($p < 0,05$). ЛП мало наступний розмір $3,31 \pm 0,04$ см та $4,89 \pm 0,03$ см у хворих 1 та 2 підгруп відповідно; у хворих 2 підгрупи ЛП було більше на 32,31 %, ніж у хворих 1 підгрупи ($p < 0,05$). Така ж сама тенденція визначалася щодо ММЛШ: $228,51 \pm 5,9$ г і $281,37 \pm 9,1$ г у хворих 1 та 2 підгруп, причому у хворих 2 підгрупи на 18,79 % більша, ніж у хворих 1 підгрупи відповідно ($p < 0,05$). ФВ, навпаки, була вище на 14,59 % у хворих 1 підгрупи, ніж

у хворих 2 підгрупи відповідно та склала $58,12 \pm 0,43$ % і $49,64 \pm 0,51$ % у хворих 1 та 2 підгруп відповідно ($p < 0,05$).

Одержані вище результати знайшли відображення в кореляційному аналізі. Так, несфатин-1 продемонстрував вірогідні прямі зв'язки з КДО ($r=0,41$, $p < 0,05$), КСО ($r=0,46$, $p < 0,05$), КДР ($r=0,54$, $p < 0,05$), КСР ($r=0,35$, $p < 0,05$) та зворотній з ФВ ($r=-0,37$, $p < 0,05$).

Таким чином, наші дані показують, що рівень несфатину-1 в сироватці крові впливає на зменшення здатності міокарду до скорочення, окрім того, наше дослідження доводить, що поряд зі зменшенням скоротливості міокарду відбувається збільшення розмірів серця та його порожнин у хворих на АГ й ожиріння.

Нами встановлено, що найвищий рівень несфатину-1 визначався у хворих на АГ. Проте, існують дослідження, що повідомляють про асоціацію між низькими рівнями несфатину-1 і підвищеним систолічним і діастолічним артеріальним тиском [215]. Хоча базові рівні несфатину-1 мають протизапальну дію, його низький рівень збільшує запалення, що може привести до розвитку АГ. Однак високі рівні несфатину-1 також можуть призводити до АГ за рахунок збільшення запалення та ендотеліальної дисфункції [216,217]. Повідомляється, що несфатин-1 відіграє певну роль у розвитку АГ, особливо у пацієнтів з ожирінням [218]. Продемонстровано, що несфатин-1 володіє гіпертензивним ефектом через його центральну взаємодію з окситоциновими рецепторами [111]. У дослідженні Figen Kir Sahin та співавторів було виявлено, що несфатин-1 має сильну кореляцію з систолічним і діастолічним артеріальним тиском [219]. Отже, на сьогодні отримані суперечливі дані з приводу ролі несфатину-1 у розвитку АГ, що вимагає проведення подальших досліджень у цьому напрямку [220].

Отримані нами результати свідчать про асоціацію рівня несфатину-1 із ремоделюванням ЛШ у хворих на АГ й ожиріння. Нами встановлено, що при збільшенні рівня несфатину-1 у сироватці крові хворих відбувається збільшення КДО, КСО, КДР, КСР та зменшення ФВ ЛШ. Також нами отримані дані щодо наявності прямих кореляційних зв'язків між рівнем несфатину та КДО, КСО,

КДР, КСР та зворотного зв'язку з ФВ у обстежених хворих. Дослідження, проведені на тваринах, демонструють, що функції серця, включаючи КДО, КСО та ФВ, модулюються екзогенним несфатином-1. Цей ефект, швидше за все, обумовлений дією несфатину-1 безпосередньо на серцевий м'яз, а не на судини, як зазначалось раніше. Потрібні подальші дослідження, щоб визначити зв'язок показниками кардіогемодинаміки та рівнем несфатину-1.

Поняття стратифікації ризику розвитку серцево-судинних ускладнень у хворих на АГ та ожиріння передбачає загальну стратегію профілактики, лікування і прогнозу з урахуванням особистісних, медичних і соціальних характеристик пацієнта.

Виходячи з цього, методологія вивчення взаємозв'язків, що відображають метаболічні порушення у хворих на АГ, повинна відповідати вимогам системного аналізу та доказової медицини.

Метою даного фрагменту дослідження була побудова моделі, що дозволяє прогнозувати розвиток серцево-судинних ускладнень, а саме інфаркту міокарду та інсульту, на підставі клінічних, біохімічних та гемодинамічних даних пацієнтів.

Для того щоб обрати показники, які в комплексі значимо впливали на результат, при побудові рівняння логістичної регресії був використаний метод послідовного включення параметрів. Достовірність отриманої моделі – $p=0,00001$, кількість збігів розрахункових наслідків із групою спостереження – 97,3%.

Для дихотомічної логістичної регресії прогнозована змінна, має лише два значення: «1» – подія відбулася та «0» у супротивному випадку. Результат підрахунку при проведенні прогнозу попадає в інтервал 0 – 1 і може бути інтерпретований, як імовірність прогнозованої події. Такі властивості регресійного рівняння забезпечуються застосуванням наступного регресійного рівняння (логіт-перетворення):

$$P = \frac{1}{1 + e^{-y}}$$

де P – імовірність того, що відбудеться подія, що прогнозується; e – основа натуральних логарифмів 2,71; y – стандартне рівняння лінійної регресії: $y = x_1 * k_1 + x_2 * k_2 + \dots + x_n * k_n + c$, де y – величина залежної змінної, x_i – значення незалежних змінних, k_i – коефіцієнти при незалежних змінних, c – константа.

Кожний з коефіцієнтів пропорційний вкладу незалежної змінної в прогнозований показник. Використовувався метод покрокової регресії, що дозволяє включати в модель лише предиктора з суттєвим вкладом у прогноз.

Відносний внесок окремих предикторів виражається величиною статистики (WaldChi-Square).

Після відсівання менш значущих предикторів отримали наступний набір з 6 змінних: концентрації ірисину, несфатину-1, ІМТ, рівень ТГ, КСО і ФВ.

Наявність серцево-судинних ускладнень кодували значенням 1, відсутність як 0. Логістична модель, що включає наведені показники дозволила прогнозувати розвиток серцево-судинних ускладнень з чутливістю 94,86% і специфічністю 88,35%. Для збільшення якості прогнозу ми замінили кількісні змінні їх поданням у ранжируваному вигляді. Ранг показника (у нашому випадку 0 або 1) призначався залежно від того більше або менше його значення ніж точка поділу (cut-off value) – величина при якій сума чутливості та специфічності досліджуваного незалежного показника по відношенню до прогнозованого є максимальною. Вибір точки поділу проводили шляхом побудови ROC (Receiver Operator Characteristic) кривих на площині чутливість – специфічність. Площа під такою кривою – є інтегральною характеристикою прогностичних якостей досліджуваного предиктора.

У якості предикторного значення за даними аналізу ROC кривої було отримано значення концентрації ірисину $< 1,08$ нг/мл, що з чутливістю – 63,6% і максимальною специфічністю 97,2% дозволяє прогнозувати ускладнений перебіг АГ та ожиріння.

За даними ROC-кривої концентрація несфатину-1 виявила предикторні властивості щодо ускладненого перебігу АГ та ожиріння при збільшенні його значення $> 7,86$ нг/мл, що обумовлює можливість його використання як маркера

несприятливого перебігу з урахуванням високої чутливості (69,7%) і специфічності (93,1%).

За умов значення $IMT > 26,79 \text{ кг/м}^2$ чутливість цього показника у прогнозуванні ускладненого перебігу АГ та ожиріння склала 69,7 %, а специфічність – 75 %.

Тоді як, рівень ТГ при значенні більшому за 1,31 ммоль/л виявив предикторні властивості з чутливістю 57,6 % і специфічністю 84,7 %.

Щодо показників кардіогемодинаміки, то найвищу прогностичну значимість мали КСО і ФВ, за умов $> 171 \text{ мл}$ для першого показника та $< 36 \%$ – для другого з чутливістю 84,8% і специфічністю 47,2 % у першому випадку та чутливістю 93,9% і специфічністю 76,4 % – у другому.

Розрахунок імовірності розвитку ускладненого перебігу АГ та ожиріння визначався за наступною формулою:

$$\text{ризик серцево-судинних ускладнень} = 1/(1+\text{Exp}^{(-Y)}),$$

де $Y = \text{ірисин} \times 1,67 + \text{несфатин-1} \times 2,36 + IMT \times 3,12 + TG \times 1,58 + KCO \times 1,45 - \text{ФВ} \times 3,32 - 3,97$.

Змінні, що входять у рівняння кодували як 1 за наступних умов: концентрація ірисину $< 1,08 \text{ нг/мл}$; концентрація несфатину-1 $> 7,86 \text{ нг/мл}$; $IMT > 26,79 \text{ кг/м}^2$; рівень ТГ $> 1,31 \text{ ммоль/л}$; КСО $> 171 \text{ мл}$ і ФВ $< 36 \%$.

Якщо умови не виконувалися, змінні кодували нульовим значенням. При використанні кодованих змінних результат прогнозу покращився. Чутливість склала 93%, специфічність також 91%. Сумарно помилковий прогноз розвитку серцево-судинних ускладнень склав лише 8%. Отже, серед усіх показників, що вивчалися, найбільшу чутливість у прогнозуванні ускладненого перебігу АГ та ожиріння, мали концентрації ірисину, несфатину-1, ІМТ, рівень ТГ, КСО і ФВ, тому ми можемо стверджувати, що ці показники є маркерами серцево-судинного ризику.

Із метою проведення порівняльної оцінки ефективності різних типів антигіпертензивної терапії в подальшому дизайн дослідження виглядав наступним чином: було сформовано дві підгрупи спостереження: перша група

(n=20), пацієнти котрої додатково до раміприлу 10 мг отримали амлодипін у добовій дозі 5 мг; друга група (n=16), де було призначено лерканідипін у добовій дозі 5 мг (III етап).

IV етап відбувався через три місяці, протягом якого оцінювали параметри вуглеводного, ліпідного, адипокінового обмінів і структурно-функціональні параметри серця.

Для досягнення однорідності груп хворих за параметрами, що вивчались до лікування, було проведено рандомізацію хворих на АГ й ожиріння методом послідовних номерів, після підписання добровільної згоди пацієнтами. Із таблиці випадкових чисел відбирали необхідну кількість чисел і кожному хворому надавали відповідний номер. На момент включення у дослідження за рівнями досліджуваних показників групи обстежених хворих були статистично порівняними ($p>0,05$).

Показники вуглеводного обміну у хворих на АГ й ожиріння в динаміці лікування протягом 3 місяців наведені в таблиці 4.1. Вірогідних відмінностей щодо динаміки рівнів глюкози натщесерце встановлено не було ні у 1, ні у 2 групах ($p>0,05$). У пацієнтів 1 групи через 3 місяці лікування відбулись наступні зміни: рівень інсуліну знизився на 26,69 %, НОМА – на 24,42 %, На тлі лікування раміприлом у комбінації з лерканідіпіном відзначено зменшення рівнів інсуліну на 44,26 %, НОМА на 45,59 %. Отже, проведене дослідження довело ефективність використання обох схем лікування у хворих на АГ й ожиріння за рахунок позитивного впливу на показники вуглеводного обміну у вигляді зменшення інсулінемії, ступеня інсулінорезистентності.

Проведений порівняльний аналіз продемонстрував відсутність змін щодо рівня глюкози натщесерце, в залежності від двох запропонованих схем лікування ($p>0,05$). Проте, слід відзначити, що у пацієнтів 2 групи гуморально-метаболичні показники набули більш суттєвих змін. Так, у пацієнтів 2 групи рівень інсуліну зменшився на 17,57 % більше у порівнянні з пацієнтами 1 групи, НОМА – на 21,17 %.

Вірогідних відмінностей щодо динаміки рівнів ЗХС, ХС ЛПНЩ, КА, встановлено не було ні у 1, ні у 2 групах ($p>0,05$). У пацієнтів 1 групи через 3 місяці лікування відбулись наступні зміни: рівень ХС ЛПДНЩ – на 26,98 %, ТГ – на 28,15 %, а рівень ХС ЛПВЩ, навпаки, підвищився на 22,30 % відповідно ($p<0,05$). На тлі лікування раміприлом у комбінації з лерканідипіном відзначено зменшення рівнів ХС ЛПДНЩ на 35,59 %, ТГ на 41,67 %, і підвищення рівня ХС ЛПВЩ на 28,22 % ($p<0,05$).

Отже, проведене дослідження довело ефективність використання обох схем лікування у хворих на АГ й ожиріння за рахунок позитивного впливу на показники ліпідного обміну у вигляді зменшення проатерогенних і збільшення антиатерогенних фракцій ліпідограми.

Проведений порівняльний аналіз продемонстрував відсутність змін щодо ЗХС, ХС ЛПНЩ, КА, у хворих на АГ й ожиріння в залежності від двох запропонованих схем лікування ($p>0,05$). Проте, слід відзначити, що у пацієнтів 2 групи гуморально-метаболічні показники набули більш суттєвих змін. Так, у пацієнтів 2 групи рівень ХС ЛПДНЩ – на зменшився на 8,61 % більше у порівнянні з пацієнтами 1 групи, ТГ – на 13,52 %, а рівень ХС ЛПВЩ – підвищився на 5,92 % ($p<0,05$).

У пацієнтів 1 групи через 3 місяці лікування відбулись наступні зміни: рівень несфатину-1 знизився на 27,67 %, а рівень ірисину, навпаки, підвищився на 48,15 % ($p<0,05$). На тлі лікування раміприлом у комбінації з лерканідипіном відзначено зменшення рівня несфатину-1 на 55,94 і підвищення рівня ірисину на 57,28 % ($p<0,05$).

Отже, проведене дослідження довело ефективність використання обох схем лікування у хворих на АГ й ожиріння за рахунок позитивного впливу на показники адипокінового обміну у вигляді зменшення несфатинемії і збільшення ірисинемії.

Слід відзначити, що у пацієнтів 2 групи гуморально-метаболічні показники набули суттєвих змін. Так, у пацієнтів 2 групи рівень несфатину-1 зменшився на 28,27 %, а рівень ірисину підвищився на 9,13 %. ($p<0,05$).

Вірогідних відмінностей щодо динаміки рівнів ТЗСЛШ і ФВ встановлено не було ні у 1, ні у 2 групах ($p > 0,05$). У пацієнтів 1 групи через 3 місяці лікування відбулись наступні зміни: рівень систолічного АТ (САТ) знизився на 24,93 %, діастолічного АТ (ДАТ) – на 14,15 %, КСО – на 18,73 %, КДО – на 35,27 %, КСР – на 26,80 %, КДР – на 35,13 %, ТМШП – на 6,08 %. На тлі лікування раміприлом у комбінації з лерканідіпіном відзначено зменшення рівнів САТ на 26,06 %, ДАТ на 15,78 %, КСО на 19,54 %, КДО на 38,52 %, КСР на 24,61 %, КДР на 31,70 % ($p < 0,05$).

Отже, проведене дослідження довело ефективність використання обох схем лікування у хворих на АГ й ожиріння за рахунок позитивного впливу на показники морфо-функціональних параметрів серця у вигляді покращення геометрії ЛШ.

Проведений порівняльний аналіз продемонстрував відсутність змін щодо рівнів САТ, ДАТ, КДО, КСО, КДР, КСР, ТМШП, ТЗСЛШ, ФВ у хворих на АГ й ожиріння в залежності від двох запропонованих схем лікування ($p > 0,05$).

Таким чином ефективність застосування комбінації іАПФ та АК у хворих на АГ й ожиріння була також доведена іншими дослідниками та має низку пояснень. Відомо, що іАПФ та АК знижують рівень АТ за рахунок ефекту вазодилатації та володіють натрійуретичною дією [200]. Однак шляхи, якими досягаються такі дії значно відрізняються. Клінічна ефективність іАПФ пояснюється їх здатністю пригнічувати активність ренін-ангіотензин-альдостеронової та симпатoadреналової систем, у той час як АК викликають активацію цих гормональних систем [201,202]. АК, блокуючи внутрішньоклітинну міграцію іонів кальцію в клітини гладеньких м'язів і кардіоміоцитів, призводять до зниження АТ завдяки зменшенню периферичного судинного опору. На додаток до цього дигідропіридинові АК стимулюють натрійурез і, отже, показані хворим з ожирінням. Для призначення АК у хворих з ожирінням є спеціальні показання. Перш за все вони не викликають метаболічних порушень, що знайшло підтвердження в дослідженні ARIC, відповідно до результатів якого призначення АК не асоціювалося з підвищеним ризиком розвитку цукрового діабету [203].

ІАПФ сприятливо впливають на метаболічні порушення, покращуючи інсулінову чутливість з відсутністю несприятливих впливів на обмін вуглеводів [204]. У дослідженні ARIC використання іАПФ асоціювалося з підвищеним ризиком розвитку цукрового діабету [203]. Більш того, в двох дослідженнях – Heart Outcomes Prevention Evaluation і Eurodiab Controlled trial of Lisinopril in Insulin-dependent Diabetes (EUCLID) повідомлялося про зниження ризику розвитку цукрового діабету 2 типу та його ускладнень при застосуванні іАПФ. Перевага застосування іАПФ обумовлено також частим поєднанням ожиріння з гіпертрофією ЛШ, серцевою недостатністю [205], дисфункцією нирок, тобто тими станами, при яких ці препарати роблять позитивний ефект.

Обґрунтуванням для призначення комбінації іАПФ та АК є дослідження ASCOT, в якому брали участь пацієнти на АГ високого ризику. Важливою перевагою застосування цих препаратів є те, що вони не мають значних протипоказань, не впливають негативно на ліпідний та вуглеводний обмін, зменшують симптоматику хронічної серцевої недостатності, підвищують тривалість та покращують якість життя. Призначення даної комбінації призводить до зменшення загальної та серцево-судинної смертності [206].

Таким чином, призначення комбінації іАПФ та АК у хворих на АГ й ожиріння, за результатами нашого дослідження є обґрунтованим. Перевагу слід надавати застосуванню раміприлу та лерканідіпіну за рахунок більш позитивного впливу на показники вуглеводного, ліпідного та адипокінового обмінів [207].

Отже, у лікуванні хворих на АГ й ожиріння, у разі неефективності монотерапії іАПФ, перевагу слід надавати призначенню комбінації іАПФ й АК. Та разом з цим, застосування раміприлу та лерканідіпіну більш доцільне у хворих з коморбідністю АГ й ожиріння за рахунок кращого впливу на стан гуморальних та метаболічних показників.

ВИСНОВКИ

1. У дисертаційній роботі представлено нове вирішення одного з актуальних питань сучасної терапії – підвищення ефективності діагностики, лікування та прогнозування перебігу артеріальної гіпертензії з супутнім ожирінням на підставі визначення патогенетичної ролі дисбалансу адипоцитокінів та встановлення зв'язку з порушеннями вуглеводного та ліпідного обмінів, структурно-функціональними змінами серця шляхом комплексної оцінки.

2. У хворих на артеріальну гіпертензію й ожиріння рівень ірисину у сироватці крові був на 37,7% нижче, ніж у пацієнтів з нормальною масою тіла та становив $1,19 \pm 0,03$ нг/мл ($p < 0,001$) і на 61,61% – у осіб контрольної групи ($p < 0,001$), що обумовлює внесок даного адипокіну у патогенез коморбідної патології.

3. Поєднаний перебіг артеріальної гіпертензії та ожиріння супроводжується підвищенням рівня несфатину-1 на 33,67% порівняно з особами групи контролю та дорівнює $6,95 \pm 0,04$ нг/мл ($p < 0,001$) і зменшенням рівня цього гормону жирової тканини на 13,88% порівняно з пацієнтами з нормальною масою тіла ($p < 0,001$).

4. Вуглеводний обмін оцінювали як порушений у хворих на артеріальну гіпертензію та ожиріння при підвищенні рівня несфатину-1 до $6,95 \pm 0,04$ нг/мл за рахунок гіперінсулінемії та зниження чутливості тканин до інсуліну, а прогресування інсулінорезистентності відбувалось на тлі зменшення вмісту ірисину в сироватці крові від $1,96 \pm 0,06$ нг/мл до $0,55 \pm 0,05$ нг/мл; встановлено прямий кореляційний зв'язок середньої інтенсивності між рівнями загального холестерину та несфатину-1 ($r = 0,58$; $p < 0,05$) і зворотній з рівнем ірисину ($r = -0,76$; $p < 0,05$), холестерину ліпопротеїдів низької щільності та рівнем несфатину-1 ($r = 0,47$; $p < 0,05$), холестерину ліпопротеїдів дуже низької щільності та рівнем несфатину-1 ($r = 0,41$; $p < 0,05$) і зворотній з рівнем ірисину ($r = -0,71$; $p < 0,05$), тригліцеридів та несфатину-1 ($r = 0,54$; $p < 0,05$) і зворотній кореляційний зв'язок з

рівнем ірисину ($r=-0,71$; $p<0,05$), холестерину ліпопротеїдів високої щільності з рівнем ірисину ($r=0,33$; $p<0,05$) і зворотній з рівнем несфатину-1 ($r=-0,28$; $p<0,05$).

5. У пацієнтів на артеріальну гіпертензію та ожиріння встановлено, що зменшення вмісту у сироватці крові ірисину $<1,19\pm 0,03$ нг/мл та підвищений вміст у сироватці крові несфатину-1 $>6,95\pm 0,04$ нг/мл призводять до структурно-функціональних змін у міокарді лівого шлуночка у вигляді зменшення здатності міокарда до скорочення та збільшення його порожнин і розмірів.

6. Маркерами ускладненого перебігу артеріальної гіпертензії та ожиріння є концентрація ірисину нижча за 1,08 нг/мл, концентрація несфатину-1 вища за 7,86 нг/мл, індекс маси тіла вищий за 26,79 кг/м², рівень тригліцеридів більше 1,31 ммоль/л, кінцевий систолічний об'єм більше 171 мл і фракція викиду лівого шлуночка нижче 36 %.

7. Проведена оцінка ефективності антигіпертензивної терапії продемонструвала, що застосування у схемі терапії комбінації раміприлу та лерканідіпіну призвело до більш значущих змін: до зменшення рівня інсуліну на 17,57 %, індексу інсулінорезистентності – на 21,17 %, несфатину-1 – на 28,27 %, холестерину ліпопротеїдів дуже низької щільності – на 8,61 %, тригліцеридів – на 13,52 %, а рівні ірисину та холестерину ліпопротеїдів високої щільності підвищилися на 9,13 % та 5,92 % відповідно ($p<0,05$) порівняно з терапією раміприлом та амлодипіном.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Із метою прогнозування зниження чутливості тканин до інсуліну, атерогенної перебудови ліпідного обміну та розвитку структурно-функціональних змін у міокарді лівого шлуночка у вигляді зменшення здатності міокарда до скорочення та збільшення його порожнин у хворих з артеріальною гіпертензією та ожирінням рекомендується визначати рівні ірисину та несфатину-1, які при концентрації нижче $1,19 \pm 0,03$ нг/мл та $6,95 \pm 0,04$ нг/мл, відповідно, виявляють прогностичні властивості.

2. Рекомендується використання рівнів ірисину, несфатину-1, інсуліну, холестерину ліпопротеїдів дуже низької щільності, тригліцеридів та індексу інсулінорезистентності у складі мультифакторної моделі як маркерів ускладненого перебігу артеріальної гіпертензії та ожиріння. Зменшення рівня інсуліну на 17,57 %, індексу інсулінорезистентності – на 21,17 %, несфатину-1 – на 28,27 %, холестерину ліпопротеїдів дуже низької щільності – на 8,61 %, тригліцеридів – на 13,52 % та підвищення рівнів ірисину на 9,13 %, холестерину ліпопротеїдів високої щільності – на 5,92 % є підставою для несприятливого прогнозу у хворих на артеріальну гіпертензію та ожиріння.

3. Рекомендується використання комбінації раміприлу та лерканідіпіну для лікування пацієнтів з артеріальною гіпертензією та ожирінням внаслідок більш значного позитивного впливу на гуморальні та метаболічні показники у вигляді зменшення рівня несфатину-1 на 55,94 і підвищення рівня ірисину на 57,28 %, зменшення рівнів ХС ЛПДНЩ на 35,59 %, ТГ на 41,67 %, і підвищення рівня ХС ЛПВЩ на 28,22 % ($p < 0,05$).

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Лутай МІ, Лисенко ГФ. Лікування артеріальної гіпертензії фіксованою комбінацією інгібітора ангіотензинперетворювального ферменту, блокатора кальцієвих каналів і тіазидоподібного діуретика. Результати українського багатоцентрового дослідження ТРІУМФ-2. Український кардіологічний журнал. 2017;(4):16-31.
2. Ковалева ОН, Шаповалова СА, Шоп ІВ. Особенности антигипертензивной терапии у пациентов с ожирением. Артериальная гипертензия [Интернет]. 2008 [цитировано 2021 Март 11];(1). Доступно на: <http://www.mif-ua.com/archive/article/4117>
3. Філенко ЯМ. Адипокіни та гіпертонічна хвороба: клінічне та терапевтичне значення Харківська медична академія післядипломної освіти. *Здобутки клінічної і експериментальної медицини*. 2020;(2):35-40.
4. Амбросова ТМ, Ковальова ОМ. Адипонектин як валідний фактор кардіометаболічного ризику у хворих кардіоваскулярною патологією. *Експериментальна та клінічна медицина*. 2012;(3):99-105.
5. Амбросова ТМ. Метаболічний синдром: адипокінова теорія патогенезу. *Актуальні проблеми сучасної медицини*. 2013;13(4):215-9.
6. Кравчун ПГ, Кадыкова ОИ, Табаченко АС. Патогенетическое значение нарушений адипокинового обмена у больных артериальной гипертензией и ожирением. В: *Актуальные проблемы медицины. Сборник научных статей Республиканской научно-практической конференции с международным участием, посвященной 30-летнему юбилею Гомельского государственного медицинского университета*; 2020 Нояб 12-13; Гомель. Т. 5. Гомель; 2020. с. 132.
7. Шапаренко ОВ. Зміни ліпідного обміну у хворих на артеріальну гіпертензію у поєднанні з ожирінням. В: *Інновації в медицині. Тези доповідей 87-ї науково-практичної конференції студентів та молодих вчених із міжнародною участю*; 2018 Берез 22-23; Івано-Франківськ. Івано-Франківськ; 2018. с. 115.

8. Шапаренко ОВ. Зміни кінцевого діастолічного об'єму лівого шлуночка залежно від рівня несфатину-1 у хворих з артеріальною гіпертензією та ожирінням. В: Коморбідність: міждисциплінарні аспекти та сучасний пацієнт. Матеріали науково-практичної конференції, що присвячена 80-річчю кафедри пропедевтики внутрішньої медицини № 2 та медсестринства ХНМУ; 2018 Верес 27; Харків. Харків; 2018. с. 78-9.
9. Roth GA, Mensah GA, Johnson CO, Addolorato G, Ammirati E, Baddour LM, et al.; GBD-NHLBI-JACC Global Burden of Cardiovascular Diseases Writing Group. Global Burden of Cardiovascular Diseases and Risk Factors, 1990-2019: Update From the GBD 2019 Study. *J Am Coll Cardiol.* 2020 Dec 22;76(25):2982-3021. doi: 10.1016/j.jacc.2020.11.010 PMID: 33309175; PMCID: PMC7755038.
10. Горопко ОЮ. Ожиріння та артеріальна гіпертензія: сучасні погляди на патогенез, діагностику та лікування. *Сімейна медицина.* 2019;(2):18-24.
11. Амосова КМ, Руденко ЮВ. Уніфікований алгоритм антигіпертензивної терапії та контроль домашнього артеріального тиску у хворих з ймовірно резистентною артеріальною гіпертензією в амбулаторній практиці. *Український кардіологічний журнал.* 2015;(4):25-33.
12. Беловол АН, Школьник ВВ, Фадеенко ГД, Тверетинов АБ. Гипертоническая болезнь и ожирение: Монография. Тернополь: ТГМУ; 2013. 344 с.
13. Андреева АА, Школьник ВВ, Ярмыш НВ. Взаимосвязь ремоделирования сосудов и маркеров иммунного воспаления у пациентов с гипертонической болезнью на фоне абдоминального ожирения. *Научные ведомости БелГУ. Серия: Медицина. Фармация.* 2014;(4):35-9.
14. Кравчун НО. Стан інсулінорезистентності та функціональна активність бета-клітину хворих із метаболічним синдромом за наявності та відсутності мікроангіопатій. *Клінічна ендокринологія та ендокринна хірургія.* 2005;(2):23-5.
15. Berstein LM. *Macrosomy, Obesity and Cancer.* Commack: Nova Science Publishers; 1997. 195 p.
16. Павлова ЗШ, Голодников ИИ. Ожирение = воспаление. Патогенез. Чем это грозит мужчинам? *Медицинский вестник Юга России.* 2020;11(4):6-23.

17. Galic S, Oakhill JS, Steinberg GR. Adipose tissue as an endocrine organ. *Mol Cell Endocrinol.* 2010 Mar 25;316(2):129-39. doi: 10.1016/j.mce.2009.08.018 PMID: 19723556.
18. Кологривова ИВ, Винницкая ИВ, Кошельская ОА, Суслова ТЕ. Висцеральное ожирение и кардиометаболический риск: особенности гормональной и иммунной регуляции. *Ожирение и метаболизм.* 2017;14(3):3-10.
19. Гарапко ТВ. Морфологічні особливості компонентів тканин і органів при ожирінні. *Вісник проблем біології і медицини.* 2018;1(2):12-6.
20. Lihn AS, Pedersen SB, Richelsen B. Adiponectin: action, regulation and association to insulin sensitivity. *Obes Rev.* 2005 Feb;6(1):13-21. doi: 10.1111/j.1467-789X.2005.00159.x PMID: 15655035.
21. Бабак ОЯ, Ярмиш НВ, Школьник ВВ. Ожиріння як пусковий механізм адипоцитокінового каскаду. *Медицина транспорту України.* 2012;(2):94-9.
22. Dorresteijn JA, Visseren FL, Spiering W. Mechanisms linking obesity to hypertension. *Obes Rev.* 2012 Jan;13(1):17-26. doi: 10.1111/j.1467-789X.2011.00914.x PMID: 21831233.
23. Остроумова ОД, Кочетков АИ, Копченков ИИ, Фомина ВМ. Артериальная гипертензия в сочетании с избыточной массой тела и ожирением. Возможности комбинации амлодипина и лизиноприла. Часть 1. Особенности суточного профиля артериального давления и поражения сердца как органа-мишени у больных с артериальной гипертензией в сочетании с избыточной массой тела и ожирением. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии.* 2017;13(5):693-8.
24. Асташкин ЕИ, Глезер МГ. Липотоксические эффекты в сердце, наблюдаемые при ожирении. *Артериальная гипертензия.* 2009;15(3):335-41.
25. Самородская ИВ, Болотова ЕВ, Бойков СА. «Парадокс ожирения» и сердечно-сосудистая смертность. *Кардиология.* 2015;55(9):31-36.
26. de Carvalho MH, Colaço AL, Fortes ZB. Citocinas, disfunção endotelial e resistência à insulina [Cytokines, endothelial dysfunction, and insulin resistance]. *Arq Bras*

Endocrinol Metabol. 2006 Apr;50(2):304-12. Portuguese. doi: 10.1590/s0004-27302006000200016 PMID: 16767296.

27. Дружилов МА, Дружилова ОЮ, Бетелева ЮЕ, Кузнецова ТЮ. Ожирение как фактор сердечно-сосудистого риска: акцент на качество и функциональную активность жировой ткани. Российский кардиологический журнал. 2015;20(4):111-7.

28. D'Agostino RB Sr, Vasan RS, Pencina MJ, Wolf PA, Cobain M, Massaro JM, et al. General cardiovascular risk profile for use in primary care: the Framingham Heart Study. Circulation. 2008 Feb 12;117(6):743-53. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.107.699579 PMID: 18212285.

29. Forman JP, Stampfer MJ, Curhan GC. Diet and lifestyle risk factors associated with incident hypertension in women. JAMA. 2009 Jul 22;302(4):401-11. doi: 10.1001/jama.2009.1060 PMID: 19622819; PMCID: PMC2803081.

30. Neter JE, Stam BE, Kok FJ, Grobbee DE, Geleijnse JM. Influence of weight reduction on blood pressure: a meta-analysis of randomized controlled trials. Hypertension. 2003 Nov;42(5):878-84. doi: 10.1161/01.HYP.0000094221.86888.AE PMID: 12975389.

31. Mark AL. Weight reduction for treatment of obesity-associated hypertension: nuances and challenges. Curr Hypertens Rep. 2007 Nov;9(5):368-72. doi: 10.1007/s11906-007-0068-5 PMID: 18177582.

32. Груздева ЕС, Борисов НВ, Тевосян СТ. Феномен белого халата на примере уровня артериального давления. Молодой ученый. 2019;(6):46-7.

33. Nishimura R. [The Study TO Prevent Non-Insulin Dependent Diabetes Mellitus trial (acarbose)]. Nihon Rinsho. 2005 Feb;63 Suppl 2:478-82. Japanese. PMID: 15779425.

34. Landecho MF, Moncada R, Valentí V, Fruhbeck G. Cardiovascular Prevention in Obese Patients. Curr Pharm Des. 2016;22(37):5687-97. doi: 10.2174/1381612822666160822125834 PMID: 27549379.

35. World Health Organization. Obesity and overweight: Fact sheet N 311. Geneva: WHO; 2014.

36. Zheng W, McLerran DF, Rolland B, Zhang X, Inoue M, Matsuo K, et al. Association between body-mass index and risk of death in more than 1 million Asians. N

Engl J Med. 2011 Feb 24;364(8):719-29. doi: 10.1056/NEJMoa1010679 PMID: 21345101; PMCID: PMC4008249.

37. Шальнова СА, Деев АД, Капустина АВ, Баланова ЮА, Константинов ВВ, Киселева НВ. Масса тела и ее вклад в смертность от сердечно-сосудистых заболеваний и всех причин среди российского населения. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2014.13(1):44-8.

38. World Health Organization. Obesity and overweight [Internet]: fact sheet. Geneva: WHO; 2016 June [cited 2017 Apr 11]. Available from: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/>.

39. Всемирная организация здравоохранения. Глобальное резюме по гипертонии [Интернет]: Безмолвный убийца, глобальный кризис общественного здравоохранения. Geneva: Всемирная организация здравоохранения; 2013 [цитировано 2019 Сент 21]. 40 с. Доступно на: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/79059/WHO_DCO_WHD_2013.2_rus.pdf

40. Ng M, Fleming T, Robinson M, Thomson B, Graetz N, Margono C, et al. Global, regional, and national prevalence of overweight and obesity in children and adults during 1980-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. Lancet. 2014 Aug 30;384(9945):766-81. doi: 10.1016/S0140-6736(14)60460-8 PMID: 24880830; PMCID: PMC4624264.

41. Разина АО, Руненко СД, Ачкасов ЕЕ. Проблема ожирения: современные тенденции в России и в мире. Вестник РАМН. 2016;71(2):154-9.

42. Горбачова ВВ, Плегуча ОІ. Ожиріння та серцево-судинна патологія: огляд проблематики. Сімейна медицина. 2020;(3):47-51.

43. Hammond RA, Levine R. The economic impact of obesity in the United States. Diabetes Metab Syndr Obes. 2010 Aug 30;3:285-95. doi: 10.2147/DMSOTT.S7384 PMID: 21437097; PMCID: PMC3047996.

44. NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). Worldwide trends in blood pressure from 1975 to 2015: a pooled analysis of 1479 population-based measurement studies with 19·1 million participants. Lancet. 2017 Jan 7;389(10064):37-55. doi: 10.1016/S0140-6736(16)31919-5 PMID: 27863813; PMCID: PMC5220163.

45. Selvaraj S, Martinez EE, Aguilar FG, Kim KY, Peng J, Sha J, et al. Association of Central Adiposity With Adverse Cardiac Mechanics: Findings From the Hypertension Genetic Epidemiology Network Study. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2016 Jun;9(6):e004396. doi: 10.1161/CIRCIMAGING.115.004396 PMID: 27307550; PMCID: PMC4911824.
46. Горбась ІМ. Епідеміологічні аспекти поширеності артеріальної гіпертензії та дисліпідемій серед населення України. *Здоров'я України*. 2008;6(187):30-1.
47. Митченко ЕІ, Мамедов МН, Колесник ТВ, Деев АД. Современный профиль факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний в городской популяции Украины. В: *Матеріали 14-го Національного конгресу кардіологів України*; 2013 Вер 18-20; Київ. Київ; 2013. с. 77-83. (Український кардіологічний журнал; дод. 4).
48. Калугін ЯІ, Бакалюк ТГ, Стельмах ГО. Сучасні підходи до реабілітації при абдомінальному ожирінні. *Медсестринство*. 2020;(2):69-71.
49. Styne DM, Arslanian SA, Connor EL, Farooqi IS, Murad MH, Silverstein JH, et al. Pediatric Obesity-Assessment, Treatment, and Prevention: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2017 Mar 1;102(3):709-57. doi: 10.1210/je.2016-2573 PMID: 28359099; PMCID: PMC6283429.
50. Артеменко АС. Підліткове ожиріння як фактор ризику низки захворювань. *Медсестринство*. 2018;(3):27-8. doi: 10.11603/2411-1597.2018.3.9641
51. Єрмоленко НО, Зарудна ОІ, Голик ІВ. Ожиріння- проблема сучасності. *Медсестринство*. 2016;(1):23-26.
52. Bastien M, Poirier P, Lemieux I, Després JP. Overview of epidemiology and contribution of obesity to cardiovascular disease. *Prog Cardiovasc Dis*. 2014 Jan-Feb;56(4):369-81. doi: 10.1016/j.pcad.2013.10.016 PMID: 24438728.
53. Ковалева ОН, Сорокин ДІ. Избыточная масса тела, ожирение и масса миокарда левого желудочка у гипертензивных пациентов. *Ліки України*. 2008;9(125-126):64-6.
54. Кузнецова ЛА, Шпаков АО. Адипокины и их возможная роль в ожирении и сахарном диабете 2-го типа (обзор). *Саратовский научно-медицинский журнал*. 2018;14(2):201-6.

55. Амбросова ТМ. Ожиріння як валідний фактор кардіометаболічного ризику у гіпертензивних пацієнтів. В: Матеріали 17-го Національного конгресу кардіологів України; 2016 Вер 21-23; Київ. Київ; 2016. с. 91-2. (Український кардіологічний журнал; додаток 3).
56. Денека ИЭ, Родионов АВ. Ожирение и резистентная артериальная гипертензия. Атеросклероз и дислипидемии. 2017;(2):16-24.
57. Seravalle G, Grassi G. Obesity and hypertension. *Pharmacol Res.* 2017 Aug;122:1-7. doi: 10.1016/j.phrs.2017.05.013 PMID: 28532816.
58. Wabitsch M, Moss A, Denzer C, Fischer-Posovsky P. Das metabolische Syndrom. *Monatsschrift Kinderheilkunde.* 2012 Mar;160(3):277-92. doi: 10.1007/s00112-012-2623-7
59. Wu FZ, Wu CC, Kuo PL, Wu MT. Differential impacts of cardiac and abdominal ectopic fat deposits on cardiometabolic risk stratification. *BMC Cardiovasc Disord.* 2016 Jan 22;16:20. doi: 10.1186/s12872-016-0195-5 PMID: 26800881; PMCID: PMC4724070.
60. Lechi A. The obesity paradox: is it really a paradox? *Hypertension. Eat Weight Disord.* 2017 Mar;22(1):43-8. doi: 10.1007/s40519-016-0330-4 PMID: 27812911.
61. Карая ОВ, Іванченко СВ, Новікова ДП. Роль ожиріння в структурі захворювань серцево-судинної системи та цукрового діабету 2 типу. В: European scientific discussions. Abstracts of I international scientific and practical conference; 2020 Nov 28-30; Rome. Rome; 2020. p. 99-100.
62. Корильчук НІ. Ожиріння як передумова метаболічного синдрому. *Вісник наукових досліджень.* 2018;2:24-8.
63. Wormser D, Kaptoge S, Di Angelantonio E, Wood AM, Pennells L, Thompson A, et al. Separate and combined associations of body-mass index and abdominal adiposity with cardiovascular disease: collaborative analysis of 58 prospective studies. *Lancet.* 2011 Mar 26;377(9771):1085-95. doi: 10.1016/S0140-6736(11)60105-0 PMID: 21397319; PMCID: PMC3145074.
64. Oga EA, Eseyin OR. The Obesity Paradox and Heart Failure: A Systematic Review of a Decade of Evidence. *J Obes.* 2016;2016:9040248. doi: 10.1155/2016/9040248 PMID: 26904277; PMCID: PMC4745816.

65. Sabaka P, Dukat A, Gajdosik J, Bendzala M, Caprnda M, Simko F. The effects of body weight loss and gain on arterial hypertension control: an observational prospective study. *Eur J Med Res.* 2017 Oct 25;22(1):43. doi: 10.1186/s40001-017-0286-5 PMID: 29070064; PMCID: PMC5655940.
66. Aune D, Schlesinger S, Norat T, Riboli E. Body mass index, abdominal fatness, and the risk of sudden cardiac death: a systematic review and dose-response meta-analysis of prospective studies. *Eur J Epidemiol.* 2018 Aug;33(8):711-22. doi: 10.1007/s10654-017-0353-9 PMID: 29417316; PMCID: PMC6061127.
67. Бутрова СА. Висцеральное ожирение – ключевое звено метаболического синдрома. *Міжнародний ендокринологічний журнал.* 2009;(2):82-4.
68. Зуєв КО. Роль вісцеральної жирової тканини у розвитку гормонально-метаболічних порушень у хворих на цукровий діабет 2-го типу з ожирінням та артеріальною гіпертензією. *Міжнародний ендокринологічний журнал.* 2014;(4):57-62.
69. Després JP, Lemieux I. Abdominal obesity and metabolic syndrome. *Nature.* 2006 Dec 14;444(7121):881-7. doi: 10.1038/nature05488 PMID: 17167477.
70. Чумакова ГА, Веселовская НГ. Клиническое значение висцерального ожирения. Москва: ГЕОТАР-Медиа; 2016. 160 с.
71. Liu J, Fox CS, Hickson DA, May WD, Hairston KG, Carr JJ, et al. Impact of abdominal visceral and subcutaneous adipose tissue on cardiometabolic risk factors: the Jackson Heart Study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010 Dec;95(12):5419-26. doi: 10.1210/jc.2010-1378 PMID: 20843952; PMCID: PMC2999970.
72. Чумакова ГА, Веселовская НГ. Методы оценки висцерального ожирения в клинической практике. *Российский кардиологический журнал.* 2016;21(4):89-96.
73. Цыганкова ДП, Кривошапова КЕ, Максимов СА, Индукаева ЕВ, Шаповалова ЭБ, Артамонова ГВ, и др. Ожирение и артериальная гипертензия: роль критериев. *Системные гипертензии.* 2019;16(1):32-6.
74. Pouliot MC, Després JP, Lemieux S, Moorjani S, Bouchard C, Tremblay A, et al. Waist circumference and abdominal sagittal diameter: best simple anthropometric indexes of abdominal visceral adipose tissue accumulation and related cardiovascular risk in men

and women. *Am J Cardiol.* 1994 Mar 1;73(7):460-8. doi: 10.1016/0002-9149(94)90676-9 PMID: 8141087.

75. Coutinho T, Goel K, Corrêa de Sá D, Kragelund C, Kanaya AM, Zeller M, et al. Central obesity and survival in subjects with coronary artery disease: a systematic review of the literature and collaborative analysis with individual subject data. *J Am Coll Cardiol.* 2011 May 10;57(19):1877-86. doi: 10.1016/j.jacc.2010.11.058 PMID: 21545944.

76. Wang Y, Rimm EB, Stampfer MJ, Willett WC, Hu FB. Comparison of abdominal adiposity and overall obesity in predicting risk of type 2 diabetes among men. *Am J Clin Nutr.* 2005 Mar;81(3):555-63. doi: 10.1093/ajcn/81.3.555 PMID: 15755822.

77. Yoo HJ. Body Mass Index and Mortality. *Journal of obesity & metabolic syndrome.* 2017 Mar 30; 26(1):3-9. doi:10.7570/jomes.2017.26.1.3 PMID: 31089487.

78. Рекомендации по лечению артериальной гипертензии. ESH/ESC 2013. *Российский кардиологический журнал.* 2014;19(1):7-94.

79. Zhang C, Rexrode KM, van Dam RM, Li TY, Hu FB. Abdominal obesity and the risk of all-cause, cardiovascular, and cancer mortality: sixteen years of follow-up in US women. *Circulation.* 2008 Apr 1;117(13):1658-67. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.107.739714 PMID: 18362231.

80. Koster A, Leitzmann MF, Schatzkin A, Mouw T, Adams KF, van Eijk JT, et al. Waist circumference and mortality. *Am J Epidemiol.* 2008 Jun 15;167(12):1465-75. doi: 10.1093/aje/kwn079 PMID: 18417494.

81. Jacobs EJ, Newton CC, Wang Y, Patel AV, McCullough ML, Campbell PT, et al. Waist circumference and all-cause mortality in a large US cohort. *Arch Intern Med.* 2010 Aug 9;170(15):1293-301. doi: 10.1001/archinternmed.2010.201 PMID: 20696950.

82. Litwin SE. Normal weight obesity: is bigger really badder? *Circ Cardiovasc Imaging.* 2012 May 1;5(3):286-8. doi: 10.1161/CIRCIMAGING.112.974840 PMID: 22592008.

83. Амбросова ТМ, Ковальова ОМ, Ащеулова ТВ, Смирнова ВІ. Обґрунтування адипокінової теорії формування метаболічного синдрому. В: Міждисциплінарні аспекти цукрового діабету. Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю, присвяченої 210-річчю з дня заснування ХНМУ та 75-річчю з

дня народження професора В. М. Хворостінки; 2014 Верес 11; Харків. Харків; 2014. с. 6-7.

84. Pausova Z. From big fat cells to high blood pressure: a pathway to obesity-associated hypertension. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2006 Mar;15(2):173-8. doi: 10.1097/01.mnh.0000214775.42103.a5 PMID: 16481885.

85. Greenfield JR, Miller JW, Keogh JM, Henning E, Satterwhite JH, Cameron GS, et al. Modulation of blood pressure by central melanocortineric pathways. *N Engl J Med*. 2009 Jan 1;360(1):44-52. doi: 10.1056/NEJMoa0803085 PMID: 19092146.

86. Fonseca-Alaniz MH, Takada J, Alonso-Vale MI, Lima FB. Adipose tissue as an endocrine organ: from theory to practice. *J Pediatr (Rio J)*. 2007 Nov;83(5 Suppl):S192-203. doi: 10.2223/JPED.1709 PMID: 17989837.

87. Dyck DJ, Heigenhauser GJ, Bruce CR. The role of adipokines as regulators of skeletal muscle fatty acid metabolism and insulin sensitivity. *Acta Physiol (Oxf)*. 2006 Jan;186(1):5-16. doi: 10.1111/j.1748-1716.2005.01502.x PMID: 16497175.

88. Паньків ВІ. Інсулінорезистентність як ключовий патофізіологічний механізм розвитку метаболічного синдрому. *Практична ангіологія*. 2012;(5-6):54-5.

89. Бояринова МА, Ротарь ОП, Конради АО. Адипокины и кардиометаболический синдром. *Артериальная гипертензия*. 2014;20(5):422-32

90. Knights AJ, Funnell AP, Pearson RC, Crossley M, Bell-Anderson KS. Adipokines and insulin action: A sensitive issue. *Adipocyte*. 2014 Apr 1;3(2):88-96. doi: 10.4161/adip.27552 PMID: 24719781; PMCID: PMC3979885.

91. Тагиева ФА. Современные представления о метаболическом синдроме. *Вісник проблем біології і медицини*. 2016;1(1):53-6.

92. Гинзбург ММ, Козупица ГС, Крюков НН. Ожирение и метаболический синдром. Влияние на состояние здоровья, профилактика и лечение. Москва: Медпрактика; 2008. 124 с.

93. Татарчук ТФ, Тутченко ТМ, Перехрестенко ОВ, Калашніков ОО, Гламазда МІ. Метаболічний синдром: що змінилось за 30 років? Аналітичний огляд. *Репродуктивна ендокринологія*. 2018;(5):15-27.

94. Redon J, Cifkova R, Laurent S, Nilsson P, Narkiewicz K, Erdine S, et al. Mechanisms of hypertension in the cardiometabolic syndrome. *J Hypertens*. 2009 Mar;27(3):441-51. doi: 10.1097/HJH.0b013e32831e13e5 PMID: 19262221.
95. Бокарев ИИ. Метаболический синдром. *Клиническая медицина*. 2014;92(8):71-6.
96. Roca-Rivada A, Castelao C, Senin LL, Landrove MO, Baltar J, Belén Crujeiras A, et al. FNDC5/irisin is not only a myokine but also an adipokine. *PLoS One*. 2013 Apr 11;8(4):e60563. doi: 10.1371/journal.pone.0060563 PMID: 23593248.
97. Moreno-Navarrete JM, Ortega F, Serrano M, Guerra E, Pardo G, Tinahones F, et al. Irisin is expressed and produced by human muscle and adipose tissue in association with obesity and insulin resistance. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013 Apr;98(4):E769-78. doi: 10.1210/jc.2012-2749 PMID: 23436919.
98. Maciorkowska M, Musiałowska D, Małyszko J. Adropin and irisin in arterial hypertension, diabetes mellitus and chronic kidney disease. *Adv Clin Exp Med*. 2019 Nov;28(11):1571-5. doi: 10.17219/acem/104551 PMID: 31756066.
99. Boström P, Wu J, Jedrychowski MP, Korde A, Ye L, Lo JC, et al. A PGC1- α -dependent myokine that drives brown-fat-like development of white fat and thermogenesis. *Nature*. 2012 Jan 11;481(7382):463-8. doi: 10.1038/nature10777 PMID: 22237023; PMCID: PMC3522098.
100. Stanford KI, Middelbeek RJ, Townsend KL, An D, Nygaard EB, Hitchcox KM, et al. Brown adipose tissue regulates glucose homeostasis and insulin sensitivity. *J Clin Invest*. 2013 Jan;123(1):215-23. doi: 10.1172/JCI62308 PMID: 23221344; PMCID: PMC3533266.
101. Belviranlı M, Okudan N, Çelik F. Association of Circulating Irisin with Insulin Resistance and Oxidative Stress in Obese Women. *Horm Metab Res*. 2016 Sep;48(10):653-7. doi: 10.1055/s-0042-116155 PMID: 27632149.
102. Ковальова ОМ, Ащеулова ТВ, Іванченко СВ, Гончарь ОВ. Рівні хемерину й несфатину-1 у сироватці крові та параметри добового моніторингу артеріального тиску в пацієнтів з гіпертонічною хворобою. *Серце і судини*. 2016;(3):84-90.

103. Stengel A, Goebel M, Taché Y. Nesfatin-1: a novel inhibitory regulator of food intake and body weight. *Obes Rev.* 2011 Apr;12(4):261-71. doi: 10.1111/j.1467-789X.2010.00770.x PMID: 20546141; PMCID: PMC4079085.

104. Tekin T, Cicek B, Konyaligil N. Regulatory Peptide Nesfatin-1 and its Relationship with Metabolic Syndrome. *Eurasian J Med.* 2019 Oct;51(3):280-4. doi: 10.5152/eurasianjmed.2019.18420 PMID: 31692710; PMCID: PMC6812906.

105. Stengel A, Mori M, Taché Y. The role of nesfatin-1 in the regulation of food intake and body weight: recent developments and future endeavors. *Obes Rev.* 2013 Nov;14(11):859-70. doi: 10.1111/obr.12063 PMID: 23980879; PMCID: PMC3810163.

106. Parto P, Lavie CJ. Obesity and Cardiovascular Diseases. *Curr Probl Cardiol.* 2017 Nov;42(11):376-94. doi: 10.1016/j.cpcardiol.2017.04.004 PMID: 28965561.

107. Schalla MA, Stengel A. Current Understanding of the Role of Nesfatin-1. *J Endocr Soc.* 2018 Sep 10;2(10):1188-206. doi: 10.1210/js.2018-00246 PMID: 30302423; PMCID: PMC6169466.

108. Ayada C, Toru Ü, Korkut Y. Nesfatin-1 and its effects on different systems. *Hippokratia.* 2015 Jan-Mar;19(1):4-10. PMID: 26435639; PMCID: PMC4574585.

109. Ковалева ОН, Ащеулова ТВ, Демиденко АВ, Визир МА, Кочубей ОА. Активность несфатина-1 у больных гипертонической болезнью с сопутствующим предиабетом, сахарным диабетом 2 типа. *Georgian Med News.* 2017;(2):44-9.

110. Yamawaki H, Takahashi M, Mukohda M, Morita T, Okada M, Hara Y. A novel adipocytokine, nesfatin-1 modulates peripheral arterial contractility and blood pressure in rats. *Biochem Biophys Res Commun.* 2012 Feb 24;418(4):676-81. doi: 10.1016/j.bbrc.2012.01.076 PMID: 22293188.

111. Yosten GL, Samson WK. The anorexigenic and hypertensive effects of nesfatin-1 are reversed by pretreatment with an oxytocin receptor antagonist. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2010 Jun;298(6):R1642-7. doi: 10.1152/ajpregu.00804.2009 PMID: 20335376; PMCID: PMC2886698.

112. Nakata M, Manaka K, Yamamoto S, Mori M, Yada T. Nesfatin-1 enhances glucose-induced insulin secretion by promoting Ca²⁺ influx through L-type channels in

mouse islet β -cells. *Endocr J.* 2011;58(4):305-13. doi: 10.1507/endocrj.k11e-056 PMID: 21325742.

113. Ковальова ОМ, Ащеулова ТВ, Іванченко СВ, Гончарь ОВ. Сироватковий рівень хемерину та параметри динаміки артеріального тиску у ранкові години при добовому моніторингу у хворих на гіпертонічну хворобу з ожирінням. В: Шістнадцяті Данилевські читання. Досягнення та перспективи експериментальної і клінічної ендокринології: матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю; 2017 Берез 2-3; Харків. Харків; 2017. с. 50-1.

114. Mirzaei K, Hossein-nezhad A, Keshavarz SA, Koohdani F, Eshraghian MR, Saboor-Yaraghi AA, et al. Association of nesfatin-1 level with body composition, dietary intake and resting metabolic rate in obese and morbid obese subjects. *Diabetes Metab Syndr.* 2015 Oct-Dec;9(4):292-8. doi: 10.1016/j.dsx.2014.04.010 PMID: 25470645.

115. Кроненберг ГМ. Ожирение и нарушения липидного обмена. Дедов ИИ, Мельниченко ГА, редакторы. Москва: Рид Элсивер; 2010. С. 252

116. Гольдшмид АЕ, Мартынова ЕЮ, Потешкин ЮЕ. Ожирение: современная концепция диагностики и лечения. *Терапия.* 2017;(5):30-6.

117. Псарьова ВГ, Кочуєва ММ. Артеріальна гіпертензія з ожирінням: безліч чинників і складні механізми ремоделювання серця та судин. *Здоров'я України.* 2020;(16):23-5.

118. Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, Casey DE Jr, Collins KJ, Dennison Himmelfarb C, et al. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Hypertension.* 2018 Jun;71(6):1269-324. doi: 10.1161/HYP.000000000000066 PMID: 29133354.

119. Міністерство охорони здоров'я України. Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при артеріальній гіпертензії. Наказ № 384. Київ: МОЗ України; 2012 Трав 24

[ЦИТОВАНО 2020 Черв 7]. [136 с.]. Доступно на:
<https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v0384282-12>

120. Kidambi S, Kotchen TA. Treatment of hypertension in obese patients. *Am J Cardiovasc Drugs*. 2013 Jun;13(3):163-75. doi: 10.1007/s40256-013-0008-5 PMID: 23579967.

121. Grassi G, Seravalle G, Dell'Oro R, Trevano FQ, Bombelli M, Scopelliti F, et al; CROSS Study. Comparative effects of candesartan and hydrochlorothiazide on blood pressure, insulin sensitivity, and sympathetic drive in obese hypertensive individuals: results of the CROSS study. *J Hypertens*. 2003 Sep;21(9):1761-9. doi: 10.1097/00004872-200309000-00027 PMID: 12923410.

122. Higaki J, Komuro I, Shiki K, Lee G, Taniguchi A, Ikeda H, et al. Effect of hydrochlorothiazide in addition to telmisartan/amlodipine combination for treating hypertensive patients uncontrolled with telmisartan/amlodipine: a randomized, double-blind study. *Hypertens Res*. 2017 Mar;40(3):251-8. doi: 10.1038/hr.2016.124 PMID: 27761000; PMCID: PMC5339800.

123. Nedogoda SV, Ledyeva AA, Chumachok EV, Tsoma VV, Mazina G, Salasyuk AS, et al. Randomized trial of perindopril, enalapril, losartan and telmisartan in overweight or obese patients with hypertension. *Clin Drug Investig*. 2013 Aug;33(8):553-61. doi: 10.1007/s40261-013-0094-9 PMID: 23800977.

124. Шальнова СА, Деев АД, Баланова ЮА, Капустина АВ, Имаева АЭ, Муромцева ГА, и др. Двадцатилетние тренды ожирения и артериальной гипертензии и их ассоциации в России. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2017;16(4):4-10.

125. Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, Cifkova R, Fagard R, Germano G, et al.; Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension; European Society of Cardiology. 2007 Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens*. 2007 Jun;25(6):1105-87. doi: 10.1097/HJH.0b013e3281fc975a PMID: 17563527.

126. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redón J, Zanchetti A, Böhm M, et al; Task Force Members. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens*. 2013 Jul;31(7):1281-357. doi: 10.1097/01.hjh.0000431740.32696.cc PMID: 23817082.

127. Reisin E, Jack AV. Obesity and hypertension: mechanisms, cardio-renal consequences, and therapeutic approaches. *Med Clin North Am*. 2009 May;93(3):733-51. doi: 10.1016/j.mcna.2009.02.010 PMID: 19427502.

128. Leitner DR, Frühbeck G, Yumuk V, Schindler K, Micic D, Woodward E, et al. Obesity and Type 2 Diabetes: Two Diseases with a Need for Combined Treatment Strategies - EASO Can Lead the Way. *Obes Facts*. 2017;10(5):483-92. doi: 10.1159/000480525 PMID: 29020674; PMCID: PMC5741209

129. Ромненко МС. Особливості харчування та їх зв'язок з антропометричними показниками ожиріння людей з метаболічним синдромом. *Проблеми старения и долголетия*. 2017;26(1/2):158-168.

130. Cuspidi C, Tadic M, Grassi G, Mancia G. Treatment of hypertension. The ESH/ESC guidelines recommendations. *Pharmacol Res*. 2018 Feb;(128):315-321. doi: 10.1016/j.phrs.2017.10.003 PMID: 29080798.

131. Bailey CJ, Day C. New pharmacological approaches to obesity. *Obesity Practice*. 2005;(1):2-5.

132. Біловол ОМ, Школьник ВВ, Андреева АО. Безпека комбінованої антигіпертензивної терапії у хворих на гіпертонічну хворобу на тлі порушення вуглеводного обміну. *Клінічна фармація*. 2012;16(1):13-7.

133. Недогода СВ. Диуретики при артериальной гипертензии: ангелы и демоны. *Российский кардиологический журнал*. 2013;18(3):62-6.

134. Weber MA, Julius S, Kjeldsen SE, Jia Y, Brunner HR, Zappe DH, et al. Cardiovascular outcomes in hypertensive patients: comparing single-agent therapy with combination therapy. *J Hypertens*. 2012 Nov;30(11):2213-22. doi: 10.1097/HJH.0b013e3283582ed6 PMID: 23011525.

135. Francischetti EA, Celoria BM, Francischetti A, Genelhu VA. Treatment of hypertension in individuals with the cardiometabolic syndrome: role of an angiotensin II receptor blocker, telmisartan. *Expert Rev Cardiovasc Ther.* 2008 Mar;6(3):289-303. doi: 10.1586/14779072.6.3.289 PMID: 18327991.

136. Біловол ОМ, Школьник ВВ, Андрєєва АО. Роль порушення вуглеводного та ліпідного обмінів у формуванні метаболічних змін у хворих на гіпертонічну хворобу з цукровим діабетом 2 типу та їх корекція за допомогою комбінації інгібіторів АПФ та тіазидоподібних діуретиків. *Український терапевтичний журнал.* 2011;(3):34-7.

137. Мамедов МН, Ковригина МН, Тогузова ЗА. Рациональный подход в лечении артериальной гипертензии у больных с высоким сердечно-сосудистым риском и метаболическими нарушениями. *Кардиология.* 2013;53(2):85-90.

138. Таратухин ЕО. Нелёгкий выбор: антагонисты рецепторов ангиотензина. *Российский кардиологический журнал.* 2013;18(2):94-7.

139. Julius S, Kjeldsen SE, Weber M, Brunner HR, Ekman S, Hansson L, et al; VALUE trial group. Outcomes in hypertensive patients at high cardiovascular risk treated with regimens based on valsartan or amlodipine: the VALUE randomised trial. *Lancet.* 2004 Jun 19;363(9426):2022-31. doi: 10.1016/S0140-6736(04)16451-9 PMID: 15207952.

140. Sleight P, Yusuf S, Pogue J, Tsuyuki R, Diaz R, Probstfield J; Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE) Study. Blood-pressure reduction and cardiovascular risk in HOPE study. *Lancet.* 2001 Dec 22-29;358(9299):2130-1. doi: 10.1016/S0140-6736(01)07186-0 PMID: 11784631.

141. Hanley AJ, Zinman B, Sheridan P, Yusuf S, Gerstein HC; Diabetes Reduction Assessment With Ramipril and Rosiglitazone Medication (DREAM) Investigators. Effect of Rosiglitazone and Ramipril on β -cell function in people with impaired glucose tolerance or impaired fasting glucose: the DREAM trial. *Diabetes Care.* 2010 Mar;33(3):608-13. doi: 10.2337/dc09-1579 PMID: 20009095; PMCID: PMC2827518.

142. Konstam MA, Rousseau MF, Kronenberg MW, Udelson JE, Melin J, Stewart D, et al. Effects of the angiotensin converting enzyme inhibitor enalapril on the long-term progression of left ventricular dysfunction in patients with heart failure. *SOLVD*

Investigators. *Circulation*. 1992 Aug;86(2):431-8. doi: 10.1161/01.cir.86.2.431 PMID: 1638712.

143. Redon J, Mancia G, Sleight P, Schumacher H, Gao P, Pogue J, et al.; ONTARGET Investigators. Safety and efficacy of low blood pressures among patients with diabetes: subgroup analyses from the ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial). *J Am Coll Cardiol*. 2012 Jan 3;59(1):74-83. doi: 10.1016/j.jacc.2011.09.040 PMID: 22192672.

144. Канюкова АА, Смоленская ОГ. Сравнительная эффективность антигипертензивных препаратов в коррекции гиперинсулинемии у пациентов с артериальной гипертензией без нарушений углеводного обмена. Системные гипертензии. 2012;9(1):46-50.

145. Карпов ЮА. Комбинированная антигипертензивная терапия – приоритетное направление в лечении артериальной гипертензии. *РМЖ*. 2011;19(26):1568-71.

146. Sood N, Reinhart KM, Baker WL. Combination therapy for the management of hypertension: A review of the evidence. *Am J Health Syst Pharm*. 2010 Jun 1;67(11):885-94. doi: 10.2146/ajhp090419 PMID: 20484210.

147. Sawada T, Yamada H, Dahlöf B, Matsubara H; KYOTO HEART Study Group. Effects of valsartan on morbidity and mortality in uncontrolled hypertensive patients with high cardiovascular risks: KYOTO HEART Study. *Eur Heart J*. 2009 Oct;30(20):2461-9. doi: 10.1093/eurheartj/ehp363 PMID: 19723695.

148. Allemann Y, Fraile B, Lambert M, Barbier M, Ferber P, Izzo JL Jr. Efficacy of the combination of amlodipine and valsartan in patients with hypertension uncontrolled with previous monotherapy: the Exforge in Failure after Single Therapy (EX-FAST) study. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2008 Mar;10(3):185-94. doi: 10.1111/j.1751-7176.2008.07516.x PMID: 18326958.

149. Подзолков ВИ, Тарзиманова АИ. Лизиноприл в лечении больных артериальной гипертензией. *Кардиология*. 2017;57(9):77-82.

150. Malacco E, Santonastaso M, Vari NA, Gargiulo A, Spagnuolo V, Bertocchi F, et al.; Blood Pressure Reduction and Tolerability of Valsartan in Comparison with Lisinopril Study. Comparison of valsartan 160 mg with lisinopril 20 mg, given as

monotherapy or in combination with a diuretic, for the treatment of hypertension: the Blood Pressure Reduction and Tolerability of Valsartan in Comparison with Lisinopril (PREVAIL) study. *Clin Ther.* 2004 Jun;26(6):855-65. doi: 10.1016/s0149-2918(04)90129-4 PMID: 15262456.

151. Стаценко МЕ, Деревянченко МВ. Метаболические эффекты комбинированной антигипертензивной терапии у больных сахарным диабетом 2 типа. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии.* 2015;11(1):36-9.

152. Евдокимова АГ, Евдокимов ВВ, Сметанин АВ, Юнко СА. Артериальная гипертензия и высокий риск сердечно-сосудистых осложнений: фокус на лизиноприл Трудный пациент. 2010;8(11):9-13.

153. Драпкина ОМ, Корнеева ОН. Антагонисты рецепторов к ангиотензину II в лечении метаболического синдрома. *Артериальная гипертензия.* 2009;15(4):416-8.

154. Недогода СВ, Чумачек ЕВ, Ледяева АА, Цома ВВ, Саласюк АС. Сравнительная эффективность фиксированных комбинаций лизиноприла с амлодипином и эналаприла с гидрохлортиазидом. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* 2013;12(2):25-9.

155. Цветкова ОА, Грачева ЕВ. Коррекция метаболического синдрома и эндотелиальной дисфункции ингибитором АПФ Диротеном (лизиноприлом). *Ліки України.* 2013;(3):16-21.

156. Lindholm LH, Persson M, Alaupovic P, Carlberg B, Svensson A, Samuelsson O. Metabolic outcome during 1 year in newly detected hypertensives: results of the Antihypertensive Treatment and Lipid Profile in a North of Sweden Efficacy Evaluation (ALPINE study). *J Hypertens.* 2003 Aug;21(8):1563-74. doi: 10.1097/01.hjh.0000084723.53355.76 PMID: 12872052.

157. Драпкина ОМ, Корнеева ОН, Тюрина ЕВ. Есть ли место б-адреноблокаторам у больных с метаболическим синдромом и хронической сердечной недостаточностью? *CONSILIUM medicum.* 2012;14(5):94-6.

158. Напалков ДА Комбинированная терапия артериальной гипертензии у пациентов с высоким сердечно-сосудистым риском. *РМЖ.* 2012;(20):1015-7.

159. Halperin AK, Cubeddu LX. The role of calcium channel blockers in the treatment of hypertension. *Am Heart J.* 1986 Feb;111(2):363-82. doi: 10.1016/0002-8703(86)90154-7 PMID: 3511651.
160. Долженко ММ, Давидова ІВ. Як знайти оптимальне рішення у виборі терапії артеріальної гіпертензії в пацієнта із поєднаною патологією. *Здоров'я України.* 2019 Груд;(6):3-4.
161. Недогода СВ, Барыкина ИН, Чаляби ТА, Бутрина ЛВ, Брель УА, Мазина ТВ, и др. Ожирение и артериальная гипертензия. Часть II: Особенности антигипертензивной терапии при ожирении. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* 2009;8(1):88-98.
162. Шилов АМ, Дулаева МС, Осия АО, Абдуллаева АТ. Особенности лечения артериальной гипертензии при ожирении как фактора риска ХСН. *РМЖ.* 2012;20(14):672-7.
163. Noto H, Goto A, Tsujimoto T, Noda M. Effect of calcium channel blockers on incidence of diabetes: a meta-analysis. *Diabetes Metab Syndr Obes.* 2013 Jul 26;6:257-61. doi: 10.2147/DMSO.S49767 PMID: 23935375; PMCID: PMC3735278.
164. Wenzel UO, Benndorf R, Lange S. Treatment of arterial hypertension in obese patients. *Semin Nephrol.* 2013 Jan;33(1):66-74. doi: 10.1016/j.semnephrol.2012.12.009 PMID: 23374895.
165. Кириченко АА. Реальные и потенциальные преимущества антагониста кальция III поколения лерканидипина. *Системные гипертензии.* 2013;10(1):57-61.
166. Farah R, Khamisy-Farah R, Shurtz-Swirski R. Calcium channel blocker effect on insulin resistance and inflammatory markers in essential hypertension patients. *Int Angiol.* 2013 Feb;32(1):85-93. PMID: 23435396.
167. Минушкина ЛО, Иосава ИК. Лерканидипин в лечении артериальной гипертензии. *Кардиология.* 2012;(12):70-4.
168. Фомин ВВ, Свистунов АА. Лерканидипин: эволюция дигидропиридиновых антагонистов кальция продолжается. *Кардиология.* 2012;52(11):75-9.
169. Борджи К. Лерканидипин при артериальной гипертензии. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* 2009;8(7):121-9.

170. Barrios V, Navarro A, Esteras A, Luque M, Romero J, Tamargo J, et al.; Investigators of ELYPSE Study (Eficacia de Lercanidipino y su Perfil de Seguridad). Antihypertensive efficacy and tolerability of lercanidipine in daily clinical practice. The ELYPSE Study. Eficacia de Lercanidipino y su Perfil de Seguridad. Blood Press. 2002;11(2):95-100. doi: 10.1080/08037050211265 PMID: 12035878.

171. Barrios V, Escobar C, Navarro A, Barrios L, Navarro-Cid J, Calderón A; LAURA Investigators. Lercanidipine is an effective and well tolerated antihypertensive drug regardless the cardiovascular risk profile: The LAURA study. Int J Clin Pract. 2006 Nov;60(11):1364-70. doi: 10.1111/j.1742-1241.2006.01176.x PMID: 17073834; PMCID: PMC1636683.

172. Сіренко ЮН. Дигидропіридинові антагоністи кальція – новий резерв зниження ризику ускладнень при артеріальній гіпертензії. Артеріальна гіпертензія. 2010;(1):47-52.

173. Vasigar P, Batmanabane M. Anti-inflammatory activity of calcium channel blocker lercanidipine hydrochloride. J Pharmacol Pharmacother. 2013 Oct;4(4):238-42. doi: 10.4103/0976-500X.119707 PMID: 24250199; PMCID: PMC3825998.

174. Сіренко ЮН. Ведення пацієнтів з артеріальною гіпертензією на фоні супутньої патології. Здоров'я України. 2015 Лист;(5):27.

175. Годуров ІМ, Перехрестенко ОВ, Калашніков ОО, Косюхно СВ, Якимець ВМ, Плегуча ОІ, Потапов ОА. Стан коморбідної патології у хворих на морбідне ожиріння. Вісник соц. гігієни та організації охорони здоров'я України. 2018 (2):14- 18.

176. Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, Burnier M, et al.; ESC Scientific Document Group. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. Eur Heart J. 2018 Sep 1;39(33):3021-104. doi: 10.1093/eurheartj/ehy339 PMID: 30165516.

177. Perk J, De Backer G, Gohlke H, Graham I, Reiner Z, Verschuren M, et al.; European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR); ESC Committee for Practice Guidelines (CPG). European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012). The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical

Practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). *Eur Heart J*. 2012 Jul;33(13):1635-701. doi: 10.1093/eurheartj/ehs092 PMID: 22555213.

178. Weber MA, Schiffrin EL, White WB, Mann S, Lindholm LH, Kenerson JG, et al. Clinical practice guidelines for the management of hypertension in the community: a statement by the American Society of Hypertension and the International Society of Hypertension. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2014 Jan;16(1):14-26. doi: 10.1111/jch.12237 PMID: 24341872.

179. James PA, Oparil S, Carter BL, Cushman WC, Dennison-Himmelfarb C, Handler J, et al. 2014 evidence-based guideline for the management of high blood pressure in adults: report from the panel members appointed to the Eighth Joint National Committee (JNC 8). *JAMA*. 2014 Feb 5;311(5):507-20. doi: 10.1001/jama.2013.284427 PMID: 24352797.

180. Stone NJ, Robinson JG, Lichtenstein AH, Bairey Merz CN, Blum CB, Eckel RH, et al; American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. 2013 ACC/AHA guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*. 2014 Jun 24;129(25 Suppl 2):S1-45. doi: 10.1161/01.cir.0000437738.63853.7a PMID: 24222016.

181. European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation, Reiner Z, Catapano AL, De Backer G, Graham I, Taskinen MR, Wiklund O, et al; ESC Committee for Practice Guidelines (CPG) 2008-2010 and 2010-2012 Committees. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: the Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). *Eur Heart J*. 2011 Jul;32(14):1769-818. doi: 10.1093/eurheartj/ehr158 PMID: 21712404.

182. Лифшиц ВМ, Сидельникова ВИ. Медицинские лабораторные анализы: справочник. Изд. 3-е, испр. и доп. Москва: Триада-Х; 2007. 298 с.

183. Шапаренко ОВ. Вплив рівня ірисину на показники кінцевого діастолічного об'єму лівого шлуночка у хворих на артеріальну гіпертензію з супутнім ожирінням.

В: Медицина третього тисячоліття. Збірник тез міжвузівської конференції молодих вчених та студентів; 2019 Січ 29-31; Харків. Харків: ХНМУ; 2019. с. 160.

184. Ліха ВМ, Шапаренко ОВ. Вплив рівня ірисину на товщину задньої стінки лівого шлуночка за даними ехокардіографії у хворих на артеріальну гіпертензію у поєднанні з ожирінням. В: MEDSCOP 2019. Medical students' conference in Poltava: тези доповідей 75-ї Всеукраїнської студентської наукової конференції; 2019 Берез 28-29; Полтава. Полтава: УМСА; 2019. с. 10.

185. Kravchun P, Kadykova O, Narizhnaya A, Tabachenko O, Shaparenko O. Association of circulating adiponectin, resistin, irisin, nesfatin-1, apelin-12 and obestatin levels with hypertension and obesity. Georgian Med News. 2020 Jul-Aug;(304-305):43-8 PMID: 32965248.

186. Шапаренко ОВ. Роль гормонів жирової ткани в патогенезі артеріальної гіпертензії і ожирення. В: Актуальні проблеми медицини. Сборник наукових статей Республіканської науково-практичної конференції з міжнародним участям, посвященній 30-літньому юбилею Гомельського державного медичного університету; 2020 Нояб 12-13; Гомель. Т. 5. Гомель: ГомГМУ; 2020. с. 184-7.

187. Кравчун ПГ, Шапаренко ОВ. Ірисин як маркер інсулінорезистентності у хворих на артеріальну гіпертензію й ожиріння. Актуальні проблеми сучасної медицини. 2018;18(1):68-70.

188. Шапаренко ОВ, Кравчун ПГ, винахідники; Харківський національний медичний університет, патентовласник. Спосіб прогнозування прогресування інсулінорезистентності у хворих на артеріальну гіпертензію в поєднанні з ожирінням за рівнем ірисину. Патент України UA 125189. 2018 Квіт 25.

189. Кравчун ПГ, Шапаренко ОВ. Оцінка метаболічних порушень у хворих на артеріальну гіпертензію в поєднанні з ожирінням за рівнем несфатину-1. Український журнал медицини, біології та спорту. 2018;3(2):84-8.

190. Шапаренко ОВ. Зв'язок несфатинемії та інсулінорезистентності у хворих на артеріальну гіпертензію у поєднанні з ожирінням. Ювілейні терапевтичні читання. Клінічна та профілактична медицина: досвід та нові напрямки розвитку. Матеріали

науково-практичної конференції з міжнародною участю, присвячені 100-річчю від дня народження академіка Л. Т. Малої. 2019; квітень 11–12; Харків. с. 271.

191. Shaparenko OV, Kravchun PH, Kravchun PP, Kadykova OI, Lisova NV. Evaluation of structural-functional changes of the left ventricular myocardium in patients with arterial hypertension and obesity by the level of irisin. Запорозький медичинський журнал. 2019;21(1):9-12.

192. Шапаренко ОВ, Кадикова ОІ, Кравчун ПГ, винахідники; Харківський національний медичний університет, патентовласник. Спосіб оцінки структурно-функціональних пошкоджень серця у хворих з поєднаним перебігом артеріальної гіпертензії та ожиріння. Патент України UA 119204. 2019 Трав 10.

193. Shaparenko OV, Kravchun PG, Kravchun PP, Kadykova OI. Nesfatin-1 role in remodeling of the left ventricle myocardium in patients with arterial hypertension and obesity. Wiad Lek. 2018;71(5):1006-9. PMID: 30176631.

194. Шапаренко АВ. Влияние уровня несфатина-1 у пациентов с артериальной гипертонией и ожирением на фракцию выброса. В: Инновационные подходы к диагностике и лечению терапевтических заболеваний. Тезисы Республиканской Юбилейной научно-практической конференции; 2019 Май 1-2; Ташкент. Ташкент; 2019. с. 47. (Терапевтически вестник Узбекистана; № 2).

195. Шапаренко ОВ. Порівняльна оцінка рівня інсуліну при різних типах антигіпертензивної терапії у хворих на артеріальну гіпертензію й ожиріння. В: Актуальні питання сучасної медицини. Тези доповідей 16-ї Міжнародної наукової конференції студентів, молодих вчених та фахівців; 2019 Берез 28-29; Харків. Харків; 2019. с. 280-1.

196. Шапаренко ОВ, Кравчун ПГ. Порівняльна оцінка ефективності різних типів антигіпертензивної терапії у хворих на артеріальну гіпертензію й ожиріння. Буковинський медичний вісник. 2018;23(2):118-28.

197. Шапаренко ОВ, Майорова МВ. Аналіз ефективності моно- та двокомпонентної антигіпертензивної терапії в у хворих з коморбідним перебігом артеріальної гіпертензії та ожиріння. В: Реалії, пріоритети та перспективи внутрішньої медицини. Матеріали науково-практична конференція, присвячена 125-

річчю кафедри пропедевтики внутрішньої медицини №1, основ біоетики та біобезпеки; 2018 Квіт 18; Харків. Харків: ХНМУ; 2018. с. 57-8.

198. Шапаренко АВ. Влияние различных типов антигипертензивной терапии на адипокиновый обмен у больных с артериальной гипертензией и ожирением. В: Медицинская наука: новые возможности. Материалы 13-ой Международной научно-практической конференции молодых ученых и студентов; 2018 Апр 27; Душанбе. Т. 1. Душанбе; 2018. с. 116.

199. Shaparenko OV, Mayorova MV. Carbohydrate exchange changes at the different types of antihypertensive therapy in patients with hypertension and obesity. ISIC-2018. International Scientific Interdisciplinary Conference for medical students and young scientists: abstract book; 2018 May 23-25; Kharkiv. Kharkiv; 2018. p. 128.

200. Thoenes M, Neuberger HR, Volpe M, Khan BV, Kirch W, Böhm M. Antihypertensive drug therapy and blood pressure control in men and women: an international perspective. *J Hum Hypertens.* 2010 May;24(5):336-44. doi: 10.1038/jhh.2009.76 PMID: 19798089.

201. Taddei S. Combination therapy in hypertension: what are the best options according to clinical pharmacology principles and controlled clinical trial evidence? *Am J Cardiovasc Drugs.* 2015 Jun;15(3):185-94. doi: 10.1007/s40256-015-0116-5 PMID: 25850749.

202. Tóth K; PIANIST Investigators. Antihypertensive efficacy of triple combination perindopril/indapamide plus amlodipine in high-risk hypertensives: results of the PIANIST study (Perindopril-Indapamide plus Amlodipine in high risk hypertensive patients). *Am J Cardiovasc Drugs.* 2014 Apr;14(2):137-45. doi: 10.1007/s40256-014-0067-2 PMID: 24590580.

203. Reaven GM, Clinkingbeard C, Jeppesen J, Maheux P, Pei D, Foote J, et al. Comparison of the hemodynamic and metabolic effects of low-dose hydrochlorothiazide and lisinopril treatment in obese patients with high blood pressure. *Am J Hypertens.* 1995 May;8(5 Pt 1):461-6. doi: 10.1016/0895-7061(95)00055-T PMID: 7662221.

204. Engeli S, Negrel R, Sharma AM. Physiology and pathophysiology of the adipose tissue renin-angiotensin system. *Hypertension*. 2000 Jun;35(6):1270-7. doi: 10.1161/01.hyp.35.6.1270 PMID: 10856276.
205. Tuck ML. Metabolic considerations in hypertension. *Am J Hypertens*. 1990 Dec;3(12 Pt 2):355S-365S. PMID: 2078323.
206. Старченко ТГ, Пенькова МЮ, Мисниченко ОВ, Юшко КО, Шкапо ВЛ, Літвінова ОМ. Застосування трьохкомпонентної антигіпертензивної терапії при гіпертонічній хворобі на тлі ожиріння. *Вісник проблем біології і медицини*. 2017;4(3):235-8.
207. Амосова КМ, Руденко ЮВ. Чинники, асоційовані з масковою неконтрольованою артеріальною гіпертензією у пацієнтів, які отримують антигіпертензивне лікування. *Сімейна медицина*. 2016;(4):85-91.
208. Kurdiová T, Balaz M, Vician M, Maderova D, Vlcek M, Valkovic L, et al. Effects of obesity, diabetes and exercise on Fndc5 gene expression and irisin release in human skeletal muscle and adipose tissue: in vivo and in vitro studies. *J Physiol*. 2014 Mar 1;592(5):1091-107. doi: 10.1113/jphysiol.2013.264655 PMID: 24297848.
209. Hofmann T, Elbelt U, Stengel A. Irisin as a muscle-derived hormone stimulating thermogenesis--a critical update. *Peptides*. 2014 Apr;(54):89-100. doi: 10.1016/j.peptides.2014.01.016 PMID: 24472856.
210. Liu JJ, Wong MD, Toy WC, Tan CS, Liu S, Ng XW, et al. Lower circulating irisin is associated with type 2 diabetes mellitus. *J Diabetes Complications*. 2013 Jul-Aug;27(4):365-9. doi: 10.1016/j.jdiacomp.2013.03.002 PMID: 23619195.
211. Sanchis-Gomar F, Perez-Quilis C. The p38-PGC-1 α -irisin-betatrophin axis: Exploring new pathways in insulin resistance. *Adipocyte*. 2014 Jan 1;3(1):67-8. doi: 10.4161/adip.27370 PMID: 24575373; PMCID: PMC3917937.
212. Визир МА. Несфатин-1 и липидный профиль у больных с коморбидным течением гипертонической болезни. *Експериментальна і клінічна медицина*. 2016;73(4):54-9.
213. Mirakhor Samani S, Ghasemi H, Rezaei Bookani K, Shokouhi B. Serum nesfatin-1 level in healthy subjects with weight-related abnormalities and newly diagnosed patients

with type 2 diabetes mellitus. A case-control study. *Acta Endocrinol* 2019 Jan-Mar;5(1):69-73. doi: 10.4183/aeb.2019.69. PMID: 31149062.

214. Біловол ОМ, Ковальова ОМ, Попова СС, Тверетінов ОБ. Ожиріння в практиці кардіолога та ендокринолога. Тернопіль: Укрмедкнига; 2009. 618 с.

215. Abaci A, Catli G, Anik A, Kume T, Bober E. The relation of serum nesfatin-1 level with metabolic and clinical parameters in obese and healthy children. *Pediatr Diabetes*. 2013 May;14(3):189-95. doi: 10.1111/peidi.12009 PMID: 23346951.

216. Leivo-Korpela S, Lehtimäki L, Hämäläinen M, Vuolteenaho K, Kööbi L, Järvenpää R, et al. Adipokines NUCB2/nesfatin-1 and visfatin as novel inflammatory factors in chronic obstructive pulmonary disease. *Mediators Inflamm*. 2014;2014:232167. doi: 10.1155/2014/232167 PMID: 24891763.

217. Scotece M, Conde J, Abella V, López V, Lago F, Pino J, et al. NUCB2/nesfatin-1: a new adipokine expressed in human and murine chondrocytes with pro-inflammatory properties, an in vitro study. *J Orthop Res*. 2014 May;32(5):653-60. doi: 10.1002/jor.22585 PMID: 24464950.

218. Zhao Y, Ma X, Wang Q, Zhou Y, Zhang Y, Wu L, et al. Nesfatin-1 correlates with hypertension in overweight or obese Han Chinese population. *Clin Exp Hypertens*. 2015;37(1):51-6. doi: 10.3109/10641963.2014.897722 PMID: 24678977.

219. Sahin FK, Sahin SB, Ural UM, Cure MC, Senturk S, Tekin YB, et al. Nesfatin-1 and Vitamin D levels may be associated with systolic and diastolic blood pressure values and hearth rate in polycystic ovary syndrome. *Bosn J Basic Med Sci*. 2015 Jul 9;15(3):57-63. doi: 10.17305/bjbms.2015.432 PMID: 26295295.

220. Ковалева ОН, Ащеулова ТВ, Иванченко СВ, Гончарь АВ. Несфатин-1 и особенности липидного профиля у больных гипертонической болезнью, ассоциированной с ожирением и избыточной массой тела. *Научные ведомости БелГУ. Серия: Медицина*. 2016;(26):44-9.

Список публікацій здобувача:

Наукові праці, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації:

1. Кравчун П.Г., Шапаренко О.В. Оцінка метаболічних порушень у хворих на артеріальну гіпертензію в поєднанні з ожирінням за рівнем несфатину-1. *Український журнал медицини, біології та спорту*. 2018; Т.3, №2(11): 84–88. (Здобувачем проведено відбір хворих, статистичне опрацювання та аналіз отриманих результатів, оформлено статтю, підготовлено її до друку).

2. Кравчун П.Г., Шапаренко О.В. Ірисин як маркер інсулінорезистентності у хворих на артеріальну гіпертензію й ожиріння. *Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії*. 2018; Т. 18, вип. 1 (61): 68–70. (Здобувачем проведено відбір та клінічне обстеження хворих, статистичне опрацювання та аналіз отриманих результатів).

3. Oleksandr V. Shaparenko, Pavlo G. Kravchun, Pavlo P. Kravchun, Olga I. Kadykova. Nesfatin-1 role in remodeling of the left ventricle myocardium in patients with arterial hypertension and obesity. *Wiadomosci Lekarskie. Czasopismo Polskiego Towarzystwa Lekarskiego*. TOM LXXI, 2018, Nr 5: 1006-1009. (Здобувачем здійснено відбір тематичних хворих, проведено клініко-лабораторне та інструментальне дослідження, аналіз одержаного матеріалу, розроблено концепцію та дизайн дослідження, проведено аналіз та узагальнення отриманих даних, підготовлено статтю до друку).

4. О.В. Шапаренко, П.Г. Кравчун. Порівняльна оцінка ефективності різних типів антигіпертензивної терапії у хворих на артеріальну гіпертензію й ожиріння. *Буковинський медичний вісник*. 2018; Т.22, №2(86):118-128. (Здобувачем здійснено відбір тематичних хворих, проведено клініко-лабораторне та інструментальне дослідження, аналіз одержаного матеріалу, статистичну обробку даних, підготовку статті до друку).

5. O.V. Shaparenko, P.G. Kravchun, P.P. Kravchun, O.I. Kadykova, H.V.

Lisova. Evaluation of structural-functional changes of the left ventricular myocardium in patients with arterial hypertension and obesity by the level of irisin. *Запорозький медичинський журнал*. 2019; Т. 21, №1(112): 9–12. (Здобувачем проведено відбір та клінічне обстеження хворих, статистичне опрацювання та аналіз отриманих результатів, підготовлено статтю до друку).

6. O.V. Shaparenko, Kravchun P., Kadykova O., Narizhnaya A., Tabachenko O. Association of circulating adiponectin, resistin, irisin, nesfatin-1, apelin-12 and obestatin levels with hypertension and obesity. *GEORGIAN MEDICAL NEWS* No 7-8 (304-305) Июль-Август 2020: 43-48. (Здобувачем проведено відбір хворих, статистичне опрацювання та аналіз отриманих результатів, оформлено статтю, підготовлено її до друку).

7. О.В. Шапаренко. Роль гормонов жировой ткани в патогенезе артериальной гипертензии и ожирения. *Актуальные проблемы медицины: сборник научных статей Республиканской научно-практической конференции с международным участием, посвященной 30-летию Гомельского государственного медицинского университета* (Гомель, 12–13 ноября 2020 года) / И. О. Стома [и др.]. —Гомель: ГомГМУ, 2020. — Т. 5: 184-187

8. Спосіб оцінки структурно-функціональних пошкоджень серця у хворих з поєднаним перебігом артеріальної гіпертензії та ожиріння: пат. на винахід № 119204 Україна: МПК G01N 33/53 (2006.01). № u2018 00845; заяв. 30.01.2018; опубл. 10.05.2019, Бюл. № 9. 4 с. (Здобувачем запропоновано ідею, проведено клініко-інструментальне обстеження пацієнтів, аналіз та узагальнення результатів, сформульовано формулу винаходу, розроблено та оформлено заявку).

Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації:

9. Шапаренко О.В., Майорова М.В. Несфатин як маркер ускладненого перебігу гіпертонічної хвороби. Збірник тез міжвузівської конференції молодих вчених та студентів «Медицина III тисячоліття» (м. Харків, 22-24 січня 2018р.) Харків, 2018. С. 127. (Здобувачем проведено клініко-інструментальне дослідження, статистичну обробку даних, підготовку тез до друку).

10. Шапаренко О.В. Зміни ліпідного обміну у хворих на артеріальну гіпертензію у поєднанні з ожирінням. *Тези доповідей 87-ї науково-практичної конференції студентів та молодих вчених із міжнародною участю «Інновації в медицині»* (22-23 березня 2018 року, м. Івано-Франківськ), Івано-Франківськ, 2018, С. 115.

11. Шапаренко О.В., Майорова М.В. Аналіз ефективності моно- та двокомпонентної антигіпертензивної терапії в у хворих з коморбідним перебігом артеріальної гіпертензії та ожиріння. Матеріали науково-практична конференція «Реалії, пріоритети та перспективи внутрішньої медицини», присвячена 125-річчю кафедри пропедевтики внутрішньої медицини №1, основ біоетики та біобезпеки (Харків, Україна, 18 квітня 2018р.) Харків, 2018. С. 57-58. *(Здобувачем сформовано групи, проведено клінічне обстеження пацієнток, аналіз отриманих даних лабораторного дослідження, статистичну обробку даних, підготовлено тези до друку).*

12. Shaparenko O.V., Kravchun P.G. Nesfatinemia and insulin resistanse in patiants with arterial hypertension and obesity. *Тезисы VI Евразийского конгресса кардиологов* (г. Москва, 18-19 апреля 2018 г.) Москва (Россия), 2018, С.6-7. *(Здобувачем виконано клінічне обстеження пацієнтів, статистичну обробку отриманих даних, оформлення тез до друку).*

13. Шапаренко О.В. Патогенетичне значення ірисину у розвитку ожиріння у хворих на артеріальну гіпертензію. «Щорічні терапевтичні читання. Профілактика неінфекційних захворювань – пріоритет сучасної науки та практики»: Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю, (м. Харків, 20 квітня 2018 р.) Харків, 2018. С. 249.

14. Шапаренко О.В. Залученість несфатину-1 у патогенез артеріальної гіпертензії у хворих з ожирінням. *79-та Загальноуніверситетська конференція Студентів та Молодих вчених: матеріали наук.-практ. конф. з міжнародною участю* (м. Львів, 25-27 квітня 2018 р.) Львів, 2018. С. 106.

15. Шапаренко А.В. Влияние различных типов антигипертензивной терапии на адипокиновый обмен у больных с артериальной гипертензией и ожирением.

Медицинская наука: новые возможности: материалы XIII Международной науч.-практ. конф. молодых ученых и студентов (г. Душанбе, 27 апреля 2018 г.) Душанбе (Таджикистан), 2018. Р. Том 1. 116.

16. Шапаренко О.В., Кравчун П.Г. Зміни вуглеводного обміну у хворих на артеріальну гіпертензію в поєднанні з ожирінням. Медичні перспективи, 2018, том XXIII №2 ч. 1.: матеріали наук.-практ. конф. «Актуальні питання внутрішньої медицини» (м. Дніпро, 16-17 травня 2018р.) Дніпро, 2018. С. 130-131. (Здобувач здійснив аналіз показників вуглеводного обміну, підготовку тез до друку).

17. Шапаренко О.В. Вплив несфатину-1 на показники кардіогемодинаміки у хворих на артеріальну гіпертензію у поєднанні з ожирінням. «Профілактична медицина сьогодні: внесок молодих спеціалістів»: Матеріали науково-практичної конференції молодих вчених з міжнародною участю присвяченої 25-річному ювілею НАМН України та Дню науки (м. Харків, 24 травня 2018р.) Харків, 2018. С. 62.

18. Shaparenko O., Mayorova M. Carbohydrate exchange changes at the different types of antihypertensive therapy in patients with hypertension and obesity. *International Scientific Interdisciplinary Conference (ISIC) for medical students and young scientists*, abstract book (Kharkiv, 23-25 May 2018), Kharkiv, 2018. P.128. (Здобувач здійснив відбір тематичних хворих, провела оцінку антропометричних параметрів та показників вуглеводного обміну, їх порівняння, підготовку тез до друку).

19. Шапаренко О.В. Зміни кінцевого діастолічного об'єму лівого шлуночка залежно від рівня несфатину-1 у хворих з артеріальною гіпертензією та ожирінням. «Коморбідність: міждисциплінарні аспекти та сучасний пацієнт»: матеріали науково-практичної конференції, що присвячена 80-річчю кафедри пропедевтики внутрішньої медицини №2 та медсестринства ХНМУ (м. Харків, 27 вересня 2018 р.) Харків, 2018. С. 78-79.

20. Шапаренко О.В. Майорова М.В. Гендерні особливості залежності рівня несфатину-1 від ремоделювання міокарда лівого шлуночка. *Український*

кардіологічний журнал: матеріали XIX Національного конгресу кардіологів України (м. Київ, 26-28 вересня 2018 року) Київ, 2018. С. 36. (Здобувач здійснив відбір тематичних хворих, провів клініко-інструментальні дослідження, підготовку тез до друку).

21. Shaparenko O.V., Mayorova M.V. Nesfatin-1 value in development of obesity in patients with hypertension. *Український кардіологічний журнал: матеріали XIX Національного конгресу кардіологів України (м. Київ, 26-28 вересня 2018 року) Київ, 2018. С. 41. (Здобувачем виконано клінічне обстеження пацієнтів, статистичну обробку отриманих даних, оформлення тез до друку).*

22. Шапаренко А.В., Дунаева И.П., Ермак А.С., Майорова М.В. Роль несфатина-1 в развитии ожирения у пациентов с артериальной гипертензией. *Терапевтически вестник Узбекистана, № 3, 2018: Тезисы международного форума терапевтов «Инновационные методы диагностики и лечения в практике терапевта» (г. Ташкент, 13–14 ноября 2018 года), г. Ташкент, (Республика Узбекистан), 2018. С. 62. (Здобувачем проведено клініко-інструментальне дослідження, статистичну обробку даних, підготовку тез до друку).*

23. Shaparenko O.V. The comparative assessment of left atrium parameters in patients with hypertension and obesity depending on nesfatin-1 level. «*Ендокринна патологія у віковому аспекті*»: матеріали збірника тез науково-практичної конференції з міжнародною участю (м. Харків, 22-23 листопада 2018р.) Харків, 2018. С. 123-124.

24. Шапаренко О.В. Вплив рівня ірисину на показники кінцевого діастолічного об'єму лівого шлуночка у хворих на артеріальну гіпертензію з супутнім ожирінням. Збірник тез міжвузівської конференції молодих вчених та студентів «*Медицина III тисячоліття*» (м. Харків, 30-31 січня 2019р.) Харків, 2019. С. 160.

25. Шапаренко О.В. Оцінка змін кінцевого систолічного розміру міокарда лівого шлуночка за даними ехокардіографії в залежності від рівня ірисину. *Досягнення та перспективи експериментальної і клінічної ендокринології (Вісімнадцяті Данилевські читання): матеріали наук.-практ. конф. з міжнародною*

участю (м. Харків, 28 лютого – 1 березня 2019 р.) Харків, 2019. С. 137-138.

26. Ліха В.М., Шапаренко О.В. Вплив рівня ірисину на товщину задньої стінки лівого шлуночка за даними ехокардіографії у хворих на артеріальну гіпертензію у поєднанні з ожирінням. Тези доповідей 75-ї Всеукраїнської студентської наукової конференції «Medical students' conference in Poltava» (MEDSCOP 2019) (м. Полтава, 28-29 березня 2019) Полтава, 2019. С. 10. *(Здобувач здійснив відбір тематичних хворих, провів оцінку антропометричних параметрів та показників рівня ірисину та товщини задньої стінки лівого шлуночка за даними ехокардіографії, їх порівняння, підготовку тез до друку).*

27. Шапаренко О.В. Порівняльна оцінка рівня інсуліну при різних типах антигіпертензивної терапії у хворих на артеріальну гіпертензію й ожиріння. «Актуальні питання сучасної медицини»: тези доповідей XVI Міжнародної наукової конференції студентів, молодих вчених та спеціалістів (м. Харків, 28-29 березня 2019р.) Харків, 2019. С. 280-281.

28. Шапаренко О.В. Зв'язок несфатинемії та інсулінорезистентності у хворих на артеріальну гіпертензію у поєднанні з ожирінням. «Ювілейні терапевтичні читання. Клінічна та профілактична медицина: досвід та нові напрямки розвитку»: Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю, присвячені 100- річчю від дня народження академіка Л. Т. Малої, 11-12 квітня 2019 р. /за ред. Г.Д. Фадєєнко та ін. – Харків., 2019. – 332 с. С.271.

29. Шапаренко А.В. Влияние уровня несфатина-1 у пациентов с артериальной гипертонией и ожирением на фракцию выброса. *Терапевтически вестник Узбекистана, № 2, 2019.* Тезисы Республиканской Юбилейной научно-практической конференции «Инновационные подходы к диагностике и лечению терапевтических заболеваний» (1–2 мая 2019 г., г. Ташкент), г. Ташкент, (Республика Узбекистан), 2019. С.47.

30. Шапаренко А.В., Молотягин Д.Г. Особенности углеводного обмена у больных артериальной гипертензией в сочетании с ожирением. Сборник материалов I международной дистанционной научно-практической конференции студентов и молодых ученых «Future perspectives of science and education» (г.

Актобе, 16-17 мая 2019 года) Актобе (Республика Казахстан), 2019р. С. 29-30. *(Здобувач здійснив аналіз показників вуглеводного обміну у хворих з артеріальною гіпертензією та ожирінням, підготовку тез до друку).*

31. Shaparenko O. Changes of the end diastolic size of a myocardium of the left ventricle according to an echocardiography in patients with hypertension in combination with obesity depending on irisin level. *International Scientific Interdisciplinary Conference (ISIC) for medical students and young scientists*, abstract book (Kharkiv, 18-20 September 2019), Kharkiv, 2019. P.77-78.

32. Шапаренко О.В., Боровик К.М. Несфатинемія та інсулінорезистентність у хворих на артеріальну гіпертензію у поєднанні з ожирінням. «Новітні тенденції в діагностиці та лікуванні внутрішніх хвороб»: Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю, присвяченої 100-річчю від дня народження академіка Л. Т. Малої, 15 – 16 жовтня 2019 р. / за ред. О. М. Біловола та ін., – Харків., 2019. – 245 с. С. 214. *(Здобувач здійснив відбір тематичних хворих, провів оцінку антропометричних параметрів та показників рівня несфатину, підготовку тез до друку).*

33. Shaparenko O., Borovyk K. Assessment of changes of the end systolic size of a myocardium of the left ventricle according to an echocardiography in patients with hypertension in combination with obesity depending on irisin level. *Проблеми ендокринної патології: тези доповідей ІХ зїзду ендокринологів України, що присвячений 100-річному ювілею ДУ «Інститут проблем ендокринної патології ім. В.Я. Данилевського НАМН України»* (Харків, 19-22 листопада 2019р.) Харків, 2019. С. 291. *(Здобувачем проведено клініко-інструментальне дослідження, статистичну обробку даних, підготовку тез до друку).*

Наукові праці, які додатково відображають наукові результати дисертації:

34. Спосіб оцінки метаболічних порушень у хворих на артеріальну гіпертензію в поєднанні з ожирінням за рівнем несфатину-1: пат. на корисну модель № 125629 Україна: МПК G01N 33/50 (2006.01). № u2018 00844; заяв. 30.01.2018; опубл. 10.05.2018, Бюл. № 9. 4 с. *(Здобувачем запропоновано ідею,*

проведено клініко-інструментальне обстеження пацієнтів, аналіз та узагальнення результатів, розроблено й оформлено заявку).

35. Спосіб оцінки ремоделювання міокарда у хворих на артеріальну гіпертензію в поєднанні з ожирінням за рівнями несфатину-1 та ірисину: пат. на корисну модель № 126622 Україна: МПК (2008.01) G01N 33/00 G01N 33/50 (2006.01). № u2018 01166; заяв. 07.02.2018; опубл. 25.06.2018, Бюл. № 12. 4 с. *(Здобувачем проведено обстеження хворих, аналіз даних, розробку формули корисної моделі, підготовка опису корисної моделі для експертизи).*

36. Спосіб прогнозування прогресування інсулінорезистентності у хворих на артеріальну гіпертензію в поєднанні з ожирінням за рівнем ірисину: пат. на корисну модель № 125189 Україна: МПК G01N 33/50 (2006.01) G01N 33/53 (2006.01). № u2018 00897; заяв. 31.01.2018; опубл. 25.04.2018, Бюл. № 8. 4 с. *(Здобувачем проведено обстеження хворих, аналіз даних, розроблена формули корисної моделі, підготовку опису корисної моделі для експертизи).*

Відомості про апробацію результатів дисертації

1. Міжвузівська конференція молодих вчених та студентів «Медицина III тисячоліття» (м. Харків, 22-24 січня 2018р.) – публікація тез.
2. 87-а науково-практична конференція студентів та молодих вчених із міжнародною участю «Інновації в медицині» (м. Івано-Франківськ, 22-23 березня 2018р.) – публікація тез.
3. Науково-практична конференція «Реалії, пріоритети та перспективи внутрішньої медицини», присвячена 125-річчю кафедри пропедевтики внутрішньої медицини №1, основ біоетики та біобезпеки (м.Харків, 18 квітня 2018р.). – публікація тез.
4. VI Евразийский конгресс кардиологов (г. Москва, Россия, 18-19 апреля 2018 г.); Науково-практична конференція з міжнародною участю “Щорічні терапевтичні читання. Профілактика неінфекційних захворювань – пріоритет сучасної науки та практики” (м. Харків, 20 квітня 2018 р.) – публікація тез.
5. 79-та Загальноуніверситетська конференція Студентів та Молодих вчених (м. Львів, 25-27 квітня 2018 р.) – публікація тез.
6. XIII Международная науч.-практ. конф. молодых ученых и студентов (г. Душанбе, Таджикистан, 27 апреля 2018 г.) – публікація тез.
7. Республиканская Юбилейная научно-практическая конференция «Инновационные подходы к диагностике и лечению терапевтических заболеваний» (Ташкент, Республика Узбекистан, 1–2 мая 2018 г) – публікація тез.
8. Наук.-практ. конф. «Актуальні питання внутрішньої медицини» (м. Дніпро, 16-17 травня 2018р.) – публікація тез.
9. 13th Bialystok International Medical Congress. 17-19 May 2018, Bialystok, Poland – стендова доповідь.
10. 11th International Scientific Interdisciplinary Conference (ISIC) for medical students and young scientists (Kharkiv, 23-25 May 2018) – публікація тез.
11. Науково-практична конференція молодих вчених з міжнародною участю присвяченої 25-річному ювілею НАМН України та Дню науки

«Профілактична медицина сьогодні: внесок молодих спеціалістів» (м. Харків, 24 травня 2018р.) – публікація тез.

12. Науково-практична конференція, що присвячена 80-річчю кафедри пропедевтики внутрішньої медицини №2 та медсестринства ХНМУ «Коморбідність: міждисциплінарні аспекти та сучасний пацієнт» (м. Харків, 27 вересня 2018 р.) – публікація тез.

13. XIX Національний конгрес кардіологів України (м. Київ, 26-28 вересня 2018 року); Международный форум терапевтов «Инновационные методы диагностики и лечения в практике терапевта», (г. Ташкент, Республика Узбекистан, 13–14 ноября 2018 года) – публікація тез.

14. Науково-практична конференція з міжнародною участю «Ендокринна патологія у віковому аспекті» (м. Харків, 22-23 листопада 2018р.) – публікація тез.

15. Міжвузівська конференція молодих вчених та студентів «Медицина III тисячоліття» (м. Харків, 29-31 січня 2019р.) – публікація тез.

16. Досягнення та перспективи експериментальної і клінічної ендокринології (Вісімнадцяті Данилевські читання): наук.-практ. конф. з міжнародною участю (м. Харків, 28 лютого – 1 березня 2019 р.) – стендова доповідь та публікація тез.

17. 75-а Всеукраїнська студентська наукова конференція «Medical students' conference in Poltava» (MEDSCOP 2019) (м. Полтава, 28-29 березня 2019) – усна доповідь та публікація тез.

18. XVI Міжнародна наукова конференція студентів, молодих вчених та спеціалістів "Актуальні питання сучасної медицини" (м. Харків, 28-29 березня 2019р.) – публікація тез.

19. Науково-практична конференція з міжнародною участю, присвячена 100-річчю від дня народження академіка Л.Т. Малої (Харків, 11-12 квітня 2019 року) – стендова доповідь та публікація тез.

20. I международная дистанционная научно-практическая конференция студентов и молодых ученых «Future perspectives of science and education» (г. Актобе (Республика Казахстан), 16-17 мая 2019 года) – публікація тез.

21. 12th International Scientific Interdisciplinary Conference (ISIC) for medical students and young scientists (Kharkiv, 18-20 September 2019) – стендова доповідь та публікація тез.

22. IX зїзд ендокринологів України, що присвячений 100-річному ювілею ДУ «Інститут проблем ендокринної патології ім. В.Я. Данилевського НАМН України» (Харків, 19-22 листопада 2019р.) – стендова доповідь та публікація тез.

23. Міжвузівська конференція молодих вчених та студентів «Медицина третього тисячоліття» (Харків – 20-22 січня 2020р.) – публікація тез.